

Entwicklung kooperativer Ti/Cr-Systeme zur Umprogrammierung von Borhydriden als Elektron- und H-Atom-Transferreagenzien

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. Nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Michael Heinz

aus Adenau

Bonn

2024

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

Gutachter / Betreuer: Prof. Dr. *Andreas Gansäuer*
Gutachter: Prof. Dr. *Sigurd Höger*
Tag der Promotion: 13.08.2024
Erscheinungsjahr: 2024

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2020 bis Mai 2024 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Leitung von Prof. Dr. *Andreas Gansäuer* angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- I. **Coupling Ti- and Cr-Catalysis in a Reaction Network for the Reprogramming of $[\text{BH}_4]^-$ as ET- and HAT-Reagent for Radical Chemistry**, M. Heinz, G. Weiss, G. Shizgal, A. Panfilova, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202308680; *Angew. Chem.* **2023**, 135, e202308680.

Für meine Familie.

In dieser Arbeit werden verschiedene chemische Strukturen hervorgehoben und aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit vollem Namen, sondern durch folgende Kürzel beschrieben:

- A** *Anti-Markovnikov*-Alkohole
- B** Nebenprodukte der Synthese von *anti-Markovnikov*-Alkoholen
- C** Zyklisierungsprodukte
- D** DINEO-Produkte
- E** Epoxide
- I** Strukturen einleitender Beispiele
- S** Sulfonamide

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Nachhaltigkeit.....	1
1.2	Katalyse als Schlüssel zur Nachhaltigkeit	5
1.3	Radikalische Reaktionen in der organischen Chemie	14
1.4	Diolstrukturen – Unverzichtbare Wirkstoffmotive.....	37
1.5	Kopplung von Titan(III)-katalysierter Epoxidöffnung und Chrom- katalysierter H-Atom-Übertragung.....	58
2	Kooperative Ti-/Cr-Katalyse zur Umprogrammierung von Borhydriden als Elektron- und HAT-Reagenzien	72
2.1	Motivation und Zielsetzung	72
2.2	Borhydride als H-Atom-Donoren und Reduktionsmittel.....	73
2.3	Aufklärung des Mechanismus.....	75
2.4	Optimierung der Reaktionsbedingungen	78
2.5	Anwendung des Katalysesystems zur Epoxidöffnung.....	90
2.6	Anwendung der kooperativen Ti/Cr-Katalyse in REOs.....	93
2.7	Anwendung des kooperativen Ti/Cr-Systems zur Knüpfung von C-C- Bindungen	114
2.8	Synthese der Katalysatoren und Substrate.....	125
2.9	Zusammenfassung und Ausblick	133
3	Synthese von 1,3-Diol-integrierten Neopentylzentren	140
3.1	Motivation und Zielsetzung	140
3.2	Mechanismus der Ti ^{III} -katalysierten <i>Giese</i> -Reaktion.....	141
3.3	Optimierung der Reaktionsbedingungen	144
3.4	Synthese diastereomerenreiner DINEO-Zyklen	148
3.5	Synthese enantiomerenreiner DINEO-Zyklen.....	151
3.6	Synthese des Katalysators, der Substrate und der Acrylate	153
3.7	Zusammenfassung und Ausblick	157

4	Experimenteller Teil	160
4.1	Materialien und Arbeitsmethoden.....	160
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	164
4.3	Synthese der Epoxide.....	173
4.4	Synthese der Produkte	229
4.5	Synthese der DINEO-Produkte.....	256
4.6	Katalysatorsynthese	265
4.7	Synthese von Additiven und Reagenzien.....	272
4.8	Substrate im Überblick	275
4.9	Produkte im Überblick	277
5	Literatur	281
6	Anhang	311
6.1	Abbildungsverzeichnis	311
6.2	Schemataverzeichnis.....	312
6.3	Tabellenverzeichnis	314
6.4	Abkürzungsverzeichnis	315
6.5	Publikationen.....	319
7	Danksagung	320
8	Kurzzusammenfassung	321

1 Einleitung

1.1 Nachhaltigkeit

Spätestens seit Beginn des 21. Jahrhunderts werden politische Debatten und öffentliche Berichterstattungen besonders durch ein zentrales Thema geprägt: der Klimawandel. Zweifellos ist die Freisetzung von Treibhausgasen, die vor allem durch Verwendung fossiler Brennstoffe entstehen, umweltschädigend.^[1] Dennoch scheint eine moderne Gesellschaft ohne den gesicherten Zugang zu einer effizienten Energieversorgung, welcher unter anderem zur Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung in Krankenhäusern^[1] notwendig ist, nicht die derzeitigen Lebensstandards und Lebensqualitäten erhalten zu können. Durch die stetig wachsende Weltbevölkerung und die steigende Energienachfrage^[2-4] werden aktuelle Umweltprobleme wie die Erderwärmung, die Verschmutzung von Hydro- und Atmosphäre, die Beschädigung der Ozonschicht oder der Anstieg des Meeresspiegels und deren gravierende Auswirkungen verschärft.^[1] Besonders Industriestaaten, deren Energieversorgung von fossilen Brennstoffen abhängt,^[1, 2] tragen maßgeblich zu diesen anthropogenen Problemen bei. Es wird bereits vermutet, dass sich die Menschheit kurz vor einem Kipppunkt befindet, auf den dramatische Konsequenzen folgen.^[5] Dennoch wird neben zunehmenden Umweltschäden auch für die nähere Zukunft eine Dominanz fossiler Brennstoffe prognostiziert.^[4] Da diese allerdings immer seltener und teurer werden,^[6] besteht ein großes Interesse an der Suche nach nachhaltigeren Ressourcen.

Auch abseits politischer Regulierungen und ökonomischer Anreize ist ein immer größer werdendes Bestreben erkennbar, Verantwortung für die Auswirkungen der Treibhausgase auf den Planeten zu übernehmen.^[2, 3] Neben einer erhöhten Energieeffizienz, einer Reduktion des Konsums, einer Substitution kritischer Materialien, diverser Recyclingmöglichkeiten und einer effizienteren Energiespeicherung^[1, 4] wird die Verwendung nachhaltiger Energiequellen als Lösung für umweltbezogene Probleme untersucht.^[6, 7] Zu diesen zählen vor allem Solarkraft, Wasserkraft, Windkraft und Geothermalenergie,^[1] da deren Vorkommen nicht verbraucht werden. Um Treibhausgasemissionen signifikant zu verringern und die Abhängigkeit von fossilen Brennstoffen und Atomkraft^[2] zu durchbrechen, ist es jedoch unabdingbar, weltweit einen effizienten und zuverlässigen Zugang zu diesen nachhaltigen Energiequellen zu gewährleisten.^[1, 4]

1.1.1 Das Konzept der nachhaltigen Energie

Das Konzept der nachhaltigen Energie lässt sich zwar nicht eindeutig definieren, jedoch sind verschiedene Komponenten des Prinzips identifizierbar. Selbstverständlich muss die Nutzung erneuerbarer Energien langfristig verfügbar und umweltverträglich sein. Zudem muss die Produktion nachhaltiger Energie wirtschaftlich erstrebenswert sein, gleichzeitig darf sie aber

nicht als Luxusgut gehandelt werden. Überzeugend sind insbesondere die vielfältigen Vorteile der Integration nachhaltiger Alternativen. Das Auftreten gravierender Sicherheitsprobleme der derzeitigen Energiegewinnung, wie sie z.B. 2011 im Atomkraftwerk in Fukushima^[4] gemeldet wurden, ist unwahrscheinlich.^[6] Zudem lässt sich eine starke Abhängigkeit von fossilen Brennstoffen sowie von deren Lieferanten vermeiden.^[6, 8] Nichtsdestotrotz muss auch die Abhängigkeit von Jahreszeiten und Wetterbedingungen^[4] und somit die diskontinuierliche Produktion (z.B. geringe Effizienz von Solarenergie im Winter) berücksichtigt werden.^[6]

Selbst wenn alle Komponenten dieses Konzepts erfüllt werden, bleibt zu beachten, dass auch der Ausbau nachhaltiger Energiequellen kritisch sein kann. Ein Beispiel dafür ist der politische Konflikt zwischen Tadschikistan und Usbekistan um den Bau eines Wasserkraftwerks am Fluss *Wachs*. Zwar ist der Ausbau von Wasserkraft zweifelsfrei kompatibel mit dem Prinzip der nachhaltigen Energie, allerdings hat der Aufbau eines Damms in Tadschikistan einen verringerten Zugang zu Wasser in Usbekistan zur Folge.^[4] Dieses politische Hindernis lässt sich auf nahezu alle Regionen übertragen, in denen Wasserknappheit herrscht.

1.1.2 Nachhaltigkeit in der chemischen Industrie

Die chemische Industrie stellt in Deutschland einen der größten, aber auch einen der energieintensivsten Wirtschaftszweige dar.^[8] In der Öffentlichkeit wird sie zudem durch die starke Belastung der Hydro- und Atmosphäre als Hauptverursacher von Umweltproblemen und Sicherheitsrisiken kontrovers diskutiert. Andererseits wird auch der unschätzbare wertvolle Beitrag chemischer Produkte zur Aufrechterhaltung des modernen Lebensstils wahrgenommen, sodass die chemische Industrie häufig als „notwendiges Übel“ bezeichnet wird.^[9, 10] Durch die hohe Importabhängigkeit von fossilen Energierohstoffen und die daraus resultierenden konstant hohen Preise von Strom und Gas werden in Deutschland nach der Energiekrise bereits massive Wettbewerbsnachteile beobachtet,^[8] da organische Chemikalien beinahe ausschließlich aus Erdöl gewonnen werden.^[11] Damit ist neben dem äußerst schlechten Images der chemischen Industrie ein erhebliches Kostenargument zur Erforschung alternativer Rohstoffe hinzugekommen. Dieses Umdenken und Streben nach ökologisch unbedenklichen Energieressourcen macht sich bereits in einem überdurchschnittlich hohen Anteil an erneuerbaren Energien und in einer stetig sinkenden Treibhausgasemission in Deutschland bemerkbar.^[8]

Neben dem Ausbau nachhaltiger Energieressourcen ist für die chemische Industrie vor allem die Entwicklung von ressourcenschonenden und energieeffizienten Verfahren von höchster Bedeutung. Auch die überlebenswichtigen Sektoren der Lebensmittel- und Pharmaindustrie sind von diesen Verfahren abhängig. Eine nachhaltige Gesellschaft, die die Bedürfnisse der aktuellen Generation erfüllt, ohne Bedürfnisse künftiger Generationen zu gefährden, soll gewährleistet werden.^[10]

1.1.3 Das Modell der *Grünen Chemie*

Ein neuer Ansatz, der soziale, ökonomische und auch ökologische Aspekte der Nachhaltigkeit berücksichtigt,^[12] wurde im Jahr 1996 vom US-amerikanischen Chemiker *Paul Anastas* vorgestellt.^[13, 14] Mit seinen *12 Prinzipien der Grünen Chemie*^[15] stellte er ein Konzept vor, welches weit über die simple Reduktion von Abfallprodukten hinausgeht und auf alle Stufen der Produktentwicklung angewandt werden soll.^[12] Ein Ausschnitt der Hauptsäulen dieses Prinzips soll im Folgenden vorgestellt werden.^[16]

- (1) Abfallvermeidung statt Abfallbehandlung.
- (2) Design von Synthesen mit einer möglichst hohen Atomökonomie.
- (3) Minimierung des Energieaufwands.
- (4) Verwendung erneuerbarer Rohstoffe.
- (5) Vermeidung toxischer oder umweltgefährdender Substanzen.
- (6) Verwendung von Katalysatoren statt stöchiometrischer Reagenzien.

Grüne Chemie wird demnach als Design von chemischen Produkten und Prozessen definiert, das die Verwendung von gefährlichen Substanzen verringert oder gar vermeidet. Der Begriff *gefährliche Substanz* inkludiert hierbei physikalische, toxikologische und auch globale Gefährdungen.^[14] Neben der Vermeidung von Abfallprodukten, der Minimierung des Energieaufwands, der Erforschung erneuerbarer Energiequellen, der Verwendung umweltverträglicher Lösungsmittel und der Vermeidung oder Substitution von Gefahrstoffen stellt insbesondere die Katalyse mit einer hohen Atomökonomie den Grundpfeiler^[17] der *Prinzipien der Grünen Chemie* dar.^[12, 15, 18]

Katalysatoren ermöglichen unter anderem hohe Selektivitäten in chemischen Reaktionen, wodurch weniger Nebenprodukte gebildet werden. Zudem werden verringerte Reaktionszeiten und eine Minimierung des Energieaufwands begünstigt, ohne gleichzeitig auf stöchiometrische Reagenzien zurückgreifen zu müssen.^[15, 18] Dabei vermitteln Katalysatoren die gleiche chemische Transformation mehrmals und gehen nach Entstehung des Produkts unverändert aus der Reaktion hervor, anstatt direkt nach Durchlaufen einer Reaktionssequenz als Nebenprodukt anzufallen. Dies lässt sich nicht zuletzt durch die Arbeiten von *Sharpless*,^[19] *Noyori*^[20] und *Knowles*^[21] auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse belegen, in denen viele Ziele der *Grünen Chemie* berücksichtigt werden. Aufgrund dieser Forschungen wurde den Wissenschaftlern 2001 der Nobelpreis verliehen. Auch *Chauvin*,^[22] *Grubbs*^[23] und *Schrock*^[24] konnten durch ihre Arbeiten zu Metathese-Reaktionen den hohen Wert der Katalyse für die *Grüne Chemie* nachweisen.

1.1.4 Die ideale Synthese

Auf dem Konzept der *Grünen Chemie* basiert auch die Idee einer idealen Synthese. Auch hier stehen die Vermeidung von Abfallprodukten, die Verringerung der Energieintensität, die Substitution gesundheits- und umweltbelastender Chemikalien sowie die Verwendung erneuerbarer Energien im Mittelpunkt. Zusätzlich müssen die in **Abbildung 1** beschriebenen Kriterien der quantitativen Ausbeute und der hohen Atomökonomie bei einem einzigen Reaktionsschritt erfüllt werden, um eine perfekte Synthese zu erhalten.^[9] Um eine hohe Atomökonomie zu gewährleisten, muss die Anzahl der Substratome, die im Produkt vorhanden sind, möglichst hoch sein. Besonders Katalysen, bei denen mehrere Bausteine kombiniert werden, ohne Nebenprodukte zu generieren, weisen daher einen hohen Grad an Atomökonomie auf.^[25, 26]

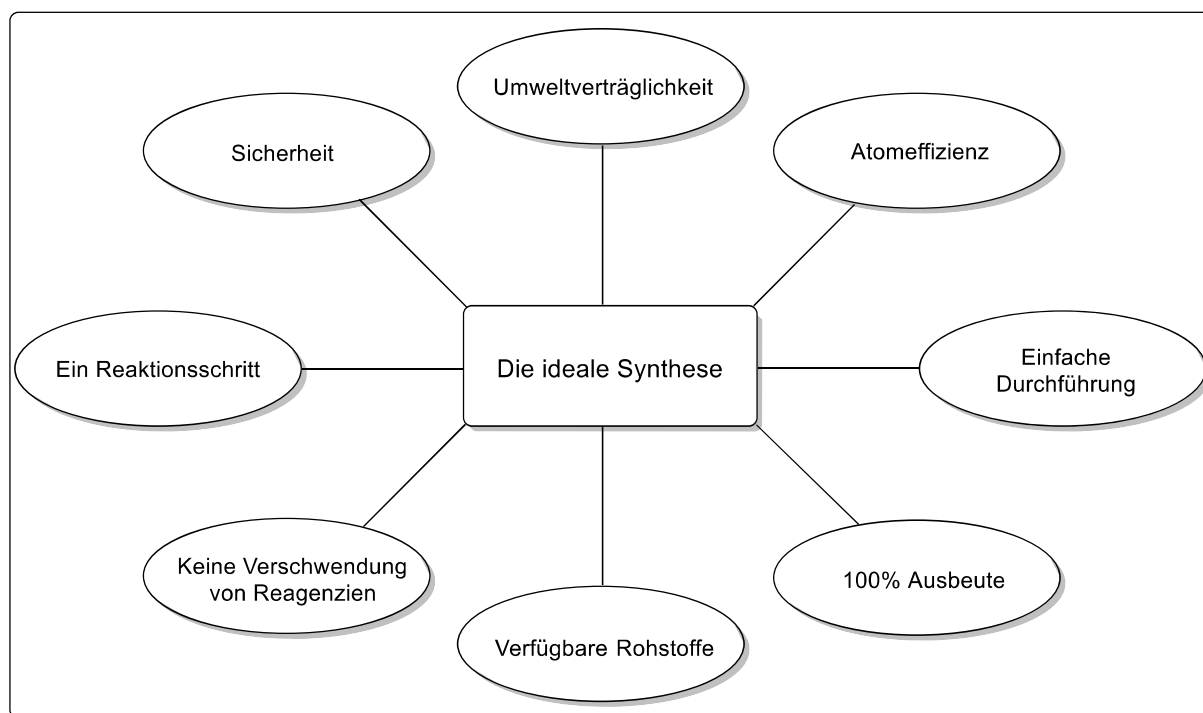


Abbildung 1: Die ideale Synthese.^[9]

Letztendlich stellt die Entwicklung nachhaltiger Prozesse eine große Herausforderung für jeden Chemiker dar, denn es bedarf einer vorsichtigen Planung auf molekularem Level.^[27] Gleichzeitig besteht durch solche Prozesse die Möglichkeit, verschiedene Probleme der Menschheit zu lösen.^[9, 15] Besonders durch das wachsende öffentliche Interesse an einer grüneren Chemie wird ein Streben nach kontinuierlicher Verbesserung angeregt, sodass Ziele des Umweltschutzes, der Gesellschaft und der Wirtschaft synergetisch erfüllt werden können.^[9, 12] Nicht umsonst existiert bereits die doppelte Konnotation des Wortes „Grün“ im ökonomischen und ökologischen Zusammenhang. Einerseits beschreibt es die Umwelt, andererseits wird es mit der Farbe des US-Dollars in Verbindung gebracht,^[26] was den

wirtschaftlichen Anreiz an nachhaltigen Prozessen verdeutlichen soll. Neben dem ökonomischen Nutzen sind außerdem der zunehmende gesellschaftliche Druck und die verschärfte staatliche Gesetzgebung Grund dafür, dass sich die *Grüne Chemie* schnell zu einem international höchst anerkannten Forschungsgebiet entwickelt hat.^[10, 17]

1.2 Katalyse als Schlüssel zur Nachhaltigkeit

Da atomökonomische Katalysen sowohl die Generierung von Abfallprodukten vermeiden als auch die Verwendung von Ressourcen optimieren können, werden sie häufig als Schlüssel zur Nachhaltigkeit angesehen.^[10, 28] Es scheint daher wenig überraschend zu sein, dass ca. 90% aller chemischen Prozesse katalysiert ablaufen.^[29] Das prominenteste Beispiel eines katalytisch durchgeführten Industrieprozesses ist sicherlich das *Haber-Bosch-Verfahren*. Unter Verwendung eines Eisenkatalysators kann dabei Ammoniak aus Stickstoff und Wasserstoff synthetisiert werden, welches für die Produktion künstlicher Düngemittel notwendig ist und somit eine Voraussetzung für die Ernährung der Weltbevölkerung darstellt.^[29–31] Auf Basis der Pionierarbeiten von *Haber*^[32] und der technischen Umsetzung von *Bosch* konnte BASF das Verfahren durch eine einzigartige Katalysatorsynthese^[33] modernisieren, sodass bis heute der Großteil aller Düngemittel über diesen Prozess hergestellt wird. Ohne dieses katalytische Verfahren wäre die Existenz der heutigen Gesellschaft nicht mehr vorstellbar.

Prinzipiell lassen sich Katalysen in drei Kategorien einteilen: homogene Katalysen, heterogene Katalysen und Biokatalysen. Bei heterogenen Katalysen befinden sich Katalysator und Substrat in unterschiedlichen Phasen. Bei der Biokatalyse besteht der Katalysator aus einem Enzym. Hierbei grenzt sich dieses Feld über die Natur des Katalysators ab und nicht über die Art der Reaktionsführung. Die für diese Arbeit wichtigste Kategorie ist jedoch die homogene Katalyse. Hierbei befindet sich der Katalysator in der gleichen Phase wie Substrat und Produkt.^[10, 29, 34] Katalysen werden bereits seit über tausend Jahren durchgeführt, wie etwa zur Produktion von Wein, Bier und Käse.^[35] Nichtsdestotrotz sind bis heute noch viele grundlegende Fragen auf dem Forschungsgebiet der Katalyse ungeklärt.^[29]

1.2.1 Der katalytische Effekt

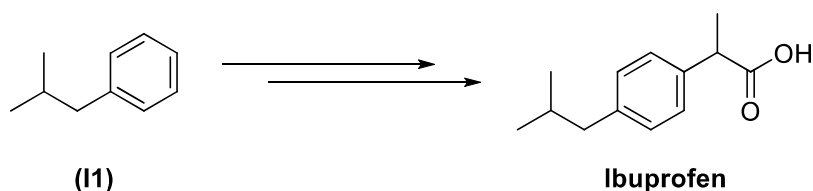
Die Definition eines Katalysators änderte sich im Laufe der Zeit mehrfach. Letztlich etablierte sich aber die Beschreibung des Nobelpreisträgers *Ostwald*, wonach ein Katalysator ein Stoff ist, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne dabei selbst verbraucht zu werden und ohne die thermodynamische Lage des Gleichgewichts zu verändern.^[29] Dabei verringert ein Katalysator die Aktivierungsenergie einer Reaktion, indem ein kinetisch günstigerer Reaktionspfad eröffnet wird. Folglich kann die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht

bzw. eine Reaktion überhaupt erst ermöglicht werden.^[29] Auch wenn diese Definition mit heutigem Wissen an manchen Stellen unzureichend erscheint, umfasst sie dennoch die wesentlichen Aspekte. Um der Forderung nach Nachhaltigkeit und einem ökologischeren Ressourcenmanagement gerecht werden zu können, müssen klassische Syntheserouten, die oftmals auf stöchiometrischen Reagenzien basieren und viel Abfall generieren, durch nachhaltige Katalysen ersetzt werden. Häufig lassen sich chemische Transformationen hierdurch sogar wesentlich energieeffizienter durchführen.^[28]

1.2.2 Großtechnische Anwendung katalytischer Verfahren

Die Vorzüge nachhaltiger Katalysen lassen sich am Beispiel des weltweit bekannten Schmerzmittels Ibuprofen beschreiben. Die Herstellung von Ibuprofen ausgehend von Isobutylbenzol (**I1**) beruht auf einer ursprünglich sechsstufigen Syntheseroute, bei der bereits bei der Herstellung des ersten Zwischenprodukts überstöchiometrische Mengen AlCl_3 in einer *Friedel-Crafts*-Acylierung verwendet werden. Folglich kann im Gesamtprozess der *Boots* Route lediglich eine Atomökonomie von maximal 40% erreicht werden, wodurch weniger als die Hälfte der Atome in das Produkt inkorporiert werden. Die Entstehung bedenklicher Nebenprodukte und die Verwendung gefährlicher Reagenzien kann dabei ebenfalls nicht vermieden werden. Diese Syntheseroute kann unter optimierten Reaktionsbedingungen und durch Verwendung recycelbarer Reagenzien auf drei Stufen verkürzt und auf eine Atomökonomie von bis zu 99% erhöht werden. Dabei wird durch Verwendung von Katalysen in der moderneren Reaktionssequenz von *Boots* und *Hoechst Celanese* (*BHC* Route) eine nahezu abfallfreie und ressourcenschonende Alternative ermöglicht.^[9, 10, 28] Im Sinne der *Grünen Chemie* und aus wirtschaftlichen Gründen stellt dieses Verfahren eine elegante Modifizierung dar. Dies wird in **Tabelle 1** gezeigt.

Tabelle 1: Vergleich der Ibuprofen-Synthesen.^[9, 10]



Boots Route	BHC Route
• 6 Reaktionsschritte	• 3 Reaktionsschritte
• stöchiometrische Reagenzien	• Verwendung von Katalysatoren
• hohe Abfallerzeugung	• Vermeidung von Nebenprodukten
• Verwendung bedenklicher Reagenzien	• Verwendung recycelbarer Reagenzien
• 40 % Atomökonomie	• bis zu 99% Atomökonomie

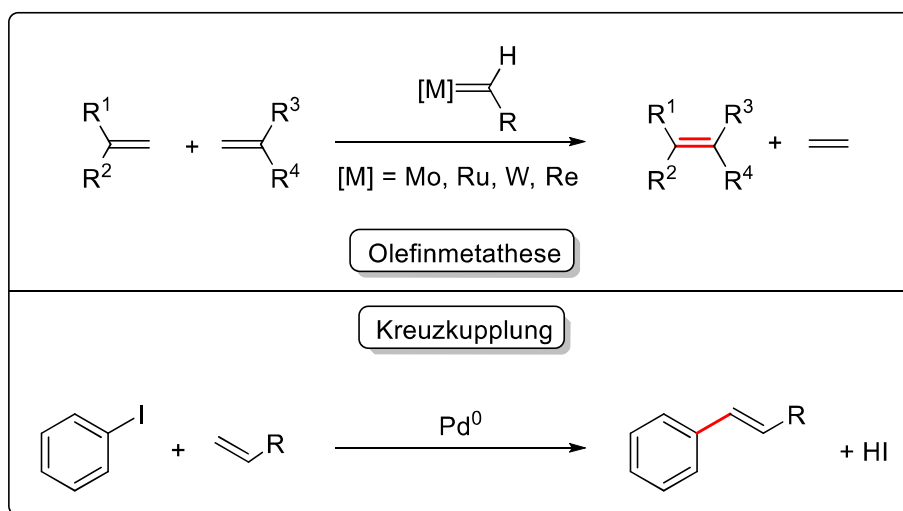
Weitere Beispiele für die Verwendung von Katalysatoren in großtechnischen Prozessen gibt es in der heutigen Zeit viele.^[35] Im bereits beschriebenen *Haber-Bosch-Prozess*^[29–31] wird ein Eisenkatalysator verwendet und die Schwefelsäureherstellung beruht auf einem vanadiumkatalysierten Verfahren.^[36] Hydrierungen basieren in der modernen Chemie zumeist auf Katalysatoren der Elemente Nickel,^[37] Ruthenium,^[38] Rhodium,^[39] Palladium^[40] oder Iridium.^[41] Außerdem können Platinkatalysatoren in der Salpetersäureproduktion^[42] sowie in Brennstoffzellen^[43] eingesetzt werden. Häufig bestehen Übergangsmetallkatalysatoren aus einem Komplex aus einem teuren Edelmetall und einem noch teureren Liganden.^[44] Da das Vorkommen dieser scheinbar unersetzbaren Übergangsmetalle auf der Erde aber zunehmend schwindet, wird im Sinne der *Grünen Chemie* auch hier nach nachhaltigeren Alternativen gesucht. Da Vanadium, Nickel, Ruthenium, Rhodium, Palladium oder Iridium sehr selten und teilweise toxisch sind,^[45] werden mittlerweile verschiedene Systeme entwickelt, die auf den weniger bedenklichen und häufig vorkommenden Elementen Eisen oder Titan beruhen.^[46] Titankatalysatoren sind durch die einzigartigen Eigenschaften des Ti^{III}/Ti^{IV}-Redoxpaares bekannt, welches sich optimal für Ein-Elektron-Transferschritte in der Radikalchemie eignet.^[47] Eisenkatalysatoren werden in der heutigen Zeit vorwiegend in Kreuzkupplungsreaktionen verwendet, wodurch auf Basis eines physiologisch unbedenklichen und verfügbaren Metalls C-C-Bindungen geknüpft werden können.^[48]

1.2.3 Katalytische C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen

In der organischen Chemie sind Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen äußerst wichtig, da diese den Grundbaustein aller organischen Verbindungen bilden. Nicht umsonst wurden die Forschungen zu Metathese-Reaktionen von *Chauvin*,^[22] *Grubbs*^[23] und *Schrock*^[24] mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Auch die übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen von *Heck*,^[49–51] *Negishi*^[52] und *Suzuki*^[53] dienen dem wirkungsvollen Aufbau dieser C-C-Bindungen. Beide Reaktionstypen haben sowohl in der Forschung als auch in der Industrie große Aufmerksamkeit erlangt und zählen in der heutigen Zeit zu den wichtigsten Transformationen der organischen Chemie. **Schema 1** stellt die beiden Systeme vereinfacht vor.

Wie viele katalytische Verfahren wurde die Methode der Olefinmetathese durch Zufall entdeckt.^[54] Der Begriff *Metathese* stammt ursprünglich aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie *Umstellung*. Erstmals wurde diese Bezeichnung 1967 von *Calderon*^[55] eingeführt, wobei der Reaktionstyp jedoch bereits deutlich früher entdeckt wurde.^[56] Im chemischen Sinne wird hierbei der Austausch von Teilstrukturen eines Moleküls beschrieben, was in Bezug auf Olefinmetathesen den Austausch von Alkylidengruppen widerspiegelt. Olefinmetathesen werden im industriellen Maßstab in der Petrochemie, in der Oleochemie, in der Polymerchemie und zur Synthese von Spezialchemikalien verwendet und sind dabei besonders durch die

Möglichkeit zur drastischen Kürzung mehrstufiger Prozesse beliebt.^[56] Besonders hervorzuheben ist die Anwendung im *OCT*-Prozess (engl. Olefins Conversion Technology) und im *SHOP*-Prozess (engl. Shell Higher Olefin Process), die elementar für die heutige Petrochemie sind. Auch Ringschlüsse können über dieses Verfahren durchgeführt werden. Durch intramolekulare Verknüpfung zweier endständiger Olefine (engl. Ring Closing Metathesis, RCM) können Makrozyklen besonders effizient synthetisiert werden.^[57]



Schema 1: Olefinmetathese^[22–24] und Kreuzkupplung^[49–53] im Vergleich.

Als Katalysatoren der Olefinmetathese dienen Übergangsmetallcarbene (M = Mo, Ru, W, Re). Zwar basiert die Olefinmetathese auf teilweise seltenen Übergangsmetallkomplexen und die Atomökonomie ist durch die Entstehung des Nebenprodukts Ethen minimal eingeschränkt, dennoch ist der Beitrag dieses Verfahrens zu einer grüneren Chemie im Vergleich zu vorherigen Methoden immens.^[57] Die bekanntesten Katalysatoren der Olefinmetathese sind in **Abbildung 2** dargestellt.

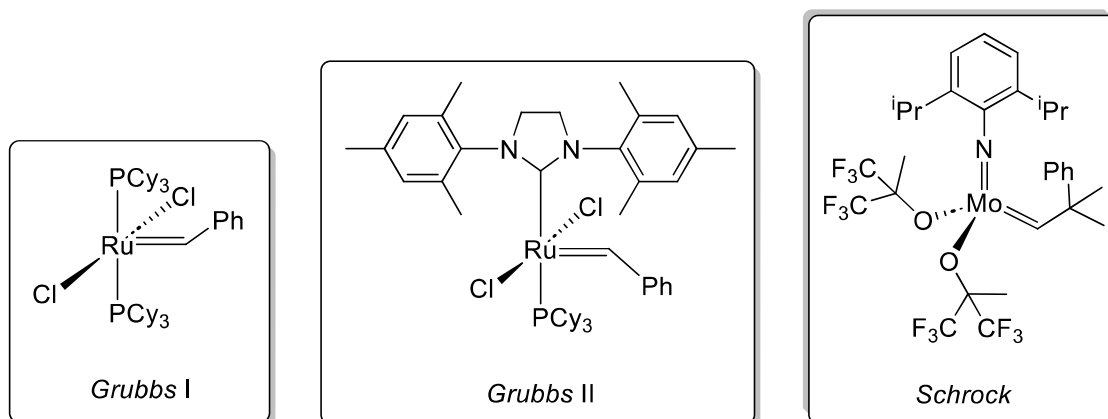
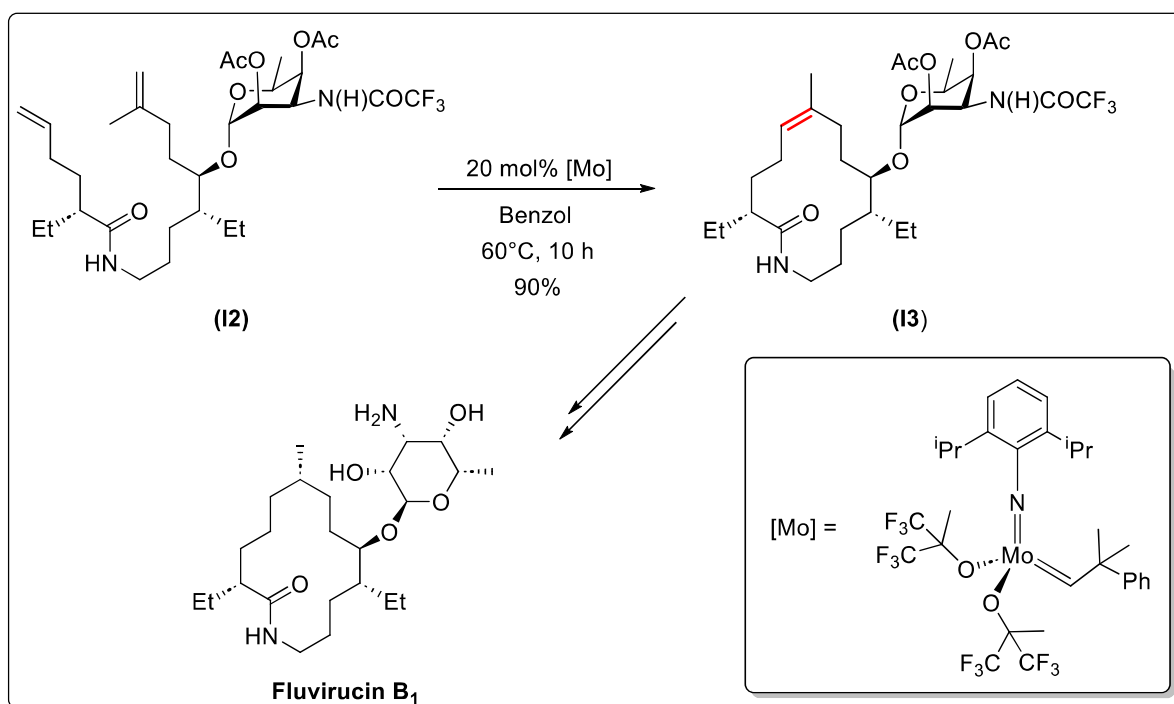


Abbildung 2: Bekannte Katalysatoren der Olefinmetathese.^[58–61]

Da auch Katalysatoren der weniger seltenen und physiologisch unbedenklicheren Elemente Molybdän und Wolfram bekannt sind,^[62] kann hier bereits auf nachhaltigere Alternativen zurückgegriffen werden. Eine bemerkenswerte molybdänkatalysierte Olefinmetathese findet beispielsweise in der enantioselektiven Totalsynthese^[63] des vierzehngliedrigen Lactams Fluvirucin B₁ statt, welches sowohl als Antimykotikum als auch zur Behandlung von Influenza A verwendet wird.^[64–67] Beim molybdänkatalysierten Ringschluss von **(12)** zur Synthese des Lactams **(13)** bedarf es einer selektiven und effizienten Methode, insbesondere da es sich bei der Synthese des Naturstoffs um den drittletzten Schritt handelt. Da Ringschluss-Metathesen regelmäßig mit hoher Chemoselektivität und exzellenten Ausbeuten ablaufen, sind sie besonders attraktiv für *Late-Stage*-Zyklisierungen. Hierbei können andere Methoden keine vergleichbar guten Ergebnisse liefern. Durch diastereoselektive Hydrierung von **(13)** und Entfernung der Schutzgruppen wird Fluvirucin B₁ in zwei weiteren Schritten erhalten. Ein Ausschnitt der Totalsynthese wird in **Schema 2** präsentiert.^[63, 68]



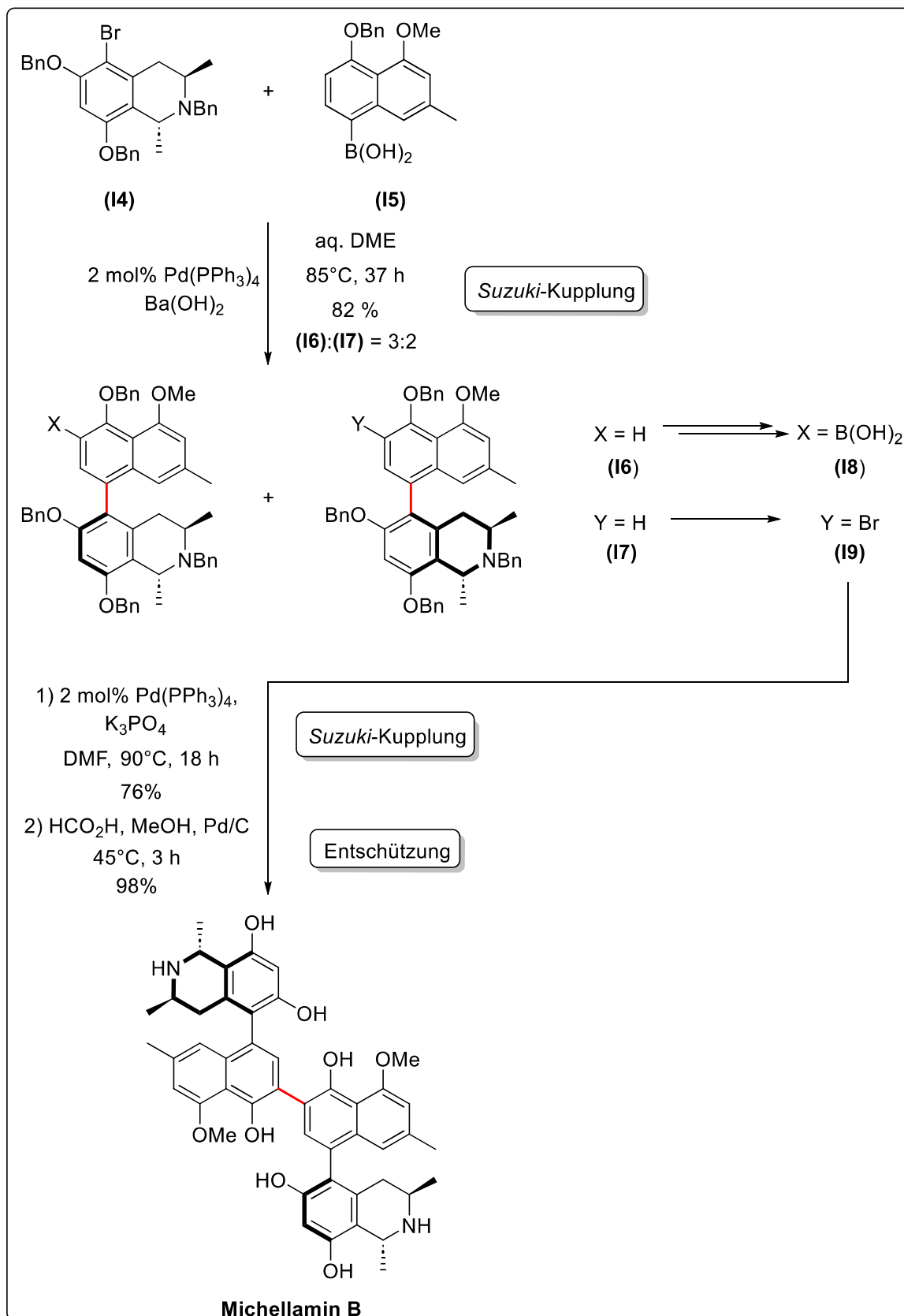
Schema 2: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Fluvirucin B₁.^[68]

Da auch viele weitere Makrozyklen über katalytische Ringschluss-Metathesen hergestellt werden können,^[69–72] lässt sich leicht belegen, dass diese Methode mittlerweile im Standardrepertoire eines jeden organischen Chemikers vorhanden ist.^[62] Oftmals ist die Kürzung mehrstufiger Syntheserouten (engl. economy of steps^[73]) unter nachhaltigen Reaktionsbedingungen möglich. Zusätzlich wird ein effizienterer Zugang zu therapeutischen Wirkstoffen ermöglicht, wodurch sich Olefinmetathesen zu einem Vorreiter auf dem Gebiet der *Grünen Chemie* entwickelt haben.^[56]

Seit Beginn der 1970er Jahre haben sich palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen zu einem der zentralsten Forschungsfelder der modernen organischen Chemie entwickelt.^[74] Diese tragen in hohem Maße zur gezielten Synthese von Naturstoffen, Feinchemikalien, Pharmazeutika und Nanotechnologien bei. Hierbei ist besonders interessant, dass nicht nur C-C-Bindungen geknüpft werden können, sondern auch die einzigartige Möglichkeit der Knüpfung von C-Heteroatom-Bindungen besteht, wodurch sich das Repertoire zum Aufbau komplexer Moleküle deutlich erweitert. Dabei werden nukleophile Metallorganyle in einer übergangsmetallkatalysierten Reaktion mit organischen Elektrophilen, Aminen oder ungesättigten Kohlenwasserstoffen gekoppelt.^[75, 76]

Bei der Herstellung von Naturstoffen und Pharmazeutika ist es synthetisch sinnvoll, einzelne Teilfragmente zu generieren und diese anschließend über Kreuzkupplungen selektiv und effizient zu verbinden. So können Modifikationen an einzelnen Fragmenten schnell vorgenommen werden, ohne die gesamte Syntheseroute zu gefährden. Die Möglichkeit zur Kupplung verschiedener Fragmente kann anhand der Totalsynthese des antiviralen Wirkstoffes Michellamin B verdeutlicht werden, welcher zur Behandlung des akquirierten Immun-Defizienz-Syndroms (AIDS) verwendet wird.^[77–79] Wie in **Schema 3** dargestellt, werden **(14)** und **(15)** mittels *Suzuki*-Kupplung verknüpft. Dabei entsteht ein untrennbares Gemisch aus **(16)** und **(17)**. Durch Bromierung mit anschließender Substitution wird **(16)** in **(18)** überführt. **(17)** reagiert durch Bromierung zu **(19)**. Glücklicherweise lässt sich das Gemisch nach der Bromierung leicht trennen, wodurch **(18)** und **(19)** als Einzelverbindungen erhalten werden können. Diese werden daraufhin durch erneute *Suzuki*-Kupplung mit anschließender Entschützung der Benzylgruppen effektiv in den Naturstoff Michellamin B umgewandelt. Inzwischen gibt es unzählige Beispiele für Pd-katalysierte Kreuzkupplungen in Totalsynthesen verschiedener Naturstoffe und Pharmazeutika. Ohne diese wäre die moderne medizinische Chemie nicht mehr denkbar, insbesondere da sich die Reaktionen durch eine hohe Zuverlässigkeit und Selektivität auszeichnen und somit sehr attraktiv für *Late-Stage*-Funktionalisierungen sind.^[76]

Trotz der vielfältigen Anwendungsmöglichkeit und der außergewöhnlichen Erschließung neuer Reaktionspfade haben Kreuzkupplungsreaktionen diverse Nachteile im Hinblick auf eine nachhaltige Reaktionsführung. Wie bereits beschrieben sind Pd- und Ni-Katalysatoren,^[52] die in der Regel für Kreuzkupplungsreaktionen verwendet werden, giftig^[45, 80] und selten.^[46] Zudem ist auch die Förderung der Erze problematisch. Diese müssen aufwendig aufgearbeitet werden, um einzelne Elemente voneinander trennen zu können. Infolgedessen entstehen bereits bei der Förderung der seltenen Übergangsmetalle Unmengen an Abfallprodukten.^[81] Die Kreuzkupplungsreaktion an sich erfordert eine Vorfunktionalisierung der Substrate (vgl. Funktionalisierung von **(16)** zu **(18)** in der Synthese von Michellamin B).

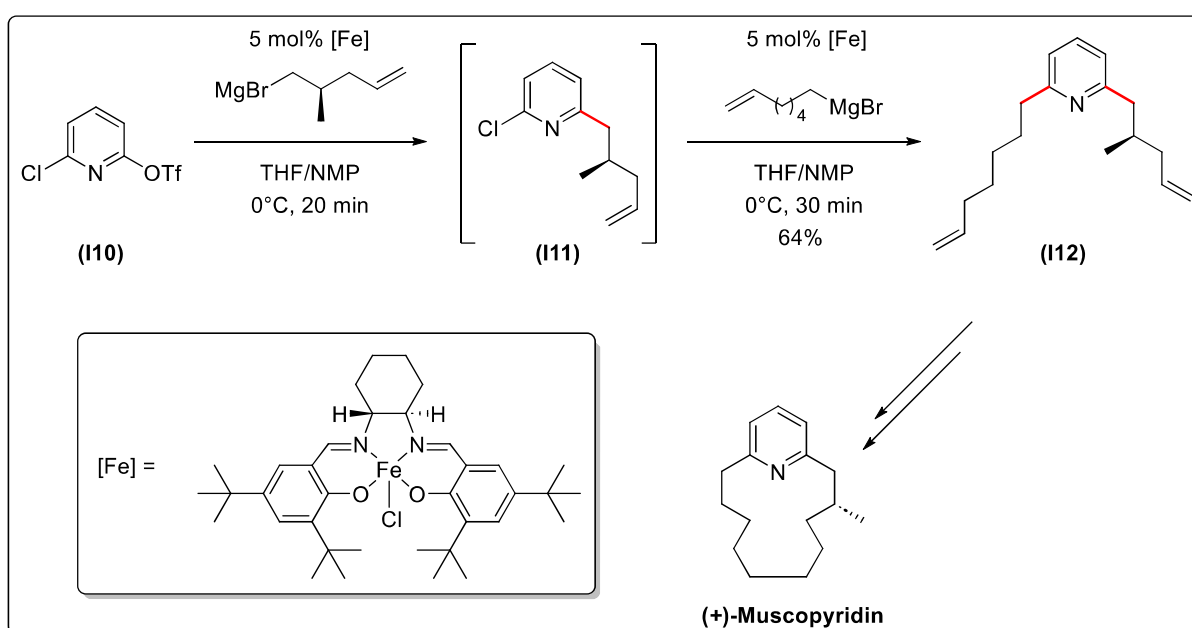


Schema 3: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Michellamin B.^[77]

Neben den erwünschten Kupplungsprodukten entstehen zusätzlich stöchiometrische Mengen an Metallsalzen, wodurch übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen nicht zu der

Klasse nachhaltiger Reaktionen zählen. Dennoch wird das Forschungsgebiet der Kreuzkupplungsreaktionen stark von der Verwendung von Pd- oder Ni-Katalysatoren dominiert. Die Möglichkeit der außergewöhnlichen C-C-Bindungsknüpfung gepaart mit einer hohen Zuverlässigkeit und der Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen überstrahlt dabei die Nachteile der Verwendung seltener Übergangsmetalle.^[82]

Eisenverbindungen, die essentiell für die meisten Lebewesen sind,^[83] können als physiologisch unbedenkliche und langfristig verfügbare Katalysatoren in Kreuzkupplungen eingesetzt werden.^[46, 48] Zeitgleich mit dem Beginn der modernen Kreuzkupplungschemie^[84, 85] konnte *Kochi* bereits 1971 eindrucksvoll darlegen, dass Eisenkatalysatoren die bis dahin üblichen Palladium- und Nickelverbindungen in *Grignard*-Reaktionen ersetzen können. Erstaunlicherweise wurde dieser Entdeckung zunächst wenig Aufmerksamkeit geschenkt, was sich durch eine stark eingeschränkte Anwendbarkeit und durch einen noch ungeklärten Reaktionsmechanismus begründete.^[82, 86–91] Während im Laufe der Zeit schnell detaillierte Einblicke in die meisten prominenten Pd- und Ni-katalysierten Kreuzkupplungen gewonnen werden konnten,^[92–95] wurden Studien zu Fe-katalysierten Kupplungsreaktionen erst wieder um die Jahrtausendwende aufgenommen, nachdem diverse Messtechniken entwickelt wurden und somit eine präzise Analyse der damals postulierten Mechanismen möglich wurde.^[91, 96] Die Vision, kostengünstige und grünere Katalysatoren auch in Naturstoffsynthesen zu implementieren, konnte vielfach realisiert werden.^[97–100] In der Totalsynthese des Geruchstoffs (+)-Muscopyridin kann eine Fe-katalysierte Alkyl-Aryl-Kreuzkupplungskaskade verwendet werden, um **(I10)** in **(I12)** zu überführen. Daraufhin wird der finale Makrozyklus durch Ringschluss-Metathese mit anschließender Hydrierung selektiv erhalten, wie in **Schema 4** gezeigt.



Schema 4: Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Muscopyridin.^[101]

An diesem Beispiel kann eindrucksvoll belegt werden, dass Fe-katalysierte Kreuzkupplungen oftmals in der Lage sind, etablierte Pd- oder Ni-Katalysen zu ersetzen, auch wenn deren Reaktionsmechanismen häufig deutlich detaillierter untersucht wurden. Dabei werden kostengünstigere und langfristig verfügbare Katalysatoren verwendet, die manchmal sogar höhere Reaktionsraten ermöglichen. Folglich stellt das stetig wachsende Gebiet der Fe-katalysierten Kreuzkupplungen bereits in der heutigen Zeit eine einfache und kostengünstige Ergänzung zu den etablierten Methoden dar.^[99] Viele weitere Totalsynthesen beruhen auf Fe-vermittelten Schlüsselschritten. Die kleine Auswahl von Naturstoffen in **Abbildung 3** kann dies verdeutlichen.^[100] Spirangien A und (+)-Clavilacton A sind effiziente Antimykotika.^[102, 103] (-)-Podophyllotoxin wirkt antineoplastisch und antiviral.^[104] Die Acetogenin-Familie des *trans*-Solamins ist bekannt als Antitumor- und Antimalariamittel sowie für ihre immunsuppressiven Eigenschaften.^[105]

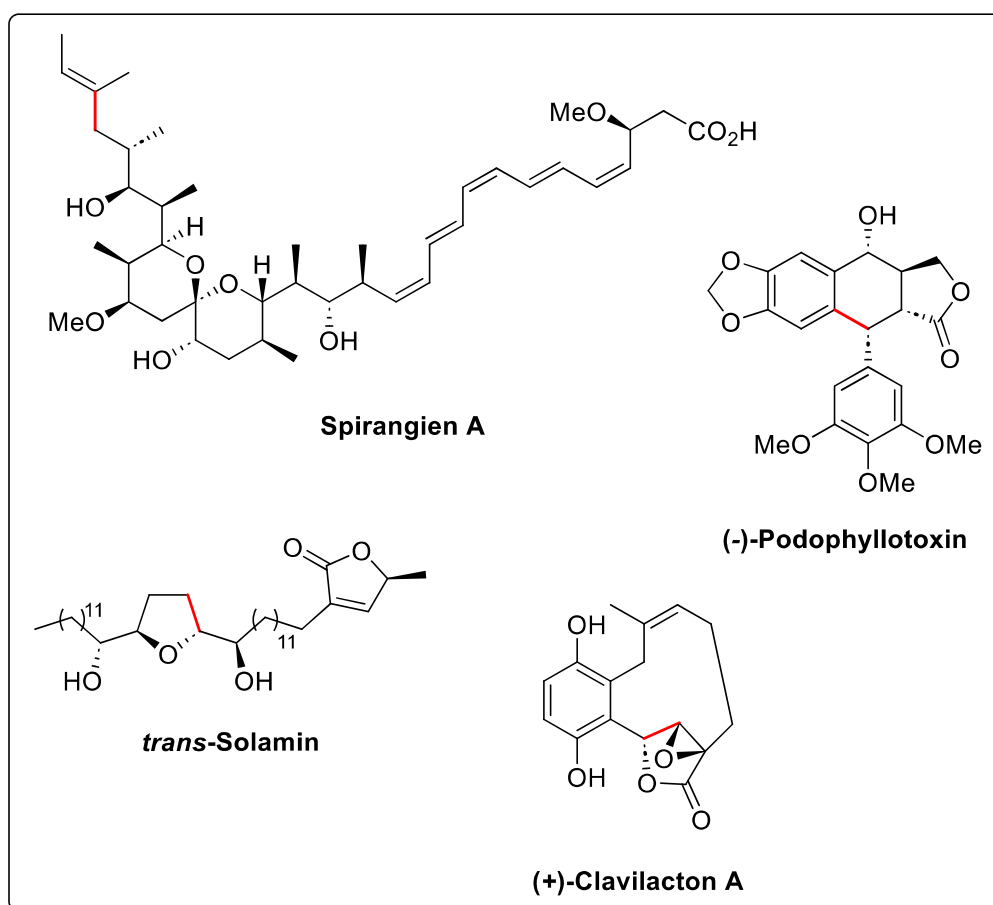


Abbildung 3: Naturstoffe, die über Fe-vermittelte Schlüsselschritte synthetisiert werden.^[100]

Fe-katalysierte Katalysen sind jedoch nicht nur auf Kreuzkupplungen beschränkt. Auch verschiedene Hydrierungen, Polymerisationen, Substitutions-, Additions-, Eliminierungs-, Reduktions- und Oxidationsschritte können durch eisenkatalysierte Prozesse ermöglicht werden.^[106–110] Durch ihre einzigartigen chemischen Eigenschaften können Fe-Verbindungen

sowohl *Lewis*-Säuren^[111] als auch Fe-zentrierte Nukleophile^[112] darstellen. Besonders interessant ist hierbei, dass Fe-Katalysen nicht ausschließlich in Zwei-Elektron-Schritten erfolgen, sondern auch Ein-Elektronen-Übertragungen möglich sind, wodurch das bedeutende Feld der radikalischen Transformationen erschlossen werden kann. Folglich sind Fe-katalysatoren den üblichen Kreuzkupplungskatalysatoren in mancher Hinsicht sogar weit überlegen, da sie vielseitiger eingesetzt werden können.^[113] Auch wenn das Gebiet der Fe-Katalysen noch sehr jung ist, erscheint es unwahrscheinlich, dass es noch für längere Zeit im Schatten der beliebten Pd- und Ni-Katalysen verweilt.^[100]

1.3 Radikalische Reaktionen in der organischen Chemie

1.3.1 Die Entstehung der Radikalchemie

Obwohl Theorien zur Existenz von Radikalen bereits seit Ende des 18. Jahrhunderts bekannt sind, wurden Radikalreaktionen erst in den letzten Jahrzehnten populär. Für lange Zeit wurden sie als unkontrollierbar, unvorhersehbar, unselektiv und daher unbrauchbar angesehen. Die Existenz von Radikalen konnte zudem erst durch den technischen Fortschritt und die Entwicklung verschiedener Analyseverfahren belegt werden.^[114] Daher scheint es dem hohen Ausmaß an Skepsis geschuldet zu sein, dass Pionierarbeiten von *Gomberg*,^[115–117] *Koelsch*^[118] und *Paneth*^[119] zur Erforschung der Chemie freier Radikale und deren Isolierung höchst umstritten waren und öffentlich abgelehnt wurden. Die damalige Überzeugung, dass Kohlenstoff ausschließlich tetravalent vorliegen kann, war zu stark vertreten, um an die Existenz von Radikalen zu glauben. Weitere Forschungen zu Radikalen wurden infolgedessen vorerst eingestellt, da diese als bedeutungslos für die organische Chemie empfunden wurden.^[120–122]

Eine Definition eines Radikals wurde bereits 1787 von *Lavoisier* im Kontext seiner *Theorie der Säuren und Basen* vorgeschlagen. Diese wurde im Laufe der Zeit vielfach angepasst, wobei immer hervorgehoben wurde, dass es sich um einen Teil eines Moleküls handeln muss. In der heutigen Zeit sind Radikale als hochreaktive Verbindungen bekannt, die mindestens ein ungepaartes Valenzelektron besitzen.^[123] Erst nachdem Radikale, insbesondere durch die bahnbrechende Entwicklung der Elektronenspinresonanz-Spektroskopie,^[124] zweifelsfrei nachgewiesen werden konnten, änderte sich das Ansehen der Radikalchemie drastisch und das einst umstrittene Gebiet blühte auf. Intensivere Forschungen wurden daher erneut aufgenommen, wodurch auch Strukturen verschiedener Radikale, die bereits vorher postuliert wurden, unbestreitbar aufgeklärt werden konnten.^[114] **Abbildung 4** zeigt zwei Radikale, deren Strukturen bereits sehr früh beschrieben werden konnten.

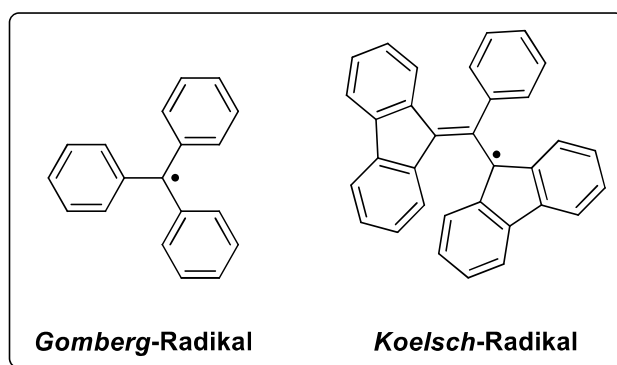


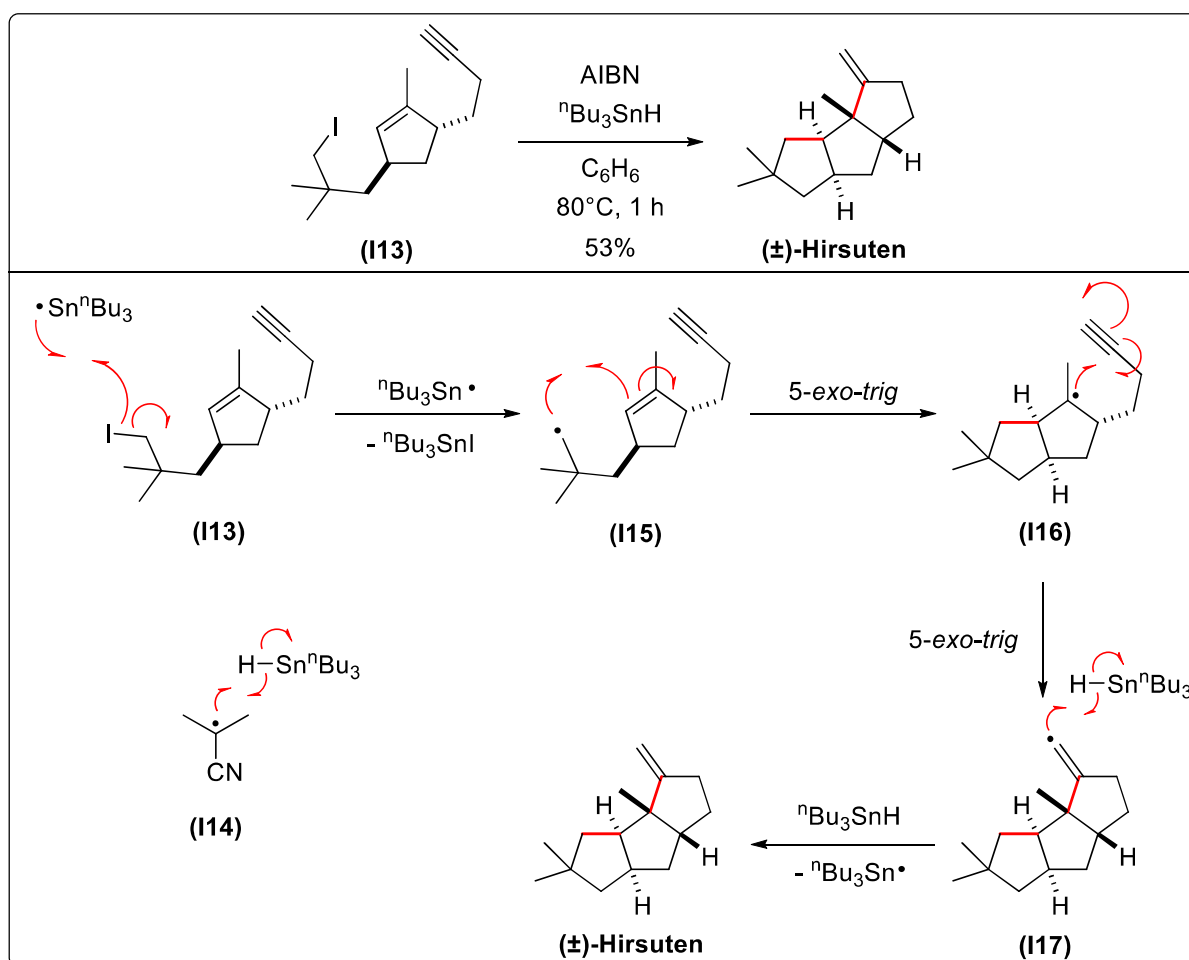
Abbildung 4: Struktur des *Gomberg*- und des *Koelsch*-Radikals.^[115–118]

Die Leistungsfähigkeit radikalischer Polymerisierungen wurde allerdings schon während des Zweiten Weltkriegs erkannt. Die Herstellung von synthetischem Kautschuk lieferte als die erste großtechnische Anwendung radikalischer Reaktionen einen entscheidenden Kriegsvorteil, nachdem die USA von der Versorgung mit Naturgummi aus Südostasien abgeschnitten wurden und ihre Kriegsmaschinen folglich nicht mehr mit diesem ausgestattet werden konnten. Kautschuk wurde daher als wichtige Ressource angesehen, die über den Ausgang des Krieges entscheiden konnte.^[125] Durch die schnell wachsende Automobilindustrie und deren Abhängigkeit von Rohstoffen für die Reifenherstellung verdoppelte sich die weltweite Produktion von Naturkautschuk bei stark fluktuierenden Preisen aber bereits zwischen 1900 und 1910. Vollkommen unabhängig von internationalen Konflikten konnte die alleinige Herstellung von Naturkautschuk der stetig steigenden Nachfrage nicht mehr gerecht werden, wodurch synthetische Alternativen unumgänglich wurden.^[125] Durch die Verknüpfung von Radikal- und Polymerchemie durch *Staudinger* wurde ein Industriezweig geboren, der bis heute ein dringendes Bedürfnis der modernen Gesellschaft abdeckt.^[126]

Es ist erstaunlich, dass sich die Radikalchemie dennoch für lange Zeit auf die Isolierung beständiger Radikale beschränkte und in der organischen Chemie eine Sonderstellung einnahm, obwohl deren Theorie bereits erfolgreich auf verschiedene Forschungsgebiete übertragen werden konnte.^[114] Radikale wurden zwar als interessante Zwischenstufen akzeptiert, ein präparativer Nutzen wurde ihnen dennoch erst deutlich später zugestanden.^[127] Radikalische Reaktionen gelten in der heutigen Zeit als extrem zuverlässig, selektiv, robust unter milden Reaktionsbedingungen und tolerant gegenüber vielen funktionellen Gruppen. Somit stellen sie mittlerweile einen unverzichtbaren Teil der modernen organischen Chemie dar.^[128–131] Infolgedessen hat sich das Ansehen der Radikalreaktionen derart stark gewandelt, dass die Existenz von Radikalen heute nicht mehr angezweifelt wird, sondern radikalische Reaktionen im Vergleich zu Reaktionen auf ionischer Basis sogar bevorzugt verwendet werden.^[132] Nicht umsonst bezeichnete *Berzelius* die Entdeckung der Radikalchemie schon früh als den „Anfang eines neuen Tages in der organischen Chemie.“^[114]

Mittlerweile sind auch wichtige medizinische Zusammenhänge von radikalischen Reaktionen im menschlichen Körper bekannt. So wird in der heutigen Zeit nicht mehr über die Existenz von Radikalen gestritten, sondern sich konkret mit dem Schutz des menschlichen Körpers vor deren hoher Reaktivität und zerstörerischer Wirkung auseinandergesetzt. Die Eindämmung von Krebserkrankungen, Herzinfarkten, Rheuma oder Nervenkrankheiten dominiert in der heutigen Zeit die medizinische Forschung. Um dies zu ermöglichen, müssen auch hier radikalische Intermediate analysiert und deren Wirkweise untersucht werden.^[114]

Da das Wissen über die Reaktivität und Selektivität von radikalischen Reaktionen zugenommen hat, sind unter anderem auch intramolekulare Tandemreaktionen realisierbar. In diesen laufen unabhängige Sequenzen spontan und unmittelbar nacheinander ab, sodass Tandemreaktionen mittlerweile eine tragende Säule auf dem Gebiet der Synthese komplexer Moleküle darstellen.^[133] Viele enantiomerenreine Naturstoffe oder Pharmazeutika können in der heutigen Zeit auch im industriellen Maßstab über radikalische Mechanismen hergestellt werden. Anhand *Currans* Totalsynthese von (±)-Hirsuten kann dies eindrucksvoll belegt werden.^[134]



Schema 5: Radikalische Tandemzyklisierung in der Totalsynthese von (±)-Hirsuten.^[134]

(±)-Hirsuten gehört zu der Gruppe der linearen Triquinane, die für ihre antibiotische Wirkung und als Antitumormittel bekannt sind.^[135–137] Im letzten Schritt der Synthese des Triquinans wird (**I13**) durch eine radikalinitiierte Tandemzyklisierung in (±)-Hirsuten überführt, wie in **Schema 5** gezeigt wird. Dabei dient Azobis(isobutyronitril) (AIBN) als Radikalstarter, in dem es unter thermischer Zersetzung und Abspaltung von Stickstoff zu einem Cyanoalkyl-Radikal (**I14**) reagiert. Dieses abstrahiert ein H-Atom von Tributylzinnhydrid, wodurch ein Sn-zentriertes Radikal gebildet werden kann, welches die eigentliche radikalische Sequenz einleitet. Durch Abstraktion eines I-Atoms wird (**I13**) in das kurzlebige, primäre Radikal (**I15**) überführt und Bu₃SnI wird abgespalten. Durch die Bildung von (**I15**) wird eine Tandemzyklisierungssequenz eingeleitet. Als Folge zweier aufeinanderfolgender 5-*exo-trig* Zyklisierungen wird zuerst (**I16**) und schließlich das trizyklische Intermediat (**I17**) gebildet. Terminiert wird die Reaktionssequenz anschließend durch Übertragung eines H-Atoms von Tributylzinnhydrid auf das Intermediat (**I17**), wodurch (±)-Hirsuten in diastereomerenreiner Form generiert wird. Besonders interessant ist hierbei die letzte Zyklisierung, da dort das tertiäre Radikal (**I16**) in das weniger stabile Vinylradikal (**I17**) umgewandelt wird.^[138] Diese Transformation steht in Konkurrenz zur Reduktion des Radikals (**I16**) durch ⁿBu₃SnH. Da das Triquinan (±)-Hirsuten letztendlich in einer moderaten Ausbeute isoliert werden kann, scheint die finale Zyklisierung schnell zu erfolgen und nur unwesentlich von der geringeren Stabilität des Vinylradikals (**I17**) beeinflusst zu werden.^[139]

Curran bewies mit dieser Synthese eindrucksvoll, dass kationisch eingeleitete Zyklisierungen, die häufig zur Generierung von Steroiden oder ähnlichen polyzyklischen Systemen verwendet werden,^[140] durch eine radikalische Tandemkonstruktion der Ringe ersetzt werden können. Durch die Radikalchemie wird daher ein wesentlich effizienterer und diastereoselektiver Ansatz eröffnet, um polyzyklische Naturstoffe herzustellen.^[141–143]

1.3.2 Radikalstarter in der organischen Synthese

Kohlenstoffzentrierte Radikale lassen sich auf vielfältige Weise erzeugen, allerdings sind sie nur selten isolierbar.^[144] Daher müssen Radikalreaktionen in vielen Fällen durch Initiatoren eingeleitet werden. Neben AIBN, welches bereits in der Synthese von (±)-Hirsuten vorgestellt wurde, sind in der heutigen organischen Chemie unzählige weitere Initiatoren bekannt, die durch homolytische Bindungsspaltung oder durch Redoxreaktionen in Ein-Elektronen-Schritten in Radikale überführt werden können. Eine Übersicht über die wichtigsten Radikalquellen wird in **Abbildung 5** gezeigt.

Typischerweise erfolgt diese homolytische Bindungsspaltung durch Thermolyse oder Photolyse einer σ -Bindung. Dabei sind insbesondere Peroxide^[145] und Azoverbindungen^[146] interessante Radikalvorläufer, da diese häufig mindestens eine labile σ -Bindungen besitzen und somit bereits bei niedriger Temperatur leicht in Radikale überführt werden können. Viele

Verbindungen dieser Substanzklassen sind in der heutigen Zeit kommerziell erhältlich, wodurch der Radikalstart in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen präzise ausgewählt werden kann.^[147] Photochemisch können Alkyljodide^[148] und Carbonylverbindungen^[149] unter UV-Einstrahlung in Radikale überführt werden. Epoxide^[150] können hingegen unter Einstrahlung von UV-Licht angeregt und anschließend mittels Ein-Elektronen-Transfer zu β -Alkoxyradikalen reduziert werden.

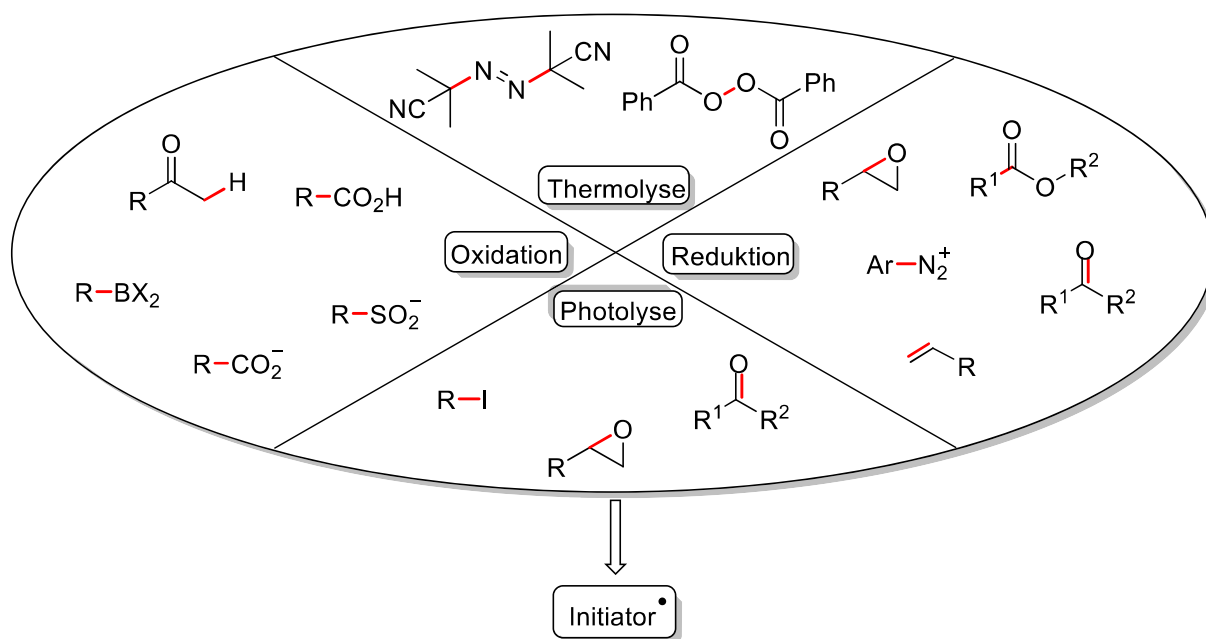


Abbildung 5: Typische Vorläufermoleküle für Radikale.^[145, 146, 148–165]

(in rot: Bindungen, die homolytisch gespalten werden.)

Neben thermischen Initiatoren und Photoinitiatoren sind seit Ende des 19. Jahrhunderts zudem Redoxinitiatoren als dritte bedeutende Klasse der Radikalstarter bekannt.^[166] Dabei werden Vorläufermoleküle durch Einwirkung von starken Oxidations- bzw. Reduktionsmitteln in Ein-Elektron-Transferschritten in Radikale überführt. Durch oxidative Decarboxylierung können Carbonsäuren bzw. Carboxylate^[151, 152] in kohlenstoffzentrierte Radikale überführt werden. Ebenso dienen Sulfinate^[153] nach Oxidation und Abspaltung von SO_2 als Radikalstarter. Auch Boronsäuren und Borane^[154–156] können in der Anwesenheit von Metallsalzen zu Radikalen umgesetzt werden. Carbonylfunktionen^[157] können zu Enoylradikalen oxidiert werden und anschließend Radikalreaktionen initiieren. Als effektive Oxidationsmittel haben sich unter anderem die Metallsalze von Ce^{IV} ,^[167] Fe^{III} ,^[168] Pb^{IV} ,^[169] Ag^{II} ,^[170] Cu^{II} ^[171] und Mn^{III} ^[172] herausgestellt, da diese durch ihre hohe Oxidationsstufe zur Aufnahme von Elektronen prädestiniert sind. Im Folgenden soll die Aufmerksamkeit aber insbesondere auf die Radikalerzeugung mittels Ein-Elektronen-Reduktion gelenkt werden, da diese ausgesprochen kompatibel mit den meisten funktionellen Gruppen ist und somit vielseitig angewandt werden kann.^[132]

Durch Reduktion und Abspaltung von N_2 können Diazoniumsalze^[158–160] irreversibel in kohlenstoffzentrierte Radikale überführt werden. Aldehyde und Ketone^[161] lassen sich in Anwesenheit von Metallen durch Homolyse der C-O- π -Bindung zu α -Oxy-Radikalen reduzieren. Olefine^[162] können hingegen durch Aufnahme von Wasserstoffatomen in Radikale umgewandelt werden. Carbonsäureester^[163] lassen sich durch reduktiven Elektronentransfer in initiierende Radikale überführen. Als beliebte Reduktionsmittel werden besonders die Metallsalze von Ag^I ,^[173] Ru^{II} ,^[174] Cu^I ,^[175] Cr^I ,^[176] V^{II} ,^[176] Ti^{III} ^[176] und Sm^{II} ^[176] verwendet, da diese durch die niedrige Oxidationsstufe ideal Elektronen abgeben können.

Die für diese Arbeit entscheidende Radikalquelle sind allerdings Epoxide, die durch Ti^{III} -Verbindungen reduktiv geöffnet werden können. Eine der C-O- σ -Bindungen der gespannten Heterozyklen kann mittels Ein-Elektronen-Reduktion homolytisch gespalten werden, wodurch elektronenreiche β -Oxy-Radikale generiert werden.^[164, 165]

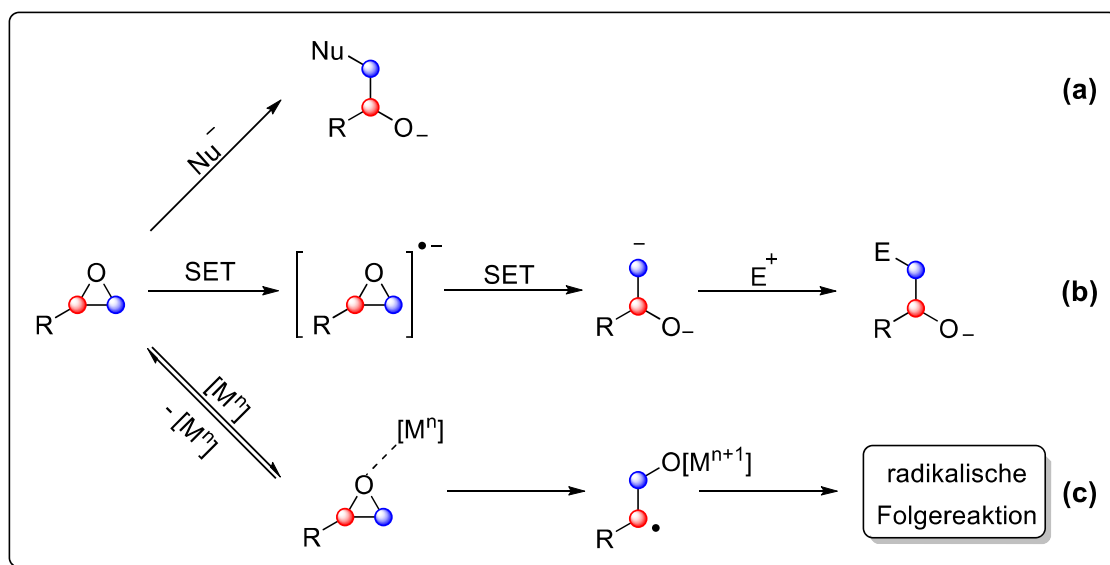
1.3.3 Epoxide als Vorläufer kohlenstoffzentrierter Radikale

Epoxide bilden die kleinste Klasse der zyklischen Ether und gehören zu den vielfältigsten Verbindungen in der organischen Chemie. Aufgrund ihrer hohen Ringspannung von 27 kcal/mol^[177] zeichnen sich die Dreiringe durch eine hohe Reaktivität unter verschiedenen Reaktionsbedingungen aus. Da sie zudem als Folge der bahnbrechenden Forschungsarbeiten von *Sharpless*,^[19] *Jacobsen*^[178] und *Shi*^[179, 180] zuverlässig in enantiomerenreiner Form aus Olefinen synthetisiert werden können, eignen sie sich ausgesprochen gut als Schlüsselintermediate für weitere chemische Umsetzungen.^[177] Dabei wurden Epoxide lange Zeit ausschließlich mit Nucleophilen in Substitutionsreaktionen umgesetzt,^[181] wobei die Vorhersagbarkeit der Stereochemie der Öffnungsprodukte im Mittelpunkt stand. Radikalische Transformationen wurden anfangs kaum untersucht, da sie erst seit den letzten Jahrzehnten als extrem zuverlässig, selektiv, robust und tolerant gegenüber vielen funktionellen Gruppen angesehen werden. Neben nucleophilen Ringöffnungen sind in der heutigen Zeit besonders Epoxidöffnungen durch Ein-Elektron-Transferreagenzien oder Übergangsmetallkomplexe bekannte Reaktionsmotive. Diese typischen Ringöffnungsreaktionen werden in **Schema 6** näher vorgestellt.^[164]

Reaktionspfad (**a**) zeigt den Angriff eines Nucleophils an ein Epoxid, wodurch ein Alkoholat gebildet wird. Bei dieser S_N2 -Reaktion wird das niedriger substituierte Kohlenstoffzentrum selektiv angegriffen, sodass ausschließlich die C-O- σ -Bindung des blau markierten C-Atoms gespalten wird. Ein zweites Öffnungsprodukt, das durch Spaltung der C-O- σ -Bindung des rot markierten C-Atoms entsteht, wird höchstens in Kleinstanteilen erhalten.^[164]

Durch eine doppelte Elektronenübertragung auf das Epoxid kann durch einen Elektronendonator intermediär ein Radikalanion und schließlich ein Dianion erzeugt werden, welches für den Angriff eines Elektrophils aktiviert ist. Da dieses Elektrophil das carbanionische Zentrum

angreift, wird über Reaktionspfad **(b)** eine Umpolung der üblichen Reaktionsweise ermöglicht. Unter *Birch*-Bedingungen^[182–184] lässt sich diese Reaktionsweise umsetzen, allerdings sind dabei trotz mancher Vorteile in erster Linie elementare Einschränkungen zu berücksichtigen. Viele funktionelle Gruppen tolerieren die stark reduktiven Bedingungen nicht. Das Dianion ist zudem instabil gegenüber Eliminierungsreaktionen und nur wenige Elektrophile sind für diese Sequenz geeignet. Insgesamt kommt diesem Pfad daher keine große Bedeutung zu.^[164]

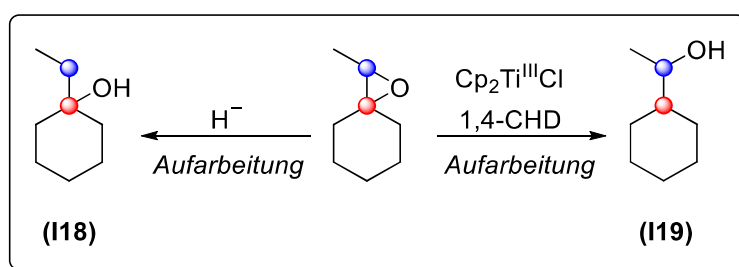


Schema 6: Typische Reaktionswege der Epoxidöffnung.^[164]

Reduktive Epoxidöffnungen in Ein-Elektronenschritten durch homolytische Spaltung einer der beiden C-O- σ -Bindung erfordern eine vollständige Unterdrückung jeglicher S_N1- oder S_N2-Prozesse.^[185] Zudem dürfen die Reaktionsbedingungen nicht zu reduktiv sein, um einen weiteren Elektronentransfer auf das Epoxid zu verhindern. Inspiriert von metallvermittelten Desoxygenierungen^[186] konnten *Nugent* und *RajanBabu* 1988 ein innovatives System zur reduktiven Epoxidöffnung vorstellen.^[165] Dabei hat sich der leicht zugängliche Cp₂TiCl-Komplex, der auf einem Sandwich-Komplex aus zwei Cyclopentadienylliganden und einem Metallzentrum basiert,^[187] als eines der besten Ein-Elektron-Transferreagenzien erwiesen.^[188] In diesem System wird eine anfängliche Koordination des Epoxids an das Titanzentrum angenommen. Anschließend wird die C-O- σ -Bindung des rotmarkierten C-Atoms selektiv gespalten und ein β -Titanoxylradikal gebildet. Wie Reaktionspfad **(c)** andeutet, sind anschließend verschiedene radikalische Transformationen zugänglich, wodurch sich diese Methode der Epoxidöffnung als unschätzbar wertvoll entpuppt hat. Reaktionen in Ein-Elektronen-Schritten gelten in der heutigen Zeit als unverzichtbar für die Synthese von organischen Verbindungen, Naturstoffen, Spezialmaterialien oder Polymeren.^[189] Zudem wird erneut dargelegt, dass Epoxide extrem wichtige Schlüsselintermediate der Radikalchemie sind.^[164]

Die Regio- und Stereoselektivität der metallvermittelten Epoxidöffnung wird durch die relative Stabilität der intermediär gebildeten Radikale bestimmt. Diese hängt im Wesentlichen vom Substitutionsschema ab, aber auch stereoelektronische Faktoren müssen berücksichtigt werden.^[190] Arylsubstituierte Radikale sind wesentlich stabiler als alkylsubstituierte Radikale. Daher scheint es logisch zu sein, dass die früh vorgestellten Radikale von *Gomberg*^[115–117] und *Koelsch*^[118] dieser stabilen Klasse der Arylradikale zuzuordnen sind. Bei alkylsubstituierten Radikalen steigt die Stabilität mit zunehmendem Substitutionsgrad, da höher substituierte Radikale nach dem Konzept der Hyperkonjugation^[191] durch eine größere Anzahl stabilisierender Orbitalwechselwirkungen gestützt werden und der Elektronenmangel so kompensiert werden kann. Folglich sind tertiäre Kohlenstoffradikale stabiler als sekundäre oder gar primäre. Eine homolytische Spaltung der C-O- σ -Bindung des blau markierten C-Atoms würde in der Generierung eines primären Kohlenstoffradikals resultieren, welches instabiler als das gebildete sekundäre Radikal ist.^[164] Insgesamt verlaufen metallvermittelte Epoxidöffnungen und Epoxidöffnungen in Gegenwart von Nucleophilen daher mit umgekehrter Regioselektivität.

In **Schema 7** wird erneut hervorgehoben, dass der nucleophile Angriff eines Hydrids zur Spaltung der C-O- σ -Bindung des blau markierten C-Atoms führt und nach Aufarbeitung Alkohol (**I18**) entsteht. Da das Hydrid das niedriger substituierte Kohlenstoffatom angreift, wird hier das *Markovnikov*-Produkt generiert. Die Ti^{III}-vermittelte Epoxidöffnung führt hingegen zur Spaltung der C-O- σ -Bindung des rot markierten C-Atoms, wodurch das *anti-Markovnikov*-Produkt (**I19**) nach Reduktion des Radikals und Aufarbeitung gebildet wird.^[192]



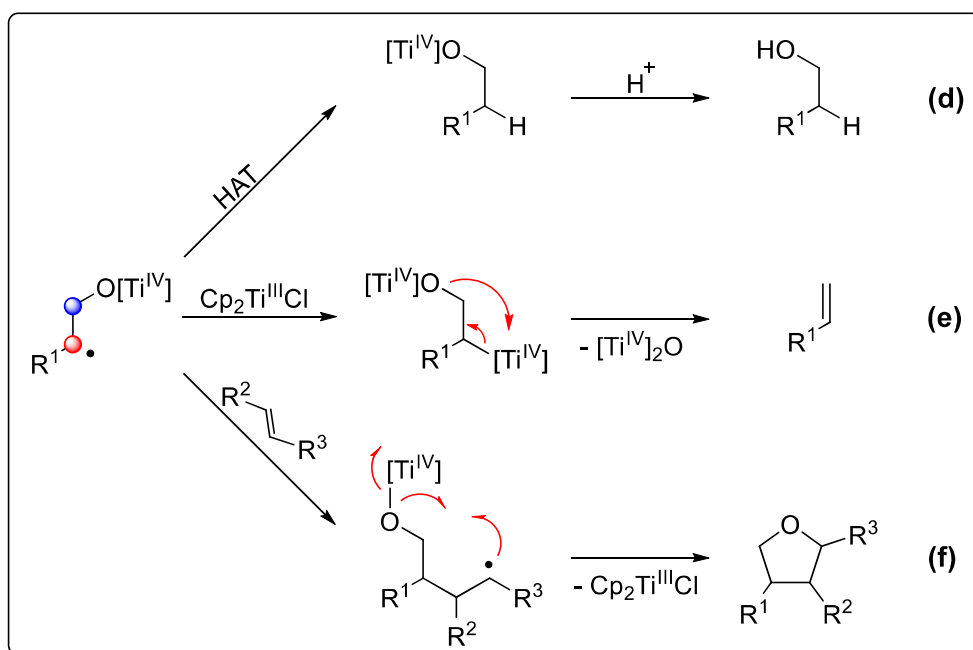
Schema 7: Vergleich der Regioselektivität der nucleophilen Epoxidöffnung und der Ti^{III}-vermittelten Epoxidöffnung.^[164]

Hierbei sollte aber erwähnt werden, dass die Aufnahme eines H-Atoms durch das intermediär gebildete Radikal schnell erfolgen muss. Nur so ist eine Reaktionsführung über Pfad (**d**), bei dem die Ti-O- σ -Bindung im letzten Schritt protoniert wird, möglich. **Schema 8** zeigt, dass alternativ auch weitere Folgereaktionen des β -Titanoxyradikals denkbar sind.

Wenn das Radikal durch ein zweites Molekül des Ein-Elektron-Transferreagenzes abgefangen wird, entsteht nach Abspaltung einer Titanoxid-Spezies ein Olefin. Insgesamt wird das Epoxid also desoxygeniert, wie in Reaktionspfad (**e**) gezeigt wird.^[188] Olefine stellen allerdings in vielen

Fällen die Ausgangsverbindungen für Epoxide dar.^[19, 178–180] Zudem sind sie über altbewährte Methoden^[193, 194] einfach und häufig sogar in diastereomerenreiner Form zugänglich. Da Desoxygenierungsreaktionen über diesen Reaktionspfad meist sogar unselektiv ablaufen, ist auf diesem Reaktionspfad kein synthetischer Vorteil zu erkennen.^[188]

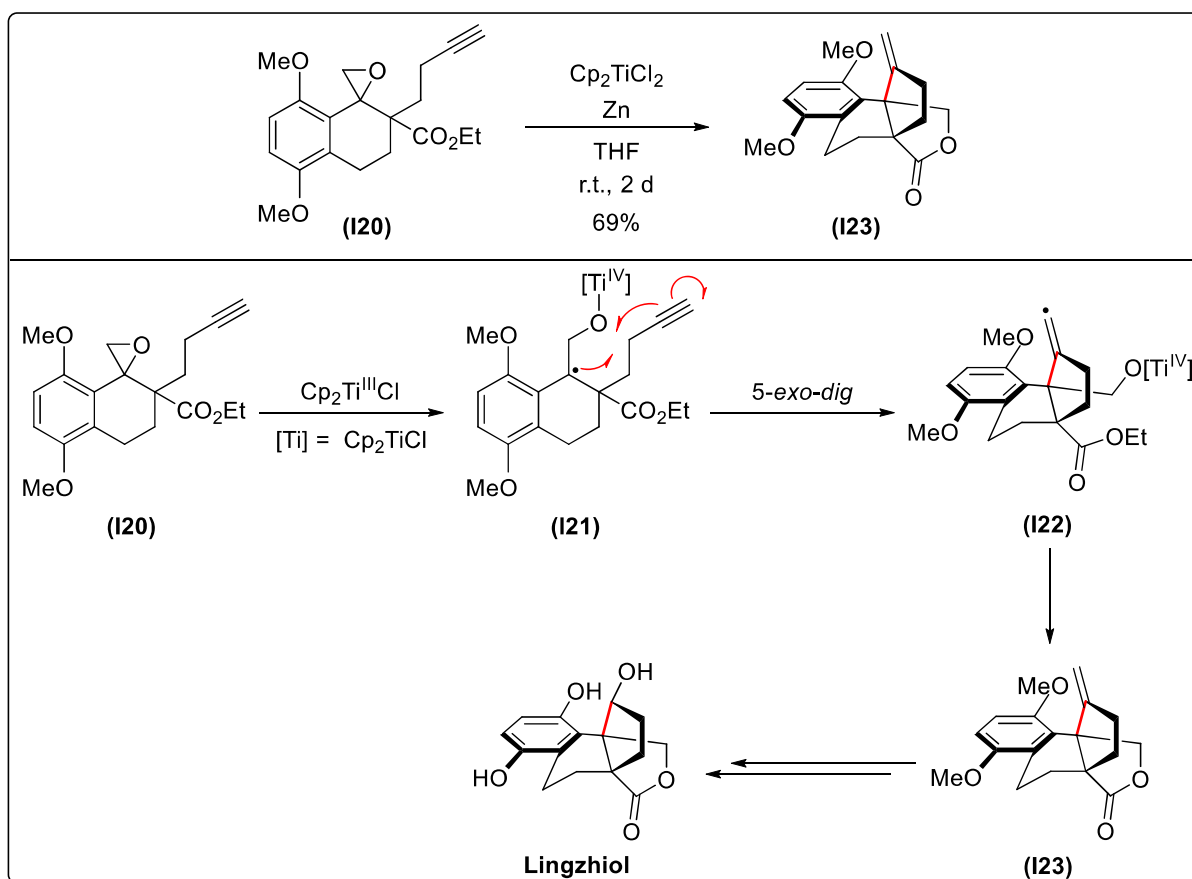
β -Titanoxyradikale können letztlich auch durch α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen oder Olefine abgefangen werden. In Anwesenheit dieser Radikalakzeptoren entsteht anschließend ein δ -Titanoxyradikal, welches weitere radikalische Folgereaktionen eingehen kann. Synthetisch beachtlich und deswegen sehr beliebt sind insbesondere 5-*exo*-Zyklisierungen, die Tetrahydrofuran-Derivate durch eine C-C-Bindungsknüpfung bilden können, wie in Reaktionspfad **(f)** hervorgehoben wird. Hierbei wird das Ein-Elektronen-Transferreagenz gleichzeitig abgespalten, wodurch dieses weitere radikalische Reaktionen initiieren kann.^[195]



Schema 8: Mögliche Folgereaktionen des β -Titanoxyradikals.^[188, 195, 196]

Das große Synthesepotential Ti^{III} -vermittelter Epoxidöffnungen lässt sich in der heutigen Zeit auch auf die Herstellung komplexer Struktur motive übertragen. So stellt der polyzyklische Naturstoff Lingzhiol durch das einzigartige Strukturmerkmal der zwei vicinal verknüpften quartären Kohlenstoffzentren ein interessantes Synthesziel für jeden organischen Chemiker dar. Da Lingzhiol zudem eine entscheidende Funktion in der Therapie von Nierenfibrosen einnimmt,^[133, 197, 198] wurden bereits vielfältige Totalsynthesen vorgeschlagen.^[199–203] Ein Ausschnitt des Ansatzes von Maier^[197] wird in **Schema 9** hervorgehoben.

Bevor die radikalische Sequenz der Totalsynthese eingeleitet werden kann, muss Cp_2TiCl_2 durch Zink reduziert werden, wodurch das Ein-Elektron-Transferreagenz Cp_2TiCl generiert wird. Insgesamt werden hierbei überstöchiometrische Mengen der Ti-Spezies verwendet.



Schema 9: Ti^{III}-initiierte Zyklisierung in der Totalsynthese von Lingzhiol.^[133, 197]

Nach Koordination des schwach *Lewis*-sauen Titanzentrums an das Epoxid **(120)** wird der Heterozyklus reaktiv in das benzyliche Radikal **(121)** überführt. Durch diese Übertragung eines Elektrons kann eine 5-*exo-dig*-Zyklisierung eingeleitet werden und das trizyklische Vinylradikal **(122)** entsteht. Durch Reduktion des Radikals, Protonierung der Ti-O- σ -Bindung und anschließende Lactonisierung entsteht der Tetrazyklus **(123)**, welcher in sechs weiteren Schritten zum Naturstoff Lingzhiol umgesetzt werden kann.^[133] Analog können auch verschiedene β -Lactame synthetisiert werden, die zentrale Struktur motive vieler Antibiotika darstellen.^[204] Insgesamt kann eindrucksvoll belegt werden, dass hochkomplexe Strukturen zuverlässig durch Radikalreaktionen synthetisiert werden können. Auch enantiomerenreine Zielverbindungen können über radikalische Schlüsselintermediate hergestellt werden.^[205]

1.3.4 Ti^{III}-Katalysatoren in der Radikalchemie

Nugent und *RajanBabu* wählten Cp₂TiCl sicherlich nicht nur zufällig als ihr Ein-Elektron-Transferreagenz aus. Dieses kann kostengünstig aus kommerziell erhältlichen Verbindungen hergestellt werden und eignet sich durch den nur schwach *Lewis*-sauen Charakter ideal zur Koordination an Epoxide, wobei diese aber nicht nukleophil geöffnet werden. Zudem werden β -Titanoxyradikale durch Cp₂TiCl nicht weiter reduziert. Interessanterweise kann der Reaktionsverlauf sogar visuell durch einen Farbwechsel der Titanspezies verfolgt werden. Die

Ti^{III}-Spezies hat eine hellgrüne Farbe, während die Cp₂TiCl₂ rot ist. Insgesamt hat sich infolgedessen die Verwendung von Titanocenen in der reduktiven Epoxidöffnung etabliert. Zudem hat sich Cp₂TiCl gegenüber vielen anderen Übergangsmetallkomplexen als wesentlich selektiveres und milderes Reagenz erwiesen.^[206]

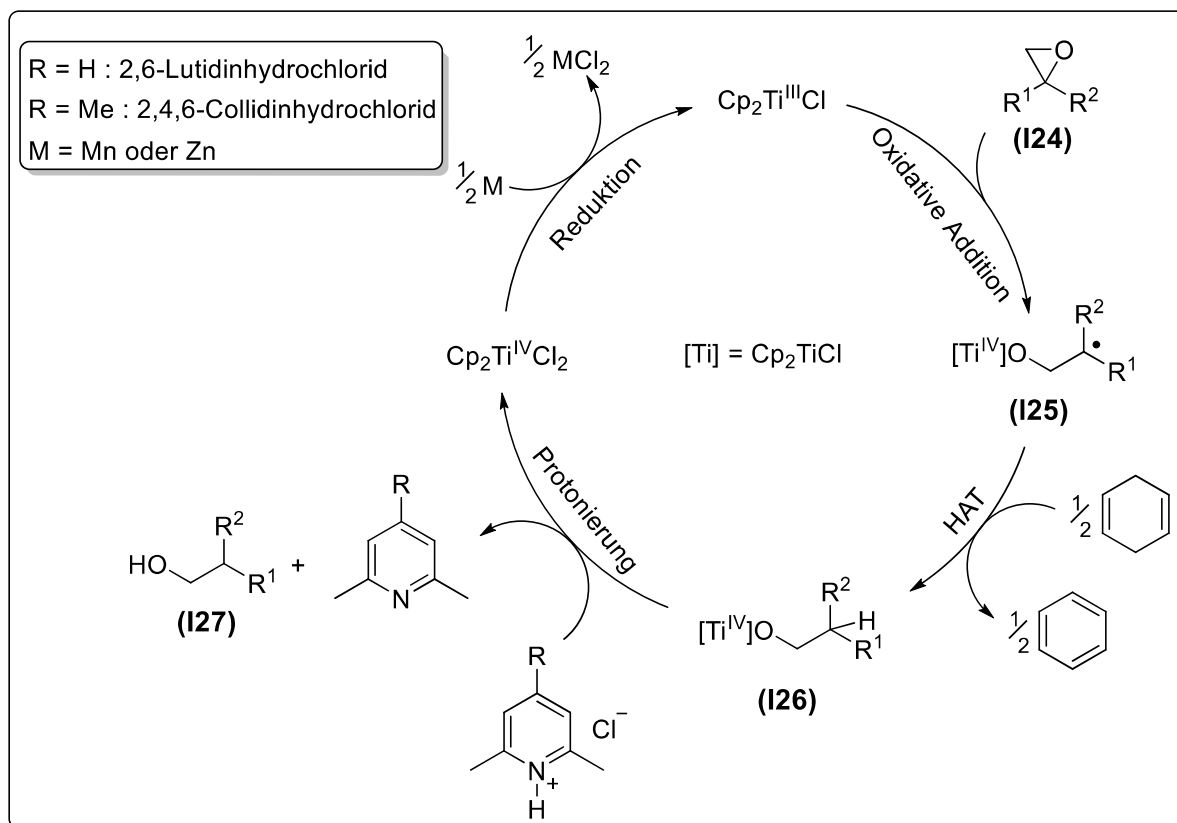
Aus heutiger Sicht ist die Verwendung des Systems von *Nugent* und *RajanBabu* dennoch kritisch. Trotz der idealen Steuerung der Regioselektivität der Epoxidöffnung kann es nicht als zukunftssträftig angesehen werden, denn alle Chemikalien werden in stöchiometrischen Mengen verwendet. Zur Herstellung der Ti^{III}-Spezies werden Cp₂TiCl₂ und Zink verwendet, die H-Atom-Übertragung auf das β -Titanoxyradikal erfolgt mittels 1,4-CHD, wodurch Benzol als gesundheitsschädliches Nebenprodukt entsteht, und die Protonierung der Ti-O- σ -Bindung zur Freisetzung des Produkts wird durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen Salzsäure realisiert.^[164] In Zeiten, in denen größtenteils Wert auf Nachhaltigkeit und grüne Prozesse gelegt wird, muss ein solches System angepasst werden.

Allerdings ist dem System auch ein immens großer Vorteil abzugewinnen. Im Gegensatz zu vielen anderen chemischen Transformationen des 20. Jahrhunderts verwenden *Nugent* und *RajanBabu* einen Übergangsmetallkomplex auf Basis des ausreichend verfügbaren Metalls Titan. Titanverbindungen sind im Vergleich zu vielen anderen Übergangsmetallen extrem günstig, physiologisch unbedenklich und biokompatibel,^[46] wodurch sie sich auch im Sinne der *Grünen Chemie* für den Einsatz in der chemischen Industrie eignen.^[207, 208] Zudem lassen sich Titanverbindungen häufig leicht recyceln,^[209] wodurch sich Katalysatoren auf Basis dieses Metalls beim Streben nach Nachhaltigkeit als ideal erwiesen haben.

Da Titankatalysatoren bereits durch die Polyethylen-^[210] und Polypropylen-Produktion^[211] bekannt geworden sind und sich diese durch die leicht zugänglichen Oxidationsstufen Ti^{III} und Ti^{IV} ideal für die reversible Übertragung von Elektronen eignen,^[47] widmete sich *Gansäuer* der Erschließung einer katalytischen Alternative der reduktiven Epoxidöffnung. Inspiriert von der Forschung von *Fürstner* zu katalytischen *McMurry*-^[212] und *Nozaki-Hiyama*-Kupplungen^[213] konnte analog ein System vorgestellt werden, bei dem die katalytisch aktive Ti^{III}-Spezies *in situ* generiert wird. **Schema 10** beschreibt die Pionierarbeit von *Gansäuer* auf dem Gebiet der Titankatalyse näher.^[214]

Niedervalente Titankomplexe lassen sich unter anderem durch Reduktion mit Alkalimetallen herstellen,^[215, 216] aber auch weniger aggressive Reduktionsmittel wie Magnesium, Aluminium oder Zink eignen sich für die Generierung der katalytisch aktiven Ti^{III}-Spezies.^[217–220] Um ein universell einsetzbares System zur reduktiven Epoxidöffnung zu etablieren, sind möglichst milde Reaktionsbedingungen erforderlich. Daher wählte *Gansäuer* Zink oder Mangan als Reduktionsmittel zur *in situ* Herstellung des katalytisch aktiven Titanocenkatalysators. Dieser öffnet Epoxid (**I24**) regioselektiv, sodass β -Titanoxyradikal (**I25**) entsteht. In Gegenwart von 1,4-CHD oder anderen geeigneten H-Atom-Donoren wird das Radikal dann in das Ti^{IV}-Alkoholat (**I26**) überführt. Der katalytische Umsatz erfolgt mittels Protonierung der Ti-O- σ -

Bindung, wodurch Alkohol (**I27**) freigesetzt werden kann. Um den katalytischen Zyklus zu schließen, muss hierbei gleichzeitig der Präkatalysator Cp_2TiCl_2 zurückgebildet werden. Diese Methode zur Spaltung der Ti-O- σ -Bindung stellt dabei eine vollkommen neue Art der Reaktionsführung dar. Während diese bisher durch Silylierung realisiert wurde,^[212, 221–227] ist sie nun durch Protonierung mittels *Brønsted*-Säuren möglich.



Schema 10: Katalytischer Ansatz zur Ti^{III} -vermittelten reduktiven Epoxidöffnung.^[214]
 (Reaktionsbedingungen: 0.05 Äq. Cp_2TiCl_2 , 1.10 Äq. Mn, 4.50 Äq. 1,4-CHD, 1.25 Äq. Collidinhydrochlorid, 1.00 Äq. Epoxid, 0.10 M in THF, r.t., 32 h.)

Natürlich können die so generierten *anti-Markovnikov*-Alkohole ebenfalls über eine Sequenz aus Hydroborierung und Oxidation erhalten werden, allerdings handelt es sich dabei um stöchiometrische Reaktionen, die mit der Generierung von Abfallprodukten einhergehen und auf giftige Reagenzien angewiesen sind.^[228–233] Industriell werden *anti-Markovnikov*-Alkohole, die unverzichtbare Bausteine für die Synthese von Arzneimitteln, Duftstoffen und Agrochemikalien sind,^[234] über Hydroformylierungen mit anschließender Reduktion hergestellt. In diesen Hochdruckprozessen werden allerdings große Mengen des toxischen CO-Gases verwendet, sodass spezielle Schutzmaßnahmen benötigt werden.^[235–239] Daher werden diese altbewährten Reaktionen in der heutigen Zeit vielfach ersetzt, um einen nachhaltigen Zugang zu diesen Produkten zu gewährleisten.

Fürstners Freisetzung der Produkte mittels Me_3SiCl beinhaltet mehrere kritische Aspekte. Epoxide, Aldehyde und manche Alkohole werden in Gegenwart von Me_3SiCl nicht toleriert, wodurch diese Art der Produktfreisetzung schon alleine deswegen für die reduktive Epoxidöffnung entfällt. Außerdem können reduzierbare funktionelle Gruppen wie aromatische Aldehyde oder Ketone für Pinacol-Kupplungen aktiviert werden.^[240] Da zudem Schwierigkeiten beim Recycling des entstehenden $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{O}$ auftreten, was unweigerlich in der Entstehung von Abfall resultiert, wird die Verwendung von Säuren zur Freisetzung der Alkohole präferiert.^[220] Um den katalytischen Umsatz zu gewährleisten sind dennoch sechs wesentliche Merkmale entscheidend.^[220]

- (1) Die Säure muss stark genug sein, um die Ti-O- σ -Bindung zu spalten. Gleichzeitig darf sie aber keine Epoxidöffnung initiieren.
- (2) Weder das metallische Reduktionsmittel noch Ti^{III} -Spezies dürfen durch die Säure oxidiert werden.
- (3) Die entstehende Base darf nicht an eine der Titanspezies koordinieren und diese somit für die Katalyse deaktivieren.
- (4) Das metallische Reduktionsmittel muss Cp_2TiCl_2 schnell und effizient zum katalytisch aktiven Cp_2TiCl reduzieren.
- (5) Die entstehenden Alkohole dürfen keine Titanspezies deaktivieren.
- (6) Die gebildete *Lewis*-Säure MCl_2 darf mit keiner Spezies des Katalysezyklus interferieren.

Die Hauptvoraussetzung zur Realisierung des katalytischen Systems ist dabei die Fähigkeit des $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{Ti}^{\text{IV}}$ -Redoxpaares, Elektronen reversibel zu transferieren. Ohne diese wäre ein effektiver Wechsel zwischen den Oxidationszuständen unmöglich und der Katalysezyklus könnte nicht geschlossen werden.^[241–245] Als *Brønsted*-Säuren haben sich insbesondere Collidinhydrochlorid ($\text{pK}_\text{S} = 7.43$)^[246] und Lutidinhydrochlorid ($\text{pK}_\text{S} = 6.65$)^[246] bewährt. Diese bilden zudem einen *Resting State* mit dem aktiven Ti^{III} -Katalysator. Dieser stabilisierende Effekt wird in späteren Katalysezyklen genauer beschrieben. Die Triebkraft der Reaktion wird in dem Abbau der Ringspannung des Epoxids sowie durch den Aufbau einer thermodynamisch stabilen Ti-O- σ -Bindung begründet.^[195]

Insgesamt ist das System nicht mehr auf den Einsatz von stöchiometrischen Mengen des Metallkomplexes angewiesen,^[214] wodurch sich Cp_2TiCl umso mehr als nachhaltiges und grünes Reagenz für Ein-Elektron-Transferreaktionen herausgestellt hat.^[247–249] Die katalytische Alternative von *Gansäuer* konnte sich damit als wesentlich kosteneffizienter und nachhaltiger auszeichnen. Neben Epoxiden können mit diesem System auch andere gespannte Heterozyklen als Startmaterial verwendet werden. Zudem zeichnet sich die

Reaktion durch ihre milden Reaktionsbedingungen und durch die Toleranz gegenüber vielen verschiedenen funktionellen Gruppen aus.^[185]

Radikalreaktionen können auch mit wesentlich komplexeren Titanocenen durchgeführt werden. Da sich die Synthese dieser Katalysatoren häufig als sehr anspruchsvoll herausgestellt hat, ist die Vermeidung stöchiometrischer Mengen des Metallkomplexes umso wichtiger.^[214] Eine kleine Auswahl solcher Komplexe ist in **Abbildung 6** dargestellt. Die Verwendung kostengünstiger Camphersulfonate als Anionen des Titanocens (**I28**) ermöglicht einen beeindruckend effizienten Zugang zu enantiomerenreinen Katalysatoren, deren Anwendungspotential noch nicht eingeschätzt werden kann.^[250] Auch *ansa*-Titanocen (**I29**)^[251, 252] (*ansa*: griech. *Henkel*) oder *Kagans*-Komplex (**I30**)^[253] sind in der heutigen Radikalchemie beliebte Katalysatoren. Letzterer wird unter anderem in der regiodivergenten Epoxidöffnung zur Synthese enantiomerenreiner 1,3- oder 1,4-Diole verwendet, deren Strukturmotiv in vielen verschiedenen Naturstoffklassen zu finden ist.^[254] Auf diesen Reaktionstyp wird sich im späteren Verlauf dieser Arbeit fokussiert.

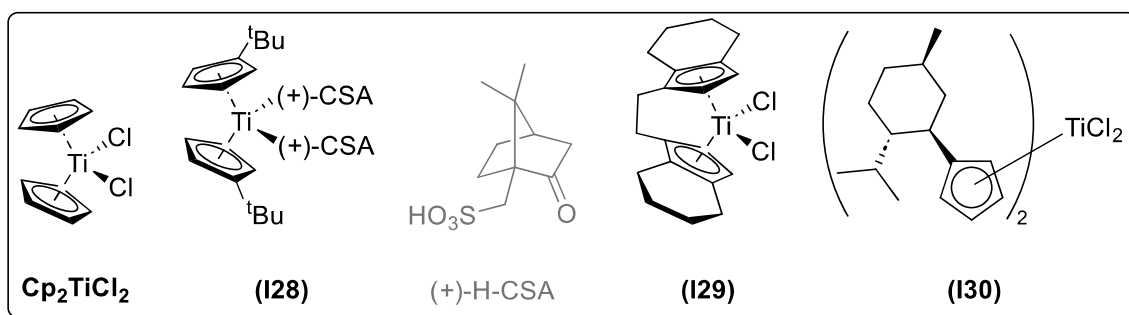


Abbildung 6: Strukturen verschiedener Titanocene.^[250, 251, 253]

(CSA = Camphersulfonat)

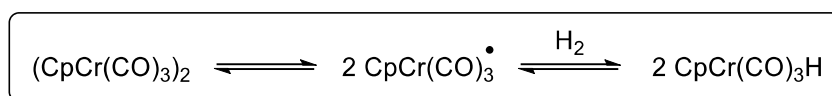
Trotz der innovativen Reaktionsführung und der Vermeidung stöchiometrischer Mengen des Übergangsmetallkomplexes bleiben in *Gansäuers* System einige Nachteile bestehen. Es sind immer noch stöchiometrische Mengen des metallischen Reduktionsmittels, des H-Atom-Donors und der *Brønsted*-Säure notwendig, um einen vollständigen Umsatz der Reaktion zu gewährleisten. Dabei ist insbesondere die Entstehung des gesundheitsschädlichen Benzols durch die Verwendung des H-Atom-Donors 1,4-CHD kritisch und nicht kompatibel mit den Prinzipien der *Grünen Chemie*.

1.3.5 H-Atom-Donoren in der Radikalchemie

Die Reduktion von radikalischen Intermediaten mittels H-Atom-Übertragung ist in der organischen Chemie ein fundamentaler Reaktionspfad. Neben 1,4-CHD sind viele weitere H-Atom-Transferreagenzien bekannt. In den meisten Fällen wird jedoch Tributylzinnhydrid verwendet, welches als äußerst potente und kostengünstige^[255] H-Atom-Quelle bekannt ist

und sich zudem durch eine hohe Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen auszeichnet.^[256] Die Leistung von Zinnhydriden für die radikalische Chemie war bis Ende des 20. Jahrhunderts dermaßen hoch, dass eine „*Flucht vor der Tyrannei des Zinns*“^[257] als nahezu unmöglich angesehen wurde.^[258] Die Notwendigkeit der Verwendung stöchiometrischer Mengen des metallorganischen Reagenzes und dessen hochgiftige Natur^[259] wurden als notwendiges Übel angesehen. Trotz dessen Neurotoxizität und der hohen Absorption durch die menschliche Haut wurde in der Radikalchemie nahezu ausschließlich auf ${}^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ zurückgegriffen. Produkte, die durch den Einsatz von ${}^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ entstanden sind, müssen aber aufwendig von Zinnresten befreit werden, um deren schädliche Einflüsse zu vermeiden. Obwohl diese Aufreinigung in manchen Studien^[260–265] bereits erfolgreich nachgewiesen werden konnte, ist der Einsatz von Zinn-basierten Reagenzien insbesondere in der pharmazeutischen Synthese von Wirkstoffen nicht sonderlich beliebt. Da deren schwierige Handhabung und Abfallbeseitigung die Verwendung im industriellen Maßstab erheblich limitieren, wurden im Laufe der Zeit alternative Systeme entwickelt. Diese basieren unter anderem auf Phosphor-Reagenzien,^[266] Organosilanen,^[267, 268] Thiolen^[269] oder verschiedenen anderen Metallhydriden.^[270–273] Insbesondere Germaniumhydride,^[274] die physiologisch deutlich weniger bedenklich sind, haben sich als potentielle Alternative für Tributylzinnhydrid erwiesen.

Übertragungen von H-Atomen durch Übergangsmetallhydridkomplexe wurden erstmals 1968 in der Hydrierung von Olefinen in Anwesenheit von $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ beobachtet.^[275] Inzwischen kann dieses Konzept aber auf viele weitere Übergangsmetallhydride übertragen werden.^[276–281] Bei diesen Komplexen ist besonders interessant, dass sie nach Abgabe des H-Atoms unter Wasserstoffatmosphäre regeneriert werden können, wie in **Schema 11** beispielhaft dargestellt. Voraussetzung für diese Regenerierung ist allerdings, dass das Metallradikal als Monomer vorliegt. Falls sich das Monomer-Dimer-Gleichgewicht ausschließlich auf die Seite des abgesättigten Dimers verlagert, wird dieser Prozess verhindert. Daraus folgt letztendlich, dass elementarer Wasserstoff zur katalytischen Übertragung von H-Atomen aktiviert werden kann. Diese katalytischen Hydrierungen sind also ausschließlich auf Wasserstoff als H-Atom-Quelle angewiesen, sodass sie sich durch eine perfekte Atomökonomie auszeichnen und so einen nachhaltigen Prozess darstellen.^[282] Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass auf ein hochentzündliches Gas zurückgegriffen werden muss.



Schema 11: Regenerierung eines H-Atom-Donors unter Wasserstoffatmosphäre.^[282, 283]

Die Fähigkeit des Metallradikals zur Aufnahme eines H-Atoms hängt unter anderem von der Stärke der M-H- σ -Bindung ab. Wenn diese schwach ist, verläuft die H₂-Aktivierung langsamer. Allerdings sind die entsprechenden Metallhydridkomplexe dann ausgezeichnete H-Atom-Donoren. Folglich muss ein idealer Kompromiss gefunden werden, bei dem das Metallhydrid effektiv H-Atome abgeben kann, sich gleichzeitig aber auch unter annehmbaren Bedingungen regenerieren lässt. In **Tabelle 2** werden die Bindungsdissoziationsenergien (BDE) diverser Metallhydride gegenübergestellt.

Tabelle 2: Vergleich der BDE verschiedener Metallhydride.^[284–286]

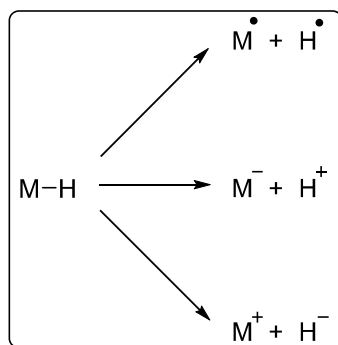
Metallhydrid	BDE der M-H- σ - Bindung [kcal/mol]
V(CO) ₄ (dppe)H	58
CpCr(CO) ₃ H	62
CpMo(CO) ₃ H	70
CpW(CO) ₃ H	73
ⁿ Bu ₃ SnH	78

Das Vanadiumhydrid hat eine ausgesprochen schwache M-H- σ -Bindung und eignet sich daher exzellent als H-Atom-Transferreagenz. Allerdings lässt sich das entsprechende Radikal nicht unter Wasserstoffatmosphäre regenerieren, sodass der Vanadiumkomplex nicht als Katalysator, sondern nur als stöchiometrisches Reagenz in Hydrierungen eingesetzt werden kann. Daher ist die Verwendung dieses Komplexes eindeutig nicht mit dem Streben nach Nachhaltigkeit vereinbar.^[284, 287] Die M-H- σ -Bindung des Wolframhydrids ist hingegen so stabil, dass H-Atome nur sehr langsam übertragen werden, wodurch dieser Komplex ineffizient für katalytische Hydrierungen ist.^[288] Die Hydridkomplexe des Chroms und Molybdäns sind fähig, H-Atome reversibel unter angemessenen Reaktionsbedingungen zu übertragen und eignen sich daher für den Gebrauch in katalytischen Hydrierungen.^[288] Neben der Bindungsstärke der M-H- σ -Bindung sind aber auch weitere Faktoren für die katalytische Aktivität zu beachten. Sowohl die Stabilität der entstehenden Metallradikale als auch sterische Effekte spielen eine entscheidende Rolle. Dadurch lässt sich erklären, weshalb ⁿBu₃SnH trotz der relativ hohen Bindungsdissoziationsenergie sehr zuverlässig H-Atome übertragen kann.^[287]

All diese erforderlichen Eigenschaften werden in CpCr(CO)₃H nahezu perfekt ausbalanciert, sodass sich der Komplex bereits in vielfältigen Reaktionssequenzen zur H-Atom-Übertragung ausgezeichnet hat.^[282, 289–292] Die Bindungsdissoziationsenergie von ⁿBu₃SnH liegt deutlich über der des Chromhydrid-Komplexes.^[286] Daher ermöglichen solche Metallhydride häufig sogar Reaktionen mit Radikalen, die über die klassische Zinn-Chemie nicht zugänglich sind.^[287] Gegenüber bewährten Hydrierkatalysatoren (*Wilkinson-Komplex*^[293] und *Vaska-*

Komplex^[294]) hat das Chromhydrid zudem den Vorteil einer deutlich kostengünstigeren Synthese.

Übergangsmetallhydride zeichnen sich zudem durch eine extrem hohe chemische Variabilität aus. So kann die M-H- σ -Bindung auf drei verschiedene Arten gespalten werden. Neben der bereits beschriebenen homolytischen Spaltung, bei der H-Atome freigesetzt werden, sind auch heterolytische Bindungsspaltungen möglich. Folglich können Übergangsmetallhydride zudem Protonen oder Hydride übertragen, wie in **Schema 12** hervorgehoben wird.^[295–297]



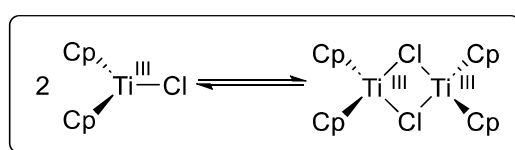
Schema 12: Reaktionsmöglichkeiten der Übergangsmetallhydride.^[295–297]

Um den aciden bzw. hydridischen Charakter eines Übergangsmetallhydrids zu quantifizieren und somit das Reaktionsverhalten einschätzen zu können, müssen verschiedene stoffspezifische Größen bestimmt werden. Der acide Charakter lässt sich leicht über die Messung der Säurestärke (pK_S -Wert) bestimmen. Die thermodynamische Hydridizität wird durch die freie Gibbs-Energie (ΔG_{H^-}) bestimmt, die benötigt wird, um ein Hydrid aus einem Molekül zu entfernen.^[298] Durch diesen vielversprechenden Facettenreichtum haben sich Übergangsmetallhydride in der organischen Synthese als vielfältig anwendbares Werkzeug erwiesen, da sie nicht nur H-Atome reversibel übertragen können, sondern auch völlig neue Reaktionspfade eröffnen.

Bei der Suche nach Substitutionsmöglichkeiten für das häufig verwendete ${}^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ stellen sie durch die Möglichkeit der katalytischen H-Atom-Übertragung und durch die Aktivierung von elementarem Wasserstoff eine nachhaltige Option dar. Die Entwicklung der H-Atom-Donoren hin zu grüneren Alternativen ist in der heutigen Zeit so weit fortgeschritten, dass sogar Untersuchungen durchgeführt werden konnten, bei denen Wasser als H-Atom-Donor fungiert.^[299–301] Dabei ist die Koordination an Cp_2TiCl und die damit einhergehende Senkung der Bindungsdissoziationsenergie elementar. Letztlich ist aber die bestmögliche Methode zur Generierung eines nachhaltigen Prozesses eine gänzliche Vermeidung dieser H-Atom-Transferreagenzien.

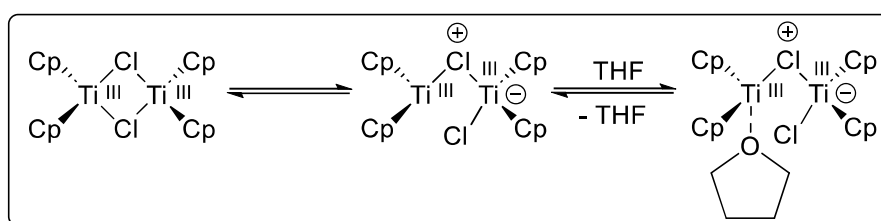
1.3.6 Nachhaltige Systeme zur reduktiven Epoxidöffnung

Um H-Atom-Transferreagenzien und andere Additive gänzlich vermeiden und reduktive Epoxidöffnungen somit nachhaltig nutzen zu können, sind weitere Studien zur Optimierung des Systems und des Katalysators notwendig. Grundlage dieser Optimierungen ist ein genaues Verständnis über die Struktur des Katalysators in Lösung. Folglich wurde das System der reduktiven Epoxidöffnung durch cyclovoltammetrische Studien, die der Analyse der redoxaktiven Titanspezies galten, näher betrachtet. Titanocendichlorid wurde mit Zinkpulver reduziert und in THF gelöst. Es konnte ein Gleichgewicht zwischen Cp_2TiCl und einem Dimer-Komplex belegt werden, welches in **Schema 13** dargestellt wird.^[302–304] Zudem konnte die Anwesenheit von Cp_2Ti^+ , Cp_2TiCl_2 oder trinuklearer Spezies widerlegt werden.^[206]



Schema 13: Dimerisierung der katalytisch aktiven Ti^{III} -Spezies.^[302–304]

In Kombination mit DFT-Rechnungen konnte durch cyclovoltammetrische Messungen belegt werden, dass die monomere Ti^{III} -Spezies in reduktiven Epoxidöffnungen wesentlich langsamer reagiert als der Dimer-Komplex, was zunächst äußerst unlogisch erscheint, da das Dimer keinerlei freie Koordinationsstelle besitzt. Dieses kann in THF allerdings eine halboffene Struktur ausbilden, bei der das Lösungsmittel die freie Koordinationsstelle solvatisiert, wie in **Schema 14** hervorgehoben wird. Diese Koordinationsstelle eignet sich für die schnelle Bildung eines Titanocen-Epoxid-Addukts, wodurch die reduktive Epoxidöffnung zugänglich gemacht wird. Da diese halboffene Dimer-Struktur zudem eine wesentlich stärkere *Lewis*-Säure als Cp_2TiCl oder $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ ist,^[305] lässt sich erklären, dass der katalytische Prozess vorwiegend über diese Struktur erfolgt.^[206]



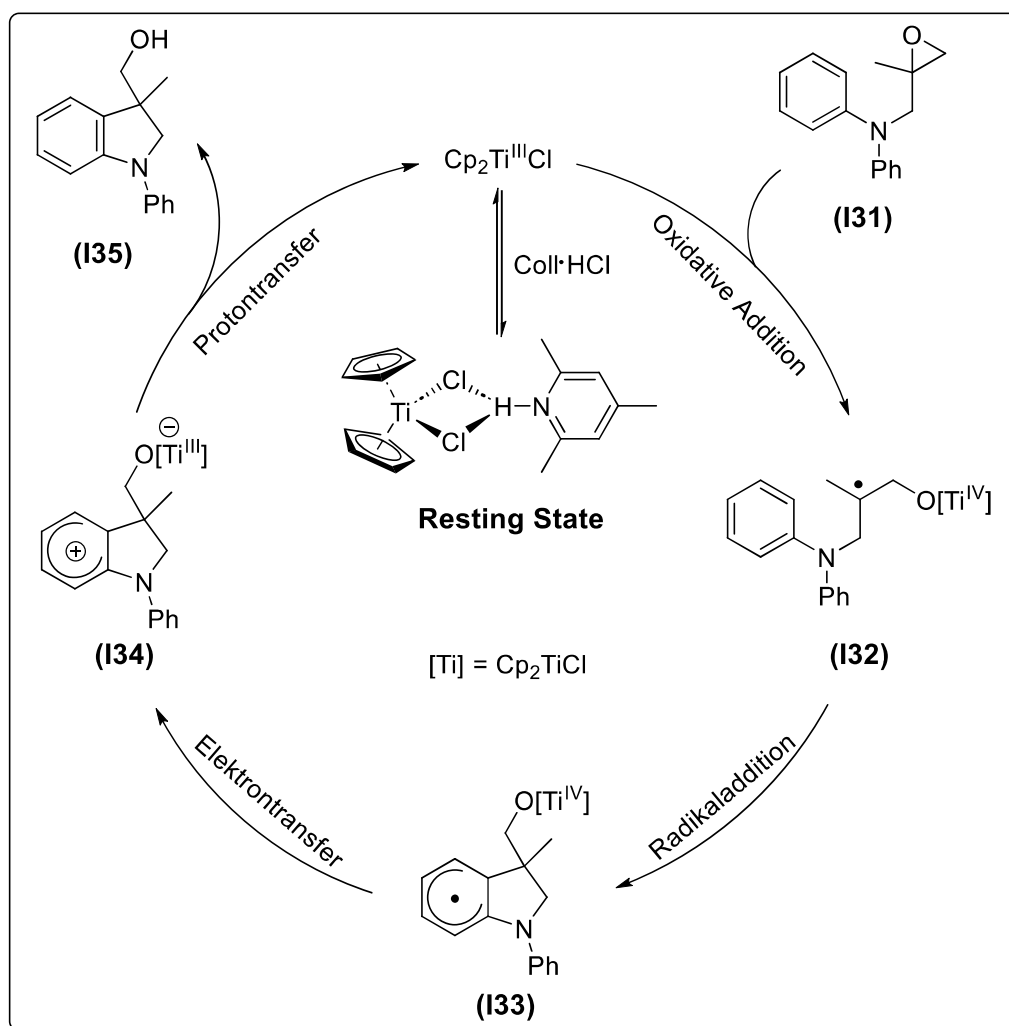
Schema 14: Bildung einer halboffenen Dimerstruktur des Cp_2TiCl -Komplexes in THF.^[206]

Mit Ausnahme weniger Ru-katalysierter Additionsreaktionen,^[306–308] Cu-katalysierter Polymerisationen^[309–312] oder metallvermittelter Zyklisierungen^[287, 292, 313] waren auf dem Gebiet der Radikalchemie bis vor kurzem erschreckend wenige atomökonomische Reaktionen

zur Knüpfung von C-C-Bindungen bekannt.^[314] Als Folge des exakten Verständnisses der Ti^{III}-katalysierten Epoxidöffnung konnte dieser Makel aber eindrucksvoll beseitigt und ein Zugang zu verschiedenen nachhaltigen Reaktionen gewährleistet werden. Deren Design ist für die Entwicklung grüner Prozesse in der chemischen Industrie äußerst entscheidend.^[315, 316] In der heutigen Zeit sind verschiedene atomökonomische Katalysen auf Basis von Ti^{III}-Verbindungen bekannt.^[317–321] Besondere Aufmerksamkeit haben dabei die radikalische Arylierung^[321] und die Synthese benzyliischer Acetale^[317] gewonnen.

Die radikalische Arylierung nach *Gansäuer*^[321] dient der atomökonomischen Herstellung von Indolin- oder Tetrahydroquinolin-Derivaten aus leicht zugänglichen Epoxiden. Diese stellen insbesondere in der Naturstoffsynthese wichtige Verbindungen dar, weil sie dort häufig als Ausgangsstoffe für verschiedene pharmazeutisch bedeutende Wirkstoffe verwendet werden und in 4% aller von der FDA zugelassenen Medikamente enthalten sind.^[322–329] Dabei basiert der Katalysezyklus in **Schema 15** erneut auf der redoxaktiven Spezies Cp₂TiCl. Diese ist fähig, Epoxid (**I31**) durch Übertragung eines Elektrons regioselektiv zu öffnen. Hierdurch wird β-Titanoxyradikal (**I32**) gebildet, welches durch eine Radikaladdition an das Aren in den radikalischen σ-Komplex (**I33**) überführt wird. Dann wird im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion ein Elektron intramolekular vom Cyclohexadienyl-Radikal auf das Ti-Zentrum übertragen, wodurch sich der kationische σ-Komplex (**I34**) bildet. In Bezug auf das Titanzentrum stellt dieser Schritt eine reduktive Eliminierung in Ein-Elektronen-Schritten dar. Die erhaltene positive Ladung des entstandenen σ-Komplexes wird dabei durch den +M-Effekt des Stickstoffatoms stabilisiert. Als Folge eines Protontransfers wird das Indolin-Derivat (**I35**) freigesetzt, während der Katalysator Cp₂TiCl gleichzeitig zurückgebildet wird. Hierbei wird die Aromatizität des Bicyklus regeneriert, was die Triebkraft der Reaktion darstellt.^[321]

Insgesamt wird der Katalysezyklus ohne Verwendung von *Brønsted*-Säuren zur Spaltung der Ti-O-σ-Bindung geschlossen. Die Verwendung von externen H-Atom-Donoren ist in dieser außergewöhnlichen Reaktion ebenfalls nicht notwendig, wodurch sich der katalytische Ansatz als äußerst nachhaltig erwiesen hat. Lediglich die notwendige *in situ* Herstellung des Titankatalysators durch Reduktion von Cp₂TiCl₂ mittels substöchiometrischer Mengen Zink oder Mangan bleibt bestehen.^[321] Der Schlüsselschritt der Katalyse ist ein Proton-gekoppelter Elektronentransfer (engl. proton coupled electron transfer, PCET),^[330, 331] der insgesamt eine reduktive Eliminierung in zwei Schritten darstellt. Die Implementierung von oxidativer Addition und reduktiver Eliminierung in Ein-Elektronen-Schritten hängt dabei von der Fähigkeit des Ti^{III}/Ti^{IV}-Redoxpaares ab, Elektronen reversibel zu übertragen. Hierdurch wird der vollkommen atomökonomische Reaktionsverlauf gewährleistet.^[321]



Schema 15: Mechanismus der radikalischen Arylierung nach Gansäuer.^[321]

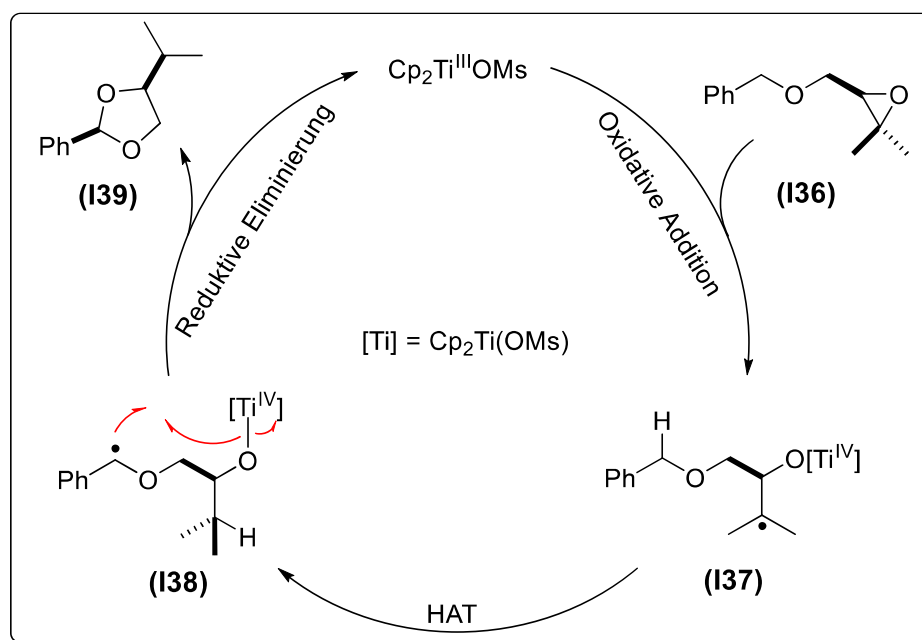
(Reaktionsbedingungen: 0.01 Äq. Cp_2TiCl_2 , 0.10 Äq. Mn, 0.05 Äq. Collidinhydrochlorid, 1.00 Äq. Epoxid, 0.80 M in THF, 64°C, 2 h, 96%.)

In der Arylierung wird dennoch Collidinhydrochlorid als Additiv verwendet. Da dieses aber in substöchiometrischen Mengen eingesetzt wird, kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Reagenz wie bisher für die Protonierung der Ti-O- σ -Bindung verantwortlich ist. DFT-Rechnungen konnten in Kombination mit cyclovoltammetrischen Untersuchungen belegen, dass das Additiv die katalytisch aktive Ti^{III} -Spezies durch die reversible Ausbildung eines supramolekularen *Resting States* auf einzigartige Weise stabilisieren kann. Hierdurch wird das gewohnte Monomer-Dimer-Gleichgewicht des Katalysators verhindert und die Konzentration des aktiven Katalysators reduziert. Auf den ersten Blick erscheint es merkwürdig, dass dies eine wesentlich effizientere Reaktion zur Folge hat. Durch die Stabilisierung kann aber die thermische Zersetzung des aktiven Katalysators verhindert und mögliche Nebenreaktionen (Dimerisierung, Desoxygenierung) unterdrückt werden, denn auch die Konzentration der beiden σ -Komplexe wird so verringert.^[321] Additive wie Collidinhydrochlorid bieten daher die attraktive Möglichkeit, die Katalysatorbeladung zu reduzieren, da mit der redoxaktiven Spezies

reversibel ein thermisch stabiler supramolekularer Komplex gebildet wird.^[314] Insgesamt können durch dieses Verfahren sowohl Indolin- als auch Tetrahydroquinolin-Derivate in beeindruckend hohen Ausbeuten generiert werden.

Ähnlich effizient wie die radikalische Arylierung ist die atomökonomische Synthese benzylicher Acetale und Hemiacetale. Auch diese sind als wichtige Struktur motive in der Naturstoffsynthese bekannt und in verschiedenen therapeutischen Wirkstoffen vorhanden.^[332]

In Anwesenheit von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OMs})$ kann Epoxid (**I36**) regioselektiv geöffnet werden, wie in **Schema 16** gezeigt. Hierbei wird β -Titanoxyradikal (**I37**) gebildet, welches durch einen intramolekularen H-Atom-Transfer in das benzyliche Radikal (**I38**) überführt wird.^[333] Da in dieser Radikaltranslokation ein stabileres Radikal gebildet wird, kann dieser Schritt effizient erfolgen.^[334] Anschließend wird der Ti-Katalysator in einer reduktiven Eliminierung regeneriert und das Acetal (**I39**) wird freigesetzt. Dieser Schritt lässt sich als metallorganischer *Oxygen Rebound*^[335] bezeichnen, durch den ein zweites Stereozentrum gebildet wird. Generell besteht diese einzigartige reduktive Eliminierung aus einer homolytischen Substitution der Ti-O- σ -Bindung durch ein benzyliches Radikal. Da dieses Radikal aber stark stabilisiert ist, kann die reduktive Eliminierung nur schwierig ablaufen.^[317]



Schema 16: Atomökonomische Synthese benzylicher Acetale nach *Gansäuer*.^[317]

(Reaktionsbedingungen: 0.10 Äq. $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OMs})_2$, 0.20 Äq. Zn, 1.00 Äq. Epoxid, 0.10 M in THF, 64°C , 3 h, 67%, *d.r.* >99:1.)

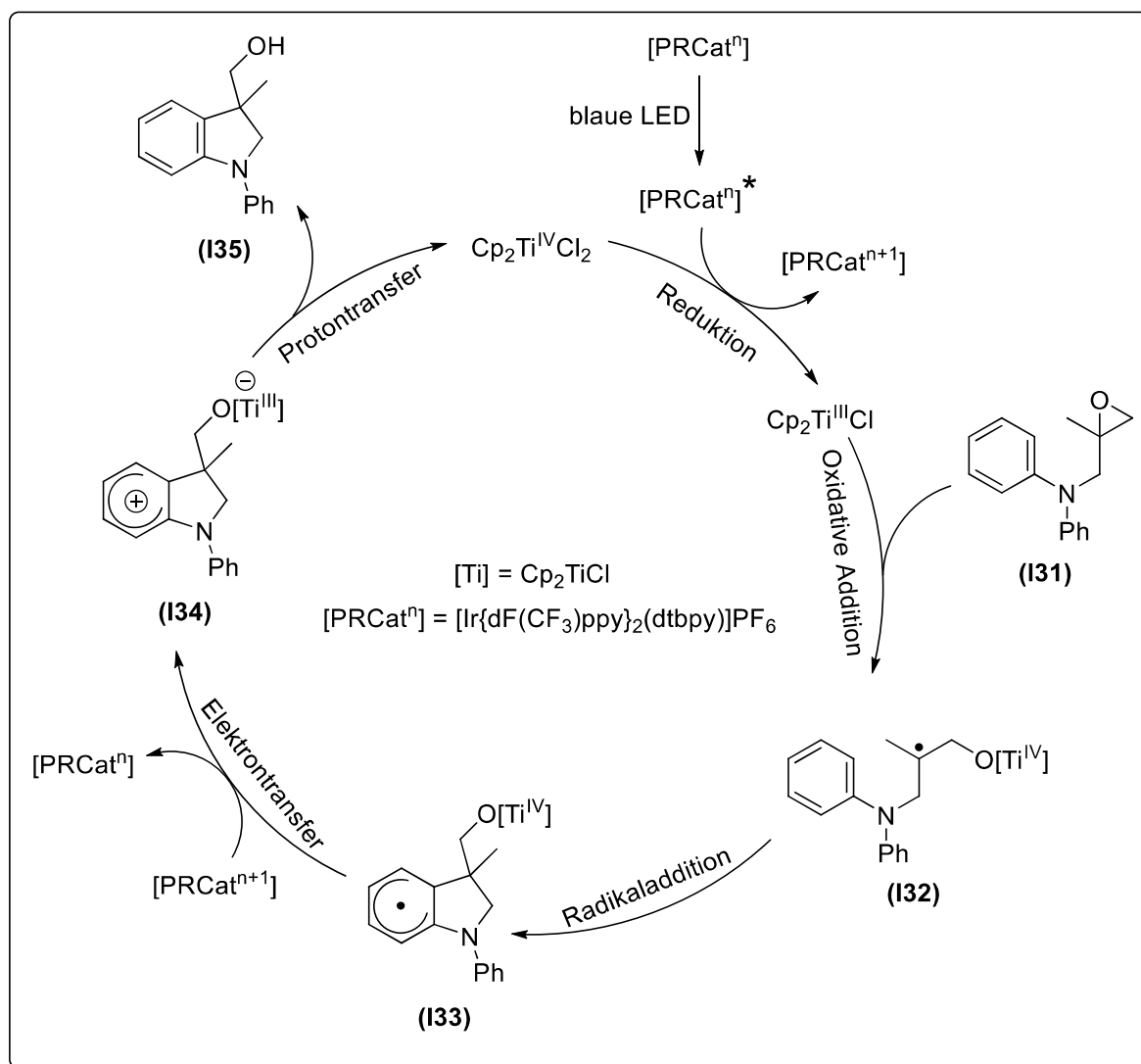
Im Vergleich zu bisherigen Katalysen wurde nicht Cp_2TiCl , sondern ein mesyliertes Titanocen als redoxaktive Spezies verwendet. Dieses liefert in der Reaktion deutlich bessere Ergebnisse. Durch die elektronenziehenden Mesylatliganden^[248] wurde ein elektronenarmer Katalysator

eingesetzt, der im Vergleich zu Cp_2TiCl eine stärkere Oxidationskraft besitzt. Durch diese wird die reduktive Eliminierung begünstigt, gleichzeitig wird die oxidative Addition aber erschwert. Da die reduktive Eliminierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Katalyse darstellt, ermöglicht die Anpassung der Anionen des Titanocens einen effizienten Prozess.^[317] Die präzise Modifikation der Redox-Eigenschaften ist demnach ein hilfreiches Werkzeug, um einzelne Schritte des Katalysezyklus zu optimieren.^[336] So kann die Modulation von Redoxpotentialen zu tiefgreifenden Änderungen im Mechanismus führen,^[337–340] wodurch sogar unübliche Reaktionspfade erschlossen werden können.^[341]

Besonders beachtlich ist, dass die Acetale als einzelnes Diastereomer erhalten werden können. Über verschiedene quantenchemische Berechnungen konnte belegt werden, dass die Struktur des benzylichen Radikals entscheidend für den stereochemischen Verlauf der Reaktion ist. Die Konformation dieses Radikals wird sowohl durch sterische als auch durch hyperkonjugative Interaktionen bestimmt. Dabei ist der radikalische Vorläufer des *cis*-konfigurierten Acetals energetisch deutlich stabiler, womit sich die ausgezeichnete Diastereoselektivität der Reaktion begründen lässt.^[317] Insgesamt wird auch dieser Katalysezyklus komplett ohne Verwendung von *Brønsted*-Säuren zur Spaltung der Ti-O- σ -Bindung geschlossen. Die Verwendung von H-Atom-Donoren oder externer Oxidationsmittel ist ebenfalls nicht notwendig. Im Gegensatz zur radikalischen Arylierung wird kein stabilisierendes Additiv eingesetzt, allerdings muss auch hier die redoxaktive Titanspezies mittels metallischer Reduktionsmittel *in situ* hergestellt werden. Die Oxidation des benzylichen Zentrums erfolgt dabei effizient unter reduktiven Reaktionsbedingungen. Letztlich zeichnet sich die innovative Synthese der Acetale aber durch den vollkommen atomökonomischen Reaktionsverlauf als sehr nachhaltige Methode aus.^[317]

In Summe kann also nur noch die *in situ* Herstellung der katalytisch aktiven Ti^{III} -Spezies mit der Entstehung von Abfallprodukten assoziiert werden. Auch für dieses Problem konnte von *Gansäuer* eine vielversprechende Lösung vorgestellt werden. Durch Kopplung von Ti^{III} -katalysierter radikalischer Arylierung (vgl. **Schema 15**) und Photoredoxkatalyse lässt sich die Verwendung von metallischen Reduktionsmittel umgehen. Dabei wird der Photokatalysator (PRCat) unter Einwirkung von blauem Licht photochemisch angeregt. Dieser angeregte Zustand kann den Ti^{IV} -Präkatalysator anschließend reduzieren, sodass eine radikalische Sequenz initiiert wird. Epoxid (**I31**) wird reduktiv geöffnet und β -Titanoxyradikal (**I32**) entsteht, welches dann anschließend durch Radikaladdition an das Aren in σ -Komplex (**I33**) überführt werden kann. Durch Elektrontransfer des radikalischen σ -Komplexes (**I33**) auf den oxidierten Photokatalysator [$\text{PRCat}^{\text{n}+1}$] wird der kationische σ -Komplex (**I34**) hergestellt und der Photokatalysator [PRCat^{n}] regeneriert. Demnach dient der Photokatalysator nicht nur der Reduktion des Titanocenpräkatalysators, sondern auch der Oxidation des radikalischen σ -Komplexes. Als Folge eines intramolekularen Protontransfers wird das Indolin-Derivat (**I35**)

freigesetzt, während Cp_2TiCl_2 gleichzeitig zurückgebildet wird. Der Mechanismus der Arylierung wird in **Schema 17** gezeigt.^[342]



Schema 17: Kopplung von radikalischer Arylierung und Photoredoxkatalyse.^[342]

(Reaktionsbedingungen: 0.02 Äq. Cp_2TiCl_2 , 0.01 Äq. $[\text{PRCat}^n]$, 1.00 Äq. Epoxid, blaue LED, 0.05 M in THF, 64°C, 24 h, 80%.)

Der kritische Punkt bei der Kopplung von Photoredoxkatalysen mit Ti^{III} -Katalysen ist die Abstimmung der Redoxpotentiale der an der Katalyse beteiligten Spezies. Um diese komfortabel zu beeinflussen, werden die Liganden des Titankatalysators üblicherweise modifiziert. Insgesamt hat sich der Einsatz von $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ neben Cp_2TiCl_2 für diesen Reaktionstyp bewährt. Durch einfache Einstrahlung von blauem Licht auf eine Lösung von zwei stabilen Metallkomplexen kann ein aktives Katalysesystem erzeugt werden, welches sich durch äußerst nachhaltige Reaktionsbedingungen auszeichnet.^[342] Die *in situ* Reduktion der Ti^{IV} -Spezies mittels externer Reduktionsmittel^[321] ist demnach nicht mehr notwendig,

wodurch ein weiteres Additiv nachhaltig ersetzt werden kann. Alternativ kann diese metallfreie Reduktion auch elektrochemisch^[343] vollzogen werden.

Durch die Forschung an solchen atomökonomischen Reaktionen kann ein entscheidender Schritt in Richtung grüner Prozesse gemacht werden. Im Sinne der Nachhaltigkeit werden sich in Zukunft auch industrielle Prozesse immer stärker an einer hohen Atomökonomie messen lassen müssen. Nicht umsonst war die Vermeidung von Abfallprodukten oder das Recycling dieser bereits vor knapp 200 Jahren Teil der Definition einer *idealen chemischen Industrie*.^[344]

1.4 Diolstrukturen – Unverzichtbare Wirkstoffmotive

1.4.1 Die Bedeutung chemischer Erzeugnisse für die moderne Medizin

Chemische Erzeugnisse sind nicht zuletzt für die Sicherung der modernen medizinischen Versorgung verantwortlich. Durch die Entwicklung innovativer Wirkstoffe konnten bereits viele, teils lebensbedrohliche Infektionskrankheiten kontrolliert bzw. sogar durch Impfungen vollständig ausgelöscht werden.^[345] Als Beispiel hierfür ist die Pockenkrankheit zu nennen, die durch eine hohe Infektiosität und Letalität zu den bedrohlichsten Erkrankungen für den Menschen gilt.^[346] Impfstoffe gegen Milzbrand, Cholera und Tollwut konnten anschließend ähnlich erfolgreich eingeführt werden.^[347] Auf dem langen Weg zwischen der Analyse der Krankheit bis zur Einführung eines effektiven Wirkstoffes müssen verschiedene Wissenschaften interdisziplinär kooperieren.^[348] Dabei ist die organische Chemie in nahezu jedem Schritt involviert.^[349, 350] Die kontinuierliche Weiterentwicklung von Medikamenten durch chemische Modifikationen ist dabei der Hauptgrund für die stetig steigende Lebenserwartung der Menschen in Industriestaaten.^[351] So ist in der heutigen Zeit nur noch ein geringer Teil aller Todesfälle auf übertragbare Krankheiten zurückzuführen.^[352] Dennoch bleibt ein hoher medizinischer Standard extrem wichtig, da gegenwärtig Infektionen mit multiresistenten Bakterienstämmen verbreitet auftreten, deren Bekämpfung auf die Suche und die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen angewiesen ist.^[353–356]

Chemische Verfahren oder Berechnungen werden insbesondere dazu verwendet, *lead*-Strukturen für neue Wirkstoffklassen zu identifizieren und deren pharmakologische Funktion durch Anpassung des Moleküldesigns zu optimieren.^[357] Mittels hochautomatisiertem Screening kann heutzutage eine große Zahl an Molekülen in kürzester Zeit auf biologische Aktivitäten geprüft werden, sodass schnell potentielle Wirkstoffmotive identifiziert werden können.^[358] Um Anpassungen der Struktur möglichst effizient und variabel durchführen zu können, ist die Entwicklung einer breiten Palette chemischer Umwandlungen unabdingbar, die die Synthese der gewünschten Zielstruktur erlauben. Häufig wird sich dabei an den Strukturen von Naturstoffen orientiert, die ursprünglich aus Pflanzen oder anderen organischen Organismen gewonnen wurden.^[359–361] Diese waren für lange Zeit die primäre Quelle von

Arzneimitteln, aber auch in der modernen Therapie wird immer noch auf natürliche Extrakte zurückgegriffen.^[362] Da Naturstoffe allerdings häufig nicht in ausreichenden Mengen extrahierbar sind, muss auf synthetische Alternativen zurückgegriffen werden.

Dies kann eindrucksvoll an der Synthese von Acetylsalicylsäure beschrieben werden. In der Volksmedizin ist schon seit langem bekannt, dass Substanzen aus der Weidenrinde sowohl antipyretisch als auch analgetisch wirken. Ein ähnlicher Effekt wird dem Mädesüßkraut zugeschrieben, das vor allem zur Behandlung von rheumatoider Arthritis in Muskeln und Gelenken sowie bei Gichterkrankungen verwendet wird.^[363] Diese Wirkungen lassen sich auf natürlich vorkommende Salicylate zurückführen, deren Struktur bereits 1870 vollends aufgedeckt werden konnte.^[364, 365] Da Natriumsilicate aber für einen unangenehmen Geschmack und magenreizende Nebenwirkungen bekannt sind, beschäftigte sich der *Bayer*-Konzern mit der Synthese von alternativen Wirkstoffen auf Basis des begehrten Arzneimittels, wobei dessen unangenehme Nebenwirkungen unterdrückt werden sollten. Acetylsalicylsäure erwies sich dabei als ideale Alternative. Gleichzeitig zeigte sich, dass der synthetische Wirkstoff nicht nur als Antipyretikum und Analgetikum eingesetzt werden kann, sondern auch beachtliche antiinflammatorische Effekte aufweist und als Antikoagulans verwendet werden kann. Bekannt unter dem Markennamen Aspirin, welches sich in der pharmazeutischen Forschung als Symbol des Fortschritts etabliert hat, konnte 1899 eines der wichtigsten Arzneimittel der Menschheitsgeschichte synthetisch hergestellt werden und seitdem das Leben vieler Menschen erleichtern und sogar retten.^[363] **Abbildung 7** zeigt die Struktur des Arzneimittels.

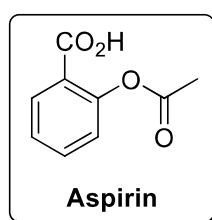


Abbildung 7: Struktur von Aspirin.^[363]

Bei der Synthese von Wirkstoffen ist besonders auf die exakte Struktur der Moleküle zu achten, denn im Gegensatz zu Aspirin liegen die meisten bedeutenden Arzneimittel nicht in achiraler Form vor. Das Phänomen der Chiralität beschreibt im chemischen Kontext die Beziehung von Bild und Spiegelbild in organischen Molekülen und spezifiziert somit die räumliche Anordnung von Atomen. Es wird zwischen zentraler, planarer, axialer und helikaler Chiralität unterschieden, wobei hier ausschließlich auf zentrale Chiralität eingegangen werden soll. Diese stellt einen besonderen Fall der Isomerie dar. Ähnlich wie die Anordnung von Buchstaben in Wörtern ist auch die Anordnung von Atomen in Molekülen wichtig für deren Eigenschaften. Isomere sind daher im übertragenen Sinne chemische Anagramme.^[366]

Spiegelbilder von Molekülen werden als Enantiomere bezeichnet. Diese sind demnach nur durch Spiegelungen und nicht durch andere Symmetrieoperationen ineinander überführbar. Enantiomerenreine Verbindungen bestehen daher nur aus einem Enantiomer, wohingegen Racemate eine äquimolare Mischung zweier Enantiomere darstellen. Enantiomere werden entsprechend der *Cahn-Ingold-Prelog* Konvention (CIP) klassifiziert und mit dem Präfix (*S*) oder (*R*) beschrieben.^[367] Auch wenn der Unterschied in der räumlichen Anordnung der Atome häufig marginal ist, können daraus verheerende Abweichungen in der pharmakologischen Wirkung entstehen. Oft weist eines der beiden Enantiomere eine deutlich stärker ausgeprägte biologische Aktivität auf als das andere.^[361] Das (*S*)-Enantiomer des bereits beschriebenen Ibuprofens hat beispielsweise eine deutlich stärkere analgetische Wirkung als das (*R*)-Enantiomer. Da beide Enantiomere dennoch die gleiche Wirkung auf den menschlichen Körper haben, kann das Medikament als Racemat verabreicht werden. Dabei muss jedoch auf die Dosierung geachtet werden und es bleibt zu berücksichtigen, dass geringe Mengen des (*S*)-Enantiomers die gleiche Wirkung haben wie deutlich größere Mengen des Racemats.^[368] Unglücklicherweise lässt sich nicht problemlos bestätigen, dass Enantiomere lediglich unterschiedlich stark, aber immer auf gleiche Weise wirken und so potentiell als Racemat verabreicht werden können.^[369–371] Dies lässt sich am prägenden Beispiel des *Contergan*-Skandals beschreiben, der bis in die heutige Zeit als das aufsehenerregendste Versagen der deutschen Arzneimittelforschung gilt. Contergan, welches den Wirkstoff Thalidomid (**Abbildung 8**) enthält, wurde in den 1950er Jahren vorwiegend zur Behandlung der morgendlichen Schwangerschaftsübelkeit und als Sedativum verwendet und galt aufgrund seiner vermeintlichen Atoxizität im Vergleich zu den damals verfügbaren Babituraten als besonders sichere Option. Innerhalb kurzer Zeit etablierte sich Contergan nach Aspirin zum zweitmeistverkauften Arzneimittel Deutschlands und avancierte zum Allheilmittel einer ganzen Generation.^[372]

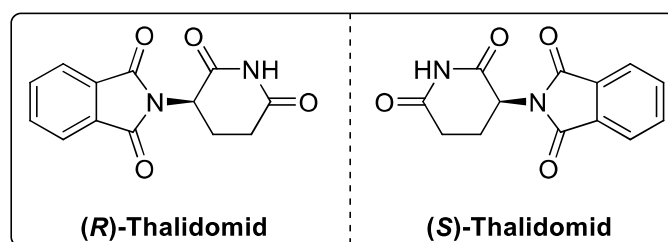


Abbildung 8: Strukturen der Enantiomere des Thalidomids.^[373]

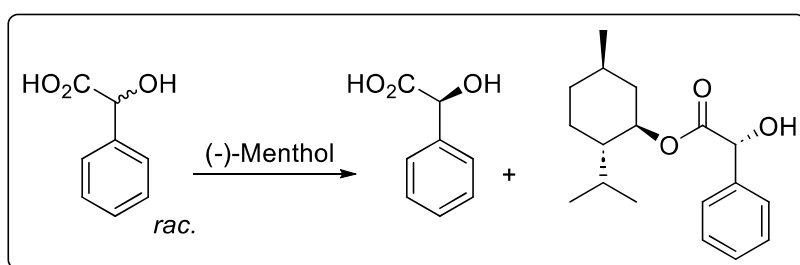
Später wurden allerdings vielfach schwere Dymelien oder sogar Amelien von Gliedmaßen und Organen bei Neugeborenen festgestellt, deren Entstehung im Nachhinein auf das rezeptfrei erhältliche Beruhigungs- und Schlafmittel Contergan zurückgeführt werden konnte.^[374] Das (*R*)-Enantiomer des Thalidomids zeichnet sich durch die beabsichtigte

sedierende Wirkung aus und ist an sich vollkommen unschädlich für die Entwicklung der Neugeborenen. Das (S)-Enantiomer wirkt hingegen nicht einfach weniger stark, sondern teratogen.^[375] Da Thalidomid als Racemat vertrieben wurde, bzw. *in vivo* eine zügige Racemisierung nachgewiesen werden konnte,^[373] wurden schwangere Frauen sowohl der sedativen als auch der fruchtschädigenden Wirkung ausgesetzt, wodurch sich die vielfachen Beeinträchtigungen der Embryogenese erklären lassen.^[376]

Ein weiteres Beispiel für diesen Effekt ist die Verwendung von Verapamil, dessen negative dromotrope Wirkung am Herzen vom (R)-Enantiomer ausgelöst werden.^[377] Um solche Tragödien bei der Verwendung von Arzneimitteln zukünftig vermeiden zu können, wurden die Regulationen zur Zulassung neuer Wirkstoffe extrem verschärft. Durch diese sollen sowohl Sicherheit als auch Wirksamkeit und Qualität gewährleistet werden.^[378] Insgesamt sollten synthetische Wirkstoffe stets in enantiomerenreiner Form hergestellt werden, um deren Einfluss auf den menschlichen Körper vorhersagen zu können bzw. unerforschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Möglichkeit der Umwandlung der Enantiomere ineinander muss dabei in klinischen Studien berücksichtigt werden. Diesem Anspruch scheint die Arzneimittelforschung zu entsprechen, denn seit der Jahrtausendwende werden nur noch wenige racemische Wirkstoffe neu auf den Markt gebracht, da das Bewusstsein für das Risiko der Verwendung zweier Enantiomere erheblich gestiegen ist.^[379] Die Einführung von Arzneimitteln auf den Pharmamarkt erfolgt in der heutigen Zeit staatlich wesentlich regulierter, sodass physiologische Wirkweisen verschiedener Enantiomere meistens schon in vorklinischen Studien entdeckt werden. Gleichzeitig wird die Produktion altbewährter, racemischer Arzneimittel auch aus ökonomischen Gründen modifiziert. Indem lediglich das wirkungsstärkere Enantiomer synthetisiert wird, kann die Effizienz des Wirkstoffes erhöht, Ressourcen geschont und die physiologische Belastung auf den Organismus gesenkt werden.^[380, 381] Stellenweise werden racemische Produkte sogar nur noch im Notfall zugelassen, wenn die Wirkweise beider Enantiomere einzeln untersucht wurde.^[382] Die Entwicklung enantioselektiver Synthesen und die damit einhergehende Kontrolle der Stereoinformation eines Moleküls wird oftmals als eine der relevantesten Teildisziplinen der organischen Chemie verstanden. Mittlerweile sind verschiedenste chirale Induktionsmethoden bekannt.^[383] Einige der bekanntesten Verfahren sollen im Folgenden hervorgehoben werden.

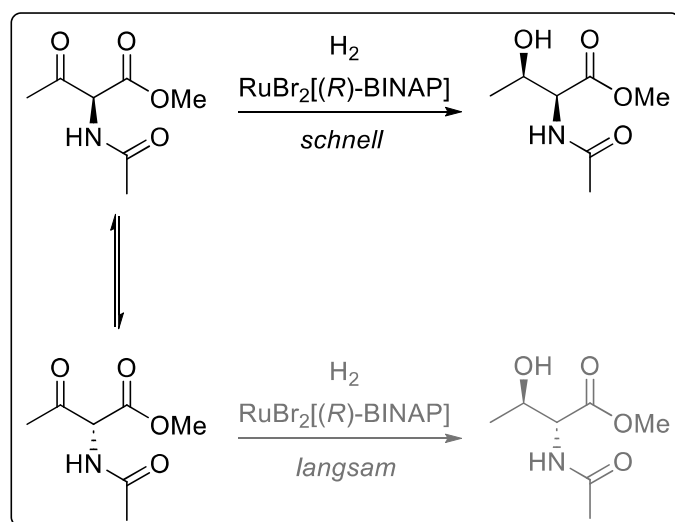
Da Enantiomere identische physikalische Eigenschaften haben, ist eine Trennung über klassische Aufreinigungsmethoden, wie chromatographische Verfahren oder Destillationen, nicht möglich. Lediglich HPLC-Aufreinigungen über eine enantiomerenreine stationäre Phase können sich als nützlich erweisen.^[384] Aus synthetischer Sicht ist die Trennung von Enantiomeren mittels klassischer Racematspaltung üblich. Dabei werden die Enantiomere eines Racemats durch Reaktion mit einem enantiomerenreinen Auxiliar in Diastereomere umgewandelt, die sich durch unterschiedliche physikalische Eigenschaften auszeichnen und daher getrennt werden können.^[385] Racematspaltungen können aber auch unter kinetischer

Reaktionskontrolle ablaufen. Auch dann wird ein Racemat mit einem enantiomerenreinen Auxiliär umgesetzt, allerdings reagiert ein Enantiomer dabei deutlich schneller als das andere.^[386] Hierdurch kann die Reaktion beendet werden, sobald das erste Enantiomer vollständig umgesetzt wurde. Auf diese Weise können außergewöhnlich hohe Enantiomerenreinheiten erhalten werden, jedoch bleibt zu berücksichtigen, dass lediglich eine Ausbeute von maximal 50% zu erwarten ist.^[387] Wie in **Schema 18** gezeigt, wird beispielsweise das (*R*)-Enantiomer der Mandelsäure in Gegenwart von (-)-Menthol schneller umgesetzt als das (*S*)-Enantiomer. Letzteres kann nach erfolgreicher Transformation in hoher optischer Reinheit isoliert werden.^[388]



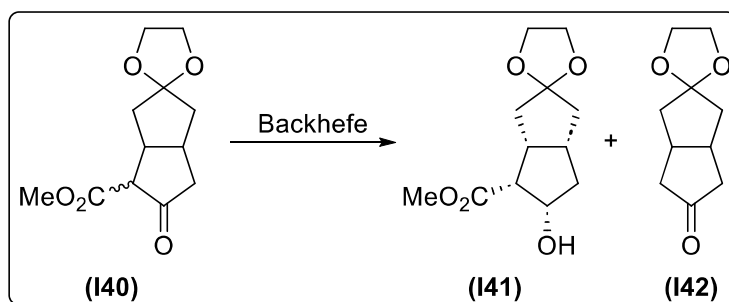
Schema 18: Kinetische Racematspaltung bei der Umsetzung eines racemischen Mandelsäuregemischs mit (-)-Menthol.^[388]

Bei der dynamischen kinetischen Racematspaltung wird das nicht umgesetzte Enantiomer hingegen rückgewonnen bzw. racemisiert, wodurch das schneller reagierende Enantiomer fortlaufend nachgebildet wird. Es liegt also ein Gleichgewicht zwischen den beiden Enantiomeren vor. Folglich kann das schneller reagierende Enantiomer erneut eine Deracemisierungsreaktion eingehen, sodass eine Maximalausbeute von 100% erzielt werden kann. Dabei ist es nicht möglich die dynamische kinetische Racematspaltung für jedes Enantiomergemisch anzuwenden, da die Voraussetzung der Racemisierung des langsamer reagierenden Enantiomers nicht immer erfüllt wird.^[387, 389, 390] Die asymmetrische Hydrierung von *Noyori*, die in **Schema 19** gezeigt wird, ist eines der ersten Beispiele für diesen Reaktionstyp. Wichtig hierbei ist jedoch, dass die Racemisierung der Enantiomere schneller erfolgt als die Hydrierung, sodass ausschließlich das *syn*-Produkt des schneller reagierenden Enantiomers gebildet wird.



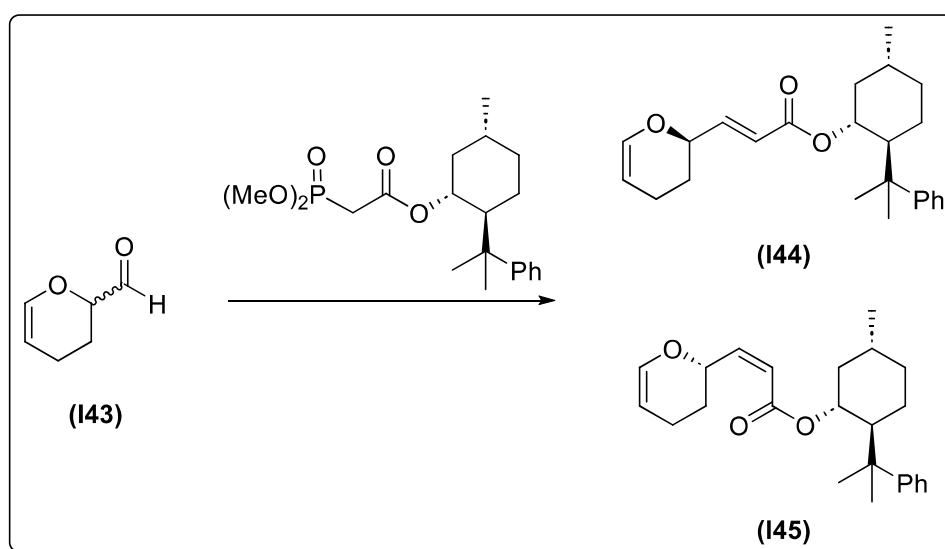
Schema 19: Dynamische kinetische Racematspaltung in der asymmetrischen Hydrierung nach *Noyori*.^[391]

Bei der parallelen Racematspaltung beruht die Trennung der Enantiomere nicht auf unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten. Beide Enantiomere werden zu verschiedenen Produkten umgesetzt, die häufig mit deutlich verbesserter optischer Reinheit erhalten werden können. Auch hier kann eine Maximalausbeute von 100% erzielt werden, wodurch parallele Racematspaltungen häufig bevorzugt zu der klassischen kinetischen Trennung verwendet werden. Bei diesem Reaktionstyp kann zwischen chemodivergenter, stereodivergenter und regiodivergenter Reaktionsführung unterschieden werden. Bei der chemodivergenten Enantiomerentrennung wird ein Racemat in zwei nicht isomere Verbindungen überführt, die sich strukturell an mindestens einer Stelle unterscheiden. Häufig werden auf diese Weise Pseudoenantiomere gebildet, die sich anschließend trennen lassen.^[392] *Brooks* konnte 1987 beispielhaft beschreiben, dass sich der racemische Bicyklus (**I40**) durch Einwirkung von Backhefe in zwei verschiedene Produkte überführen lässt. Während sich das eine Enantiomer zum entsprechenden Hydroxyester (**I41**) reduzieren lässt, wird das andere Enantiomer hydrolysiert und decarboxyliert, sodass (**I42**) gebildet wird. **Schema 20** hebt diesen Vorgang hervor.^[393]



Schema 20: Beispiel einer chemodivergenten parallelen Racematspaltung.^[393]

Bei der stereodivergenten Reaktionsführung wird aus einem Racemat ein Gemisch aus Diastereomeren gebildet, welches in vielen Fällen getrennt werden kann. Dabei kann mittels asymmetrischer *Wittig*-^[194] oder *Horner–Wadsworth–Emmons*-Reaktion^[193, 394, 395] ein (*E*)/(*Z*)-Gemisch durch die Ausbildung einer C-C-Doppelbindung generiert werden. Alternativ kann das Racemat in ein Diastereomeregemisch überführt werden, indem ein neues chirales Zentrum mit festgelegter Konfiguration in beide Enantiomere eingefügt wird.^[392] Die Möglichkeit der Generierung von Diastereomeren durch Einführen einer C-C-Doppelbindung wird in **Schema 21** näher erläutert. Dabei zeigt sich, dass (**I43**) durch asymmetrische *Horner–Wadsworth–Emmons*-Reaktion in eine Mischung aus (*E*)-(**I44**) und (*Z*)-(**I45**) überführt werden kann.^[396]



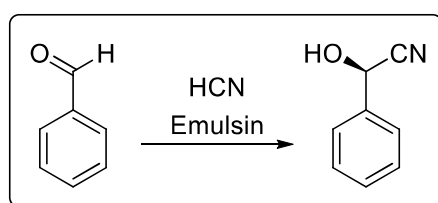
Schema 21: Beispiel einer stereodivergenten Racematspaltung durch asymmetrische *Horner–Wadsworth–Emmons*-Reaktion.^[396]

In regiodivergenten Reaktionen wird eine Ausgangsverbindung in zwei unterschiedliche Konstitutionsisomere überführt, die durch klassische Aufreinigungsmethoden leicht zu trennen sind.^[397–399] Im folgenden Abschnitt wird dieser Reaktionstyp anhand von Epoxidöffnungen näher erläutert. An dieser Stelle soll allerdings bereits erwähnt werden, dass insbesondere in regiodivergenten Reaktionen eines der beiden möglichen Produkte selektiv gebildet werden kann und sich die anschließende Trennung somit erübrigt. Neben den verschiedenen chemischen Herangehensweisen sind, wie bereits angedeutet, auch enzymatische Methoden zur Racematspaltung bekannt.^[400]

Besser als Racemate aufwendig trennen zu müssen, ist es, Produkte von Beginn an in enantiomerenreiner Form zu synthetisieren. Die beliebteste Methode hierfür ist immer noch die *ex chiral pool* Synthese. Diese stellte für lange Zeit die einzige Möglichkeit dar, enantiomerenreine Produkte zu erhalten. Ausgehend von einem optisch reinen Naturstoff

können Modifikationen oder chemische Umwandlungen durchgeführt werden, um ein gewünschtes Zielmolekül zu erhalten. Die Konfiguration des chiralen Zentrums des Zielmoleküls ist dabei von der Ausgangsverbindung vorgegeben, welche häufig aus Aminosäuren, Alkaloiden oder Terpenen besteht. Dabei ist aber aus praktischer Sicht wichtig, dass sich Ausgangsverbindung und Zielmolekül in möglichst großem Umfang ähneln, da sich die Syntheseroute ansonsten als extrem langwierig erweisen kann. Gleichzeitig lassen sich aus leicht zugänglichen Naturstoffen nützliche Liganden für enantiomerenreine Katalysatoren ableiten. Beispiele dafür sind diverse Menthyleinheiten^[401] oder Camphersulfonatliganden.^[250] Auch wenn sich in der heutigen Zeit vielfältige Methoden zur Synthese chiraler Zentren etabliert haben, stellt die *ex chiral pool* Synthese immer noch eine attraktive und ökonomisch vorteilhafte Alternative dar.^[402] Häufig werden auch chirale Auxiliare aus Naturstoffen gewonnen. Diese können anschließend temporär in die Syntheseroute eingeführt werden, um die Stereoselektivität einer chemischen Transformation kontrollieren zu können.^[403] Durch das Streben nach einer möglichst atomökonomischen Reaktionsführung ist diese Methode allerdings nicht vorteilhaft, da die teilweise schweren Hilfsstoffe nicht im Zielmolekül verbleiben und nicht immer recycelt werden können.^[404]

Enantioselektive Katalysen können in drei Kategorien unterteilt werden. In Biokatalysen fungieren Enzyme oder Zellen als Katalysatoren und steuern somit die Selektivität einer chemischen Reaktion.^[405, 406] Enzymatisch gesteuerte Reaktionen sind zu einem wichtigen Teil der modernen organischen Chemie geworden und werden sowohl in der Forschung als auch in der chemischen und pharmazeutischen Industrie vielseitig verwendet. Eine breite Palette von maßgeschneiderten, effizienten und selektiven Enzymen kann in der heutigen Zeit schnell hergestellt und optimiert werden. Biokatalysen verlaufen unter milden Reaktionsbedingungen und zeichnen sich insbesondere durch Reaktionsprodukte mit außergewöhnlich hoher Enantiomerenreinheit aus.^[407] Der Ursprung der enzymvermittelten asymmetrischen Katalyse kann auf *Rosenthaler* zurückgeführt werden, der 1908 die Herstellung von (*R*)-Mandelonitril als Folge der Behandlung von Benzaldehyd mit Cyanwasserstoff in der Gegenwart von Emulsin beschrieb.^[408] Diese bahnbrechende Umsetzung wird in **Schema 22** hervorgehoben.



Schema 22: Emulsinvermittelte Synthese von (*R*)-Mandelonitril.^[408]

Gleichzeitig wird die Biokatalyse häufig durch die begrenzte Substratbreite, die eingeschränkte Stabilität unter harscheren Reaktionsbedingungen und durch die mögliche Produktinhibition kritisiert.^[409]

Enantiomerenreine Übergangsmetallkatalysatoren stellen ein leistungsfähiges Werkzeug zum Aufbau von Stereozentren in der organischen Synthese dar und werden zur Kontrolle der Stereoselektivität einer Vielzahl bedeutender chemischer Transformationen verwendet.^[410] Bereits seit über einem halben Jahrhundert bildet die Entwicklung einer maßgeschneiderten, chiralen Ligandensphäre zur Herstellung enantiomerenreiner Katalysatoren das Herzstück der asymmetrischen Katalyse, da diese typischerweise für die Induktion der chiralen Information verantwortlich ist.^[411] Auch im industriellen Maßstab wurden Übergangsmetallkatalysen eingeführt, um Substrate katalysatorgesteuert in pharmazeutische Produkte zu überführen. So konnte die nichtproteinogene α -Aminosäure Levodopa, die eine Vorstufe in der Biosynthese der Neurotransmitter Adrenalin und Dopamin ist, durch asymmetrische Hydrierung erhalten werden.^[412] Dabei wurde ein Rhodiumkatalysator verwendet, der unter anderem den enantiomerenreinen Liganden (*R,R*)-DIPAMP beinhaltet. Die Struktur des Komplexes wird in **Abbildung 9** gezeigt.^[413]

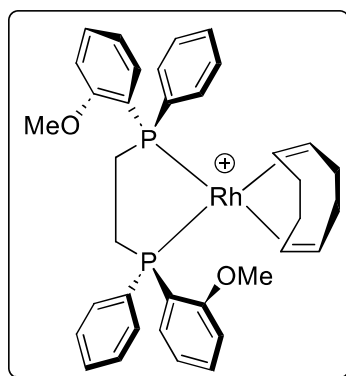


Abbildung 9: Struktur des (*R,R*)-[Rh(DIPAMP)(COD)]-Kations.^[413]

In der synthetischen Chemie sind neben asymmetrischen Hydrierungen^[414–421] auch diverse C-C-Bindungsknüpfungen interessant, die stereoselektiv mittels Übergangsmetallkatalyse aufgebaut werden.^[422–434] Enantioselektive Übergangsmetallkatalysen sind aber nicht zwangsweise auf seltene Metalle wie Rhodium angewiesen. Effiziente Katalysatoren auf Basis von Titan oder anderen vielseitig verfügbaren Metallen haben sich durchaus etabliert.^[435]

Beim Ansatz der Organokatalyse werden Nichtmetall-Katalysatoren verwendet.^[436] Auch diesem Teilgebiet der asymmetrischen Katalyse wurde in den vergangenen Dekaden große Aufmerksamkeit geschenkt, nachdem verschiedene Berichte bestätigten, dass relativ einfache organische Moleküle hochwirksame und bemerkenswert selektive Katalysatoren in einer Vielzahl von grundlegenden chemischen Umwandlungen sein können.^[437] Typischerweise basieren diese Katalysatoren auf Prolin-, Alkaloid- oder Zuckereinheiten. Neben Enzymen und

Übergangsmetallkomplexen ist dementsprechend noch eine dritte Klasse enantioselektiver Katalysatoren bekannt, die sowohl in der Forschung als auch in der Industrie akribisch untersucht wird. Da Organokatalysatoren typischerweise sehr robust, ungiftig, kostengünstig und vielseitig verfügbar sind, haben sie sich als Alternative zu klassischen Katalysatoren etabliert und werden vorwiegend in Synthesen von Verbindungen genutzt, die keine Metallkontaminationen tolerieren. Zu diesen Verbindungen zählen nicht zuletzt auch viele pharmazeutische Produkte. Allerdings sind in den meisten Fällen vergleichsweise hohe Katalysatorbeladungen unumgänglich, um gute Ergebnisse zu erzielen.^[437]

Auch in Zukunft wird sich die Entwicklung neuartiger Wirkstoffklassen an enantioselektiven Naturstoffen und deren Derivaten orientieren. Die Entdeckung bisher unbekannter, biologisch aktiver Struktur motive ist Grundvoraussetzung für die Therapie verschiedener Krankheiten. Zudem erfordern neu entdeckte Krankheiten und wiederkehrende Resistenzbildungen gegenüber altbewährten Arzneimitteln die stetige Entwicklung effizienter Synthesemethoden, wodurch die Bedeutung chemischer Prozesse für den modernen Lebensstil andauert. Folglich ist es unbedingt notwendig, enantioselektive Synthesemethoden zu erforschen und weiterzuentwickeln.^[438]

1.4.2 Wirkstoffe auf Basis von Polyolstrukturen

Neben Salicylaten haben sich auch verschiedenste Polyolstrukturen als interessante Vorläufer der synthetischen Arzneimittelsynthese erwiesen.^[439–442] Natürliche Polyole bzw. deren Ether und Ester sind häufig in Polyketiden zu finden, die von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen hergestellt werden und häufig in der Informationsvermittlung als Botenstoff oder zur Verteidigung gegen Fressfeinde dienen.^[443] In der modernen Medizin werden sie vorwiegend als Antibiotika, Chemotherapeutika, Antimykotika, Immunsuppressiva oder zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut eingesetzt.^[444–449] Einige Polyketidstrukturen sollen beispielhaft in **Abbildung 10** dargestellt werden. Viele der meistverkauften Arzneimittel weltweit basieren auf Polyketiden. In diesen Molekülen tritt eine biologische Aktivität fünfmal häufiger auf als in anderen Naturstoffklassen, sodass Polyketide auch in der Zukunft als unverzichtbare Kandidaten für die Synthese neuer Wirkstoffe gelten.^[450]

Es ist erstaunlich, dass die Natur solche hochkomplexen Motive mit riesiger Struktur- und Funktionsvielfalt durch selektive Verknüpfung einfachster Bausteine herstellen kann.^[443] Das genaue Verständnis dieses Biosyntheseweges und der Wirkweise der involvierten Enzyme ist von größter Bedeutung, um Polyketide strukturell zu modifizieren oder zu redesignen und neuartige Wirkstoffkandidaten synthetisch erzeugen zu können.^[451–453] Unter Verwendung von Polyketid-Synthasen, welche als spezielle Enzymkomplexe identifiziert werden konnten, werden elementare Grundbausteine (zumeist Acetyl-CoA und Malonyl-CoA) auf dem Polyketidweg iterativ verknüpft, um durch gezielte Kettenverlängerungsreaktionen Vorstufen

der Naturstoffe zu bilden. Anschließend Modifikationen, die dem entsprechenden Polyketid häufig erst eine biologische Aktivität verleihen, können ebenfalls durch verschiedene Enzyme ermöglicht werden.^[443] Durch die Kenntnis der Funktionsweise der verschiedenen Enzyme ist es einem organischen Chemiker möglich, eine synthetische Alternativroute zu entwickeln. Diese lässt sich in den meisten Fällen zwar nicht gleich effizient und einheitlich gestalten, wie es auf biosynthetischem Weg möglich ist, allerdings stellt es dennoch ein attraktives Ziel dar, verschiedene Polyketide auch außerhalb eines lebenden Organismus zu generieren.

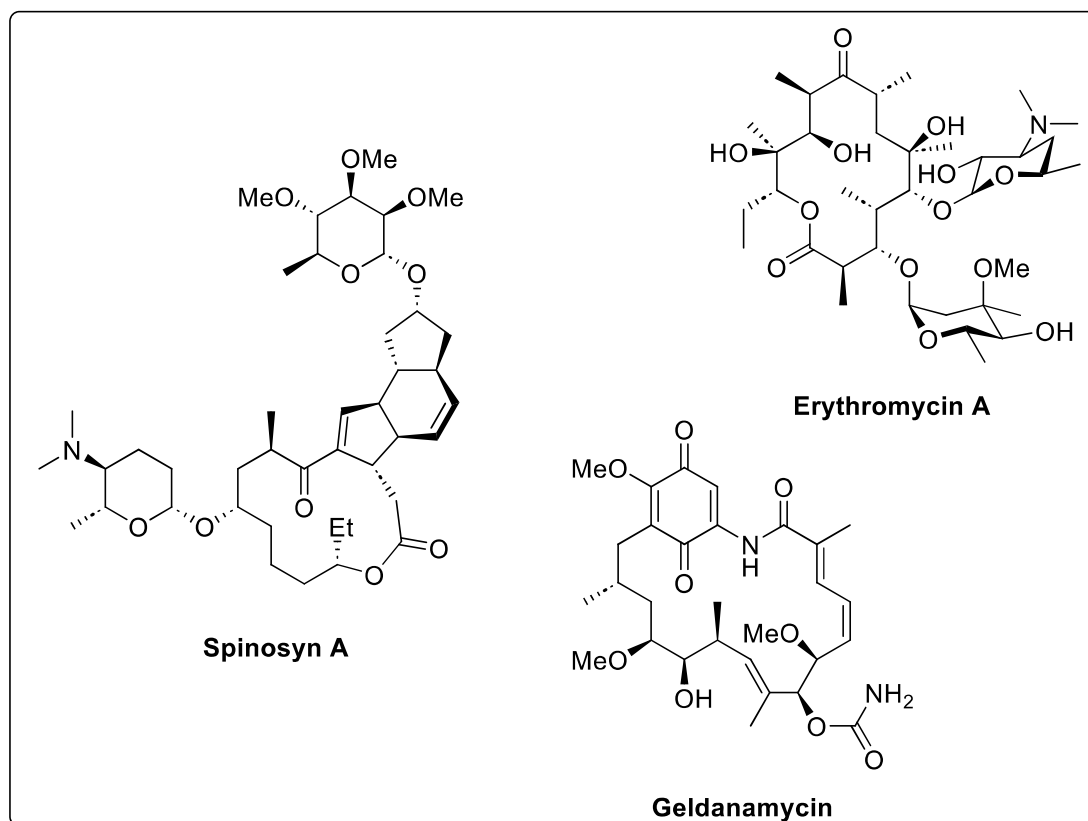


Abbildung 10: Beispiele für einige ausgewählte Polyketid-Strukturen.^[444, 446, 449]

Bei der Analyse von verschiedenen Wirkstoffklassen wurden vielfach Diole in 1,3- bzw. 1,4-Abstand beobachtet. Daher sollen diese Einheiten im Folgenden genauer betrachtet werden. In **Abbildung 11** sind einige Beispiele für pharmazeutisch bedeutende 1,3- und 1,4-Diole beschrieben. Chivosazol A wird als Antibiotikum verwendet.^[454, 455] Paclitaxel ist hingegen als antineoplastischer Wirkstoff bekannt und hat sich dank der ausgesprochen hohen Wirksamkeit als Standardmittel zur Behandlung von fortgeschrittenem Brust-, Eierstock- und nicht kleinzelligem Lungenkrebs entwickelt.^[456, 457] Rhizopodin wirkt stark antimykotisch und antiproliferativ und wird als Leitstruktur für die Entwicklung neuer chemotherapeutischer Antikrebsmittel eingeschätzt.^[458, 459] Besonders interessant ist hierbei dessen Struktur, denn diese beinhaltet zwei 1,3-Diol-integrierte Neopentylzentren (DINEO-Zentren), deren quartäres Kohlenstoffzentrum synthetisch nur äußerst schwierig zugänglich ist. Die in diesen DINEO-

Einheiten vorhandene *gem*-Dimethylgruppe ist dabei in einer großen Vielzahl von Arzneimitteln^[460] und Naturstoffen^[461–463] vorhanden und beeinflusst deren pharmakologische Eigenschaften immens.^[464] So konnte bereits nachgewiesen werden, dass sich die metabolische Abbaugeschwindigkeit von diversen Verbindungen in Organismen durch Einführung dieser *gem*-Dimethylgruppe stark verringern lässt, wodurch sich die Wirksamkeit von Arzneimitteln erheblich verbessert. Zudem kann diese Einheit die Bindungsstärke und Selektivität für einen ausgewählten Rezeptor drastisch erhöhen oder sogar die Permeabilität einer Membran beeinflussen.^[465]

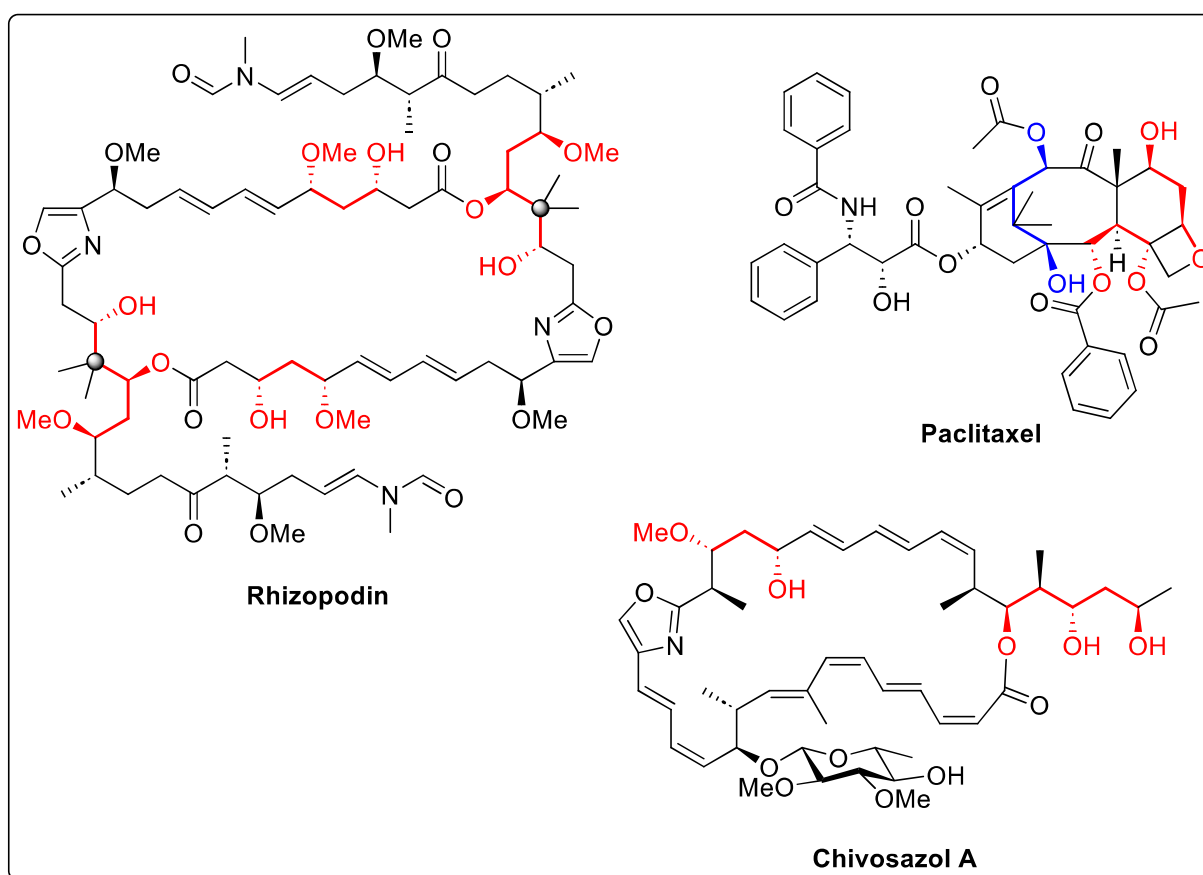


Abbildung 11: Beispiele für einige Wirkstoffe, die auf 1,3- bzw. 1,4-Diolen beruhen.^[454–458] (Markierung: rot = 1,3-Diol; blau = 1,4-Diol; grauer Punkt = DINEO-Zentrum; Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden nicht alle Einheiten markiert.)

1.4.3 Das System der regiodivergenten Epoxidöffnung

Da die von der Natur enzymatisch gesteuerte Generierung hochkomplexer Diolstrukturen häufig nicht kopiert werden kann, besteht ein großes Interesse an der Entwicklung organischer Synthesen von enantiomerenreinen 1,3- und 1,4-Diolen. Dies spiegelt sich in einer Vielzahl von Lösungsvorschlägen wieder.^[442] In der heutigen Zeit können Diolstrukturen selektiv durch C-C-Bindungsknüpfungen,^[466–472] Reduktionen,^[473–482] intramolekulare Additionen^[483–485] oder reduktive Epoxidöffnungen^[486–488] hergestellt werden. Diese Methoden konnten bereits vielfach

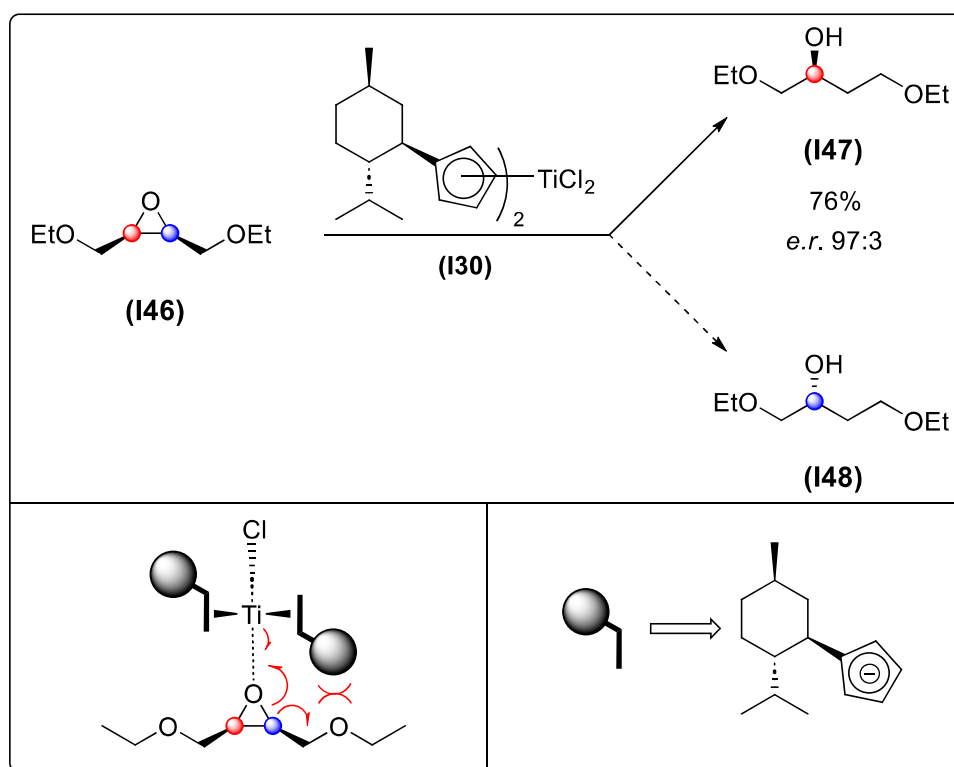
in Totalsynthesen angewandt werden.^[489–491] Neben den bereits erwähnten Methoden der *ex chiral pool* Synthese, Racematspaltungsreaktionen, Biokatalysen, Übergangsmetallkatalysen oder Organokatalysen hat sich für die selektive Synthese von Diolen die regiodivergente Öffnung von Epoxiden als besonders nützlich erwiesen.^[254]

Durch die bereits erwähnten Pionierarbeiten von *Sharpless*,^[19] *Jacobsen*^[178] und *Shi*^[179, 180] sind Epoxide zuverlässig in enantiomerenreiner Form aus Olefinen zugänglich. Genau diese Epoxide werden gerne als Ausgangsverbindung zur Synthese enantiomerenreiner Diole verwendet. Wenn der eingesetzte enantiomerenreine Katalysator fähig ist, zwischen zwei Positionen mit ähnlicher Reaktivität zu unterscheiden,^[492] kann von einer regiodivergenten Reaktion gesprochen werden. In den vergangenen Jahren konnte *Gansäuer* neben Epoxidöffnungen auch regiodivergente Carbopalladierungen durchführen und mehrere Studien zum Reaktionsverlauf veröffentlichen.^[177, 254, 493–497] Dabei wurde von Beginn an geklärt, ob die Reaktion wirklich durch den Katalysator kontrolliert wird oder ob das Substrat den Reaktionsverlauf beeinflusst.

Wie bereits beschrieben (vgl. **Schema 6**), können monosubstituierte Epoxide in Gegenwart von achiralen Ti^{III}-Verbindungen regioselektiv geöffnet werden, da sich nach Ein-Elektronen-Übertragung stets das stabilere β -Titanoxyradikal bildet. Gleiches gilt auch für 1,1-disubstituierte Epoxide, bei denen das stabilere tertiäre Radikal bevorzugt gebildet wird. Die Reaktionen verlaufen also unter Substratkontrolle.^[214] Vollkommen anders gestaltet sich die Prognose des Reaktionsverlaufs bei 1,2-disubstituierten Epoxiden. Bei diesen wird ein sekundäres Radikal gebildet, unabhängig davon, welche der beiden C-O- σ -Bindungen gespalten wird. Es kann also nicht über die Stabilität des intermediär gebildeten Radikals argumentiert werden, ob die Epoxidöffnung regioselektiv verläuft. Da keine Präferenz zur Bildung eines Radikals bestimmt werden kann, werden 1,2-disubstituierte Epoxide bei Verwendung achiraler Katalysatoren unselektiv geöffnet.

Darauf aufbauend konnte *Gansäuer* eindrucksvoll die regioselektive Öffnung von 1,2-disubstituierten *meso*-Epoxiden^[498] in Gegenwart von enantiomerenreinen Ti^{III}-Verbindungen realisieren. Da beide Substituenten des Epoxids identisch sind, ist eine Spiegelebene im Molekül vorhanden.^[499] Durch die Öffnung des Epoxids erfolgt eine Desymmetrierung, die in der Generierung eines enantiomerenangereicherten Produkts resultiert.^[500] Hierbei wird ein enantiomerenreiner Titankatalysator verwendet, der in der Lage ist, zwischen den beiden enantiotopen C-O- σ -Bindungen des Epoxids zu unterscheiden.^[501] Um zu verstehen, wie der Katalysator zu dieser Unterscheidung fähig ist, müssen die sterischen Wechselwirkungen der Ligandensphäre des (*L*)-*Kagan*-Komplexes (**I30**) mit den Substituenten des Epoxids (**I46**) vor der eigentlichen Öffnung des Dreirings genauer betrachtet werden. Wie in **Schema 23** beschrieben, koordiniert das Titanzentrum des Katalysators (**I30**) zu Beginn der Reaktion an das Sauerstoffatom des *meso*-Epoxids (**I46**), wodurch eine sterische Abstoßung zwischen einem Liganden des Katalysators und einem Substituenten des Epoxids entsteht. Aufgrund

der Abstoßung in diesem Lewis-Säure-Base-Addukt wird eine der enantiotopen C-O- σ -Bindungen spezifisch geschwächt, sodass bevorzugt diese Bindung homolytisch gespalten wird. Bei Einsatz des Katalysators **(I30)** wird Produkt **(I47)** mit hoher Enantiomerenreinheit erhalten.^[502–504] Umgekehrt kann **(I48)** nach gleichem Prinzip generiert werden, wenn die Reaktion durch **ent-(I30)** gesteuert wird. Folglich wird die Regioselektivität der Epoxidöffnung durch die absolute Konfiguration des menthylsubstituierten Titanocens kontrolliert, was zu einer effizienten Desymmetrierung des *meso*-Epoxids führt. Dieses Abstoßungsmodell konnte anschließend durch DFT-Rechnungen belegt werden.^[502–504]

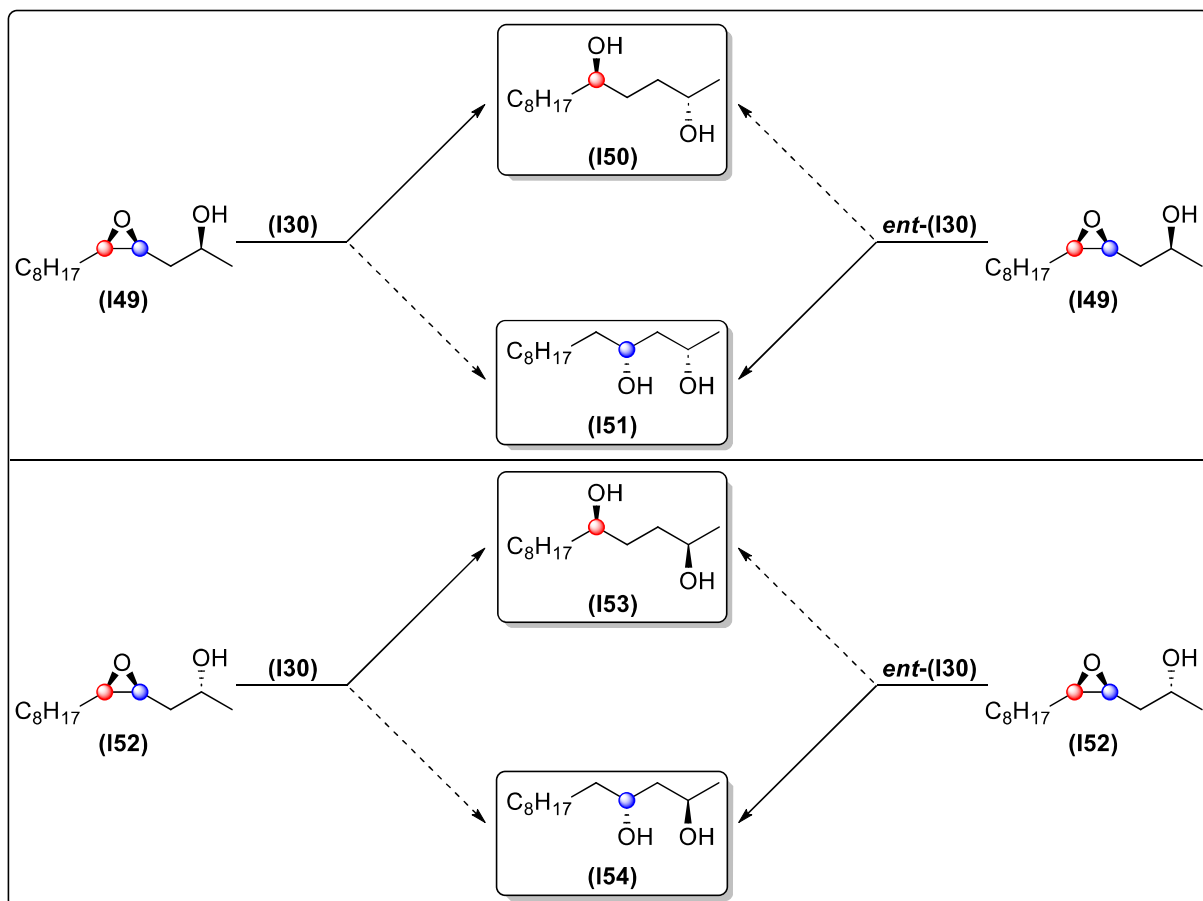


Schema 23: Ti^{III}-katalysierte Öffnung von *meso*-Epoxiden.^[496, 500, 502–504]

(Reaktionsbedingungen: 0.10 Äq. (*L*)-Kagan-Cl₂, 2.00 Äq. Zn, 1.00 Äq. 1,4-CHD, 2.50 Äq. Collidinhydrochlorid, 1.00 Äq. Epoxid, 0.10 M in THF, r.t., 22 h, 76%, e.r. 97:3; Die gestrichelte Linie zeigt den Reaktionspfad zum Nebenprodukt, welches maximal in Spuren detektiert werden kann. Die ausgefüllte Linie deutet auf das Hauptprodukt.)

Neben **(I30)** wurde auch der Einsatz weiterer enantiomerenreiner Ti^{III}-Katalysatoren in Desymmetrierungsreaktionen untersucht. Allerdings konnten weder *Vollhardts* und *Haltermans* Komplex^[505] noch *Brintzingers* Ethylen-bis-(η^5 -tetrahydroindenyl)-titandichlorid,^[252] das bereits in verschiedenen enantioselektiven Reaktionen von Aldehyden, Ketonen oder Iminen verwendet wurde,^[506–508] ähnlich gute Ausbeuten oder Selektivitäten gewährleisten. Das Verständnis dieses Modells bietet die Möglichkeit das Hauptprodukt einer reduktiven Epoxidöffnung vorherzusagen. Auch in Bezug auf asymmetrisch 1,2-disubstituierte Epoxide

kann durch die Wahl des enantiomerenreinen Katalysators festgelegt werden, welche der beiden C-O- σ -Bindungen regioselektiv gespalten wird, um das Epoxid zu öffnen. Für diese Art der Reaktionsführung wurde von *Gansäuer* die Bezeichnung der regiodivergenten Epoxidöffnung (REO) eingeführt.^[177, 494, 509] Ein Idealbeispiel für eine REO wird in **Schema 24** erläutert. Hierbei liegt das Substrat optisch rein vor, d.h. der *e.r.* beträgt 100:0.

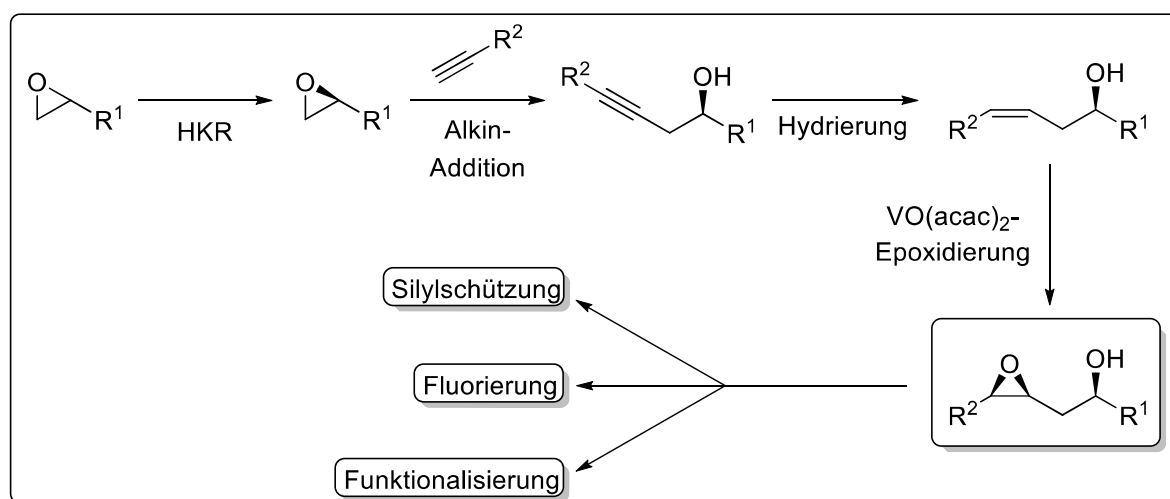


Schema 24: Einfluss des enantiomerenreinen Katalysators auf die Synthese verschiedener Diole mittels REO-Konzept.^[254, 494] (Die gestrichelte Linie zeigt den Reaktionspfad zum Nebenprodukt, welches maximal in Spuren detektiert werden kann; Die ausgefüllte Linie deutet auf das Hauptprodukt.)

Enantiomerenreine 1,3- oder 1,4-Diolen lassen sich durch das System der REO herstellen, wenn das Substrat ein β -Hydroxyepoxid in enantiomerenreiner Form enthält, wie es in **(I49)** und **(I52)** der Fall ist. Wenn *(L)*-Kagan-Cl₂ **(I30)** die Regioselektivität der Epoxidöffnung von **(I49)** kontrolliert, entsteht **(I50)** als Hauptprodukt. Umgekehrt wird **(I51)** gebildet, sobald der enantiomere *(D)*-Kagan-Cl₂-Komplex **ent-(I30)** den Reaktionsverlauf kontrolliert. Im unteren Fall der Abbildung reagiert ein Diastereomer **(I52)** des Ausgangssubstrats **(I49)** nach gleichem Schema. Dabei entstehen in Abhängigkeit vom eingesetzten Katalysator entweder **(I53)** oder **(I54)** aus der Epoxidöffnung von **(I52)**. Durch Inversion der Hydroxygruppe kann **(I49)** in **(I52)**

überführt werden, sodass 1,3- und 1,4-Diole sowohl in *syn*- als auch in *anti*-Konfiguration synthetisiert werden können.^[510]

Die Herstellung der enantiomerenreinen Substrate zeichnet sich durch eine Kombination zuverlässiger Schlüsselschritte aus, die eine Vielzahl von funktionellen Gruppen tolerieren. Das enantiomerenreine Epoxid wird durch die hydrolytische kinetische Racematspaltung (engl. hydrolytic kinetic resolution, HKR) nach *Jacobsen* erhalten.^[511–513] Anschließend wird durch Alkinaddition an das Epoxid und P2-Nickel-katalysierte Hydrierung^[514, 515] ein (*Z*)-Homoallylalkohol hergestellt, der dann durch diastereoselektive, VO(acac)₂-katalysierte Epoxidierung^[516, 517] in das gewünschte *syn*- β -Hydroxyepoxid überführt werden kann. Wie in **Schema 25** gezeigt, kann die β -Hydroxygruppe anschließend weiter funktionalisiert oder geschützt werden, um so schnell eine breite Palette strukturell und funktionell verschiedener Substrate zu synthetisieren.^[254]

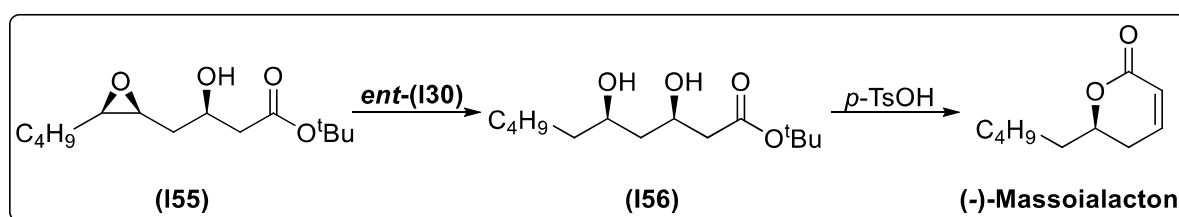


Schema 25: Übersicht über die Synthese der REO-Substrate.^[254]

Damit stellt die Methode der REO einen attraktiven und hochselektiven Ansatz zur Synthese diastereomerenreiner und enantiomerenreiner Diole dar, der zur Herstellung verschiedener Naturstoffe verwendet werden kann.^[254] In β -Stellung zum Epoxid kann im Substrat auch ein Fluoridsubstituent statt der Hydroxygruppe eingeführt werden, was zur Generierung von fluorierten Derivaten der REO-Produkte führt. Diese einfache Derivatisierung ist äußerst nützlich, da über 20% der zugelassenen pharmazeutischen Wirkstoffe und mehr als 30% der handelsüblichen Agrochemikalien Fluor enthalten.^[518, 519] Ähnlich attraktiv ist die Synthese von 3-Methoxyalkoholen, die ebenfalls in vielen Wirkstoffen vorhanden sind. Üblicherweise bedarf es zur Einführung der Methoxygruppe einer aufwendigen Schutzgruppenmanipulation. Dieser Umstand kann hier einfach umgangen werden.

Häufig wird in der Arzneimittelentwicklung der Einfluss bekannter Naturstoffe auf den Körper analysiert, um deren Wirkweise zu kopieren. Die Mehrzahl aller pharmazeutischen Wirkstoffe

basiert auf sogenannten *Small Molecules*.^[520] Zu diesen gehören auch verschiedene Diole, weswegen es außerordentlich wichtig ist, Verfahren zu entwickeln, die der zielgerichteten Synthese^[521–523] (engl. target-oriented synthesis, TOS) solcher Strukturen dienen. Das System der REO dient allerdings vorwiegend der zweiten bekannten Strategie zur Entwicklung biologisch aktiver Substanzen. In der diversitätsorientierten Synthese (engl. diversity-oriented synthesis, DOS) wird der Zugang zu einer Molekülbibliothek chemisch und physikalisch verschiedener Moleküle aus gemeinsamen Vorläufern erschlossen, ohne dass sich dabei an einer spezifischen Zielstruktur orientiert wird. Dieses Verfahren erhöht die Wahrscheinlichkeit, signifikante Leitstrukturen für bedeutende Wirkstoffe oder gänzlich neue Substanzklassen zu entdecken.^[350, 524–527] In der REO können aus einem einzigen Molekül katalysatorgesteuert verschiedene Produkte hergestellt werden. Durch diese Aufspaltung des Reaktionspfads wird also ein Verzweigungspunkt erzeugt, durch den sich eine lange synthetische Sequenz des Alternativprodukts erübrigt. Aus diesem Grund sind nicht nur die enantiomerenreinen Produkte der REO hervorzuheben, sondern auch dessen Ansatz zum Aufbau von Molekülbibliotheken. Um zweifelsfrei zu belegen, dass sich die hohe Chemoselektivität der REO und deren milde Reaktionsbedingungen ausgezeichnet als Schlüsselschritt in der Synthese verschiedener Naturstoffe eignet, stellte *Gansäuer* eine neue Synthese des antimykotisch wirkenden (-)-Massoialactons vor.^[528–530] Bei Verwendung des (*D*)-*Kagan*-Cl₂-Komplexes **ent-(130)** lässt sich das *syn*-1,3-Diol (**156**) selektiv aus Epoxid (**155**) herstellen. Anschließend kann das Diol durch säurekatalysierte Lactonisierung effizient zum gewünschten Naturstoff umgesetzt werden.^[254] **Schema 26** zeigt diese Synthese.



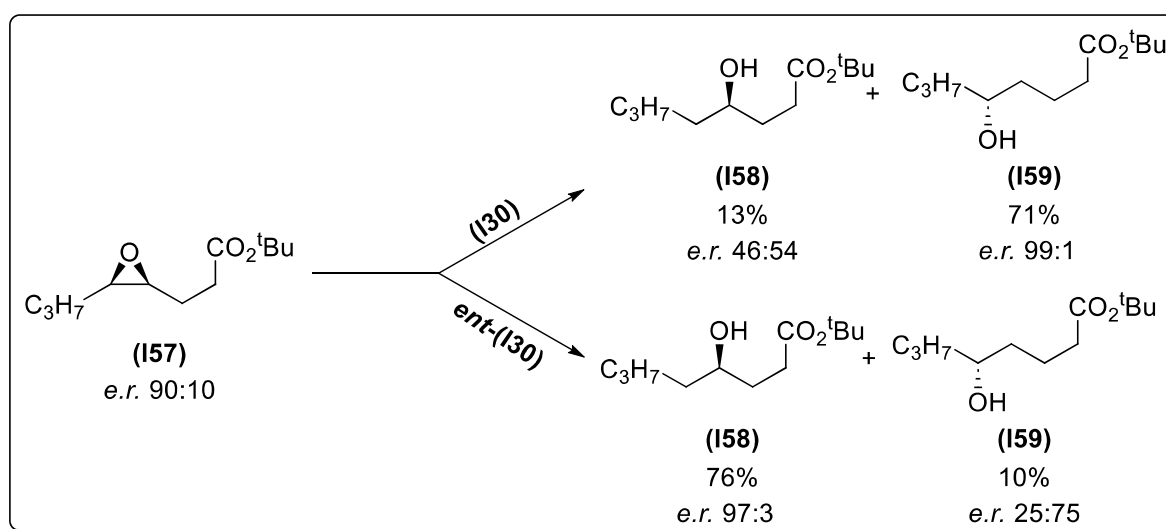
Schema 26: REO als Schlüsselschritt in der Synthese von Naturstoffen.^[254]

(Reaktionsbedingungen der REO: 0.07 Äq. **ent-(130)**, 1.50 Äq. Mn, 1.50 Äq.

Lutidinhydrochlorid, 2.20 Äq. ⁿBu₃SnH, 1.00 Äq. Epoxid, 0.17 M in THF, r.t., 72 h, 74%.)

Natürlich können β -Hydroxyepoxide nicht immer perfekt enantiomerenrein hergestellt werden. Aber auch für die Umsetzung nicht ideal enantiomerenreiner Epoxide stellt die REO ein beachtliches Synthesewerkzeug dar, wie in **Schema 27** erläutert wird. Im Fall von (**157**) beträgt der *e.r.* 90:10. Daher ist das Substrat zwar kein Racemat, allerdings liegt es auch nicht enantiomerenrein vor (90% (**157**) und 10% **ent-(157)**). Für die Umsetzung solcher enantiomerenangereicherten Epoxide kann ein hoch attraktiver, doppelt asymmetrischer Prozess realisiert werden, durch den die optische Reinheit der erhaltenen Hauptprodukte im

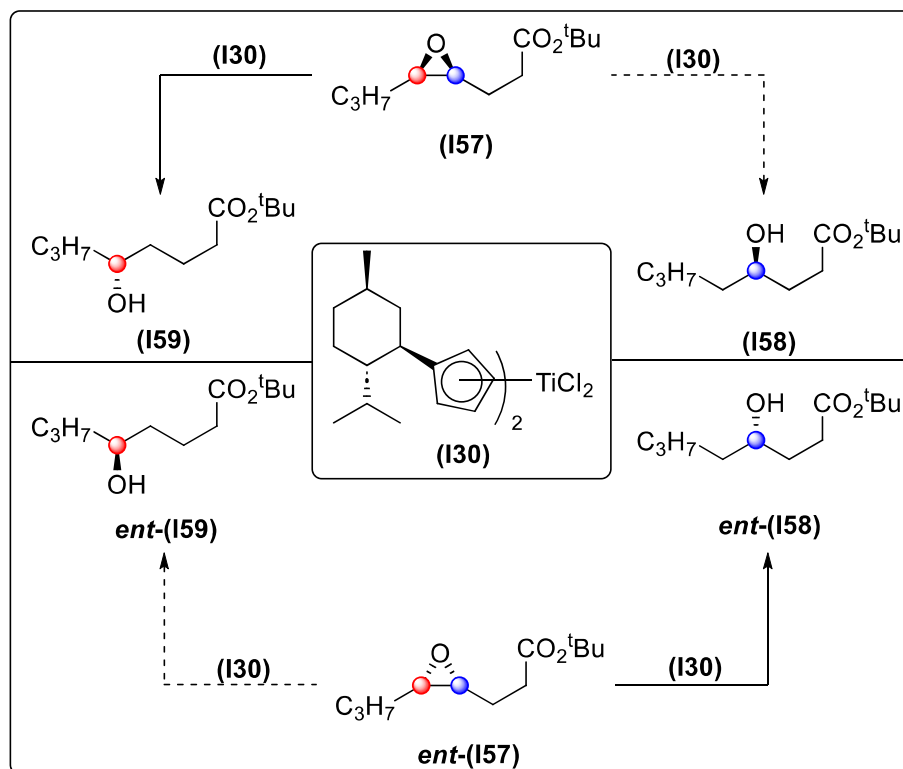
Vergleich zu den eigentlichen Ausgangsmaterialien signifikant verbessert werden kann. Die Nebenprodukte können hingegen nur in geringer optischer Reinheit isoliert werden.^[177, 495] Im oberen Teil des Beispiels wird Hauptprodukt **(I59)** mit einer außergewöhnlich hohen Enantiomerenreinheit erhalten, wenn die Reaktion durch den (*L*)-*Kagan*-Cl₂-Komplex **(I30)** gesteuert wird. Nebenprodukt **(I58)** wird dagegen nahezu als racemisches Gemisch erhalten.^[495] Bei Verwendung des **ent**-(**I30**)-Katalysators wird die Selektivität der Reaktion zwar invertiert, doch auch hier ist eine drastische Erhöhung der optischen Reinheit des Hauptprodukts **(I58)** im Vergleich zum Ausgangsmaterial zu beobachten. Diese Resultate lassen sich leichter nachvollziehen, wenn die einzelnen Reaktionspfade genauer untersucht werden.



Schema 27: REO von enantiomerenangereicherten Epoxiden.^[495] (Reaktionsbedingungen: 0.10 Äq. *Kagan*-Cl₂, 1.50 Äq. Mn, 1.50 Äq. Collidinhydrochlorid, 4.50 Äq. 1,4-CHD, 1.00 Äq. Epoxid, 0.33 M in THF, r.t., 24 h)

Beim Umsatz des Hauptenantomers des Epoxids **(I57)** unter Kontrolle des (*L*)-*Kagan*-Cl₂-Komplexes **(I30)** wird **(I59)** auf dem dominanten Reaktionspfad und **(I58)** auf dem Nebenpfad gebildet. Da das Epoxid nicht als einzelnes Enantiomer vorliegt, muss berücksichtigt werden, dass auch das Minderisomer **ent**-(**I57**) unter Kontrolle des (*L*)-*Kagan*-Komplexes **(I30)** geöffnet wird. Dabei entsteht auf dem dominanten Reaktionspfad **ent**-(**I58**) und auf dem Nebenpfad **ent**-(**I59**). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der 90%-Anteil des Hauptenantomers **(I57)** zum Großteil zu **(I59)** umgesetzt wird, während der 10%-Anteil des Minderenantomers **ent**-(**I57**) hingegen kaum zu **ent**-(**I59**) geöffnet wird. Dadurch lässt sich die höhere optische Reinheit des Öffnungsprodukts **(I59)** im Vergleich zum Ausgangsmaterial **(I57)** begründen. Umgekehrt wird aus **(I57)** kaum **(I58)** gebildet, **ent**-(**I57**) wird aber zum Großteil zu **ent**-(**I58**) umgesetzt. Folglich ist die optische Reinheit des Nebenprodukts **(I58)** geringer als die des Substrats **(I57)**. Dies wird in **Schema 28** genauer dargestellt. Hierbei bleibt zu beachten, dass

lediglich der obere Teil des REO-Beispiels beschrieben wird. Bei Verwendung des (*D*)-*Kagan*-Cl₂-Komplexes **ent**-(130) sind die Reaktionspfade analog zu bestimmen, um Unterschiede in der optischen Reinheit der Öffnungsprodukte nachvollziehen zu können.^[495]



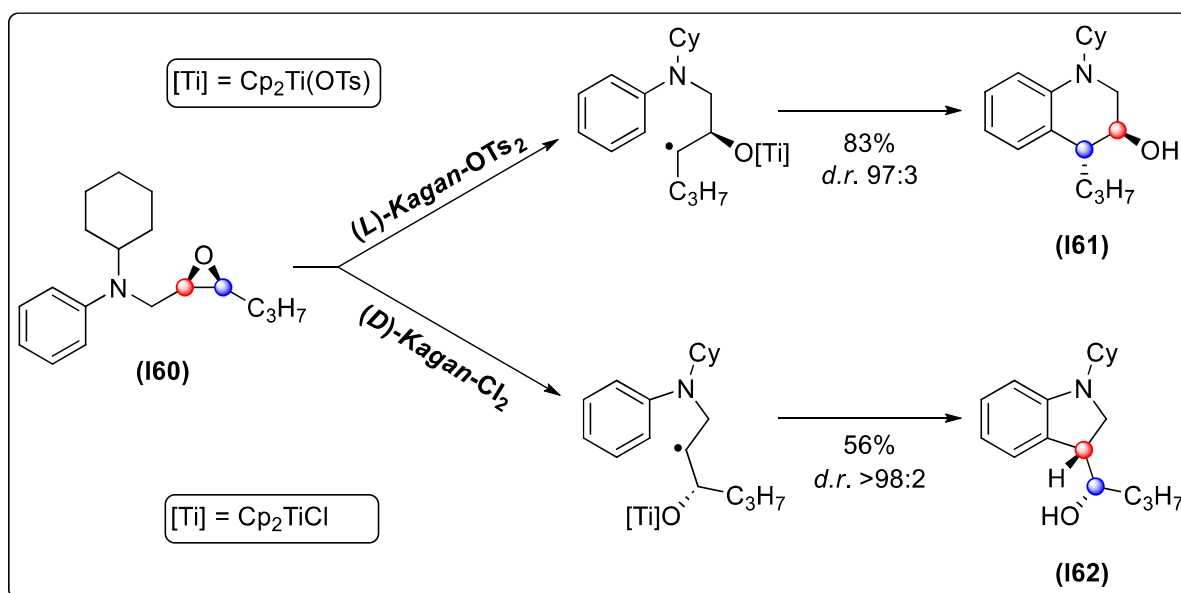
Schema 28: Produktverteilung für die Umsetzung enantiomerenangereicherter Substrate.^[495]

Erwähnenswert ist zudem, dass das REO-System stark abhängig von den anorganischen Liganden des *Kagan*-Komplexes und der *Brønsted*-Säure ist. Bei Verwendung von *Kagan*-Cl₂ und Lutidinhydrochlorid wurde die höchste Selektivität bei geringer Reaktivität gemessen. Wenn die Chloridliganden beider Verbindungen durch Bromidliganden ausgetauscht werden, konnte eine hohe Reaktivität bei geringerer Selektivität beobachtet werden. Dieser Effekt kann durch die Beobachtung begründet werden, dass Mangan den *Kagan*-Br₂-Komplex wesentlich schneller reduzieren kann als das Chlorderivat, da die Ti-Br-σ-Bindung wesentlich schwächer ist als die Ti-Cl-σ-Bindung. Folglich wird der aktive Katalysator schneller gebildet, allerdings erfolgt die Epoxidöffnung weniger selektiv. Um die positiven Effekte beider anorganischer Liganden vereinen zu können, wurde das System unter Verwendung von *Kagan*-Cl₂ und Lutidinhydrobromid optimiert. Unter diesen Bedingungen wird ein gemischter *Kagan*-Komplex (*Kagan*-Br/Cl) gebildet. Dieser wird entsprechend ebenfalls schnell reduziert. Gleichzeitig liegt anschließend der selektivere *Kagan*-Cl-Komplex vor. Dieser Halogenideffekt kann genutzt werden, um entweder die Katalysatorbeladung oder die Reaktionszeit drastisch zu verringern. Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen wird eine Vielzahl an funktionellen Gruppen in β-Stellung zum Epoxid toleriert.^[254]

Mechanistisch verläuft die regiodivergente Epoxidöffnung analog zu **Schema 10**, mit dem einzigen Unterschied, dass die Epoxidöffnung nicht durch die Stabilität des entstehenden Radikals gesteuert wird, sondern unter Kontrolle des enantiomerenreinen *Kagan*-Komplexes erfolgt. Neben den bereits diskutierten Fluorid- und Methoxysubstituenten werden auch Triazole sowie MOM- und Benzylschutzgruppen toleriert, die die Synthese monogeschützter Alkohole ermöglichen. Als H-Atom-Donor muss allerdings Tributylzinnhydrid verwendet werden, dessen toxische Natur bereits ausführlich diskutiert wurde. Es können zwar auch alternative H-Atom-Donoren in das REO System implementiert werden, welche jedoch zu deutlich schlechteren Resultaten führen. Als Reduktionsmittel werden überstöchiometrische Mengen Mangan verwendet. Die Protonierung der Ti-O- σ -Bindung erfolgt, wie bereits beschrieben, durch stöchiometrische Mengen Lutidinhydrobromid, wodurch sich insgesamt kein sonderlich nachhaltiges System ergibt. Zudem toleriert das Verfahren keine Silylschutzgruppen, sodass monogeschützte Silylalkohole nicht hergestellt werden können. Durch Kopplung von regiodivergenter Epoxidöffnung und Photoredoxkatalyse konnte *Gansäuer* dieses attraktive Strukturmotiv kürzlich erschließen und zudem die Verwendung von $^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ durch einen katalytischen H-Atom-Transfer ersetzen. Dabei ist außerdem die Verwendung von externen Reduktionsmitteln oder von *Brønsted*-Säuren nicht mehr notwendig.^[269]

Das bisher diskutierte REO-System beruht ausschließlich auf einer Epoxidöffnung mit anschließender Reduktion der Radikale. Da C-C-Bindungsknüpfungen in der organischen Chemie zu den attraktivsten Reaktionen gehören,^[531] untersuchte *Gansäuer*, ob sich der Ansatz der regiodivergenten Epoxidöffnung mit 5-*exo*-Zyklisierungen oder sogar radikalischen Arylierungen koppeln lässt. Besonders Untersuchungen zu asymmetrischen Arylierungen haben in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen und sollen daher näher beschrieben werden.^[532] *Wipf* konnte 2008 eine erste titanocenkatalysierte Arylierung vorstellen, die allerdings auf stöchiometrische Mengen Metallreduktionsmittel und *Brønsted*-Säuren angewiesen ist und keinen asymmetrischen Ansatz darstellt.^[533] Diese Methode konnte von *Gansäuer*,^[321] wie bereits in **Schema 15** beschrieben, durch eine deutlich nachhaltigere Alternative ersetzt werden. Bei erfolgreicher Kopplung der Arylierung an eine regiodivergente Epoxidöffnung können die daraus resultierenden Indolin- oder Tetrahydroquinolin-Derivate auch in enantiomerenreiner Form gewonnen werden. Jedoch ist die Realisierung dieser Methode neben der hohen Regioselektivität der Epoxidöffnung unter absoluter Katalysatorkontrolle an eine weitere entscheidende Voraussetzung geknüpft. Nach selektiver Generierung der β -Titanoxyradikale muss die radikalische Addition an das Aren mit hoher Diastereoselektivität erfolgen. Diese Bedingung stellt eine große Herausforderung dar, denn die Induktion chiraler Informationen ist in ArS_R -Reaktionen, die meistens durch frühe Übergangszustände realisiert werden, schwierig.^[318, 534]

Im Vergleich zum ursprünglichen Katalysesystem waren daher Anpassungen der Reaktionsbedingungen notwendig, um diese hohe Diastereoselektivität zu gewährleisten. Prinzipiell kann die C-C-Bindungsknüpfung von zwei diastereotopen Seiten erfolgen, sodass zwei verschiedene Diastereoisomere (*cis* oder *trans*) aus der Reaktion hervorgehen können. Für die Synthese der Indolinderivate konnte bereits bei Verwendung des altbewährten (*D*)-*Kagan*-Cl₂-Komplexes **ent-(I30)** eine ausgezeichnete Diastereoselektivität der Radikaladdition beobachtet werden. Dahingegen hat sich für die Herstellung der Tetrahydroquinoline der tosylierte *Kagan*-Komplex ((*L*)-*Kagan*-OTs₂) als besonders selektiv herausgestellt. Dieser Einfluss der anionischen Liganden kann durch elektronische Effekte begründet werden. Da der CH₂N-Substituent die Stabilität des radikalischen Intermediats, welches zur Synthese von Indolin (**I62**) führt, herabsetzt, konnte eine intrinsische Präferenz zur Bildung von (**I61**) beobachtet werden. Der Elektronenmangel am Radikalzentrum wird bei der Indolinsynthese durch den stärker elektronenziehenden Tosylatliganden drastisch verstärkt, wodurch sich der (*L*)-*Kagan*-OTs₂ disqualifiziert. In der Synthese der Tetrahydroquinoline ist diese Destabilisierung durch den größeren Abstand des Radikalzentrums zur CH₂N-Gruppe dahingegen weniger ausgeprägt. Zusätzlich wurde der Einfluss der Größe der anionischen Liganden auf die Übergangszustände der Radikaladdition untersucht. An dieser Stelle soll lediglich erwähnt werden, dass der größere OTs-Ligand den ungünstigeren Übergangszustand in der Synthese von (**I61**) weiter destabilisiert und so eine höhere Selektivität erzielt werden kann. In der Synthese von (**I62**) kommt es im günstigeren Übergangszustand zu einer sterischen Abstoßung zwischen anionischem Ligand und CH₂NR₂-Gruppe. Diese ist bei Verwendung des *Kagan*-OTs₂-Komplexes größer.^[318] Aus den jeweils günstigeren Übergangszuständen wird das *trans*-Produkt generiert. Dabei muss erwähnt werden, dass die intrinsische Präferenz zur Bildung der Tetrahydroquinoline durch den Katalysator überwunden werden kann, wodurch auch Indoline selektiv durch das System hergestellt werden können. Hierdurch kann einmal mehr die Dominanz der Katalysatorsteuerung gegenüber einer Substratpräferenz verdeutlicht werden. Dennoch beeinflusst diese „mismatched Situation“ zwischen Katalysatorkontrolle und Substrateinfluss die Generierung der Indoline, was in der geringen Ausbeute zum Ausdruck kommt. Die Generierung der Radikale und die anschließende Synthese des Tetrahydroquinolin- (**I61**) oder des Indolinderivats (**I62**) wird in **Schema 29** veranschaulicht.^[318]



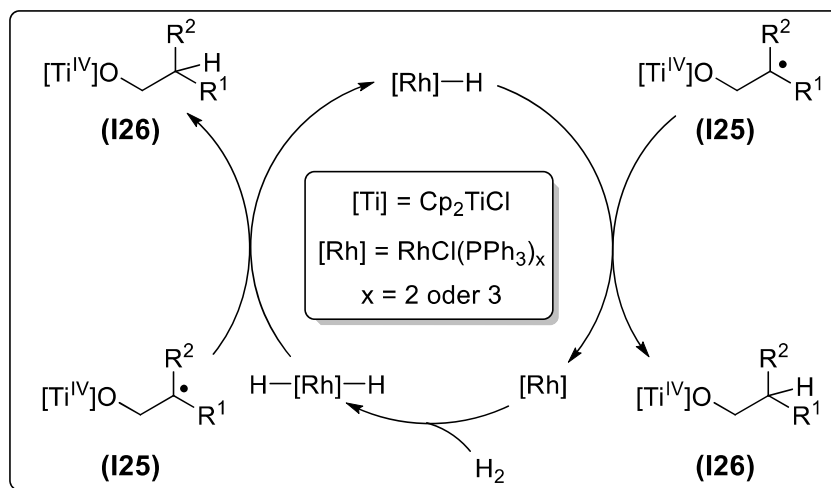
Schema 29: Synthese von Indolin- und Tetrahydroquinolinderivaten durch eine atomökonomische REO-Arylierung.^[318] (Reaktionsbedingungen: 0.10 Äq. *(L)*-Kagan-OTs₂ bzw. 0.07 Äq. *(D)*-Kagan-Cl₂, 0.30 Äq. Zn, 1.00 Äq. Epoxid, 0.50 M in THF, r.t., 48 h.)

Insgesamt wird also der vollkommen atomökonomische Reaktionsverlauf beibehalten und die Verwendung stöchiometrischer Additive ist weiterhin nicht notwendig. Besonders interessant ist dabei, dass keinerlei H-Atom-Transferreagenzien benötigt werden. Dadurch wird eine nachhaltige Alternative zu klassischen *Friedel-Crafts*-Alkylierungen beschrieben, die dabei aber nicht auf deren elektrophile Aktivierung angewiesen ist und sich zudem durch eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auszeichnet.^[535, 536]

1.5 Kopplung von Titan(III)-katalysierter Epoxidöffnung und Chrom-katalysierter H-Atom-Übertragung

Die vollständige Vermeidung von H-Atom-Donoren lässt sich bei weitem nicht für jeden Reaktionstyp realisieren. Um dennoch ein möglichst nachhaltiges System zu etablieren, sollte diese H-Atom-Übertragung katalytisch erfolgen, um so den Prinzipien eines grünen Prozesses zu entsprechen. Wasserstoff stellt dabei die attraktivste Quelle für H-Atome dar, da dessen Verwendung nicht mit der Generierung von Abfallprodukten einhergeht und somit zuverlässig hohe Atomökonomien erreicht werden können. Hydrierungen zählen zu den grundlegendsten Umwandlungen. Dabei kann die Reaktion auf direktem Weg mittels H₂-Druck erfolgen oder sequenziell durch Übertragung von H-Atomen.^[537–540] Da die Bindungsdissoziationsenergie von Wasserstoff allerdings recht hoch ist,^[334, 541] müssen die meisten Hydrierungen durch einen Katalysator initiiert werden. Wie bereits beschrieben, eignen sich verschiedene Übergangsmetallkomplexe zur Aktivierung von H₂. Durch verschiedene Forschungen zur

Aktivierung von H_2 durch den *Wilkinson*-Komplex^[542] oder durch den *Vaska*-Komplex^[543] konnte *Gansäuer* belegen, dass eine Kombination aus Ti^{III} -katalysierter Radikalgenerierung und übergangsmetallvermitteltem H-Atom-Transfer durchaus realisierbar ist.^[544] Repräsentativ stellt **Schema 30** diese Pionierarbeiten verkürzt dar.



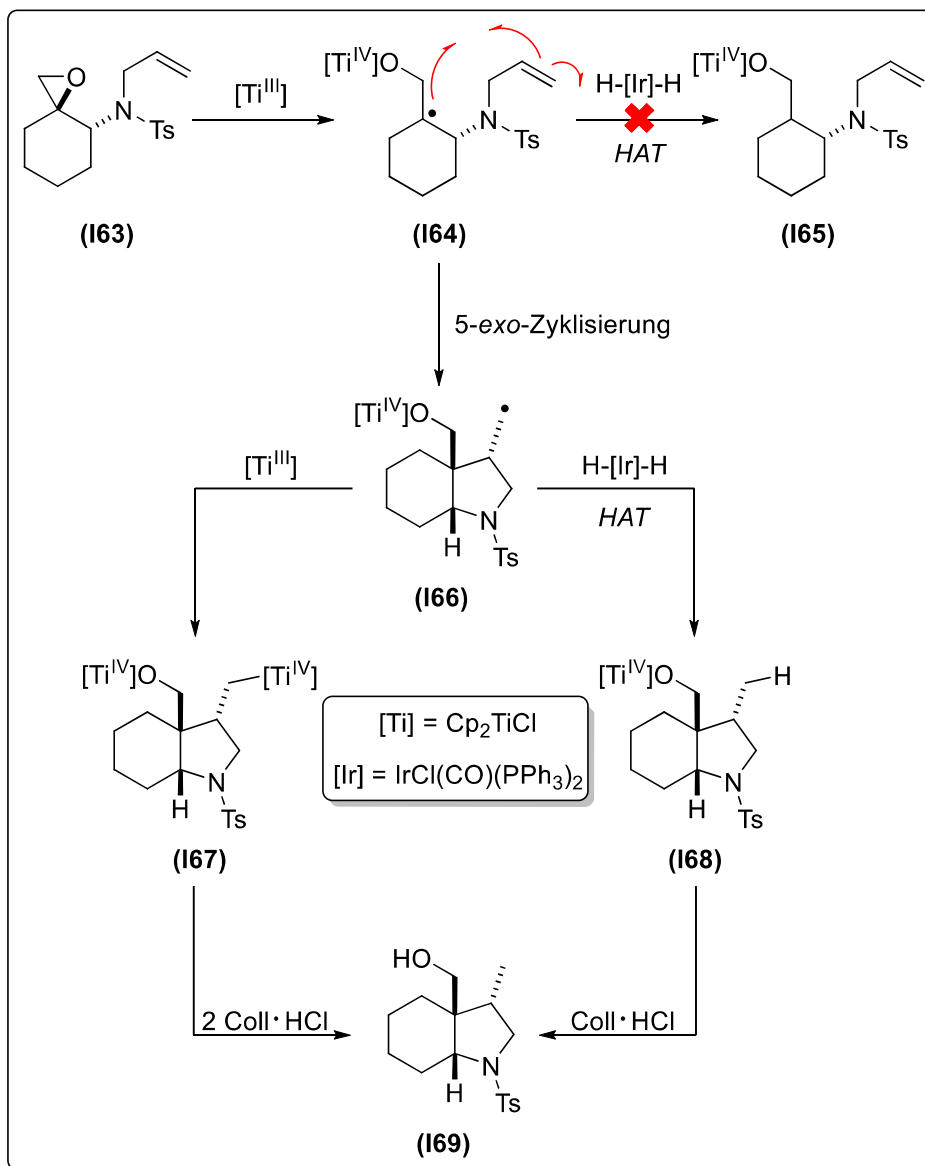
Schema 30: Katalytischer H-Atom-Transfer durch Aktivierung von molekularem Wasserstoff mittels *Wilkinson*-Komplex.^[542]

Da sowohl die Epoxidöffnung als auch die Freisetzung der *anti-Markovnikov*-Alkohole analog zu **Schema 10** ablaufen, soll hier lediglich auf den neuen Ansatz der H-Atom-Übertragung eingegangen werden. Unter Wasserstoffdruck (4 bar) kann der *Wilkinson*-Katalysator ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) den hydridischen Komplex $\text{H}-[\text{Rh}]-\text{H}$ bilden, der ursprünglich dazu verwendet wurde, verschiedene Olefine katalytisch zu hydrieren.^[293] Hier wird der Komplex dazu verwendet, β -Titanoxyradikal (**I25**) katalytisch zu reduzieren (engl. catalytic hydrogen atom transfer, CHAT)^[542] und folglich die Verwendung toxischer H-Atom-Donoren zu ersetzen. Dabei kann der *Wilkinson*-Komplex Wasserstoff aktivieren und sequenziell als H-Atom übertragen. Die Effizienz dieser Kombination aus titanocen-katalysierter Epoxidöffnung und katalytischem H-Atom-Transfer ist allerdings von einigen Aspekten abhängig. Die Aktivierung des molekularen Wasserstoffs durch den Rh-Komplex und die reduktive Epoxidöffnung dürfen nicht interferieren, damit der Prozess ohne Nebenreaktionen ablaufen kann. Gleichzeitig müssen die beiden Prozesse der Epoxidöffnung und der Radikalreduktion möglichst gleich schnell ablaufen, damit es im System nicht zur Anreicherung reaktiver Intermediate kommt, die ebenfalls in Nebenprodukte umgesetzt werden können. Entsprechend ist eine Anpassung der relativen Geschwindigkeiten durch Feintuning der Reaktionsbedingungen notwendig. Da der *Wilkinson*-Katalysator Lewis-saure Reaktionsbedingungen außergewöhnlich gut toleriert,^[545] sind die leicht sauren, protischen Bedingungen der reduktiven Epoxidöffnung unproblematisch. Gleichzeitig sind Titanocene stabil unter typischen Hydrierungsbedingungen

und aktivieren Wasserstoff nur sehr langsam nach Reaktion mit Alkyllithium-Reagenzien.^[546, 547] Daher ist eine Kopplung der beiden Katalysezyklen grundsätzlich denkbar. Um diese Kopplung zu ermöglichen, ist die Geschwindigkeit der H-Atom-Übertragung durch den *Wilkinson*-Komplex kritisch. Diese muss schneller ablaufen als eine zweite Reaktion des Radikals (**I25**) mit einer Ti^{III}-Spezies, da dies letztendlich zu einer Desoxygenierungsreaktion führt. Üblicherweise übertragen Rhodium-Komplexe H-Atome sehr schnell, sodass die Reduktion der Radikale mittels [Rh]-H bzw. H-[Rh]-H bevorzugt abläuft.^[548] All diese Voraussetzungen werden in *Gansäuers* System erfüllt, sodass dieses System auf eine große Bandbreite an Substraten angewandt und die Herstellung vieler *anti-Markovnikov*-Produkte in guten Ausbeuten gewährleistet werden kann. Das System toleriert viele funktionelle Gruppen und eignet sich sogar für die enantioselektive Öffnung von *meso*-Epoxiden bei Verwendung des *Kagan*-Komplexes.^[542] Eine Abhängigkeit von überstöchiometrischen und toxischen H-Atom-Transferreagenzien kann somit im Sinne atomökonomischer Prozesse elegant vermieden werden.

Eine Einschränkung der Verwendung des Systems muss an dieser Stelle dennoch erwähnt werden. Durch die ausgezeichnete Hydrierfähigkeit der Rh-Komplexe werden keine terminalen Alkene oder Alkine im Substrat toleriert. Dadurch wird der Zugang zu verschiedenen Zyklisierungsreaktionen, in denen diese Gruppen als Radikalakzeptor dienen und bei denen Wasserstoff als Reduktionsmittel verwendet werden soll, verwehrt.^[549] Daher untersuchte *Gansäuer* alternative CHAT-Reagenzien, die diese Limitierung umgehen können. Hierfür stellte sich insbesondere der *Vaska*-Komplex IrCl(CO)(PPh₃)₂ als attraktiv heraus, denn dieser ist ebenfalls fähig, einen stabilen Hydridkomplex unter Wasserstoffdruck (4 bar) auszubilden.^[543] Anschließend ist jedoch keine freie Koordinationsstelle im Molekül vorhanden, da die Liganden des Ir-Komplexes fest gebunden sind und somit nicht dissoziieren. Folglich können keine Radikalakzeptoren an den Komplex koordinieren, wodurch terminale Alkene oder Alkine nicht hydriert werden können. **Schema 31** beschreibt dieses System.^[543]

In radikalischen Zyklisierungsreaktionen ist neben den oben erwähnten Voraussetzungen für die Kopplung aus Ti^{III}-vermittelter Epoxidöffnung und übergangsmetallkatalysierter H-Atom-Übertragung eine weitere Bedingung relevant, um Produkte möglichst selektiv herstellen zu können. Die Zyklisierungssequenz muss erfolgen, bevor das nach der Epoxidöffnung generierte β -Titanoxyradikal (**I64**) durch einen H-Atom-Transfer reduziert werden kann, was zur Entstehung von Nebenprodukt (**I65**) führen würde. Dies ist bei der Verwendung des *Vaska*-Komplexes erstaunlicherweise sehr selektiv möglich, obwohl Geschwindigkeitskonstanten der H-Atom-Übertragung häufig deutlich höher sind als die einer 5-*exo*-Zyklisierung.^[548, 550] Die hohe Chemoselektivität des IrH₂Cl(CO)(PPh₃)₂-Komplexes kann durch die sterische Abschirmung der Hydridoliganden durch dessen PPh₃-Liganden begründet werden, wodurch die vorzeitige Reduktion der radikalischen Intermediate verhindert wird.^[543]

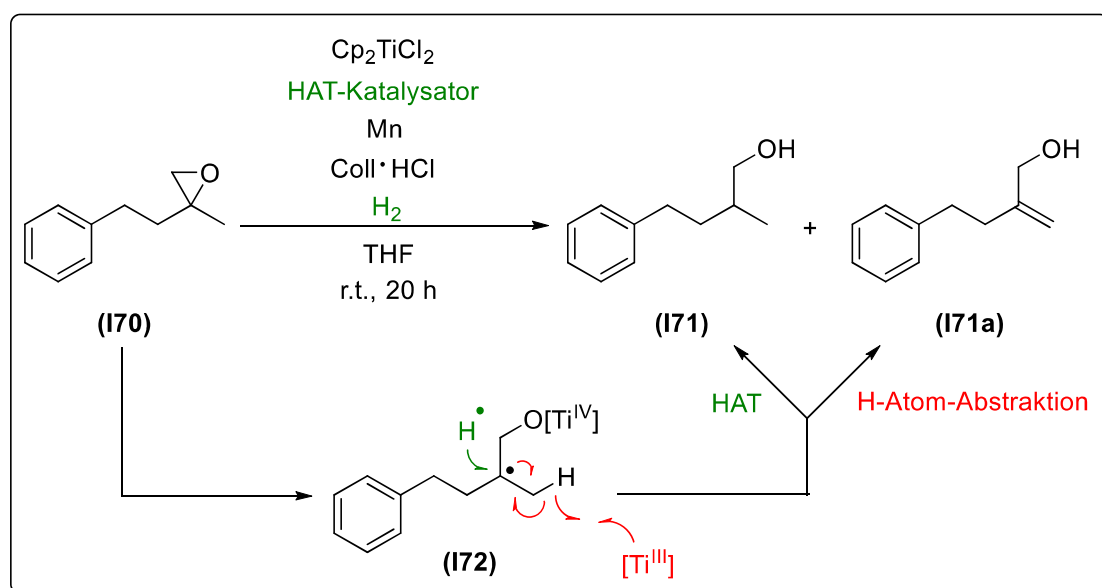


Schema 31: Katalytischer H-Atom-Transfer durch Aktivierung von molekularem Wasserstoff mittels *Vaska*-Komplex in Zyklisierungsreaktionen.^[543] (Reaktionsbedingungen: 0.08 Äq. Cp_2TiCl_2 , 0.10 Äq. *Vaska*-Komplex, 3.00 Äq. Mn, 1.50 Äq. Collidinhydrochlorid, 4 bar H_2 , 1.00 Äq. Epoxid, 0.17 M in THF, r.t., 48 h, 94%, d.r. 74:26.)

Nach Ti^{III} -katalysierter Epoxidöffnung von **(163)** und anschließender 5-*exo*-Zyklisierung wird **(166)** selektiv gebildet. Dieses Radikal kann durch zwei verschiedene Reaktionspfade umgesetzt werden. Bei einer ineffizienten H-Atom-Übertragung durch den H-[Ir]-H-Komplex kann in Gegenwart der katalytisch aktiven Ti^{III} -Spezies Intermediat **(167)** gebildet werden. Diese Zwischenstufe kann zwar über die Protonierung der Ti-O- bzw. Ti-C- σ -Bindung mittels Collidinhydrochlorid zu Produkt **(169)** umgesetzt werden, allerdings sind dazu zwei Äquivalente der *Brønsted*-Säure notwendig. Alternativ wird **(168)** gebildet, wenn der H-Atom-Transfer durch $IrH_2Cl(CO)(PPh_3)_2$ effizient abläuft. Dadurch ist anschließend nur ein Äquivalent der *Brønsted*-Säure notwendig, um das gewünschte Produkt **(169)** freizusetzen. Experimente, in denen nur

ein Äquivalent Collidinhydrochlorid verwendet wird oder der *Vaska*-Komplex sogar komplett aus dem System genommen wird, konnten die hohe Effizienz der katalytischen H-Atom-Übertragung bestätigen. Somit verläuft die Reaktion selektiv über Intermediat **(I68)**.

Durch die Implementierung des *Vaska*-Komplexes als CHAT-Reagenz konnte ebenfalls ein System vorgestellt werden, in dem Zyklierungen toleriert werden. Die Aktivität zur Hydrierung von Radikalakzeptoren ist in diesem System sehr gering, allerdings verläuft der H-Atom-Transfer auf Öffnungssubstrate deutlich schlechter als mit dem ursprünglich verwendeten *Wilkinson*-Komplex. Dies drückt sich in erheblich schlechteren Ausbeuten und Selektivitäten bei der Umsetzung von Epoxid **(I70)** aus.^[544] **Schema 32** verdeutlicht dies.



HAT-Katalysator	Ausbeute (I76) [%]	Ausbeute (I76a) [%]
$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	84	/
$\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$	71	25

Schema 32: Leistungsvergleich der beiden CHAT-Reagenzien bei Verwendung in der Ti^{III}-katalysierten Epoxidöffnung.^[544] (Reaktionsbedingungen: 0.10 Äq. Cp_2TiCl_2 , 0.05 Äq. HAT-Katalysator, 3.00 Äq. Mn, 2.50 Äq. Collidinhydrochlorid, 4 bar H_2 , 1.00 Äq. Epoxid, 0.10 M in THF, r.t. 20 h.)

Der CHAT zur Reduktion der entstehenden β -Titanoxylradikale **(I72)** ist maßgeblich von der Fähigkeit des entsprechenden Übergangsmetalls abhängig, Wasserstoff schnell zu aktivieren und H-Atome effizient zu übertragen. Anhand des hohen Anteils an Allylalkohol **(I71a)** bei der Verwendung des *Vaska*-Komplexes lässt sich ableiten, dass H-Atome von diesem nicht schnell genug übertragen werden können. Folglich kann das Radikal durch eine weitere Ti^{III}-Spezies abgefangen werden, sodass **(I71a)** nach H-Atom-Abstraktion (Markierung in rot) entsteht. Bei Verwendung des *Wilkinson*-Komplexes wird kein Allylalkohol gebildet. Daher

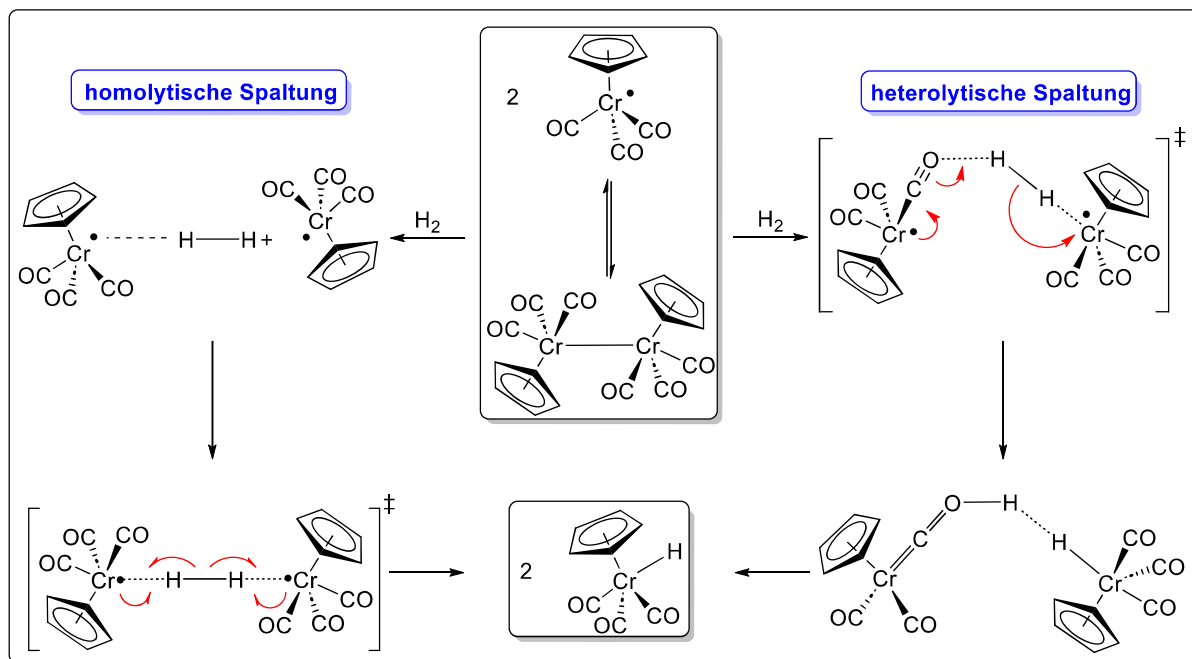
transferiert der Rh-Komplex H-Atome offensichtlich deutlich effizienter und (**I71**) wird selektiv gebildet (Markierung in grün). Insgesamt konnte *Gansäuer* zwei Systeme etablieren, die die Verwendung überstöchiometrischer H-Atom-Donoren durch sequenzielle Übertragung von H-Atomen aus Wasserstoff ersetzt. Die Wahl des CHAT-Reagenzes ist dabei abhängig vom Reaktionstyp. Dennoch basieren beide Systeme auf den äußerst teuren Übergangsmetallen Rhodium und Iridium und eignen sich daher aus ökologischer und ökonomischer Sicht nicht für die Anwendung im großen Maßstab.

Um dennoch das Problem der katalytischen und atomökonomischen Reduktion von kohlenstoffzentrierten Radikalen^[551–554] nachhaltig zu lösen, ist ein H-Atom-Transferkatalysator notwendig, der sowohl auf einem vielseitig verfügbaren Metall basiert und gleichzeitig H₂ aktivieren kann. Diese Voraussetzungen zur nachhaltigen Radikalreduktion können, wie bereits erwähnt, von CpCr(CO)₃H erfüllt werden. Obwohl die Regenerierung des CpCr(CO)₃-Radikals unter Wasserstoffdruck bereits 1955 von *Fischer*^[283] untersucht wurde, konnte sich der Komplex erst wesentlich später als vielseitiges CHAT-Reagenz etablieren.^[555, 556] Für lange Zeit konnte nicht evaluiert werden, wie die Aktivierung des Wasserstoffs durch das Chromradikal mechanistisch verläuft. Obwohl *Hoff* bereits 1999 kinetische Studien zur Addition von H₂ an Cp*Cr(CO)₃• veröffentlichte,^[557] wurde schnell erkannt, dass dieser Vorgang für CpCr(CO)₃• wesentlich komplexer ablaufen muss. Das Dimer dieses Radikals dissoziiert nicht quantitativ zum Monomer, denn es besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen diesen beiden Strukturen (vgl. **Schema 11**). Durch DFT-Berechnungen konnte *Norton* zwei mögliche Mechanismen zur Aktivierungen von Wasserstoff beschreiben. Einerseits stellte er eine heterolytische Spaltung des H₂-Moleküls vor, andererseits kann diese Bindungsspaltung auch auf homolytische Weise erfolgen.^[282] Die möglichen Reaktionspfade werden in **Schema 33** beschrieben.^[282]

Beide Wege beginnen mit einer *end-on*-Koordination^[558] des Wasserstoffs an ein Chromatom, wobei die klassische *side-on*-Koordination explizit durch DFT-Rechnungen ausgeschlossen wurde. Bei der homolytischen Bindungsspaltung wird anschließend ein H-Atom auf je eins der Chromradikale übertragen, nachdem auch das zweite Chrommonomer an H₂ koordiniert. Dies wird durch einen kolinearen Übergangszustand realisiert. Anschließend wird CpCr(CO)₃H gebildet.

Bei der heterolytischen Bindungsspaltung koordiniert Wasserstoff zum radikalischen Chromzentrum eines Monomers und zu einem der CO-Liganden der zweiten monomeren Cr-Spezies. Durch eine Umlagerung, bei der sich die Partialladung auf den CO-Liganden verschiebt, wird die heterolytische Bindungsspaltung des H₂-Moleküls eingeleitet. Dabei wird die H-H- σ -Bindung vor der Spaltung polarisiert, sodass *Norton* den Reaktionspfad durch die Verteilung der Partialladung als „heterolytisch“ deklarierte. Hierbei wird eine ausreichende Interaktion der Chromradikale vorausgesetzt, welche den Transfer der Partialladung

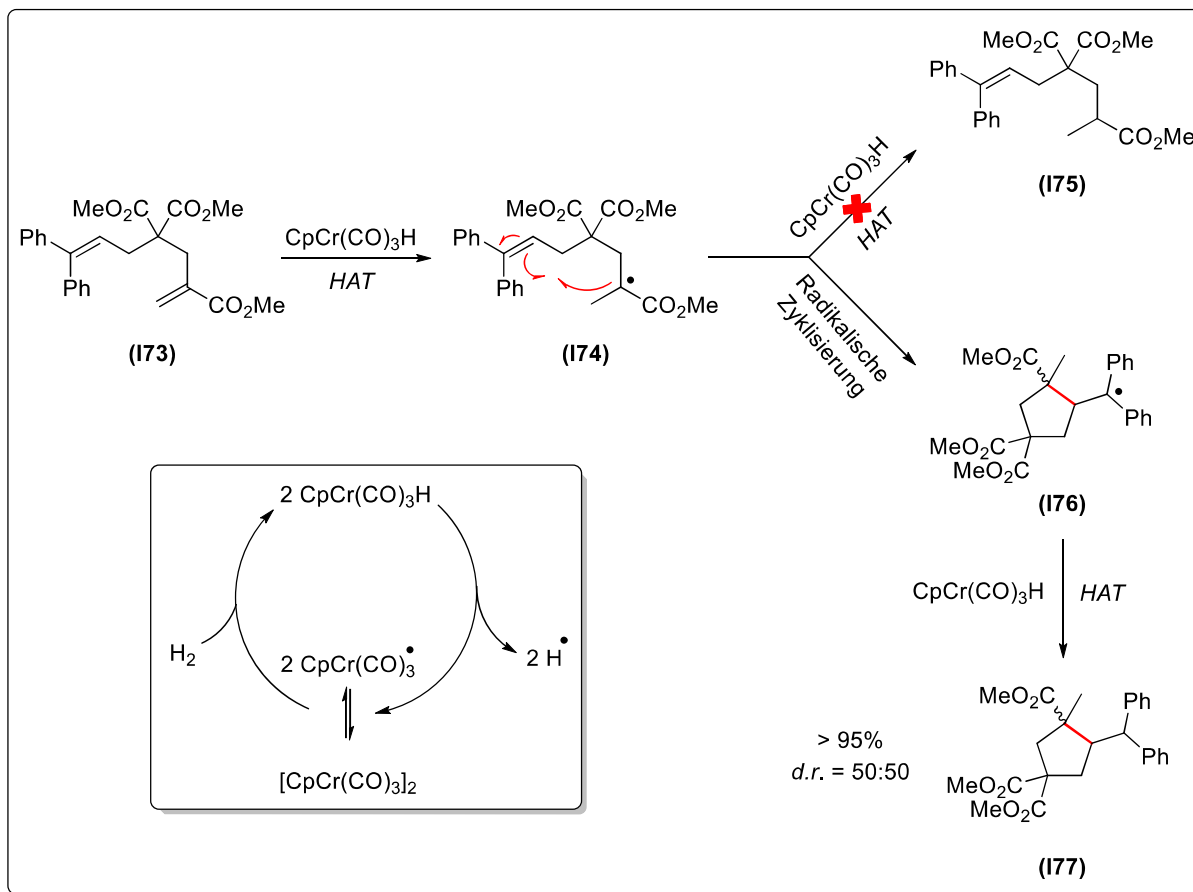
ermöglicht. Diese Aktivierung von H_2 durch Chrom- und Sauerstoffatome ist keineswegs unüblich und wurde unter anderem bereits bei der Aktivierung frustrierter *Lewis*-Paare beschrieben.^[559, 560]



Schema 33: Verschiedene Mechanismen der Wasserstoffaktivierung durch $CpCr(CO)_3$.^[282]

Es kann nicht eindeutig bestimmt werden, welcher der beiden Mechanismen abläuft, da beide Reaktionspfade chemisch plausibel sind, jedoch ist die berechnete Energiebarriere für den heterolytischen Pfad höher.^[282]

Der katalytische Einsatz von $CpCr(CO)_3H$ in Gegenwart von molekularem Wasserstoff eignet sich ideal zur radikalischen Zyklisierung des Diens (**I73**), wie in **Schema 34** dargestellt wird.^[292] Mittels thermodynamischer Studien konnte *Norton* belegen, dass das H-Atom ausschließlich auf das geringer substituierte Olefin übertragen wird, sodass sich Radikal (**I74**) bildet. Gleichzeitig wird $CpCr(CO)_3$ generiert, das im Gleichgewicht zum abgesättigten Dimer steht. Durch eine radikalische Zyklisierung wird (**I76**) anschließend selektiv gebildet, da eine zweite H-Atom-Übertragung auf ein tertiäres Radikal nur sehr langsam erfolgt und (**I75**) damit nicht schnell genug generiert werden kann. Dies ist, wie bereits erwähnt, ausschlaggebend für eine erfolgreiche Zyklisierungsreaktion. Anschließend wird das Radikal durch eine weitere Übertragung eines H-Atoms reduziert und (**I77**) wird freigesetzt.



Schema 34: Cr-katalysierte radikalische Zyklisierung unter H_2 -Atmosphäre.^[292]

(Reaktionsbedingungen: 0.07 Äq. $\text{CpCr(CO)}_3\text{H}$, 2 bar H_2 , 0.30 M in Benzol, 50°C , 36 h, $>95\%$, *d.r.* 50:50.)

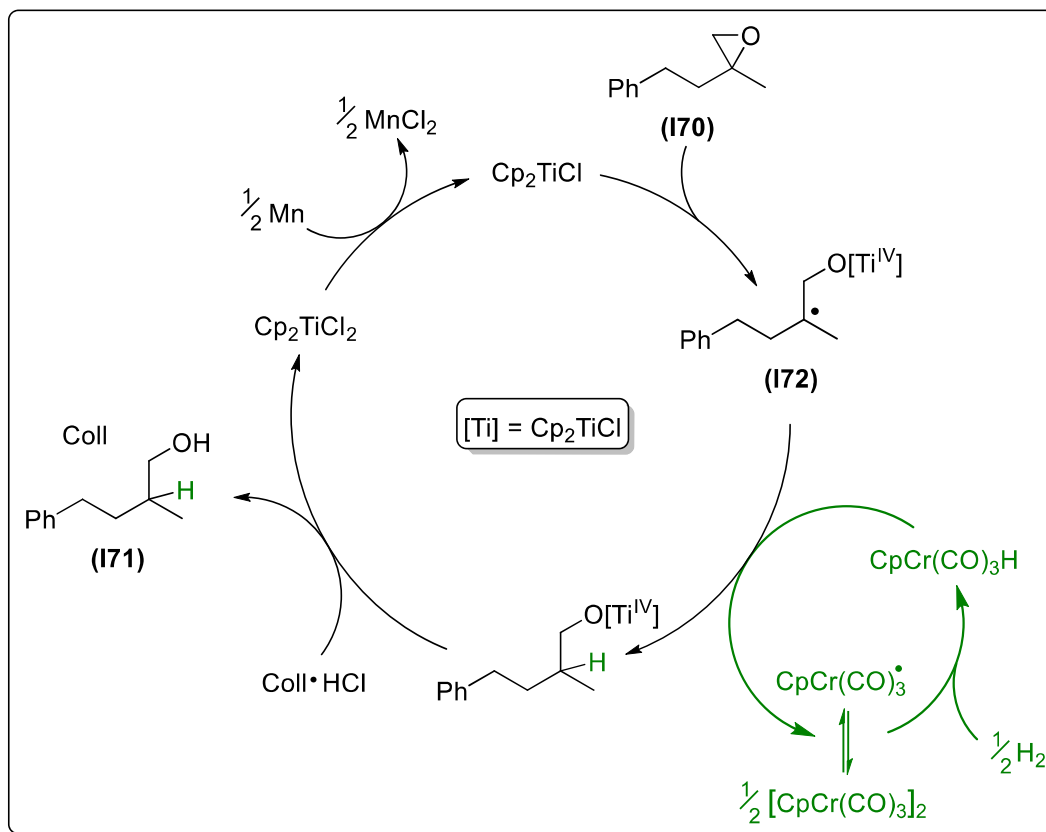
Da das entstehende Chromradikal unter Wasserstoffatmosphäre zum Chromhydrid regeneriert wird, ist H_2 das einzige stöchiometrische Reagenz in der Reaktion. Daher erfolgt diese radikalische Zyklisierung mit ausgezeichneter Atomökonomie. Besonders beachtlich ist dabei, dass das Produkt (**177**) mit exzellenter Ausbeute erhalten wurde, obwohl lediglich 2 bar H_2 -Druck angewandt wurden. Hierdurch lässt sich belegen, dass das CpCr(CO)_3 -Radikal nicht nur in Hochdruckprozessen regeneriert werden kann.^[292]

Inspiziert von diesen außergewöhnlichen Eigenschaften wurden erste Untersuchungen eingeleitet, um $\text{CpCr(CO)}_3\text{H}$ -katalysierte H-Atom-Transferreaktionen und Ti^{III} -katalysierte Epoxidöffnungen in einem System effizient zu kombinieren und somit die Verwendung teurer Rh- bzw. Ir-Komplexe zu ersetzen. In den so erhaltenen kooperativen Systemen, in denen zwei Katalysatoren in einem Reaktionsnetzwerk interagieren, wird häufig ein Zugang zu vollkommen unüblichen Reaktivitäten und Selektivitäten gewährleistet, die bei der Verwendung eines einzelnen Katalysators nicht denkbar wären. Folglich kann ein kooperatives Katalysesystem ein leistungsfähiges Instrument zur Synthese hochkomplexer Moleküle darstellen, bei dem gleichzeitig Ressourcen und Energie eingespart und häufig

Reaktionszeiten verkürzt werden.^[561–566] Daher werden kooperative Effekte in der heutigen Zeit beispielsweise in der (Co)-Polymerisierung von Ethylen genutzt.^[567] Meistens ist es bei der Entwicklung eines solches Systems jedoch problematisch, die richtigen Katalysatoren zu finden, denn diese müssen nicht nur kompatibel zueinander sein, sondern auch verträglich gegenüber allen involvierten Reagenzien oder Zwischenprodukten.^[568] Gleichzeitig müssen die Geschwindigkeiten der beiden katalytischen Zyklen gut aufeinander abgestimmt sein, damit sich die Intermediate eines Zyklus nicht akkumulieren und eine erfolgreiche Transformation verhindern.^[569]

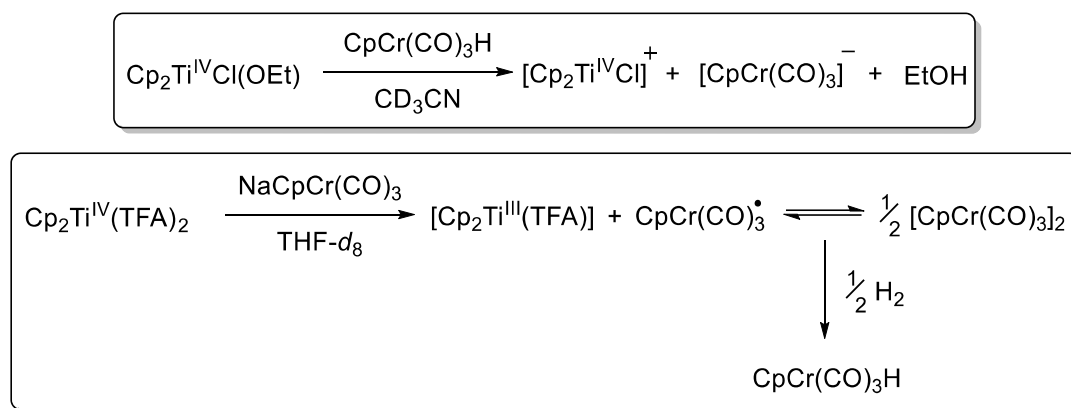
Die Implementierung des CpCr(CO)₃H-Komplexes als CHAT-Reagenz in der Ti^{III}-katalysierten Epoxidöffnung wurde von *Panfilova* vorangetrieben.^[570] Dabei konnte gezeigt werden, dass sich katalytische Mengen des Chromhydrids ideal für die Reduktion der intermediär entstehenden β -Titanoxyradikale eignen. Im Vergleich zu *Gansäuers* erstem System der katalytischen Öffnung von Epoxiden kann also das stöchiometrisch verwendete 1,4-CHD durch den HAT-Katalysator und H₂ ersetzt werden. Dabei vermittelt der Cr-Komplex den H-Atom-Transfer ähnlich zuverlässig wie der *Wilkinson*-Komplex, d.h. es entsteht kein allylischer Alkohol als Nebenprodukt. Wie in **Schema 35** gezeigt, verläuft die Mn-basierte Reduktion der Ti^{IV}-Spezies, die Epoxidöffnung und die Freisetzung der Produkte mittels *Brønsted*-Säure analog zu **Schema 10**. Neben der Umsetzung des Epoxids (**170**) ist auch die Öffnung einer Vielzahl anderer Substrate möglich. Die Produkte werden in guten Ausbeuten erhalten, ohne dass die Entstehung von Nebenprodukten beobachtet werden kann.^[570]

Wie bereits ausführlich diskutiert, ist der Chromhydrid-Komplex CpCr(CO)₃H durch die geringe Bindungsdissoziationsenergie der Cr-H- σ -Bindung fähig, ein H-Atom auf das β -Titanoxyradikal (**172**) zu übertragen. Dieses wird dadurch reduziert, während gleichzeitig CpCr(CO)₃^{*} gebildet wird. Das Radikal steht im Gleichgewicht zum abgesättigten Dimer. Dabei kann der aktive HAT-Katalysator CpCr(CO)₃H bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar regeneriert werden, wodurch die Reduktion der Kohlenstoffradikale katalytisch erfolgen kann. Allerdings sind sowohl die Reduktion des Titan-Präkatalysators als auch die Freisetzung der Alkohole weiterhin auf Additive angewiesen. Um eine vollkommen atomökonomische Katalyse zu ermöglichen, untersuchten *Gansäuer* und *Norton*, ob auch diese beiden Schritte durch Chrom-Spezies vermittelt werden können.^[289]



Schema 35: Postulierter Mechanismus der Kopplung von Ti^{III} -katalysierter Epoxidöffnung und Cr-katalysiertem HAT.^[570] (Reaktionsbedingungen: 0.10 Äq. Cp_2TiCl_2 , 0.10 Äq. $\text{CpCr(CO)}_3\text{H}$, 2.00 Äq. Mn, 2.00 Äq. Collidinhydrochlorid, 5 bar H_2 , 1.00 Äq. Epoxid, 0.50 M in THF, r.t., 48 h, 89%.)

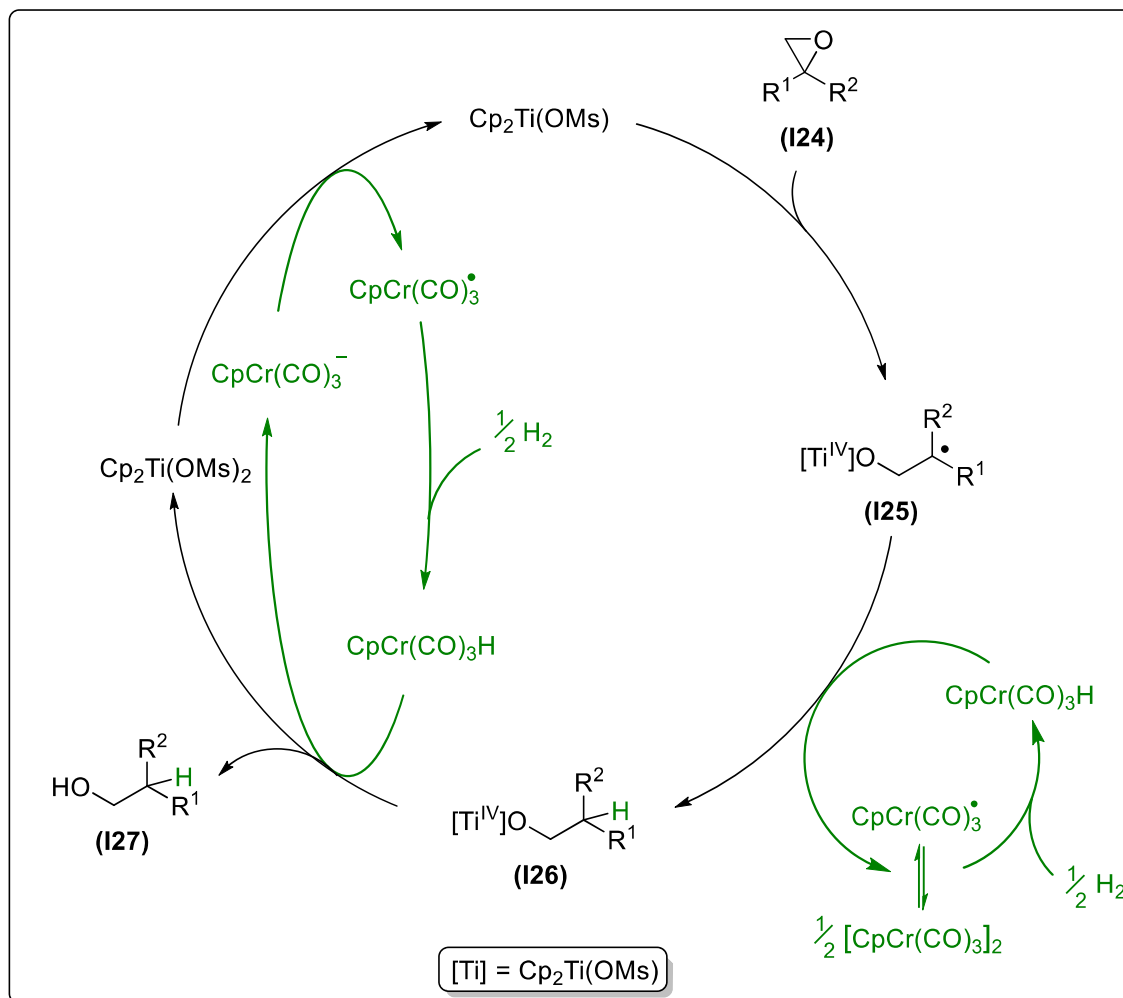
Da sich der Chromhydrid-Komplex nicht nur durch die Eigenschaft des reversiblen H-Atom-Transfers unter Wasserstoffatmosphäre auszeichnet, sondern auch als *Brønsted*-Säure ($\text{pK}_{\text{S}}^{\text{MeCN}} = 13.3$)^[571, 572] fungieren kann, untersuchten *Gansäuer* und *Norton*, ob sich die Chromspezies auch für die Protonierung der Ti-O- σ -Bindung zur Freisetzung von Alkoholen eignet.^[289] Dadurch könnten katalytische Mengen der Chromspezies das stöchiometrisch verwendete Collidinhydrochlorid ersetzen. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte *Norton* nachweisen, dass sich der Chromhydrid-Komplex tatsächlich zur Protonierung einer Ti-O- σ -Bindung eignet. Nach Zugabe von $\text{CpCr(CO)}_3\text{H}$ zu einer Lösung aus $\text{Cp}_2\text{TiCl(OEt)}$ in CD_3CN wurde Ethanol freigesetzt. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass das Anion des Chromkatalysators ($[\text{CpCr(CO)}_3]^-$) die aktive Ti^{III} -Spezies generieren kann, denn das gemessene Oxidationspotential des Anions von -0.688 V (SHE gegen Fc^+/Fc in MeCN)^[297] eignet sich, um diverse Ti^{IV} -Verbindungen zu reduzieren.^[248] Gleichzeitig wird dabei das Chromradikal gebildet, welches im Gleichgewicht zur Dimer-Spezies steht und in der Lage ist, molekularen Wasserstoff zu aktivieren.^[289] Beide Gleichungen werden in **Schema 36** beschrieben.



Schema 36: Protonierung der Ti-O- σ -Bindung mittels Chromhydrid und Reduktion des Ti^{IV}-Präkatalysators mittels anionischer Chromspezies.^[289]

Sowohl die Reduktion des Titan(IV)-Präkatalysators als auch der H-Atom-Transfer und die Protonierung der Ti-O- σ -Bindung können durch eine Chromspezies initiiert werden. Folglich sind alle notwendigen Teilschritte der Ti^{III}-katalysierten Epoxidöffnung durch die Kombination von Ti^{III}- und Cr-Katalyse durchführbar und es sollte die Möglichkeit bestehen, dass sich durch eine Ti/Cr-Kooperation ein System entwickeln lässt, welches lediglich auf H₂ als einziges stöchiometrisches Reagenz angewiesen ist. Dabei ist jedoch entscheidend, dass der Cr-Katalysator nicht eigenständig Protonen oder Hydride auf das Epoxid überträgt, was typischerweise zur Generierung der *Markovnikov*-Produkte führt.^[573–575] H₂ muss in Form eines Elektrons, eines H-Atoms und eines Protons sequenziell vom Chromkatalysator übertragen werden, um Epoxide selektiv in *anti-Markovnikov*-Alkohole zu überführen. Dieser Vorgang wird im postulierten Mechanismus in **Schema 37** hervorgehoben.^[289]

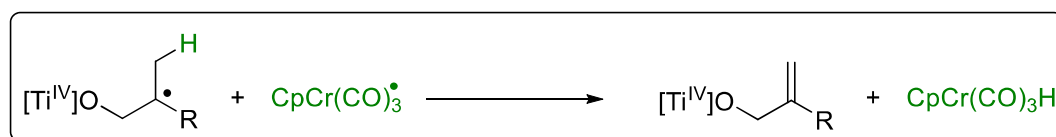
Im ersten Schritt des Mechanismus wird der aktive Ti^{III}-Katalysator durch Reduktion der Titanocen(IV)-Spezies mit CpCr(CO)₃⁻ generiert. In dieser Ein-Elektronen-Übertragung wird gleichzeitig ein Chromradikal erzeugt, welches molekularen Wasserstoff aktiviert. Dadurch wird das Chromhydrid generiert. Die Ti^{III}-Spezies öffnet Epoxid (**124**) regioselektiv, sodass β -Titanoxyradikal (**125**) gebildet wird. Dieses Radikal wird durch H-Atom-Übertragung vom Chromhydrid reduziert, wodurch das Titanalkoholat (**126**) erzeugt wird. Hierbei wird gleichzeitig das Chromradikal gebildet. Durch Protonierung der Ti-O- σ -Bindung mittels CpCr(CO)₃H wird der *anti-Markovnikov*-Alkohol (**127**) freigesetzt. Zeitgleich werden Ti^{IV}-Spezies und CpCr(CO)₃⁻ regeneriert, sodass der katalytische Zyklus geschlossen wird.^[289] Diese letzte Teilreaktion entspricht formal einem PCET.^[330, 331]



Schema 37: Postulierter Mechanismus der kooperativen Ti/Cr-Katalyse zur Synthese von *anti*-Markovnikov-Alkoholen aus Epoxiden.^[289] (Reaktionsbedingungen: 0.10 Äq. Cp₂Ti(OMs)₂, 0.10 Äq. CpCr(CO)₃H, 0.10 Äq. NaCpCr(CO)₃, 7 bar H₂, 0.50 M in Benzol, 75°C, 72 h.)

Prinzipiell ist für die erfolgreiche Durchführung der Katalyse neben einem Wasserstoffdruck nur die Anwesenheit des Titanocen(IV)-Präkatalysator und der anionischen Chromspezies notwendig, da diese im Verlauf der Reaktion alle katalytisch relevanten Spezies bilden können. Dennoch konnten mit diesem System anfangs nur geringe Ausbeuten erzielt werden, sodass weitere Optimierungen durchgeführt werden mussten. Dabei wurde insbesondere der Einfluss des Redoxpotentials der Titanspezies untersucht, das die Geschwindigkeit der Reduktion des Ti^{IV}-Komplexes und die der Epoxidöffnung maßgeblich beeinflusst. Die Anpassung des Redoxpotentials durch Variation der Cyclopentadienylliganden oder der beiden anionischen Liganden führte zur Erkenntnis, dass in erster Linie schwach elektronenziehende anionische Liganden zu den besten Ergebnissen führen. Daher wurde Cp₂Ti(OMs)₂ als Titanocen(IV)-Präkatalysator gewählt. Dieses Titanocen lässt sich deutlich leichter reduzieren als das üblicherweise verwendete Cp₂TiCl₂. Zusätzlich ist die Cp₂Ti^{III}(OMs)-Spezies auch ohne

Ausbildung eines *Resting States* stabil, sodass sich auch aus diesem Grund die Verwendung supramolekular koordinierender Additive erübrigt.^[248] Dennoch mussten zusätzlich zu diesen beiden Übergangsmetallkomplexen katalytische Mengen $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ hinzugefügt werden, um einen hohen Umsatz und eine ausgezeichnete Selektivität zu gewährleisten. Dieser Zusatz soll die Geschwindigkeit der Protonierung und des H-Atom-Transfers erhöhen. Dadurch wird eine Abstraktion eines H-Atoms aus dem β -Titanoxyradikal verhindert, was eine Unterdrückung von Nebenreaktionen ermöglicht. Der entsprechende Allylalkohol, dessen Bildung in **Schema 38** angedeutet wird, kann somit nicht erzeugt werden.^[289]



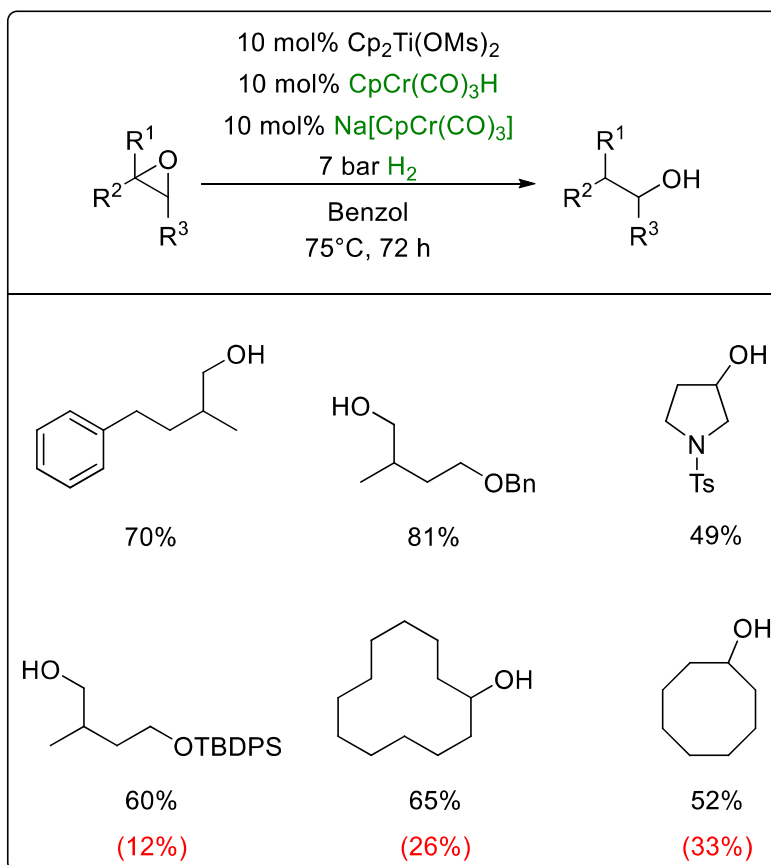
Schema 38: Nebenreaktion der kooperativen Ti/Cr-Katalyse, die nach Abstraktion eines H-Atoms aus dem β -Titanoxyradikal in der Bildung eines Allylalkohols resultiert.^[289]

Neben der ungewöhnlichen Aktivierung des Wasserstoffs als Elektron, H-Atom und Proton zeichnet sich die Reaktion durch eine exzellente Atomökonomie aus. Zudem ist der Umfang der tolerierten Substrate bemerkenswert, denn sowohl monosubstituierte als auch 1,1-disubstituierte und 1,2-disubstituierte Epoxide können effektiv umgesetzt werden. Dabei werden auch zyklische Substrate erfolgreich transformiert und Tosyl-, Benzyl- sowie Silylschutzgruppen toleriert. Das System begrenzt sich nicht nur auf Umsetzungen in Maßstäben, die für Optimierungsansätze üblich sind. Ebenso sind Reaktionen im Grammmaßstab ohne signifikante Einbußen in der Ausbeute möglich.^[289]

Auch wenn sich das System für die selektive Öffnung vieler Epoxide auszeichnet und durch die außergewöhnliche Aktivierung von molekularem Wasserstoff große Aufmerksamkeit in der chemischen Forschung erlangt hat, ist die Entwicklung des kooperativen Systems noch nicht perfekt. Die Umsetzung mancher Epoxide geht unweigerlich mit der Generierung erheblicher Mengen an allylischen Nebenprodukten einher. Die Isolierung einiger *anti-Markovnikov*-Alkohole ist nur in mittelmäßigen Ausbeuten möglich. Einige typische Beispiele sind in **Schema 39** dargestellt.^[289]

Die harschen Reaktionsbedingungen sind trotz der hohen Atomökonomie nicht problemlos mit den Prinzipien der *Grünen Chemie* zu vereinbaren, denn die Katalysen verlaufen in Benzol, das als kanzerogenes Lösungsmittel bekannt ist. Die langen Reaktionszeiten und die erhöhten Temperaturen von 75°C sprechen ebenfalls nicht für einen besonders energieeffizienten Prozess. Zudem wird für die Reaktion 7 bar Wasserstoffdruck benötigt. Auch wenn sich H_2 als einziges stöchiometrisches Reagenz ideal für atomökonomische Transformationen eignet, gilt beim Umgang mit diesem, Vorsicht walten zu lassen. Wasserstoff ist leicht entzündlich und

kann mit Sauerstoff explosive Gemische bilden. Eine Permeation des Gases muss dementsprechend durch speziell angefertigte Reaktionsgefäße verhindert werden. Häufig werden Borhydride als indirekte, sichere Wasserstoffquelle verwendet, um diese praktischen und sicherheitstechnischen Nachteile zu umgehen. Zwar entstehen bei diesem Prozess Metallsalze als Abfallprodukt, allerdings ist deren Verwendung auch mit außergewöhnlichen Vorteilen verbunden. Im späteren Verlauf dieser Arbeit wird die mögliche Verwendung von Borhydriden als H₂-Ersatz ausführlicher diskutiert.



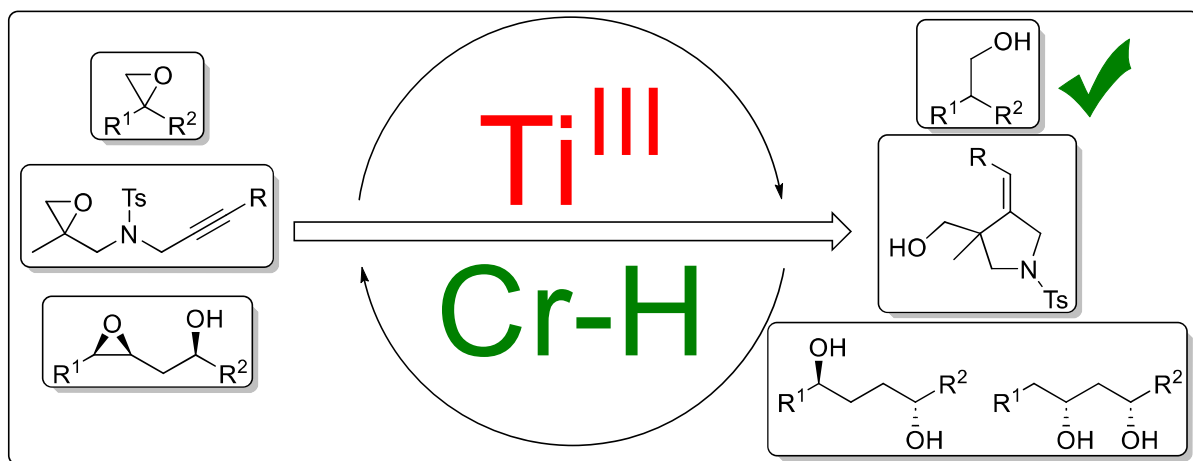
Schema 39: Beispiele für *anti*-Markovnikov-Alkohole, die durch eine kooperative Ti/Cr-Katalyse synthetisiert werden können.^[289] (Rot markierte Ausbeuten: isolierter Allylalkohol.)

KAPITEL 2

2 Kooperative Ti-/Cr-Katalyse zur Umprogrammierung von Borhydriden als Elektron- und HAT-Reagenzien

2.1 Motivation und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Anwendungsbreite des kooperativen Ti/Cr-Katalysesystems ausgebaut werden. Während sich das System von *Gansäuer* und *Norton* zwar dank der Verwendung von H_2 als einziges stöchiometrisches Reagenz als perfekt atomökonomisch herausgestellt hat, ist dessen Einsatzmöglichkeit auf die Öffnung von Epoxiden zur Synthese von *anti-Markovnikov*-Alkoholen beschränkt.^[289] Regiodivergente Epoxidöffnungen oder Zyklisierungsreaktionen sind durch dieses kooperative System nicht durchführbar. Folglich kann der Zugang zu Syntheserouten, die die Generierung von enantiomerenreinen Alkoholen oder bedeutenden Naturstoffen ermöglichen, nicht erschlossen werden.



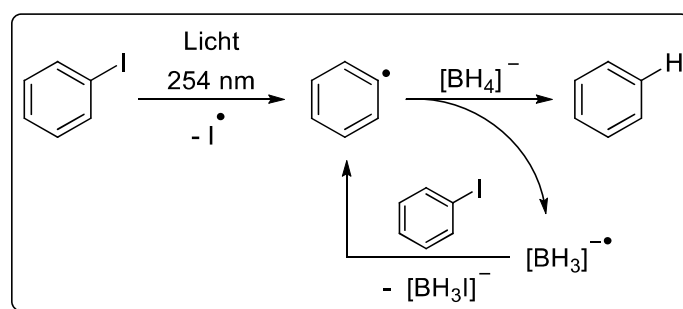
Gleichzeitig sollen die harschen Reaktionsbedingungen durch Etablierung eines neuen Ti/Cr-Systems optimiert werden. Dazu muss eine Abhängigkeit von langen Reaktionszeiten, von hohen Temperaturen und von der Verwendung von Wasserstoffdruck vermieden werden. Dennoch soll auf die Verwendung terminaler H-Atom-Donoren verzichtet werden. Als alternative H-Atom-Transferreagenzien haben sich Borhydride in der Titanocen(III)-katalysierten Epoxidöffnung in ersten Untersuchungen als vielversprechend erwiesen.^[570] Dementsprechend werden diese als möglicher H_2 -Ersatz untersucht. Neben optimierten Reaktionsbedingungen sollen insbesondere die teils mäßigen Selektivitäten des ursprünglichen Systems verbessert und die Entstehung des allylischen Nebenprodukts unterdrückt werden. Um das kooperative Ti/Cr-System vollends zu etablieren, wird der Reaktionsmechanismus tiefgreifend analysiert. Insgesamt soll hierdurch ein System eingeführt werden, welches keine einfache Weiterentwicklung der Forschung von *Gansäuer* und *Norton* darstellt, sondern sich durch einen vollkommen unterschiedlichen Reaktionsverlauf auszeichnet.

2.2 Borhydride als H-Atom-Donoren und Reduktionsmittel

In einer Zeit, die durch Energieknappheit und klimatische Veränderungen geprägt ist, wird H₂ häufig als *ultimative Energiequelle* beschrieben, da das Molekül mehrere entscheidende Vorteile vereint. Als reichlich vorhandene Ressource zeichnet sich Wasserstoff durch eine hohe Energiedichte, durch die Vermeidung von Luftverschmutzung und CO₂-Emissionen und durch eine leichte Speicherbarkeit aus.^[576] Lithiumborhydrid gilt als vielversprechender Kandidat für eine sichere, effiziente und reversible Wasserstoffspeicherung,^[577] allerdings geht die Freisetzung von H₂ mit ernststen kinetischen und thermodynamischen Herausforderungen einher.^[578–582]

Im chemischen Kontext zeichnen sich Borhydride vorwiegend durch ihren hydridischen Charakter aus. Daher werden sie meistens zur Reduktion verschiedener funktioneller Gruppen verwendet.^[583] Ihre Reaktivität wird dabei durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Für diese ist häufig das Lösungsmittel, das Metallkation^[583] und die Anwesenheit von Katalysatoren entscheidend.^[584, 585] Während das Reduktionsvermögen von Borhydriden ursprünglich sehr beschränkt war, sind in der heutigen Zeit vielfältige Methoden bekannt, welche die selektive Reduktion verschiedenster funktioneller Gruppen erlauben.^[586–595] Viele Borhydride zeichnen sich zudem durch eine hohe Stabilität gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit aus und eignen sich daher für vielfältige chemische Transformationen. Im Vergleich zur Verwendung von H₂ kann eine sicherere Handhabung gewährleistet werden, da kein hochentzündliches Gas verwendet wird und so auch kein spezielles Equipment für dessen Handhabung vonnöten ist. Neben der Funktion als Reduktionsmittel haben sich Borhydride in der Radikalchemie auch als H-Atom-Donoren bewährt.^[596] Auf der Suche nach einem System, das die Verwendung giftiger Zinnhydride als H-Atom-Donoren in Dehalogenierungsreaktionen minimiert, konnte Corey Natriumborhydrid als „unterstützendes Reagenz“ einführen. Hierbei dienen katalytische Mengen ⁿBu₃SnH als Quelle der H-Atome. Das Borhydrid ist hingegen dafür verantwortlich, den Sn-basierten H-Atom-Donor aus dem entstehenden Zinnhalogenid zu regenerieren. Daher belegt dieses System zwar eindrucksvoll, dass sich die Menge toxischer H-Atom-Donoren erheblich reduzieren lässt, allerdings dient das Borhydrid hierbei nicht als solcher, sondern weiterhin als Hydridquelle.^[597] Im Gegensatz dazu konnten *Barltrop* und *Bradburry* erfolgreich Photoreduktionen von Iodbenzol in Gegenwart von Natriumborhydrid untersuchen und postulierten für diesen Vorgang einen radikalischen Kettenmechanismus. Bei diesem wird angenommen, dass ein Phenylradikal, das photochemisch aus Iodbenzol gebildet werden kann, ein H-Atom aus Na[BH₄] abstrahiert. Dabei entstehen Benzol und ein borzentriertes Radikalanion. Letzteres nimmt ein Iodatom aus Iodbenzol auf und regeneriert das Phenylradikal. **Schema 40** verdeutlicht diesen Mechanismus.^[598] Cyanoborhydride haben sich im Vergleich zu Na[BH₄] als wesentlich mildere Reagenzien erwiesen. Auch wenn deren Verwendung dadurch häufig limitiert ist, eignen sie sich besonders für die Umsetzung

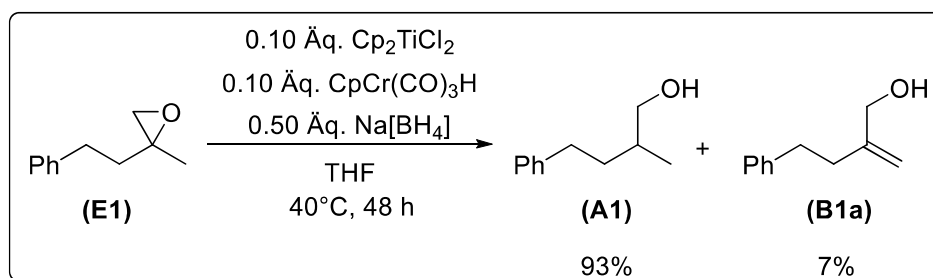
reduktionsempfindlicher Gruppen. Alkene oder Alkine werden in Anwesenheit aggressiv reagierender Borhydride häufig nicht toleriert, sodass Zyklisierungen auf Basis dieser Radikalakzeptoren nicht durchgeführt werden können. Diese Gruppen werden bei Verwendung von Cyanoborhydriden toleriert.^[599] Die Steuerung des Reaktionsverhaltens verschiedener Borhydride ist daher nicht nur über die Anpassung des Metallkations möglich, sondern auch durch Variation der Bor-Liganden. Auf Basis dieser Erkenntnisse konnten bemerkenswerte Fortschritte bei der Implementierung anderer Borverbindungen als H-Atom-Donoren erzielt werden.^[600] Dabei wurde sich speziell auf Catechol-Borane^[601, 602] und NHC-Borane fokussiert.^[603] Inzwischen sind sogar diverse Kombinationen aus Metallkatalysatoren und Borhydriden bekannt, die zur Radikalreduktion verwendet werden können.^[604–608] Im Laufe der Zeit konnte belegt werden, dass sich die Reaktivität von Borhydriden nicht ausschließlich auf Reduktionen beschränkt. Vielmehr können diese als vielseitige Reagenzien für radikalische Reaktionen angesehen werden.



Schema 40: Postulierter Mechanismus der radikalischen Photoreduktion von Benzolhalogeniden.^[598]

Grundsätzlich stellt die Verwendung von Borhydriden als H-Atom-Donoren in Titanocen(III)-katalysierten Epoxidöffnungen daher ein attraktives Ziel dar. Allerdings muss beachtet werden, dass $\text{Na}[\text{BH}_4]$ ein bekanntes Reduktionsmittel für Titanocen(IV)-Verbindungen ist.^[609] Folglich kann das Borhydrid in einer kooperativen Ti/Cr-Katalyse nicht nur die Funktion des H-Atom-Donors einnehmen, sondern ebenfalls als Reduktionsmittel dienen. Erste Untersuchungen konnten schnell belegen, dass besonders letztere Funktion attraktiv für die Implementierung von Borhydriden in kooperativen Ti/Cr-Systemen ist.^[570] Dabei ist es jedoch entscheidend, dass das Borhydrid nicht eigenständig Epoxide öffnen kann, da dieser Prozess mit der katalytischen Funktion der Ti^{III} -Spezies interferieren würde. Dies würde zu einer stöchiometrischen Reaktion führen. Bei Verwendung von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ und verschiedenen anderen Borhydriden ist bereits bekannt, dass Epoxide nicht geöffnet werden und sich deren Einsatz in einer kooperativen Katalyse somit eignet.^[610–612] *Panfilova* versuchte daher, diese Reagenzien in das kooperative Ti/Cr-System zu integrieren. Folglich sollte die Verwendung von $\text{CpCr}(\text{CO})_3^-$ zur Reduktion der Ti^{IV} -Spezies durch $\text{Na}[\text{BH}_4]$ ersetzt werden.^[570] Nach

sorgfältiger Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte ein erstes System entwickelt werden, das sowohl einen vollständigen Umsatz des Epoxids (**E1**) gewährleistet, gleichzeitig aber nur geringe Mengen des allylischen Nebenprodukts (**B1a**) generiert, wie **Schema 41** beschreibt. Ursprünglich wurde angenommen, dass stöchiometrische Mengen einer *Brønsted*-Säure zur Freisetzung der Produkte eingesetzt werden müssen. Im Gegensatz zu anderen Systemen der Titanocen(III)-katalysierten Epoxidöffnung ist dies jedoch nicht vonnöten.^[570]



Schema 41: Optimierte Reaktionsbedingungen zur Integration von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ in ein kooperatives Ti/Cr-Katalysesystem.^[570] (Das Verhältnis von **(A1)** zu **(B1a)** wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen des Rohprodukts bestimmt.)

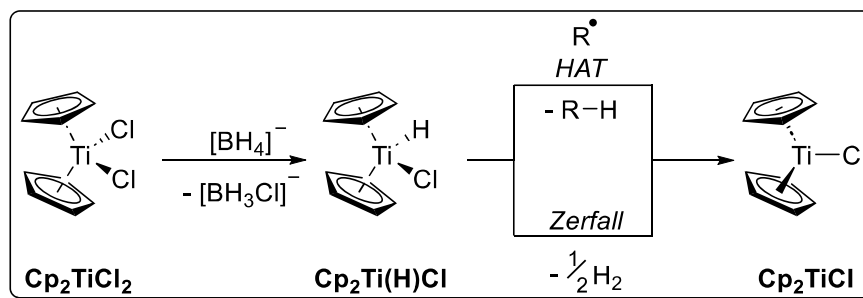
Die Reaktion verläuft bei leicht erhöhter Temperatur (40°C) in THF und hat einen vollständigen Umsatz nach 48 h. Mechanistische Aspekte der Umwandlung werden im folgenden Abschnitt genauer betrachtet. Hier kann allerdings bereits festgehalten werden, dass die Epoxidöffnung durch das angepasste Ti/Cr-System unter wesentlich mildereren Reaktionsbedingungen (vgl. ursprüngliche Bedingungen: Benzol, 75°C , 72 h) möglich ist. Da jedoch auch geringe Mengen des Allylalkohols gebildet werden, waren weitere Modifikationen notwendig, die einen selektiveren Reaktionsverlauf ermöglichen.

2.3 Aufklärung des Mechanismus

Für eine effiziente Optimierung der Reaktionsbedingungen ist ein tiefgreifendes Verständnis der einzelnen Teilschritte des Katalysezyklus notwendig. Auch wenn bereits einige Schritte erwähnt wurden, sollen diese im Folgenden separat vorgestellt und zu einem Zyklus zusammengesetzt werden.

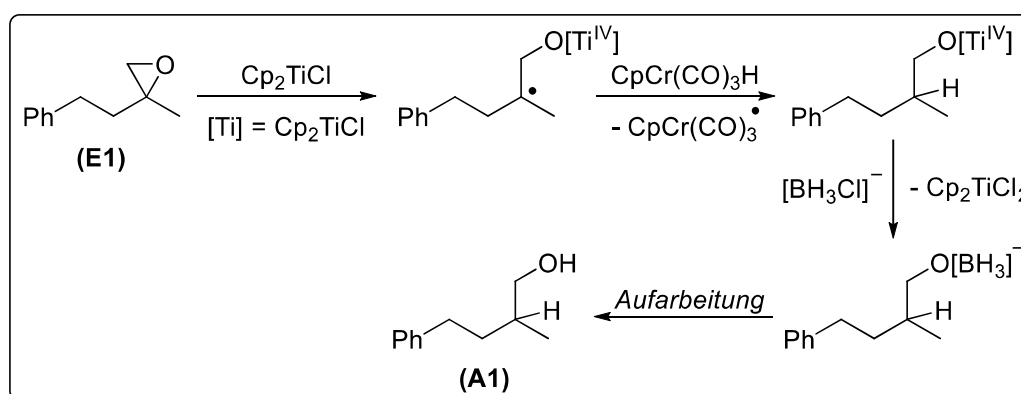
Borhydride eignen sich, wie bereits beschrieben, zur Reduktion des Ti^{IV} -Präkatalysators. Dabei wurde aber noch nicht erwähnt, dass die Wahl des Lösungsmittels äußerst kritisch für den Verlauf dieser Reduktion ist. In 1,2-Dimethoxyethan reagiert Cp_2TiCl_2 in Gegenwart von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ beispielsweise zu $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{BH}_4]$.^[613–616] Dieser Komplex zeichnet sich durch eine markante Lilafärbung aus, allerdings ist es kein geeignetes Reagenz für die Öffnung von Epoxiden. Daher muss diese Deaktivierung des Katalysators vermieden werden. In THF wird

diese Spezies hingegen nicht gebildet, sondern ausschließlich das katalytisch aktive Cp_2TiCl generiert.^[617, 618] Wie **Schema 42** zeigt, wird durch Ligandenaustausch ein Hydridion von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ auf die Ti^{IV} -Spezies übertragen, wodurch sich der hochreaktive $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{Cl}$ -Komplex bildet. Dieser ist allerdings sehr instabil und zerfällt rasch unter Freisetzung von H_2 zu Cp_2TiCl .^[619–622] DFT-Rechnungen konnten belegen, dass der instabile $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{Cl}$ -Komplex ebenso als H-Atom-Donor fungieren kann, falls ein passender H-Atom-Akzeptor im System vorhanden ist. Dies steht in Konkurrenz zur Zerfallsreaktion.^[619]



Schema 42: Generierung der katalytisch aktiven Titanocen(III)-Spezies bei Verwendung von Borhydriden durch Zerfallsreaktion oder H-Atom-Transfer.^[619–622]

Im Vergleich zur Generierung der Ti^{III} -Spezies mittels $\text{NaCpCr}(\text{CO})_3$ verläuft die Reduktion in zwei Schritten. Interessanterweise ist zudem die eingesetzte Menge des Borhydrids entscheidend für den Reaktionsverlauf. Optimale Ergebnisse wurden mit einem halben Äquivalent $\text{Na}[\text{BH}_4]$ erzielt, während größere Mengen zu schlechteren Ergebnissen führten.^[570] Auch diese Beobachtung lässt sich durch die Bildung der katalytisch inaktiven $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{BH}_4]$ -Spezies begründen, denn bei einer geringeren Borhydridkonzentration ist dessen Generierung gehemmt. Da Borhydride theoretisch vier Hydride übertragen können, ist die Verwendung substöchiometrischer Mengen $\text{Na}[\text{BH}_4]$ möglich. Anschließend ist die Titanocen(III)-Spezies fähig, Epoxid (**E1**) selektiv zu öffnen, wie in **Schema 43** hervorgehoben wird.



Schema 43: Reaktionsverlauf der reduktiven Epoxidöffnung bei Verwendung von Borhydriden in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.^[623]

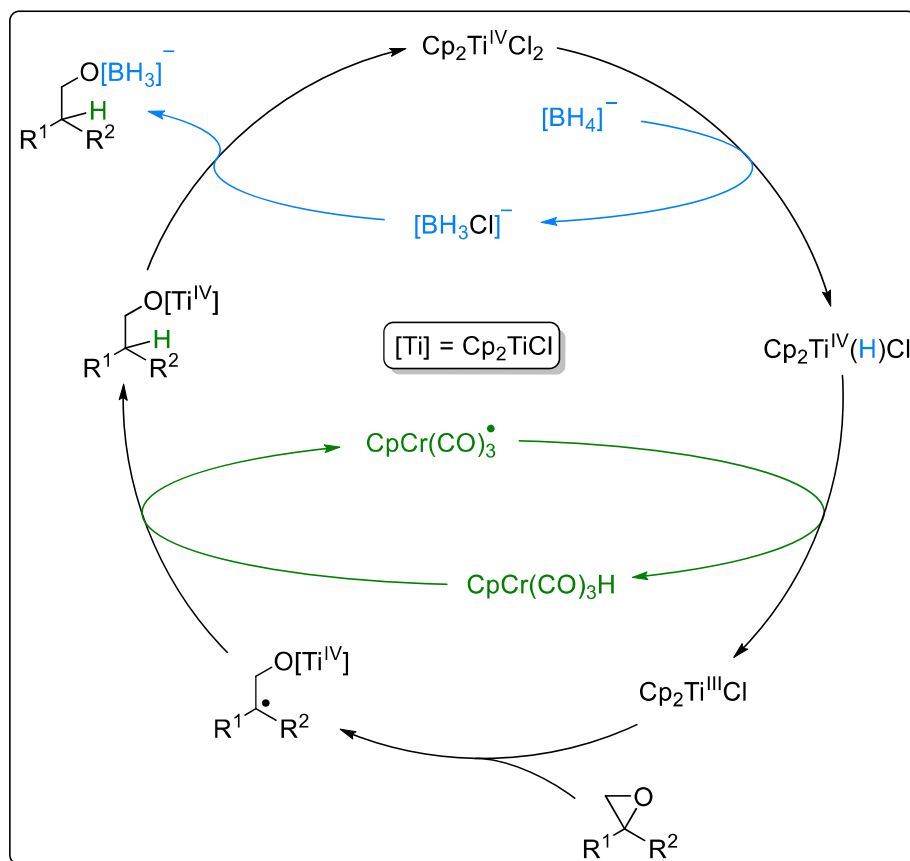
Das gebildete β -Titanoxyradikal wird anschließend durch Abstraktion eines H-Atoms aus $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ reduziert. Beide Prozesse wurden bereits ausgiebig erläutert und werden daher nicht erneut vertieft. Durch σ -Bindungsmetathese wird im letzten Schritt des Zyklus ein Alkoxyhydridoborat gebildet, welches durch basische Aufarbeitung in Alkohol (**A1**) überführt werden kann. Bei dieser Metathese wird zeitgleich der Präkatalysator Cp_2TiCl_2 regeneriert, sodass der Titanzyklus geschlossen werden kann.^[623]

Shizgal konnte durch UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen der Reaktionsmischung Indizien dafür sammeln, dass der Alkohol erst nach basischer Aufarbeitung freigesetzt wird. Dabei konnte im Transmissionsinfrarotspektrum der Reaktionsmischung keine Absorption im Bereich von $3600 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ gemessen werden. Da dort OH-Streckschwingungen beobachtet werden, ist die Existenz von Alkoholen im Reaktionsgemisch anzuzweifeln.^[624] Dahingegen konnte eine Absorption im Bereich von $2400 - 2375 \text{ cm}^{-1}$, die charakteristisch für B-H-Streckschwingungen ist, gemessen werden. Auch B-H-Deformationsschwingungen im *fingerprint*-Bereich ($1070 - 900 \text{ cm}^{-1}$) konnten beobachtet werden.^[625]

Wenn all diese Erkenntnisse über die einzelnen Teilschritte berücksichtigt werden, lässt sich der „katalytische Globus“ in **Schema 44** darstellen. Hierbei sind die Katalysezyklen der Titan- und Chromspezies ineinander verwoben. Ohne beidseitige Beteiligung der Katalysatoren an der Reaktion kann das gewünschte Produkt nicht synthetisiert werden. Unter Berücksichtigung der verwendeten Katalysatoren (Cp_2TiCl , $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$) stellt sich jedoch die Frage, wie die Ti^{III} -Spezies überhaupt hergestellt werden kann. Dazu sei erneut auf die beiden Reaktionsmöglichkeiten des labilen $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{Cl}$ -Komplexes verwiesen. Da zu Beginn der Reaktion kein Chromradikal oder β -Titanoxyradikal in der Lösung vorliegt, ist kein geeigneter H-Atom-Akzeptor vorhanden. Folglich wird Cp_2TiCl im ersten Durchlauf des Zyklus durch eine Zerfallsreaktion unter Freisetzung von H_2 gebildet. Dieser Prozess lässt sich anhand der Gasentwicklung zu Beginn der Reaktion gut beobachten. Daraufhin wird das Epoxid durch einen Ein-Elektronen-Transfer geöffnet und das β -Titanoxyradikal wird gebildet. Dieses wird durch Abstraktion eines H-Atoms aus $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ reduziert, sodass ein Alkoholat und $\text{CpCr}(\text{CO})_3^*$ gebildet werden. Dem zur Folge ist erst im zweiten Durchlauf des Katalysezyklus ein H-Atom-Akzeptor vorhanden und Cp_2TiCl wird durch H-Atom-Transfer von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{Cl}$ auf $\text{CpCr}(\text{CO})_3^*$ gebildet, wobei zeitgleich $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ regeneriert wird.^[623]

Insgesamt nimmt das Borhydrid im Katalyseglobus eine duale Rolle ein. $[\text{BH}_4]^-$ wird in einem „Reaktionsnetzwerk“ durch ein kooperatives Ti/Cr-System aktiviert, sodass das Anion sowohl den aktiven Elektron-Transferkatalysator Cp_2TiCl als auch den H-Atom-Transferkatalysator $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ generieren kann. Erreicht wird dies durch eine bisher unbekannte sequenzielle Übertragung eines Hydrids als Elektron und H-Atom, was als Umprogrammierung der üblichen Reaktivität verstanden werden kann. Dabei wird der nukleophile Charakter des $[\text{BH}_4]^-$ -Ions unterdrückt^[575, 583, 626–628] und ein mildes System zur reduktiven Epoxidöffnung geschaffen.

Dieses eignet sich prinzipiell auch für regiodivergente Epoxidöffnungen und radikalische Zyklisierungen. Die erhaltenen Erkenntnisse aus den mechanistischen Studien wurden im weiteren Verlauf dazu verwendet, um das System zu optimieren. Hierdurch sollte eine selektivere Katalyse gewährleistet werden.



Schema 44: Postulierter Katalyseglobus bei der Verwendung von Borhydriden in kooperativen Ti/Cr-Systemen.^[623]

2.4 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Aufbauend auf den ersten Untersuchungen von *Panfilova* zur Etablierung von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse^[570] wurden verschiedene Parameter optimiert und deren Einfluss auf Umsatz und Selektivität der Epoxidöffnung analysiert. Alle Anpassungen wurden in enger Zusammenarbeit mit *Shizga*^[624] und *Weiss* durchgeführt. Quantenchemische Berechnungen von *Hilche*^[629] wurden unterstützend herangezogen.

2.4.1 Einfluss der Anionen des Titanocens auf die Epoxidöffnung

Wie schon bei der Diskussion des Mechanismus von *Gansäuer* und *Norton* erwähnt, haben die anionischen Liganden des Titanocens einen großen Einfluss auf den Ablauf einer

Reaktion. Daher wurde der Einsatz verschiedener Titanocene zur Öffnung von Epoxiden zu Beginn des Optimierungsprozesses getestet und sowohl Einflüsse auf den Umsatz als auch auf die Selektivität der Reaktion untersucht. Da die Generierung der katalytisch aktiven Ti^{III} -Spezies über die intermediäre Bildung des $Cp_2Ti(H)X$ -Komplexes verläuft, ist nicht nur der Einfluss der anionischen Liganden auf das Redoxpotential zu beachten, sondern auch deren Bedeutung für die Stabilität des Titanhydridkomplexes zu berücksichtigen. **Tabelle 3** zeigt die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 3: Ergebnisse der Epoxidöffnung bei Verwendung verschiedener Titanocene.

0.10 Äq. Cp_2TiX_2
 0.10 Äq. $CpCr(CO)_3H$
 0.50 Äq. $Na[BH_4]$
 THF
 40°C, 48 h

(E1) → (A1) + (B1a) + (B1b)

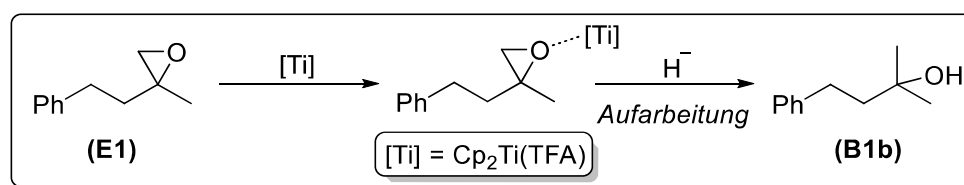
Eintrag	Cp_2TiX_2	Umsatz [%] ^c	Verhältnis ^c		
			(A1)	(B1a)	(B1b)
1 ^a	Cp_2TiCl_2	100	93	7	/
2 ^b	$Cp_2Ti(OMs)_2$	100	83	17	/
3 ^b	$Cp_2Ti(TFA)_2$	54	62	12	26

a: durchgeführt von *Weiss*; b: durchgeführt von *Shizgal*; c: bestimmt durch Analyse der 1H -Spektren des Rohprodukts.

Beim Einsatz der Präkatalysatoren Cp_2TiCl_2 und $Cp_2Ti(OMs)_2$ im kooperativen Ti/Cr-System zur Epoxidöffnung verläuft die Reaktion vollständig, jedoch ist der Anteil des Allylalkohols (**B1a**) bei Verwendung des mesylatsubstituierten Titanocens bedeutend höher. In beiden Fällen wird kein *Markovnikov*-Produkt (**B1b**) gebildet. Wie bereits beschrieben, erleichtern elektronenziehende Liganden die Reduktion der Ti^{IV} -Spezies. Folglich wird das stabilere $Cp_2Ti(OMs)$ deutlich schneller gebildet als Cp_2TiCl . Daher sollte die Abstraktion eines H-Atoms aus dem $Cp_2Ti(H)OMs$ -Komplex bzw. dessen Zerfall unter H_2 -Generierung bevorzugter ablaufen als beim chloridsubstituierten Analogon.

Diese Annahme konnte durch DFT-Rechnungen belegt werden. *Hilche* zeigte, dass der Ligandenaustausch des Ti^{IV} -Präkatalysators mit Borhydriden bei Verwendung von Cp_2TiCl_2 einen endergonischen Prozess darstellt ($\Delta G_{298}(Cp_2TiCl_2) = +4.3 \text{ kcal/mol}^{-1}$). Dahingegen verläuft diese Metathesereaktion bei Verwendung von $Cp_2Ti(OMs)_2$ exergonisch ($\Delta G_{298}(Cp_2Ti(OMs)_2) = -3.5 \text{ kcal/mol}^{-1}$). Darauf aufbauend konnte die Übertragung des H-Atoms der beiden $Cp_2Ti(H)X$ -Komplexe auf das Chromradikal durch DFT-Rechnungen untersucht werden. Für den $Cp_2Ti(H)Cl$ -Komplex ($\Delta G_{298}(Cp_2Ti(H)Cl) = -12.6 \text{ kcal/mol}^{-1}$) ist

diese ungünstiger als für $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{OMs}$ ($\Delta G_{298}(\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{OMs}) = -19.5 \text{ kcal/mol}^{-1}$). Die Öffnung der Epoxide verläuft für beide Ti^{III} -Spezies endergonisch, allerdings ist sie bei Verwendung des elektronenarmen $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OMs})$ wie erwartet ungünstiger ($\Delta G_{298}(\text{Cp}_2\text{TiCl}) = +4.7 \text{ kcal/mol}^{-1}$; $\Delta G_{298}(\text{Cp}_2\text{TiOMs}) = +14.1 \text{ kcal/mol}^{-1}$). Der anschließende H-Atom-Transfer von $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ auf das β -Titanoxyradikal ist bei Verwendung beider Katalysatoren ähnlich stark exergonisch. Die darauf folgende Spaltung der Ti-O- σ -Bindung durch $[\text{BH}_3\text{X}]^-$ verläuft schwach exergonisch bzw. endergonisch ($\Delta G_{298}(\text{Cp}_2\text{TiCl}) = -1.1 \text{ kcal/mol}^{-1}$; $\Delta G_{298}(\text{Cp}_2\text{TiOMs}) = +4.6 \text{ kcal/mol}^{-1}$).^[629] Aus den Berechnungen lässt sich schlussfolgern, dass $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OMs})$ vergleichsweise effizient gebildet wird und somit in höherer Konzentration in Lösung vorliegt. Da Epoxid (**E1**) aber gleichzeitig weniger effizient geöffnet werden kann, ist das Verhältnis von aktivem $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OMs})$ -Katalysator zu β -Titanoxyradikal hoch. Folglich kann Epoxid (**E1**) zwar vollständig geöffnet werden, die Wahrscheinlichkeit, dass das entstehende β -Titanoxyradikal durch H-Atom-Abstraktion in Allylalkohol (**B1a**) überführt wird, ist allerdings ebenfalls hoch. Bei Verwendung von Cp_2TiCl_2 erfolgt die Generierung der aktiven Ti^{III} -Spezies langsamer. Gleichzeitig wird Epoxid (**E1**) aber effizienter geöffnet. Das Verhältnis vom aktiven Cp_2TiCl -Katalysator zum β -Titanoxyradikal ist daher geringer als beim OMs-substituierten Analogon. Hieraus lässt sich die höhere Chemoselektivität der Reaktion bei Verwendung von Cp_2TiCl_2 begründen. Der Einsatz von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{TFA})_2$ führt zu einem geringen Umsatz bei einem gleichzeitig hohen Anteil an Allylalkohol (**B1a**) und *Markovnikov*-Produkt (**B1b**). Letzteres wird durch nukleophile Öffnung des Epoxids erhalten. Titanocene dienen in vielen Reaktionen als *Lewis*-Säuren.^[47] Auch hier kann $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{TFA})_2$ als solche fungieren und das Epoxid durch Koordination für einen nukleophilen Angriff eines Borhydrids aktivieren. Nach nukleophiler Substitution und anschließender Aufarbeitung wird (**B1b**) erhalten. Dieser Prozess wird in **Schema 45** verdeutlicht. Der nukleophile Charakter des Borhydrids kann also bei Verwendung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{TFA})_2$ nicht vollständig unterdrückt werden, sodass der Komplex nicht für den Einsatz in der Ti/Cr-Katalyse geeignet ist.

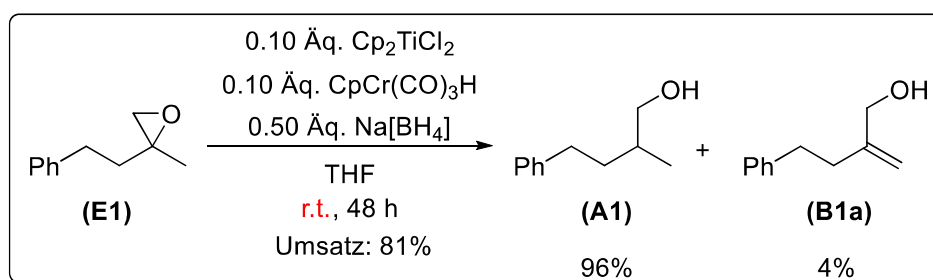


Schema 45: Bildung des *Markovnikov*-Produkts durch nukleophile Epoxidöffnung.

Aus diesen Studien lässt sich ableiten, dass ein Austausch des Titanocens zu keiner Verbesserung des Umsatzes oder der Selektivität führt. Cp_2TiCl_2 liefert weiterhin die besten Ergebnisse, auch wenn bei dessen Verwendung ein nicht zu vernachlässigender Anteil des allylischen Nebenprodukts (**B1a**) entsteht.

2.4.2 Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Epoxidöffnung

Um Nebenreaktionen zu vermeiden, ist es in vielen Fällen sinnvoll die Reaktionstemperatur zu senken. Gleichzeitig kann dies aber auch zu einer verringerten Reaktionsgeschwindigkeit führen. Genau dieser Effekt kann bei der Umsetzung von Epoxid (**E1**) bei Raumtemperatur beobachtet werden. Wie **Schema 46** beschreibt, kann die Bildung des Allylalkohols (**B1a**) von 7% auf 4% gesenkt werden, der Umsatz verringert sich aber auf 81%. Letztendlich geht die leichte Steigerung der Selektivität mit drastischen Einbußen beim Umsatz einher. Um die Effizienz des Systems nicht zu gefährden, wurde daher eine andere Möglichkeit gesucht, um die Selektivität zu verbessern.



Schema 46: Ergebnis der Epoxidöffnung bei verringerter Reaktionstemperatur.

(Das Verhältnis von (**A1**) zu (**B1a**) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen des Rohprodukts bestimmt.)

2.4.3 Effekte des verwendeten Borhydrids auf die Epoxidöffnung

Die Wahl des Borhydridkations ist entscheidend für den Ligandenaustausch im ersten Schritt des katalytischen Globus. In Lösungsmitteln wie THF liegen Metallborhydride entweder als lösungsmittelgetrenntes Ionenpaar oder als Kontaktionenpaar vor. Entsprechend werden die chemischen Eigenschaften des Anions auch durch das zugehörige Kation bestimmt. Nach dem HSAB-Prinzip (engl. Hard and Soft Acids and Bases)^[630] verläuft die Metathesereaktion bevorzugt, wenn das harte Chloridanion des Titanocens auf ein Borhydrid mit hartem Kation übertragen wird. Folglich sollten sich härtere Li-Kationen deutlich besser für die Katalyse eignen als Natriumkationen. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde die Eignung verschiedener Borhydride für das Ti/Cr-System bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen untersucht. **Tabelle 4** veranschaulicht die Ergebnisse.

Da sich $\text{Li}[\text{BH}_4]$ nach oben genannter Annahme als vielversprechendste Alternative für $\text{Na}[\text{BH}_4]$ ergibt, wurde dessen Wirkung auf das Reaktionsergebnis in ersten Untersuchungen getestet. $\text{Li}[\text{BH}_4]$ ist allerdings ein deutlich stärkeres Reduktionsmittel als Natriumborhydrid und reduziert eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen.^[631] Daher ist die Tendenz zur nukleophilen Epoxidöffnung, welche in der Bildung von (**B1b**) resultiert, bei Verwendung von $\text{Li}[\text{BH}_4]$ nicht überraschend. Trotz vollständigem Umsatz werden keine akzeptablen Resultate

erzielt, da das gewünschte *anti-Markovnikov*-Produkt (**A1**) nur in Spuren erhalten wird und der Anteil der Nebenprodukte (**B1a**) und (**B1b**) überwiegt. Schon bei Zugabe der Reagenzien kann eine Lilafärbung der Reaktionsmischung beobachtet werden, was charakteristisch für die Bildung des $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{BH}_4]$ -Komplexes ist. Dieser eignet sich, wie bereits erwähnt, nicht für selektive Epoxidöffnungen.

Tabelle 4: Ergebnisse der Epoxidöffnung bei Verwendung verschiedener Borhydride.

$0.10 \text{ Äq. Cp}_2\text{TiCl}_2$
 $0.10 \text{ Äq. CpCr(CO)}_3\text{H}$
 $0.50 \text{ Äq. M[BH}_4\text{]}$
 THF
 $T, 48 \text{ h}$

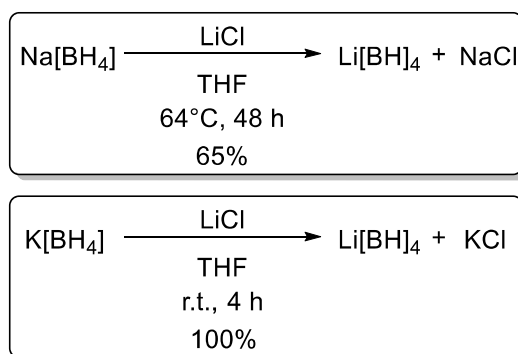
Eintrag	M[BH ₄]	Temperatur [°C]	Umsatz [%] ^c	Verhältnis ^c		
				(A1)	(B1a)	(B1b)
1 ^a	Na[BH ₄]	40	100	93	7	/
2 ^a	Na[BH ₄]	25	81	96	4	/
3 ^b	Li[BH ₄]	40	100	4	30	66
4 ^b	K[BH ₄]	25	100	87	13	/
5 ^a	ⁿ Bu ₄ N[BH ₄]	25	75	59	8	33

a: durchgeführt von Weiss; b: durchgeführt von Shizgal; c: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

Daher wurde die Eignung von $\text{K}[\text{BH}_4]$ untersucht, dessen Reduktionsvermögen in etwa dem des Natriumborhydrids entspricht.^[631] Die Bildung des katalytisch inaktiven $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{BH}_4]$ -Komplexes und die nukleophile Epoxidöffnung durch das Borhydrid sollten dadurch verhindert werden. Insgesamt kann auf diese Weise bereits bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz des Epoxids erzielt werden. Allerdings ist das Verhältnis von *anti-Markovnikov*-Alkohol (**A1**) zu Allylalkohol (**B1a**) deutlich schlechter als bei Verwendung von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ unter gleichen Reaktionsbedingungen. Bei der Durchführung dieser Optimierungsreaktionen kann dennoch eine zusätzliche Erkenntnis gewonnen werden. Während sich $\text{Li}[\text{BH}_4]$ vollständig und $\text{Na}[\text{BH}_4]$ sehr gut in THF löst, bleibt $\text{K}[\text{BH}_4]$ nahezu ungelöst.^[632] Daher muss die Reaktion bei Verwendung von $\text{K}[\text{BH}_4]$ an der Oberfläche des Feststoffs ablaufen, während sie beim Einsatz der beiden anderen Borhydriden in Lösung erfolgt.

Abschließend wurde auch die Umsetzung von Epoxid (**E1**) in Anwesenheit von ${}^n\text{Bu}_4\text{N}[\text{BH}_4]$ untersucht. Das Borhydrid kann aber weder einen vollständigen Umsatz noch eine selektive Reaktionsführung gewährleisten. Daher wurde ${}^n\text{Bu}_4\text{N}[\text{BH}_4]$ für weitere Optimierungsreaktionen nicht weiter berücksichtigt. Stattdessen wurde untersucht, ob sich die hohe Reaktivität des

Lithiumborhydrids mit dem selektiveren Reaktionsverlauf bei Verwendung von Na[BH₄] oder K[BH₄] kombinieren lässt. Hierzu wurde der Ansatz der *in situ* Bildung des hochreaktiven Li[BH₄] durch Reaktion von Na[BH₄] oder K[BH₄] mit Lithiumchlorid herangezogen. Dies soll gewährleisten, dass das Reagenz nur in kleinen Konzentrationen in der Reaktionslösung vorliegt, wodurch die Bildung von Cp₂Ti[BH₄] und die nukleophile Epoxidöffnung gehemmt werden. **Schema 47** zeigt die beiden Metathesereaktionen.^[633]



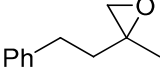
Schema 47: Generierung von Lithiumborhydrid durch eine Metathesereaktion.^[633]

Während Na[BH₄] nur anteilig unter harschen Reaktionsbedingungen zu Li[BH₄] umgesetzt werden kann, ist dessen Generierung aus K[BH₄] schon bei Raumtemperatur innerhalb von 4 h möglich. Da besonders die untere Metathesereaktion effizient abläuft, wurde diese als erstes in das Katalysesystem etabliert. Daher wurden verschiedene Beladungen an LiCl zur Reaktion hinzugegeben und dessen Einfluss auf den Umsatz und die Selektivität der Reaktion dokumentiert. **Tabelle 5** zeigt die Resultate. In keinem Experiment wird *Markovnikov*-Alkohol (**B1b**) gebildet. Dementsprechend kann der hydridische Charakter des Li[BH₄] und die daraus resultierende nukleophile Öffnung des Epoxids durch dieses Vorgehen erfolgreich unterdrückt werden.

In Abhängigkeit von der zugegebenen Menge des Lithiumchlorids ist eine deutliche Veränderung im Umsatz und im Verhältnis von Produkt (**A1**) zu Allylalkohol (**B1a**) zu erkennen. Mit zunehmender Konzentration des LiCl sinkt der Umsatz bei gleichzeitig steigender Selektivität der Reaktion. Ohne Verwendung von LiCl-Additiven ist ein vollständiger Umsatz nach 48 h zu beobachten. Dieser sinkt auf 80% bei einer Reaktion in Anwesenheit von 10 mol% LiCl. Das Produktverhältnis steigt dabei von 87:13 auf 97:3. Dieser Zusammenhang ist überraschend, da eine erhöhte Konzentration von LiCl in Lösung zu einer höheren Konzentration an Li[BH₄] führen sollte und die Generierung der katalytisch aktiven Ti^{III}-Spezies somit schneller erfolgen müsste. Nach dieser Logik wäre ein vollständiger Umsatz bei steigender Produktion des Allylalkohols (**B1a**) zu erwarten.

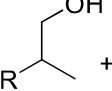
Tabelle 5: Einfluss von verschieden konzentriertem LiCl-Additiv auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von K[BH₄].

$$\begin{array}{c}
 0.10 \text{ Äq. Cp}_2\text{TiCl}_2 \\
 0.10 \text{ Äq. CpCr(CO)}_3\text{H} \\
 0.50 \text{ Äq. K[BH}_4\text{]} \\
 \text{LiCl-Additiv} \\
 \text{THF} \\
 \text{r.t., 48 h}
 \end{array}$$



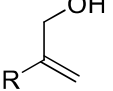
(E1)

→



(A1)

+

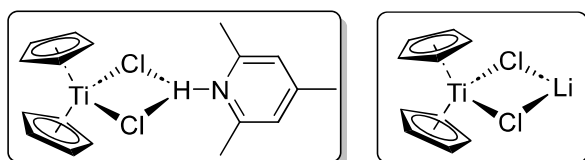


(B1a)

Eintrag	LiCl [mol%]	Umsatz [%] ^c	Verhältnis ^c	
			(A1)	(B1a)
1 ^a	/	100	87	13
2 ^a	2.5	100	90	10
3 ^b	5.0	97	93	7
4 ^b	7.5	93	93	7
5 ^a	10.0	80	97	3

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: durchgeführt von *Weiss*; c: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

Ein ähnlicher Trend konnte bereits bei der reversiblen Ausbildung des supramolekularen *Resting States* zwischen der Ti^{III}-Spezies und Collidinhydrochlorid beschrieben werden, der den Katalysator auf einzigartige Weise stabilisieren kann. Grundsätzlich ist dieser *Resting State* dafür verantwortlich, dass die Cp₂TiCl-Konzentration in Lösung verringert wird. Wie bereits beschrieben, geht der Umsatz bei geringeren Konzentrationen der katalytisch aktiven Spezies zwar zurück, die Wahrscheinlichkeit von möglichen Nebenreaktionen sinkt aber gleichzeitig drastisch. Ein ähnlicher *Resting State* könnte sich auch in Gegenwart von LiCl bilden. Dies würde bedeuten, dass das LiCl-Additiv in erster Linie für die Stabilisierung des Katalysators verantwortlich ist und nicht für die *in situ* Generierung von Li[BH₄]. **Abbildung 12** stellt die beiden supramolekularen Komplexe dar.


Abbildung 12: Vergleich des *Resting States* in Gegenwart von Collidinhydrochlorid^[321] mit einem hypothetischen *Resting State* in Gegenwart von LiCl.

Während bei Verwendung von $\text{K}[\text{BH}_4]$ mit LiCl -Additiv ein einheitlicher Trend erkennbar ist, kann dieser Effekt beim Einsatz von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ nicht gleichermaßen festgehalten werden. Da die Metathesereaktion zur Bildung von $\text{Li}[\text{BH}_4]$ ausgehend von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ deutlich langsamer abläuft und harschere Reaktionsbedingungen benötigt, wurden zusätzliche Kontrollexperimente bei verlängerten Reaktionszeiten (72 h) durchgeführt. **Tabelle 6** zeigt die erhaltenen Resultate.

Tabelle 6: Einfluss von verschieden konzentriertem LiCl -Additiv auf die Ti/Cr -katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ bei verschiedenen Reaktionszeiten.

$$\begin{array}{c}
 0.10 \text{ \AA}q. \text{ Cp}_2\text{TiCl}_2 \\
 0.10 \text{ \AA}q. \text{ CpCr}(\text{CO})_3\text{H} \\
 0.50 \text{ \AA}q. \text{ Na}[\text{BH}_4] \\
 \text{LiCl-Additiv} \\
 \text{THF} \\
 \text{r.t., t}
 \end{array}$$

Eintrag	LiCl [mol%]	Reaktionszeit [h]	Umsatz [%] ^c	Verhältnis ^c	
				(A1)	(B1a)
1 ^a	/	24	72	96	4
2 ^a	/	48	81	96	4
3 ^b	5.0	24	80	89	11
4 ^a	5.0	72	86	94	6
5 ^b	10.0	24	81	93	7
6 ^a	10.0	72	94	95	5

a: durchgeführt von *Weiss*; b: durchgeführt von *Shizgal*; c: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

Bei Experimenten mit einer Reaktionszeit von 24 h lässt sich erkennen, dass der Umsatz mit steigender LiCl -Konzentration zunimmt. Zwischen den Experimenten bei Verwendung von 5 mol% und 10 mol% LiCl -Additiv (Einträge 3 und 5) ist keine signifikante Steigerung mehr zu erkennen. Das Verhältnis von **(A1)** zu **(B1a)** verschlechtert sich durch Zugabe von 5 mol% LiCl dramatisch (Eintrag 3). Bei einer höheren LiCl -Konzentration ist dieses Verhältnis jedoch wieder deutlich besser (Eintrag 5). Das beste Ergebnis kann bei Verwendung von 10 mol% LiCl und einer Reaktionszeit von 72 h (Eintrag 6) erzielt werden. Dabei kann der Umsatz im Vergleich zum Ursprungsexperiment (Eintrag 2) erheblich gesteigert werden, wobei sich das Produktverhältnis kaum verändert. Die Steigerung des Umsatzes kann wiederum durch die beschleunigte Bildung des aktiven Ti^{III} -Katalysators in Anwesenheit von $\text{Li}[\text{BH}_4]$ begründet werden. Gleichzeitig leidet dabei das Produktverhältnis, da eine hohe Ti^{III} -Konzentration Nebenreaktionen begünstigt. Da die Metathesereaktion zur Generierung von $\text{Li}[\text{BH}_4]$ deutlich

langsamer abläuft, führt eine Erhöhung der Konzentration des LiCl-Additivs (5-10 mol%) nicht mehr zu einer signifikanten Erhöhung des Umsatzes, aber zu einer Begünstigung der *Resting State*-Bildung. Die Verwendung von 10 mol% LiCl ist daher sehr vorteilhaft, da gleichzeitig die Generierung von Li[BH₄] und die Ausbildung des *Resting States* ermöglicht wird.

2.4.4 Einfluss des Lösungsmittels auf die Epoxidöffnung

Abschließend wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf den Umsatz und die Selektivität der Epoxidöffnung betrachtet. Die Reduktionskraft eines Borhydrids ist unter anderem abhängig von dessen Löslichkeit.^[631] Folglich sollten sich dessen chemische Eigenschaften durch Anpassung des Lösungsmittels immens beeinflussen lassen. Es wurde bereits gezeigt, dass sich die Konzentration von Li[BH₄] in Lösung durch Additive steuern lässt. Da Borhydride aber den katalytisch inaktiven Cp₂Ti[BH₄]-Komplex in 1,2-Dimethoxyethan bilden,^[613–616] können ausschließlich Lösungsmittel in Betracht gezogen werden, die ähnliche Eigenschaften wie THF aufweisen.^[634] In diesen sollte sich die Bildung des Titan-Borhydrid-Komplexes vermeiden lassen und eine selektive Katalyse möglich sein, wenn gleichzeitig alle anderen Reagenzien gelöst werden können und das Lösungsmittel die Bildung der katalytisch aktiven Spezies nicht beeinflusst. Im Folgenden soll analysiert werden, ob sich die Konzentration von Li[BH₄] in Lösung auch gänzlich ohne Additive durch Anpassung des Lösungsmittels steuern lässt.

Ein vielversprechender Ersatz für THF kann unter diesen Voraussetzungen 1,4-Dioxan sein. Ursprünglich konnte bei der Verwendung von Li[BH₄] zwar ein außergewöhnlich guter Umsatz festgestellt werden, allerdings wurden dabei nur Spuren des gewünschten *anti-Markovnikov*-Produkts (**A1**) erhalten. Hauptsächlich wurde dabei der tertiäre Alkohol (**B1b**) generiert, der als Produkt der nukleophilen Epoxidöffnung durch das Borhydrid aus der Reaktion hervorgeht. Das hohe Reduktionsvermögen des Li[BH₄] kann im Vergleich zum Na-Analogon, wie bereits erläutert, durch die höhere Löslichkeit in THF und vor allem durch den höheren *Lewis*-sauen Charakter des Li⁺-Ions begründet werden. In 1,4-Dioxan lässt sich Li[BH₄] erheblich schlechter lösen,^[632] wodurch das Reduktionsvermögen drastisch eingeschränkt werden sollte. Auf Grundlage dieser Erkenntnis wurde eine geringere Tendenz zur nukleophilen Epoxidöffnung bei gleichbleibendem Umsatz erhofft. Erste Untersuchungen konnten bereits gute Ergebnisse liefern. Diese sind in **Tabelle 7** dargestellt. Für keines der durchgeführten Experimente in 1,4-Dioxan kann die Bildung des *Markovnikov*-Alkohols (**B1b**) festgestellt werden. Folglich kann der hydridische Charakter des Li[BH₄] und die daraus resultierende nukleophile Öffnung des Epoxids durch Herabsetzung der Löslichkeit erfolgreich unterdrückt werden. Die Bildung von Allylalkohol (**B1a**) kann ebenfalls nur in Spuren detektiert werden. Bereits nach 24 h kann ein Umsatz von 93% gemessen werden, der sich durch eine Verdopplung der Reaktionszeit nicht signifikant verbessern lässt.

Tabelle 7: Einfluss des Lösungsmittels auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von Li[BH₄].

0.10 Äq. Cp₂TiCl₂
0.10 Äq. CpCr(CO)₃H
0.50 Äq. Li[BH₄]
1,4-Dioxan
r.t., t

(E1) → (A1) + (B1a)

Eintrag	Reaktionszeit	Umsatz [%] ^a	Verhältnis ^a	
	[h]		(A1)	(B1a)
1	24	93	>99	<1
2	48	94	>99	<1

a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

Obwohl in der Katalyse ca. 11 mg Li[BH₄] (0.50 mmol, 0.50 Äq.) eingesetzt wurden, kann nur ein Bruchteil (0.14 M in 1,4-Dioxan bei 18°C)^[632] des Reagenzes gelöst werden. Daher wird der Ti^{IV}-Präkatalysator nur langsam reduziert, wodurch sich nur eine geringe Konzentration der aktiven Ti^{III}-Spezies einstellen kann. Durch die damit ebenfalls niedrig gehaltene Radikalkonzentration können Nebenreaktionen effizient unterdrückt werden, was zu dem idealen Verhältnis von (A1) zu (B1a) führt. Die Anpassung der Reaktionsgeschwindigkeit kann daher vollkommen ohne externe Additive ermöglicht werden. Glücklicherweise führt dies nicht zu extremen Einbußen beim Umsatz, wie es vielfach in vorherigen Optimierungsansätzen beobachtet werden konnte. Insgesamt ergibt sich ein System, das sich durch kurze Reaktionszeiten und durch eine ideale Selektivität auszeichnet, ohne dabei auf Additive angewiesen zu sein.

Ausgehend von diesen ersten Untersuchungen wurden abschließende Anpassungen der Reaktionsbedingungen durchgeführt, die das Produktverhältnis beibehalten, dabei aber einen vollständigen Umsatz ermöglichen sollten. Da die kurzen Reaktionszeiten von 24 h nur wenige Möglichkeiten zur Optimierung offenlegen und deren Verdopplung keine signifikante Steigerung des Umsatzes zeigt, wurden diesbezüglich keine weiteren Optimierungen durchgeführt. Gleiches gilt für die Reaktionstemperatur. Der Einfluss der anionischen Liganden des Titanocens auf die Selektivität und den Umsatz der Reaktion wurde zwar schon in THF untersucht, allerdings sind durch den Lösungsmittelwechsel erhebliche Änderungen in den Ergebnissen zu erwarten. Die Resultate sind in **Tabelle 8** zusammengefasst. Auch in 1,4-Dioxan ist die Verwendung von Cp₂TiCl₂ mit großem Abstand am effektivsten. Alle anderen Titanocene liefern einen schlechteren Umsatz und führen vermehrt zu Nebenreaktionen. Daher wurde für die weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen lediglich Cp₂TiCl₂ als Präkatalysator der Epoxidöffnung berücksichtigt.

Tabelle 8: Einfluss der anionischen Titanocenliganden auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von Li[BH₄] in 1,4-Dioxan.

0.10 Äq. Cp₂TiX₂
0.10 Äq. CpCr(CO)₃H
0.50 Äq. Li[BH₄]
1,4-Dioxan
r.t., 24 h

(E1) → (A1) + (B1a) + (B1b)

Eintrag	Cp ₂ TiX ₂	Umsatz [%] ^b	Verhältnis ^b		
			(A1)	(B1a)	(B1b)
1	Cp ₂ TiCl ₂	93	>99	<1	/
2 ^a	Cp ₂ Ti(OMs) ₂	22	47	6	47
3 ^a	Cp ₂ Ti(TFA) ₂	17	76	11	13
4 ^a	Cp ₂ Ti(OTf) ₂	12	81	5	14
5 ^a	Cp ₂ Ti(OTs) ₂	19	75	7	18

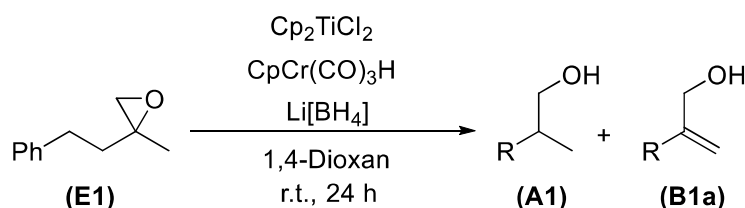
^a: durchgeführt von *Shizgal*; ^b: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

Aus bisherigen Optimierungen konnten die geeignetsten Reagenzien ermittelt werden, jedoch wurde noch nicht untersucht, wie sich eine Veränderung der Katalysatorbeladungen oder der eingesetzten Li[BH₄]-Menge auf die Reaktion auswirkt. Zudem wurde die Konzentration der Reaktionslösung bisher nicht variiert. **Tabelle 9** zeigt diverse Anpassungen und beschreibt deren Einfluss auf den Umsatz und die Selektivität der Reaktion. Genau wie bei der ursprünglichen Zusammensetzung des Reaktionsgemischs (Eintrag 1) kann auch bei anderen Kombinationen keine Bildung des *Markovnikov*-Produkts (**B1b**) beobachtet werden. Bei einer Halbierung der Katalysatorbeladungen (Eintrag 2) bricht der Umsatz dramatisch ein. Das ideale Produktverhältnis bleibt jedoch bestehen. Eine Erhöhung der Katalysatorbeladungen (Eintrag 3) führt interessanterweise zu ähnlichen Ergebnissen. Auch bei nicht äquimolarer Kombination der beiden Katalysatoren (Einträge 4 - 5) ist keine Verbesserung des Umsatzes zu erkennen. Eine Anpassung der verwendeten Borhydridmenge (Einträge 6 - 7) führt ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Die Reaktionsdurchführung bei hoher Konzentration (Eintrag 8) führt zum Zusammenbruch des Umsatzes und liefert eine schlechte Selektivität. Eine Reaktion in verdünnter Lösung (Eintrag 9) resultiert ebenfalls in einem schlechteren Umsatz, allerdings leidet hierbei das ideale Produktverhältnis nicht.

Insgesamt führen die Optimierungsversuche nicht zu einer Verbesserung der ursprünglichen Reaktion in 1,4-Dioxan (Eintrag 1). Nichtsdestotrotz ist dieses System sehr vielversprechend und stellt eine erhebliche Verbesserung zur Verwendung von Na[BH₄] in THF dar. Dies lässt sich durch den vollständigen Umsatz verschiedener Alternativsubstrate (vgl. **Tabelle 11**) unter

diesen Reaktionsbedingungen untermauern. Die Öffnung eines Epoxids lässt sich bei Raumtemperatur und reduzierter Reaktionszeit durchführen. Durch den hohen Umsatz bei perfekter Selektivität und die deutlich milderen Reaktionsbedingungen sollte sich das System nicht nur für Epoxidöffnungen eignen, sondern potentiell auch den Zugang zu regiodivergenten Reaktionen und Zyklisierungen ermöglichen. Dies würde Reaktionssequenzen eröffnen, die bisher nicht in kooperativen Ti/Cr-Katalysesystemen beobachtet werden konnten.^[289]

Tabelle 9: Einfluss der Katalysatorbeladung und der eingesetzten Li[BH₄]-Menge auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung in 1,4-Dioxan.



Eintrag	Cp ₂ TiCl ₂ [mol%]	CpCr(CO) ₃ H [mol%]	Li[BH ₄] [mol%]	Molarität der Lösung [mol/L]	Umsatz [%] ^b	Verhältnis ^b (A1)	(B1a)
1	10	10	50	0.50	93	>99	<1
2 ^a	5	5	50	0.50	23	>99	<1
3 ^a	15	15	50	0.50	35	95	5
4 ^a	10	15	50	0.50	80	>99	<1
5 ^a	10	5	50	0.50	71	97	3
6	10	10	25	0.50	52	96	4
7 ^a	10	10	100	0.50	55	>99	<1
8 ^a	10	10	50	0.75	34	93	7
9 ^a	10	10	50	0.25	79	>99	<1

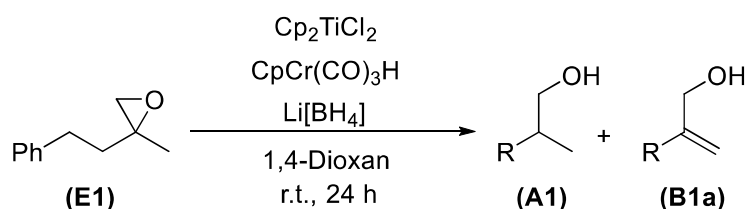
a: durchgeführt von *Shizgal*; b: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

2.4.5 Kontrollexperimente zur Bestätigung des postulierten Mechanismus

Um den postulierten Mechanismus in **Schema 44** bestätigen zu können, wurde eine Reihe an Kontrollexperimenten durchgeführt, die in **Tabelle 10** beschrieben werden. Damit von einer kooperativen Katalyse gesprochen werden kann, muss das System abhängig von beiden Katalysatoren sein. Daher sollten erhebliche Unterschiede im Umsatz erkennbar sein, falls einer der beiden Katalysatoren aus dem System entfernt wird. Im Vergleich zu den etablierten Bedingungen (Eintrag 1) kann dies durch Eintrag 2 bzw. Eintrag 3 bestätigt werden. Durch Herausnahme des Titanocens kann Epoxid (**E1**) nicht geöffnet werden und der Umsatz bricht vollkommen ein. Nach Entfernung des CpCr(CO)₃H-Komplexes ist ein Umsatz von 34% zu

beobachten, wobei sich die Selektivität der Reaktion signifikant verringert. Eintrag 4 soll erneut verdeutlichen, dass $\text{Li}[\text{BH}_4]$ durch das begrenzte Reduktionsvermögen in 1,4-Dioxan nicht selbstständig fähig ist, Epoxide zu öffnen. Zudem kann bestätigt werden, dass Epoxide nicht unter den basischen Bedingungen (2 M NaOH-Lösung) der Aufarbeitung geöffnet werden. Die Kombination beider Katalysatoren in Abwesenheit des Borhydrids (Eintrag 5) führt ebenfalls zu einem stark limitierten Umsatz und zu einer unselektiven Reaktionsführung. Insgesamt lässt sich nachweisen, dass das katalytische System nur in der Kombination der Reagenzien aus Eintrag 1 vollkommen funktionsfähig ist. Wenn entweder Cp_2TiCl_2 , $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ oder $\text{Li}[\text{BH}_4]$ aus dem System entfernt werden, kann weder der Umsatz noch die Selektivität der ursprünglichen Reaktion erzielt werden.

Tabelle 10: Kontrollexperimente zur Bestätigung des postulierten Mechanismus.



Eintrag	Cp_2TiCl_2	$\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$	$\text{Li}[\text{BH}_4]$	Umsatz ^b	Verhältnis ^b	
	[mol%]	[mol%]	[mol%]		(A1)	(B1a)
1	10	10	50	93	>99	<1
2	/	10	50	/	/	/
3	10	/	50	34	87	13
4 ^a	/	/	50	/	/	/
5 ^a	10	10	/	10	53	47

a: durchgeführt von Weiss; b: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

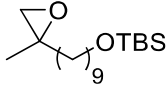
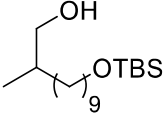
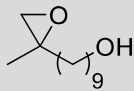
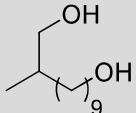
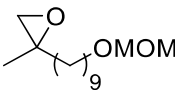
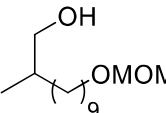
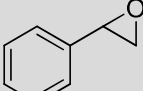
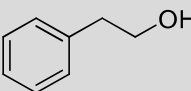
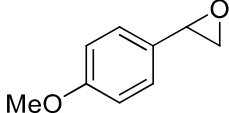
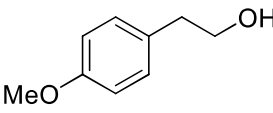
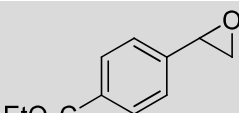
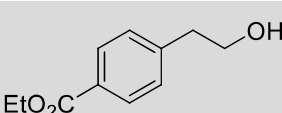
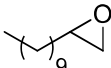
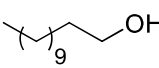
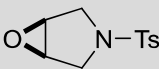
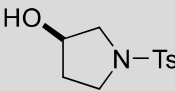
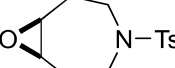
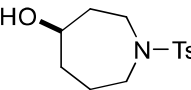
2.5 Anwendung des Katalysesystems zur Epoxidöffnung

Da die Synthese von Alkohol (A1) unter den oben vorgestellten Bedingungen sehr selektiv verläuft, soll das System auch für die Öffnung anderer Epoxide angewandt werden. Alle in **Tabelle 11** beschriebenen Epoxide können in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden und in allen Fällen kann eine herausragende Selektivität dokumentiert werden. Spuren des Allylalkohols können, mit Ausnahme von (B4), nicht detektiert werden. Das System lässt sich auf ein breites Spektrum an monosubstituierten, 1,1-disubstituierten und 1,2-disubstituierten Epoxiden anwenden und verläuft in den meisten Fällen unter vollständigem Umsatz.

Besonders hervorzuheben ist, dass sich auch benzyliche Radikale, die durch Öffnung von Styroloxiden (Eintrag 8 - 10) entstehen, in Anwesenheit von $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ reduzieren lassen. Dahingegen ermöglichen klassische H-Atom-Transferreagenzien wie 1,4-CHD oder ${}^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ beim Umsatz solcher Substrate häufig nur eine geringe Ausbeute. Im Vergleich zu anderen titanocenbasierten Systemen sticht auch die hohe Regioselektivität und die gute Ausbeute der Öffnung von langkettiger Epoxide (**E11**) heraus.^[165, 268, 635] Die daraus erhaltenen aliphatischen Alkohole sind ein elementarer Baustein in der chemischen und kosmetischen Industrie, da diese beliebte Ausgangsstoffe für die Herstellung von Reinigungsmitteln, Schmiermitteln, Emulgatoren und verschiedenen Körperpflegeprodukten darstellen.^[636] Unter den milden Reaktionsbedingungen werden neben der säurelabilen MOM-Schutzgruppe auch Silyl- und Tosyleinheiten toleriert, wodurch sich das kooperative Ti/Cr-System auch für verschiedene Schutzgruppenstrategien in der organischen Synthese eignet.^[637] Somit zeichnet sich das neue Katalysesystem insbesondere durch eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus.

Tabelle 11: Resultate der reduktiven Epoxidöffnung bei Verwendung des kooperativen Ti/Cr-Systems mit $\text{Li}[\text{BH}_4]$ in 1,4-Dioxan.

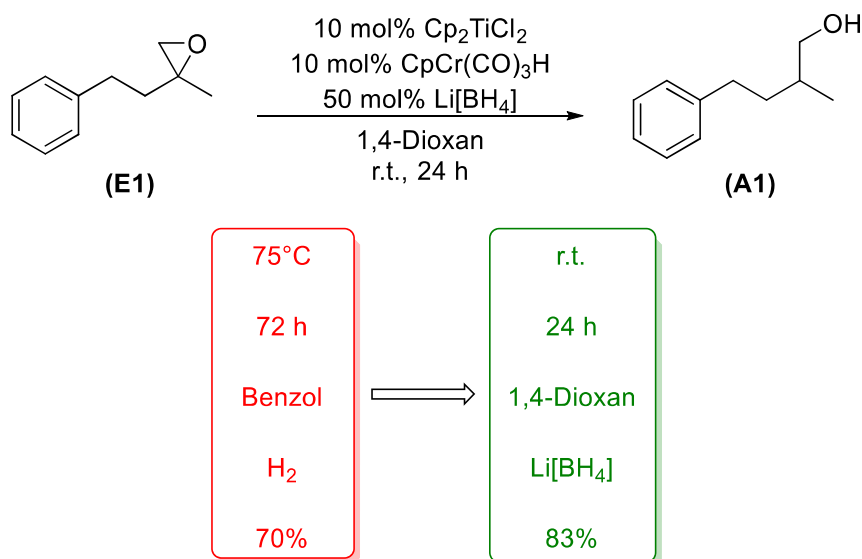
E	Substrat	Umsatz ^a [%]	Produkt A	Verhältnis ^a		Ausbeute (A) [%]
				(A)	(B)	
1		93		>99	<1	83
2		100		>99	<1	87
3		100		95	5	80
4		100		97	3	79 ^b

E	Substrat	Umsatz ^a [%]	Produkt A	Verhältnis ^a		Ausbeute (A) [%]
				(A)	(B)	
5		100		>99	<1	76
6		100		98	2	82
7		80		98	2	68
8		100		/	/	80
9		100		/	/	88
10		100		/	/	90
11		100		/	/	83 ^c
12		100		>99	<1	72
13		100		>99	<1	68

a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts; b: zusammen mit 2% Allylalkohol erhalten; c: Verhältnis von 1-Dodecanol/2-Dodecanol 93 : 7.

Im Vergleich zu den Pionierarbeiten von *Gansäuer* und *Norton*^[289] kann durch diese Ergebnisse bereits ein eindrucksvolles System vorgestellt werden, das bei einer geringeren Temperatur und bei deutlich reduzierten Reaktionszeiten zu erheblich besseren Ausbeuten und zu einem selektiveren Reaktionsverlauf führt. Die Handhabung von elementarem Wasserstoff, die aus Sicherheitsaspekten den Umgang mit Spezialapparaturen erfordert, ist durch die einzigartige Umprogrammierung des hydridischen Charakters der Borhydride nicht mehr notwendig. **Schema 48** stellt die Reaktionsbedingungen der beiden Systeme anhand der Umsetzung von **(E1)** gegenüber, sodass sich die Vorteile der entwickelten Methode

hervorheben lassen. Das ursprüngliche Ti/Cr-System beschränkt sich auf die Öffnung von Epoxiden, während regiodivergente Reaktionen oder C-C-Bindungsknüpfungen nicht möglich sind. Im Folgenden soll daher untersucht werden, ob sich das neue System durch die erheblich milderen Reaktionsbedingungen auch auf diese Reaktionstypen ausweiten lässt.



Schema 48: Vergleich der Reaktionsbedingungen des neuen Ti/Cr-Katalysesystems mit den Pionierarbeiten von *Gansäuer* und *Norton*.^[289, 623]

2.6 Anwendung der kooperativen Ti/Cr-Katalyse in REOs

Wie bereits erwähnt, sind regiodivergente Epoxidöffnungen sehr attraktiv für die Herstellung komplexer Dirole und zum Aufbau von Molekülbibliotheken im Sinne der diversitätsorientierten Synthese. Da für deren Realisierung allerdings ein enantiomerenreiner Titanocenkomplex benötigt wird, musste das System modifiziert werden. Während sich Cp₂TiCl₂ bisher als idealer Elektron-Transferkatalysator erwiesen hat, wird in REOs üblicherweise der menthylbasierte *Kagan*-Komplex verwendet. Im Folgenden soll beschrieben werden, welche Anpassungen des Systems vorgenommen werden mussten, um regiodivergente Epoxidöffnungen effizient zu ermöglichen. Dabei fokussierten sich Optimierungsversuche vorerst auf die Synthese der enantiomerenreinen 1,4-Dirole aus den Substraten, die in **Abbildung 13** gezeigt werden.

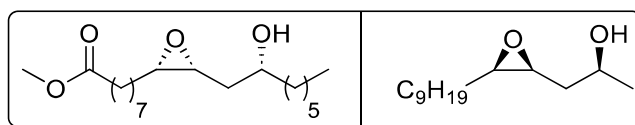
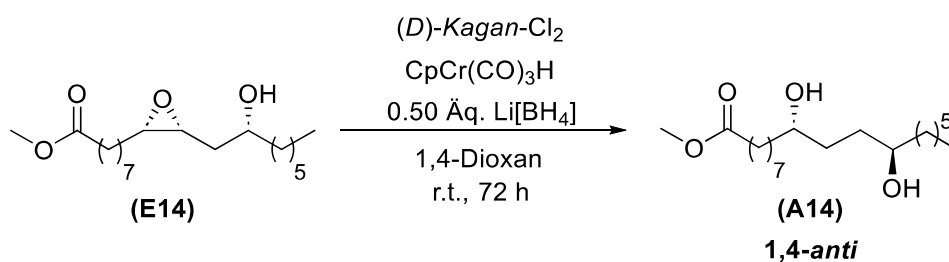


Abbildung 13: Strukturen der REO-Substrate.

2.6.1 Einfluss der Temperatur und der anionischen Liganden des *Kagan*-Komplexes auf den Reaktionsverlauf der REO

Auf Basis der Optimierungsexperimente der Epoxidöffnung wurde zu Beginn untersucht, ob sich die Reaktionsbedingungen auch für die Realisierung einer REO eignen, wenn Cp_2TiCl_2 durch (*D*)-*Kagan*- Cl_2 ersetzt wird. Wie **Tabelle 12** belegt, führt dies jedoch nicht automatisch zu ähnlich guten Ergebnissen, sondern zu einem wesentlich schlechteren Umsatz. Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass der Hydridtransfer auf den sterisch anspruchsvollen *Kagan*-Komplex im ersten Schritt des Mechanismus erheblich schwieriger ist als bei Cp_2TiCl_2 . Lediglich eine Verdopplung der Beladung beider Katalysatoren steigert den Umsatz der Reaktion. Allerdings entspricht dieser Ansatz weder dem Streben nach einem nachhaltigen Prozess, noch kann die hohe Effizienz des ursprünglichen REO-Systems auf diese Weise beibehalten werden. Daher wurde dies nur als Notlösung angesehen, falls sich durch Anpassung des Katalysesystems keine vergleichbar guten Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 12: Ergebnisse der REO bei Verwendung des kooperativen Ti/Cr-Systems mit $\text{Li}[\text{BH}_4]$ in 1,4-Dioxan.



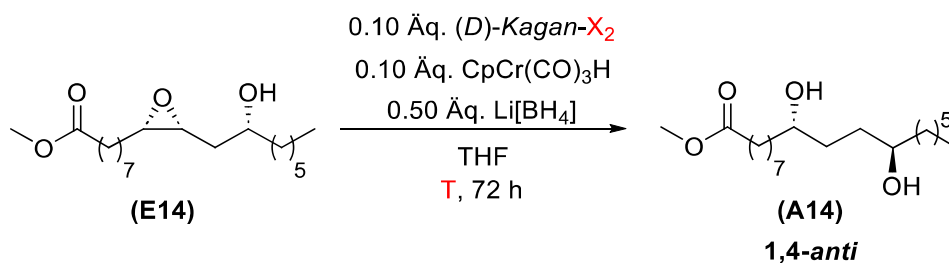
Eintrag	<i>(D)</i> - <i>Kagan</i> - Cl_2 [mol%]	$\text{CpCr(CO)}_3\text{H}$ [mol%]	Umsatz [%] ^c
1 ^a	10	10	36
2 ^b	20	20	86

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: durchgeführt von *Weiss*; c: bestimmt durch Analyse der ^1H -Spektren des Rohprodukts.

Zu Beginn der Untersuchungen zur Anpassung der Reaktionsbedingungen wurde erneut der Einfluss der anionischen Liganden des *Kagan*-Komplexes auf die Reaktion betrachtet. Analog zum ursprünglichen System der regiodivergenten Epoxidöffnung^[254] wurde vorerst eine Reaktionszeit von 72 h und THF als Lösungsmittel gewählt, um den bestmöglichen *Kagan*-Komplex für ein kooperatives Ti/Cr-System zu identifizieren. Dabei sollte die Verwendung von $\text{Li}[\text{BH}_4]$ und $\text{CpCr(CO)}_3\text{H}$ den Einsatz sämtlicher Additive ersetzen, um demnach auch für diesen Reaktionstyp ein nachhaltigeres System zu etablieren. *Gansäuer* konnte bereits bei der Einführung des ursprünglichen REO-Systems einen Effekt der Anionen des *Kagan*-

Komplexes auf die REO feststellen. Hierbei konnte sich der „gemischte“ *Kagan*-Komplex (*Kagan*-Br/Cl), der durch Reaktion von *Kagan*-Cl₂ und Lutidinhydrobromid *in situ* hergestellt wird, als ideal entpuppen. Da in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse aber keine *Brønsted*-Säure verwendet wird, ist die *in situ* Generierung dieses Komplexes nicht möglich. Dennoch wurde der Einfluss des (*D*)-*Kagan*-Cl₂- und der des (*D*)-*Kagan*-Br₂-Komplexes einzeln betrachtet. Zusätzlich wurde die Verwendung des (*D*)-*Kagan*-(OTs)₂-Komplexes, der sich dank seiner hohen Oxidationskraft besonders als Präkatalysator in der regiodivergenten Arylierung eignet, in Betracht gezogen. **Tabelle 13** zeigt den Einfluss der verwendeten Titanocene auf den Reaktionsverlauf der regiodivergenten Epoxidöffnung von (**E14**).

Tabelle 13: Einfluss der anionischen Titanocenliganden auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von Li[BH₄] in THF.



Eintrag	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -X ₂	T [°C]	Umsatz [%] ^b
1 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Cl ₂	25	6
2	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Cl ₂	45	18
3 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂	25	10
4	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂	45	20
5 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -(OTs) ₂	25	5
6	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -(OTs) ₂	45	11

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

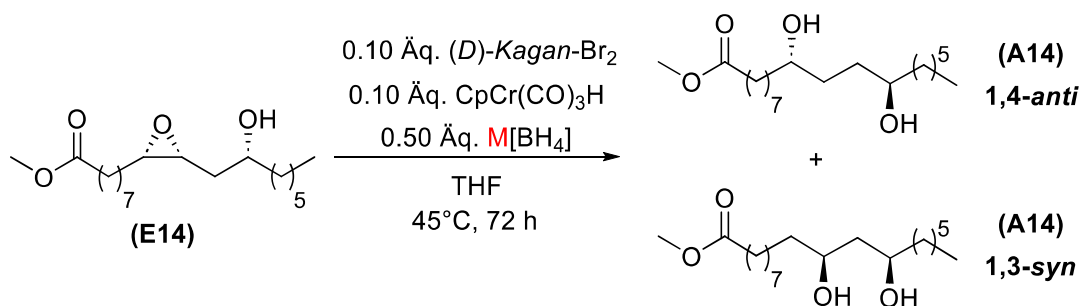
Der tosylatsubstituierte *Kagan*-Komplex ist bei weitem am schlechtesten für regiodivergente Epoxidöffnungen geeignet, aber auch die Verwendung des (*D*)-*Kagan*-Cl₂- oder des (*D*)-*Kagan*-Br₂-Komplexes führt zu keinen guten Ergebnissen. Erhöhte Reaktionstemperaturen verbessern zwar den Umsatz minimal, jedoch bleibt das System äußerst ineffizient. Diese miserablen Resultate lassen sich vermutlich auf die Generierung der katalytisch inaktiven Titanocen-Borhydrid-Spezies zurückführen, dessen Bildung in THF bereits beschrieben wurde. Insgesamt muss erneut die Reduktionskraft des Borhydrids berücksichtigt werden, um eine erfolgreiche REO mittels kooperativer Ti/Cr-Katalyse zu ermöglichen. Allerdings kann positiv hervorgehoben werden, dass ausschließlich die Synthese des gewünschten 1,4-*anti*-

Diols beobachtet werden kann. Durch Analyse der ^{13}C -NMR-Spektren kann die Generierung des 1,3-*syn*-Diols und anderer Nebenprodukte ausgeschlossen werden, sodass trotz des geringen Umsatzes immerhin von einem vollständig katalysator kontrollierten Reaktionsverlauf ausgegangen werden kann. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden anschließend alternative Borhydride untersucht. Da die Verwendung des (*D*)-Kagan- Br_2 -Komplexes bei erhöhter Temperatur am vielversprechendsten ist, diente dieses Ergebnis als Grundlage weiterer Optimierungsversuche.

2.6.2 Einfluss des Borhydrids auf die regiodivergente Epoxidöffnung

Um die Deaktivierung des Kagan-Komplexes zu vermeiden, wurden mildere Borhydride im katalytischen System eingesetzt. Zudem wurde die Verwendung der sterisch äußerst anspruchsvollen 9-BBN-Borhydride bewertet. Letztere konnten jedoch nicht erworben werden, sondern mussten aufwendig hergestellt und sauerstofffrei gelagert werden. Dabei wurde der Einfluss der in **Tabelle 14** gelisteten Verbindungen auf den Umsatz und die Selektivität der REO bewertet.

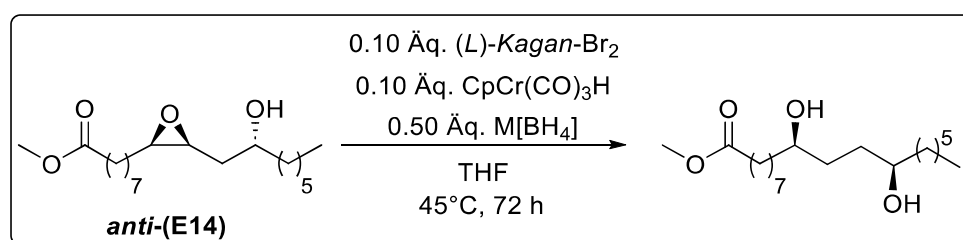
Tabelle 14: Einfluss alternativer Borhydride auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung.



Eintrag	Borhydrid	Umsatz [%] ^b	Verhältnis ^c	
			1,4- <i>anti</i>	1,3- <i>syn</i>
1	$\text{Li}[\text{BH}_4]$	20	>99	<1
2	$\text{Na}[\text{BH}_4]$	14	>99	<1
3 ^a	${}^n\text{Bu}_4\text{N}[\text{BH}_4]$	55	>99	<1 ^d
4	$\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$	25	>99	<1 ^d
5 ^a	Li-9-BBN-H	100	/	/
6 ^a	Na-9-BBN-H	5	/	/

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: bestimmt durch Analyse der ^1H -Spektren des Rohprodukts; c: bestimmt durch Analyse der ^{13}C -Spektren des Rohprodukts; d: davon 10% 1,4-*syn*-Diol.

Ein vollständiger Umsatz kann bei Verwendung des sterisch anspruchsvollen Lithiumsalzes des 9-BBN-Borhydrids (9-Borabicyclo[3.3.1]nonan) gemessen werden, jedoch können dabei keine Produktsignale detektiert werden. Hierbei kommt es zur vollständigen Zersetzung des Substrats, wodurch sich das Borhydrid nicht für den Einsatz im Katalysesystem eignet. Gleiches kann für das Natriumanalogon angenommen werden, bei dem ebenfalls keine Produktsignale detektiert werden können, auch wenn sich nur eine anteilige Zersetzung des Epoxids messen lässt. Im Vergleich zur Verwendung von $\text{Li}[\text{BH}_4]$ lässt sich bei den übrigen Borhydriden lediglich für $\text{Na}[\text{BH}_4]$ ein schlechterer Umsatz messen. Daher wurde dieses Borhydrid ebenfalls aus weiteren Optimierungen ausgeschlossen. Trotz verbessertem Umsatz und gleichbleibend gutem 1,4-*anti* : 1,3-*syn*-Verhältnis kann beim Einsatz von ${}^n\text{Bu}_4\text{N}[\text{BH}_4]$ und $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$ die Entstehung eines Nebenprodukts registriert werden. Bei diesem handelt es sich um das entsprechende 1,4-*syn*-Diol, dessen Bildung nach dem Prinzip der REO durch die Öffnung des *anti*-Diastereomers von (**E14**) begründet werden kann. **Schema 49** stellt diesen Prozess dar.



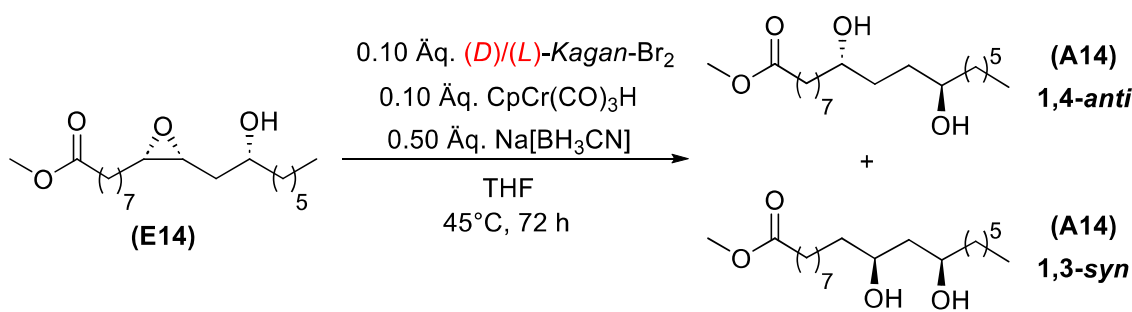
Schema 49: Bildung des 1,4-*syn*-Nebenprodukts.

Da während der *syn*-selektiven Epoxidierung zur Synthese von Epoxid (**E14**) kein perfektes Diastereomerenverhältnis (vgl. Experimenteller Teil, *d.r.* 96:4) erzeugt werden konnte, lag **anti-(E14)** ebenfalls in Lösung vor. Allerdings ist die Öffnung von **anti-(E14)** zur Synthese des 1,4-*syn*-Diols von der Anwesenheit des (*L*)-Kagan- Br_2 -Komplexes abhängig. Dieser Komplex wurde allerdings nicht eingesetzt. Daher kann die Bildung des Nebenprodukts nur durch eine Inversion des Stereozentrums während der Reaktion begründet werden, sodass statt des 1,4-*anti*-Diols anteilig auch das 1,4-*syn*-Produkt generiert wird. Durch Kontrollexperimente konnte jedoch belegt werden, dass sich Epoxid (**E14**) auch ohne Katalysatoreinfluss durch Einwirkung von ${}^n\text{Bu}_4\text{N}[\text{BH}_4]$ zersetzt, obwohl das Borhydrid generell als sehr mildes Reagenz bekannt ist.^[638] Durch nukleophile Epoxidöffnung unter Inversion der Stereoinformation lässt sich die Bildung des 1,4-*syn*-Diols erklären. Aus diesem Grund wurde das Borhydrid für weitere Optimierungsreaktionen nicht weiter berücksichtigt.

Bei Verwendung von $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$ kann diese Zersetzungsreaktion nicht beobachtet werden, wodurch sich das Borhydrid nicht aus gleichem Grund für die Implementierung in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse disqualifiziert. Gleichzeitig kann jedoch belegt werden, dass bei

Verwendung des (*L*)-*Kagan*-Br₂-Komplexes bei sonst gleichbleibenden Bedingungen kein 1,3-*syn*-Produkt generiert wird. Die Regioselektivität der Reaktion kann nicht vollständig umgekehrt werden, wie **Tabelle 15** belegt. Das 1,4-Diol stellt auch bei Verwendung des (*L*)-*Kagan*-Br₂-Komplexes das Hauptprodukt dar, sodass nicht von einem katalysator kontrollierten Prozess gesprochen werden kann. Es scheint eine vom Substrat bestimmte Tendenz zur Bildung des 1,4-Diols zu geben. Vermutlich kann dies durch erheblich schlechtere Wechselwirkungen von (*L*)-*Kagan*-Br mit den Substituenten des Substrats begründet werden, sodass es nicht zur selektiven Schwächung der linken C-O-σ-Bindung kommt. Bevor das Borhydrid jedoch endgültig für den Einsatz im katalytischen System ausgeschlossen wurde, wurde getestet, ob sich bei Verwendung anderer Epoxide ähnliche Ergebnisse detektieren lassen. Hierdurch wurde überprüft, ob die Bildung der Nebenprodukte und die Tendenz zur Synthese des 1,4-Diols lediglich durch das Substrat hervorgerufen werden oder ob sich das REO-System bei Verwendung des vielversprechenden Na[BH₃CN] generell nicht umsetzen lässt.

Tabelle 15: Selektivität und Umsatz der REO bei Verwendung von Na[BH₃CN] in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.



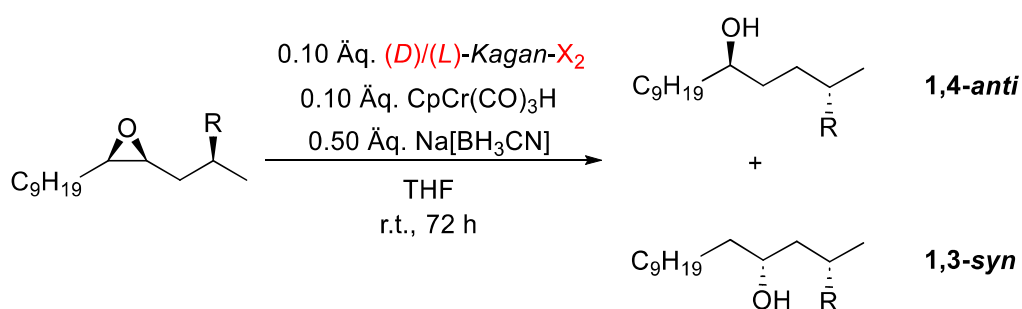
Eintrag	Titanocen	Umsatz [%] ^b	Verhältnis ^c	
			1,4- <i>anti</i>	1,3- <i>syn</i>
1	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂	25	>99	<1
2 ^a	(<i>L</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂	32	73	27

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts; c: bestimmt durch Analyse der ¹³C-Spektren des Rohprodukts.

Auch bei einem Wechsel des Substrats können bei Verwendung von Na[BH₃CN] keine besseren Ergebnisse erzielt werden. Wie **Tabelle 16** zeigt, können andere β-Hydroxyepoxide ebenfalls nicht vollständig umgesetzt werden. Dies ist unabhängig davon, ob der chlorid- oder bromidsubstituierte *Kagan*-Komplex eingesetzt wird. Eine Schützung der Hydroxyfunktion des Substrats (Eintrag 5 - 10) ist auf vielfältige Weise möglich. Die Öffnung dieser Epoxide führt jedoch zu einem deutlich unselektiveren Reaktionsverlauf. Wie auch schon bei Verwendung

des ursprünglichen Substrats ist eine klare Tendenz zur Bildung des 1,4-Diols zu erkennen, unabhängig davon, welches Enantiomer des Katalysators verwendet wird. Die Bildung des 1,4-*syn*-Produkts kann zwar in keiner Umsetzung der verwendeten Epoxide beobachtet werden, allerdings ist eine Umkehr der Regioselektivität (vgl. Eintrag 3 - 4) erneut nicht möglich. Aus diesen Ergebnissen lässt sich eindeutig schlussfolgern, dass die Verwendung des Cyanoborhydrids zu keiner selektiven Katalyse führt. Da keines der getesteten Borhydride bessere Resultate gewährleisten kann, wurde für anschließende Anpassungen der Reaktionsbedingungen wieder auf die Verwendung von Li[BH₄] in 1,4-Dioxan zurückgegriffen.

Tabelle 16: Testreaktionen zur Beurteilung der Substratabhängigkeit der REO bei Verwendung von Na[BH₃CN] in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.



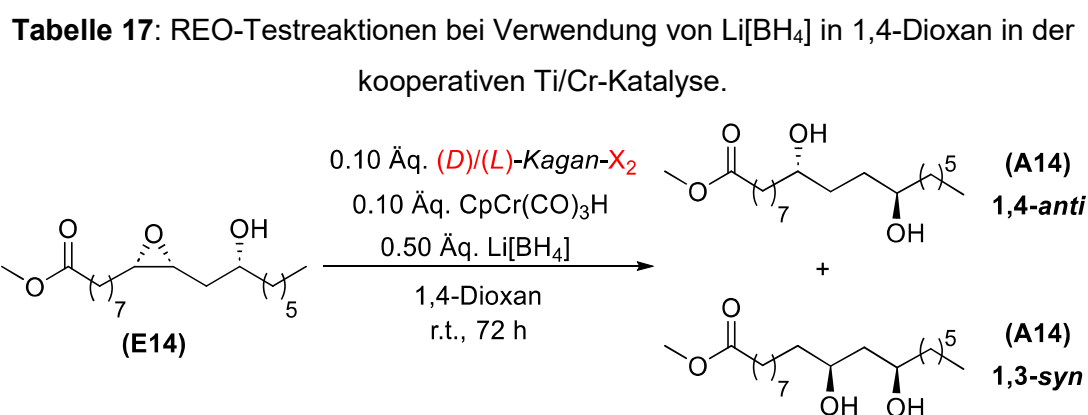
Eintrag	Titanocen	R	Umsatz [%] ^a	Verhältnis ^b	
				1,4- <i>anti</i>	1,3- <i>syn</i>
1	(L)-Kagan-Cl ₂	OH	34	>99	<1
2	(L)-Kagan-Br ₂	OH	33	>99	<1
3	(D)-Kagan-Cl ₂	OH	34	86	14
4	(D)-Kagan-Br ₂	OH	24	74	26
5	(L)-Kagan-Cl ₂	OTBS	28	67	33
6	(L)-Kagan-Br ₂	OTBS	29	64	36
7	(L)-Kagan-Cl ₂	OTBDPS	51	48	52
8	(L)-Kagan-Br ₂	OTBDPS	32	49	51
9	(L)-Kagan-Cl ₂	OMe	43	53	47
10	(L)-Kagan-Br ₂	OMe	43	56	44

a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts; b: bestimmt durch Analyse der ¹³C-Spektren des Rohprodukts.

2.6.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen der kooperativen Ti/Cr-Katalyse bei Verwendung von Li[BH₄] in 1,4-Dioxan

Wie bereits zu Beginn der Optimierungsversuche beschrieben, führt der Einsatz von Li[BH₄] in 1,4-Dioxan in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse zu einer selektiven Bildung des 1,4-*anti*-Diols,

wenn der (*D*)-Kagan-Cl₂-Komplex verwendet wird. Der Umsatz des Epoxids (**E14**) lässt sich durch Verdopplung der Katalysatorbeladung auf 86% steigern (vgl. **Tabelle 12**), jedoch wurde bisher nicht untersucht, ob sich auch das 1,3-*syn*-Produkt bei Verwendung des (*L*)-Kagan-Cl₂-Komplexes synthetisieren lässt. **Tabelle 17** kann bestätigen, dass dies grundsätzlich mit herausragender Selektivität möglich ist, auch wenn das Synthesepotential der Reaktion durch den geringen Umsatz noch limitiert ist (Eintrag 3). Dabei wird die Bildung des 1,4-*syn*-Produkts gänzlich vermieden. Gleichzeitig lässt sich ableiten, dass bei Verwendung von Li[BH₄] in 1,4-Dioxan bedeutend bessere Ergebnisse erzielt werden können als in THF.



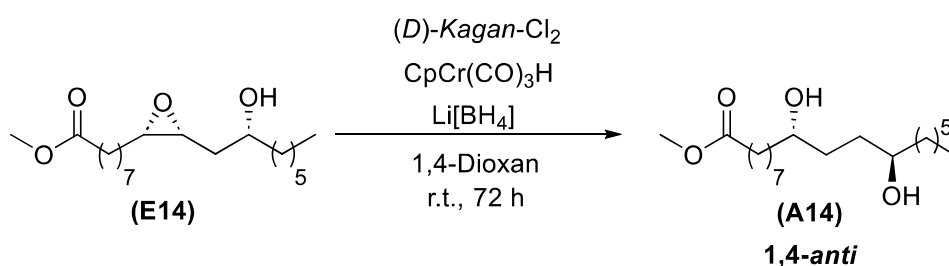
Eintrag	Titanocen	Umsatz [%] ^b	Verhältnis ^c	
			1,4- <i>anti</i>	1,3- <i>syn</i>
1 ^a	(<i>D</i>)-Kagan-Cl ₂	36	>99	<1
2 ^a	(<i>D</i>)-Kagan-Br ₂	25	>99	<1
3 ^a	(<i>L</i>)-Kagan-Cl ₂	17	<1	>99

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts; c: bestimmt durch Analyse der ¹³C-Spektren des Rohprodukts.

Da sich die Selektivität der Reaktion in Abhängigkeit vom verwendeten Katalysator unter den vorgestellten Bedingungen zuverlässig umkehren lässt, wurden auf Grundlage dieses Systems weitere Optimierungen durchgeführt, die den Umsatz bei gleichbleibendem Reaktionsverlauf steigern sollten. **Tabelle 18** hebt den Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Reaktion hervor. Dabei werden zunächst ausschließlich Experimente verglichen, die der Synthese des 1,4-*anti*-Diols dienen. Da die ersten beiden Einträge bereits diskutiert wurden, soll vorerst auf die nicht-äquimolare Zusammensetzung der Katalysatoren eingegangen werden. Während die Verdopplung der Beladung des Titanocens (Eintrag 3) zu einem deutlich gesteigerten Umsatz führt, ist eine Verdopplung der Chromhydridbeladung (Eintrag 4) sogar kontraproduktiv. Keines der beiden Experimente kann jedoch das Ergebnis aus Eintrag 2 übertreffen. Bei Konzentrationserhöhung aller Reagenzien (Eintrag 5) kann der Umsatz von

86% ebenfalls nicht gesteigert werden. Da bei allen durchgeführten Experimenten, in denen $\text{Li}[\text{BH}_4]$ verwendet wurde, eine Generierung von Nebenprodukten vermieden werden kann, scheint das Prinzip einer regiodivergenten Epoxidöffnung generell mittels kooperativer Katalyse umsetzbar zu sein. Allerdings führen bisher untersuchte Anpassungen der Reaktionsbedingungen zu keinen optimalen Ergebnissen. Es kann bei Verwendung des *Kagan*-Komplexes eine deutlich eingeschränkte Reaktivität festgestellt werden, die sich vermutlich dadurch begründet, dass der Hydridtransfer auf das sterisch anspruchsvolle Titanocen erheblich schwieriger ist als bei Cp_2TiCl_2 . Zudem kann eine Zersetzung des Katalysators für den schlechten Umsatz der Katalyse verantwortlich sein.

Tabelle 18: Einfluss der Katalysatorbeladung auf den Umsatz der REO.



Eintrag	$(D)\text{-Kagan-Cl}_2$ [mol%]	$\text{CpCr(CO)}_3\text{H}$ [mol%]	$\text{Li}[\text{BH}_4]$ [mol%]	Umsatz [%] ^c
1 ^a	10	10	50	36
2 ^b	20	20	50	86
3 ^b	20	10	50	58
4 ^b	10	20	50	29
5 ^a	20	20	100	81

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: durchgeführt von *Weiss*; c: bestimmt durch Analyse der ^1H -Spektren des Rohprodukts.

Obwohl der stöchiometrische Einsatz toxischer Additive ersetzt werden kann, werden immer noch hohe Konzentrationen von teils äußerst empfindlichen Reagenzien benötigt. Damit sich das System auch aus ökonomischer Sicht auszeichnen kann, müssen diese Konzentrationen verringert werden. Dies kann nur ermöglicht werden, wenn die Aktivierung des *Kagan*-Komplexes erleichtert und eine Katalysatorzersetzung effizient verhindert werden kann. Daher wurde anschließend der Einsatz verschiedener Additive untersucht, die Halogenide binden und abstrahieren können und so die Generierung der katalytisch aktiven Ti^{III} -Spezies vereinfachen können.^[343, 639, 640]

2.6.4 Effekte der Implementierung stabilisierender Additive auf das kooperative Ti/Cr-System

Neben Collidinhydrochlorid oder Lithiumchlorid, deren Einsatz sich durch Ausbildung eines *Resting States* mit dem aktiven Ti^{III}-Katalysator bereits in Optimierungsversuchen bewährt hat, sind ebenfalls Additive bekannt, die sich durch eine hohe Abstraktionsfähigkeit von Halogeniden auszeichnen und daher in organischen Synthesen implementiert werden können. Zu diesen Anionenrezeptoren zählen die elektronenarmen Sulfonamide **(S1)** und **(S2)**,^[269, 641] aber auch Thioharnstoff **(S3)** bzw. Harnstoff **(S4)**,^[642–648] das Calix[4]pyrrol **(S5)**^[649] oder Quadratomid **(S6)**,^[650, 651] deren Strukturen in **Abbildung 14** wiedergegeben werden.^[343, 639, 640] Die große Anzahl an möglichen Anionenrezeptoren mit unterschiedlichen Halogenidaffinitäten ist für Optimierungsversuche sehr attraktiv, da hierdurch die Effizienz der Halogenidabstraktion gesteuert werden kann. Insgesamt konnte im Vergleich zu Cp₂TiCl₂ ein größerer Effekt bei der Anionabstraktion aus Cp₂TiBr₂ festgestellt werden, wodurch die Verwendung des *Kagan*-Br₂-Komplexes am vielversprechendsten erscheint.^[343] Weitere Untersuchungen beruhten daher auf der Verwendung des bromidsubstituierten Titanocens.

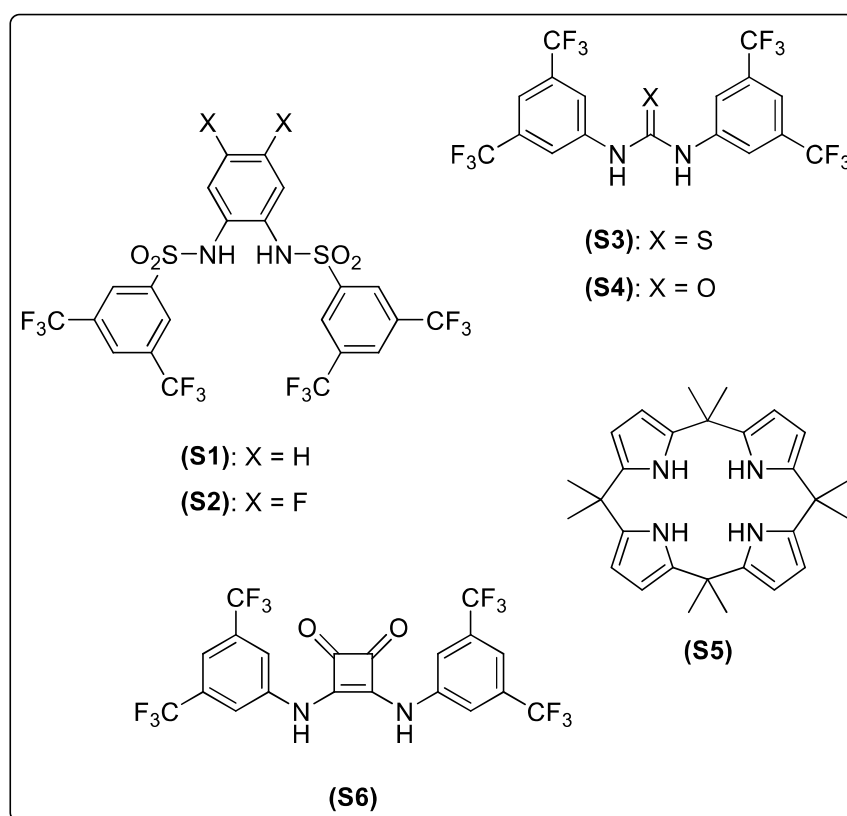


Abbildung 14: Strukturen verschiedener Additive, die Halogenide abstrahieren können.^[343, 639, 640]

Elektrochemisch konnte nachgewiesen werden, dass diese Rezeptoren in der Lage sind, Wasserstoffbrücken zu den Anionen des [Cp₂TiBr₂]⁻-Komplexes auszubilden und reversibel

Bromidionen zu abstrahieren. Dabei wird der supramolekulare Komplex $[\text{Cp}_2\text{TiBr}_2]^- \cdot (\text{S})$ gebildet, der die Übertragung eines Elektrons auf das Ti^{IV} -Zentrum erleichtert. In Bezug auf *Kagans*-Komplex und **(S1)** bzw. **(S2)** wird dies in **Abbildung 15** verdeutlicht.

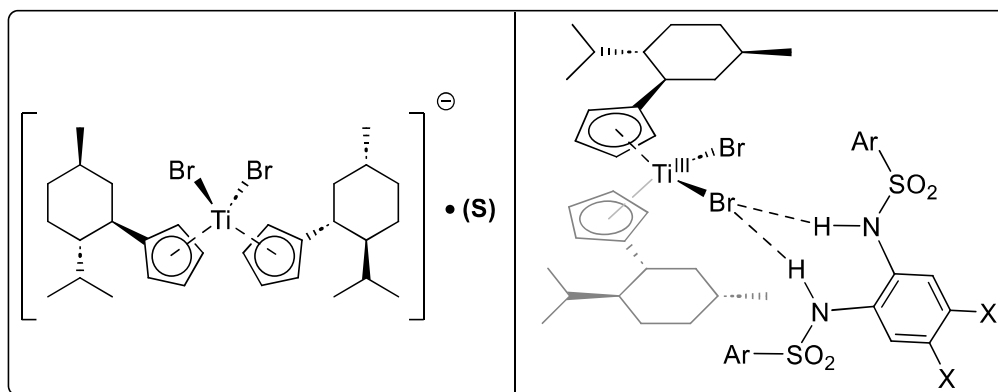


Abbildung 15: Struktur des supramolekularen *Kagan*-Sulfonamid-Komplexes.^[269]

Insgesamt können Anionenrezeptoren eine duale Rolle im katalytischen System einnehmen. Durch die Abstraktion eines Anions aus dem Ti^{IV} -Präkatalysator wird auch dessen Reduktion zur Generierung der katalytisch aktiven Ti^{III} -Spezies erleichtert, wodurch sich die Effizienz des Katalysesystems immens steigern lässt. Gleichzeitig lässt sich die Ti^{III} -Spezies in Gegenwart der Rezeptoren durch Koordination des Titanzentrums an die nukleophilen Sauerstoffatome des Sulfonamids stabilisieren, wie es auf ähnliche Weise bei der Bildung des *Resting States* mit Collidinhydrochlorid dokumentiert werden konnte.^[639] **Abbildung 16** stellt dies stellvertretend anhand der Stabilisierung von Cp_2TiCl mit **(S1)** dar. Dabei wird die freie Koordinationsstelle des Titanocens durch das Sulfonamid besetzt, wodurch die gewohnte Komplexierung mit THF nicht erfolgen kann. Hierdurch kann eine Zersetzung des Katalysators verhindert, die Konzentration der katalytisch aktiven Spezies begrenzt und somit Nebenreaktionen vermieden werden. Diese Beobachtung konnte durch DFT-Rechnungen bestätigt werden.^[343, 639, 640]

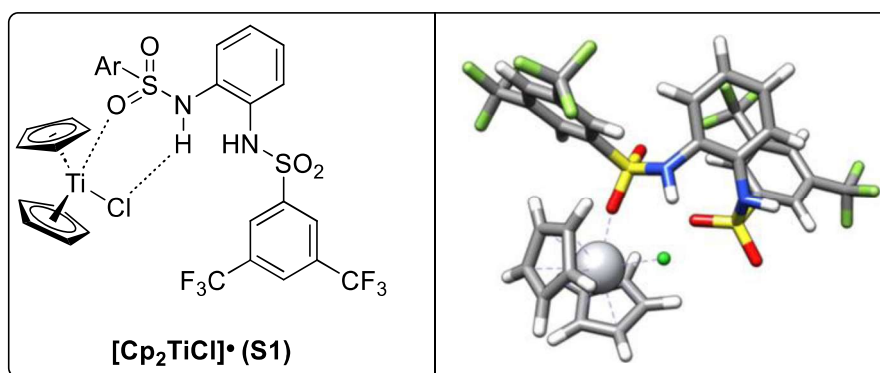
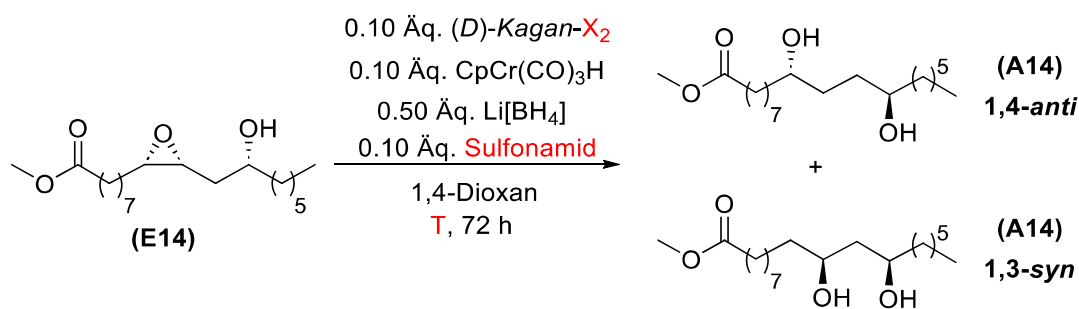


Abbildung 16: Stabilisierung des katalytisch aktiven Cp_2TiCl durch Sulfonamid **(S1)**.^[639]

Gansäuer konnte die Verwendung der Sulfonamide (**S1**) und (**S2**) bereits in regiodivergenten Epoxidöffnungen durch Photoredoxkatalyse beschreiben,^[269] sodass sich vorerst auf die Implementierung dieser beiden Additive in eine kooperative Katalyse beschränkt wurde. Bei Verwendung von (**S2**) konnte eine höhere Effizienz der Halogenidabstraktion beschrieben werden, die sich aus einer stärkeren Wasserstoffbrückenbindung durch die höhere N-H-Azidität des Sulfonamids ergibt.^[269] Dennoch wurde der Einfluss beider Additive auf den Umsatz und die Selektivität der REO untersucht.

Wie erwartet liefert der chloridsubstituierte *Kagan*-Komplex schlechtere Ergebnisse als der (*D*)-*Kagan*-Br₂-Komplex. Auch im kooperativen Ti/Cr-System scheint die höhere Effizienz der Halogenidabstraktion bei Verwendung des *Kagan*-Br₂-Komplexes entscheidend für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf zu sein. Die Ergebnisse in **Tabelle 19** können dies belegen.

Tabelle 19: Einfluss der Sulfonamide auf den Umsatz und die Selektivität der REO.



Eintrag	Titanocen	Sulfonamid	T [°C]	Umsatz [%] ^b	Verhältnis ^c	
					1,4- <i>anti</i>	1,3- <i>syn</i>
1 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Cl ₂	(S1)	25	14	>99	<1
2 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂	(S1)	25	50	>99	<1
3 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Cl ₂	(S2)	25	27	>99	<1
4 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂	(S2)	25	32	>99	<1
5 ^a	(<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂	(S1)	45	66	>99	<1

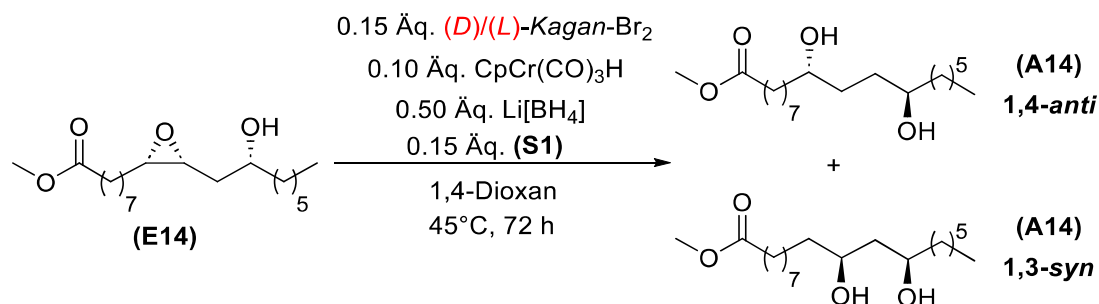
a: durchgeführt von *Weiss*; b: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts; c: bestimmt durch Analyse der ¹³C-Spektren des Rohprodukts.

Während dieser Effekt bei Verwendung von (**S2**) nur minimal ist (Eintrag 3 - 4), kann für (**S1**) ein großer Unterschied im Umsatz beschrieben werden (Eintrag 1 - 2). Positiv hervorzuheben ist die ausgezeichnete Selektivität der REO, die nicht durch die anionischen Liganden des *Kagan*-Komplexes beeinflusst wird. Beim Vergleich der Sulfonamide unter Verwendung des reaktiveren (*D*)-*Kagan*-Br₂-Komplexes kann belegt werden, dass sich vor allem (**S1**) für weitere Optimierungsreaktionen empfiehlt, während (**S2**) zu deutlich schlechteren Resultaten führt (Eintrag 2, 4). Im Gegensatz zu den REO-Ergebnissen mittels Photoredoxkatalyse kann sich

für das kooperative Ti/Cr-System das weniger N-H-azide Sulfonamid (**S1**) durchsetzen. Reaktionen bei Raumtemperatur führen dennoch nur zu einem Umsatz von 50%. Da sich eine Erhöhung der Reaktionstemperatur in vergangenen Optimierungen als einfache Methode herausgestellt hat, um den Umsatz zu erhöhen, ohne die Selektivität der Reaktion zu beeinflussen, wurde dieser Effekt auch bei Verwendung der Sulfonamide untersucht. Die regiodivergente Epoxidöffnung führt bei 45°C unter sonst gleichbleibenden Bedingungen (Eintrag 5) zu einem Umsatz von 66%. Die leichte Erhöhung der Temperatur resultiert demnach in einer Steigerung des Umsatzes, jedoch kann noch nicht von einem effizienten Prozess gesprochen werden.

Die Erhöhung der Katalysatorbeladung wurde bisher nur als Notlösung zur Effizienzsteigerung in Betracht gezogen, da eine Abhängigkeit von hohen Konzentrationen empfindlicher Reagenzien möglichst vermieden werden soll. Dies bezieht sich insbesondere auf den hochreaktiven CpCr(CO)₃H-Komplex. Der *Kagan*-Komplex und das Sulfonamid sind hingegen leicht herzustellen und unter Normalbedingungen stabil. Das hygroskopische Li[BH₄] ist synthetisch ebenfalls leicht zugänglich und zudem kommerziell erhältlich. Auch wenn sich das Reagenz nur unter Schutzgasatmosphäre lagern lässt, ist eine Konzentrationserhöhung denkbar. Da sich dies in vorherigen Optimierungen als nachteilig erwiesen hat und dessen Verwendung mit der Generierung von Abfallprodukten einhergeht, soll an dieser Stelle davon abgesehen werden. Eine Erhöhung der Titanocen- bzw. Sulfonamidkonzentration ist aus ökonomischer Sicht zwar nicht optimal, sollte sich der Umsatz allerdings erheblich verbessern, wäre eine solche Anpassung durchaus vertretbar. Im Vergleich zu vorherigen Optimierungen wurde die Katalysatorbeladung des Titanocens nicht direkt verdoppelt, sondern auf 15 mol% erhöht. Die gleiche Anpassung wurde für (**S1**) durchgeführt werden. **Tabelle 20** zeigt die damit erhaltenen Resultate. Unter den modifizierten Bedingungen kann das Epoxid vollständig umgesetzt werden. Das ausgezeichnete Produktverhältnis bleibt dabei bestehen (Eintrag 1), sodass sich erstmals hervorragende Resultate erzielen lassen, ohne die Beladung beider Katalysatoren drastisch zu erhöhen. Unter Verwendung des (*L*)-*Kagan*-Br₂-Komplexes lässt sich die Regioselektivität der Epoxidöffnung erfolgreich umkehren, wobei das invertierte Produktverhältnis von 3:97 (Eintrag 2) etwas geringer ist.

Tabelle 20: Einfluss der Katalysatorbeladung auf den Umsatz und die Selektivität der REO bei Verwendung von Anionenrezeptoren.



Eintrag	Titanocen	Umsatz [%] ^a	Verhältnis ^b	
			1,4- <i>anti</i>	1,3- <i>syn</i>
1	(<i>D</i>)-Kagan-Br ₂	100	>99	<1
2	(<i>L</i>)-Kagan-Br ₂	100	3	97

a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts; b: bestimmt durch Analyse der ¹³C-Spektren des Rohprodukts.

Bevor das optimierte System auf weitere β -Hydroxyepoxide angewandt wurde, konnte durch Kontrollexperimente bestätigt werden, dass die Kombination aller Reagenzien für eine erfolgreiche Transformation notwendig ist und dass sich die Resultate nicht auch durch Einwirkung einzelner Komponenten des Systems erzielen lassen. Dies wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

2.6.5 Kontrollexperimente zur Verifizierung des kooperativen REO-Systems

Da sich die Synthese der 1,4-Diole als zuverlässiger erwiesen hat, beschränkten sich die Studien zur Bestätigung des kooperativen REO-Systems auf die Verwendung des (*D*)-Kagan-Komplexes. Die Resultate der Kontrollexperimente sind in **Tabelle 21** dargelegt. Im Vergleich zu den Optimalbedingungen (Eintrag 1) kann belegt werden, dass sich eine REO nur durch Zusammenspiel beider Katalysatoren realisieren lässt. Durch Entfernung des Titanocens (Eintrag 2) oder des Cr-Katalysators (Eintrag 3) aus der Reaktionsmischung bricht der Umsatz ein und die optimalen Ergebnisse können nicht erzielt werden. Da das System somit abhängig von beiden Katalysatoren ist, kann von einem kooperativen System ausgegangen werden. Einträge 4 und 5 sollen bestätigen, dass Li[BH₄] auch bei zusätzlicher Verwendung von Sulfonamid (**S1**) benötigt wird, um (**E14**) zu öffnen. Gleichzeitig ist das Borhydrid aber durch das begrenzte Reduktionsvermögen in 1,4-Dioxan nicht selbstständig fähig, Epoxide zu öffnen. Auch für diesen Reaktionstyp kann belegt werden, dass sich das Epoxid nicht unter den basischen Bedingungen (2 M NaOH-Lösung) der Aufarbeitung öffnen lässt. Es lässt sich

also insgesamt bestätigen, dass das katalytische REO-System des kooperativen Ansatzes nur in Kombination der Reagenzien aus Eintrag 1 funktionsfähig ist.

Tabelle 21: Kontrollexperimente zur Verifizierung des kooperativen REO-Systems.

Eintrag	(D)-Kagan-Br ₂	CpCr(CO) ₃ H	Li[BH ₄]	Umsatz ^a	Verhältnis ^b	
	[mol%]	[mol%]	[mol%]		[%]	1,4- <i>anti</i>
1	15	10	50	100	>99	<1
2	/	10	50	/	/	/
3	15	/	50	13	>99	<1
4	15	10	/	/	/	/
5	/	/	50	/	/	/

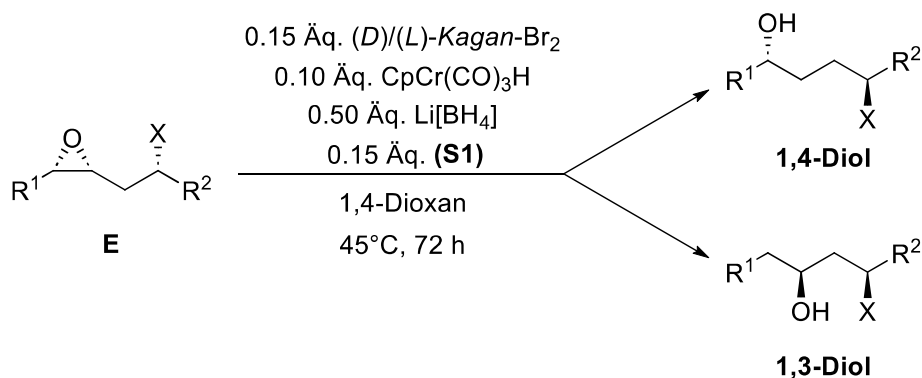
a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts; b: bestimmt durch Analyse der ¹³C-Spektren des Rohprodukts.

2.6.6 Ergebnisse der REO unter Verwendung der optimierten Ti/Cr-Katalyse

Neben (**E14**) können auch verschiedene andere β -Hydroxyepoxide erfolgreich umgesetzt werden, wie in **Tabelle 22** hervorgehoben wird. Dabei verlaufen alle Epoxidöffnungen unter vollständigem Umsatz. Die Entstehung von Diastereomeren (1,4-*syn*- bzw. 1,3-*anti*-Produkt) kann nicht detektiert werden. Alle Diole können nach säulenchromatographischer Aufreinigung als einzelne Regioisomere in guten Ausbeuten isoliert werden, auch wenn die Reaktion zur Synthese der 1,3-Diole nicht immer perfekt selektiv verläuft (1,3-*syn*/1,4-*anti*: 85:15 – 97:3). Ursprünglich wurden im System der REO keine sterisch anspruchsvollen Substituenten in β -Hydroxyposition toleriert, wodurch sich auch keine monogeschützten Diole herstellen ließen, die auf typischen Silylschutzgruppen beruhen. Lediglich methoxygeschützte REO-Substrate konnten erfolgreich umgesetzt werden. Deren Entschützung ist aber nur unter aggressiven Bedingungen möglich.^[652] Schutzgruppenstrategien, die auf der selektiven Entschützung einzelner Silylether basieren, konnten daher nicht verfolgt werden.^[653] Zudem ist eine Verwendung des ursprünglichen Systems, das auf den Einsatz überstöchiometrischer und teils toxischer Reagenzien (Mn, Bu₃SnH und Lutidinhydrochlorid) angewiesen ist, aus ökologischer Sicht unvorteilhaft.^[254] Durch einen photoredoxkatalytischen Ansatz konnten diese beiden

Einschränkungen eindrucksvoll beseitigt werden. Da die regioselektive Schützung von Diolen nur selten möglich ist,^[654–661] konnte *Gansäuer* demnach eine beachtliche Methode vorstellen, die das Anwendungsgebiet der REO erheblich erweitert. Allerdings werden dabei keine freien Alkohole toleriert, sodass sich das System ideal zur Synthese monosilylierter Produkte eignet. Eine unmittelbare Synthese der gewünschten Diole ist aber ohne anschließende Entschützung nicht möglich.^[269] Mittels Ti/Cr-Katalyse können monogeschützte Diole problemlos synthetisiert werden. Gleichzeitig werden auch ungeschützte Hydroxygruppen toleriert, ohne dabei auf toxische Reagenzien zurückgreifen zu müssen. Die Einführung von Fluoridsubstituenten, die in einer Vielzahl pharmazeutisch bedeutender Wirkstoffe vorhanden sind, ist ebenfalls problemlos möglich. Somit können alle Vorteile des ursprünglichen REO-Systems mit denen der REO-Photoredoxkatalyse vereint werden, wodurch sich die vorgestellte Methode ideal für den Aufbau von Molekülbibliotheken auf Basis von Diol-Einheiten eignet. Insgesamt wird durch die Entwicklung der neuen Ti/Cr-Katalyse der Zugang zu regiodivergenten Reaktionen ermöglicht, der bei den Pionierarbeiten von *Gansäuer* und *Norton* noch unvorstellbar war.^[289]

Tabelle 22: Resultate der REO bei Verwendung der optimierten Ti/Cr-Katalyse.



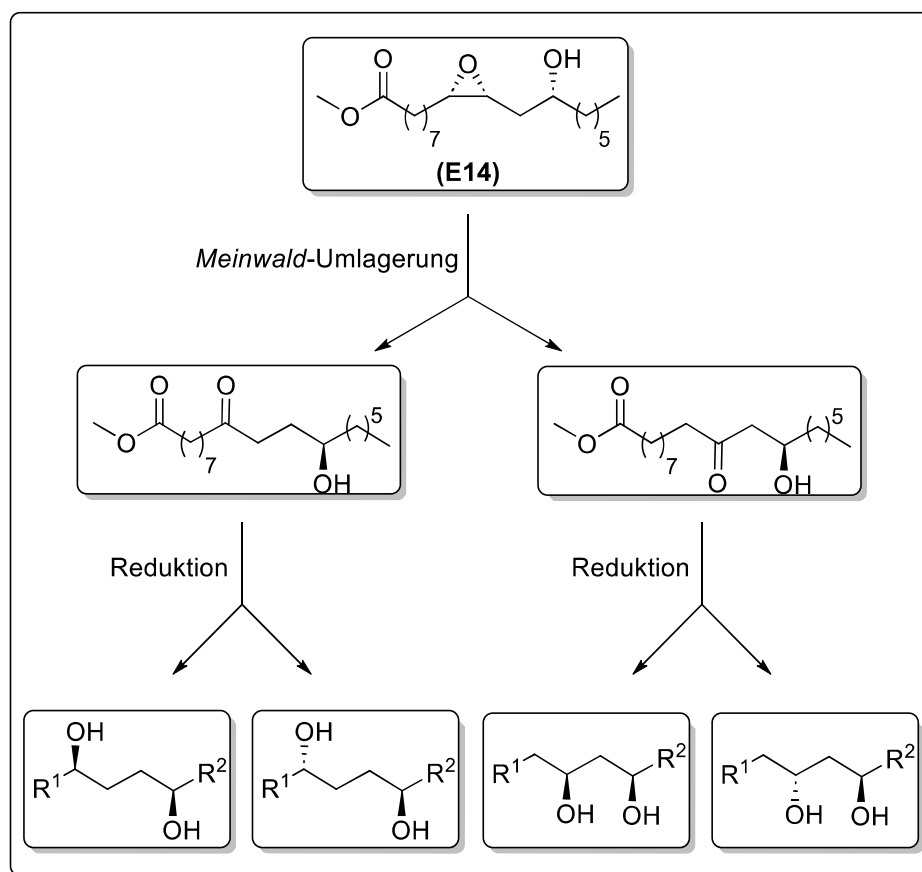
E	Substrat	Kagan-Komplex	Produkt	Isolierte Ausbeute [%]
E14		(D)		78
		(L)		57

E	Substrat	Kagan-Komplex	Produkt	Isolierte Ausbeute [%]
E15		(D)		81
		(L)		70
E16		(D)		78
		(L)		73
E17		(D)		76
		(L)		63
E18		(D)		84
		(L)		63
E19		(D)		82
		(L)		68

E	Substrat	Kagan-Komplex	Produkt	Isolierte Ausbeute [%]
E20		(D)		80
		(L)		71
E21		(D)		80
		(L)		63
E22		(L)		68
		(D)		67
E23		(L)		84
		(D)		72
E24		(L)		84
		(D)		68

Eine Alternative zur Synthese der Diole aus REO-Substraten ist eine Sequenz aus *Meinwald-Umlagerung*^[662] mit anschließender Reduktion des entstehenden Aldehyds bzw. Ketons, wie es in **Schema 50** anhand der möglichen Umsetzung von (**E14**) beschrieben wird. Dabei verläuft die Sequenz nicht über radikalische, sondern über kationische Intermediate. Da dies in Gegenwart von Fe-,^[663, 664] Mg-,^[665] Co-Katalysatoren,^[666] Trifluormethansulfonsäure^[667] oder in einer kooperativen Er/Co-Katalyse^[234] beobachtet werden konnte, ist ein alternativer

Mechanismus prinzipiell zu berücksichtigen. Solche Reaktionen erfordern jedoch saure Reaktionsbedingungen, hohe Temperaturen und Drücke oder eine starke Verdünnung der Reaktionslösung. Zudem ist dieser Ansatz durch zwei kritische Aspekte untragbar zur selektiven Synthese enantiomerenreiner Diole. Einerseits geht durch die zwischenzeitliche Generierung der Carbonylverbindung die ursprüngliche Stereoinformation am Epoxidzentrum verloren, andererseits kann die Regioselektivität der Epoxidöffnung nicht kontrolliert werden, solange das Substrat keine sterisch oder elektronisch bedingte Tendenz zur Bildung eines der beiden möglichen Regioisomere zeigt. Durch diese beiden Faktoren entsteht nach Reduktion unweigerlich eine Mischung aus Diastereomeren, die durch NMR-spektroskopische Analyse leicht detektiert werden kann. Da alle Diole jedoch enantiomerenrein erhalten werden können und diese Restriktionen somit nicht bestehen, lässt sich diese Route zur Reduktion von Epoxiden ausschließen. Durch die Realisierung Ti/Cr-katalysierter REOs kann also nicht nur der Zugang zu strukturell attraktiven Diolen gewährleistet werden, sondern gleichzeitig eine Alternative zum postulierten Mechanismus ausgeschlossen werden.



Schema 50: Verlust der Stereoinformation durch unselektive Epoxidöffnung mittels *Meinwald-Umlagerung* mit anschließender Reduktion.

Bei Betrachtung der verschiedenen Produkte ist jedoch auffällig, dass die 1,3-Diole in allen Fällen nur mit teils deutlich geringerer Ausbeute isoliert werden können als die 1,4-Produkte, was sich bereits durch die beobachtete Tendenz zur Bildung des 1,4-Diols angedeutet hat. Unter den Bedingungen des ursprünglichen REO-Systems können beide Regioisomere in ähnlichen Ausbeuten aus den gleichen Substraten synthetisiert werden, sodass dieser Trend nicht auf eine sterische Abstoßung, die bei der Synthese des 1,3-*syn*-Diols ausgeprägter ist, zurückgeführt werden kann. Generell kann diese Abweichung nicht auf das REO-Konzept zurückgeführt werden und muss daher durch die unterschiedliche chemische Umgebung erläutert werden.

Es ist anzunehmen, dass sich während der Synthese des 1,3-Diols in Anwesenheit eines Borats $[BR_4]^-$ ein sechsgliedriger Zyklus ausbilden kann, wie **Abbildung 17** hervorhebt. Diese Organoborate lassen sich häufig nur oxidativ unter aggressiven Bedingungen spalten,^[668] wie schon durch Forschungen zur Hydroborierung belegt wurde.^[669] Zudem sind diese Bor-Verbindungen stabil gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit und können sogar säulenchromatographisch aufgereinigt werden.^[670] Daher können berechtigte Zweifel formuliert werden, ob die Bedingungen der Aufarbeitung (2 M NaOH-Lösung) ausreichend aggressiv sind, um den Borzyklus vollständig zu spalten und das Produkt freizusetzen. Bei der Synthese der 1,4-*anti*-Diole ist die Ausbildung eines siebengliedrigen Organoborats durch die *anti*-Konfiguration des Produkts gehemmt. Eine Koordination des Borzentrums an die Hydroxygruppen des Produkts ist aus sterischen Gründen erheblich ungünstiger, sodass die Produktfreisetzung erleichtert ist.

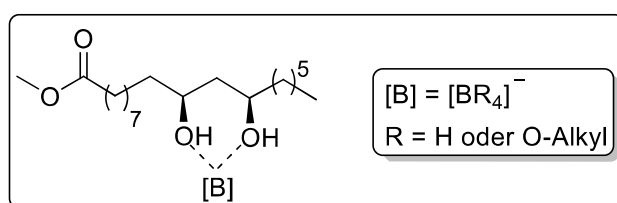


Abbildung 17: Postulierte Ausbildung eines zyklischen Organoborats während der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.

Unglücklicherweise zersetzen sich die Produkte der Epoxide (**E14**) – (**E24**) unter oxidativen Bedingungen, sodass nicht überprüft werden kann, ob sich die Ausbeuten unter aggressiverer Aufarbeitung steigern lassen. Eine Isolierung der Borate ist ebenfalls nicht möglich und ^{11}B -NMR-Spektren des Rohprodukts können nicht aussagekräftig analysiert werden. Potentielle Signale der Organoborate verschwinden durch eine zu geringe Konzentration in der Basislinie des Spektrums. Daher kann die Hypothese der unvollständigen Produktfreisetzung nicht eindeutig belegt werden.

Es ist aber auffällig, dass sich bei Betrachtung der ^1H - und ^{13}C -Spektren der 1,3-Rohprodukte viele Signale von Nebenprodukten detektieren lassen, die eindeutig nicht den entsprechenden Diastereomeren bzw. Regioisomeren zugeordnet werden können. Solche Signale lassen sich bei Analyse der Rohspektren der 1,4-Diole nicht beschreiben. Ein Vergleich der charakteristischen ^{13}C -Signale der Rohspektren wird in **Abbildung 18** gezeigt. Da die ^1H -Spektren der Rohprodukte zu unübersichtlich für eine anschauliche Analyse sind, soll auf deren Darstellung verzichtet werden.

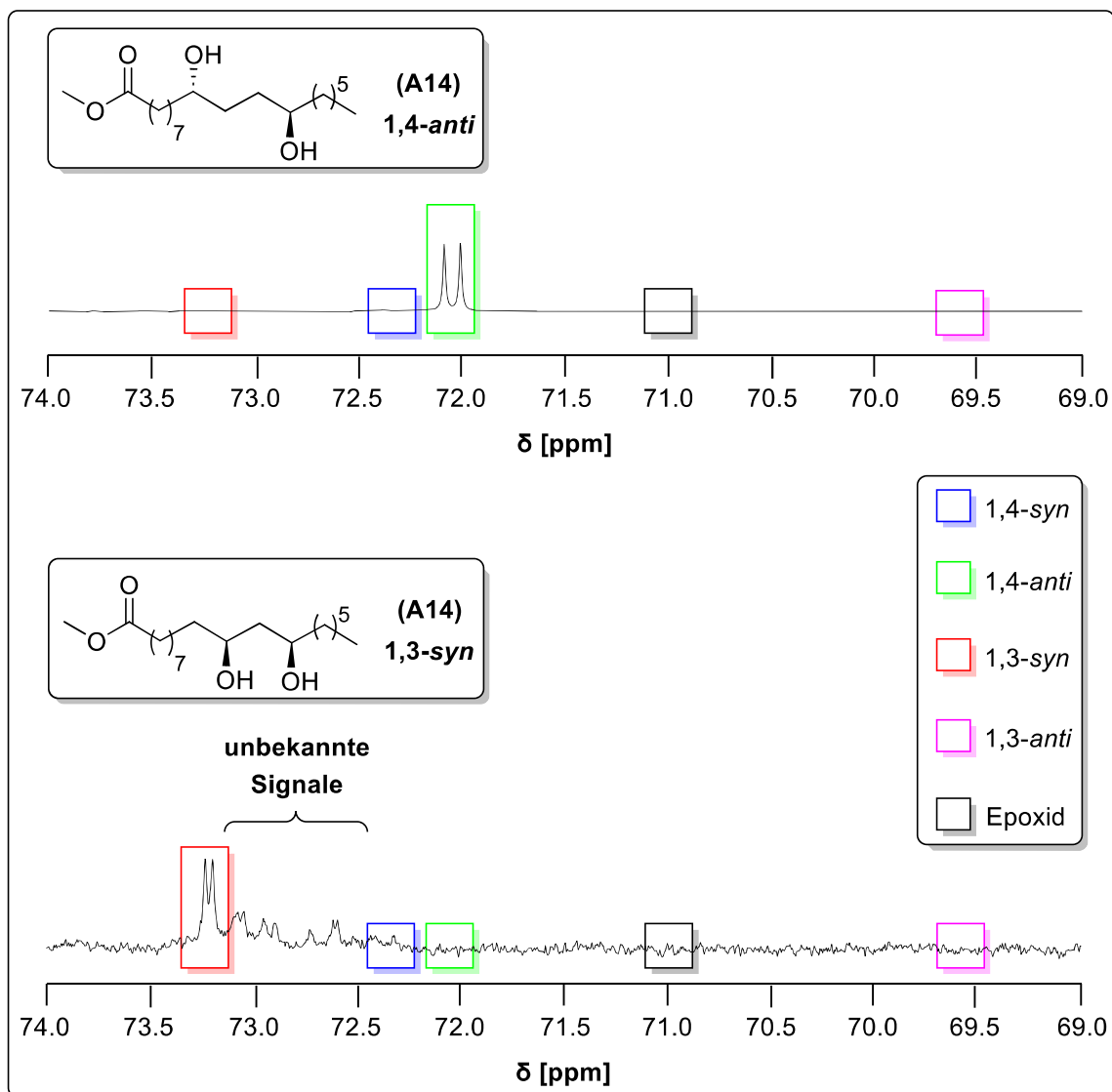


Abbildung 18: Ausschnitt der ^{13}C -Rohspektren des 1,4-*anti*-Diols (oben) und des 1,3-*syn*-Diols (unten) nach Aufarbeitung und Entfernung des Lösungsmittels.

Das ^{13}C -Spektrum des 1,4-*anti*-Diols zeigt, dass Epoxid (**E14**) vollständig umgesetzt werden kann. Gleichzeitig kann durch Analyse eines Ausschnitts des Spektrums (74,0 – 69,0 ppm), in dem sich die jeweiligen C-Atome der beiden C-OH- σ -Bindungen detektieren lassen, zweifellos belegt werden, dass keinerlei Diastereomer bzw. Regioisomer im Rohprodukt vorliegt. Diese

Abwesenheit produktfremder Signale erstreckt sich zwar nicht über das ganze Spektrum, jedoch kann im Vergleich zum 1,3-*syn*-Rohprodukt eine höhere Reinheit des Rohspektrums detektiert werden. Auch in der Synthese des 1,3-Diols lässt sich ein vollständiger Umsatz des Epoxids (**E14**) feststellen. Dabei kann die Abwesenheit von Nebenprodukten aber nicht bestätigt werden. Besonders interessant sind Signale im Bereich von 73.2 – 72.5 ppm, da diese, wie oben erwähnt, nicht den entsprechenden Diastereomeren bzw. Regioisomeren zugeordnet werden können. Diese Signale stellen ein mögliches Indiz für die Existenz der Organoborate dar.

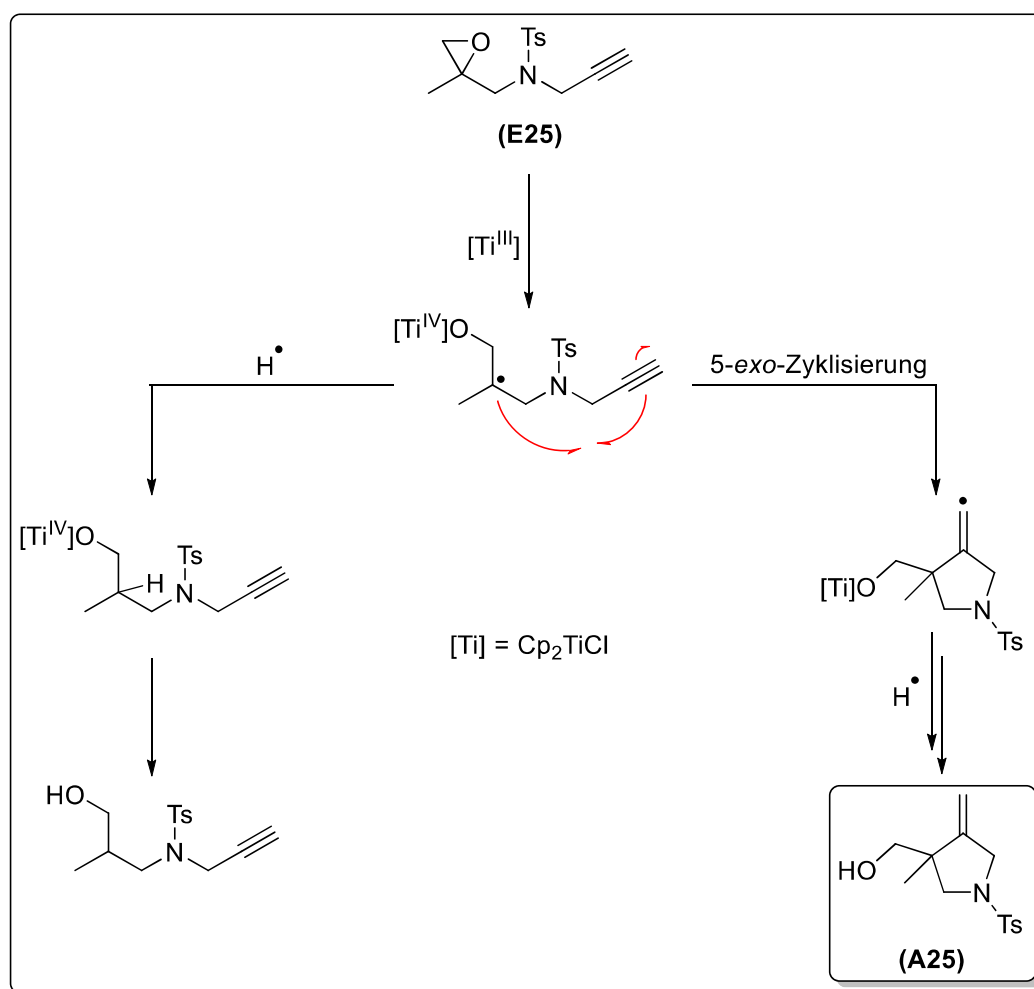
Zur Isolierung der 1,3-Produkte bedarf es zudem einer besonderen Aufreinigung. Während bisher alle Produkte durch standardmäßige Säulenchromatographie isoliert werden konnten, muss das Verfahren für 1,3-Diole angepasst werden. Die stationäre SiO₂-Phase wurde dabei mit Kaliumcarbonat (SiO₂:K₂CO₃ = 9:1) versetzt,^[261] sodass die Aufreinigung unter basischen Bedingungen erfolgt. Die Stabilität der Substrate und Produkte gegenüber der basischen Aufarbeitung (2 M NaOH-Lösung) wurde bereits in Kontrollexperimenten nachgewiesen. Auch in Gegenwart von K₂CO₃ zersetzen sich diese nicht, sodass die angepasste säulenchromatographische Methode problemlos verwendet werden kann. Vermutlich lassen sich hierdurch letzte Borreste vom Produkt abspalten, sodass anschließend alle 1,3-Produkte frei von Nebenprodukten isoliert werden können. Nachdem regiodivergente Epoxidöffnungen durch die kooperative Ti/Cr-Katalyse erfolgreich durchgeführt werden können, soll im nächsten Kapitel untersucht werden, ob sich das System auch zur Knüpfung von C-C-Bindungen eignet.

2.7 Anwendung des kooperativen Ti/Cr-Systems zur Knüpfung von C-C-Bindungen

C-C-Bindungen bilden den Grundbaustein aller organischer Verbindungen. Sowohl in der Forschung als auch in der Industrie haben sich im Laufe der Zeit verschiedene Methoden etabliert, um diese Bindungen effizient aufzubauen. Mittlerweile zählen diese Reaktionen zu den bedeutendsten Verfahren überhaupt. Jedoch besteht auch weiterhin ein großes Interesse an der Entwicklung neuer Synthesen. In der Radikalchemie zählen insbesondere 5-*exo*-Zyklisierungen zu den vielversprechendsten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen, wodurch sich deren Anwendungsgebiet auf alle Teildisziplinen der organischen Chemie erstreckt.^[671] Aus diesem Grund wurde untersucht, ob sich das System der kooperativen Ti/Cr-Katalyse auch auf diesen Reaktionstyp erweitern lässt.

Damit eine 5-*exo*-Zyklisierung nach radikalischer Epoxidöffnung realisiert werden kann, müssen zwei chemische Herausforderungen bewältigt werden. Einerseits darf CpCr(CO)₃H kein H-Atom auf das entstehende β -Titanoxyradikal transferieren und dieses somit absättigen. Die C-C-Bindungsknüpfung muss erfolgen, bevor das Radikal reduziert werden kann, wie in

Schema 51 beschrieben wird.^[290] Hierzu muss die Kinetik der Radikalbildung, der Zyklisierung und des H-Atom-Transfers präzise eingestellt werden, um Nebenreaktionen unterdrücken zu können.^[543] Andererseits darf der Chromkomplex nicht mit dem terminalen Alkin des Substrats reagieren, da dieses als Radikalakzeptor dienen soll.^[291, 556] *Gansäuer* konnte 5-*exo*-Zyklisierungen bereits durch ein kooperatives Katalysesystem, bestehend aus Cp_2TiCl_2 und *Vaska*-Komplex in Gegenwart von H_2 (vgl. **Schema 31**), realisieren. Als Radikalakzeptoren wurden dabei terminale Alkene verwendet.^[543] Alkine werden hingegen weder in den bereits beschriebenen Studien zur *Meinwald*-Umlagerung,^[234, 663, 664, 666, 667] noch im ursprünglichen Ti/Cr-System von *Gansäuer* und *Norton* toleriert.^[289] Daher ermöglicht die Entwicklung eines kooperativen Ti/Cr-Systems zur Generierung von C-C-Bindungen nicht nur den Zugang zu attraktiven Strukturmotiven, sondern erlaubt erneut eine Abhebung von Systemen, deren Reaktionsvielfalt auf die einfache Reduktion von Epoxiden beschränkt ist. Gleichzeitig kann im Vergleich zum Ti/Ir-System auf den teuren *Vaska*-Komplex und weitere Additive verzichtet werden, die nicht die Bedingung einer nachhaltigen Reaktionsführung erfüllen. Ein solches System wird im nächsten Abschnitt vorgestellt.

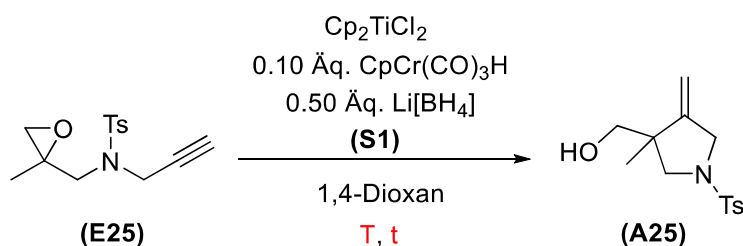


Schema 51: Ablauf der 5-*exo*-Zyklisierung und einer möglichen Nebenreaktion durch ein frühzeitiges Abfangen des Radikals.

2.7.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Implementierung der Ti/Cr-Katalyse in Zyklisierungsreaktionen

Aufbauend auf bisherigen Optimierungsansätzen wird im Folgenden ein passendes System entwickelt, das eine C-C-Bindungsknüpfung durch Zyklisierung von **(E25)** mittels kooperativer Ti/Cr-Katalyse ermöglicht. Alle durchgeführten Modifikationen der Reaktionsbedingungen werden in **Tabelle 23** zusammengefasst. Da zur Realisierung dieses Reaktionstyps kein enantiomerenreiner Katalysator verwendet werden muss, wurde auf die Verwendung von Cp_2TiCl_2 zurückgegriffen. Zuerst wurde die Eignung der bereits eingeführten Systeme überprüft. Während eine Zyklisierung unter den Bedingungen der Epoxidreduktion (Eintrag 1) nur zu einem geringen Umsatz führt, liefert die Zusammensetzung der Reagenzien des REO-Systems (Eintrag 2) ideale Ergebnisse. Letzteres ist allerdings durch die Verwendung von Anionenrezeptoren, durch eine erhöhte Titanocenbeladung und durch lange Reaktionszeiten bei erhöhter Temperatur deutlich weniger nachhaltig. Daher wurden weitere Anpassungen des Systems vorgenommen, die eine ressourcenschonendere Reaktionsdurchführung bei gleichbleibender Effizienz ermöglichen sollen.

Tabelle 23: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Realisierung einer C-C-Bindungsknüpfung.



Eintrag	Cp_2TiCl_2 [mol%]	(S1) [mol%]	T [°C]	Reaktionszeit [h]	Umsatz ^a [%]
1	10	/	25	24	12
2	15	15	45	72	100
3	10	10	45	72	36
4	15	/	45	72	100
5	15	/	25	72	25
6	15	/	45	48	87
7	15	/	45	24	29

a: bestimmt durch Analyse der ^1H -Spektren des Rohprodukts.

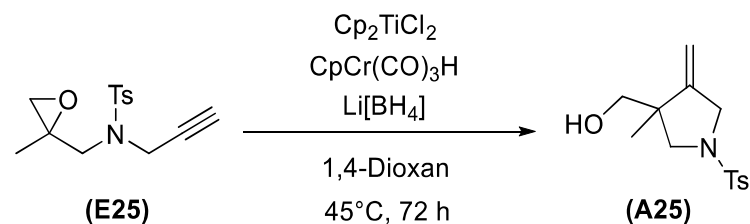
Eine Reduzierung der Katalysatorbeladung (Eintrag 3) führt zu einem erheblich schlechteren Umsatz. Daher wurde diese für die Modifikation der übrigen Reaktionsbedingungen nicht

verändert. Da bei der Zyklisierungsreaktion Cp_2TiCl_2 und nicht der enantiomerenreine *Kagan*-Komplex benötigt wird, ist das Problem der sterisch gehinderten Hydridübertragung auf das Titanocen im ersten Schritt des Mechanismus nicht relevant. Es ist daher fraglich, ob die Generierung der aktiven Ti^{III} -Spezies überhaupt auf Additive angewiesen ist. Demnach wurde überprüft, ob sich der vollständige Umsatz auch ohne Anionenrezeptor (**S1**) erzielen lässt. Eintrag 4 zeigt, dass bei Verwendung von Cp_2TiCl_2 auf (**S1**) verzichtet werden kann. Alle weiteren Modifikationen wurden daher ohne das Sulfonamid durchgeführt. Die Reduktion der Reaktionstemperatur (Eintrag 5) führt ebenfalls zu einer drastischen Verringerung des Umsatzes. Daher wird diese für weitere Anpassungen beibehalten, sodass abschließend nur Anpassungen der Reaktionszeit untersucht wurden. Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 48 h (Eintrag 6) führt zwar zu keinem vollständigen Umsatz, allerdings ist das Ergebnis nur geringfügig schlechter als nach 72 h. Dahingegen kann nach 24 h (Eintrag 7) nur ein geringer Umsatz gemessen werden.

Insgesamt ist sowohl das Resultat aus Eintrag 4 als auch jenes aus Eintrag 6 äußerst beachtlich und eignet sich potentiell für die Zyklisierung verschiedener Substrate. Da keine Produkte möglicher Nebenreaktionen detektiert werden können, scheint das kooperative System alle chemischen Herausforderungen zu erfüllen. Als Standardbedingung wird die Konstellation aus Eintrag 4 gewählt. Bevor das System jedoch auf weitere Epoxide angewandt werden kann, wurde durch Kontrollexperimente erneut verifiziert, ob die Kombination aller Reagenzien für eine erfolgreiche Transformation notwendig ist und ob die Resultate nicht auch durch Einwirkung einzelner Komponenten des Systems erzielen lassen.

2.7.2 Verifizierung des Ti/Cr-katalysierten Zyklisierungssystems

Im Vergleich zu den Optimalbedingungen (Eintrag 1) kann in **Tabelle 24** gezeigt werden, dass sich die Zyklisierung nur durch Kooperation der beiden Katalysatoren realisieren lässt. Durch Entfernen des Titanocens (Eintrag 2) oder des Chromhydridkomplexes (Eintrag 3) aus der Reaktionsmischung bricht der Umsatz ein. $\text{Li}[\text{BH}_4]$ wird ebenfalls für das Erzielen der Optimalergebnisse benötigt (Eintrag 4). Gleichzeitig kann das Borhydrid durch das begrenzte Reduktionsvermögen in 1,4-Dioxan nicht selbstständig Epoxid (**E25**) öffnen (Eintrag 5). Daher lässt sich auch für diesen Reaktionstyp bestätigen, dass das katalytische Zyklisierungssystem nur in Kombination der Reagenzien aus Eintrag 1 funktionsfähig ist.

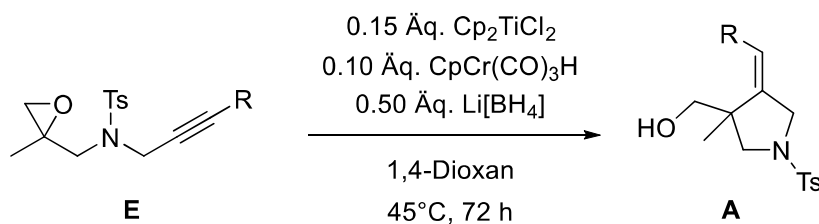
Tabelle 24: Kontrolleexperimente zur Verifizierung des kooperativen Zyklisierungssystems.

Eintrag	Cp_2TiCl_2 [mol%]	$\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ [mol%]	$\text{Li}[\text{BH}_4]$ [mol%]	Umsatz ^a [%]
1	15	10	50	100
2	/	10	50	/
3	15	/	50	21
4	15	10	/	/
5	/	/	50	/

a: bestimmt durch Analyse der ^1H -Spektren des Rohprodukts.

2.7.3 Ergebnisse der Zyklisierung unter optimierten Bedingungen

Neben (**E25**) können auch verschiedene andere Epoxide in Pyrrolidine umgewandelt werden. Pyrrolidine können nachweislich mehrere wichtige biologische Funktionen erfüllen und zeichnen sich unter anderem durch ihre antioxidative, entzündungshemmende, antibakterielle, antimykotische, antiparasitäre, anthelmintische und krebshemmende Wirkung aus.^[672–674] Als Radikalakzeptoren werden dabei nicht nur terminale, sondern auch interne Alkine toleriert. Die Strukturen der Pyrrolidinprodukte werden in **Tabelle 25** abgebildet. Hierbei verlaufen alle Zyklisierungen unter vollständigem Umsatz. Insgesamt können keinerlei Nebenprodukte, die durch das frühzeitige Abfangen des β -Titanoxyradikals oder durch Reaktion des $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ -Komplexes mit der Alkylgruppe entstehen, detektiert werden.

Tabelle 25: Resultate der Ti/Cr-katalysierten Pyrrolidinsynthese.

E	Substrat	Produkt	Isolierte Ausbeute [%]
E25			75
E26			65 ^a
E27			78
E28			70
E29			60
E30			66

E	Substrat	Produkt	Isolierte Ausbeute [%]
E31			81
E32			63
E33			77

a: als Diastereomergemisch isoliert ((E):(Z) = 70:30).

Unter den milden Reaktionsbedingungen des kooperativen Systems werden Estergruppen trotz basischer Aufarbeitung toleriert. Gleichzeitig ist die Implementierung von CF₃- oder Bromid-Substituenten am Arylrest möglich. Die in den Produkten enthaltene Doppelbindung ermöglicht weitere Modifikationen, wodurch die Überlegenheit von Alkinen als Radikalakzeptoren im Vergleich zu Alkeneinheiten erneut verdeutlicht werden kann.^[675, 676]

Erstaunlicherweise verläuft die Reduktion der arylsubstituierten Radikale, die nach 5-exo-Zyklisierung der β -Titanoxyradikale der Substrate (**E27**) – (**E33**) entstehen, mit perfekter Diastereoselektivität. Dies lässt sich auf die verstärkte sterische Wechselwirkung zwischen Arylsubstituent und H-Atom-Donor zurückführen, wodurch die Bildung des (*E*)-konfigurierten Produkts bevorzugt wird. Das NOESY-Spektrum in **Abbildung 19** bestätigt die Konfiguration der Pyrrolidine stellvertretend für alle Zyklisierungen. Während zwischen den **H1**- und **H4**-Atomen eine Kopplung gemessen werden kann (grüner Kasten), fehlt diese zwischen den **H1**- und **H3**-Atomen (rote Kästen). Insgesamt kann also keinerlei (*Z*)-Produkt detektiert werden.

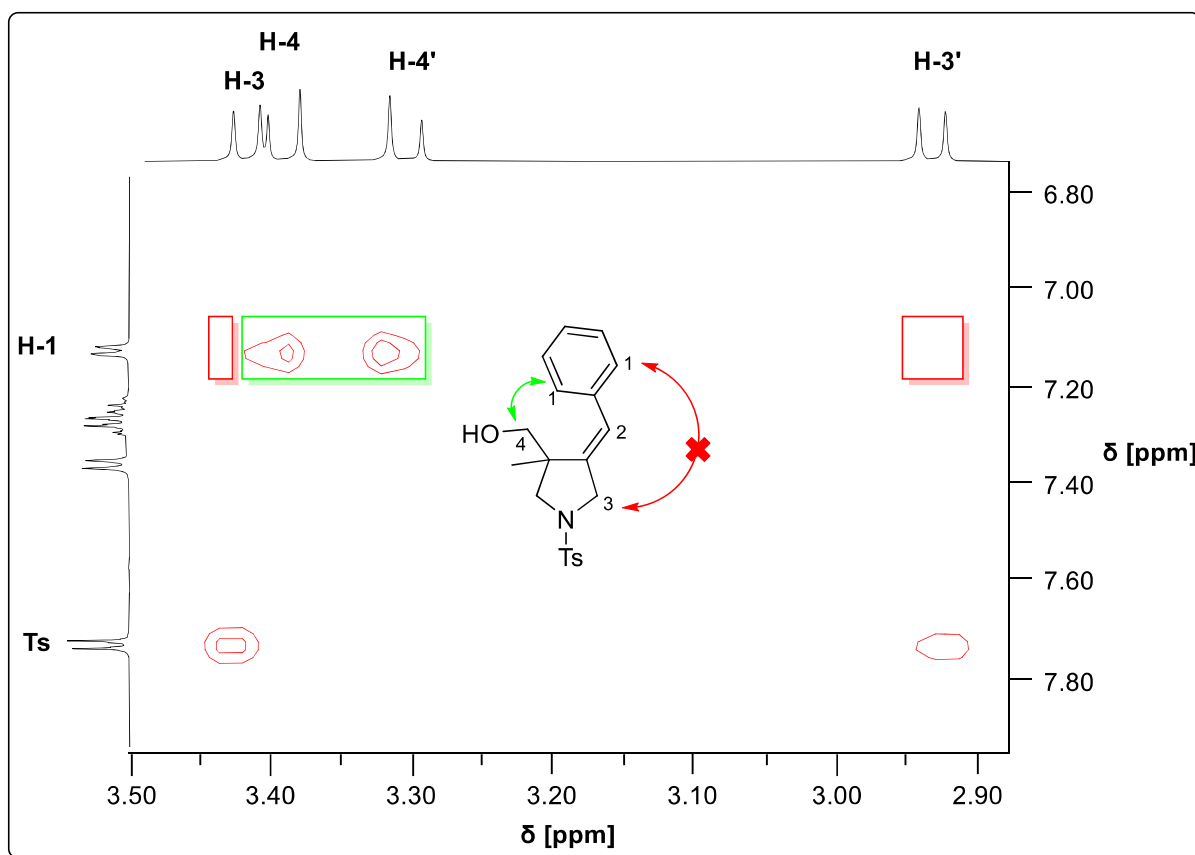
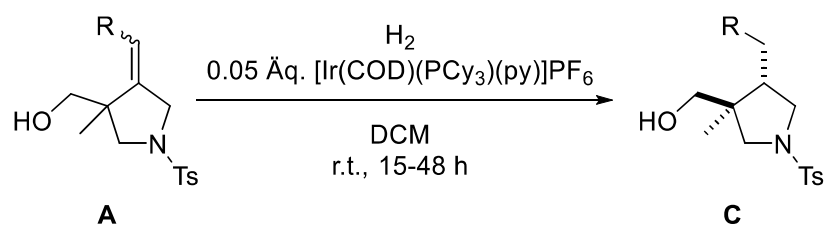


Abbildung 19: Ausschnitt des NOESY-Spektrums zur Bestimmung der Konfiguration des Pyrrolidins (**A27**).

Da diese Wechselwirkung bei der Reaktion von Epoxid (**E26**), bedingt durch den geringeren sterischen Anspruch der Methylgruppe, weniger stark ausgeprägt ist, lässt sich (**A26**) nur als Diastereomergemisch isolieren. Jedoch bleibt auch bei diesem die Tendenz zur Bildung des (*E*)-Produkts erhalten (*d.r.* 70:30).

2.7.4 Hydrierung der Zyklisierungsprodukte unter *Crabtree*-Bedingungen

Besonders in diesem Fall ergibt sich durch den Zugang zu einer Folgereaktion die einzigartige Möglichkeit, das Diastereomergemisch nicht aufwendig trennen zu müssen, denn dieses kann durch diastereoselektive Hydrierung unter *Crabtree*-Bedingungen^[41] in ein einziges Produkt überführt werden. Wie in **Tabelle 26** hervorgehoben wird, kann die Doppelbindung der Pyrrolidine selektiv reduziert werden, sodass diastereomerenreine Hydrierungsprodukte in exzellenten Ausbeuten erhalten werden können.^[677] Dabei werden erneut Estergruppen und Halogenidsubstituenten am Arylrest toleriert. In keinem Fall können dabei Nebenprodukte detektiert werden. Die Hydrierungen verlaufen zuverlässig und es muss zur Aufreinigung der Produkte lediglich die Entfernung des Katalysators durch Filtration gewährleistet werden.

Tabelle 26: Resultate der *Crabtree*-Hydrierung.


			Isolierte Ausbeute [%]
C	Substrat	Produkt	
C1			98
C2			94
C3			94
C4			92
C5			93
C6			98

C	Substrat	Produkt	Isolierte Ausbeute [%]
C7			87
C8			92
C9			95

Um die Konfiguration der Hydrierungsprodukte zu überprüfen, wird erneut ein repräsentatives NOESY-Spektrum analysiert. Dieses wird in **Abbildung 20** wiedergegeben. Während beim Zyklisierungsprodukt zwischen den **H1**- und **H4**-Atomen eine Kopplung gemessen werden kann, ist diese Korrelation im Hydrierungsprodukt nicht zu erkennen (rote Kästen). Daher kann angenommen werden, dass der Aryl-Substituent in *trans*-Konfiguration zu den **H-4**-Atomen steht und keinerlei *cis*-Produkt hergestellt wird.

Insgesamt lässt sich das kooperative Ti/Cr-System durch den Einsatz von Li[BH₄] und durch verschiedene Modifikationen der Reaktionsbedingungen nicht nur auf regiodivergente Epoxidöffnungen, sondern auch auf 5-*exo*-Zyklisierungen erweitern. Eine Kombination der beiden letzten Reaktionstypen in einer REO-Zyklisierung kann durch das kooperative System bisher nicht erreicht werden. Untersuchungen zu Arylierungen führten ebenfalls zu keinen Erfolgen. Beim Ansatz der Synthese benzylicher Acetale konnte unter Verwendung des kooperativen Systems eine vollständige Zersetzung des Substrats detektiert werden.

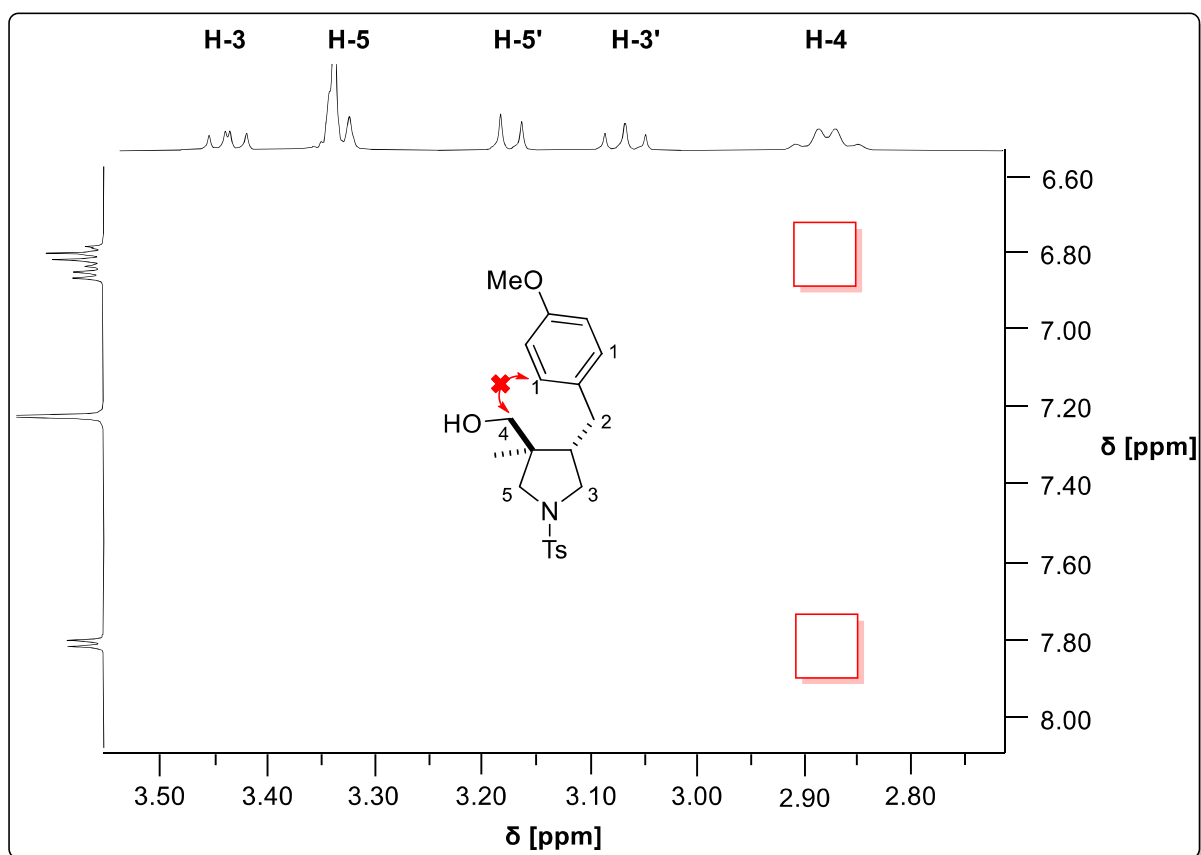


Abbildung 20: Ausschnitt des NOESY-Spektrums zur Bestimmung der Konfiguration des Hydrierungsprodukts (**C7**).

Auch die Gruppe um *Norton* fokussiert sich derzeit auf die Entwicklung neuer Verfahren zur selektiven Öffnung von Epoxiden in Gegenwart von Cp_2TiCl und $\text{Li}[\text{BH}_4]$. Da bei diesen Untersuchungen jedoch kein H-Atom-Transferkatalysator zum Einsatz kommt, handelt es sich nicht um ein kooperatives System, sondern um eine eindrucksvolle Weiterentwicklung der bekannten Ti^{III} -katalysierten Epoxidöffnung. Dennoch können verschiedene Epoxide auf ähnlich effiziente Weise in *anti-Markovnikov*-Alkohole überführt werden, sodass diese Studie nicht unerwähnt bleiben soll. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass sich das System bisher nur auf die einfache Reduktion von Epoxiden beschränkt und nicht die gleiche Reaktionsvielfalt der hier etablierten Katalyse vorweisen kann.^[678]

Eine ebenfalls interessante Strategie wurde von *Lin* verfolgt, der sich auf die Umwandlung von Epoxiden zu Allylalkoholen mittels kooperativer Ti/Co-Katalyse fokussierte. Dabei verläuft die Epoxidöffnung analog zum hier vorgestellten System. Anschließend erfolgt jedoch eine H-Atom-Abstraktion aus dem entstandenen β -Titanoxyradikal, welche durch einen Co-Katalysator vermittelt wird. Danach werden überstöchiometrische Mengen eines Säureadditivs zur Freisetzung der Produkte benötigt, wodurch sich die Reaktionsbedingungen aus Nachhaltigkeitssicht nicht als ebenbürtig erweisen können. Insgesamt wird durch diesen Ansatz die Selektivität des eingeführten Ti/Cr-Systems umgekehrt, wodurch der Allylalkohol

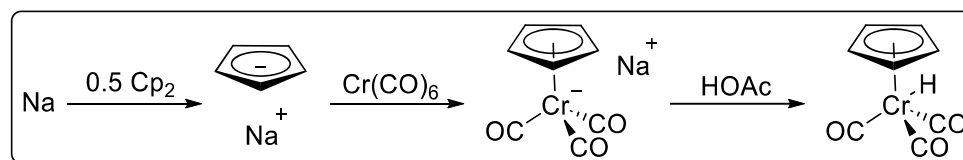
nicht als Nebenprodukt betrachtet wird, sondern in guten Ausbeuten isoliert werden kann. Auch *Lins* System verläuft unter milden Reaktionsbedingungen und ist daher tolerant gegenüber vielen funktionellen Gruppen.^[679] Zudem eignet sich dieses Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner Allylalkohole, die in der Wirkstoffsynthese jedoch als weniger bedeutende Struktur motive gelten.^[679] Trotz einiger Einschränkungen soll das System wegen des ähnlichen Katalyseansatzes erwähnt werden. Da sich in dieser Arbeit ausschließlich auf die Synthese der vielversprechenderen *anti-Markovnikov*-Alkohole fokussiert wird, wurden Untersuchungen, die auf die Herstellung von Allylalkoholen mittels kooperativer Ti/Cr-Katalyse abzielen, nicht durchgeführt.

2.8 Synthese der Katalysatoren und Substrate

Damit ein katalytisches System möglichst vielseitig angewandt werden kann, müssen sowohl die Katalysatoren als auch die Substrate kommerziell erhältlich oder einfach herstellbar sein. Die Synthese aller Reagenzien soll in diesem Kapitel näher erläutert werden.

2.8.1 Katalysatorsynthese

Die Synthese des Chromhydridkomplexes $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ beginnt mit der Herstellung des Cyclopentadienylnatriums, das durch Reaktion von Natrium mit Dicyclopentadien erhalten wird. Daraufhin wird das sauerstoff- und hydrolyseempfindliche NaCp zusammen mit Chromhexacarbonyl erhitzt, sodass sich das Natriumsalz des H-Atom-Transferkatalysators bildet. Dieses wird mit Essigsäure versetzt, wodurch anschließend $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ isoliert werden kann. **Schema 52** zeigt diese Syntheseroute. Da der Chromhydridkomplex äußerst sauerstoff- und temperaturempfindlich ist, muss der Katalysator bei -18°C unter Schutzgasatmosphäre gelagert werden.

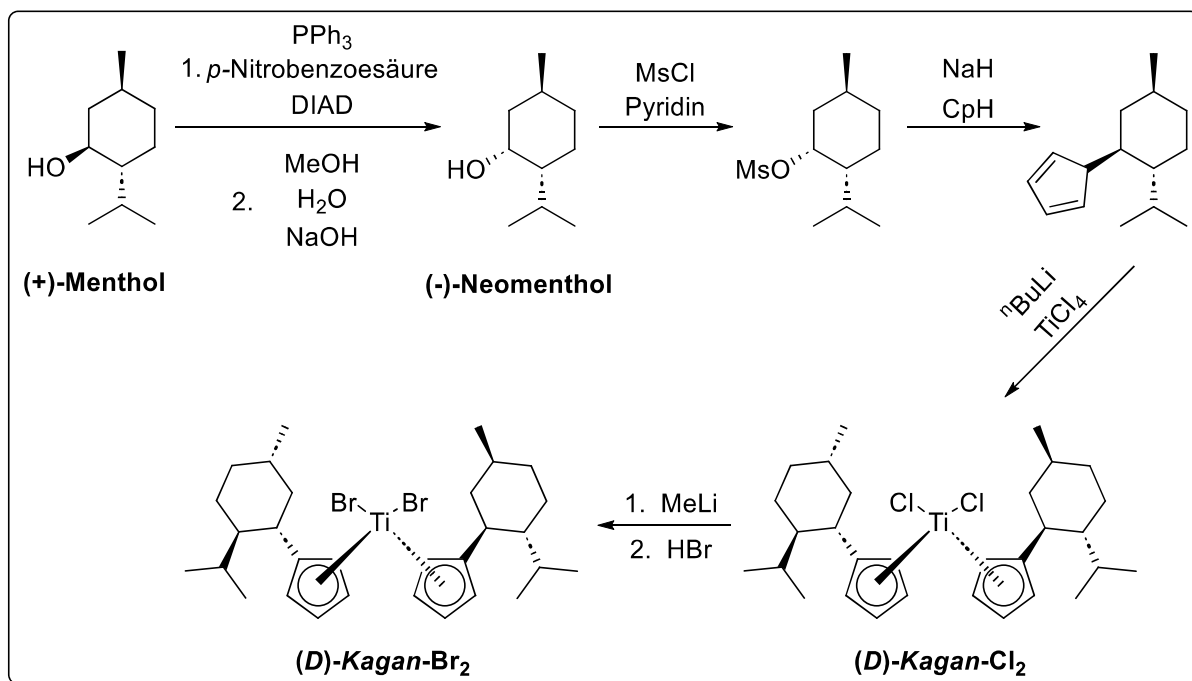


Schema 52: Synthese des $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ -Komplexes.

Die verwendeten Titanocen-katalysatoren sind hingegen wesentlich robuster und benötigen daher keine gesonderte Lagerung. Während Cp_2TiCl_2 kostengünstig erworben werden kann, muss der *Kagan*- Br_2 -Komplex über eine fünfstufige Reaktionssequenz hergestellt werden. Stellvertretend wird die Synthese des (*D*)-*Kagan*- Br_2 -Komplexes beschrieben. Dabei wird zuerst eine *Mitsunobu*-Inversion von (+)-Menthol durchgeführt, wodurch (-)-Neomenthol

gebildet wird.^[680–682] Dann wird die Hydroxygruppe des Neomenthols mesyliert und durch anschließende nukleophile Substitution in den finalen Liganden überführt. Durch Metallierung mittels TiCl_4 wird der *(D)*-Kagan- Cl_2 -Komplex gebildet. Abschließend erfolgt ein Austausch der anionischen Liganden, sodass *(D)*-Kagan- Br_2 hergestellt wird. Die Reaktionssequenz ist in **Schema 53** dargestellt. Die Generierung des enantiomeren *(L)*-Kagan- Br_2 -Komplexes erfolgt analog, beruht jedoch auf dem Startmaterial (-)-Menthol.

Ein alternativer Ansatz zur Synthese des Kagan-Komplexes ist ebenfalls bekannt.^[253] Dabei wird das (+)-Menthol durch Jones-Oxidation^[683] in das entsprechende Menthon überführt. Anschließend wird das Keton durch Einsatz von (*L*)-Selektrid enantioselektiv reduziert, sodass (-)-Neomenthol erhalten werden kann. Danach ist die Synthese identisch zu der oben beschriebenen. Ein großer Nachteil dieser alternativen Synthese des Neomenthols ist die Verwendung des giftigen Chromtrioxids während der Jones-Oxidation sowie der Einsatz des vergleichsweise teuren (*L*)-Selektrids. Beide Probleme können durch die Mitsunobu-Inversion umgangen werden, da in dieser ausschließlich kostengünstige und deutlich weniger schädliche Reagenzien verwendet werden. Zwar ist bei der Verwendung von DIAD ebenfalls Vorsicht walten zu lassen, dennoch ist das Reagenz Cr^{VI} -Verbindungen vorzuziehen. Zudem lässt sich die Mitsunobu-Inversion unter Normalbedingungen durchführen und ist nicht auf eine Schutzgasatmosphäre angewiesen.



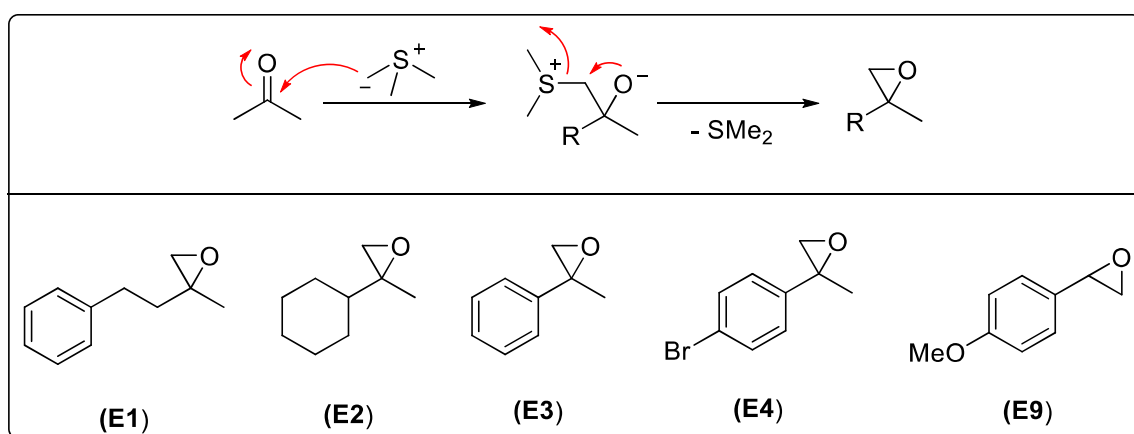
Schema 53: Reaktionssequenz zur Synthese des *(D)*-Kagan- Br_2 -Komplexes.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die sauerstoff- und feuchtigkeitsstabilen Titanocene entweder kommerziell erhältlich sind oder über eine etablierte Reaktionssequenz synthetisiert werden können. Die Synthese des Chromhydridkomplexes ist hingegen anspruchsvoller und

bedarf einer lückenlosen Arbeit unter Schutzgasatmosphäre. Dabei ist gleichzeitig eine besondere Lagerung essentiell, da sich der Cr-Komplex bei Raumtemperatur und bei Kontakt mit Sauerstoff zersetzt. Dennoch können alle Katalysatoren, die für die kooperative Katalyse benötigt werden, aus kommerziell erhältlichen Startmaterialien synthetisiert werden.

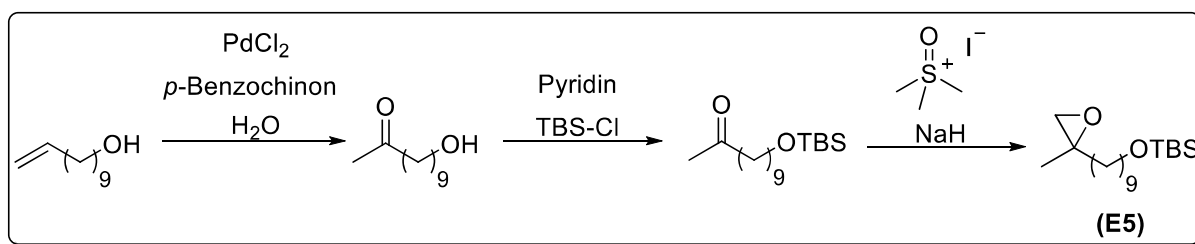
2.8.2 Substratsynthese

Die *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung^[684–686] zählt zu den vielseitigsten Methoden zur Synthese von strukturell vielfältigen Oxiranen. Epoxide **(E1)** – **(E4)** und **(E9)** lassen sich durch dieses Verfahren zuverlässig aus kommerziell erhältlichen Ketonen bzw. Aldehyden in einem einzigen Reaktionsschritt herstellen. Dabei wird durch Reaktion von Trimethylsulfoxoniumiodid bzw. Trimethylsulfoniumiodid und Natriumhydrid im ersten Schritt ein Schwefelylid gebildet, welches anschließend nukleophil an das Carbonylzentrum des Ketons angreift. Die negative Ladung wird dabei auf das Sauerstoffatom übertragen, wodurch das Epoxid unter Abspaltung von SMe_2 gebildet werden kann. Der Mechanismus wird verkürzt in **Schema 54** beschrieben.^[687]

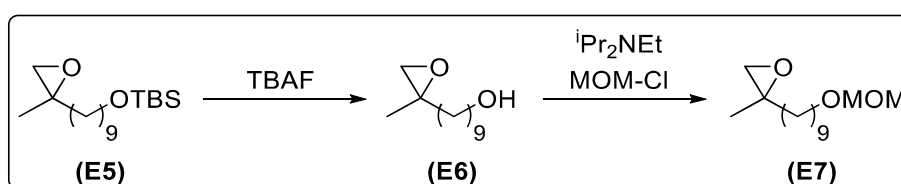


Schema 54: Mechanismus der *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung zur Synthese der Epoxide **(E1)** – **(E4)** und **(E9)**.^[687]

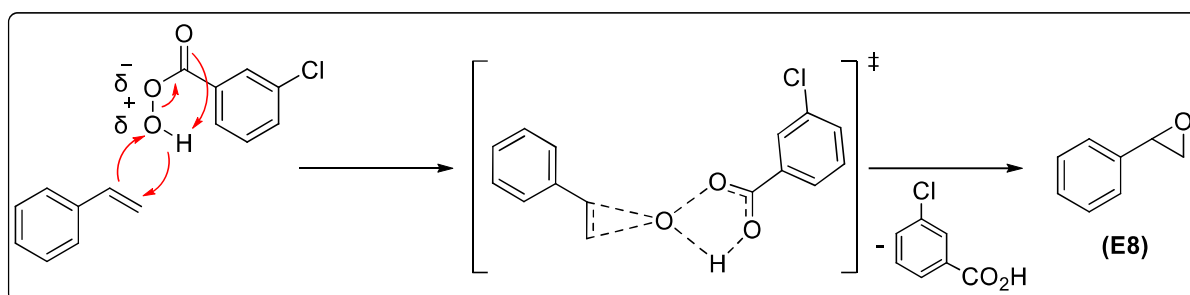
Auch in der Synthese der Epoxide **(E5)** – **(E7)** ist die *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung involviert, jedoch kann das entsprechende Keton nicht erworben werden. Dieses muss über eine Sequenz bewährter Reaktionen synthetisiert werden. Zu Beginn der Reaktionssequenz wird 10-Undecenol mittels *Wacker-Oxidation*^[688, 689] in ein Keton überführt. Bevor dieses epoxidiert werden kann, muss die freie Hydroxygruppe maskiert werden. Hierzu eignet sich vor allem eine TBS-Schutzgruppe, da diese unter *Corey-Chaykovsky*-Bedingungen toleriert wird, gleichzeitig aber unter milden Bedingungen abgespalten werden kann.^[637] Das daraus resultierende Keton kann problemlos epoxidiert werden, wodurch **(E5)** entsteht. **Schema 55** verdeutlicht dies.


Schema 55: Reaktionssequenz zur Synthese von **(E5)**.

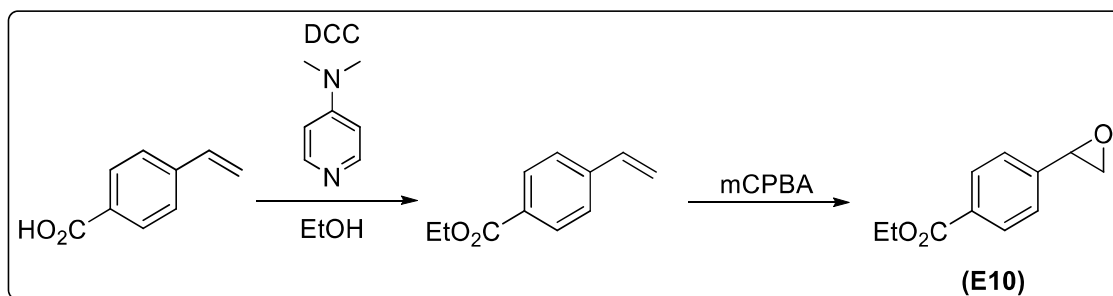
Ausgehend von **(E5)** kann **(E6)** durch Entfernung der Schutzgruppe mittels TBAF hergestellt werden. Die anschließende Schützung von **(E6)** durch MOM-Cl führt zu Generierung von **(E7)**, wie in **Schema 56** gezeigt wird.


Schema 56: Synthese von **(E6)** und **(E7)**.

Die Synthese der Substrate **(E8)**, **(E10)**, **(E12)** und **(E13)** erfolgt durch eine *Prileschajew*-Epoxidierung, bei der Olefine mit Peroxycarbonsäuren zu den entsprechenden Oxiranen umgesetzt werden. In den meisten Fällen wird *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) als Persäure eingesetzt, da diese unter Normalbedingungen stabil ist und sich in den meisten organischen Lösungsmitteln löst. Persäuren tendieren dazu einen hohen Polarisierungsgrad anzunehmen, wodurch sich ein elektrophiles Sauerstoffzentrum bildet, das an Olefine addieren kann. Dies geschieht über einen Übergangszustand, der als „Butterfly-Mechanismus“ bekannt ist.^[690] In diesem wird neben der Übertragung des Sauerstoffs auch ein Proton intramolekular verschoben, sodass **(E8)** aus Styrol gebildet wird und *meta*-Chlorbenzoesäure als Nebenprodukt entsteht. **Schema 57** zeigt einen postulierten Mechanismus, der jedoch genau wie verschiedene andere Vorschläge zum Reaktionsablauf bisher nicht vollständig belegt werden kann.^[691]

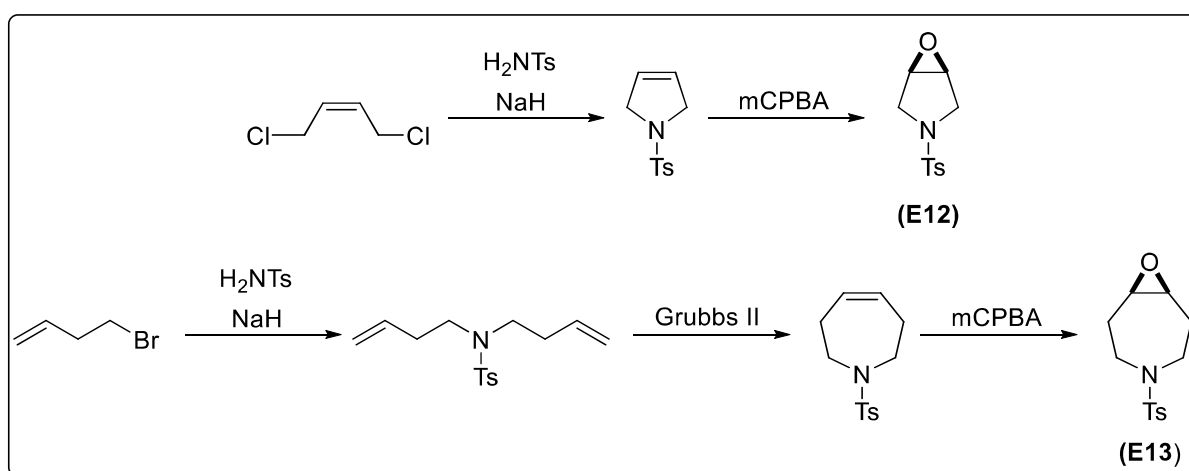

Schema 57: Postulierter Mechanismus der *Prileschajew*-Epoxidierung.^[690]

Es ist lediglich Styrol zur Synthese von **(E8)** kommerziell erhältlich. Die übrigen Olefine müssen über kurze Syntheserouten hergestellt werden. 4-Vinylbenzoesäure lässt sich durch *Steglich*-Reaktion in Anwesenheit von *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 4-(Dimethylamino)pyridin und Ethanol verestern.^[692] Eine anschließende *Prileschajew*-Epoxidierung führt zur Synthese von **(E10)**, wie in **Schema 58** beschrieben wird.



Schema 58: Synthese von **(E10)**.

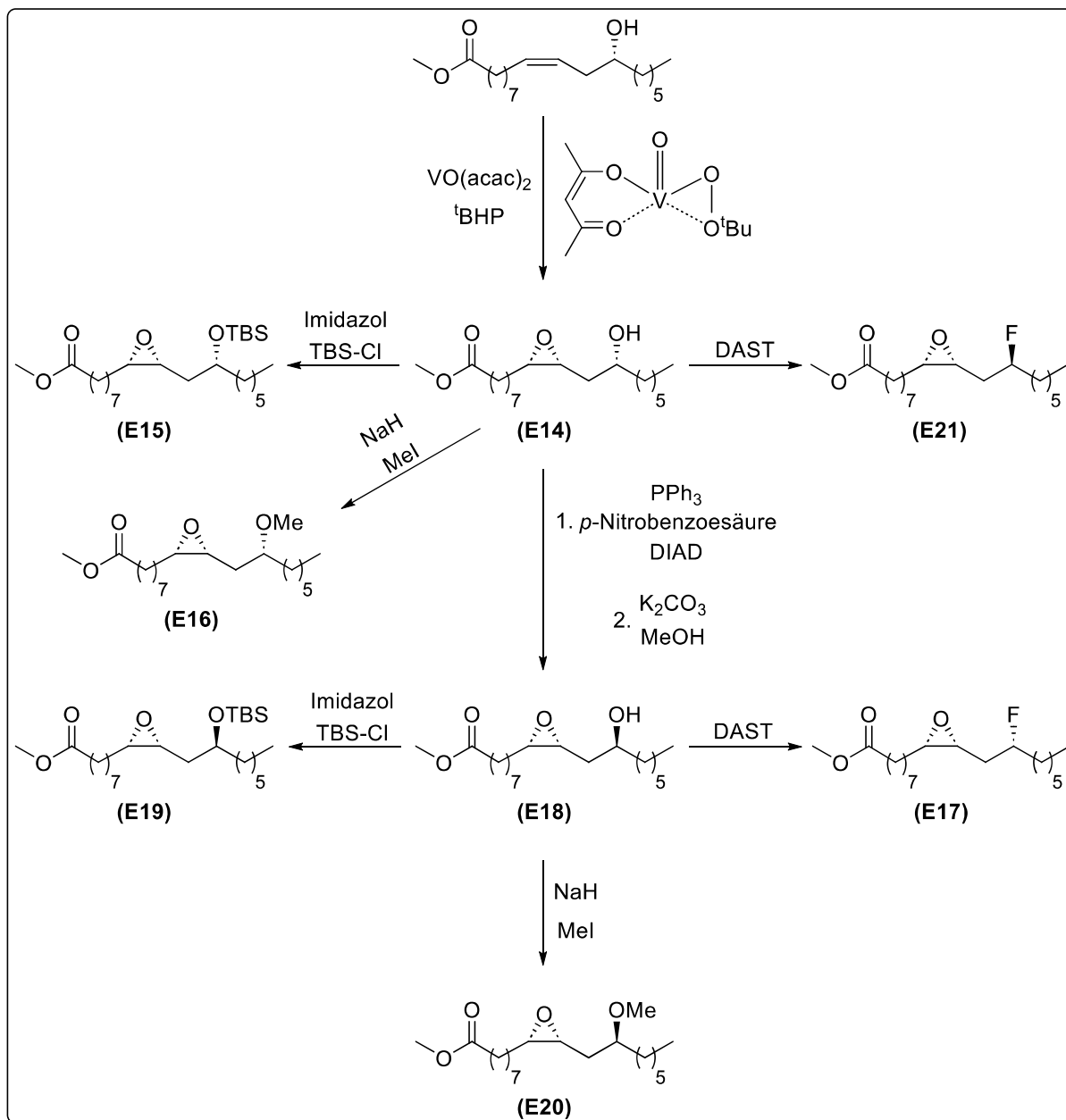
Die Synthese der beiden *meso*-Epoxide **(E12)** und **(E13)** beruht auf der Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäureamid, welches eine zweifache Substitutionsreaktion mit (*Z*)-1,4-Dichlor-2-buten bzw. 4-Brombuten eingeht. Wie in **Schema 59** gezeigt, entsteht dabei direkt das ungesättigte 2,5-Dihydropyrrol, welches durch anschließende Epoxidierung in **(E12)** überführt werden kann. Die Synthese des Epoxids **(E13)** verläuft dahingegen über eine azyklische Dien-Zwischenstufe. Aus dieser wird mittels Ringschluss-Metathese unter Einsatz des *Grubbs* II-Katalysators^[23] das 2,3,6,7-Tetrahydro-1*H*-azepin generiert, welches im nächsten Schritt unter *Prileschajew*-Bedingungen epoxidiert wird. Während diese beiden Substrate vergleichsweise aufwendig hergestellt werden müssen, kann 1,2-Epoxydodecan (**E11**) kostengünstig erworben werden.



Schema 59: Synthese der Epoxide **(E12)** und **(E13)**.

Regiodivergente Epoxidöffnungen können durch das kooperative Ti/Cr-System ausgehend von zwei verschiedenen Substrattypen realisiert werden. Auf Basis des enantiomerenrein erhältlichen (*R*)-Ricinolsäuremethylesters kann **(E14)** durch *syn*-selektive Epoxidierung, die durch den VO(acac)₂-Komplex in Anwesenheit von ¹BHP vermittelt wird, diastereomerenrein erhalten werden.^[516, 517] Die Reaktionsmischung ist dabei äußerst vielschichtig und besteht aus verschiedenen V-Komplexen. Durch kinetische Studien konnten jedoch die plausibelsten Epoxidierungskomplexe identifiziert werden, wodurch sich mögliche Mechanismen postulieren lassen.^[693] Bei diesen wird im ersten Schritt ein VO(acac)(OO^tBu)-Komplex durch irreversiblen Ligandenaustausch zwischen dem V-Katalysator und dem Oxidationsmittel ¹BHP gebildet, wie **Schema 60** verkürzt zeigt. Anschließend sind verschiedene Epoxidierungsmechanismen denkbar, bei denen sich ein konzertierter, *Sharpless*-ähnlicher Verlauf^[694] als wahrscheinlich entpuppt hat. Jedoch kann keiner dieser Mechanismen einwandfrei belegt werden.^[695] Daher soll lediglich erwähnt werden, dass sich die Hydroxygruppe des (*R*)-Ricinolsäuremethylesters als idealer Koordinationspunkt für den aktiven Epoxidierungskatalysator eignet, sodass das Olefin ausschließlich zum *syn*-Produkt epoxidiert werden kann, während das *anti*-Produkt aus sterischen Gründen nicht zugänglich ist.

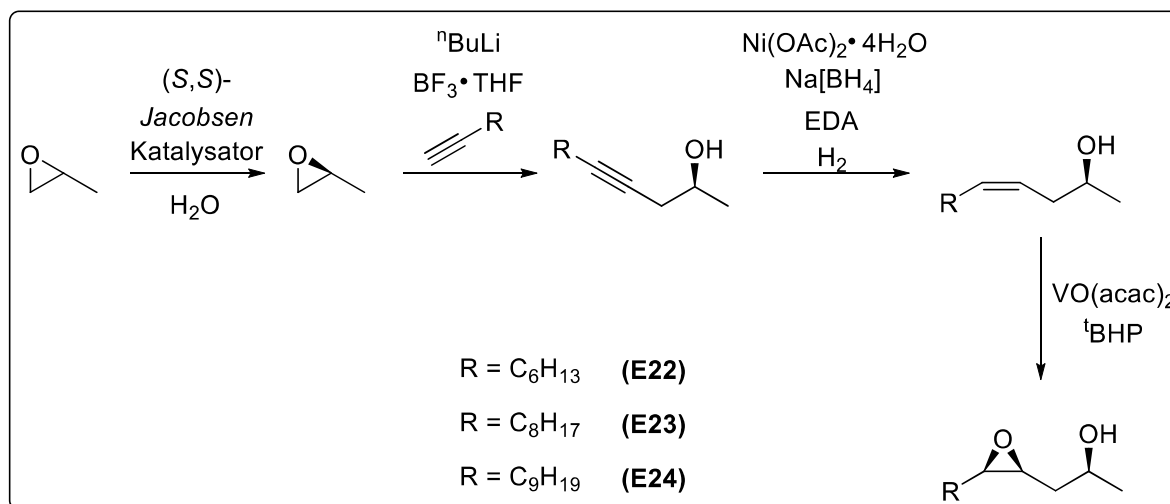
(E14) eignet sich als idealer Ausgangspunkt für die Synthese eines breiten Spektrums an Substraten, die durch Funktionalisierungen der Hydroxygruppe erhalten werden können. Die Schützung der Hydroxyfunktion mit einer TBS-Gruppe oder Maskierung als Methoxygruppe resultiert in der Bildung von **(E15)** bzw. **(E16)**. Andererseits lässt sich **(E21)** durch Reaktion von **(E14)** mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST)^[696, 697] herstellen. Dabei wird das Stereozentrum der Hydroxygruppe als Folge einer nukleophilen Substitution invertiert. Durch *Mitsunobu*-Inversion lässt sich **(E14)** in **(E18)** überführen. Dabei kann die Stereoinformation der Hydroxygruppe in Gegenwart von PPh₃, Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD) und *para*-Nitrobenzoesäure vollständig umgekehrt werden. Zuerst wird die Hydroxygruppe durch Triphenylphosphan und DIAD aktiviert, sodass im Anschluss eine S_N2-Reaktion des Alkohols mit *para*-Nitrobenzoesäure erfolgen kann. Anschließend kann der invertierte Alkohol durch Esterhydrolyse unter basischen Bedingungen freigesetzt werden.^[680–682] **(E18)** kann erneut als Startpunkt für die Synthese weiterer REO-Substrate verwendet werden. Die TBS-Schützung der Hydroxyfunktion oder eine Maskierung als Methoxygruppe resultiert in der Bildung von **(E19)** bzw. **(E20)**, während eine Reaktion mit DAST zur Synthese von **(E17)** führt.



Schema 60: Synthese der REO-Substrate auf Basis des (*R*)-Ricinolsäuremethylesters.

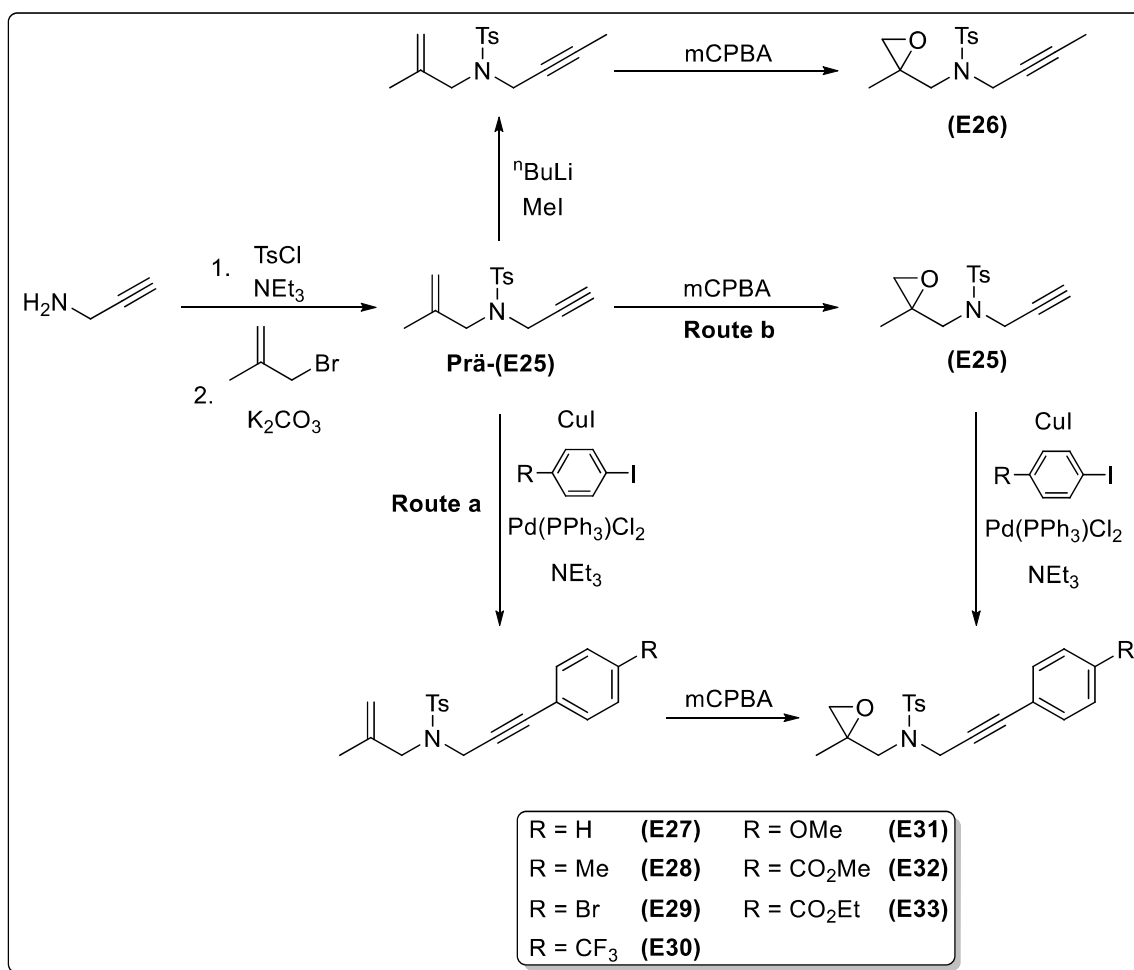
Die Synthese des alternativen REO-Substrats wurde bereits kurz in Kapitel 1.4.3 erläutert und wird hier erneut aufgegriffen. Durch hydrolytische kinetische Racematspaltung (HKR) des 2-Methyloxirans wird das enantiomerenreine (*S*)-2-Methyloxiran erhalten.^[511–513] Dabei wird die Selektivität der Reaktion durch den oligomeren (*S,S*)-Salen-Co^{III}-*Jacobsen*-Katalysator^[698] bestimmt, während der maximale Umsatz des schneller reagierenden Enantiomers durch die Zugabe von Wasser (0.52 – 0.60 Äq.) gesteuert werden kann. Das schneller reagierende (*R*)-Enantiomer des Propenoxids wird dabei in ein Diol überführt, welches leicht vom (*S*)-2-Methyloxiran abgetrennt werden kann. Eine anschließende Alkinaddition an das optisch reine Epoxid führt zur Synthese eines Homopropargylalkohols. Hierbei wird das Alkin zuerst deprotoniert. Der BF₃·THF-Komplex dient lediglich zur Aktivierung des enantiomerenreinen

Propenoxids. Der Homopropargylalkohol wird dann durch (Z)-selektive Hydrierung in den entsprechenden Homoallylalkohol überführt.^[514, 515] Hierbei wird kolloidales P-2 Nickel durch die Reduktion von Ni(OAc)₂ mit Na[BH₄] generiert, welches anschließend mit Ethylendiamin vergiftet wird. Dadurch wird die Reduktion auf der Stufe des Alkens gestoppt. Eine VO(acac)₂-katalysierte Epoxidierung resultiert schließlich in der Generierung der diastereomerenreinen Epoxide (**E22**) – (**E24**), deren Hydroxyfunktion erneut nach Belieben funktionalisiert werden kann.^[516, 517] **Schema 61** hebt dies hervor.



Schema 61: Synthese des alternativen REO-Substrats.

Die Synthese der Zyklisierungssubstrate beginnt mit zwei nukleophilen Substitutionen, wobei zuerst *N*-Propargylamin Ts-geschützt wird. Das erhaltene *N*-Propargyl-*para*-toluolsulfonamid wird anschließend im basischen Milieu mit 3-Brom-2-methylpropen versetzt, sodass **Prä-(E25)** isoliert werden kann. Wie **Schema 62** hervorhebt, kann (**E25**) durch *Prileschajew*-Epoxidierung aus diesem Vorläufer synthetisiert werden. Gleichzeitig besteht aber auch die Möglichkeit, das terminale Alkin zu methylieren, sodass der olefinische Vorläufer von (**E26**) erzeugt werden kann. Auch dabei führt eine anschließende *Prileschajew*-Epoxidierung zur Generierung des Epoxids (**E26**). Ausgehend von (**E25**) bzw. **Prä-(E25)** lassen sich alle weiteren Substrate der Zyklisierungsreaktionen herstellen. Eine *Sonogashira*-Kupplung^[699] von **Prä-(E25)** mit einem *para*-substituierten Iodbenzol führt nach anschließender *Prileschajew*-Epoxidierung (**Route a**) zur Synthese der Epoxide (**E27**) – (**E33**). Alternativ kann diese Pd-katalysierte Kreuzkupplung direkt mit (**E25**) vollzogen werden (**Route b**), was ebenfalls zur Herstellung der Zyklisierungssubstrate führt. Insgesamt liefert **Route b** bessere Ausbeuten, sodass diese bevorzugt verwendet wurde. Jedoch muss bei der Planung der Synthesestrategie berücksichtigt werden, dass **Prä-(E25)** eine variabelere Funktionalisierung erlaubt. Die Synthese von (**E26**) ist beispielsweise nicht aus (**E25**) möglich.



Schema 62: Synthese der Epoxide (**E25**) – (**E33**).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass nur wenige Substrate direkt erworben werden können. Allerdings ist die Synthese der Epoxide in den meisten Fällen sehr kurz und beruht auf zuverlässigen Schlüsselschritten. Häufig bieten einzelne Substrate, wie z.B. (**E14**), (**E18**) oder (**E25**), die Möglichkeit, auf verschiedenste Weise funktionalisiert zu werden, sodass schnell eine große Bandbreite an Epoxiden hergestellt werden kann. Alle Verbindungen, die den Ausgangspunkt der jeweiligen Syntheseroute bilden, können kostengünstig und in großen Mengen erworben werden. Dieser unkomplizierte Zugang zu verschiedenen Substraten erhöht die Attraktivität des kooperativen Ti/Cr-Systems umso mehr.

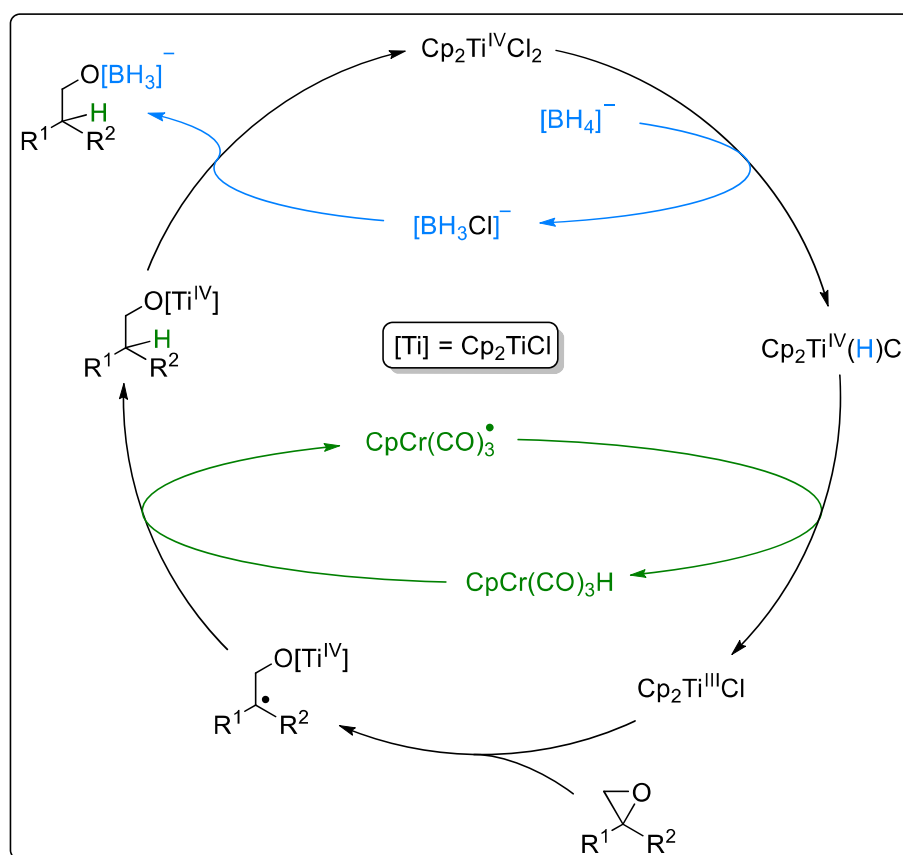
2.9 Zusammenfassung und Ausblick

2.9.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein kooperatives Katalysesystem vorgestellt, welches die Vorteile der Ti^{III}-katalysierten Epoxidöffnung mit denen des CpCr(CO)₃H-vermittelten H-Atom-Transfers vereint. Während sich die Pionierarbeiten von *Gansäuer* und *Norton*^[289] auf die reduktive Öffnung von Epoxiden zur atomökonomischen Synthese von *anti-Markovnikov-*

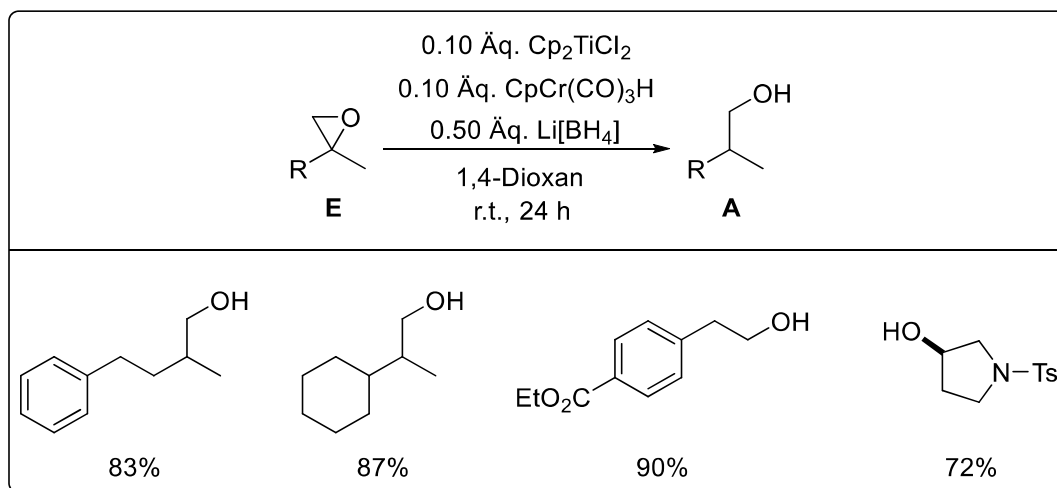
Alkoholen beschränken, kann ein alternatives System beschrieben werden, das gleichzeitig regiodivergente Reaktionen und Zyklisierungen ermöglicht. Grundvoraussetzung für diese Erweiterung der Reaktionsvielfalt ist die Etablierung von milden Reaktionsbedingungen. Die größte Aufmerksamkeit bei der Entwicklung eines neues Ti/Cr-Katalysesystems wird jedoch der Substitution des hochentzündlichen H_2 -Gases durch alternative H-Atom-Donoren gewidmet.^[623]

Zunächst wurde die Verwendung von $\text{Na}[\text{BH}_4]$ als H_2 -Ersatz im kooperativen Ti/Cr-System zur reduktiven Epoxidöffnung untersucht, wodurch bereits in ersten Untersuchungen vielversprechende Ergebnisse erhalten werden konnten. Gestützt durch quantenchemische Rechnungen konnte ein einzigartiger Katalyseglobus postuliert werden, der weit über die Forschung von *Gansäuer* und *Norton* hinausgeht und sich durch einen vollkommen unterschiedlichen Reaktionsverlauf auszeichnet. In diesem wird das Borhydrid verwendet, um die beiden Katalysatoren Cp_2TiCl und $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ zu bilden, indem ein Hydridion sequenziell als Elektron und H-Atom übertragen wird. Hierdurch kann der hydridische Charakter des Borhydrids vollständig unterdrückt werden und es lässt sich belegen, dass dessen typische Reaktivität von einem nukleophilen Hydriddonor auf einzigartige Weise zu einem H-Atom- und Elektrondonor umprogrammiert werden kann.^[623]



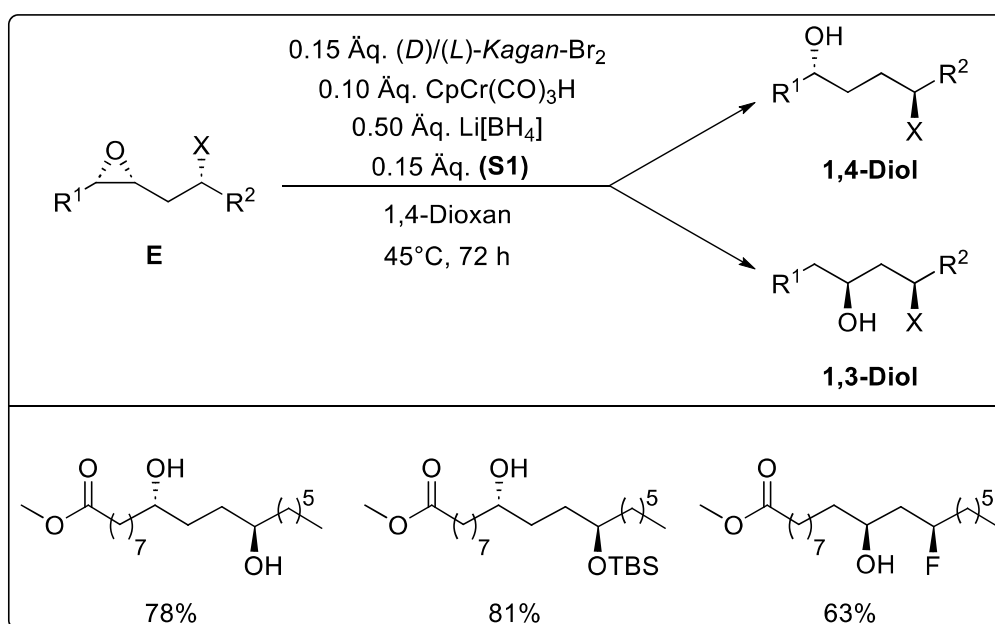
Um einen möglichst selektiven Reaktionsverlauf bei vollständigem Umsatz zu gewährleisten, wurden die Reaktionsbedingungen zunächst durch verschiedene Modifikationen optimiert. Bei diesem Feintuning des Reaktionsnetzwerkes wurde unter anderem die Effizienz verschiedener Titanocen-katalysatoren und diverser Borhydride untersucht. Zudem wurde der Einfluss der Reaktionszeit, des Lösungsmittels und der Temperatur gemessen. Zusätzlich wurde untersucht, ob stabilisierende Additive die Effizienz der eingesetzten Titanocene verbessern und ob Änderungen der Katalysatorbeladung das System beeinflussen.

Die beachtlichsten Ergebnisse konnten durch einen Lösungsmittelwechsel vom standardmäßig verwendeten THF zu 1,4-Dioxan bei Verwendung von $\text{Li}[\text{BH}_4]$ beobachtet werden. Dieses System zeichnet sich durch einen äußerst selektiven Reaktionsverlauf aus, bei dem ausschließlich das gewünschte *anti*-Markovnikov-Produkt gebildet wird und die Generierung des Allylalkohols bzw. *Markovnikov*-Alkohols vollständig unterdrückt werden kann. Insgesamt lässt sich das System auf ein breites Spektrum monosubstituierter, 1,1-disubstituierter und 1,2-disubstituierter Epoxide anwenden und verläuft in den meisten Fällen unter vollständigem Umsatz. Dabei können sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Zudem zeichnet sich das System durch milde Reaktionsbedingungen und durch eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus. Im Vergleich zum Vorläufermodell der Ti/Cr-katalysierten Epoxidöffnung kann nicht nur hochentzündlicher Wasserstoff ersetzt, sondern auch die Temperatur verringert, die Reaktionszeit verkürzt und die Ausbeuten signifikant erhöht werden. Im Folgenden wird nur eine kleine Auswahl an Produkten gezeigt.^[623]

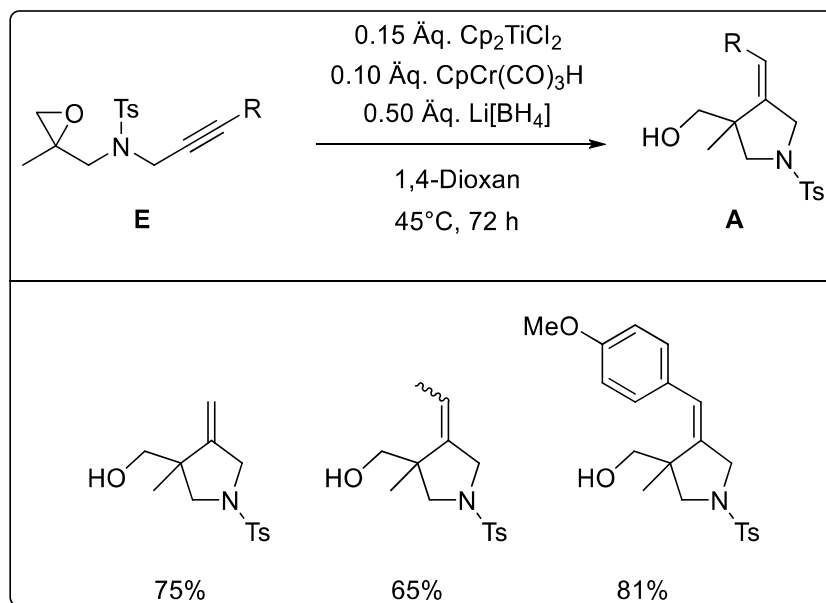


Anschließend wurde untersucht, ob sich das kooperative Ti/Cr-System prinzipiell auch auf REOs übertragen und sich die beschränkte Reaktionsvielfalt des ursprünglichen Systems somit erweitern lässt. Für diesen Reaktionstyp kann jedoch nicht der achirale Cp_2TiCl_2 -Komplex verwendet werden, sondern es bedarf eines enantiomerenreinen Titanocens. Bei Verwendung des *Kagan*-Komplexes, der sich in bisherigen REO-Vorschriften als idealer

Katalysator erwiesen hat, konnte auch nach 72 h nur ein geringer Umsatz gemessen werden, sodass weitere Modifikationen des Systems notwendig waren.^[254] Hierbei wurde der Einfluss der anionischen Titanocenliganden, verschiedener Borhydride, der Temperatur und der Katalysatorbeladung auf die Öffnung verschiedener Substrate untersucht. Die vielversprechendsten Ergebnisse konnten in Gegenwart von Sulfonamiden erzielt werden. Diese maßgeschneiderten Anionrezeptoren zeichnen sich durch zwei entscheidende Effekte aus. Einerseits ermöglichen sie die Abstraktion von Halogeniden, sodass die Reduktion der Ti^{IV} -Spezies erleichtert wird. Andererseits können diese Additive einen *Resting State* mit der aktiven Ti^{III} -Spezies bilden, wodurch Nebenreaktionen unterdrückt werden können.^[639] Insgesamt kann durch diese Anpassung eine Vielzahl an Diolen in guten Ausbeuten isoliert und die Durchführbarkeit von enantioselektiven Ti/Cr-Katalysen belegt werden. Dabei werden sowohl freie Hydroxygruppen als auch Silylschutzgruppen toleriert, sodass sich durch ein einziges Katalysesystem freie Diole und monogeschützte Produkte ohne Verwendung toxischer Additive herstellen lassen. Insbesondere letztere sind äußerst attraktive Synthesziele und über andere Methoden nur äußerst umständlich oder nicht selektiv herstellbar.^[269] Hierdurch können alle Vorteile bisheriger REO-Systeme vereint werden. Neben attraktiven Strukturmotiven, die in vielen bedeutenden Naturstoffen vorhanden sind, kann durch den Zugang zu diesem Reaktionstyp zudem ein weiterer mechanistischer Aspekt hervorgehoben werden. Da alle Diole diastereomeren- und regioisomerenrein erhalten werden, kann ein alternativer Reaktionspfad über eine *Meinwald*-Umlagerung ausgeschlossen werden.^[662] Gleichzeitig hebt sich das System hierdurch bereits von den Pionierarbeiten ab, da die Realisierung einer REO unter ursprünglichen Reaktionsbedingungen nicht denkbar ist. Im Folgenden sollen einige Beispiele der enantiomerenreinen Produkte gezeigt werden.^[623]



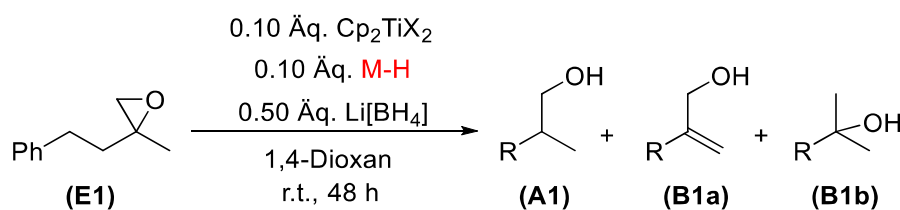
Ein weiteres attraktives Ziel ist die Knüpfung von C-C-Bindungen, die den Grundbaustein aller organischer Verbindungen darstellen.^[671] Auch diese können mittels kooperativem Ti/Cr-System aufgebaut werden. 5-*exo*-Zyklisierungen, die zur Synthese von Pyrrolidinen führen, sind wiederum auf keinen enantiomerenreinen Katalysator angewiesen, wodurch erneut auf den aktiven Cp₂TiCl-Komplex zurückgegriffen wurde. Zudem kann auf die Verwendung von Sulfonamiden verzichtet werden. Insgesamt lässt sich eine Vielzahl an Pyrrolidinen mit guten Ausbeuten synthetisieren. Eine kleine Auswahl wird erneut gezeigt.



Erstaunlicherweise können keinerlei Nebenreaktionen beobachtet werden. Folglich wird die radikalische Spezies, die nach reduktiver Epoxidöffnung entsteht, nicht frühzeitig abgefangen. Gleichzeitig lässt sich belegen, dass CpCr(CO)₃H nicht mit der Alkylgruppe des Substrats reagiert. Arylsubstituierte Radikale werden mit perfekter Diastereoselektivität reduziert. Diese beruht auf einer verstärkten sterischen Wechselwirkung zwischen Arylsubstituent und H-Atom-Donor.^[623] Kleinere Alkylsubstituenten führen zu einem Diastereomergemisch, welches sich durch *Crabtree*-Hydrierung diastereoselektiv in ein einziges Produkt umwandeln lässt.^[41] Auch dabei kann der Zugang zu attraktiven Strukturmotiven eröffnet werden, wodurch sich das neue Ti/Cr-System erneut von Katalysen abhebt, deren Funktion auf die einfache Reduktion von Epoxiden beschränkt ist. Durch das Katalysesystem kann der Einsatz stöchiometrischer, toxischer Reagenzien vermieden werden, indem diese durch Katalysatoren ersetzt werden. Daher stimmt das System weitgehend mit den Anforderungen der *Grünen Chemie* überein und ermöglicht nachhaltigere, aber ebenso effiziente Synthesen.

2.9.2 Ausblick

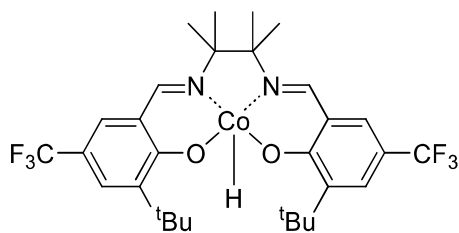
Die Sauerstoff- und Temperaturempfindlichkeit des $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ -Komplexes schränkt das Leistungsvermögen der Ti/Cr-Katalyse nicht ein, jedoch ist die Lagerung des Katalysators im Kühlschrank einer Glovebox unumgänglich. Daher ist die Etablierung eines alternativen Metallhydrids, das den Chromkatalysator ersetzen kann, ohne dabei die Effizienz des Systems zu schmälern, ein attraktives Ziel. Erste vielversprechende Untersuchungen konnten belegen, dass sich die beiden W-Komplexe $\text{TpW}(\text{CO})_3\text{H}$ und $\text{Tp}'\text{W}(\text{CO})_3\text{H}$, die ähnliche chemische Eigenschaften wie der Chromhydridkomplex aufweisen, prinzipiell für dieses Vorhaben eignen.^[700–702] Bei diesen präparativ einfach herstellbaren Komplexen, die im Vergleich zu $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ deutlich weniger sauerstoff- und temperaturempfindlich sind, wird anstelle des Cyclopentadienylliganden der Trispyrazolylborat- (Tp) bzw. Tris(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-borat-Ligand (Tp') verwendet. Der Einsatz des zweiten Komplexes führt bei sonst gleichbleibenden Bedingungen zwar nicht zu Idealergebnissen (Eintrag 1), jedoch stellen diese Untersuchungen bereits zweifelsfrei ein Fundament für weitere Optimierungsversuche dar. Diese werden derzeit durchgeführt.



Eintrag	Metallhydrid	Umsatz [%] ^b	Verhältnis ^b		
			(A1)	(B1a)	(B1b)
1	$\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$	94	>99	<1	/
2 ^a	$\text{Tp}'\text{W}(\text{CO})_3\text{H}$	54	93	7	/

a: durchgeführt von *Shizgal*; b: bestimmt durch Analyse der ^1H -Spektren des Rohprodukts.

Alternativ ist auch vorstellbar, dass Cobalthydride den Chromkatalysator ersetzen können. *Lin* konnte bereits nachweisen, dass sich diese Komplexe durch Abstraktion von H-Atomen aus β -Titanoxyradikalen bilden.^[679] Daher ist auch denkbar, dass sich diese Reaktivität umkehren lässt und eine Co-H-Spezies verwendet werden kann, um Radikale zu reduzieren. Derzeit werden Untersuchungen durchgeführt, die der Synthese eines H-Atom-Transferkatalysators auf Cobaltbasis dienen. Die Struktur eines möglichen Kandidaten wird im Folgenden abgebildet.

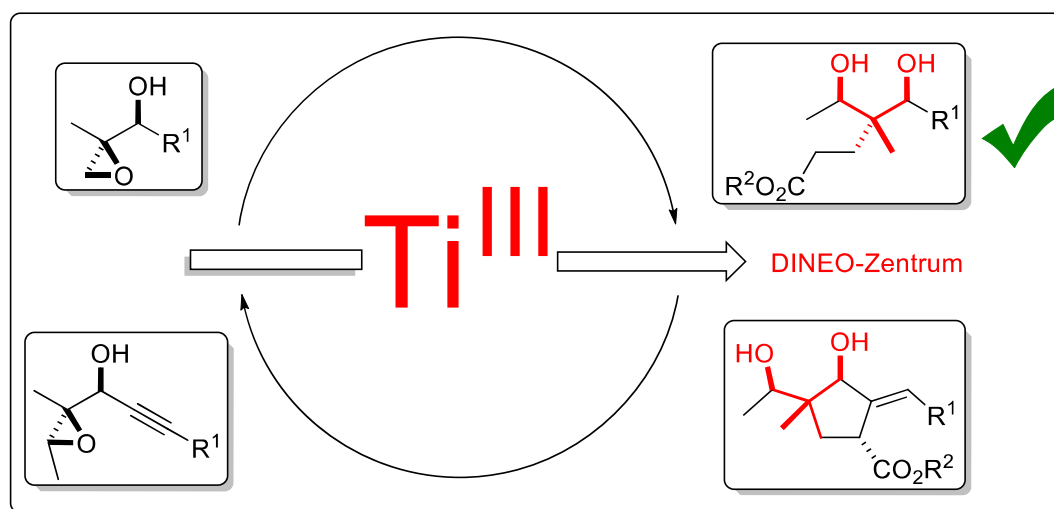


Auch wenn sich durch das neue Ti/Cr-System bereits viele Makel ursprünglicher Ansätze beseitigen lassen, sind Forschungen auf dem Gebiet der kooperativen Katalyse noch nicht abgeschlossen. Idealerweise können durch tieferegehende Untersuchungen auch Arylierungen oder Acetalisierungen realisiert werden.

3 Synthese von 1,3-Diol-integrierten Neopentylzentren

3.1 Motivation und Zielsetzung

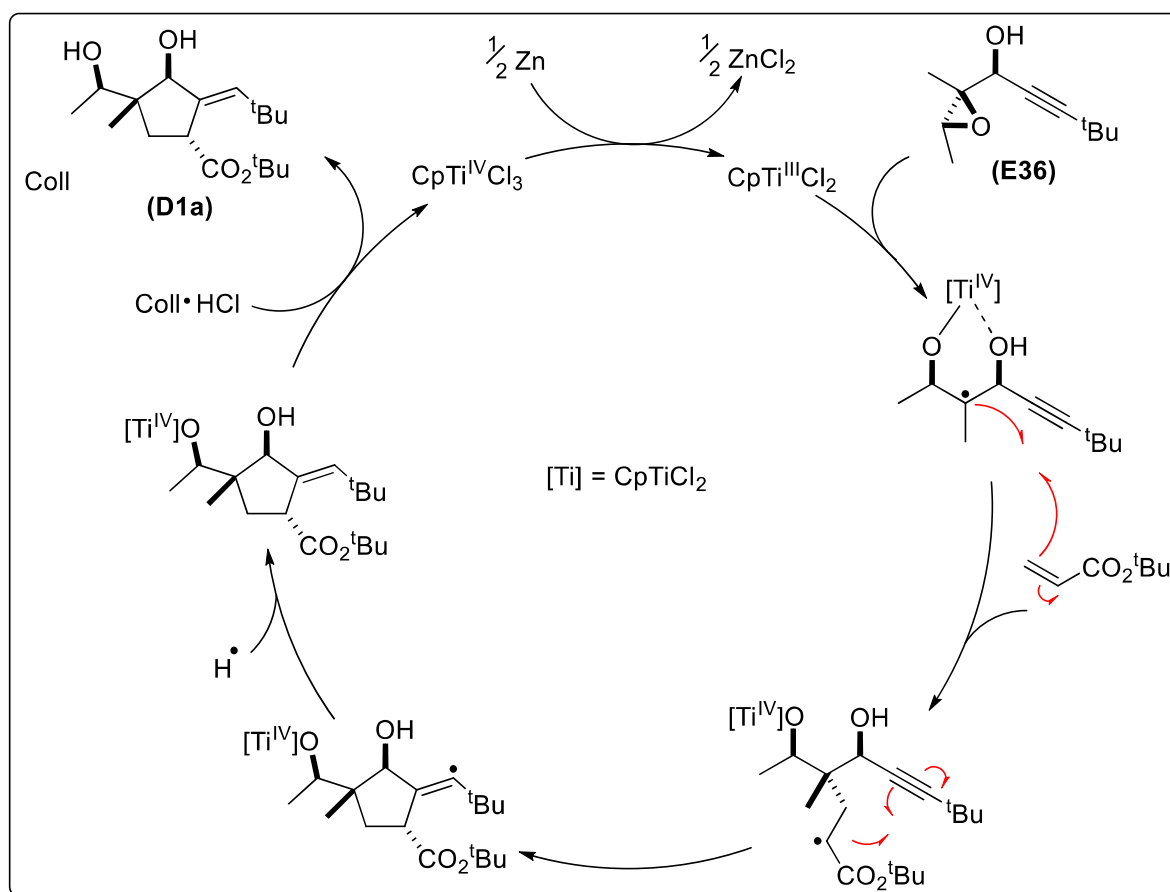
Im zweiten Teil dieser Arbeit soll ein Ti^{III} -katalysiertes System zur Synthese pharmazeutisch interessanter DINEO-Zentren beschrieben werden. Trotz verschiedener Ansätze^[703–715] zur Herstellung eines solchen quartären Kohlenstoffzentrums im chemischen Labor existiert keine universell anwendbare Methode, die eine selektive Generierung dieser Molekülklasse ermöglicht. Zudem ist die *in vivo* Synthese der *gem*-Dimethylgruppe nur für wenige Naturstoffe aufgeklärt,^[716, 717] obwohl das Strukturmotiv in diesen häufig vorhanden ist. Auf Basis der Pionierarbeiten von *Richrath*, der sich an einer Ti^{III} -katalysierten *Giese*-Reaktion^[718–721] orientierte, um azyklische DINEO-Zentren herzustellen, soll die Synthese zyklischer Produkte nach ermöglicht werden.^[722] Dazu werden ebenfalls radikalische Intermediate genutzt, die an diverse Acrylate addieren. Anschließend wird das entstehende Radikal aber nicht abgefangen, sondern für eine Zyklisierungsreaktion genutzt. Dazu ist die Synthese von Substraten notwendig, die einen Radikalakzeptor enthalten. Im Vergleich zu *Richraths* Epoxiden (oberer Teil der Abbildung) muss daher beispielsweise eine Alkylgruppe eingeführt werden, wodurch zunächst eine neue Substratsynthese entwickelt werden muss.



Es wird eine vollkommen neue Reaktionssequenz vorgestellt, die den Zugang zu quartären Kohlenstoffzentren durch eine katalytische C-C-Bindungsknüpfung ermöglicht. Daher wird vorerst ein System entwickelt, das solche diastereomerenreinen DINEO-Zentren zuverlässig generiert, ohne sofort größten Wert auf die Implementierung möglichst nachhaltiger Reaktionsbedingungen zu legen. Anschließend wird nach gleicher Methode die Herstellung enantiomerenreiner DINEO-Zyklen untersucht, um die Attraktivität des Katalysesystems zu erhöhen und den Zugang zu pharmazeutisch bedeutenden Verbindungen zu ermöglichen.

3.2 Mechanismus der Ti^{III}-katalysierten Giese-Reaktion

Der Mechanismus in **Schema 63** wird stellvertretend anhand der Umsetzung von Epoxid (**E36**) in Gegenwart von ^tButylacrylat, Zink und Collidinhydrochlorid beschrieben. Dabei beginnt die Reaktionssequenz mit der klassischen Reduktion des Ti^{IV}-Präkatalysators durch Zink. Anschließend ist der katalytisch aktive Elektron-Transferkatalysator CpTiCl₂ fähig, Epoxid (**E36**) regioselektiv zu öffnen. Dabei wird, wie bereits in verschiedenen katalytischen Ansätzen beschrieben, selektiv das höher substituierte β-Titanoxyradikal gebildet. Die anschließende Radikaltranslokation besteht aus einer Addition des Radikals an das flüchtige ^tButylacrylat. Daraufhin wird das Radikal durch die Alkylgruppe des Substrats abgefangen, wodurch sich ein zyklisches Intermediat als Folge eines 5-exo-Ringschlusses bildet. Nach Absättigung der radikalischen Spezies kann die Ti-O-σ-Bindung in Anwesenheit der Brønsted-Säure Collidinhydrochlorid protoniert und (**D1a**) freigesetzt werden. Gleichzeitig wird hierbei der CpTiCl₃-Komplex regeneriert, wodurch der katalytische Zyklus geschlossen werden kann.^[543]



Schema 63: Postulierter Mechanismus der Ti^{III}-katalysierten Giese-Reaktion.^[220]

Durch solche Sequenzen können mehrere C-C-Bindungen in einem einzigen katalytischen Verfahren geknüpft werden, was einen erheblichen Vorteil radikalischer Transformationen darstellt.^[531] Die relative Konfiguration der Produkte kann aus *Richraths* Studien abgeleitet werden.^[722]

Insgesamt stellt die Bildung des Produkts (**D1a**) eine diastereoselektive Transformation dar. In diesen Reaktionen wird häufig eine externe *Lewis*-Säure verwendet, die an ein radikalisches Intermediat koordiniert und mögliche Angriffstrajektorien eines Radikalakzeptors begrenzt.^[723] Da der Katalysator nicht nur in der Lage ist, das Epoxid reaktiv zu öffnen, sondern auch als *Lewis*-Säure fungieren kann, ist für diesen Prozess kein weiteres Additiv notwendig.^[724] Durch Chelatisierung des Titanzentrums durch die beiden Hydroxygruppen des β -Titanoxyradikals, deren relative Stereoinformation vorgegeben ist, wird das Radikalzentrum von einer Seite abgeschirmt. *Richrath* vermutete zunächst einen sesselförmigen Übergangszustand, bei dem die 1,3-diäquatorialen Alkylsubstituenten (R, Me) den Angriff des Acrylats dirigieren.^[722] Dies wird in **Abbildung 21** verdeutlicht.

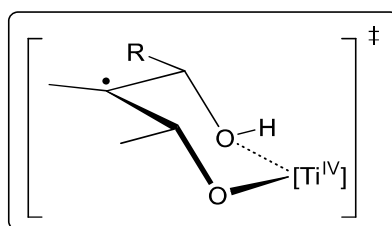


Abbildung 21: Postulierter Übergangszustand bei der Synthese von DINEO-Produkten. Die exakte Konstellation der Ligandensphäre ist unbekannt.

Allerdings zeigten quantenchemische Berechnungen, dass das β -Titanoxyradikal in einem Gleichgewicht aus zwei Konformeren vorliegt, welche sich in der Orientierung des Cp- und des Cl-Liganden unterscheiden. Das Hauptdiastereoisomer wird dabei über den energetisch bevorzugten Übergangszustand gebildet, in dem der Cp-Ligand nach oben und damit in die Richtung der äquatorial ausgerichteten Methylgruppe zeigt. Durch diese Anordnung wird eine halbgeöffnete *twist-boat*-Konformation induziert, bei der lediglich die Unterseite für einen ungehinderten Angriff des Radikalakzeptors im *Bürgi-Dunitz*-Winkel offensteht, während die Oberseite vom CpTiCl⁺-Fragment blockiert wird. Insgesamt sind die äquatorialen Alkylsubstituenten daher nur indirekt für die Selektivität des Radikalangriffs verantwortlich. **Abbildung 22** zeigt, dass dies ausschließlich zu einer diastereoselektiven Bindungsknüpfung führt.^[722]

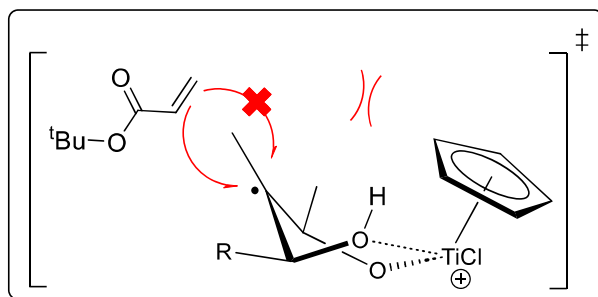


Abbildung 22: Twist-boat-Konformation des Übergangszustandes.^[722]

Nach der schnell ablaufenden Addition des Acrylats an das β -Titanoxyradikal^[725] kann eine effiziente 5-*exo*-dig-Zyklisierung erfolgen.^[726] Das daraus entstehende Alkenylradikal ist hochreaktiv und wird schließlich auf bisher unbekannte Weise reduziert. *Richrath* postulierte für diesen Prozess eine Wasserstoffatomabstraktion aus dem Lösungsmittel DME, dessen faciale Selektivität auf einer intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen Diol und DME beruht. Hierdurch wird die Geometrie der H-Atom-Übertragung vorgegeben, sodass diese nur von einer Seite erfolgen kann. **Abbildung 23** verdeutlicht diesen Prozess.^[722]

Alternativ ist aber auch denkbar, dass das Radikal durch ein weiteres Molekül des Ti^{III} -Katalysators abgefangen wird. Bei der abschließenden Freisetzung der Produkte mittels Collidinhydrochlorid kann neben der Ti-O- σ -Bindung auch eine potentielle Ti-C- σ -Bindung gespalten werden. Es wurden keine weiteren Studien durchgeführt, die die Reduktion des Alkenylradikals näher untersuchen, da diese nicht entscheidend für den Reaktionsverlauf ist.

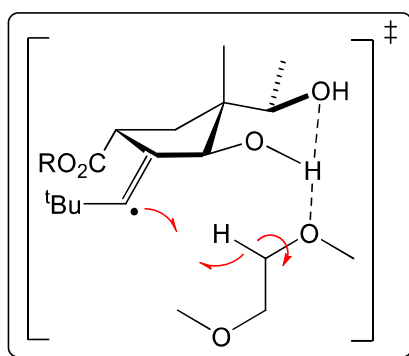
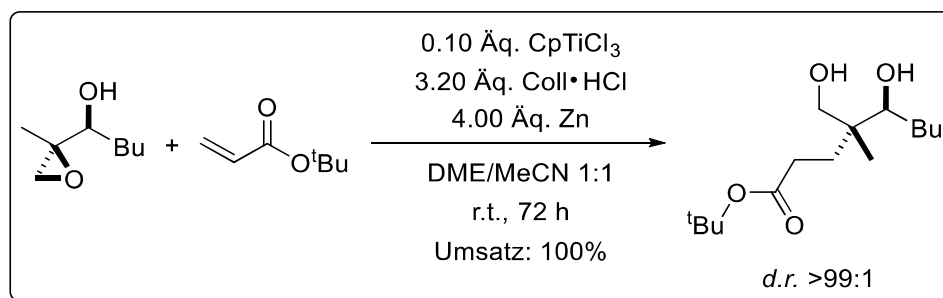


Abbildung 23: Postulierter Übergangszustand der H-Atom-Übertragung.^[722]

Es ist äußerst bemerkenswert, dass die Acrylataddition, die 5-*exo*-Zyklisierung und auch die Reduktion des Alkenylradikals mit exzellenter Diastereoselektivität ablaufen. Unter dem dirigierenden Effekt zweier Stereozentren, deren relative Konfiguration bei der Synthese des Substrats definiert wird, können diastereoselektiv zwei weitere Stereozentren und eine Doppelbindung gebildet werden.

3.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Aufbauend auf den Pionierarbeiten von *Richrath*^[722] wurden optimale Reaktionsbedingungen entwickelt, die sowohl einen hohen Umsatz als auch eine hohe Diastereoselektivität in der Synthese der quartären Kohlenstoffzentren gewährleisten. Für sämtliche Optimierungen wurde Epoxid (**E36**) verwendet. Als Referenz wurden die Optimalbedingungen der Synthese azyklischer DINEO-Produkte, die in **Schema 64** veranschaulicht werden, herangezogen.^[722]



Schema 64: Optimalbedingungen der azyklischen DINEO-Synthese.^[722]

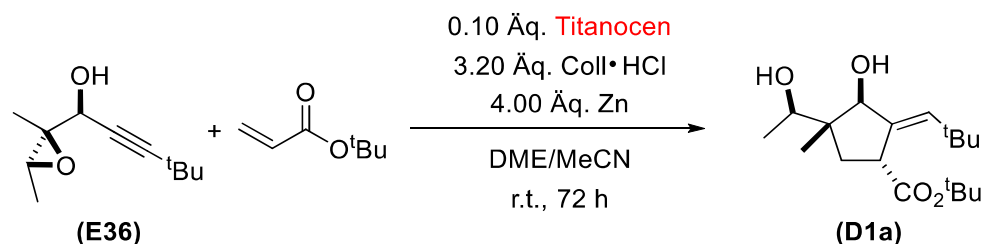
3.3.1 Einfluss des Titanocens auf die Synthese der DINEO-Zentren

Zu Beginn des Optimierungsprozesses wurde der Einfluss verschiedener Titanocene auf den Umsatz und die Selektivität der DINEO-Zyklisierung untersucht. Ansonsten wurde nicht von den etablierten Optimalbedingungen abgewichen. Wie **Tabelle 27** belegt, kann auch für zyklische DINEO-Produkte unter Verwendung des CpTiCl₃-Komplexes eine ideale Selektivität bei vollständigem Umsatz gemessen werden (Eintrag 1). Da diese Ergebnisse durch kein anderes Titanocen erhalten werden können, bewährt sich der Katalysator auch für die Synthese des Produkts (**D1a**).

Dahingegen geht der Umsatz bei Verwendung des sterisch anspruchsvolleren (^tBu-Cp)TiCl₃-Komplexes deutlich zurück. Gleichzeitig vermindert sich die Selektivität minimal (Eintrag 2). Durch die Substitution des Cp-Liganden scheint die Reaktivität des Komplexes eingeschränkt zu sein. *Richrath* postulierte, dass die Angriffstrajektorie des Radikalakzeptors im rigiden Chelatkomplex durch größere Liganden blockiert werden kann,^[722] woraus ein verminderter Umsatz resultiert. Insbesondere im Hinblick auf die Verwendung der Cp₂TiX₂-Komplexe (Eintrag 3 – 7) kann dieser Effekt bestätigt werden. Die Bildung des Chelatkomplexes, der für die Selektivität des Reaktionsverlaufs verantwortlich ist, wird jedoch kaum beeinflusst. Trotz akzeptabler Ergebnisse wurde von einer weiteren Verwendung dieses Titanocens abgesehen, da der Einsatz des CpTiCl₃-Komplexes insgesamt wesentlich effizienter ist. Bei Verwendung aller Sandwichkomplexe (Eintrag 3 – 7) werden schlechte Ergebnisse erhalten. Zusätzlich zum verminderten Umsatz sinkt auch die Diastereoselektivität des Reaktionsverlaufs erheblich. Dieses Resultat kann nur durch eine gehemmte Bildung des Chelatkomplexes erklärt werden. Im Vergleich zu CpTiCl₃ ist die Elektronendichte am Ti-Zentrum der Cp₂TiX₂-Komplexe erhöht,

wodurch diese eine geringere Lewis-Acidität aufweisen. Eine Koordination an die Hydroxygruppen des β -Titanoxyradikals ist daher weniger ausgeprägt, sodass das radikalische Zentrum nicht komplett seitenspezifisch abgeschirmt werden kann. Daraus resultiert eine wesentlich unselektivere Radikaladdition. Ein Einfluss der Halogenidliganden (Eintrag 3 – 4) lässt sich jedoch nicht beschreiben. Daher wurde vorwiegend auf die präparativ einfacher herzustellenden chloridsubstituierten Titanocene zurückgegriffen.

Tabelle 27: Ergebnisse der DINEO-Zyklisierung bei Verwendung verschiedener Titanocene.



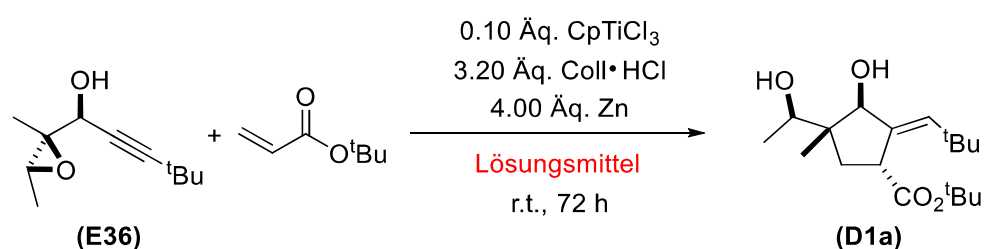
Eintrag	Titanocen	Umsatz [%] ^a	d.r. ^a
1		100	>99 : <1
2		79	97 : 3
3		38	87 : 13
4		35	88 : 12
5		30	89 : 11
6	(D)-Kagan-Cl ₂	22	90 : 10
7	(L)-Kagan-Cl ₂	23	91 : 9

a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

3.3.2 Einfluss des Lösungsmittels auf die DINEO-Zyklisierung

Neben der Effizienz der Katalysatoren wurde auch der Einfluss des Lösungsmittels auf den Umsatz und die Selektivität der DINEO-Zyklisierung überprüft. Zusätzlich zu dem in der Radikalchemie standardmäßig verwendeten Solvens THF wurde auch die Verwendung von DCM, Aceton, DME und MeCN getestet, da diese in *Richraths* azyklischem System die besten Ergebnisse liefern. Wie **Tabelle 28** belegt, verläuft die Reaktion in THF unvollständig und mit mäßiger Diastereoselektivität. Letztere ist in DCM noch erheblich geringer. In Aceton verläuft die Reaktion zwar vollständig, jedoch ist die Diastereoselektivität ebenfalls gering. Daher wurde von einer Verwendung dieser Lösungsmittel abgesehen.

Tabelle 28: Einfluss des Lösungsmittels auf die Ti^{III}-katalysierte DINEO-Synthese.



Eintrag	Lösungsmittel	Umsatz [%] ^a	d.r. ^a
1	THF	72	90 : 10
2	DCM	87	81 : 19
3	Aceton	100	84 : 16
4	DME	82	97 : 3
5	MeCN	100	93 : 7
6	DME/MeCN (1:1)	100	>99 : <1

a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

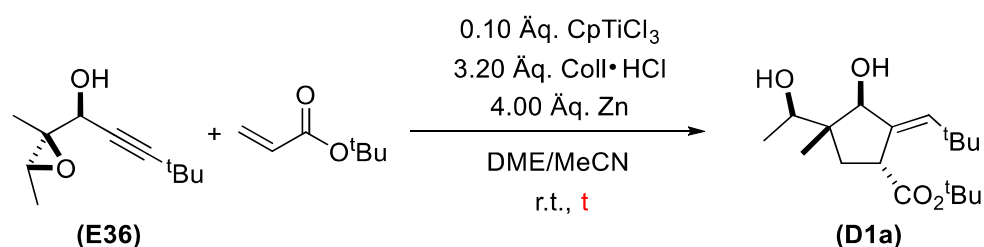
Eine Reaktion in DME kann zwar keinen vollständigen Umsatz gewährleisten, jedoch verläuft die Reaktion am selektivsten. In MeCN wird ein vollständiger Umsatz bei gleichzeitig guter Diastereoselektivität erzielt. Insgesamt wurden nur die beiden letzten Lösungsmittel für weitere Optimierungen in Betracht gezogen, da bei Verwendung dieser eine akzeptable Selektivität erhalten wird. Tiefgreifende Studien, die den mechanistischen Hintergrund für die unterschiedlichen Ergebnisse offenlegen, wurden nicht durchgeführt. Beiden Lösungsmitteln werden aber positive Effekte für den katalytischen Umsatz zugesprochen. DME eignet sich, wie bereits erwähnt, für eine potentielle H-Atom-Übertragung auf das Alkenylradikal, wodurch dieses selektiv reduziert werden kann. Bei alleiniger Verwendung von DME ist jedoch auffällig, dass sich Collidinhydrochlorid nur schlecht löst, was eine unzureichende Produktfreisetzung verursachen kann.

Generell wird eine starke Produktinhibition vermutet, da das entstehende 1,3-Diol den Ti^{III} -Katalysator chelatisiert, wodurch das Substrat nur langsam in die Koordinationssphäre des Katalysators eindringen kann. In MeCN scheint diese Produktinhibition weniger stark ausgeprägt zu sein. Wahrscheinlich ermöglicht die zusätzliche π -Säure oder die erhöhte Chloridkonzentration, die sich aus der besseren Löslichkeit des Collidinhydrochlorids ergibt, einen schnelleren Ligandenaustausch am Ti-Zentrum. Um all diese Einflüsse zu vereinen, wurde der Einsatz einer 1:1-Mischung der Lösungsmittel untersucht.^[722] Erstaunlicherweise kann die Selektivität der Reaktion durch dieses Gemisch sogar gesteigert werden.

3.3.3 Einfluss der Reaktionszeit auf die Synthese der DINEO-Zentren

Da die Katalysatorbeladung bereits gering ist und sich gute Ergebnisse bei Raumtemperatur erzielen lassen, besteht bei diesen beiden Variablen kein Optimierungsbedarf. Abschließend wurde daher nur noch untersucht, ob sich die Reaktionszeit verkürzen lässt. **Tabelle 29** gibt die Ergebnisse wieder. Eine Verkürzung der Reaktionszeit geht mit erheblichen Einbußen im Umsatz einher. Die besten Ergebnisse werden nach 72 h erzielt. Insgesamt können die von *Richrath* etablierten Reaktionsbedingungen bestätigt, aber nicht verbessert werden. Bevor das System auf weitere Epoxide angewandt werden konnte, wurde der postulierte Mechanismus durch Kontrollexperimente bestätigt. In Abwesenheit des Katalysators, der durch Reduktion von $CpTiCl_3$ mit Zink *in situ* generiert wird, kann kein Umsatz des Epoxids (**E36**) festgestellt werden. Nach Herausnahme des Collidinhydrochlorids kann ebenfalls kein Produkt detektiert werden. Insgesamt kann daher belegt werden, dass das katalytische System nur im Zusammenspiel aller eingesetzten Reagenzien abläuft.

Tabelle 29: Einfluss der Reaktionszeit auf die Ti^{III} -katalysierte DINEO-Synthese.



Eintrag	Reaktionszeit [h]	Umsatz [%] ^a
1	24	57
2	48	85
3	72	100

a: bestimmt durch Analyse der 1H -Spektren des Rohprodukts.

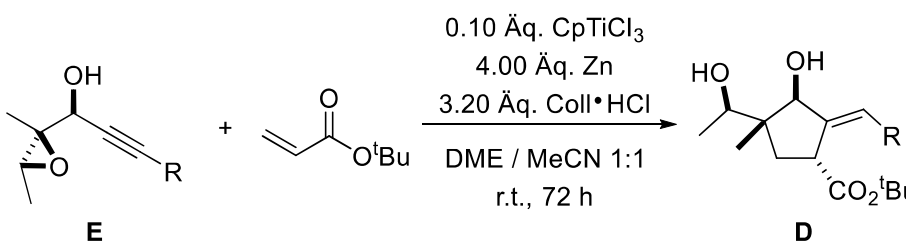
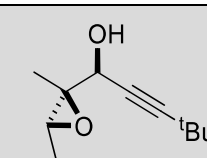
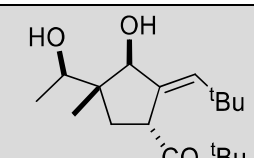
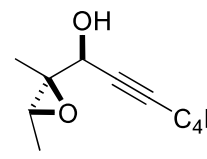
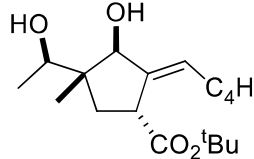
3.4 Synthese diastereomerenreiner DINEO-Zyklen

Da die Synthese des Produkts (**D1a**) unter den oben vorgestellten Bedingungen sehr selektiv verläuft, wurden weitere Epoxide in Anwesenheit des ^tButylacrylats zyklisiert. Anschließend wurde untersucht, ob sich ausgehend von (**E36**) auch weitere Acrylate für die Generierung der DINEO-Zentren eignen.

3.4.1 Herstellung von DINEO-Zentren in Anwesenheit des ^tButylacrylats

Wie **Tabelle 30** hervorhebt, können verschiedene Substituenten an der Alkylgruppe des Substrats eingeführt werden, ohne dass sich die Diastereoselektivität der Reaktion signifikant verändert. Neben verschiedenen Alkylgruppen (**D1a**) – (**D4a**) werden auch Silylschutzgruppen (**D5a**) – (**D6a**) toleriert. Diese Organosilane können entschützt werden und eignen sich für anschließende Funktionalisierungen. Alternativ können auch Kreuzkupplungen an den beiden Silylprodukten durchgeführt werden.^[727] Insgesamt können alle Zyklen in guten Ausbeuten isoliert werden, wobei ein vollständiger Umsatz für jede Reaktion bestätigt werden kann. Die Entstehung eines Diastereomers kann nur bei der Synthese von (**D6a**) beobachtet werden. Dies lässt sich durch den hohen sterischen Anspruch der TBDPS-Gruppe erklären. Die Ausbildung des Chelatkomplexes zwischen der Ti^{III}-Spezies und dem β -Titanoxyradikal wird hierdurch erschwert, sodass die Selektivität der Reaktion nicht ideal gesteuert werden kann.

Tabelle 30: Verwendung unterschiedlicher Epoxide zur Generierung von DINEO-Zentren.

				
D	Substrat	Produkt	<i>d.r.</i> ^a	Isolierte Ausbeute [%]
D1a			>99 : <1	68
D2a			>99 : <1	51

D	Substrat	Produkt	d.r. ^a	Isolierte Ausbeute [%]
D3a			>99 : <1	49
D4a			>99 : <1	45
D5a			>99 : <1	61
D6a			96 : 4	59

a: bestimmt durch Analyse der ¹H-Spektren des Rohprodukts.

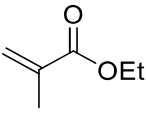
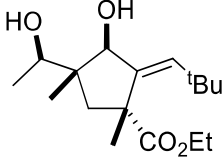
3.4.2 Verwendung verschiedener Acrylate zur Synthese von DINEO-Zentren

Neben verschieden substituierten Acrylaten können auch Methacrylate als Radikalakzeptor verwendet werden, um zyklische DINEO-Zentren durch Reaktion mit (**E36**) herzustellen. Wie **Tabelle 31** zeigt, ist die Diastereoselektivität der Katalyse bei Verwendung von Methacrylaten nur geringfügig schlechter. Vermutlich wird die Bildung des postulierten Übergangszustands, der die Selektivität der Radikaltranslokation bestimmt, durch die zusätzliche Methylgruppe des Acrylats beeinflusst. Auch wenn nicht die gewohnt hohe Diastereoselektivität erhalten werden kann, ist die Synthese der Produkte (**D1g**) – (**D1i**) besonders hervorzuheben, denn bei diesen kann ein zweites quartäres Kohlenstoffzentrum erzeugt werden. Dies steigert die Attraktivität der DINEO-Strukturen weiter. Mit Ausnahme von (**D1f**) können alle Produkte in guten Ausbeuten isoliert werden. Wie zuvor verlaufen alle Katalysen unter vollständigem Umsatz. Insgesamt lässt sich belegen, dass nicht nur der Alkylsubstituent des Substrats variiert werden kann, sondern dass das System auch verschiedene Acrylate toleriert.

Tabelle 31: Verwendung verschiedener Acrylate in der DINEO-Zyklisierung.

$0.10 \text{ \AA}q. \text{ CpTiCl}_3$
 $4.00 \text{ \AA}q. \text{ Zn}$
 $3.20 \text{ \AA}q. \text{ Coll}\cdot\text{HCl}$
 $\text{DME} / \text{MeCN } 1:1$
 $\text{r.t., } 72 \text{ h}$

D	Acrylat	Produkt	<i>d.r.</i> ^a	Isolierte Ausbeute [%]
D1b			>99 : <1	55
D1c			>99 : <1	65
D1d			>99 : <1	57
D1e			>99 : <1	64
D1f			93 : 7	29
D1g			94 : 6	67
D1h			94 : 6	68

D	Acrylat	Produkt	d.r. ^a	Isolierte Ausbeute [%]
D1i			82 : 18	70
a: bestimmt durch Analyse der ¹ H-Spektren des Rohprodukts.				

Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Zyklisierung ist, dass radikalische Intermediate nicht frühzeitig abgefangen werden. Dies scheint in dieser radikalischen Sequenz erfüllt zu sein, da die Bildung azyklischer Nebenprodukte nicht detektiert werden kann. Das System der katalytischen DINEO-Zyklisierung toleriert verschiedene funktionelle Gruppen und stellt dabei einen vollkommen neuen Ansatz zur Synthese der attraktiven *gem*-Dimethylgruppe dar. Diese Struktur motive sind äußerst vielversprechend für die Entwicklung neuer Wirkstoffe^[460–464] und können durch bisher beschriebene Methoden nur unter großem Aufwand aufgebaut werden.^[703–715]

3.5 Synthese enantiomerenreiner DINEO-Zyklen

Die etablierten Reaktionsbedingungen wurden für die Umwandlung der in **Abbildung 24** gezeigten Substrate beibehalten. Eine DINEO-Zyklisierung mit diesen Epoxiden ist jedoch nicht möglich. Für alle Umsetzungen kann ein vollständiger Umsatz des Epoxids detektiert werden, allerdings sind bei der Analyse der ¹H-NMR-Rohspektren vorwiegend Signale unbekannter Zerfallsprodukte erkennbar.

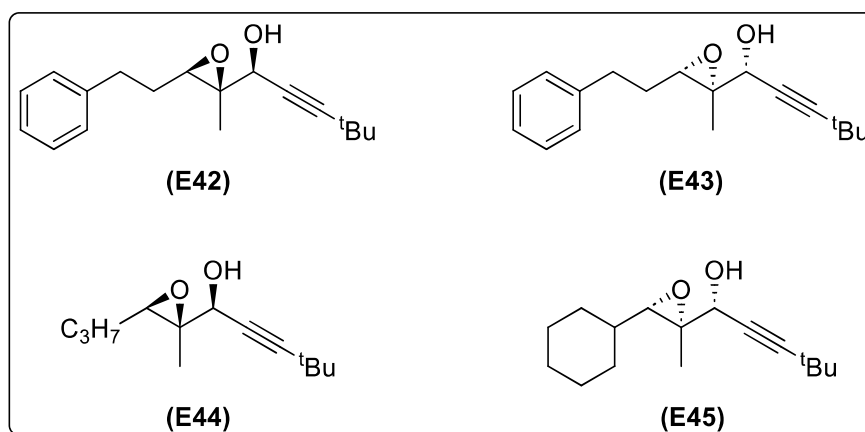


Abbildung 24: Strukturen der enantiomerenreinen DINEO-Substrate.

Zyklisierungsprodukte konnten in keiner Reaktion isoliert werden. Da sich das ^tButylacrylat für bisherige DINEO-Synthesen als idealer Radikalakzeptor erwiesen hat, wurde das Reagenz auch bei der Umsetzung der enantiomerenreinen Epoxide verwendet. Die ^tButyleinheit des Acrylats ist jedoch in keinem Rohspektrum erkennbar. Dies ist ein Indiz dafür, dass sich die Epoxide durch den Ti^{III}-Katalysator öffnen lassen, eine anschließende Radikaltranslokation ist aber nicht möglich. Beim Vergleich der beiden Substrattypen kann eine abweichende Konfiguration des Epoxids hervorgehoben werden. Wie **Abbildung 25** erneut beschreibt, ermöglicht ein Methylsubstituent in äquatorialer Position die Ausbildung eines *twist-boat*-Übergangszustandes. Durch die seitenspezifische Abschirmung des Radikals kann daher eine diastereoselektive C-C-Bindungsknüpfung erfolgen. Dieser Übergangszustand wird bei Verwendung axialer Substituenten nicht gebildet, wodurch eine DINEO-Zyklisierung nach postuliertem Modell nicht realisiert werden kann.

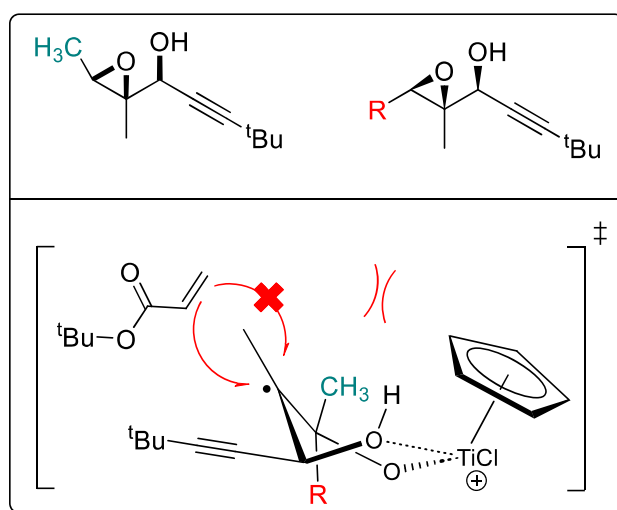


Abbildung 25: Vergleich der beiden DINEO-Substrattypen.

Höchstwahrscheinlich wird durch die abweichende Konfiguration der enantiomerenreinen DINEO-Substrate eine Ausbildung eines radikalischen Intermediats begünstigt, in dem sämtliche Angriffstrajektorien des Radikalakzeptors blockiert werden und eine Radikaltranslokation somit nicht erfolgen kann. Bevor die Addition des Acrylats an das Radikal stattfinden kann, wird das Radikal anderweitig abgefangen. Hierdurch entstehen ausschließlich Nebenprodukte. Da das ^tButylacrylat zudem flüchtig ist, wird ein Großteil des Moleküls während der Aufarbeitung entfernt. Auf diese Weise kann erklärt werden, wieso das markante Signal der ^tButylgruppe nicht im Rohspektrum nachgewiesen werden kann. Um das Problem der blockierten Angriffstrajektorien im rigiden Übergangszustand zu umgehen, muss der sterische Einfluss des enantiomerenreinen Substrats minimiert und die Konfiguration des Epoxidsubstituenten angepasst werden. Prinzipiell lässt sich über die standardmäßig verwendete Syntheseroute an der rotmarkierten Stelle ebenfalls ein Methylsubstituent

eingeführen ($R = \text{Me}$), sodass sich die Substrattypen stark ähneln. Problematisch ist jedoch, dass viele Zwischenstufen bereits bei Raumtemperatur extrem flüchtig sind und daher keine Aufreinigung ermöglichen. Selbst die praktische Abtrennung des verwendeten Lösungsmittels ist schwierig, sodass ein solches Substrat nur äußerst umständlich synthetisiert werden kann. Um die Konfiguration des Substituenten anzupassen, muss eine alternative Reaktionssequenz zur Synthese der Substrate entwickelt werden. Im Vergleich zu der in Kapitel 3.6.2 beschriebenen Route muss die neue Sequenz auf der enantioselektiven Epoxidierung von (*Z*)-Olefinen beruhen.^[728] Für Epoxide, die durch diese alternative Sequenz hergestellt werden, kann allerdings in vielen Fällen nur eine wesentlich geringere optische Reinheit gemessen werden. Dies schmälert das Synthesepotential der Reaktionsführung erheblich.

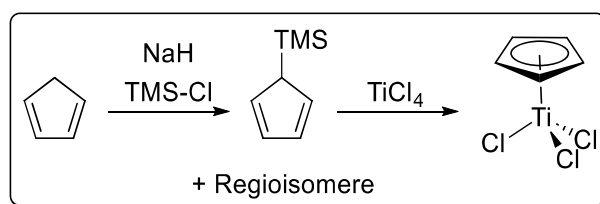
Weitere Untersuchungen zur Synthese enantiomerenreiner DINEO-Produkte wurden nicht durchgeführt. Dies ist einerseits den extrem schlechten Ergebnissen der beschriebenen Katalysen geschuldet, andererseits ist die Synthese der Substrate extrem zeitaufwendig. Die Einführung eines äquatorialen Me-Substituenten, der für eine erfolgreiche Zyklisierung am vielversprechendsten erscheint, ist bisher nicht möglich. Eine elegantere Substratsynthese kann ebenfalls nicht beschrieben werden.

3.6 Synthese des Katalysators, der Substrate und der Acrylate

Damit das katalytische System möglichst vielseitig verwendet werden kann, muss der Katalysator und alle Substrate unproblematisch verfügbar sein. In diesem Kapitel soll die Herstellung aller benötigten Reagenzien erläutert werden.

3.6.1 Katalysatorsynthese

Der in der Reaktion eingesetzte Präkatalysator CpTiCl_3 kann kommerziell erworben werden, allerdings ist er auch synthetisch leicht zugänglich. Ausgehend von frisch gecracktem Cyclopentadien und Trimethylsilylchlorid wird Cyclopentadienyltrimethylsilan generiert, welches anschließend durch TiCl_4 metalliert wird. In der in **Schema 65** hervorgehobenen Syntheseroute wird die verminderte Nucleophilie des silylsubstituierten Liganden ausgenutzt. Durch Austausch eines Chloridliganden entsteht im ersten Schritt CpTiCl_3 . Dieser Komplex ist anschließend nicht *Lewis-sauer* genug, um mit einem weiteren Äquivalent des silylsubstituierten Liganden zu reagieren. Hierdurch kann die Metallierung auf der Stufe des CpTiCl_3 -Komplexes gestoppt und die Bildung des Titanocendichlorids vermieden werden.

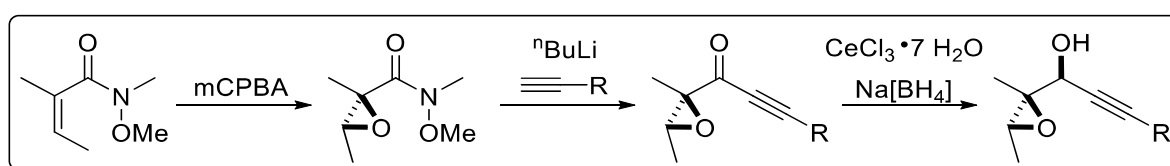


Schema 65: Synthese von CpTiCl_3 .

CpTiCl_3 ist unter Normalbedingungen relativ stabil. Dennoch sollte der Komplex unter Ar -Atmosphäre gelagert werden, um eine Zersetzung zu verhindern. Insgesamt lässt sich eine zuverlässige und kurze Synthese des CpTiCl_3 -Komplexes beschreiben, die auf kommerziell erhältlichen Reagenzien beruht. Daher ist dessen Verwendung in katalytischen Reaktionen sehr attraktiv.

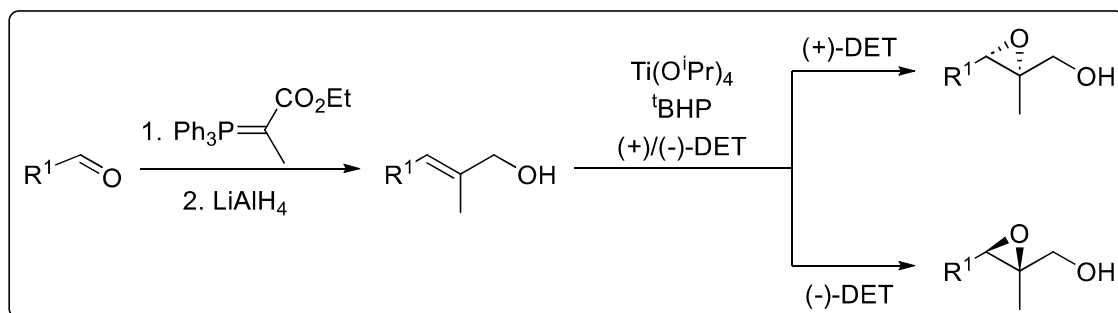
3.6.2 Substratsynthese

Die Synthese der diastereomerenreinen Substrate beruht auf der *Prileschajew*-Epoxidierung eines *Weinreb*-Amids,^[729] das sich in einem Reaktionsschritt aus dem kommerziell erhältlichen (2*Z*)-2-Methyl-2-butensäuremethylester herstellen lässt. Eine anschließende Alkinaddition führt zur Bildung eines Epoxyketons, welches durch *Luche*-Reduktion^[730] *syn*-selektiv zum fertigen Substrat umgesetzt werden kann. Bei dieser Reduktion wird die Ketogruppe des Substratvorläufers durch die *Lewis*-Säure Certrichlorid aktiviert. Dabei wird das Cerzentrum durch die beiden Sauerstoffatome des Epoxyketons chelatisiert, wodurch der Angriff des Borhydrids seitenspezifisch blockiert wird. Demnach dirigiert die Konfiguration des Epoxids die Selektivität der Hydrierung. Die Verwendung der *Luche*-Reduktion ist für die beschriebene Substratsynthese attraktiv, da diese auch bei α,β -ungesättigten Ketonen chemoselektiv verläuft. **Schema 66** zeigt die Reaktionssequenz. Prinzipiell lässt sich demnach jedes Substrat durch zwei zuverlässige Schlüsselschritte aus dem epoxidierten *Weinreb*-Amid herstellen. Dieses ist unter Normalbedingungen stabil und kann im großen Maßstab synthetisiert werden. Sowohl Alkinaddition als auch *Luche*-Reduktion verlaufen innerhalb kurzer Zeit vollständig und beruhen auf kommerziell erhältlichen Reagenzien. Letztere Reaktion ist zudem nicht auf Schutzgasbedingungen angewiesen, sodass sich schnell eine große Bandbreite an Substraten herstellen lässt. Dieser unkomplizierte Zugang zu verschiedenen Substraten erhöht die Attraktivität der DINEO-Zyklisierung umso mehr.



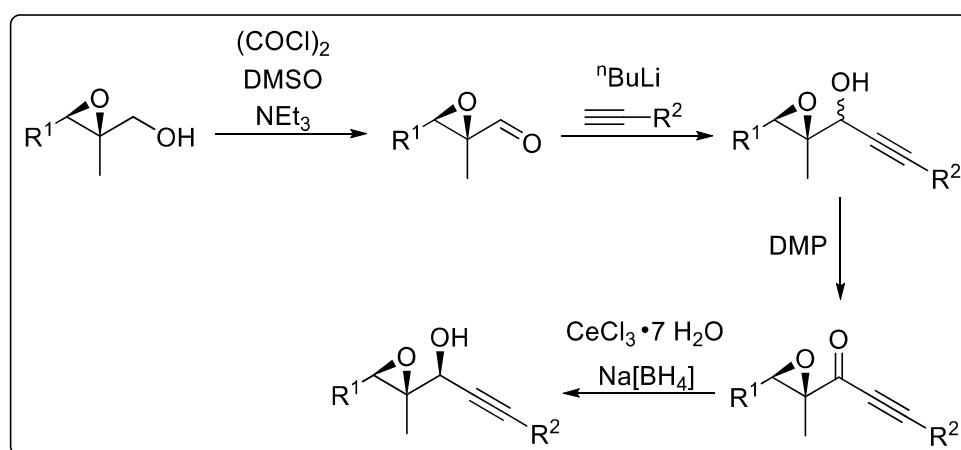
Schema 66: Synthese der diastereomerenreinen DINEO-Substrate.

Die Synthese der enantiomerenreinen DINEO-Substrate ist erheblich aufwendiger und beruht nicht auf einem gemeinsamen Vorläufer. Auf Basis kommerziell erhältlicher Aldehyde kann durch *Wittig*-Reaktion^[194] mit anschließender Reduktion des erhaltenen Esters ein Allylalkohol hergestellt werden. Anschließend kann ein Epoxid unter *Sharpless*-Bedingungen^[19] generiert werden, wobei die absolute Konfiguration des Epoxids durch die Auswahl des eingesetzten Diethyltartrats gesteuert wird. Wie **Schema 67** belegt, stellt diese asymmetrische Katalyse den Schlüsselschritt der Substratsynthese dar.



Schema 67: Synthese der *Sharpless*-Epoxide.

Das *Sharpless*-Epoxid wird anschließend durch eine *Swern*-Oxidation^[731–733] selektiv zum Aldehyd umgewandelt. Über eine Alkinaddition wird dann eine Diastereomerenmischung des Substrats erhalten. Da sich diese aber nicht vollständig separieren lässt, wird die Hydroxygruppe mittels *Dess-Martin*-Periodinan^[734] oxidiert. Durch *syn*-selektive *Luche*-Reduktion^[730] kann das Substrat in enantiomerenreiner Form isoliert werden. **Schema 68** zeigt die finale Bildung des enantiomerenreinen DINEO-Substrats.



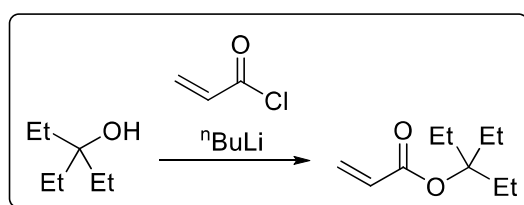
Schema 68: Synthese der enantiomerenreinen DINEO-Substrate ausgehend von *Sharpless*-Epoxiden.

Durch die abschließende Sequenz aus DMP-Oxidation und *syn*-selektiver *Luche*-Reduktion kann gewährleistet werden, dass der Anteil des *anti*-Produkts, der nach Alkinaddition entsteht, in den *syn*-Epoxyalkohol überführt werden kann. Selbst wenn das Diastereomerengemisch separierbar wäre, ginge durch Abtrennung des *anti*-Diastereomers die Hälfte der möglichen Ausbeute verloren. Wesentlich effizienter ist daher die Überführung des *anti*-Diastereomers in das gewünschte *syn*-Substrat. Ähnlich wie beim Ansatz der *Mitsunobu*-Inversion,^[680–682] wird auch durch dieses Verfahren die Konfiguration der Hydroxygruppe invertiert.

Deutlich weniger umständlich wäre jedoch eine enantioselektive Alkinaddition, wodurch sich das enantiomerenreine Substrat sofort aus dem Aldehyd generieren lassen würde. Typische Verfahren^[735–747] führen allerdings nicht zur erfolgreichen Generierung des DINEO-Substrats, sodass an dieser Stelle keine elegantere Reaktionssequenz vorgestellt werden kann. Alle Reagenzien, die für die Synthese der optisch reinen DINEO-Substrate benötigt werden, können kostengünstig erworben werden. Die Substrate werden in hoher Enantiomerenreinheit erhalten. Alle chemischen Umwandlungen beruhen auf zuverlässigen Reaktionen, allerdings muss die Reaktionssequenz für jedes einzelne Substrat von vorne gestartet werden. Die Synthese einer großen Bandbreite an Substraten ist daher äußerst zeitintensiv.

3.6.3 Acrylatsynthese

Bis auf eine Ausnahme können alle Acrylate erworben werden. 1,1-Diethylpropylacrylat kann durch Reaktion von 3-Ethylpentan-3-ol und Acryloylchlorid unter basischen Bedingungen synthetisiert werden. Diese einstufige Synthese wird in **Schema 69** beschrieben. Auch andere Acrylate können durch diese präparativ einfache Methode synthetisiert werden. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die verwendeten Reagenzien äußerst flüchtig und gesundheitsschädlich sein können.

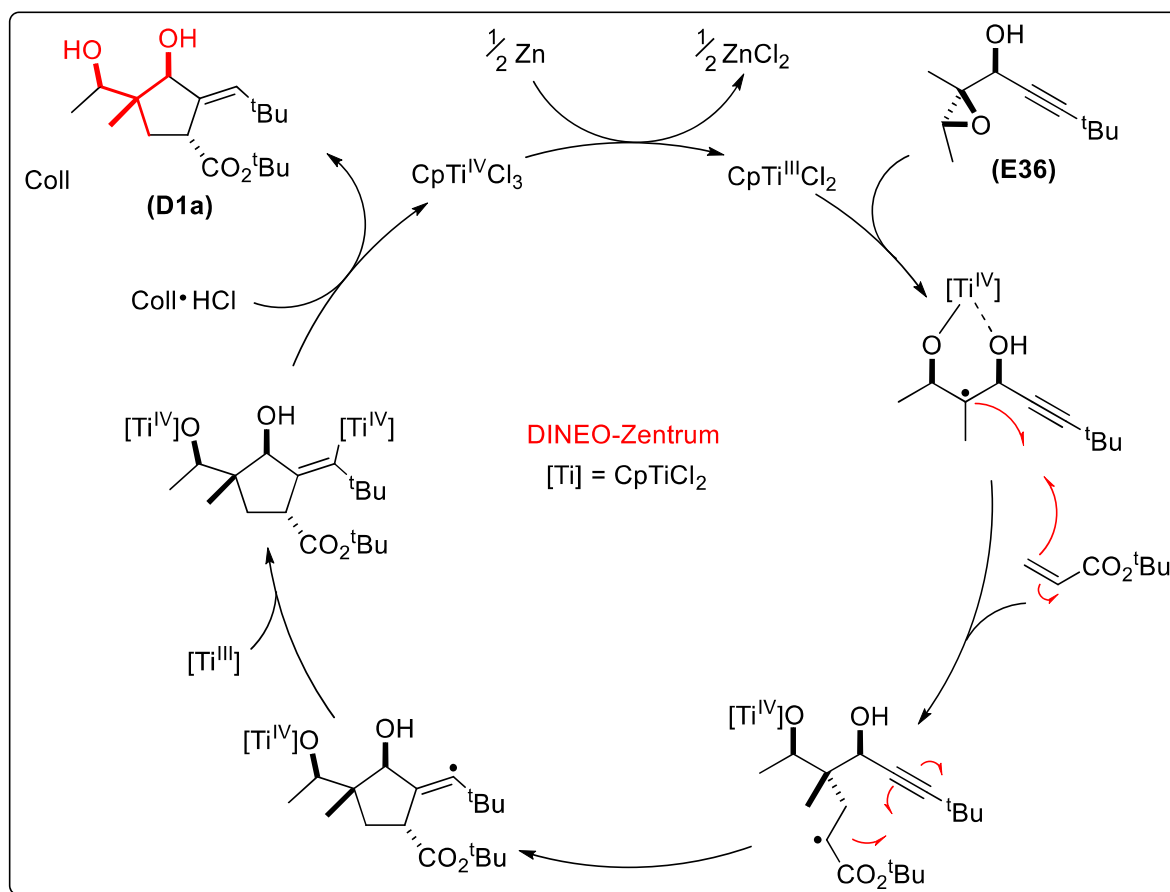


Schema 69: Synthese von 1,1-Diethylpropylacrylat.

3.7 Zusammenfassung und Ausblick

3.7.1 Zusammenfassung

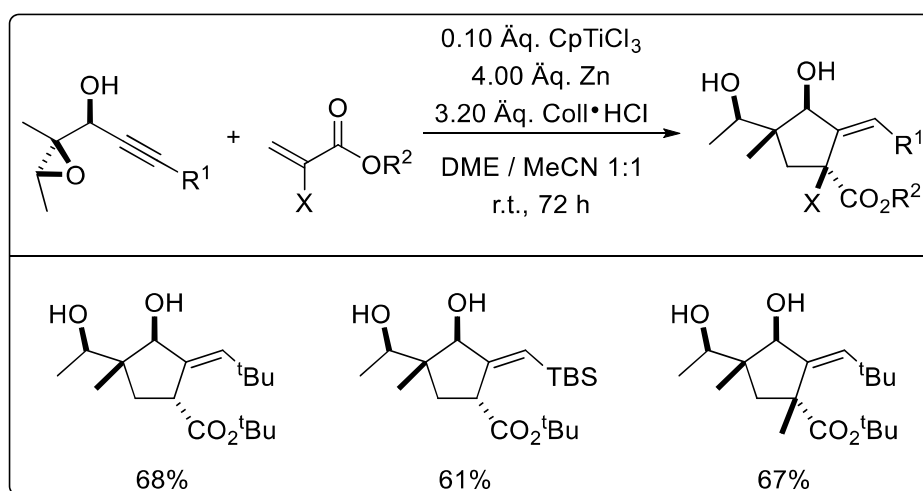
Im Rahmen des zweiten Teils dieser Arbeit wird ein Ti^{III}-katalysiertes System zur Generierung zyklischer DINEO-Produkte eingeführt, welches erstmals eine vielseitig anwendbare Methode zur diastereoselektiven Synthese von *gem*-Dimethylgruppen darstellt. Dabei wird ein neuartiger Katalyseansatz vorgestellt, der die Generierung quartärer C-Zentren durch eine katalytische C-C-Bindungsknüpfungssequenz ermöglicht. Die Herstellung dieser Zentren ist nicht nur ein attraktives Synthesziel. Auf diese Weise kann zudem der Zugang zu pharmazeutisch relevanten Naturstoffen gewährleistet werden. Solche vielversprechenden Struktur motive können mit bisher existierenden Methoden nur unter großem Aufwand aufgebaut werden.^[703–715]



In Anlehnung an *Giese*-Reaktionen^[718–721] kann ein Katalysezyklus postuliert werden, der auf der diastereoselektiven Addition von Acrylaten an ein Radikalzentrum beruht. Hierbei wird die Bildung eines *twist-boat*-Übergangszustands postuliert. Bei diesem wird das Radikalzentrum seitenspezifisch abgeschirmt und mögliche Angriffstrajektorien eines Radikalakzeptors begrenzt, sodass eine diastereoselektive C-C-Bindungsknüpfung erfolgt. Eine anschließende Zyklisierung führt zur Generierung der DINEO-Produkte.^[722] Um einen möglichst selektiven

Reaktionsverlauf bei hohem Umsatz zu gewährleisten, wurden die Reaktionsbedingungen zunächst optimiert. Dabei wurde die Effizienz diverser Titanocenkatalysatoren untersucht und Effekte unterschiedlicher Lösungsmittel und der Reaktionszeit auf den Reaktionsverlauf bewertet.

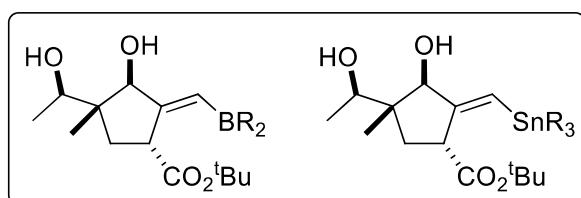
Die beachtlichsten Ergebnisse können bei Raumtemperatur unter Verwendung von CpTiCl_3 in einem 1:1-Gemisch aus DME und MeCN erhalten werden. Dabei können nicht nur verschiedene Acrylate, sondern auch Methacrylate als Radikalakzeptor dienen. Durch Verwendung letzterer kann ein zweites quartäres Zentrum im selben Molekül eingeführt werden, was die Attraktivität der DINEO-Strukturen weiter steigert. Neben verschiedenen Alkylgruppen werden auch Si-Substituenten an der Alkineinheit des Substrats toleriert. Die daraus erhaltenen Organosilane eignen sich für weitere Funktionalisierungen und Kreuzkupplungen.^[727] Insgesamt kann eine Vielzahl von DINEO-Zyklen in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität isoliert werden. Die Umsetzung enantiomerenreiner Substrate verläuft bisher hingegen nicht erfolgreich. Vermutlich werden mögliche Angriffstrajektorien des Acrylats an das Radikalzentrum durch die unterschiedliche relative Konfiguration des Epoxids blockiert. Im Folgenden wird eine kleine Auswahl an Produkten gezeigt.



Auch wenn die hier vorgestellte Methode teils toxische Substanzen verwendet und nur eine geringe Atomökonomie aufweist, ist sie aufgrund der Möglichkeit, chirale Neopentylzentren durch eine radikalische C-C-Bindungsknüpfungssequenz aufzubauen, einzigartig und kann durch keine bekannte, universell einsetzbare Methode ersetzt werden.

3.7.2 Ausblick

Im Fokus aktueller Forschungen steht vor allem die Herstellung funktionalisierter DINEO-Zyklen. Ähnlich wie die beiden silylsubstituierten Produkte sind auch Organostannane^[748] oder Organoborane^[53] attraktive Synthesziele, die anschließend als Ausgangspunkt für eine weitere Kreuzkupplung verwendet werden können. Dadurch lassen sich hochkomplexe Strukturen zuverlässig generieren.



Die Herstellung eines optisch reinen DINEO-Zentrums erfordert eine neue Substratsynthese, die die Bildung leicht flüchtiger Zwischenstufen umgeht und weniger aufwendig durchgeführt werden kann. Da stöchiometrische Reagenzien zur *in situ* Generierung des Katalysators und zur Freisetzung der Produkte benötigt werden, sind weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen notwendig, damit von einem nachhaltigen Katalysesystem gesprochen werden kann. Auch dies wird in aktuellen Untersuchungen berücksichtigt.

4 Experimenteller Teil

4.1 Materialien und Arbeitsmethoden

4.1.1 Allgemeine Arbeitsweise

Reaktionen mit oxidations- bzw. hydrolyseempfindlichen Reagenzien werden unter *Schlenk*-Bedingungen in ausgiebig ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Flüssigkeiten, Lösungen und Lösungsmittel werden durch Septen mittels Plastikspritzen mit Stahlkanülen oder mittels Transferkanülen, die vor Verwendung mit Argon konditioniert werden, zugegeben. Feststoffe werden im Argongegenstrom mittels Pulvertrichter hinzugefügt. Temperatur- oder sauerstoffempfindliche Reagenzien, insbesondere Katalysatoren, werden bei -18°C in einer Glovebox gelagert. Filtrationen unter Ausschluss von Sauerstoff und Wasser werden in *Schlenk*-Fritten durchgeführt. Als Heizbäder werden entweder *Marlotherm*-Wannen oder Heat-Ons verwendet. Als Kühlmittel werden übliche Kältemischungen (flüssiger Stickstoff/Ethanol, flüssiger Stickstoff/Aceton, Trockeneis/Aceton, Trockeneis/Isopropanol) oder ein Kryostat *EK90* der Firma *Thermo Haake* verwendet. Kaliumcarbonat wird vor Verwendung frisch gemörsert. Kommerziell erhältliche Reagenzien der Firmen *abcr*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *BLDpharm*, *Chempur*, *Fisher Scientific*, *Fluorochem*, *Merck*, *Sigma Aldrich* und *TCI* werden, wenn nicht anders beschrieben, ohne weitere Aufreinigung verwendet.

4.1.2 Lösungsmittel

Katalysen und Reaktionen mit oxidations- bzw. hydrolyseempfindlichen Reagenzien werden ausschließlich in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt. Diese werden mit folgenden Methoden getrocknet und deoxygeniert.

Aceton	Aceton wird von der Firma <i>Acros Organics</i> erworben und anschließend über 3Å-Molsieb getrocknet.
Acetonitril	Absolutes Acetonitril wird von der Firma <i>Sigma Aldrich</i> erworben, anschließend mit Phosphorpentoxid rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Cyclohexan	Absolutes Cyclohexan wird von der Firma <i>Sigma Aldrich</i> erworben und über 3Å-Molsieb getrocknet.

Dichlorethan	Dichlorethan wird von der Firma <i>Acros Organics</i> erworben, anschließend mit Phosphorpentoxid rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Dichlormethan	Absoluiertes Dichlormethan wird aus einer Lösungsmittelabfüllanlage <i>MB-SPS 800</i> der Firma <i>MBraun</i> entnommen, anschließend mit Phosphorpentoxid rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Diethylether	Absolutierter Diethylether wird aus einer Lösungsmittelabfüllanlage <i>MB-SPS 800</i> der Firma <i>MBraun</i> entnommen und mittels <i>Freeze-Pump-Thaw</i> -Methode entgast.
Natronlauge	Sauerstofffreie Natronlauge wird durch Trocknen von frisch gemörsertem Natriumhydroxid im Ultrahochvakuum und anschließendem Lösen in sauerstofffreiem Wasser hergestellt.
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Absoluiertes <i>N,N</i> -Dimethylformamid wird aus einer Lösungsmittelabfüllanlage <i>MB-SPS 800</i> der Firma <i>MBraun</i> entnommen, anschließend mit Phosphorpentoxid rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
1,2-Dimethoxyethan	Absoluiertes 1,2-Dimethoxyethan wird von der Firma <i>Acros Organics</i> erworben, anschließend über Natriumdraht/Benzophenon rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
1,4-Dioxan	Absoluiertes 1,4-Dioxan wird von der Firma <i>Acros Organics</i> erworben, anschließend über Natriumdraht/Benzophenon rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Essigsäure	Essigsäure wird mittels <i>Freeze-Pump-Thaw</i> -Methode absolutiert und bei Bedarf mit sauerstofffreiem Wasser verdünnt.
Methanol	Absoluiertes Methanol wird von der Firma <i>Sigma Aldrich</i> erworben und anschließend über 3Å-Molsieb getrocknet.
ⁿ Pentan	ⁿ Pentan wird für 24 h über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre abdestilliert.

Pyridin	Absolutes Pyridin wird aus einer Lösungsmittelabfüllanlage <i>MB-SPS 800</i> der Firma <i>MBraun</i> entnommen, anschließend für 48 h über frisch gemörseretes Kaliumhydroxid getrocknet und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Tetrahydrofuran	Absolutes THF wird aus einer Lösungsmittelabfüllanlage <i>MB-SPS 800</i> der Firma <i>MBraun</i> entnommen, anschließend über Natriumdraht/Benzophenon rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Triethylamin	Triethylamin wird über Calciumhydrid rückflusiert und anschließend unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Toluol	Absolutes Toluol wird von der Firma <i>Sigma Aldrich</i> erworben, anschließend über Calciumhydrid rückflusiert und unter Argonatmosphäre abdestilliert.
Wasser	Wasser wird durch Rückflusieren unter Argonatmosphäre inertisiert.

4.1.3 Chromatographie

Die Aufreinigung der meisten Produkte erfolgt mittels Säulenchromatographie. Dabei wird Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040–0.063 mm, 230–400 mesh) oder pH-neutrales Aluminiumoxid 90 (Korngröße: 0.063–0.200 mm) der Firma *Merck* als stationäre Phase verwendet. Als Laufmittel werden verschiedene Lösungsmittelgemische verwendet, deren Zusammensetzung von der Polarität des aufzureinigenden Produkts abhängt. Die benötigten Lösungsmittel Cyclohexan, Dichlormethan, Diethylether, Essigsäureethylester, Methanol, Petrolether, ⁿPentan und Methylbutylether werden vor Verwendung unter Normalbedingungen destilliert. Sämtliche Produktfraktionen werden mittels Dünnschichtchromatographie auf beschichteten DC Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄ oder Aluminium 60 F₂₅₄) der Firma *Merck* detektiert. Mittels UV-Absorption (254 nm) oder durch Behandlung mit einem der folgenden Färbereagenzien und anschließender Erhitzung können sämtliche Produktfraktionen visualisiert werden.

Kaliumpermanganat-Lösung	Kaliumpermanganat (3.00 g), Kaliumcarbonat (20.00 g), Natronlauge (5 %, 5.00 mL), Wasser (0.45 L)
Seebach-Färbereagenz	Molybdätosphorsäure (12.50 g), Cer(IV)sulfattetrahydrat (5.00 g), konz. Schwefelsäure (16.00 mL), Wasser (0.45 L).
Vanillin-Färbereagenz	Vanillin (2.50 g), konz. Schwefelsäure (1.50 mL), Ethanol (0.15 L).

4.1.4 Analytik

4.1.4.1 NMR-Spektroskopie

^1H -, ^{13}C -, sowie ^{19}F -NMR-Spektren werden bei Raumtemperatur auf den Geräten *Bruker Avance I 300 MHz*, *Bruker Avance I 400 MHz*, *Bruker Avance I 500 MHz*, *Bruker Avance III HD 500 MHz Prodigy* und *Bruker Avance III HD 700 MHz Cryo* unter Leitung von *Nozinovic* gemessen. Chemische Verschiebungen der Signale δ werden in ppm (parts per million) und Kopplungskonstanten J werden in Hz (Hertz) angegeben. Als interner Standard zur Kalibrierung der ^1H -NMR-Spektren werden die folgenden Signale der Spuren des nicht- oder unvollständig deuterierten Lösungsmittelanteils verwendet: Benzol- d_6 ($\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm), Chloroform- d_1 ($\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm), THF- d_8 ($\text{C}_4\text{D}_7\text{HO} = 3.58$ ppm). Die Referenzierung der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgt anhand des zentralen Signals des Lösungsmittels: Benzol- d_6 (128.06 ppm), Chloroform- d_1 (77.16 ppm), THF- d_8 (67.57 ppm).^[749] ^{19}F -NMR-Spektren werden in nicht fluorierten Lösungsmittel und ohne externen Standard gemessen. Die Zuordnung der Signale erfolgt in Analogie zu Literaturspektren oder durch Analyse verschiedener 2D-Spektren. Die Bestimmung der ^1H -NMR-Signale ist konsistent mit den erhaltenen Integralen. Das Verhältnis von Diastereomeren oder Regioisomeren wird aus der Analyse von Integralverhältnissen verschiedener, klar unterscheidbarer ^{13}C -Signale des Rohprodukts bestimmt.^[750] Eine Aufnahme mit vielen Scans gewährleistet ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis.

4.1.4.2 Massenspektrometrie

Für die Aufnahme der ESI-Massenspektren (Elektronensprayionisation) wird ein Flugzeitspektrometer *microTOF-Q* der Firma *Bruker Daltonic* verwendet. Die Aufnahme der APCI-Massenspektren (chemische Ionisation unter Atmosphärendruck) erfolgt an einem Spektrometer *Orbitrap XL* der Firma *Fisher Scientific* unter Leitung von *Engeser*. Zudem werden exakte Massen neuartiger Verbindungen bestimmt. Das Masse-Ladungsverhältnis (m/z) wird ohne Einheit wiedergegeben.

4.1.4.3 Infrarotspektroskopie

Alle Infrarotspektren werden an einem FT-IR-ATR-Spektrometer *Nicolet 380* der Firma *Thermo Scientific* gemessen. Die erhaltenen Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ werden gerundet als ganze Zahlen in cm^{-1} angegeben.

4.1.4.4 HPLC-Messungen

Alle Messungen der Enantiomerenverhältnisse (*e.r.*) werden von *Schneider* auf einem Hochdruckgradientensystem *Kallisto+* der *Azura* Serie der Firma *Knaur* unter Verwendung von *Chiralpak IH-U 1.6 μm* -Säulen durchgeführt. Die Bestimmung der Verhältnisse erfolgt durch Integration der getrennten Enantiomerensignale.

4.1.4.5 Polarimetrie

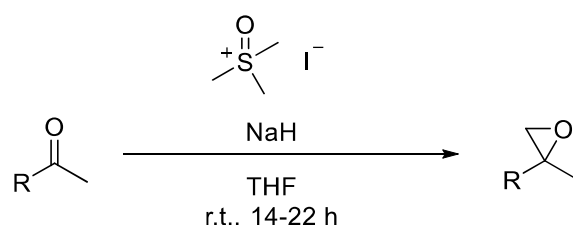
Optische Drehwerte α_D^{20} aller enantiomerenreinen Verbindungen werden an einem Kreispolarimeter *MCP150* der Firma *Anton Paar* durchgeführt und in $^\circ$ angegeben. Vor Beginn der Messung wird das Polarimeter auf das Standardlösungsmittel Dichlormethan geeicht. Eine Standardtemperatur von 20°C wird angelegt. Es werden jeweils 0.50 mL einer Lösung der Probe in Dichlormethan ($c = 10 \text{ g/L}$) in Quarzküvetten vermessen.

4.1.4.6 Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte werden an dem Gerät *DigiMelt MPA 161* der Firma *SRS* ermittelt. Dabei wird eine Heizrate von $5^\circ\text{C}/\text{min}$ angelegt. Schmelzpunkte oberhalb von 250°C können nicht erfasst werden.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

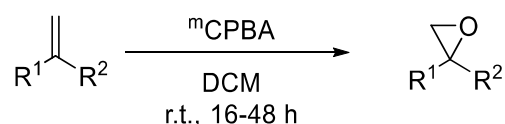
4.2.1 Corey-Chaykovsky-Epoxidierung (AAV1)



Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Trimethylsulfoxoniumiodid (1.40 Äq.) wird in trockenem THF (1 mL/mmol Keton) gelöst. Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.20 Äq.) wird hinzugefügt und die Suspension wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Keton (1.00 Äq.) wird hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet.

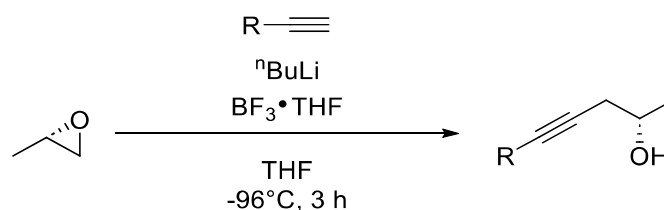
Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie oder Destillation aufgereinigt.

4.2.2 Prileschajew-Epoxidierung (AAV2)



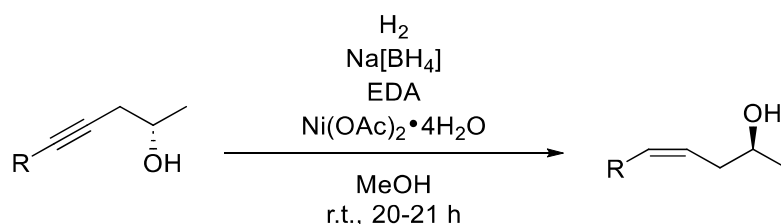
Das Olefin (1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (15 mL/mmol Olefin) gelöst und mCPBA (70%, 1.20 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit DCM verdünnt und durch Zugabe einer K₂CO₃-Lösung (25%) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie oder Destillation aufgereinigt.

4.2.3 Addition terminaler Alkine an (S)-2-Methyloxiran (AAV3)



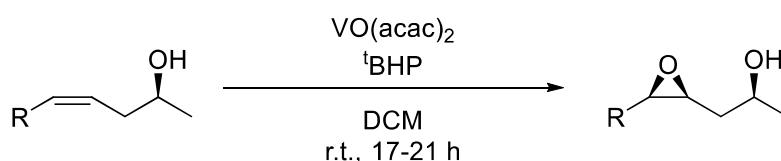
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Das Alkin (1.20 Äq.) wird in trockenem THF (2 mL/mmol Epoxid) gelöst und ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 1.20 Äq.) wird bei -96°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei -96°C für 1 h gerührt und anschließend werden BF₃·THF (1.00 Äq.) und (S)-2-Methyloxiran (1.00 Äq.) simultan hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei -96°C für weitere 3 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die organische Phase wird anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.4 (Z)-selektive Reduktion von Homopropargylalkoholen (AAV4)



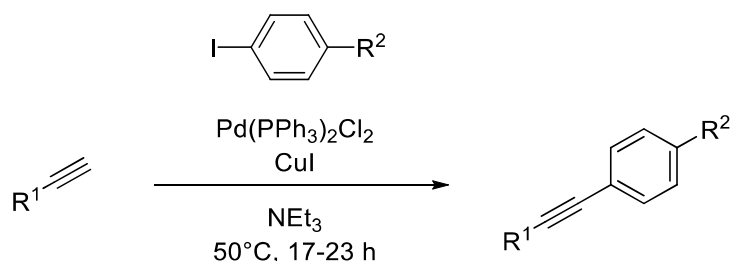
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Nickel(II)acetat-tetrahydrat (0.25 Äq.) wird in trockenem MeOH (2 mL/mmol Homopropargylalkohol) gelöst und Natriumborhydrid (0.25 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Anschließend werden Ethylendiamin (0.50 Äq.) und der Homopropargylalkohol (1.00 Äq.) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit Et₂O verdünnt und über eine SiO₂-Fritte gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.5 (*syn*)-Epoxidierung von Homoallylalkoholen mit VO(acac)₂ (AAV5)



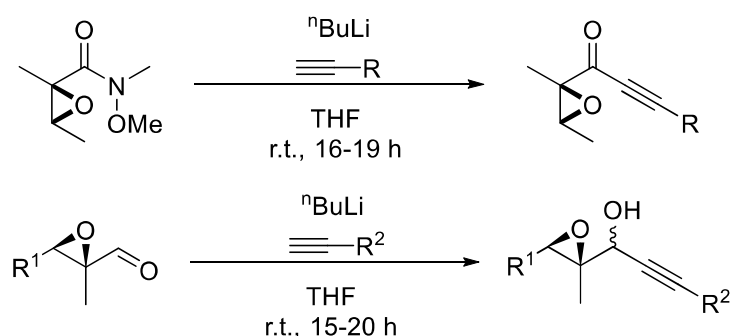
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Der Homoallylalkohol (1.00 Äq.) und VO(acac)₂ (0.05 Äq.) werden in trockenem DCM (2 mL/mmol Homoallylalkohol) gelöst und *t*BHP (5.5 M in Decan, 1.50 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.6 Sonogashira Kreuzkupplung (AAV6)



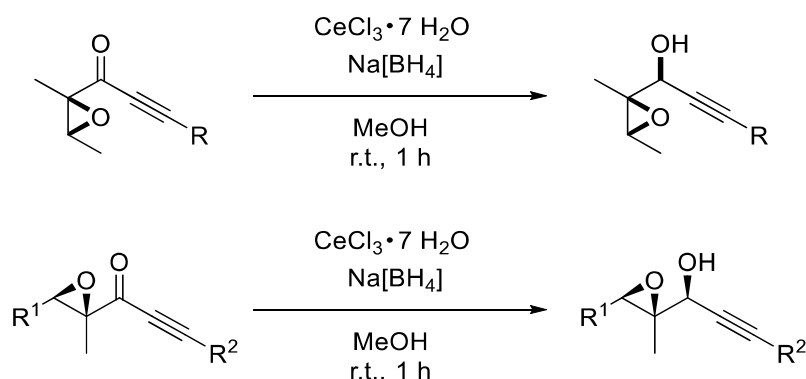
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid (0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.02 Äq.), das *para*-substituierte Iodbenzol (1.10 Äq.) und das terminale Alkin (1.00 Äq.) werden in frisch destilliertem, trockenem NEt₃ (9 mL/mmol Alkin) gelöst und bei 50°C über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit MTBE verdünnt und über eine SiO₂-Fritte abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.7 Alkinaddition an Amide oder Aldehyde (AAV7)



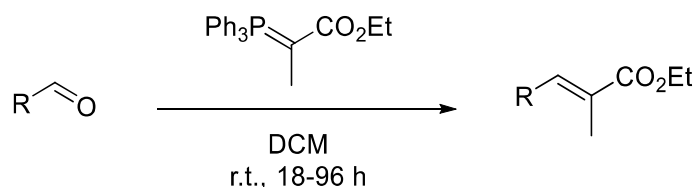
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Das Alkin (1.10 Äq.) wird in trockenem THF (3 mL/mmol Amid/Aldehyd) vorgelegt und ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 1.10 Äq.) wird bei -78°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird eine Lösung aus dem Amid (1.00 Äq.) oder dem Aldehyd (1.10 Äq.) in trockenem THF (2 mL/mmol Amid/Aldehyd) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei -78°C für 1 h und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Rückstände werden in Et₂O aufgenommen. Die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.8 Luche Reduktion (AAV8)



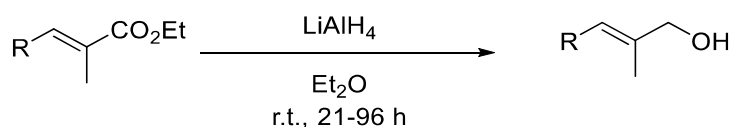
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Das Keton (1.00 Äq.) wird in trockenem MeOH (20 mL/mmol Keton) vorgelegt und Cer(III)chlorid-heptahydrat (1.00 Äq.) und Na[BH₄] (1.05 Äq.) werden bei 0°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit DCM und Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.9 Wittig Olefinierung (AAV9)



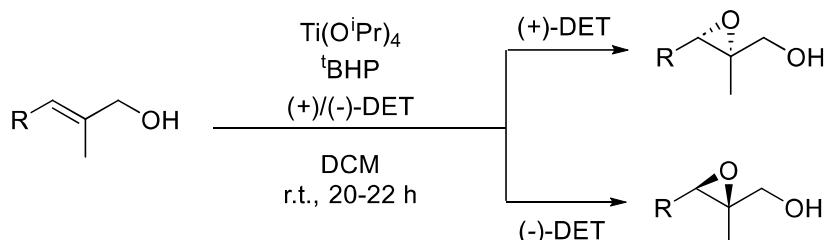
Der Aldehyd (1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (10 mL/mmol Aldehyd) gelöst und Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propionat (1.05 Äq.) wird hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und das Rohprodukt wird in CH₂ aufgenommen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.10 Reduktionen mit LiAlH₄ (AAV10)



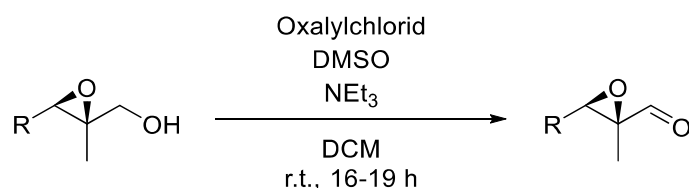
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. LiAlH₄ (1.00 Äq.) wird zu trockenem Et₂O (6 mL/mmol Ester) gegeben. Zu dieser Suspension wird bei 0°C langsam eine Lösung aus dem Ester (1.00 Äq.) in trockenem Et₂O (1 mL/mmol Ester) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt nach *Fieser*.^[751] Nach vollständigem Umsatz wird das Reaktionsgemisch mit Et₂O verdünnt und auf 0°C abgekühlt. Es werden langsam H₂O (X mL), eine NaOH-Lösung (15%, X mL) und wieder H₂O (3x X mL) hinzugegeben (X = eingesetzte Menge LiAlH₄ [g]) und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Anschließend wird MgSO₄ hinzugegeben und das Gemisch wird erneut bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.11 Sharpless-Epoxidierung (AAV11)



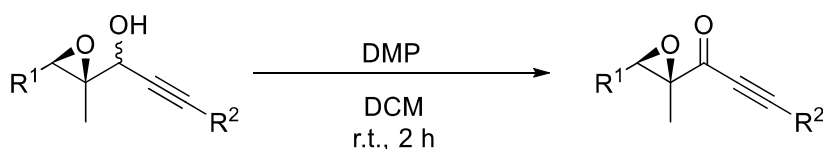
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Molsieb (3 Å, 30 mg/mmol Allylalkohol) wird in trockenem DCM (3 mL/mmol Allylalkohol) vorgelegt. Anschließend werden (+)- oder (-)-DET (0.12 Äq.) und Ti(OⁱPr)₄ (0.10 Äq.) bei -78°C zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei -78°C für 30 min gerührt. ^tBHP (5.5 M in Decan, 2.00 Äq.) wird bei -78°C zugetropft und es wird bei -78°C für 30 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus dem Allylalkohol (1.00 Äq.) in trockenem DCM (2 mL/mmol Allylalkohol) bei -78°C zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet und die Lösung wird für 30 min gerührt. Dann wird eine mit NaCl gesättigte NaOH-Lösung (30%, 1 mL/mmol Allylalkohol) zugegeben und für weitere 3 h gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.12 Swern Oxidation (AAV12)



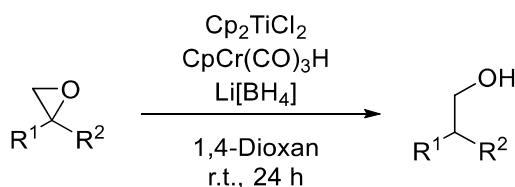
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Oxalylchlorid (1.50 Äq.) wird in trockenem DCM (4 mL/mmol Alkohol) vorgelegt und DMSO (3.00 Äq.) wird bei -78°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei -78°C für 15 min gerührt und anschließend wird eine Lösung aus dem Alkohol (1.00 Äq.) in trockenem DCM (1 mL/mmol Alkohol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei -78°C für 15 min gerührt und anschließend wird NEt₃ (6.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.13 Dess-Martin Oxidation (AAV13)



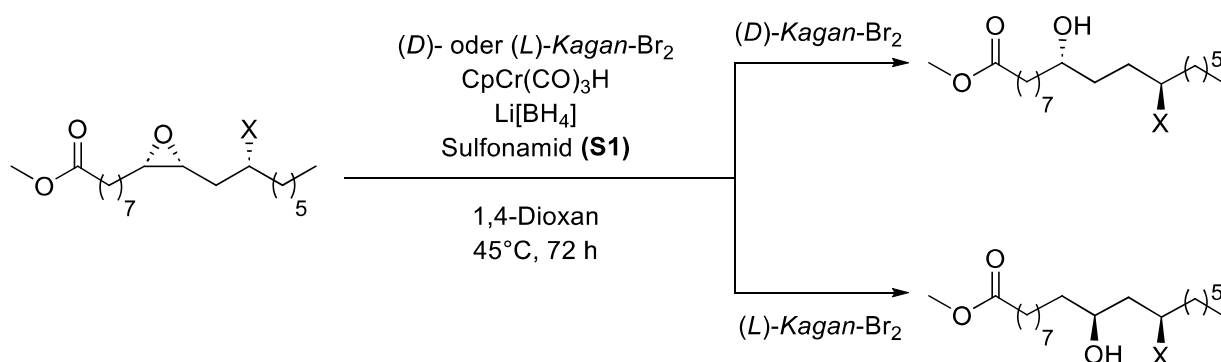
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Der Alkohol (1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (6 mL/mmol Alkohol) vorgelegt und *Dess-Martin* Periodinan (1.80 Äq.) wird hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lösung, einer NaOH-Lösung (2 M) und Brine beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.14 Katalytische Synthese von *anti*-Markovnikov Alkoholen (AAV14)



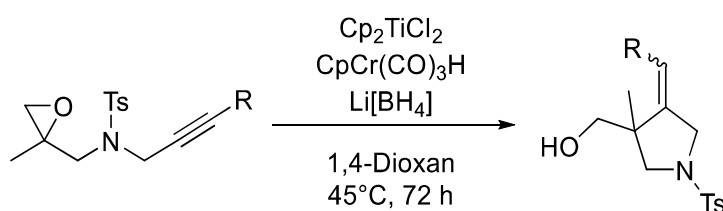
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Cp_2TiCl_2 (0.10 Äq.) wird in ein *Schlenk*-Rohr gegeben, welches anschließend in eine Glovebox eingeschleust wird. Dort werden $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (0.10 Äq.) und $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (0.50 Äq.) hinzugefügt. Frisch destilliertes, trockenes 1,4-Dioxan (2 mL/mmol Epoxid) und das Epoxid (1.00 Äq.) werden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer NaOH-Lösung (2 M) beendet und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird über eine SiO_2 -Fritte abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.15 Regiodivergente Epoxidöffnungen (AAV15)



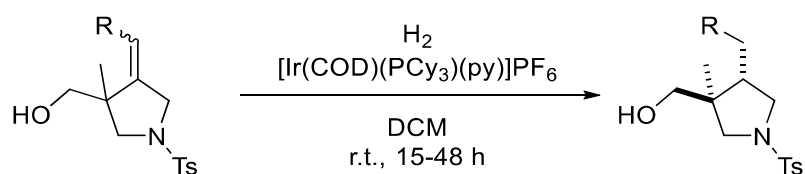
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. (D) - oder (L) -Kagan- Br_2 (0.15 Äq.) wird in ein *Schlenk*-Rohr gegeben, welches anschließend in eine Glovebox eingeschleust wird. Dort werden $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (0.50 Äq.) und Sulfonamid (**S1**) (0.15 Äq.) hinzugefügt. Frisch destilliertes, trockenes 1,4-Dioxan (2 mL/mmol Epoxid) und das Epoxid (1.00 Äq.) werden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 45°C für 72 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer NaOH-Lösung (2 M) beendet und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird über eine SiO_2 -Fritte abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.16 Katalytische Zyklisierungsreaktionen (AAV16)



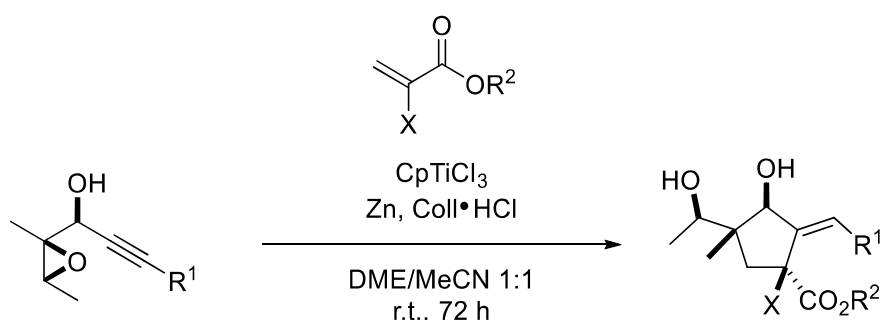
Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Cp_2TiCl_2 (0.15 Äq.) wird in ein *Schlenk*-Rohr gegeben, welches anschließend in eine Glovebox eingeschleust wird. Dort werden $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (0.10 Äq.) und $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (0.50 Äq.) hinzugefügt. Frisch destilliertes, trockenes 1,4-Dioxan (2 mL/mmol Epoxid) und das Epoxid (1.00 Äq.) werden hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird bei 45°C für 72 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer NaOH-Lösung (2 M) beendet und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird über eine SiO_2 -Fritte abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.17 Crabtree Hydrierung (AAV17)



Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Das Olefin (1.00 Äq.) wird in frisch destilliertem, entgastem DCM (15 mL/mmol Olefin) gelöst. Die Lösung wird nach *FPT*-Methode entgast und *Crabtree's* Katalysator (0.05 Äq.) wird hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird erneut entgast und dabei unter Wasserstoffatmosphäre aufgetaut. Dann wird die Reaktionslösung unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht stark gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.2.18 Katalytische Synthese der DINEO-Zentren (AAV18)



Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. 2,4,6-Collidinhydrochlorid (3.20 Äq.) wird in einem *Schlenk*-Rohr sublimiert und anschließend werden CpTiCl_3 (0.10 Äq.) und Zinkpulver (4.00 Äq.) hinzugefügt. Die Feststoffe werden bei Raumtemperatur unter Vakuum für 30 min gerührt. Trockenes DME (5 mL/mmol Epoxid), trockenes MeCN

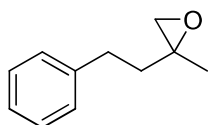
(5 mL/mmol Epoxid), das Epoxid (1.00 Äq.) und das Acrylat (3.00 Äq.) werden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 72 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EE über eine SiO₂-Fritte gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

4.3 Synthese der Epoxide

4.3.1 Synthese 1,1-disubstituierter Epoxide

4.3.1.1 Synthese von (E1)

Gemäß **AAV1** werden Trimethylsulfoxoniumiodid (30.81 g, 0.14 mol, 1.40 Äq.), Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 4.80 g, 0.12 mol, 1.20 Äq.) und 4-Phenylbutan-2-on (14.82 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) für 20 h gerührt. Nach fraktionierter Destillation (10 mbar, 107°C) wird **(E1)** (9.44 g, 58.19 mmol, 58%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₁H₁₄O, MW = 162.23 g/mol

R_f = 0.51 (SiO₂, CH/EE 4:1)

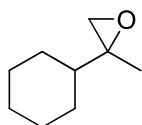
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.38 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 141.7, 128.6, 128.4, 126.1, 56.8, 54.1, 38.7, 31.6, 21.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[752]

4.3.1.2 Synthese von (E2)

Gemäß **AAV1** werden Trimethylsulfoxoniumiodid (15.40 g, 0.07 mol, 1.40 Äq.), Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 2.40 g, 0.06 mol, 1.20 Äq.) und 1-Cyclohexylethanon (6.31 g, 0.05 mol, 1.00 Äq.) für 18 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 19:1) wird **(E2)** (6.54 g, 46.64 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.



C₉H₁₆O, MW = 140.23 g/mol

R_f = 0.25 (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 19:1)

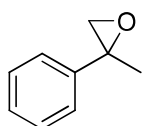
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 2.59 (dd, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 4H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.21 – 0.99 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 60.0, 53.7, 44.6, 29.1, 28.6, 26.5, 26.4, 26.2, 18.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[752]

4.3.1.3 Synthese von (E3)

Gemäß **AAV1** werden Trimethylsulfoxoniumiodid (15.40 g, 0.07 mol, 1.40 Äq.), Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 2.40 g, 0.06 mol, 1.20 Äq.) und Acetophenon (6.01 g, 0.05 mol, 1.00 Äq.) für 22 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE/NEt₃ 94:5:1) wird **(E3)** (4.78 g, 35.62 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.



C₉H₁₀O, MW = 134.18 g/mol

R_f = 0.30 (SiO₂, CH/EE/NEt₃ 94:5:1)

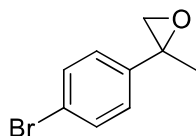
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.73 (s, H-3).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 141.3, 128.5, 127.6, 125.4, 57.2, 56.9, 21.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[752]

4.3.1.4 Synthese von (E4)

Gemäß **AAV1** werden Trimethylsulfoxoniumiodid (15.40 g, 0.07 mol, 1.40 Äq.), Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 2.40 g, 0.06 mol, 1.20 Äq.) und 4-Bromoacetophenon (9.85 g, 0.05 mol, 1.00 Äq.) für 16 h gerührt. Nach fraktionierter Destillation (4 mbar, 91°C) wird **(E4)** (5.68 g, 26.66 mmol, 53%) als farbloses Öl erhalten.



C₉H₉BrO, MW = 213.07 g/mol

R_f = 0.40 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.75 (dq, *J* = 5.4, 0.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H).

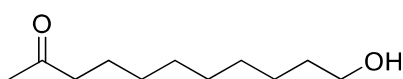
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 140.5, 131.6, 127.3, 121.6, 57.1, 56.5, 21.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[752]

4.3.1.5 Synthese von (E5)

11-Hydroxyundecan-2-on

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Palladium(II)chlorid (0.35 g, 2.00 mmol, 0.01 Äq.) und 1,4-Benzochinon (21.62 g, 0.20 mol, 1.00 Äq.) werden in trockenem DMF (400 mL) gelöst. Anschließend werden 10-Undecen-1-ol (34.06 g, 0.20 mol, 1.00 Äq.) und H₂O (40.00 g, 2.22 mol, 11.10 Äq.) bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei 90°C für 4 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit H₂O verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. 11-Hydroxyundecan-2-on (37.02 g, 198.72 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.



C₁₁H₂₂O₂, MW = 186.30 g/mol

R_f = 0.30 (SiO₂, CH/EE 1:1)

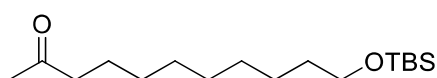
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 4H), 1.35 – 1.23 (m, 10H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 209.6, 63.0, 43.8, 32.7, 29.9, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 25.7, 23.8.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[753]

11-((^tButyldimethylsilyl)oxy)undecan-2-on

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. ^tButyldimethylsilylchlorid (18.09 g, 0.12 mol, 1.20 Äq.) wird in trockenem THF (50 mL) gelöst und Pyridin (19.78 g, 0.25 mol, 2.50 Äq.) wird hinzugefügt. Anschließend wird eine Lösung aus 11-Hydroxyundecan-2-on (18.63 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (50 mL) bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit Et₂O über eine SiO₂-Fritte gespült. Die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. 11-((^tButyldimethylsilyl)oxy)undecan-2-on (30.05 g, 99.98 mmol, 100%) wird als hellgelbes Öl erhalten.



C₁₇H₃₆O₂Si, MW = 300.56 g/mol

R_f = 0.51 (SiO₂, CH/EE 4:1)

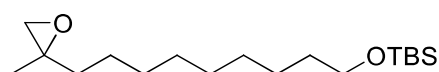
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.29 – 1.25 (m, 10H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 209.7, 63.5, 44.0, 33.0, 30.0, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 26.1, 25.9, 25.8, 24.0, -5.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[542]

^tButyldimethyl((9-(2-methyloxiran-2-yl)nonyl)oxy)silan

Gemäß **AAV1** werden Trimethylsulfoxoniumiodid (30.80 g, 0.14 mol, 1.40 Äq.), Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 4.80 g, 0.12 mol, 1.20 Äq.) und 11-((^tButyldimethylsilyl)oxy)undecan-2-on (30.05 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) für 14 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/MTBE 4:1) wird **(E5)** (15.21 g, 48.35 mmol, 48%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₈H₃₈O₂Si, MW = 314.59 g/mol

R_f = 0.58 (SiO₂, CH/MTBE 4:1)

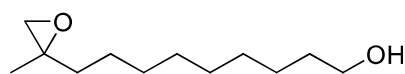
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 3.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.46 – 1.17 (m, 14H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 63.4, 56.2, 53.2, 37.1, 33.3, 30.1, 30.0, 30.0, 29.9, 26.3, 26.2, 25.6, 21.1, 18.6, -5.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[542]

4.3.1.6 Synthese von (E6)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. **(E5)** (6.05 g, 19.23 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem THF (40 mL) gelöst. Anschließend wird TBAF (1 M in THF, 7.54 g, 28.85 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 23 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/MTBE 2:1) aufgereinigt. **(E6)** (2.36 g, 11.78 mmol, 61%) wird als farbloses Öl erhalten.



C₁₂H₂₄O₂, MW = 200.32 g/mol

R_f = 0.20 (SiO₂, CH/MTBE 2:1)

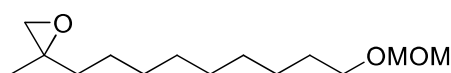
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.51 – 1.33 (m, 4H), 1.31 – 1.14 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 63.1, 57.3, 54.1, 36.8, 32.9, 29.7, 29.6, 29.5, 25.8, 25.8, 25.3, 21.0.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[635]

4.3.1.7 Synthese von (E7)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. **(E6)** (1.00 g, 4.99 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (50 mL) gelöst und Diisopropylethylamin (5.81 g, 44.93 mmol, 9.00 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Anschließend wird (Chlormethyl)methylether (1.73 g, 21.47 mmol, 4.30 Äq.) bei 0°C hinzugetropft und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 19 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H_2O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) aufgereinigt. **(E7)** (1.01 g, 4.13 mmol, 83%) wird als hellgelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3$, MW = 244.38 g/mol

R_f = 0.43 (SiO_2 , CH/EE 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 4.52 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.54 – 1.15 (m, 16H), 1.20 (s, 3H).

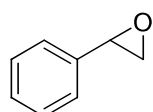
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 96.5, 68.0, 57.2, 55.2, 54.1, 36.9, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 26.4, 25.4, 21.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.3.2 Synthese monosubstituierter Epoxide

4.3.2.1 Synthese von (E8)

Gemäß **AAV2** werden Styrol (10.82 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 30.74 g, 0.12 mol, 1.20 Äq.) für 21 h gerührt. Nach fraktionierter Destillation (2 mbar, 60°C) wird **(E8)** (9.43 g, 78.48 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$, MW = 120.15 g/mol

R_f = 0.45 (SiO_2 , CH/EE 4:1)

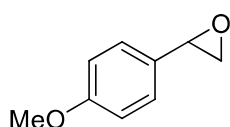
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.39 – 7.27 (m, 5H), 3.87 (dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 5.5, 4.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 137.7, 128.6, 128.3, 125.6, 52.5, 51.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[754]

4.3.2.2 Synthese von (E9)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Trimethylsulfoniumiodid (15.63 g, 76.58 mmol, 1.15 Äq.) wird in trockenem THF (135 mL) gelöst und Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 1.92 g, 79.91 mmol, 1.20 Äq.) wird hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Anschließend wird 4-Methoxyphenylacetaldehyd (10.00 g, 66.59 mmol, 1.00 Äq.) bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Al₂O₃, CH/EE 4:1) aufgereinigt. **(E9)** (6.21 g, 41.35 mmol, 62%) wird als hellgelbes Öl erhalten.



C₉H₁₀O, MW = 150.18 g/mol

R_f = 0.18 (Al₂O₃, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.22 – 7.19 (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 5.3, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 1H).

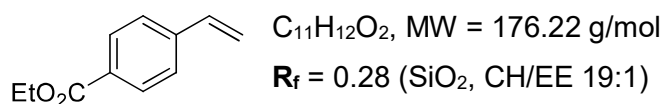
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 159.8, 129.6, 127.0, 114.1, 55.5, 52.4, 51.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[755]

4.3.2.3 Synthese von (E10)

Ethyl-4-vinylbenzoat

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. 4-Vinylbenzoesäure (2.60 g, 17.55 mmol, 1.00 Äq.), *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (4.34 g, 21.06 mmol, 1.20 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (0.21 g, 1.75 mmol, 0.10 Äq.) und Ethanol (8.08 g, 0.18 mol, 10.00 Äq.) werden in trockenem DCM (180 mL) bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Reaktionsgemisch über eine Celite®-Fritte abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 19:1) aufgereinigt. Ethyl-4-vinylbenzoat (3.05 g, 17.31 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.



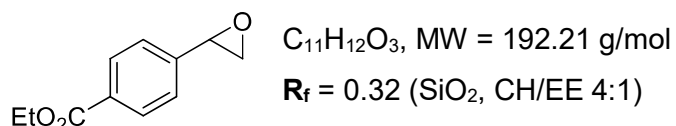
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 17.7, 10.8$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 166.5, 141.9, 136.2, 130.0, 129.8, 126.2, 116.5, 61.0, 14.5.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[756]

Ethyl-4-(oxiran-2-yl)benzoat

Gemäß **AAV2** werden Ethyl-4-vinylbenzoat (3.33 g, 18.90 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 5.59 g, 22.68 mmol, 1.20 Äq.) für 16 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E10**) (3.12 g, 16.23 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 17.7, 10.8$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 166.5, 141.9, 136.2, 130.0, 129.8, 126.2, 116.5, 61.0, 14.5.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 1710, 1270, 1098, 851, 768, 702$.

HRMS (EI): m/z berechnet für [M] = 192.0785, gemessen = 192.0785.

4.3.2.4 Synthese von (E11)

1,2-Epoxydodecan ist kommerziell erhältlich.

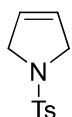
4.3.3 Synthese 1,2-disubstituierter Epoxide

4.3.3.1 Synthese von (E12)

1-Tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. (Z)-1,4-Dichlor-2-buten (6.25 g, 50.00 mmol, 1.00 Äq.) und *para*-Toluolsulfonsäureamid (9.42 g, 55.00 mmol, 1.10 Äq.) werden in trockenem DMF (60 mL) gelöst und Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 4.20 g,

105.00 mmol, 2.10 Äq.) wird langsam hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit ⁿPentan gewaschen und anschließend unter Vakuum (10 mbar, 100°C) getrocknet. 1-Tosyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol (11.02 g, 49.35 mmol, 99%) wird als weißer Feststoff erhalten.



C₁₁H₁₃NO₂S, MW = 223.29 g/mol
R_f = 0.21 (SiO₂, CH/EE 4:1)

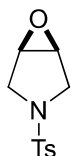
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 2.42 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.6, 134.4, 129.9, 127.5, 125.6, 55.0, 21.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[757]

3-Tosyl-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan

Gemäß **AAV2** werden 1-Tosyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol (10.18 g, 45.59 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 13.49 g, 54.71 mmol, 1.20 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E12**) (7.98 g, 33.35 mmol, 73%) als weißer Feststoff erhalten.



C₁₁H₁₃NO₃S, MW = 239.29 g/mol
R_f = 0.49 (SiO₂, CH/EE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.7, 129.9, 127.6, 125.6, 55.2, 48.9, 21.7.

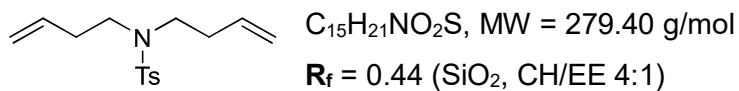
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[758]

4.3.3.2 Synthese von (**E13**)

N,N-Di(but-3-en-1-yl)-4-methylbenzolsulfonamid

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. *para*-Toluolsulfonsäureamid (9.42 g, 55.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem DMF (220 mL) gelöst und Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 5.28 g, 0.13 mol, 2.40 Äq.) wird bei 0°C langsam hinzugefügt. Anschließend wird 4-Brombuten (17.82 g, 0.13 mol, 2.40 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 60°C für 24 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe

von H₂O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. *N,N*-Di(but-3-en-1-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (6.89 g, 24.66 mmol, 45%) wird als farbloses Öl erhalten.



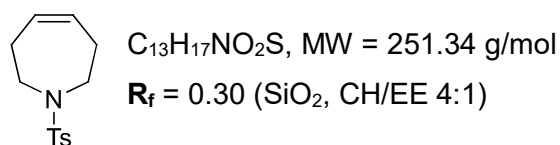
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.71 – 7.68 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.71 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 2H), 5.08 – 5.01 (m, 4H), 3.22 – 3.17 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 – 2.26 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.3, 137.2, 134.8, 129.8, 127.3, 117.2, 47.9, 33.4, 21.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[759]

1-Tosyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepin

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. *N,N*-Di(but-3-en-1-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (5.48 g, 19.61 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (140 mL) gelöst und *Grubbs* II-Katalysator (0.81 g, 0.98 mmol, 0.05 Äq.) wird hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei 40°C für 72 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über eine Celite®-Fritte abfiltriert und anschließend mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. 1-Tosyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepin (4.88 g, 19.42 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.



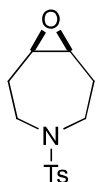
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.75 – 5.73 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.33 – 2.28 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.2, 136.4, 130.3, 129.8, 127.2, 48.4, 30.0, 21.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[759]

4-Tosyl-8-oxa-4-azabicyclo[5.1.0]octan

Gemäß **AAV2** werden 1-Tosyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepin (4.50 g, 17.90 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 5.30 g, 21.48 mmol, 1.20 Äq.) für 16 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Al₂O₃, Petrolether/Et₂O 1:1) wird **(E13)** (1.56 g, 5.84 mmol, 33%) als weißer Feststoff erhalten.



C₁₃H₁₇NO₃S, MW = 267.34 g/mol

R_f = 0.25 (Al₂O₃, Petrolether/Et₂O 1:1)

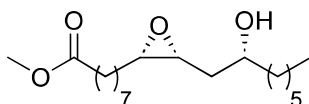
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 3.20 – 3.17 (m, 2H), 2.63 (ddd, *J* = 13.9, 10.7, 3.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.2, 136.7, 129.7, 126.8, 55.6, 45.0, 30.1, 21.5.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[760]

4.3.4 Synthese der REO-Substrate**4.3.4.1 Synthese von (E14)**

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. (*R*)-Ricinolsäuremethylester (75%, 41.67 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) und Vanadylacetylacetonat (1.33 g, 5.00 mmol, 0.05 Äq.) werden in trockenem DCE (500 mL) gelöst und anschließend wird tBHP (5.5 M in Decan, 13.52 g, 0.15 mol, 1.50 Äq.) bei 0°C langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 22 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. **(E14)** (30.54 g, 92.97 mmol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.



C₁₉H₃₆O₄, MW = 328.49 g/mol

R_f = 0.19 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. 96:4

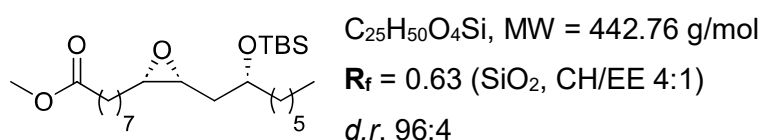
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (dt, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 2.89 (td, *J* = 5.9, 4.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.50 – 1.25 (m, 21H), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.3, 71.0, 56.4, 55.5, 51.6, 37.6, 34.9, 34.1, 31.9, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 28.0, 26.5, 25.6, 25.0, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[761]

4.3.4.2 Synthese von (E15)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Imidazol (3.40 g, 50.00 mmol, 2.50 Äq.) wird in trockenem DMF (20 mL) gelöst und (E14) (6.57 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) wird hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Dann wird ^tButyldimethylsilylchlorid (3.01 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. (E15) (6.66 g, 15.03 mmol, 75%) wird als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.85 – 3.79 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 4H), 1.51 – 1.26 (m, 20H), 0.90 – 0.86 (m, 12H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

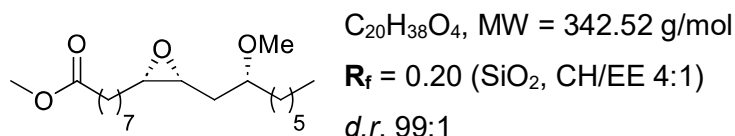
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 70.7, 56.6, 54.1, 51.6, 37.4, 35.5, 34.2, 32.0, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.2, 26.7, 26.0, 25.6, 25.0, 22.8, 18.2, 14.2, -4.3, -4.4.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[269]

4.3.4.3 Synthese von (E16)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. (E14) (1.64 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in einem Gemisch aus trockenem CH (6 mL) und trockenem Toluol (6 mL) gelöst und Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 0.40 g, 10.00 mmol, 2.00 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Methyljodid (2.13 g, 15.00 mmol, 3.00 Äq.) wird hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 19 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter

vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) aufgereinigt. **(E16)** (0.58 g, 1.68 mmol, 34%) wird als farbloses Öl erhalten.



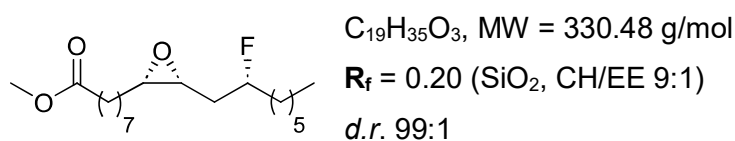
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.65 (s, 3H), 3.37 – 3.29 (m, 4H), 3.03 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.75 – 1.21 (m, 24H), 0.90 – 0.83 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.3, 79.4, 56.7, 56.7, 54.2, 51.6, 34.2, 33.9, 32.0, 31.8, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 28.1, 26.7, 25.4, 25.0, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[762]

4.3.4.4 Synthese von (E17)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. **(E18)** (4.00 g, 12.18 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (120 mL) gelöst. Diethylaminoschwefeltrifluorid (2.16 g, 13.39 mmol, 1.10 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 19 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit EE verdünnt und durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 19:1) aufgereinigt. **(E17)** (3.68 g, 11.14 mmol, 91%) wird als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.75 – 4.56 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (td, $J = 6.1$, 4.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.76 – 1.24 (m, 22H), 0.91 – 0.86 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 92.7 (d, $J = 168.5$ Hz), 56.4, 53.4 (d, $J = 6.1$ Hz), 51.6, 35.0 (d, $J = 20.7$ Hz), 34.2, 33.7 (d, $J = 20.9$ Hz), 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 28.0, 26.7, 25.2 (d, $J = 4.7$ Hz), 25.0, 22.7, 14.2.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ [ppm] = -180.5.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2918, 1732, 1215, 1193, 1177, 823.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 353.2462, gemessen = 353.2456.

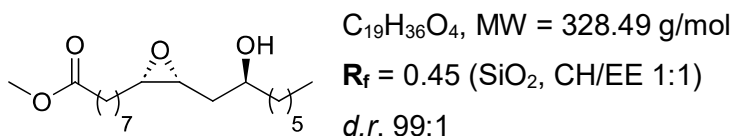
α_{D}^{20} (DCM) = +1.3°.

Mp = 38°C.

4.3.4.5 Synthese von (E18)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. **(E14)** (24.76 g, 75.37 mmol, 1.00 Äq.), Triphenylphosphan (39.54 g, 150.75 mmol, 2.00 Äq.) und *para*-Nitrobenzoesäure (25.19 g, 150.75 mmol, 2.00 Äq.) werden in trockenem Et_2O (150 mL) gelöst und anschließend wird Diisopropylazodicarboxylat (30.48 g, 150.75 mmol, 2.00 Äq.) bei 0°C über 2 h hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H_2O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und das Rohprodukt wird in CH aufgenommen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 4:1) aufgereinigt.

Der erhaltene Benzoesäureester wird in trockenem MeOH (140 mL) gelöst und frisch gemörseretes Kaliumcarbonat (5.21 g, 37.69 mmol, 0.50 Äq.) wird hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und mit einem Gemisch aus CH/EE (2:1) über eine SiO_2 -Fritte gespült. Die organische Phase wird mit H_2O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 4:1) aufgereinigt. **(E18)** (17.75 g, 54.07 mmol, 72%) wird als farbloses Öl erhalten.



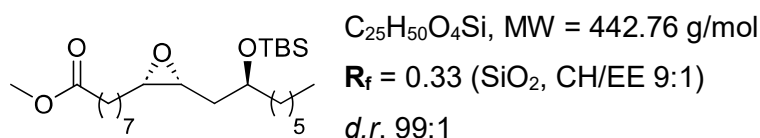
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.13 (dt, J = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 2.94 (td, J = 5.8, 4.3 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.64 – 1.24 (m, 23H), 0.90 – 0.85 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 174.4, 70.3, 57.2, 54.6, 51.6, 37.9, 35.3, 34.2, 31.9, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 28.1, 26.6, 25.7, 25.0, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[761]

4.3.4.6 Synthese von (E19)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Imidazol (1.70 g, 25.00 mmol, 2.50 Äq.) wird in trockenem DMF (10 mL) gelöst und (E18) (3.28 g, 10.00 mmol, 1.00 Äq.) wird hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Anschließend wird t Butyldimethylsilylchlorid (1.51 g, 10.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit H_2O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 4:1) aufgereinigt. (E19) (3.97 g, 8.97 mmol, 90%) wird als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 1H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70 – 1.24 (m, 24H), 0.90 – 0.87 (m, 12H), 0.07 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 174.4, 70.6, 57.5, 54.8, 51.6, 38.2, 35.4, 34.2, 32.0, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.3, 26.7, 26.0, 25.1, 25.1, 22.8, 18.2, 14.2, -4.3, -4.4.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2948, 2854, 1710, 1267, 844, 773.

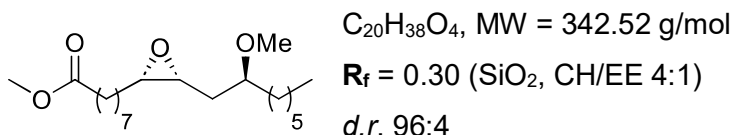
HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 465.3367, gemessen = 465.3367.

α_D^{20} (DCM) = +8.4°.

4.3.4.7 Synthese von (E20)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. (E18) (1.64 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in einem Gemisch aus trockenem CH (6 mL) und trockenem Toluol (6 mL) gelöst und Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 0.40 g, 10.00 mmol, 2.00 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Methyljodid (2.13 g, 15.00 mmol, 3.00 Äq.) wird hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 19 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch

Zugabe einer gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H_2O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) aufgereinigt. **(E20)** (1.41 g, 4.12 mmol, 82%) wird als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.66 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.24 (m, 23H), 0.90 – 0.86 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 174.4, 79.3, 57.3, 57.2, 54.7, 51.6, 34.3, 34.2, 32.8, 32.0, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.2, 26.6, 25.2, 25.0, 22.8, 14.2.

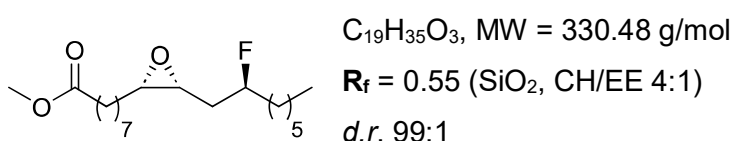
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2925, 2850, 2360, 1432, 1366, 1240, 1022, 731, 466, 441.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 365.5031, gemessen = 365.5030.

α_D^{20} (DCM) = +5.1°.

4.3.4.8 Synthese von (E21)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. **(E14)** (6.57 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (200 mL) gelöst. Diethylaminoschwefeltrifluorid (3.55 g, 22.00 mmol, 1.10 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit EE verdünnt und durch Zugabe einer gesättigten NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H_2O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 4:1) aufgereinigt. **(E21)** (6.15 g, 18.61 mmol, 93%) wird als hellgelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.78 – 4.59 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (td, *J* = 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.20 (m, 23H), 0.91 – 0.81 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 92.4 (d, *J* = 168.2 Hz), 57.2, 53.9 (d, *J* = 5.1 Hz), 51.6, 35.7 (d, *J* = 20.4 Hz), 34.2, 34.2 (d, *J* = 21.1 Hz), 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 28.1, 26.5, 25.0 (d, *J* = 4.3 Hz), 25.0, 22.7, 14.2.

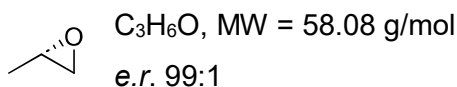
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K) δ [ppm] = -181.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.3.4.9 Synthese von (E22)

(S)-2-Methyloxiran

2-Methyloxiran (58.08 g, 1.00 mol, 1.00 Äq.), H₂O (9.91 g, 0.55 mol, 0.55 Äq.) und der oligomere (S,S)-Jacobsen-Katalysator (15.97 mg, 1.00 μmol, 10⁻⁵ Äq.) werden bei Raumtemperatur für 40 h gerührt. Anschließend wird das Rohprodukt mittels fraktionierter Destillation (1 bar, 32°C) aufgereinigt. (S)-2-Methyloxiran (25.21 g, 0.43 mol, 43%) wird als farbloses Öl erhalten.



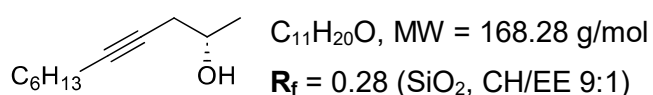
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.75 – 2.72 (m, 1H), 2.43 – 2.40 (m, 1H), 1.32 – 1.29 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 48.4, 48.2, 18.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[763]

(S)-Undec-4-in-2-ol

Gemäß **AAV3** werden 1-Octin (9.26 g, 84.00 mmol, 1.20 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 5.38 g, 84.00 mmol, 1.20 Äq.), BF₃·THF (9.79 g, 70.00 mmol, 1.00 Äq.) und (S)-2-Methyloxiran (4.07 g, 70.00 mmol, 1.00 Äq.) für 3 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (S)-Undec-4-in-2-ol (4.26 g, 25.29 mmol, 36%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.93 – 3.85 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.16 (tt, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.42 – 1.25 (m, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 83.5, 76.2, 66.7, 31.5, 29.6, 29.1, 28.7, 22.7, 22.3, 18.9, 14.2.

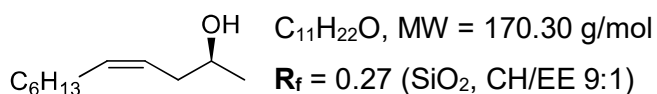
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3370, 2958, 2929, 2859, 1458, 1377, 1114, 1084, 938, 909, 732, 647.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 169.1587, gemessen = 169.1586.

α_D^{20} (DCM) = +8.1°.

(S,Z)-Undec-4-en-2-ol

Gemäß **AAV4** werden Nickel(II)acetat-tetrahydrat (1.55 g, 6.24 mmol, 0.25 Äq.), Natriumborhydrid (0.24 g, 6.24 mmol, 0.25 Äq.), Ethylendiamin (0.75 g, 12.48 mmol, 0.50 Äq.) und (S)-Undec-4-in-2-ol (4.20 g, 24.96 mmol, 1.00 Äq.) für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (S,Z)-Undec-4-en-2-ol (4.16 g, 24.71 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 5.58 – 5.51 (m, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 2.38 – 2.12 (m, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.50 – 1.21 (m, 8H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 – 0.85 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 133.6, 125.1, 67.8, 37.2, 31.9, 29.7, 29.1, 27.5, 22.9, 22.7, 14.2.

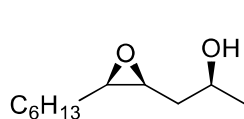
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3348, 2923, 2854, 1459, 1117, 1075, 908, 734.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 171.1743, gemessen = 171.1746.

α_D^{20} (DCM) = +5.1°.

(S)-1-((2S,3R)-3-hexyloxiran-2-yl)propan-2-ol

Gemäß **AAV5** werden (S,Z)-Undec-4-en-2-ol (4.04 g, 23.72 mmol, 1.00 Äq.), VO(acac)₂ (0.31 g, 1.19 mmol, 0.05 Äq.) und ^tBHP (5.5 M in Decan, 3.21 g, 35.72 mmol, 1.50 Äq.) für 21 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (**E22**) (1.74 g, 9.34 mmol, 39%) als farbloses Öl erhalten.


 $C_{11}H_{22}O_2$, MW = 186.30 g/mol

 $R_f = 0.12$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. 99:1

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 2H), 1.59 – 1.21 (m, 13H), 0.89 – 0.87 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 67.2, 56.5, 55.5, 36.5, 31.9, 29.3, 28.1, 26.5, 23.5, 22.7, 14.2.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 3457, 2954, 2855, 1469, 1129, 833, 753, 677, 521, 455.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 187.1693, gemessen = 187.1697.

α_D^{20} (DCM) = +2.8°.

4.3.4.10 Synthese von (E23)

(S)-Tridec-4-in-2-ol

Gemäß **AAV3** werden 1-Decin (16.59 g, 0.12 mol, 1.20 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 7.69 g, 0.12 mol, 1.20 Äq.), BF₃·THF (13.99 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) und (S)-2-Methyloxiran (5.81 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) für 3 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (S)-Tridec-4-in-2-ol (19.60 g, 99.83 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.


 $C_{13}H_{24}O$, MW = 196.33 g/mol

 $R_f = 0.38$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.92 – 3.87 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 10H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

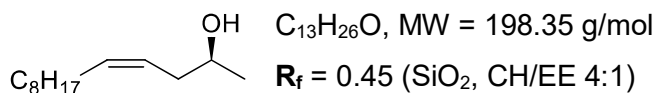
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 83.5, 76.2, 66.7, 32.0, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 22.8, 22.4, 18.9, 14.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

(S,Z)-Tridec-4-en-2-ol

Gemäß **AAV4** werden Nickel(II)acetat-tetrahydrat (6.21 g, 24.96 mmol, 0.25 Äq.), Natriumborhydrid (0.94 g, 24.96 mmol, 0.25 Äq.), Ethylendiamin (3.00 g, 49.91 mmol, 0.50 Äq.) und (S)-Tridec-4-in-2-ol (19.60 g, 99.83 mmol, 1.00 Äq.) für 21 h gerührt. Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (S,Z)-Tridec-4-en-2-ol (19.79 g, 99.77 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.



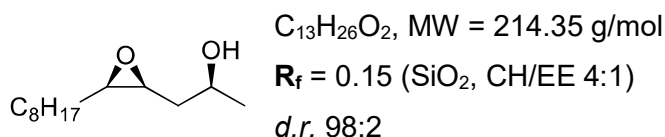
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 5.59 – 5.52 (m, 1H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 12H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 133.7, 125.1, 67.9, 37.2, 32.0, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 27.6, 22.9, 22.8, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

(S)-1-((2S,3R)-3-octyloxiran-2-yl)propan-2-ol

Gemäß **AAV5** werden (S,Z)-Tridec-4-en-2-ol (19.79 g, 99.77 mmol, 1.00 Äq.), VO(acac)₂ (1.32 g, 4.99 mmol, 0.05 Äq.) und ^tBHP (5.5 M in Decan, 13.49 g, 0.15 mol, 1.50 Äq.) für 17 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E23**) (20.02 g, 93.40 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.93 – 2.89 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.57 – 1.20 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H).

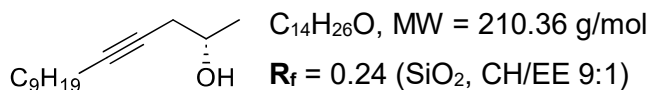
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 67.2, 56.5, 55.5, 36.5, 32.0, 29.6, 29.6, 29.3, 28.1, 26.6, 23.5, 22.8, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.3.4.11 Synthese von (E24)

(S)-Tetradec-4-in-2-ol

Gemäß **AAV3** werden 1-Undecin (6.85 g, 45.00 mmol, 1.20 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 3.88 g, 45.00 mmol, 1.20 Äq.), BF₃·THF (5.25 g, 37.50 mmol, 1.00 Äq.) und (S)-2-Methyloxiran (2.18 g, 37.50 mmol, 1.00 Äq.) für 3 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (S)-Tetradec-4-in-2-ol (5.37 g, 25.54 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.



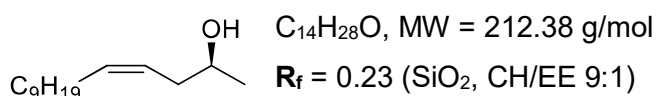
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.93 – 3.86 (m, 1H), 2.44 – 2.23 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 10H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 83.5, 76.2, 66.7, 32.0, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 27.1, 22.8, 22.4, 18.9, 14.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

(S,Z)-Tetradec-4-en-2-ol

Gemäß **AAV4** werden Nickel(II)acetat-tetrahydrat (1.59 g, 6.38 mmol, 0.25 Äq.), Natriumborhydrid (0.24 g, 6.38 mmol, 0.25 Äq.), Ethylendiamin (0.77 g, 12.76 mmol, 0.50 Äq.) und (S)-Tetradec-4-en-2-ol (5.37 g, 25.53 mmol, 1.00 Äq.) für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (S,Z)-Tetradec-4-en-2-ol (5.20 g, 24.48 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.



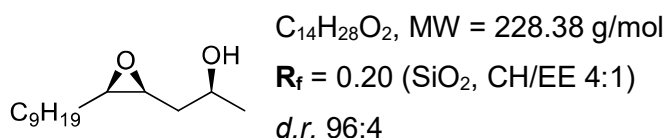
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 5.59 – 5.53 (m, 1H), 5.42 – 5.35 (m, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 15H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 133.7, 125.1, 67.9, 37.3, 32.1, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 27.6, 22.9, 22.8, 14.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

(S)-1-((2S,3R)-3-nonyloxiran-2-yl)propan-2-ol

Gemäß **AAV5** werden (S,Z)-Tetradec-4-en-2-ol (5.18 g, 24.39 mmol, 1.00 Äq.), VO(acac)₂ (0.32 g, 1.22 mmol, 0.05 Äq.) und ^tBHP (5.5 M in Decan, 3.30 g, 36.59 mmol, 1.50 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E24**) (2.53 g, 11.08 mmol, 45%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.17 – 4.06 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.60 – 1.39 (m, 4H), 1.38 – 1.18 (m, 16H), 0.90 – 0.83 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 67.2, 56.5, 55.5, 36.5, 32.0, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 28.1, 26.6, 23.5, 22.8, 14.2.

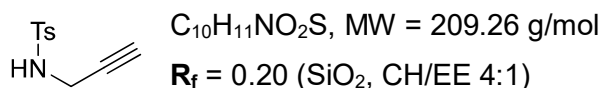
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.3.5 Synthese der Zyklisierungssubstrate

4.3.5.1 Synthese von (E25)

N-Propargyl-para-toluolsulfonamid

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. *N*-Propargylamin (5.51 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) wird in trockenem DCM (320 mL) gelöst. Tosylchlorid (20.97 g, 0.11 mol, 1.10 Äq.) und frisch destilliertes Triethylamin (25.30 g, 0.25 mol, 2.50 Äq.) werden bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 46 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer HCl-Lösung (2 M) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE und DCM extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 3:1) aufgereinigt. *N*-Propargyl-*para*-toluolsulfonamid (19.75 g, 94.38 mmol, 94%) wird als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.78 – 7.74 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 5.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

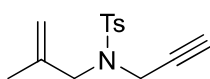
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 144.0, 136.7, 129.9, 127.6, 78.1, 73.2, 33.0, 21.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[764]

4-Methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-N-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. *N*-Propargyl-*para*-toluolsulfonamid (6.71 g, 32.06 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem Aceton (200 mL) gelöst. Kaliumcarbonat (6.74 g, 48.74 mmol, 1.52 Äq.) und 3-Brom-2-methylpropen (6.93 g, 51.30 mmol, 1.60 Äq.) werden bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei 56°C

für 17 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Rückstände werden in EE aufgenommen. Die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. 4-Methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)-*N*-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (7.83 g, 29.73 mmol, 93%) wird als weißer Feststoff erhalten.



C₁₄H₁₇NO₂S, MW = 263.36 g/mol

R_f = 0.52 (SiO₂, CH/EE 4:1)

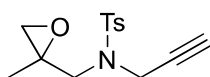
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.76 – 7.73 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 4.99 – 4.96 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.6, 139.3, 136.2, 129.6, 128.0, 115.7, 76.5, 73.9, 52.5, 35.6, 21.7, 19.8.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[765]

4-Methyl-*N*-[(2-methyl-2-oxiranyl)methyl]-*N*-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden 4-Methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)-*N*-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (5.50 g, 20.88 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 6.18 g, 25.06 mmol, 1.20 Äq.) für 22 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E25**) (5.76 g, 20.62 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.



C₁₄H₁₇NO₃S, MW = 279.35 g/mol

R_f = 0.23 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H).

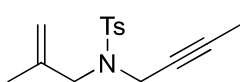
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.9, 136.0, 129.6, 127.9, 76.6, 74.1, 55.7, 51.7, 51.0, 37.8, 21.7, 19.0.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.3.5.2 Synthese von (E26)

N-2-Butin-1-yl-4-methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. 4-Methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-N-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (1.32 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem THF (50 mL) gelöst und ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 0.36 g, 5.60 mmol, 1.12 Äq.) wird bei -78°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 10 min gerührt und anschließend wird Methyljodid (3.55 g, 25.00 mmol, 5.00 Äq.) bei -78°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) aufgereinigt. N-2-Butin-1-yl-4-methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid (1.27 g, 4.58 mmol, 92%) wird als hellgelbes Öl erhalten.



C₁₅H₁₉NO₂S, MW = 277.38 g/mol
 R_f = 0.23 (SiO₂, CH/EE 9:1)

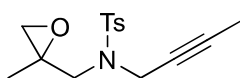
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 4.95 – 4.94 (m, 2H), 3.97 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.3, 139.6, 136.4, 129.3, 128.1, 115.2, 81.6, 71.7, 52.6, 36.2, 21.6, 19.9, 3.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

N-2-Butin-1-yl-4-methyl-N-[(2-methyl-2-oxiranyl)methyl]benzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden N-2-Butin-1-yl-4-methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid (1.00 g, 3.61 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 1.07 g, 4.33 mmol, 1.20 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 8:1) wird **(E26)** (1.00 g, 3.41 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₅H₁₉NO₃S, MW = 293.38 g/mol
 R_f = 0.23 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 4.22 – 4.08 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H).

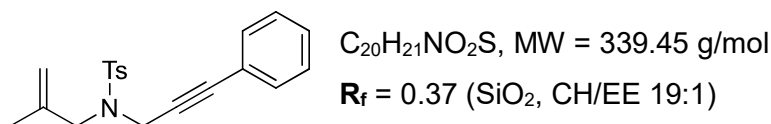
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.5, 136.2, 129.4, 128.0, 82.0, 71.7, 55.8, 51.8, 51.1, 38.4, 21.6, 19.0, 3.4.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.3.5.3 Synthese von (E27)

4-Methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-N-(3-phenyl-2-propin-1-yl)benzolsulfonamid

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.28 g, 0.40 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.08 g, 0.40 mmol, 0.02 Äq.), Phenyljodid (4.49 g, 22.00 mmol, 1.10 Äq.) und 4-Methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-N-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (5.27 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) für 18 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 19:1) wird 4-Methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-N-(3-phenyl-2-propin-1-yl)benzolsulfonamid (6.62 g, 19.51 mmol, 98%) als gelbes Öl erhalten.



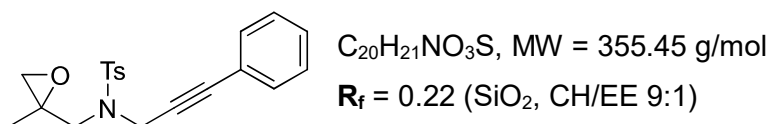
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 5H), 7.05 – 7.02 (m, 2H), 5.02 – 4.99 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.82 – 1.81 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.6, 139.4, 136.2, 131.6, 129.6, 128.5, 128.2, 128.0, 122.4, 115.7, 85.8, 81.7, 52.9, 36.5, 21.5, 19.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4-Methyl-N-[(2-methyl-2-oxiranyl)methyl]-N-(3-phenyl-2-propin-1-yl)benzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden 4-Methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-N-(3-phenyl-2-propin-1-yl)benzolsulfonamid (6.62 g, 19.51 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 5.77 g, 23.41 mmol, 1.20 Äq.) für 45 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 9:1) wird (**E27**) (1.88 g, 5.29 mmol, 27%) als weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 5H), 6.82 – 6.77 (m, 2H), 4.26 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

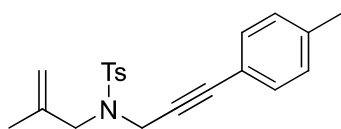
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.8, 136.1, 131.6, 129.8, 128.5, 128.2, 127.9, 122.2, 85.9, 81.7, 55.8, 51.7, 51.1, 38.7, 21.5, 19.0.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.3.5.4 Synthese von (E28)

4-Methyl-N-[3-(4-methylphenyl)-2-propin-1-yl]-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.16 g, 0.23 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.04 g, 0.23 mmol, 0.02 Äq.), 4-Iodtoluol (2.73 g, 12.53 mmol, 1.10 Äq.) und 4-Methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-N-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (3.00 g, 11.39 mmol, 1.00 Äq.) für 17 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird 4-Methyl-N-[3-(4-methylphenyl)-2-propin-1-yl]-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)-benzolsulfonamid (4.00 g, 11.32 mmol, 99%) als gelblicher Feststoff erhalten.



C₂₁H₂₃NO₂S, MW = 353.48 g/mol

R_f = 0.30 (SiO₂, CH/EE 9:1)

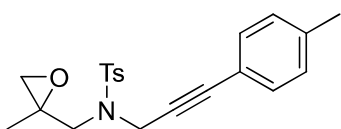
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 5.02 – 4.99 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.82 – 1.80 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.5, 139.5, 138.6, 136.2, 131.5, 129.6, 129.0, 128.0, 119.3, 115.6, 85.9, 81.0, 52.8, 36.6, 21.6, 19.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[766]

4-Methyl-N-[(2-methyl-2-oxiranyl)methyl]-N-[3-(4-methylphenyl)-2-propin-1-yl]-benzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden 4-Methyl-N-[3-(4-methylphenyl)-2-propin-1-yl]-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid (4.00 g, 11.32 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 3.35 g, 13.58 mmol, 1.20 Äq.) für 22 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (**E28**) (1.82 g, 4.93 mmol, 44%) als farbloses Öl erhalten.



C₂₁H₂₃NO₃S, MW = 369.48 g/mol

R_f = 0.34 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.80 – 7.78 (m, 2H), 6.96 – 6.93 (m, 2H), 6.79 – 6.73 (m, 4H), 4.50 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 14.1 Hz, 1H),

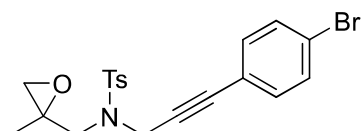
3.30 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 143.1, 141.5, 138.5, 137.4, 131.9, 129.6, 129.1, 120.0, 86.1, 82.2, 55.4, 51.7, 51.1, 38.7, 21.3, 21.1, 18.8.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[767]

4.3.5.5 Synthese von (E29)

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.10 g, 0.14 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.03 g, 0.14 mmol, 0.02 Äq.), 1-Brom-4-Iodbenzol (2.18 g, 7.70 mmol, 1.10 Äq.) und **(E25)** (1.96 g, 7.00 mmol, 1.00 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird **(E29)** (3.01 g, 6.93 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.



$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3\text{S}$, MW = 434.35 g/mol

$R_f = 0.35$ (SiO_2 , CH/EE 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.7, 136.0, 132.9, 131.4, 129.6, 127.8, 122.7, 121.1, 84.7, 83.1, 55.7, 51.5, 51.2, 38.6, 21.5, 18.9.

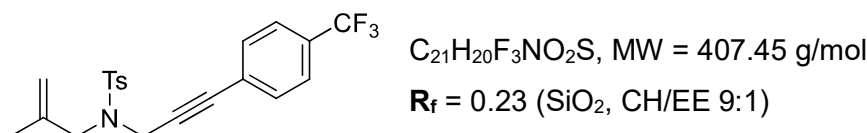
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.3.5.6 Synthese von (E30)

Route a:

N-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.10 g, 0.14 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.03 g, 0.14 mmol, 0.02 Äq.), 1-Iod-4-(trifluoromethyl)benzol (2.14 g, 7.85 mmol, 1.10 Äq.) und 4-Methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)-*N*-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (1.88 g, 7.14 mmol, 1.00 Äq.) für 22 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 9:1) wird *N*-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzol-sulfonamid (2.78 g, 6.82 mmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 2H), 4.92 – 4.89 (m, 1H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 143.3, 139.9, 137.0, 132.1, 130.0 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.7, 128.2, 126.6 (q, $J = 1.6$ Hz), 125.2 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.6 (q, $J = 272.0$ Hz), 115.7, 85.3, 84.4, 53.3, 36.4, 21.0, 19.7.

¹⁹F-NMR (470 MHz, C₆D₆, 298 K) δ [ppm] = -62.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[768]

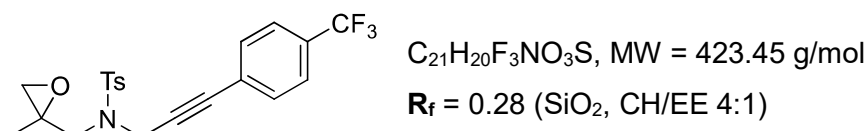
N-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-N-[(2-methyl-2-oxiranyl)-methyl]-benzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden N-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-N-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzol-sulfonamid (2.74 g, 6.72 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 1.99 g, 8.07 mmol, 1.20 Äq.) für 48 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E30**) (1.23 g, 2.90 mmol, 43%) als weißer Feststoff erhalten.

Route b:

N-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-N-[(2-methyl-2-oxiranyl)-methyl]-benzolsulfonamid

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.07 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.02 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), 1-Iod-4-(trifluoromethyl)benzol (1.50 g, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) und (**E25**) (1.40 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) für 21 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E30**) (2.10 g, 4.90 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 143.3, 137.2, 132.1, 130.1 (q, *J* = 32.7 Hz), 129.6, 128.2, 126.5 (q, *J* = 1.4 Hz), 125.2 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.2 (q, *J* = 272.2 Hz), 85.6, 84.4, 55.4, 51.9, 50.9, 38.5, 21.0, 18.7.

¹⁹F-NMR (470 MHz, C₆D₆, 298 K) δ [ppm] = -62.6.

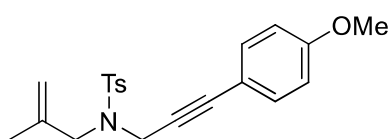
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.3.5.7 Synthese von (E31)

Route a:

N-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.16 g, 0.23 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.04 g, 0.23 mmol, 0.02 Äq.), 4-Iodanisol (2.93 g, 12.53 mmol, 1.10 Äq.) und 4-Methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)-*N*-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (3.00 g, 11.39 mmol, 1.00 Äq.) für 18 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird *N*-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)-benzolsulfonamid (4.15 g, 11.23 mmol, 99%) als gelbliches Öl erhalten.



C₂₁H₂₃NO₃S, MW = 369.48 g/mol

R_f = 0.37 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.77 – 6.74 (m, 2H), 5.01 – 4.99 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.80 – 3.78 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 159.7, 143.5, 139.5, 136.3, 133.1, 129.6, 128.0, 115.6, 114.5, 113.8, 85.7, 80.3, 55.4, 52.8, 36.6, 21.6, 19.9.

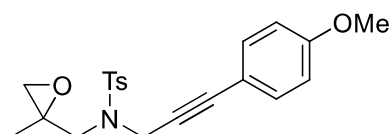
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[768]

N-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-*N*-[(2-methyl-2-oxiranyl)methyl]-benzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden *N*-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)benzolsulfonamid (4.15 g, 11.23 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 3.32 g, 13.48 mmol, 1.20 Äq.) für 48 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) kann (**E31**) nicht sauber erhalten werden.

Route b:*N*-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-propin-1-yl]-4-methyl-*N*-[(2-methyl-2-oxiranyl)methyl]-benzolsulfonamid

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.07 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.02 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), 4-Iodanisol (1.23 g, 5.28 mmol, 1.10 Äq.) und (**E25**) (1.34 g, 4.80 mmol, 1.00 Äq.) für 23 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E31**) (1.67 g, 4.33 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.



C₂₁H₂₃NO₄S, MW = 385.48 g/mol

R_f = 0.24 (SiO₂, CH/EE 4:1)

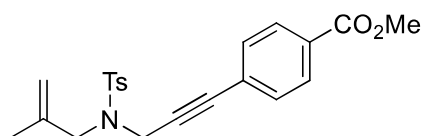
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.81 – 7.78 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 6.82 – 6.79 (m, 2H), 6.57 – 6.53 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 160.1, 143.2, 137.3, 133.4, 129.6, 128.3, 114.9, 114.1, 86.0, 81.3, 55.4, 54.8, 51.7, 51.2, 38.8, 21.1, 18.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.3.5.8 Synthese von (E32)**Route a:**4-(3-((4-methyl-*N*-(2-methylallyl)phenyl)sulfonamido)prop-1-in-1-yl)methylbenzoat

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.10 g, 0.15 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.03 g, 0.15 mmol, 0.02 Äq.), 4-Iodmethylbenzoat (2.13 g, 8.14 mmol, 1.10 Äq.) und 4-Methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)-*N*-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (1.95 g, 7.40 mmol, 1.00 Äq.) für 18 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird 4-(3-((4-methyl-*N*-(2-methylallyl)phenyl)sulfonamido)prop-1-in-1-yl)methylbenzoat (2.85 g, 7.17 mmol, 97%) als hellgelber Feststoff erhalten.



C₂₂H₂₃NO₄S, MW = 397.49 g/mol

R_f = 0.17 (SiO₂, CH/EE 9:1)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 6.79 – 6.75 (m, 2H), 4.90 – 4.88 (m, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.69 – 1.67 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 166.0, 143.2, 139.9, 137.1, 131.8, 130.3, 129.6, 129.6, 128.2, 127.3, 115.6, 85.7, 85.1, 53.2, 51.8, 36.5, 21.1, 19.7.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1720, 1274, 1160, 1095, 768, 659, 575, 545.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 398.1421, gemessen = 398.1422.

Mp = 97°C.

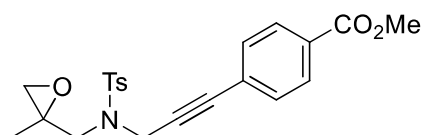
4-(3-((4-methyl-*N*-((2-methyloxiran-2-yl)methyl)phenyl)sulfonamido)prop-1-in-1-yl)-methylbenzoat

Gemäß **AAV2** werden 4-(3-((4-methyl-*N*-(2-methylallyl)phenyl)sulfonamido)prop-1-in-1-yl)methylbenzoat (2.83 g, 7.12 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 2.11 g, 8.54 mmol, 1.20 Äq.) für 48 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E32**) (1.31 g, 3.17 mmol, 45%) als weißer Feststoff erhalten.

Route b:

4-(3-((4-methyl-*N*-((2-methyloxiran-2-yl)methyl)phenyl)sulfonamido)prop-1-in-1-yl)-methylbenzoat

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.07 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.02 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), 4-Iodmethylbenzoat (1.44 g, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) und (**E25**) (1.40 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) für 21 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E32**) (2.03 g, 4.91 mmol, 98%) als weißer Feststoff erhalten.



C₂₂H₂₃NO₅S, MW = 413.49 g/mol

R_f = 0.18 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.74 – 7.71 (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 6.73 – 6.70 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 166.0, 143.3, 137.3, 131.8, 130.3, 129.6, 129.6, 127.3, 86.0, 85.1, 55.4, 51.8, 51.0, 38.6, 21.0, 18.8.

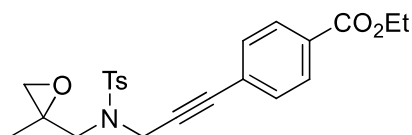
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1723, 1346, 1277, 1161, 1107, 752, 661, 573, 544.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 414.1370, gemessen = 414.1367.

Mp = 95°C.

4.3.5.9 Synthese von (E33)

Gemäß **AAV6** werden Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (0.07 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.02 g, 0.10 mmol, 0.02 Äq.), 4-Iodmethylbenzoat (1.44 g, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) und **(E25)** (1.40 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) für 21 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(E33)** (2.03 g, 4.91 mmol, 98%) als weißer Feststoff erhalten.



C₂₃H₂₅NO₅S, MW = 427.52 g/mol

R_f = 0.23 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 166.0, 143.9, 136.1, 131.5, 130.2, 129.7, 129.3, 127.9, 126.8, 85.2, 84.9, 61.4, 55.9, 51.6, 51.3, 38.7, 21.6, 19.0, 14.4.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1708, 1274, 1165, 1099, 772, 749, 663, 570, 545.

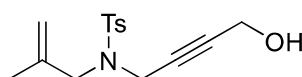
HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+Na]⁺ = 450.1357, gemessen = 450.1364.

Mp = 107°C.

4.3.5.10 Synthese von (E34)

N-(4-hydroxybut-2-in-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzolsulfonamid

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. 4-Methyl-*N*-(2-methyl-2-propen-1-yl)-*N*-2-propin-1-ylbenzolsulfonamid (5.27 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem THF (75 mL) gelöst und ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 1.73 g, 27.00 mmol, 1.35 Äq.) wird bei -78°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt und anschließend wird *para*-Formaldehyd (3.00 g, 0.10 mol, 5.00 Äq.) bei -78°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -78°C für 30 min und anschließend bei Raumtemperatur für 21 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 3:1) aufgereinigt. *N*-(4-hydroxybut-2-in-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzolsulfonamid (2.84 g, 9.69 mmol, 48%) wird als gelbliches Öl erhalten.



$C_{15}H_{19}NO_3S$, MW = 293.38 g/mol

$R_f = 0.17$ (SiO₂, CH/EE 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.07 – 4.04 (m, 2H), 3.96 – 3.92 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

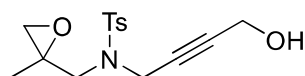
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.7, 139.4, 136.3, 129.5, 128.1, 115.6, 83.9, 78.6, 52.8, 50.8, 35.9, 21.6, 19.8.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3515, 2919, 1327, 1156, 1095, 1014, 902, 656, 571, 543$.

HRMS (APCI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 294.1169, gemessen = 294.1160.

N-(4-hydroxybut-2-in-1-yl)-4-methyl-*N*-((2-methyloxiran-2-yl)methyl)benzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden *N*-(4-hydroxybut-2-in-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzolsulfonamid (2.84 g, 9.69 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 2.87 g, 11.63 mmol, 1.20 Äq.) für 46 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 1:2) wird **(E34)** (1.89 g, 6.12 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{15}H_{19}NO_4S$, MW = 309.38 g/mol

$R_f = 0.44$ (SiO₂, CH/EE 1:2)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.74 – 7.71 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.44 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.9, 136.2, 129.6, 128.1, 84.1, 78.6, 55.9, 51.5, 51.3, 50.8, 38.2, 21.6, 19.0.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3441, 2926, 1331, 1158, 1012, 747, 657, 566, 543$.

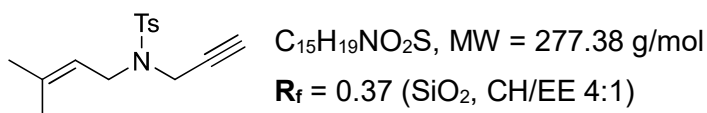
HRMS (APCI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 310.1108, gemessen = 310.1109.

4.3.5.11 Synthese von (E35)

(*Z*)-*N*-(but-2-en-1-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-in-1-yl)benzolsulfonamid

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. *N*-Propargyl-*para*-toluolsulfonamid (1.10 g, 5.26 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem Aceton (30 mL) gelöst und Kaliumiodid (1.75 g, 10.51 mmol, 2.00 Äq.), Kaliumcarbonat (1.09 g, 7.88 mmol, 1.50 Äq.) und Prenylbromid (90%, 1.39 g, 8.41 mmol, 1.60 Äq.) werden bei 0°C hinzugefügt. Das

Reaktionsgemisch wird bei 56°C für 6 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EE aufgenommen. Die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 4:1) aufgereinigt. (Z)-N-(but-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(prop-2-in-1-yl)benzolsulfonamid (0.60 g, 2.18 mmol, 41%) wird als farbloses Öl erhalten.



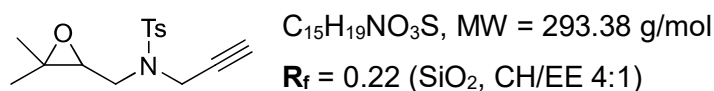
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.5, 139.1, 136.3, 129.5, 127.9, 118.1, 77.2, 73.5, 44.1, 35.5, 26.0, 21.7, 18.0.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[769]

N-((3,3-dimethyloxiran-2-yl)methyl)-4-methyl-N-(prop-2-in-1-yl)benzolsulfonamid

Gemäß **AAV2** werden (Z)-N-(but-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(prop-2-in-1-yl)benzolsulfonamid (0.51 g, 1.82 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 0.54 g, 2.19 mmol, 1.20 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E35**) (0.47 g, 1.60 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 4.26 – 4.13 (m, 2H), 3.49 (ddd, $J = 14.7, 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 6.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.9, 135.9, 129.7, 127.8, 76.8, 74.0, 61.8, 58.1, 46.0, 37.7, 24.5, 21.6, 18.9.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3264, 1331, 1157, 1090, 903, 657, 561, 543$.

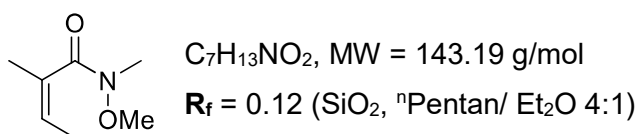
HRMS (APCI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 294.1158, gemessen = 294.1148.

4.3.6 Synthese diastereomerenreiner DINEO-Substrate

4.3.6.1 Synthese von (E36)

(2Z)-N-methoxy-N,2-dimethylbut-2-enamid

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (10.07 g, 0.10 mol, 1.55 Äq.) wird in trockenem THF (150 mL) gelöst und (2Z)-2-Methyl-2-butensäuremethylester (7.60 g, 66.60 mmol, 1.00 Äq.) wird bei -20°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei -20°C für 30 min gerührt und Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 20.55 g, 0.20 mol, 3.00 Äq.) wird hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei -20°C und bei Raumtemperatur für jeweils 1 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung beendet. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, ⁿPentan/ Et₂O 4:1) aufgereinigt. (2Z)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylbut-2-enamid (8.88 g, 62.02 mmol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten



¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

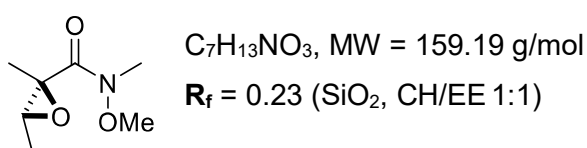
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 133.7, 123.9, 61.0, 20.3, 15.2.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1640, 1456, 1436, 1379, 994, 420.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 144.1019, gemessen = 144.1017.

N-Methoxy-N,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid

Gemäß **AAV2** werden (2Z)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylbut-2-enamid (11.42 g, 79.76 mmol, 1.00 Äq.) und mCPBA (70%, 23.59 g, 95.71 mmol, 1.20 Äq.) für 40 h gerührt. Nach fraktionierter Destillation (10 mbar, 84°C) wird *N*-Methoxy-*N*,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid (7.86 g, 49.38 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 3.35 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.59 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H).

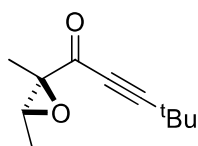
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 19.8, 15.8. (Die Signale der übrigen ¹³C-Kerne sind im NMR-Spektrum nicht klar zu erkennen.)

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2936, 1305, 1138, 1118, 1095, 1041, 931, 673, 441.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+Na]⁺ = 182.0788, gemessen = 182.0789.

1-(-2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on

Gemäß **AAV7** werden 3,3-Dimethyl-1-butin (3.63 g, 44.23 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 2.83 g, 44.23 mmol, 1.10 Äq.) und *N*-Methoxy-*N*,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid (6.40 g, 40.20 mmol, 1.00 Äq.) für 16 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird 1-(-2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (7.01 g, 38.87 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₁H₁₆O₂, MW = 180.25 g/mol

R_f = 0.69 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 2.62 – 2.57 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H).

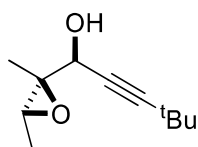
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 185.6, 105.4, 79.6, 65.0, 60.8, 29.8, 27.9, 18.7, 13.8.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2973, 2210, 1662, 1266, 1100, 1074, 881, 738, 525.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 181.1223, gemessen = 181.1224.

(*syn*)-1-(-2,3-dimethyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 1-(-2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (6.90 g, 38.28 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (14.26 g, 38.28 mmol, 1.00 Äq.) und Na[BH₄] (1.52 g, 40.19 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E36**) (5.31 g, 29.13 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₁H₁₈O₂, MW = 182.26 g/mol

R_f = 0.29 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1 (*syn:anti*)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 4.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.67 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.88 – 1.86 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 94.8, 77.9, 64.2, 61.7, 60.1, 31.0, 27.6, 18.0, 13.5.

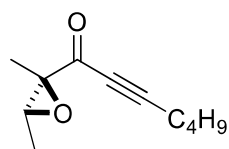
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3421, 2970, 1264, 1063, 1010, 871, 839, 485.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 183.1380, gemessen = 183.1381.

4.3.6.2 Synthese von (E37)

1-(2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-hept-2-in-1-on

Gemäß **AAV7** werden 1-Hexin (1.14 g, 13.82 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 0.89 g, 13.82 mmol, 1.10 Äq.) und *N*-Methoxy-*N*,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid (2.00 g, 12.56 mmol, 1.00 Äq.) für 16 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird 1-(2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-hept-2-in-1-on (1.90 g, 10.51 mmol, 84%) als hellgelbes Öl erhalten.



C₁₁H₁₆O₂, MW = 180.25 g/mol

R_f = 0.51 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 2.60 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.87 – 1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 4H), 0.68 – 0.64 (m, 3H).

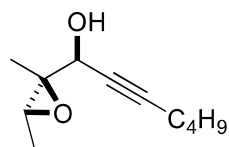
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 185.5, 98.6, 81.1, 65.0, 60.7, 29.7, 22.0, 18.8, 18.7, 13.9, 13.5.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2962, 2935, 2208, 1660, 1154, 900, 741.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 181.1223, gemessen = 181.1222.

(syn)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-hept-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 1-(2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-hept-2-in-1-on (1.87 g, 10.37 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (3.87 g, 10.37 mmol, 1.00 Äq.) und Na[BH₄] (0.41 g, 10.89 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(E37)** (1.70 g, 9.31 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₁H₁₈O₂, MW = 182.26 g/mol

R_f = 0.30 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1 (*syn:anti*)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 4.26 – 4.23 (m, 1H), 2.67 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 – 1.24 (m, 4H), 1.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 86.7, 79.3, 64.3, 61.7, 60.1, 30.9, 22.2, 18.6, 18.0, 13.7, 13.5.

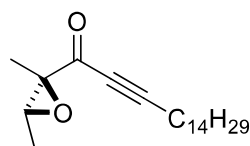
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2959, 2933, 1377, 1141, 1077, 1017, 865, 727, 589, 492.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 183.1380, gemessen = 183.1380.

4.3.6.3 Synthese von (E38)

1-(2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-heptadec-2-in-1-on

Gemäß **AAV7** werden 1-Hexadecin (1.54 g, 6.91 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 0.44 g, 6.91 mmol, 1.10 Äq.) und *N*-Methoxy-*N*,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid (1.00 g, 6.28 mmol, 1.00 Äq.) für 18 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 19:1) wird 1-(2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-heptadec-2-in-1-on (1.65 g, 5.15 mmol, 82%) als hellgelbes Öl erhalten.



C₂₁H₃₆O₂, MW = 320.52 g/mol

R_f = 0.64 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 2.60 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.35 – 1.06 (m, 24H), 1.20 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 3H).

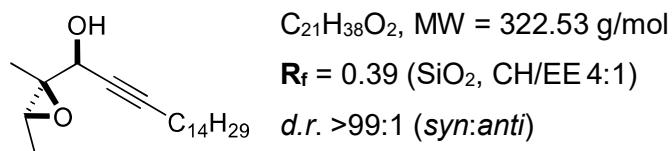
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 185.6, 98.7, 81.1, 65.1, 60.7, 32.4, 30.2, 30.2, 30.2, 30.1, 30.0, 29.8, 29.8, 29.3, 29.0, 27.8, 23.1, 19.1, 18.7, 14.4, 13.9.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2923, 2853, 2208, 1663, 1458, 1153, 741.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 321.2788, gemessen = 321.2791.

(syn)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-heptadec-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 1-(2,3-Dimethyloxiran-2-yl)-heptadec-2-in-1-on (2.40 g, 7.49 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (2.79 g, 7.49 mmol, 1.00 Äq.) und Na[BH₄] (0.30 g, 7.86 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(E38)** (1.98 g, 6.14 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 4.26 – 4.24 (m, 1H), 2.66 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.06 (td, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 2H), 1.54 – 1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.43 – 1.19 (m, 24H), 1.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 86.8, 79.4, 64.3, 61.6, 60.0, 32.4, 30.2, 30.2, 30.2, 30.2, 30.1, 30.0, 29.9, 29.6, 29.2, 29.0, 23.1, 19.0, 18.1, 14.4, 13.5.

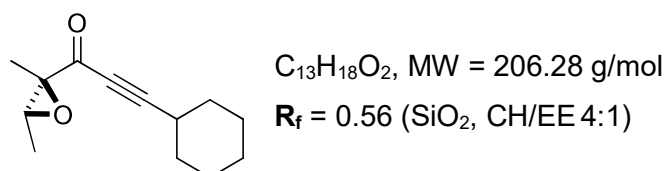
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3428, 2922, 2853, 1377, 1020, 722, 491$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[M+C_2H_8N]^+ = 368.3523$, gemessen = 368.3523.

4.3.6.4 Synthese von (E39)

3-Cyclohexyl-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)prop-2-yn-1-ol

Gemäß **AAV7** werden Ethynylcyclohexan (0.75 g, 6.91 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 0.44 g, 6.91 mmol, 1.10 Äq.) und *N*-Methoxy-*N*,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid (1.00 g, 6.28 mmol, 1.00 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird 3-Cyclohexyl-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)prop-2-yn-1-ol (1.18 g, 5.72 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 2.61 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.37 – 1.12 (m, 3H), 1.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.10 – 0.91 (m, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 185.6, 102.0, 81.1, 65.0, 60.8, 31.6, 29.4, 27.3, 25.8, 24.6, 18.7, 13.9.

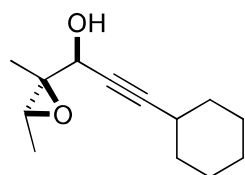
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 2930, 2203, 1652, 1448, 1155, 902, 741$.

HRMS (APCI +): m/z berechnet für $[M+H]^+ = 207.1380$, gemessen = 207.1379.

(*syn*)-3-Cyclohexyl-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)prop-2-yn-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 3-Cyclohexyl-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)prop-2-yn-1-ol (1.15 g, 5.57 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (2.08 g, 5.57 mmol, 1.00 Äq.) und Na[BH₄]

(0.22 g, 5.85 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(E39)** (1.04 g, 4.99 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₃H₂₀O₂, MW = 208.30 g/mol

R_f = 0.44 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1 (*syn:anti*)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 4.27 – 4.24 (m, 1H), 2.67 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 3H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.16 – 1.06 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 90.8, 79.4, 64.3, 61.7, 60.1, 32.9, 32.9, 29.4, 27.3, 26.2, 25.0, 18.1, 13.5.

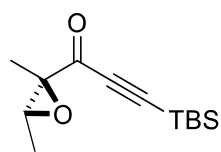
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3417, 2928, 1448, 1377, 1028, 1017, 854, 482.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 209.1536, gemessen = 209.1534.

4.3.6.5 Synthese von (E40)

3-(^tButyldimethylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-on

Gemäß **AAV7** werden (1,1-Dimethylethyl)ethynyldimethylsilan (0.97 g, 6.91 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 0.44 g, 6.91 mmol, 1.10 Äq.) und *N*-Methoxy-*N*,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid (1.00 g, 6.28 mmol, 1.00 Äq.) für 17 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird 3-(^tButyldimethylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-on (1.31 g, 5.49 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₃H₂₂O₂Si, MW = 238.40 g/mol

R_f = 0.35 (SiO₂, CH/EE 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 2.57 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

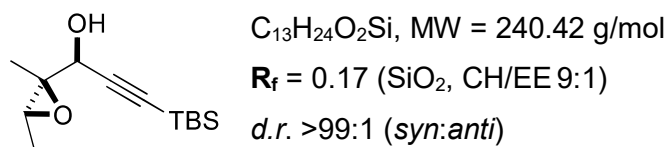
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 185.3, 102.9, 101.1, 64.9, 60.9, 26.0, 18.5, 16.8, 13.8, -5.3.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2932, 1668, 1453, 1090, 692, 513, 462.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+HCH₃CN]⁺ = 280.1723, gemessen = 280.1727.

(syn)-3-(^tButyldimethylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 3-(^tButyldimethylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-ol (1.29 g, 5.41 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (2.02 g, 5.41 mmol, 1.00 Äq.) und Na[BH₄] (0.21 g, 5.68 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (**E40**) (1.12 g, 4.66 mmol, 86%) als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 4.16 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.61 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.74 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 105.6, 89.1, 64.5, 61.5, 60.0, 26.2, 18.1, 16.7, 13.3, -4.6.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 3380, 1055, 1009, 858, 838, 824, 809, 773, 690, 482, 432.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 241.1618, gemessen = 241.1620.

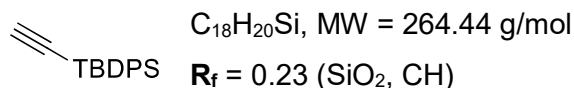
Mp = 47°C.

4.3.6.6 Synthese von (**E41**)

^tButylethinyldiphenylsilan

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Ethinyltrimethylsilan (9.82 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) wird in trockenem THF (175 mL) gelöst und ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 6.41 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) wird bei 0°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 2 h gerührt. Anschließend wird ^tButyldiphenylsilylchlorid (31.61 g, 0.12 mol, 1.15 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird in trockenem MeOH (100 mL) aufgenommen. Anschließend wird Kaliumcarbonat (34.55 g, 0.25 mol, 2.50 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit EE über eine Celite®-Fritte gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird in EE

aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH) aufgereinigt. ^tButylethynyl-diphenylsilan (14.42 g, 54.53 mmol, 55%) wird als weißer Feststoff erhalten.



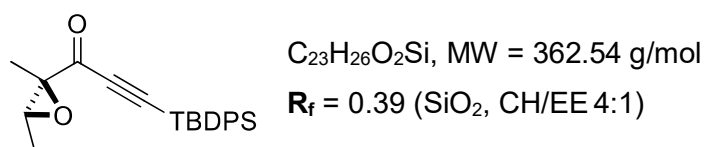
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.84 – 7.80 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 2.73 – 2.71 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 135.7, 132.8, 129.8, 127.9, 97.4, 85.6, 27.1, 18.5.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[770]

3-(^tButyldiphenylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-on

Gemäß **AAV7** werden (1,1-Dimethylethyl)ethynyldiphenylsilan (9.14 g, 34.55 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 2.21 g, 34.55 mmol, 1.10 Äq.) und *N*-Methoxy-*N*,2,3-trimethyloxiran-2-carboxamid (5.00 g, 31.41 mmol, 1.00 Äq.) für 17 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird 3-(^tButyldiphenylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-on (11.32 g, 31.22 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.90 – 7.84 (m, 4H), 7.19 – 7.12 (m, 6H), 2.57 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.18 – 1.12 (m, 12H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 185.5, 136.0, 131.8, 130.4, 128.4, 105.3, 98.5, 65.1, 61.1, 27.1, 19.0, 18.4, 13.8.

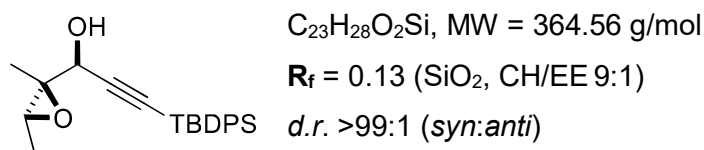
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2929, 1678, 1531, 1448, 1093, 678, 513, 450.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 363.1775, gemessen = 363.1777.

(*syn*)-3-(^tButyldiphenylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 3-(^tButyldiphenylsilyl)-1-(2,3-dimethyloxiran-2-yl)-prop-2-in-1-on (11.23 g, 30.98 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (11.54 g, 30.98 mmol, 1.00 Äq.)

und Na[BH₄] (1.23 g, 32.52 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird (**E41**) (8.52 g, 23.37 mmol, 75%) als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.98 – 7.95 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 6H), 4.22 – 4.20 (m, 1H), 2.61 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 136.1, 133.4, 133.4, 130.0, 109.0, 86.6, 64.6, 61.6, 60.1, 27.3, 18.8, 18.2, 13.4.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3366, 2855, 1427, 1109, 1055, 698, 503, 486$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+NH₄]⁺ = 382.2197, gemessen = 382.2190.

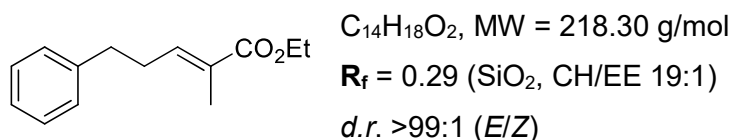
Mp = 89°C.

4.3.7 Synthese enantiomerenreiner DINEO-Substrate

4.3.7.1 Synthese von (**E42**)

(2E)-2-Methyl-5-phenylpent-2-ensäureethylester

Gemäß **AAV9** werden 3-Phenylpropanal (26.85 g, 0.20 mol, 1.00 Äq.) und Ethyl-2-(triphenylphosphoranylid)propionat (76.11 g, 0.21 mol, 1.05 Äq.) für 96 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 10:0 bis 19:1) wird (2E)-2-Methyl-5-phenylpent-2-ensäureethylester (33.85 g, 0.16 mol, 78%) als farbloses Öl erhalten.



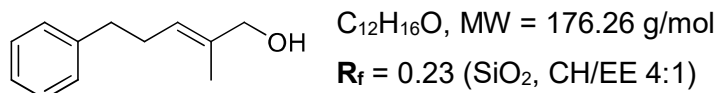
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 6.82 (tq, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J = 8.9, 6.8$ Hz, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 168.3, 141.4, 141.0, 128.6, 128.6, 128.5, 126.2, 60.6, 34.9, 30.7, 14.4, 12.4.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[771]

(2E)-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol

Gemäß **AAV10** werden LiAlH₄ (5.54 g, 0.15 mol, 1.00 Äq.) und (2E)-2-Methyl-5-phenylpent-2-ensäureethylester (31.85 g, 0.15 mol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (2E)-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol (23.22 g, 0.13 mol, 90%) als farbloses Öl erhalten.



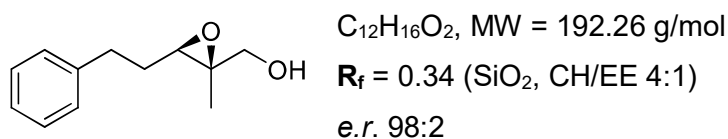
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 5.47 (tq, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.69 (dd, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 2H), 2.38 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.57 – 1.54 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 142.1, 135.6, 128.6, 128.4, 125.9, 125.4, 69.0, 35.8, 29.6, 13.8.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[772]

(2R,3R)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxiranmethanol

Gemäß **AAV11** werden (-)-DET (1.73 g, 8.40 mmol, 0.12 Äq.), Ti(OiPr)₄ (1.99 g, 7.00 mmol, 0.10 Äq.), ^tBHP (5.5 M in Decan, 12.62 g, 0.14 mol, 2.00 Äq.) und (2E)-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol (12.34 g, 70.00 mmol, 1.00 Äq.) für 21 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (2R,3R)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxiranmethanol (9.58 g, 49.83 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.



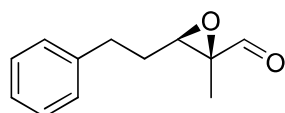
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 3.63 (dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 12.2, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.91 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.13 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 141.3, 128.6, 128.6, 126.3, 65.4, 61.3, 59.7, 32.8, 30.2, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[773, 774]

(2R,3S)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxirancarbaldehyd

Gemäß **AAV12** werden Oxalylchlorid (9.39 g, 73.96 mmol, 1.50 Äq.), DMSO (11.56 g, 0.15 mol, 3.00 Äq.), (2R,3R)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxiranmethanol (9.48 g, 49.31 mmol, 1.00 Äq.) und NEt₃ (29.94 g, 0.30 mol, 6.00 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 19:1) wird (2R,3S)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxirancarbaldehyd (7.11 g, 37.37 mmol, 76%) als hellgelbes Öl erhalten.



C₁₂H₁₄O₂, MW = 190.24 g/mol
R_f = 0.17 (SiO₂, CH/EE 19:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 8.84 (s, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 3.18 (dd, *J* = 6.7, 5.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.31 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 200.0, 140.5, 128.8, 128.5, 126.6, 62.6, 59.5, 32.7, 29.9, 10.1.

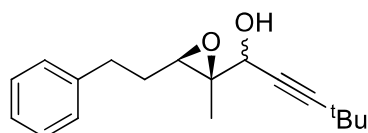
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1726, 1453, 1080, 749, 699.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 191.1067, gemessen = 191.1067.

α_D^{20} (DCM) = -53.6°.

1-((2R,3R)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-in-1-ol

Gemäß **AAV7** werden 3,3-Dimethyl-1-butin (0.90 g, 11.00 mmol, 1.10 Äq.), ^tBuLi (2.5 M in Hexan, 0.70 g, 11.00 mmol, 1.10 Äq.) und (2R,3S)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxirancarbaldehyd (1.90 g, 10.00 mmol, 1.00 Äq.) für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird 1-((2R,3R)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-in-1-ol (2.68 g, 9.84 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.



C₁₈H₂₄O₂, MW = 272.39 g/mol
R_f = 0.25 (SiO₂, CH/EE 4:1)
d.r. 29:71 (*syn:anti*)

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 4.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 141.0, 128.4, 128.4, 126.1, 94.8, 76.2, 66.4, 63.4, 60.2, 32.5, 30.8, 30.0, 27.3, 12.3.

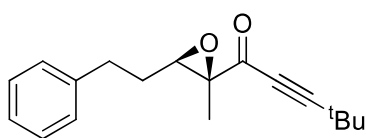
Minderdiastereoisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 4.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 141.1, 128.4, 128.4, 126.0, 95.1, 76.0, 65.4, 62.7, 60.1, 32.6, 30.8, 30.1, 27.3, 13.6.

1-((2S,3R)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on

Gemäß **AAV13** werden 1-((2R,3R)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-ol (2.45 g, 8.99 mmol, 1.00 Äq.) und *Dess-Martin* Periodinan (6.87 g, 16.19 mmol, 1.80 Äq.) für 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 9:1) wird 1-((2S,3R)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (2.07 g, 7.60 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$, MW = 270.37 g/mol

R_f = 0.44 (SiO_2 , CH/EE 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 187.1, 141.0, 128.8, 128.8, 126.5, 102.6, 77.3, 63.3, 61.4, 32.8, 30.3, 29.9, 27.8, 12.0.

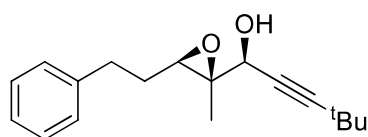
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2971, 2207, 1666, 1454, 1282, 1131, 1085, 748, 699.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 293.1512, gemessen = 293.1509.

α_D^{20} (DCM) = +13.5°.

(1S)-((2R,3R)-2-methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 1-((2S,3R)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (2.00 g, 7.40 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (2.76 g, 7.40 mmol, 1.00 Äq.) und $\text{Na}[\text{BH}_4]$ (0.29 g, 7.77 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird (**E42**) (1.91 g, 7.01 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{18}H_{24}O_2$, MW = 272.39 g/mol

$R_f = 0.25$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. 95:5 (*syn:anti*)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 141.2, 128.6, 128.5, 126.3, 95.6, 75.8, 65.4, 62.7, 60.0, 32.8, 31.0, 30.3, 27.6, 13.9.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3446, 2969, 1456, 1066, 1013, 731, 698$.

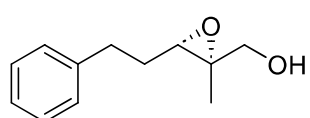
HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 295.1669, gemessen = 295.1664.

α_D^{20} (DCM) = +0.7°.

4.3.7.2 Synthese von (E43)

(2S,3S)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxiranmethanol

Gemäß **AAV11** werden (+)-DET (1.24 g, 6.00 mmol, 0.12 Äq.), Ti(OiPr)₄ (1.42 g, 5.00 mmol, 0.10 Äq.), ^tBHP (5.5 M in Decan, 9.01 g, 0.10 mol, 2.00 Äq.) und (2E)-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol (12.34 g, 50.00 mmol, 1.00 Äq.) für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (2S,3S)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxiranmethanol (6.02 g, 31.31 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{12}H_{16}O_2$, MW = 192.26 g/mol

$R_f = 0.34$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

e.r. 98:2

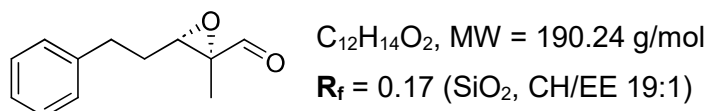
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.13 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 141.3, 128.6, 128.6, 126.3, 65.4, 61.3, 59.7, 32.8, 30.2, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[774]

(2S,3R)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxirancarbaldehyd

Gemäß **AAV12** werden Oxalylchlorid (5.97 g, 47.05 mmol, 1.50 Äq.), DMSO (7.35 g, 94.09 mmol, 3.00 Äq.), (2S,3S)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxiranmethanol (6.03 g, 31.36 mmol, 1.00 Äq.) und NEt₃ (19.04 g, 0.19 mol, 6.00 Äq.) für 16 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 19:1) wird (2S,3R)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxirancarbaldehyd (2.51 g, 13.19 mmol, 42%) als hellgelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 8.84 (s, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 3.18 (dd, *J* = 6.8, 5.6 Hz, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.31 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 200.0, 140.5, 128.8, 128.5, 126.6, 62.6, 59.5, 32.7, 29.9, 10.1.

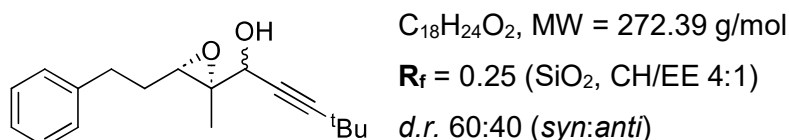
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1729, 1423, 1086, 749, 705.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 191.1067, gemessen = 191.1067.

α_D^{20} (DCM) = +35.6°.

1-((2S,3S)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-in-1-ol

Gemäß **AAV7** werden 3,3-Dimethyl-1-butin (1.19 g, 14.51 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 0.93 g, 14.51 mmol, 1.10 Äq.) und (2S,3R)-2-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2-oxirancarbaldehyd (2.51 g, 13.19 mmol, 1.00 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird 1-((2S,3S)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-in-1-ol (2.21 g, 8.11 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten.

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 4.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.00 – 1.80 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 141.2, 128.6, 128.6, 126.3, 95.3, 76.2, 65.4, 62.8, 60.2, 32.8, 31.0, 30.2, 27.5, 13.9.

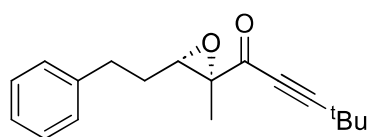
Minderdiastereoisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 4.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.00 – 1.80 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 141.2, 128.6, 128.5, 126.3, 95.5, 75.8, 66.3, 63.2, 60.0, 32.8, 31.0, 30.2, 27.5, 12.8.

1-((2R,3S)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on

Gemäß **AAV13** werden 1-((2S,3S)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-ol (2.21 g, 8.11 mmol, 1.00 Äq.) und *Dess-Martin* Periodinan (6.19 g, 14.60 mmol, 1.80 Äq.) für 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 9:1) wird 1-((2R,3S)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (1.82 g, 6.73 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$, MW = 270.37 g/mol

R_f = 0.44 (SiO_2 , CH/EE 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 187.1, 141.0, 128.8, 128.8, 126.5, 102.6, 77.3, 63.3, 61.4, 32.8, 30.3, 29.9, 27.8, 12.0.

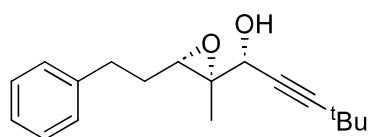
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2972, 2207, 1667, 1455, 1283, 1131, 1086, 898, 750, 735, 699, 605, 501.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 271.1693, gemessen = 271.1690.

α_D^{20} (DCM) = -16.1° .

(1R)-((2S,3S)-2-methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 1-((2R,3S)-2-Methyl-3-(phenylethyl)-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (1.82 g, 6.73 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (2.51 g, 6.73 mmol, 1.00 Äq.) und $\text{Na}[\text{BH}_4]$ (0.27 g, 7.07 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird (**E43**) (1.67 g, 6.12 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{18}H_{24}O_2$, MW = 272.39 g/mol

$R_f = 0.25$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. 97:3 (*syn:anti*)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.00 – 1.82 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 141.2, 128.6, 128.5, 126.3, 95.5, 75.8, 65.4, 62.8, 60.0, 32.8, 31.0, 30.2, 27.5, 13.9.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3431, 2967, 1455, 1262, 1066, 1012, 749, 698, 503, 462$.

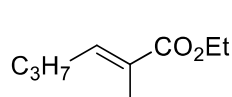
HRMS (APCI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 273.1849, gemessen = 273.1846.

α_D^{20} (DCM) = -1.5°.

4.3.7.3 Synthese von (E44)

(2E)-2-Methyl-hex-2-ensäureethylester

Gemäß **AAV9** werden Butanal (3.61 g, 50.00 mmol, 1.00 Äq.) und Ethyl-2-(triphenylphosphoranylid)propionat (19.03 g, 52.50 mmol, 1.05 Äq.) für 18 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 10:0 bis 19:1) wird (2E)-2-Methyl-hex-2-ensäureethylester (4.80 g, 30.72 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten.



$C_9H_{16}O_2$, MW = 156.23 g/mol

$R_f = 0.28$ (SiO₂, CH/EE 19:1)

d.r. 97:3 (*E/Z*)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 6.75 (tq, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 1.82 (q, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

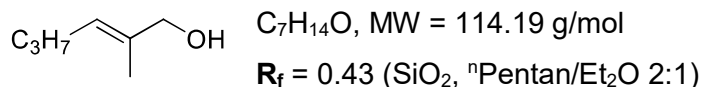
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 168.5, 142.3, 128.0, 60.5, 30.8, 22.0, 14.4, 14.0, 12.5.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[775]

(2E)-2-Methylhex-2-en-1-ol

Gemäß **AAV10** werden LiAlH₄ (1.14 g, 30.08 mmol, 1.00 Äq.) und (2E)-2-Methyl-hex-2-ensäureethylester (4.70 g, 30.08 mmol, 1.00 Äq.) für 96 h gerührt. Nach säulen-

chromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1) wird (2*E*)-2-Methylhex-2-en-1-ol (2.24 g, 19.62 mmol, 65%) als farbloses Öl erhalten.



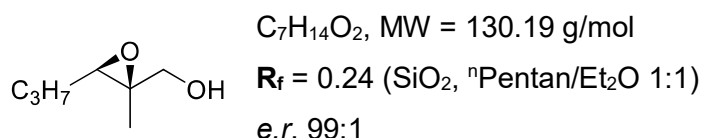
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 5.44 – 5.39 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 134.9, 126.6, 69.2, 29.8, 22.8, 14.0, 13.8.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[776]

(2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiranmethanol

Gemäß **AAV11** werden (-)-DET (0.48 g, 2.34 mmol, 0.12 Äq.), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.56 g, 1.95 mmol, 0.10 Äq.), ^tBHP (5.5 M in Decan, 3.52 g, 39.06 mmol, 2.00 Äq.) und (2*E*)-2-Methylhex-2-en-1-ol (2.23 g, 19.53 mmol, 1.00 Äq.) für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1) wird (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiranmethanol (1.74 g, 13.40 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.



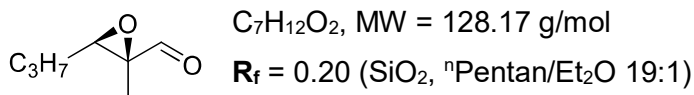
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.66 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.61 – 1.36 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.98 – 0.93 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 65.6, 61.0, 60.2, 30.3, 19.9, 14.4, 14.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[777]

(2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-propyl-2-oxirancarbaldehyd

Gemäß **AAV12** werden Oxalylchlorid (2.50 g, 19.70 mmol, 1.50 Äq.), DMSO (3.08 g, 39.40 mmol, 3.00 Äq.), (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiranmethanol (1.71 g, 13.13 mmol, 1.00 Äq.) und NEt_3 (7.97 g, 78.81 mmol, 6.00 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 15:1) wird (2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-propyl-2-oxirancarbaldehyd (1.12 g, 8.74 mmol, 67%) als hellgelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 8.86 (s, 1H), 3.14 (dd, $J = 6.5, 5.3$ Hz, 1H), 1.68 – 1.47 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 200.4, 62.3, 59.9, 30.0, 19.8, 14.0, 10.2.

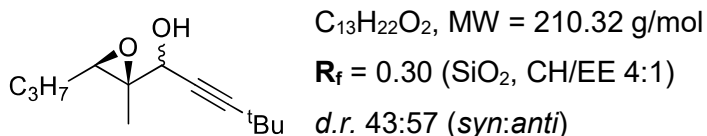
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 1733, 1428, 1091, 744, 682, 409$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 129.0749, gemessen = 129.0745.

α_D^{20} (DCM) = +42.1°.

1-((2R,3R)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-ol

Gemäß **AAV7** werden 3,3-Dimethyl-1-butin (0.75 g, 9.18 mmol, 1.10 Äq.), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 0.59 g, 9.18 mmol, 1.10 Äq.) und (2R,3S)-2-Methyl-3-propyl-2-oxirancarbaldehyd (1.07 g, 8.35 mmol, 1.00 Äq.) für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird 1-((2R,3R)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-ol (1.53 g, 7.27 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.



Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.68 – 1.40 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.01 – 0.96 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 95.3, 76.2, 66.9, 63.1, 61.0, 31.0, 30.1, 27.5, 19.8, 14.0, 12.5.

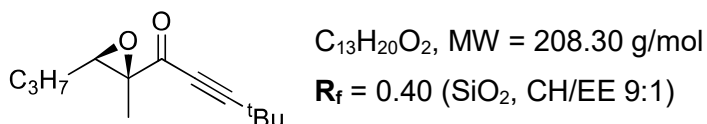
Minderdiastereoisomer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.68 – 1.40 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.01 – 0.96 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 95.3, 75.9, 65.0, 62.6, 60.1, 31.0, 30.0, 27.5, 19.7, 14.1, 13.9.

1-((2S,3R)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on

Gemäß **AAV13** werden 1-((2R,3R)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-ol (1.51 g, 7.18 mmol, 1.00 Äq.) und *Dess-Martin* Periodinan (5.48 g, 12.92 mmol, 1.80 Äq.) für 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 9:1) wird 1-((2S,3R)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (1.14 g, 5.47 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 3.26 (dd, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 187.4, 102.6, 77.4, 63.0, 61.9, 30.4, 29.9, 27.9, 20.0, 13.8, 12.2.

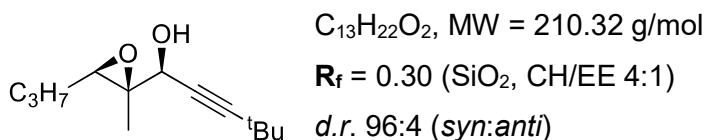
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2970, 2207, 1667, 1457, 1283, 1104, 897, 738, 600.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 209.1536, gemessen = 209.1533.

α_D^{20} (DCM) = -22.0°.

(1S)-((2R,3R)-2-methyl-3-propyl-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 1-((2S,3R)-2-Methyl-3-propyl-2-oxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (1.14 g, 5.47 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (2.04 g, 5.47 mmol, 1.00 Äq.) und Na[BH₄] (0.22 g, 5.75 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E44**) (0.93 g, 4.42 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.20 – 2.18 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.41 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 95.3, 75.9, 65.0, 62.6, 60.1, 31.0, 30.0, 27.5, 19.7, 14.1, 13.9.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3438, 2967, 1363, 1262, 1067, 1011, 538.

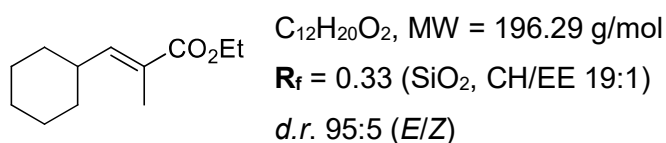
HRMS (APCI +): m/z berechnet für $[M+H]^+ = 211.1693$, gemessen = 211.1690.

α_D^{20} (DCM) = -15.2° .

4.3.7.4 Synthese von (E45)

(2E)-3-Cyclohexyl-2-methylprop-2-ensäureethylester

Gemäß **AAV9** werden Cyclohexancarbaldehyd (11.22 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) und Ethyl-2-(triphenyl-phosphoranylid)propionat (38.05 g, 0.11 mol, 1.05 Äq.) für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 10:0 bis 19:1) wird (2E)-3-Cyclohexyl-2-methylprop-2-ensäureethylester (14.05 g, 71.58 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.



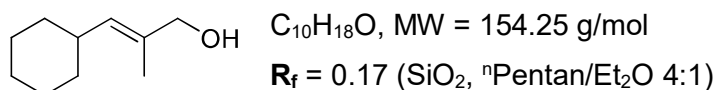
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 6.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.76 – 1.60 (m, 5H), 1.35 – 1.10 (m, 8H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 168.7, 147.4, 126.1, 60.5, 37.9, 32.0, 26.0, 25.8, 14.4, 12.5.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[778]

(2E)-3-Cyclohexyl-2-methylprop-2-en-1-ol

Gemäß **AAV10** werden LiAlH₄ (2.71 g, 71.53 mmol, 1.00 Äq.) und (2E)-3-Cyclohexyl-2-methylprop-2-ensäureethylester (14.04 g, 71.53 mmol, 1.00 Äq.) für 21 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 4:1) wird (2E)-3-Cyclohexyl-2-methylprop-2-en-1-ol (9.08 g, 58.86 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 5.23 (dq, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.78 – 1.57 (m, 8H), 1.49 (s, 1H), 1.33 – 0.99 (m, 5H).

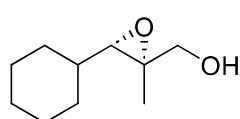
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 133.0, 132.6, 69.2, 36.7, 33.2, 26.2, 26.1, 13.9.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3311, 2920, 2849, 1448, 1006, 892, 733$.

HRMS (APCI -): m/z berechnet für $[M-H]^- = 153.1274$, gemessen = 153.1271.

(2S,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyl-2-oxiranmethanol

Gemäß **AAV11** werden (+)-DET (1.44 g, 6.99 mmol, 0.12 Äq.), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1.65 g, 5.82 mmol, 0.10 Äq.), ^tBHP (5.5 M in Decan, 10.49 g, 0.12 mol, 2.00 Äq.) und (2E)-3-Cyclohexyl-2-methylprop-2-en-1-ol (8.98 g, 58.22 mmol, 1.00 Äq.) für 22 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird (2S,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyl-2-oxiranmethanol (8.44 g, 49.58 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$, MW = 170.25 g/mol
 $R_f = 0.41$ (SiO_2 , CH/EE 1:1)
e.r. 98:2

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.67 (dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 12.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 3H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 – 1.04 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 65.7, 64.6, 61.0, 37.2, 30.7, 29.0, 26.3, 25.7, 25.6, 14.5.

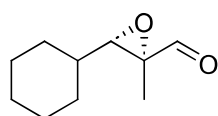
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3352, 2952, 2855, 1483, 1071, 882, 731, 533.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 171.1380, gemessen = 171.1379.

α_D^{20} (DCM) = -14.0° .

(2S,3R)-3-Cyclohexyl-2-methyl-2-oxirancarbaldehyd

Gemäß **AAV12** werden Oxalylchlorid (9.42 g, 74.18 mmol, 1.50 Äq.), DMSO (11.59 g, 0.15 mol, 3.00 Äq.), (2S,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyl-2-oxiranmethanol (8.42 g, 49.46 mmol, 1.00 Äq.) und NEt_3 (30.03 g, 0.30 mol, 6.00 Äq.) für 17 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1) wird (2S,3R)-3-Cyclohexyl-2-methyl-2-oxirancarbaldehyd (7.62 g, 45.29 mmol, 92%) als hellgelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$, MW = 168.24 g/mol
 $R_f = 0.28$ (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 8.82 (s, 1H), 2.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 3H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.36 – 1.18 (m, 5H), 1.13 – 1.03 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 200.3, 64.1, 62.4, 37.2, 30.9, 28.6, 26.1, 25.5, 25.4, 10.2.

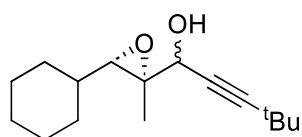
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2927, 2853, 1726, 1449, 1113, 1076, 1011, 994, 867, 730.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 169.1223, gemessen = 169.1222.

α_{D}^{20} (DCM) = +32.9°.

1-((2S,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyloxiran-2-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-in-1-ol

Gemäß **AAV7** werden 3,3-Dimethyl-1-butin (4.09 g, 49.76 mmol, 1.10 Äq.), $^n\text{BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 3.19 g, 49.76 mmol, 1.10 Äq.) und (2S,3R)-3-Cyclohexyl-2-methyl-2-oxirancarbaldehyd (7.61 g, 45.23 mmol, 1.00 Äq.) für 15 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird 1-((2S,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyloxiran-2-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-in-1-ol (10.67 g, 42.64 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$, MW = 250.38 g/mol

R_f = 0.44 (SiO_2 , CH/EE 4:1)

d.r. 51:49 (*syn:anti*)

Hauptdiastereoisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 4.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.18 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.79 – 1.54 (m, 5H), 1.42 (s, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.31 – 1.06 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 95.2, 76.1, 67.1, 64.8, 62.8, 37.1, 31.0, 30.6, 28.9, 27.0, 26.3, 25.6, 25.5, 14.2.

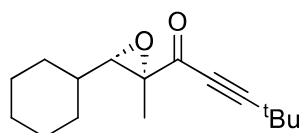
Minderdiastereoisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 4.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.22 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.79 – 1.54 (m, 5H), 1.42 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.31 – 1.06 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 95.2, 76.3, 65.3, 64.3, 63.3, 37.0, 31.0, 30.6, 28.9, 27.5, 26.3, 25.6, 25.5, 12.4.

1-((2R,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on

Gemäß **AAV13** werden 1-((2S,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyloxiran-2-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-in-1-ol (10.67 g, 42.61 mmol, 1.00 Äq.) und *Dess-Martin* Periodinan (32.53 g, 76.71 mmol, 1.80 Äq.) für 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 9:1) wird 1-((2R,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-in-1-on (8.20 g, 33.02 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{16}H_{24}O_2$, MW = 248.37 g/mol

R_f = 0.21 (SiO₂, CH/EE 9:1)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 1H), 1.60 – 1.54 (m, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.33 – 1.27 (m, 1H), 1.19 – 0.91 (m, 5H), 1.02 (s, 9H), 0.81 – 0.72 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 187.3, 102.7, 77.4, 66.2, 63.2, 37.7, 31.0, 29.8, 28.6, 27.9, 26.3, 25.6, 25.6, 12.3.

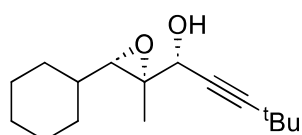
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 2928, 2211, 1667, 1450, 1266, 1132, 1081, 901, 888, 835, 736.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 249.1849, gemessen = 249.1853.

α_D^{20} (DCM) = +9.1°.

(1R)-((2S,3S)-3-Cyclohexyl-3-methyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-ol

Gemäß **AAV8** werden 1-((2R,3S)-3-Cyclohexyl-2-methyloxiran-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-ol (8.20 g, 33.02 mmol, 1.00 Äq.), Cer(III)chlorid-heptahydrat (12.30 g, 33.03 mmol, 1.00 Äq.) und Na[BH₄] (1.31 g, 34.67 mmol, 1.05 Äq.) für 1 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**E45**) (7.63 g, 30.47 mmol, 92%) als farbloser Feststoff erhalten.



$C_{16}H_{26}O_2$, MW = 250.38 g/mol

R_f = 0.44 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. 97:3 (*syn:anti*)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.27 (s, 1H), 2.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.56 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.32 – 1.02 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 95.2, 76.1, 64.8, 64.3, 62.8, 37.0, 31.0, 30.6, 28.9, 27.5, 26.3, 25.7, 25.5, 14.2.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 3451, 2925, 2852, 1449, 1267, 1066, 1013, 883, 537, 491.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 273.1825, gemessen = 273.1821.

α_D^{20} (DCM) = +10.4°.

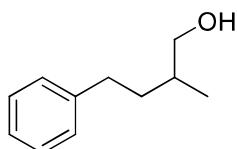
Mp = 38°C.

4.4 Synthese der Produkte

4.4.1 Produkte der reduktiven Epoxidöffnung

4.4.1.1 Synthese von (A1)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E1)** (162.2 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird **(A1)** (136.2 mg, 0.83 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$, MW = 164.25 g/mol

$R_f = 0.24$ (SiO_2 , CH/EE 4:1)

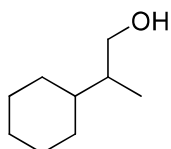
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 3.54 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.37 (s, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 142.7, 128.5, 125.9, 68.3, 35.5, 35.1, 33.4, 16.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[779]

4.4.1.2 Synthese von (A2)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E2)** (140.2 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1) wird **(A2)** (123.8 mg, 0.87 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$, MW = 142.24 g/mol

$R_f = 0.57$ (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1)

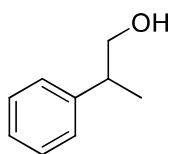
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.61 (dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 3H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.37 – 0.94 (m, 7H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 66.5, 41.1, 39.6, 31.1, 29.0, 27.0, 26.9, 26.8, 13.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[779]

4.4.1.3 Synthese von (A3)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E3)** (134.2 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1) wird **(A3)** (109.0 mg, 0.80 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$, MW = 136.19 g/mol

$R_f = 0.18$ (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1)

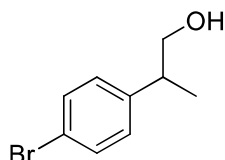
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 3.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.8, 128.8, 127.6, 126.8, 68.9, 42.6, 17.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[780]

4.4.1.4 Synthese von (A4)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E4)** (213.1 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird **(A4)** (170.3 mg, 0.79 mmol, 79%)* als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}$, MW = 215.09 g/mol

$R_f = 0.22$ (SiO_2 , CH/EE 4:1)

* 2% Allylalkohol-Verunreinigung enthalten

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 1.42 (s, 1H) 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 142.9, 131.8, 129.4, 120.5, 68.6, 42.1, 17.6

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[781]

4.4.1.5 Synthese von (A5)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E5)** (314.6 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird **(A5)** (240.9 mg, 0.76 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.



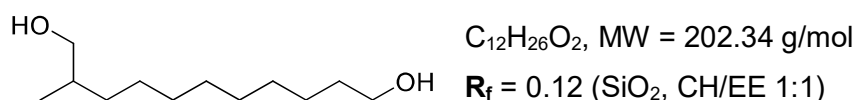
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.58 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 10.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.49 – 1.18 (m, 15H), 1.01 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.61 (s, 1H), 0.09 (s, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 68.1, 63.4, 36.2, 33.6, 33.4, 30.4, 30.1, 30.1, 29.9, 27.5, 26.4, 26.2, 18.6, 16.9, -5.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[542]

4.4.1.6 Synthese von (A6)

Gemäß **AAV14** werden Cp₂TiCl₂ (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E6)** (200.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(A6)** (166.4 mg, 0.82 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.50 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 3H), 1.50 – 1.23 (m, 15H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 68.6, 63.2, 35.9, 33.2, 32.9, 30.1, 29.7, 29.7, 29.5, 27.1, 25.9, 16.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[635]

4.4.1.7 Synthese von (A7)

Gemäß **AAV14** werden Cp₂TiCl₂ (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E7)** (244.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(A7)** (167.7 mg, 0.68 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.



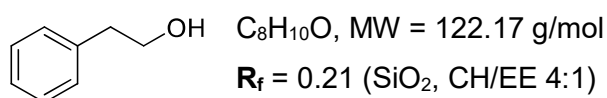
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.62 (s, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 3H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.63 – 1.55 (m, 3H), 1.43 – 1.06 (m, 15H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 96.5, 68.6, 68.0, 55.2, 35.9, 33.3, 30.0, 29.9, 29.7, 29.7, 29.6, 27.1, 26.4, 16.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.1.8 Synthese von (A8)

Gemäß **AAV14** werden Cp₂TiCl₂ (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E8)** (120.2 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(A8)** (98.3 mg, 0.80 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.



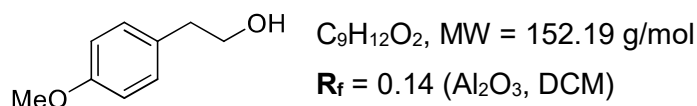
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 3.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 138.6, 129.2, 128.7, 126.6, 63.8, 39.4.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[779]

4.4.1.9 Synthese von (A9)

Gemäß **AAV14** werden Cp₂TiCl₂ (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E9)** (150.2 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Al₂O₃, DCM) wird **(A9)** (134.0 mg, 0.88 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.



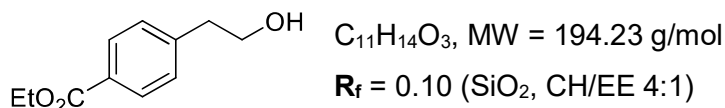
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 158.4, 130.5, 130.1, 114.2, 64.0, 55.4, 38.4.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[782]

4.4.1.10 Synthese von (A10)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E10)** (192.2 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird **(A10)** (174.9 mg, 0.90 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

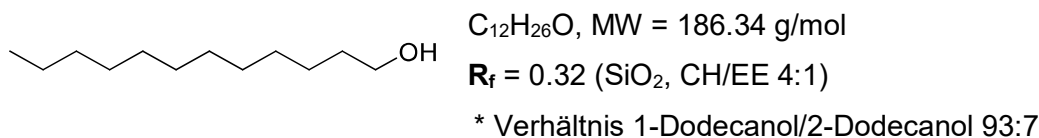
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 166.7, 144.1, 129.9, 129.1, 128.9, 63.4, 61.0, 39.3, 14.5.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3521, 1723, 1291, 1071, 855, 773, 692.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 195.1016, gemessen = 195.1013.

4.4.1.11 Synthese von (A11)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E11)** (184.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 9:1) wird **(A11)** (154.0 mg, 0.83 mmol, 83%)* als farbloses Öl erhalten.



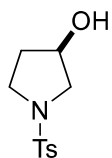
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 19H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 63.3, 33.0, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 25.9, 22.8, 14.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[783]

4.4.1.12 Synthese von (A12)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E12)** (239.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , DCM/MeOH 19:1) wird **(A12)** (173.5 mg, 0.72 mmol, 72%) als weißer Feststoff erhalten.



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, MW = 241.31 g/mol

$R_f = 0.19$ (SiO_2 , DCM/MeOH 19:1)

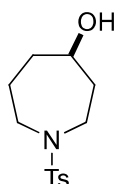
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 3H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96 – 1.78 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.7, 133.8, 129.8, 127.7, 70.9, 56.2, 46.1, 34.4, 21.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[784]

4.4.1.13 Synthese von (A13)

Gemäß **AAV14** werden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E13)** (267.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , DCM/MeOH 19:1) wird **(A13)** (182.4 mg, 0.68 mmol, 68%) als weißer Feststoff erhalten.



$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$, MW = 269.36 g/mol

$R_f = 0.17$ (SiO_2 , DCM/MeOH 19:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 3.27 – 3.13 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.05 – 1.54 (m, 7H).

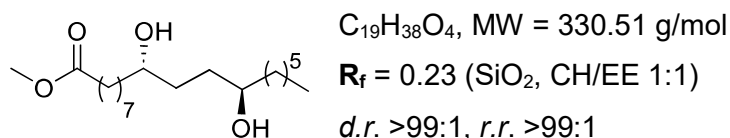
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.3, 136.2, 129.8, 127.1, 70.2, 47.9, 42.7, 37.9, 35.0, 22.6, 21.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.2 REO-Produkte

4.4.2.1 Synthese von **A14 (1.4-anti)**

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-Kagan-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E14**) (328.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 2:1) wird **A14 (1.4-anti)** (257.4 mg, 0.78 mmol, 78%) als weißer Feststoff erhalten.



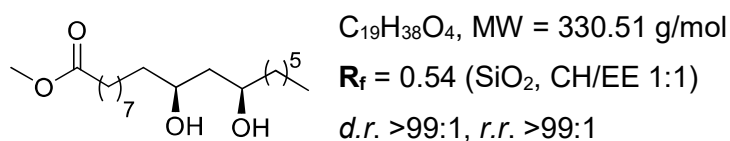
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.63 – 1.27 (m, 28H), 0.89 – 0.86 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.5, 72.1, 72.0, 51.6, 37.7, 37.6, 34.2, 33.4, 33.4, 32.0, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 25.8, 25.8, 25.0, 22.8, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.2 Synthese von **A14 (1.3-syn)**

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-Kagan-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E14**) (328.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1, CH/EE 10:0 bis 4:1) wird **A14 (1.3-syn)** (188.8 mg, 0.57 mmol, 57%) als weißer Feststoff erhalten.



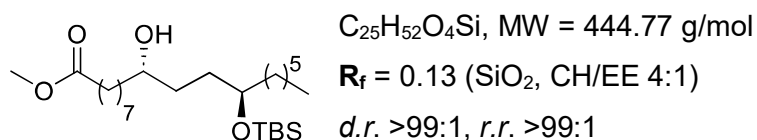
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 3H), 1.46 – 1.23 (m, 23H), 0.90 – 0.83 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.5, 73.3, 73.3, 51.6, 43.0, 38.4, 38.3, 34.2, 31.9, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.4, 25.4, 25.0, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.3 Synthese von A15 (1.4-anti)

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E15**) (442.8 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **A15 (1.4-anti)** (359.1 mg, 0.81 mmol, 81%) als weißer Feststoff erhalten.



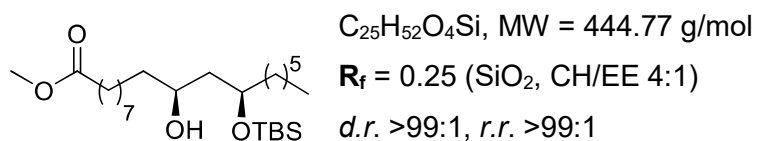
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.61 – 1.41 (m, 11H), 1.33 – 1.26 (m, 15H), 0.92 – 0.87 (m, 12H), 0.06 (s, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.5, 72.6, 72.3, 51.6, 37.7, 36.7, 34.2, 33.4, 33.0, 32.0, 29.6, 29.6, 29.4, 29.2, 26.0, 25.8, 25.6, 25.1, 22.8, 18.3, 14.2, -4.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[269]

4.4.2.4 Synthese von A15 (1.3-syn)

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E15**) (442.8 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1, CH/EE 10:0 bis 4:1) wird **A15 (1.3-syn)** (309.1 mg, 0.70 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.



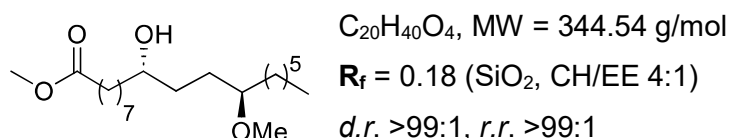
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.65 – 1.21 (m, 27H), 0.89 (s, 9H), 0.87 – 0.85 (m, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 73.8, 71.4, 51.5, 42.9, 38.3, 37.9, 34.2, 32.0, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 26.0, 25.5, 25.1, 24.7, 22.7, 18.1, 14.2, -4.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[269]

4.4.2.5 Synthese von A16 (1.4-*anti*)

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E16**) (342.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **A16 (1.4-*anti*)** (268.9 mg, 0.78 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.



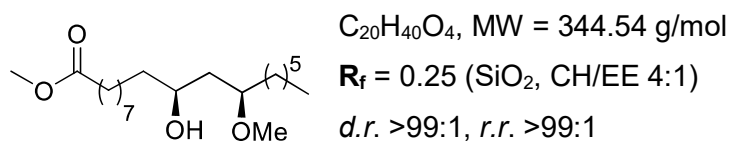
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.63 (s, 3H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.17 – 3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.19 (m, 26H), 0.87 – 0.83 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 81.3, 71.8, 56.4, 51.5, 37.6, 34.2, 33.2, 33.2, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.3, 29.2, 25.8, 25.3, 25.0, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[762]

4.4.2.6 Synthese von A16 (1.3-*syn*)

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E16**) (342.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1, CH/EE 10:0 bis 4:1) wird **A16 (1.3-*syn*)** (251.6 mg, 0.73 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.



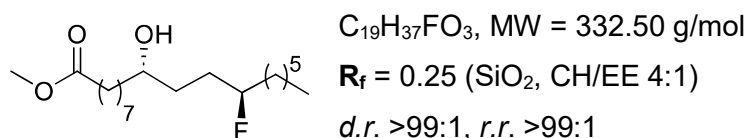
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.63 – 1.21 (m, 27H), 0.89 – 0.84 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 82.6, 72.1, 56.1, 51.5, 40.8, 37.9, 34.2, 33.1, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 25.5, 25.0, 24.6, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[762]

4.4.2.7 Synthese von **A17 (1.4-anti)**

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E17**) (330.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **A17 (1.4-anti)** (252.4 mg, 0.76 mmol, 76%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.53 – 4.37 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.22 (m, 27H), 0.89 – 0.84 (m, 3H).

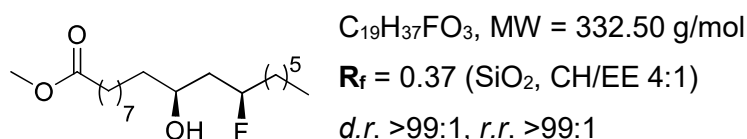
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 95.0 (d, *J* = 166.7 Hz), 71.9, 51.5, 37.7, 35.4 (d, *J* = 20.8 Hz), 34.2, 33.2 (d, *J* = 3.5 Hz), 31.8, 31.6 (d, *J* = 21.0 Hz), 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 25.6, 25.2 (d, *J* = 4.5 Hz), 25.0, 22.7, 14.1.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = -179.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.8 Synthese von **A17 (1.3-syn)**

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E17**) (330.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1, CH/EE 10:0 bis 4:1) wird **A17 (1.3-syn)** (210.2 mg, 0.63 mmol, 63%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.77 – 4.62 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05 – 1.22 (m, 27H), 0.91 – 0.85 (m, 3H).

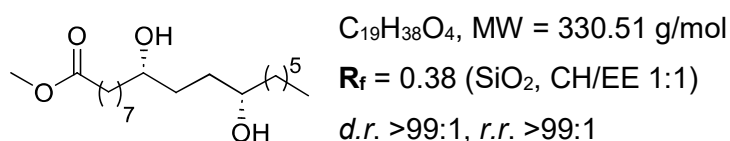
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.5, 94.8 (d, *J* = 164.0 Hz), 70.4 (d, *J* = 3.2 Hz), 51.6, 42.6 (d, *J* = 18.9 Hz), 37.5, 35.7 (d, *J* = 20.7 Hz), 34.2, 31.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.2, 29.2, 25.5, 25.1, 25.0 (d, *J* = 4.7 Hz), 22.7, 14.2.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = -179.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.9 Synthese von **A18 (1.4-syn)**

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-*Kagan*- Br_2 (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E18**) (328.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 2:1) wird **A18 (1.4-syn)** (278.8 mg, 0.84 mmol, 84%) als weißer Feststoff erhalten.



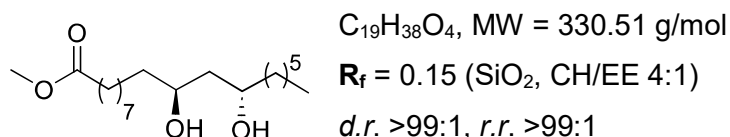
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.65 (s, 3H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.22 (m, 22H), 0.88 – 0.84 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 174.5, 72.4, 72.4, 51.6, 37.9, 37.9, 34.2, 34.2, 34.2, 32.0, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 25.8, 25.8, 25.0, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.10 Synthese von **A18 (1.3-anti)**

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-*Kagan*- Br_2 (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E18**) (328.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{SiO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 9:1, CH/EE 10:0 bis 4:1) wird **A18 (1.3-anti)** (208.2 mg, 0.63 mmol, 63%) als weißer Feststoff erhalten.



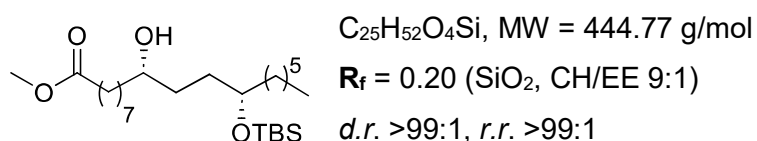
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.66 – 1.23 (m, 25H), 0.91 – 0.84 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 174.5, 69.6, 69.5, 51.6, 42.4, 37.6, 37.6, 34.2, 31.9, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.9, 25.9, 25.0, 22.7, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.11 Synthese von **A19** (1.4-*syn*)

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-Kagan-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E19**) (442.8 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **A19** (1.4-*syn*) (363.2 mg, 0.82 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.63 – 1.38 (m, 10H), 1.33 – 1.22 (m, 16H), 0.89 – 0.84 (m, 12H), 0.03 (s, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.4, 72.4, 72.0, 51.6, 37.4, 37.0, 34.2, 32.6, 32.5, 32.0, 29.6, 29.6, 29.3, 29.2, 26.1, 25.7, 25.5, 25.0, 22.8, 18.2, 14.2, -4.3.

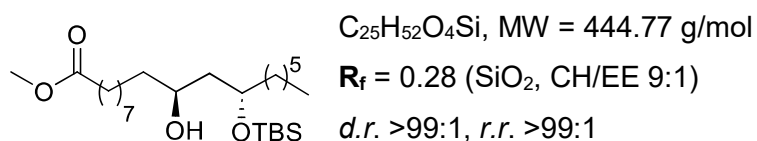
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 3521, 2929, 2855, 1733, 1222, 1176, 1088, 1027, 891, 833, 779.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 445.3708, gemessen = 445.3705.

α_D^{20} (DCM) = +6.9°.

4.4.2.12 Synthese von **A19** (1.3-*anti*)

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-Kagan-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E19**) (442.8 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1, CH/EE 10:0 bis 9:1) wird **A19** (1.3-*anti*) (302.2 mg, 0.68 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.65 – 1.23 (m, 27H), 0.91 – 0.86 (m, 12H), 0.08 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 174.4, 72.2, 68.5, 51.6, 41.3, 38.2, 36.2, 34.3, 31.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.0, 25.7, 25.1, 25.0, 22.7, 18.1, 14.2, -4.6.

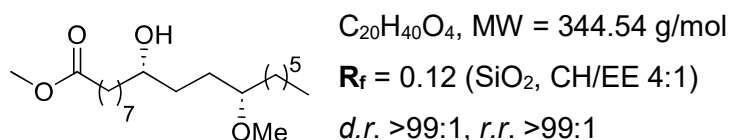
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3498, 2928, 2857, 1742, 1253, 1172, 1066, 1004, 835, 809, 773.

HRMS (APCI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 445.3708, gemessen = 445.3708.

α_{D}^{20} (DCM) = +4.9°.

4.4.2.13 Synthese von **A20 (1.4-syn)**

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-Kagan- Br_2 (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E20**) (342.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird **A20 (1.4-syn)** (277.1 mg, 0.80 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.66 (s, 3H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 1.75 – 1.06 (m, 27H), 0.92 – 0.78 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 174.3, 81.2, 72.0, 56.2, 51.4, 37.5, 34.1, 33.4, 33.2, 31.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 29.1, 25.6, 25.1, 24.9, 22.6, 14.1.

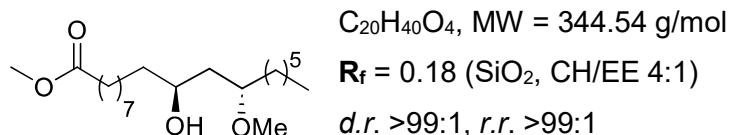
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2925, 1455, 1366, 1120, 735, 677, 551, 499, 477, 442, 427.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 367.2824, gemessen = 367.2819.

α_{D}^{20} (DCM) = +2.8°.

4.4.2.14 Synthese von **A20 (1.3-anti)**

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-Kagan- Br_2 (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E20**) (342.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{SiO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 9:1, CH/EE 10:0 bis 4:1) wird **A20 (1.3-anti)** (244.1 mg, 0.71 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.66 (s, 3H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 – 3.14 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.21 – 1.09 (m, 27H), 0.93 – 0.83 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.5, 81.4, 72.2, 56.4, 51.5, 37.7, 34.1, 33.6, 33.2, 32.0, 30.0, 29.7, 29.6, 29.3, 29.2, 25.8, 25.3, 25.1, 22.8, 14.2.

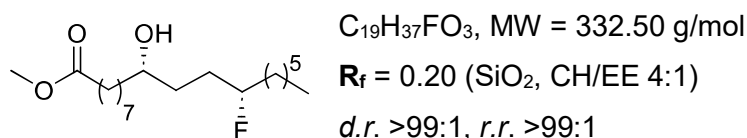
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 2925, 2861, 1466, 1367, 1182, 1099, 811, 671, 659, 566, 527, 477, 440, 414.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 367.2824, gemessen = 367.2822.

α_D^{20} (DCM) = +5.1°.

4.4.2.15 Synthese von **A21 (1.4-syn)**

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-Kagan-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E21**) (330.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **A21 (1.4-syn)** (266.1 mg, 0.80 mmol, 80%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.50 (dtt, $J = 49.3, 8.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82 – 1.23 (m, 27H), 0.90 – 0.86 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.5, 94.6 (d, $J = 166.8$ Hz), 71.6, 51.6, 37.7, 35.3 (d, $J = 20.9$ Hz), 34.2, 32.8 (d, $J = 3.6$ Hz), 31.9, 31.2 (d, $J = 21.1$ Hz), 29.6, 29.3, 29.3, 29.2, 25.7, 25.3 (d, $J = 4.6$ Hz), 25.0, 22.7, 14.2.

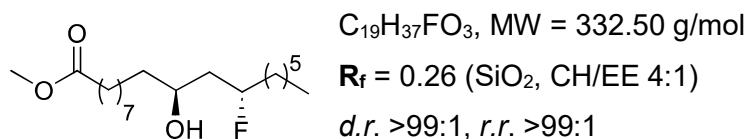
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = -182.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.16 Synthese von **A21 (1.3-anti)**

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-Kagan-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol,

0.15 Äq.) und **(E21)** (330.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1, CH/EE 10:0 bis 4:1) wird **A21 (1.3-anti)** (208.1 mg, 0.63 mmol, 63%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.84 – 4.68 (m, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.74 – 1.24 (m, 27H), 0.89 – 0.86 (m, 3H).

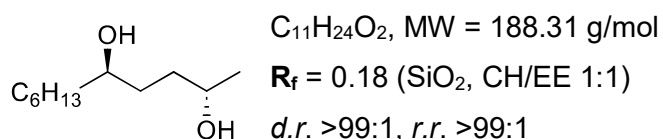
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 174.5, 91.9 (d, *J* = 165.2 Hz), 68.2 (d, *J* = 2.7 Hz), 51.6, 42.8 (d, *J* = 20.2 Hz), 38.1, 35.7 (d, *J* = 20.5 Hz), 34.2, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.2, 25.7, 25.2 (d, *J* = 4.8 Hz), 25.1, 22.7, 14.2.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = -182.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.17 Synthese von **A22 (1.4-anti)**

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), **(S1)** (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und **(E22)** (186.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 2:1) wird **A22 (1.4-anti)** (128.7 mg, 0.68 mmol, 68%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.77 – 1.24 (m, 14H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.85 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 72.0, 68.2, 37.7, 35.2, 33.4, 32.0, 29.5, 25.8, 23.7, 22.8, 14.2.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3310, 2921, 1119, 1061, 1044, 1001, 658, 612, 595, 455.

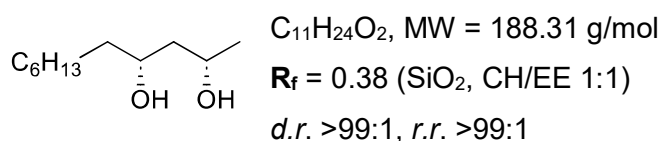
HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+C₂H₅]⁺ = 217.2162, gemessen = 217.2161.

α_D^{20} (DCM) = +11.4°.

Mp = 60°C.

4.4.2.18 Synthese von **A22** (1.3-*syn*)

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E22**) (186.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1, CH/EE 10:0 bis 2:1) wird **A22** (1.3-*syn*) (126.2 mg, 0.67 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.61 – 1.23 (m, 14H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.86 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 73.3, 69.4, 44.8, 38.4, 31.9, 29.7, 29.4, 25.5, 24.4, 22.8, 14.2.

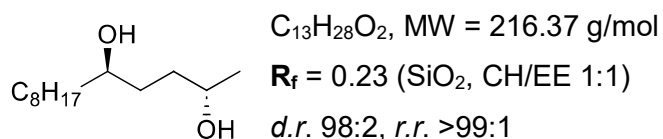
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3328, 2925, 1459, 1376, 1120, 1077, 609, 419.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 189.1849, gemessen = 189.1845.

α_D^{20} (DCM) = +9.2°.

4.4.2.19 Synthese von **A23** (1.4-*anti*)

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-*Kagan*-Br₂ (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E23**) (214.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 2:1) wird **A23** (1.4-*anti*) (182.3 mg, 0.84 mmol, 84%) als weißer Feststoff erhalten.



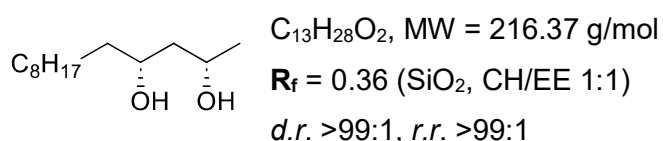
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 1.64 – 1.23 (m, 18H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 71.9, 68.0, 37.6, 35.1, 33.3, 32.0, 29.8, 29.7, 29.4, 25.9, 23.6, 22.8, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[762]

4.4.2.20 Synthese von **A23** (1.3-*syn*)

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-*Kagan*- Br_2 (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E23**) (214.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{SiO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 9:1, CH/EE 10:0 bis 2:1) wird **A23** (1.3-*syn*) (156.4 mg, 0.72 mmol, 72%) als weißer Feststoff erhalten.



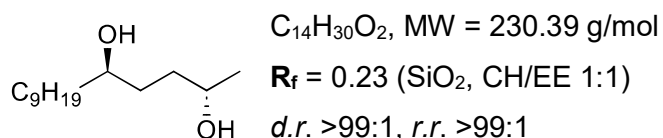
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.56 (dt, $J = 14.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.50 – 1.23 (m, 17H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 73.2, 69.3, 44.7, 38.4, 32.0, 29.8, 29.7, 29.7, 29.4, 25.5, 24.3, 22.8, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[762]

4.4.2.21 Synthese von **A24** (1.4-*anti*)

Gemäß **AAV15** werden (*L*)-*Kagan*- Br_2 (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E24**) (228.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 2:1) wird **A24** (1.4-*anti*) (193.7 mg, 0.84 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.



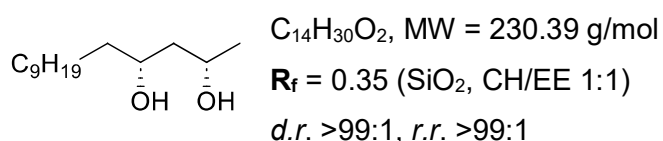
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.65 – 1.18 (m, 23H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 72.0, 68.1, 37.6, 35.2, 33.3, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.9, 23.7, 22.8, 14.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.2.2 Synthese von **A24** (1.3-syn)

Gemäß **AAV15** werden (*D*)-Kagan- Br_2 (92.2 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.), (**S1**) (99.1 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.) und (**E24**) (228.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{SiO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 9:1, CH/EE 10:0 bis 2:1) wird **A24** (1.3-syn) (156.3 mg, 0.68 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.64 – 1.18 (m, 23H), 0.91 – 0.85 (m, 3H).

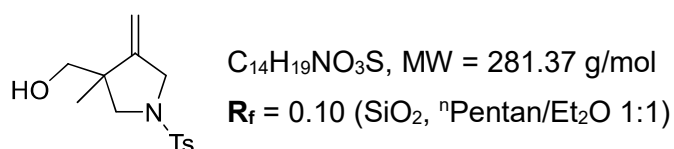
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 73.3, 69.4, 44.8, 38.4, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 24.4, 22.8, 14.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[254]

4.4.3 Zyklisierungsprodukte

4.4.3.1 Synthese von (**A25**)

Gemäß **AAV16** werden Cp_2TiCl_2 (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und (**E25**) (279.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1) wird (**A25**) (211.2 mg, 0.75 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.



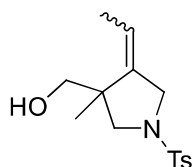
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 4.98 – 4.95 (m, 1H), 4.87 – 4.84 (m, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.43 – 3.41 (m, 1H), 3.41 – 3.39 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 149.7, 143.9, 132.6, 129.9, 128.0, 107.4, 67.6, 56.5, 52.6, 47.9, 21.7, 20.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.4.3.2 Synthese von (A26)

Gemäß **AAV16** werden Cp_2TiCl_2 (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E26)** (293.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1) wird **(A26)** (192.2 mg, 0.65 mmol, 65%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, MW = 295.40 g/mol

R_f = 0.10 (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1)

d.r. 70:30 (E)/(Z)

Hauptdiastereoisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.43 – 5.37 (m, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 1H), 3.63 – 3.09 (m, 4H), 2.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.66 (dt, J = 7.3, 2.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.9, 139.0, 131.9, 129.8, 128.2, 119.2, 66.5, 58.3, 54.5, 47.7, 21.7, 20.6, 13.7.

Minderdiastereoisomer:

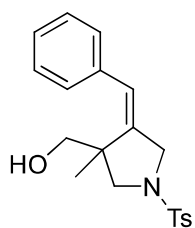
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.28 – 5.22 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.63 – 3.09 (m, 4H), 2.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.55 (dt, J = 6.9, 1.5 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.8, 140.7, 132.6, 129.8, 128.0, 117.6, 67.7, 56.5, 50.2, 47.5, 21.7, 20.9, 14.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.4.3.3 Synthese von (A27)

Gemäß **AAV16** werden Cp_2TiCl_2 (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E27)** (355.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 3:1) wird **(A27)** (278.2 mg, 0.78 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{20}H_{23}NO_3S$, MW = 357.47 g/mol

R_f = 0.12 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1

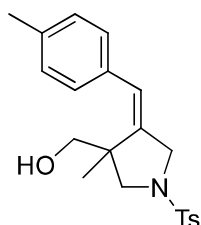
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.02 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.9, 141.8, 136.5, 132.5, 129.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.4, 124.5, 66.2, 58.1, 54.7, 48.5, 21.8, 21.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.4.3.4 Synthese von (A28)

Gemäß **AAV16** werden Cp₂TiCl₂ (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E28)** (369.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(A28)** (260.3 mg, 0.70 mmol, 70%) als weißer Feststoff erhalten.



$C_{21}H_{25}NO_3S$, MW = 371.50 g/mol

R_f = 0.15 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1

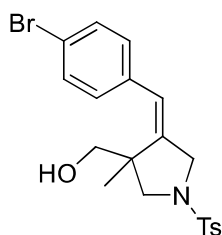
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.82 – 7.77 (m, 2H), 6.86 – 6.82 (m, 6H), 6.17 – 6.15 (m, 1H), 3.92 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.13 (s, 1H), 0.86 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 143.2, 142.2, 141.5, 136.8, 134.2, 133.7, 129.7, 128.9, 128.9, 128.4, 124.4, 66.3, 58.5, 55.0, 48.6, 21.4, 21.2, 21.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.3.5 Synthese von (A29)

Gemäß **AAV16** werden Cp₂TiCl₂ (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E29)** (434.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 2:1) wird **(A29)** (261.9 mg, 0.60 mmol, 60%) als weißer Feststoff erhalten.



$C_{20}H_{22}BrNO_3S$, MW = 436.36 g/mol

R_f = 0.15 (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 1:1)

d.r. >99:1

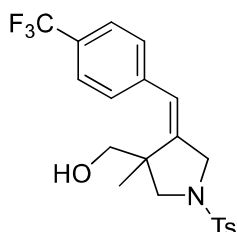
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.74 – 7.71 (m, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.63 (s, 1H), 0.99 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 144.0, 142.7, 135.4, 132.4, 131.4, 130.4, 129.9, 128.1, 123.5, 121.5, 66.5, 58.1, 54.7, 48.5, 21.7, 21.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.4.3.6 Synthese von (A30)

Gemäß **AAV16** werden Cp₂TiCl₂ (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), CpCr(CO)₃H (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Li[BH₄] (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E30)** (423.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 3:1) wird **(A30)** (280.8 mg, 0.66 mmol, 66%) als weißer Feststoff erhalten.



$C_{21}H_{22}F_3NO_3S$, MW = 425.47 g/mol

R_f = 0.25 (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.80 – 7.77 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 14.0, 2.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 10.8, 4.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.08 – 1.04 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

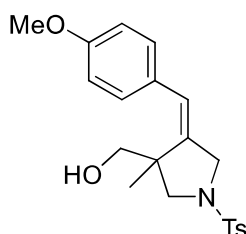
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 144.0, 143.5, 140.8 (q, J = 1.3 Hz), 133.6, 129.8, 129.3, 129.3 (q, J = 32.5 Hz), 128.4, 125.0 (q, J = 3.8 Hz), 124.9 (q, J = 376.9 Hz), 123.0, 66.5, 58.3, 55.0, 48.6, 21.2, 21.1.

¹⁹F-NMR (470 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = -62.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.3.7 Synthese von (A31)

Gemäß **AAV16** werden Cp_2TiCl_2 (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E31)** (385.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 3:1) wird **(A31)** (314.4 mg, 0.81 mmol, 81%) als weißer Feststoff erhalten.



$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$, MW = 387.49 g/mol

$R_f = 0.45$ (SiO_2 , CH/EE 1:1)

d.r. >99:1

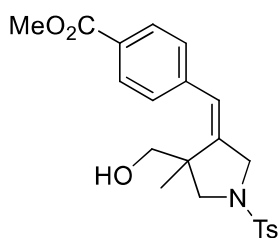
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 7.82 – 7.78 (m, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 4H), 6.66 – 6.63 (m, 2H), 6.17 – 6.15 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 3.2, 2.1$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 4H), 3.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.32 – 1.29 (m, 1H), 0.89 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 159.3, 143.3, 141.8, 133.7, 130.2, 129.7, 129.2, 128.4, 124.3, 113.7, 66.4, 58.5, 55.1, 54.8, 48.6, 21.3, 21.2.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[543]

4.4.3.8 Synthese von (A32)

Gemäß **AAV16** werden Cp_2TiCl_2 (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E32)** (413.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 3:1) wird **(A32)** (261.7 mg, 0.63 mmol, 63%) als weißer Feststoff erhalten.



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$, MW = 415.50 g/mol

$R_f = 0.40$ (SiO_2 , CH/EE 1:1)

d.r. >99:1

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 6.54 – 6.51 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 0.97 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 166.8, 144.0, 143.2, 141.4, 132.4, 129.9, 129.4, 129.1, 128.8, 128.1, 123.8, 66.5, 58.1, 54.7, 52.3, 48.6, 21.7, 21.4.

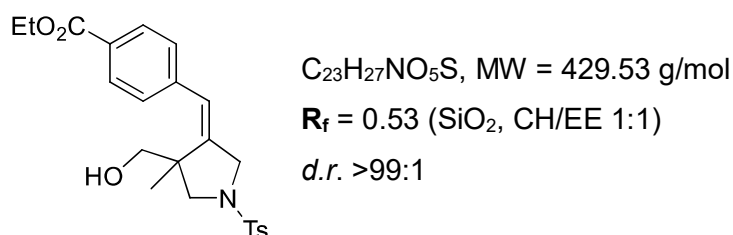
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3557, 2955, 1722, 1281, 1156, 1106, 1089, 1036, 1017, 816, 664, 595, 549.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[M+H]^+$ = 416.1526, gemessen = 416.1527.

Mp = 166°C.

4.4.3.9 Synthese von (A33)

Gemäß **AAV16** werden Cp_2TiCl_2 (37.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq.), $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (20.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), $\text{Li}[\text{BH}_4]$ (10.9 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und **(E33)** (427.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 3:1) wird **(A33)** (330.9 mg, 0.77 mmol, 77%) als weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 6.53 – 6.50 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 2H), 3.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 166.3, 143.9, 143.1, 141.3, 132.2, 129.8, 129.3, 129.3, 128.7, 128.0, 123.7, 66.4, 61.1, 58.0, 54.7, 48.5, 21.6, 21.3, 14.3.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3541, 2980, 1714, 1276, 1157, 1103, 1090, 1022, 813, 663, 588, 548.

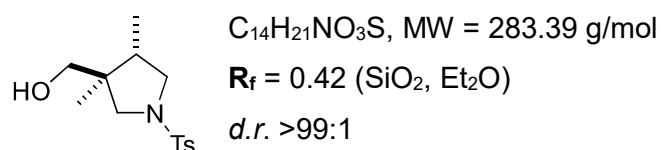
HRMS (APCI +): m/z berechnet für $[M+H]^+$ = 430.1683, gemessen = 430.1684.

Mp = 129°C.

4.4.4 Hydrierungsprodukte

4.4.4.1 Synthese von (C1)

Gemäß **AAV17** werden **(A25)** (1.23 g, 4.37 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (0.18 g, 0.22 mmol, 0.05 Äq.) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O 1:1) wird **(C1)** (1.21 g, 4.27 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 9.9 Hz,

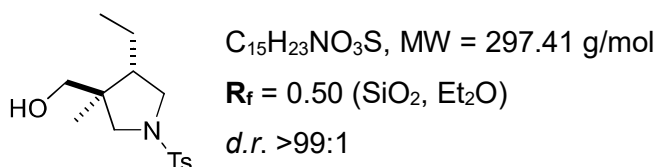
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 3.05 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.53 (s, 1H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.5, 134.1, 129.7, 127.6, 67.7, 56.9, 53.8, 45.6, 37.2, 21.7, 16.2, 12.3.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.4.2 Synthese von (C2)

Gemäß **AAV17** werden (**A26**) (40.0 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (5.5 mg, 6.77 μmol , 0.05 Äq.) für 16 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1) wird (**C2**) (37.9 mg, 0.13 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.



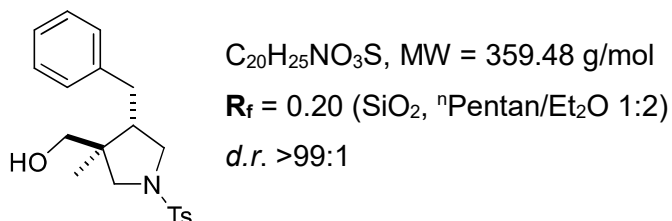
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.10 – 0.99 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.5, 134.0, 129.7, 127.6, 67.8, 57.5, 52.1, 45.7, 44.6, 21.7, 21.0, 16.6, 13.1.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.4.3 Synthese von (C3)

Gemäß **AAV17** werden (**A27**) (156.6 mg, 0.44 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (17.6 mg, 0.02 mmol, 0.05 Äq.) für 15 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:2) wird (**C3**) (148.2 mg, 0.41 mmol, 94%) als weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 4H), 3.09 (d, $J = 9.8$ Hz,

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 6.96 – 6.93 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.33 – 3.27 (m, 3H), 3.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.77 (s, 1H), 0.84 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.5, 139.9, 134.0, 129.8, 128.7, 128.6, 127.6, 126.5, 67.4, 57.3, 51.9, 45.7, 44.3, 34.3, 21.7, 16.8.

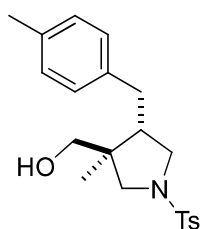
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3556, 1325, 1151, 1091, 1043, 1012, 809, 738, 700, 634, 589, 545.

HRMS (APCI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 360.1628, gemessen = 360.1633.

Mp = 96°C.

4.4.4.4 Synthese von (C4)

Gemäß **AAV17** werden (**A28**) (100.0 mg, 0.27 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (10.8 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.) für 24 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 2:1) wird (**C4**) (92.1 mg, 0.25 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$, MW = 373.51 g/mol

R_f = 0.35 (SiO_2 , CH/EE 1:1)

d.r. >99:1

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 6.96 – 6.93 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.33 – 3.27 (m, 3H), 3.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.77 (s, 1H), 0.84 (s, 3H).

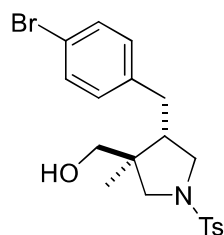
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 143.5, 136.7, 136.0, 134.1, 129.7, 129.4, 128.4, 127.6, 67.4, 57.3, 51.9, 45.7, 44.3, 33.8, 21.7, 21.1, 16.7.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3525, 1736, 1337, 1155, 1095, 1043, 663, 590, 547.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 374.1784, gemessen = 374.1784.

4.4.4.5 Synthese von (C5)

Gemäß **AAV17** werden (**A29**) (150.0 mg, 0.34 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (13.8 mg, 0.02 mmol, 0.05 Äq.) für 36 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:2) wird (**C5**) (139.9 mg, 0.32 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{20}H_{24}BrNO_3S$, MW = 438.38 g/mol

$R_f = 0.13$ (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 1:2)

d.r. >99:1

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 0.84 (s, 3H).

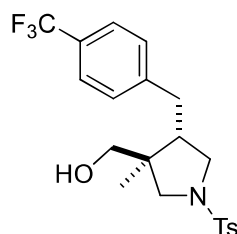
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 143.6, 138.9, 133.9, 131.8, 130.3, 129.8, 127.5, 120.3, 67.2, 57.2, 51.7, 45.7, 44.1, 33.8, 21.7, 16.8.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3538, 1333, 1152, 1049, 1010, 809, 663, 588, 547$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 440.0714, gemessen = 440.0704.

4.4.4.6 Synthese von (C6)

Gemäß **AAV17** werden **(A30)** (70.0 mg, 0.16 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (6.6 mg, 8.23 μ mol, 0.05 Äq.) für 16 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 1:1) wird **(C6)** (68.8 mg, 0.16 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{21}H_{24}F_3NO_3S$, MW = 427.48 g/mol

$R_f = 0.38$ (SiO₂, Et₂O)

d.r. >99:1

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.75 – 7.72 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.82 – 6.79 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.87 (qd, $J = 10.7, 3.6$ Hz, 2H), 2.24 (dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.86 – 1.82 (m, 1H), 1.19 – 1.15 (m, 1H), 0.57 (s, 3H).

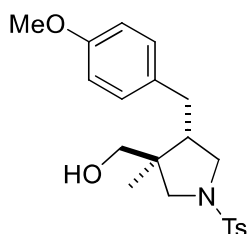
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 144.6 (q, $J = 1.4$ Hz), 143.1, 135.2, 129.7, 129.1, 128.7 (q, $J = 32.2$ Hz), 127.9, 125.6 (q, $J = 3.9$ Hz), 125.1 (q, $J = 271.4$ Hz), 66.9, 57.4, 51.8, 45.7, 43.8, 34.1, 21.1, 16.7.

¹⁹F-NMR (470 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = -62.0.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.4.7 Synthese von (C7)

Gemäß **AAV17** werden (**A31**) (0.10 g, 0.26 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (10.4 mg, 12.90 μ mol, 0.05 Äq.) für 17 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, ⁿPentan/Et₂O 1:1) wird (**C7**) (87.3 mg, 0.22 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.



C₂₁H₂₇NO₄S, MW = 389.51 g/mol

R_f = 0.36 (SiO₂, Et₂O)

d.r. >99:1

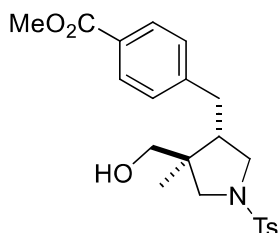
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.78 – 7.73 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.77 – 6.71 (m, 4H), 3.44 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.88 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 13.2, 10.5 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 0.96 (s, 1H), 0.61 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 158.7, 142.8, 135.5, 132.1, 129.7, 129.7, 128.0, 114.4, 67.2, 57.7, 54.8, 52.2, 45.6, 44.5, 33.6, 21.1, 16.6.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.4.4.8 Synthese von (C8)

Gemäß **AAV17** werden (**A32**) (0.10 g, 0.24 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (9.7 mg, 12.03 μ mol, 0.05 Äq.) für 48 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 1:1) wird (**C8**) (92.2 mg, 0.22 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten.



C₂₂H₂₇NO₅S, MW = 417.52 g/mol

R_f = 0.25 (SiO₂, CH/EE 1:1)

d.r. >99:1

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.37 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.08 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.97 – 2.92 (m, 1H), 2.76 – 2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 0.85 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 167.1, 145.4, 143.6, 133.9, 130.0, 129.8, 128.7, 128.5, 127.5, 67.1, 57.1, 52.2, 51.7, 45.8, 43.9, 34.4, 21.6, 16.8.

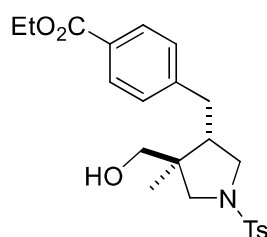
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3581, 1712, 1278, 1151, 1102, 1092, 1055, 1013, 809, 664, 588, 547.

HRMS (APCI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 418.1683, gemessen = 418.1679.

Mp = 127°C.

4.4.4.9 Synthese von (C9)

Gemäß **AAV17** werden **(A33)** (0.10 g, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) und *Crabtrees* Katalysator (9.4 mg, 11.64 μmol , 0.05 Äq.) für 48 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 1:1) wird **(C9)** (95.1 mg, 0.22 mmol, 95%) als weißer Feststoff erhalten.



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$, MW = 431.55 g/mol

R_f = 0.29 (SiO_2 , CH/EE 1:1)

d.r. >99:1

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 7.92 – 7.89 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.96 – 2.91 (m, 1H), 2.75 – 2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 – 2.24 (m, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 166.6, 145.3, 143.6, 133.8, 129.9, 129.8, 128.8, 128.6, 127.5, 67.0, 61.0, 57.1, 51.7, 45.7, 43.9, 34.3, 21.6, 16.8, 14.4.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3540, 1709, 1277, 1095, 1052, 750, 663, 588, 547.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 432.1839, gemessen = 432.1837.

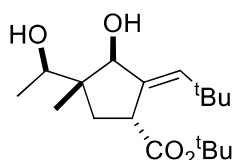
Mp = 121°C.

4.5 Synthese der DINEO-Produkte

4.5.1 Diastereomerenreine DINEO-Produkte

4.5.1.1 Synthese von (D1a)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl_3 (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), **(E36)** (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und $^t\text{Butylacrylat}$ (384.5 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird **(D1a)** (213.1 mg, 0.68 mmol, 68%) als weißer Feststoff erhalten.



$C_{18}H_{32}O_4$, MW = 312.45 g/mol

$R_f = 0.12$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.69 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.57 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.17 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.74 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 174.6, 136.8, 133.7, 83.2, 80.0, 77.2, 45.7, 42.6, 37.7, 33.4, 30.7, 28.0, 18.8, 10.8.

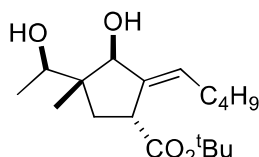
IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3337, 2978, 2955, 1719, 1367, 1274, 1157, 1129$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 335.2193, gemessen = 335.2195.

Mp = 105°C.

4.5.1.2 Synthese von (D2a)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E37**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und ^tButylacrylat (384.5 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**D2a**) (159.4 mg, 0.51 mmol, 51%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{18}H_{32}O_4$, MW = 312.45 g/mol

$R_f = 0.14$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. >99:1

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.74 – 5.69 (m, 1H), 4.50 – 4.47 (m, 1H), 3.58 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.45 – 1.23 (m, 5H), 0.92 – 0.86 (m, 6H), 0.75 (s, 3H).

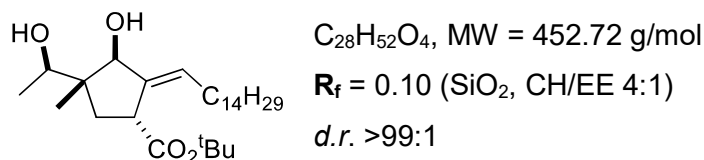
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 173.8, 140.7, 124.8, 82.6, 80.0, 77.1, 46.4, 43.3, 36.3, 32.1, 28.7, 28.0, 22.9, 18.9, 14.2, 11.0.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3401, 2962, 2931, 1725, 1367, 1145, 847$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 335.2193, gemessen = 335.2191.

4.5.1.3 Synthese von (D3a)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E38**) (322.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und ^tButylacrylat (384.5 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**D3a**) (221.7 mg, 0.49 mmol, 49%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.78 – 5.73 (m, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 1H), 3.56 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 2.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.47 – 1.27 (m, 25H), 0.95 – 0.89 (m, 3H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H).

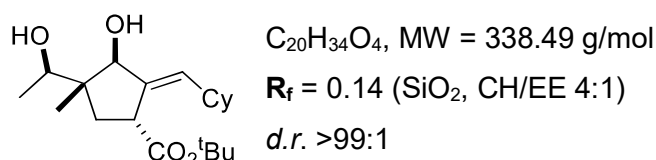
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 173.7, 140.8, 124.8, 82.6, 80.0, 77.1, 46.5, 43.4, 36.3, 32.4, 30.2, 30.2, 30.2, 30.2, 30.2, 30.2, 30.2, 30.1, 30.0, 30.0, 29.9, 29.0, 28.1, 23.1, 18.9, 14.4, 11.0.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3477, 2923, 2853, 1727, 1367, 1144$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 475.3758, gemessen = 475.3751.

4.5.1.4 Synthese von (D4a)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E39**) (208.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und ^tButylacrylat (384.5 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**D4a**) (152.9 mg, 0.45 mmol, 45%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.58 (dt, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.50 – 4.47 (m, 1H), 3.61 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.58 (m, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.44 – 1.24 (m, 3H), 1.19 – 1.04 (m, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H).

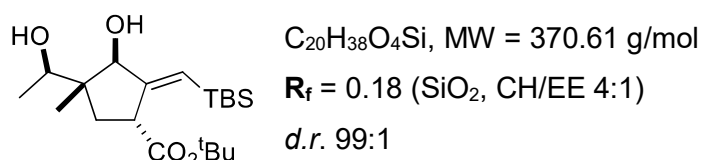
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 174.2, 139.0, 130.3, 82.4, 80.0, 77.1, 46.4, 43.0, 38.1, 36.4, 33.5, 33.0, 28.0, 26.5, 26.5, 26.4, 18.8, 11.0.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3393, 2924, 1725, 1367, 1145, 499.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 339.2530, gemessen = 339.2530.

4.5.1.5 Synthese von (D5a)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl_3 (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E40**) (240.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und $^t\text{Butylacrylat}$ (384.5 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird (**D5a**) (226.1 mg, 0.61 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 5.99 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 3.62 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.49 – 3.44 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.22 (s, 3H).

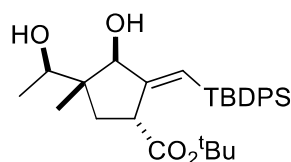
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 174.0, 158.7, 118.3, 83.5, 80.3, 77.1, 45.4, 45.1, 37.0, 28.0, 26.8, 18.7, 17.3, 11.3, -4.4, -4.8.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3419, 2929, 2856, 1727, 1367, 1247, 1148, 1124, 833, 822, 806, 776, 760.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 371.2612, gemessen = 371.2614.

4.5.1.6 Synthese von (D6a)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl_3 (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E41**) (364.6 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und $^t\text{Butylacrylat}$ (384.5 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird (**D6a**) (291.8 mg, 0.59 mmol, 59%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{30}H_{42}O_4Si$, MW = 494.75 g/mol

$R_f = 0.20$ (SiO₂, CH/EE 4:1)

d.r. 96:4

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.91 – 7.87 (m, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 6H), 6.50 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.68 – 4.67 (m, 1H), 3.56 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 1H), 1.25 – 1.18 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.82 – 0.79 (m, 6H).

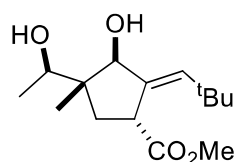
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 173.5, 163.0, 137.2, 136.6, 135.2, 134.6, 129.6, 129.5, 114.5, 83.6, 79.8, 77.1, 45.2, 44.1, 37.2, 27.8, 27.8, 18.7, 18.7, 11.7.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3399, 2962, 2930, 2857, 1721, 1150, 1104, 700, 487$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 517.2745, gemessen = 517.2746.

4.5.1.7 Synthese von (D1b)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E36**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Methylacrylat (258.3 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**D1b**) (148.8 mg, 0.55 mmol, 55%) als farbloses Öl erhalten.



$C_{15}H_{26}O_4$, MW = 270.37 g/mol

$R_f = 0.32$ (SiO₂, CH/EE 1:1)

d.r. >99:1

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.73 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.46 – 4.43 (m, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.87 – 2.84 (m, 1H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 1.51 – 1.45 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

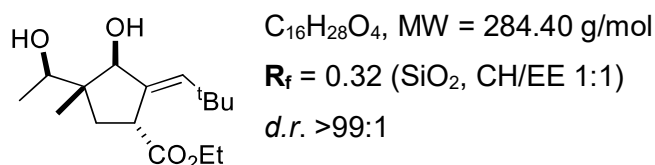
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 175.6, 136.5, 134.2, 83.2, 77.0, 51.6, 45.7, 41.3, 37.3, 33.3, 30.6, 18.8, 10.7.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max} = 3414, 2956, 1729, 1162, 1130, 1030$.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 293.1723, gemessen = 293.1720.

4.5.1.8 Synthese von (D1c)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E36**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Ethylacrylat (300.4 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**D1c**) (184.8 mg, 0.65 mmol, 65%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.72 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.50 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.54 – 1.47 (m, 1H), 1.40 – 1.33 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H).

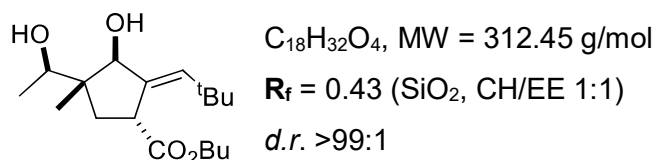
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 175.1, 136.6, 134.1, 83.2, 77.1, 60.6, 45.7, 41.5, 37.5, 33.4, 30.6, 18.8, 14.2, 10.7.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3411, 2961, 1728, 1131, 1034, 602.

HRMS (APCI +): *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 285.2060, gemessen = 285.2060.

4.5.1.9 Synthese von (D1d)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E36**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Butylacrylat (384.5 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**D1d**) (178.0 mg, 0.57 mmol, 57%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (700 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.73 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.48 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.54 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.55 – 1.51 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 4H), 1.25 – 1.18 (m, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.74 (s, 3H).

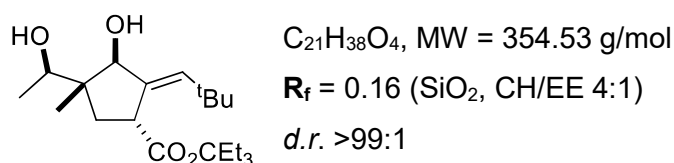
$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 175.2, 136.7, 134.1, 83.3, 77.1, 64.6, 45.7, 41.6, 37.5, 33.4, 31.0, 30.6, 19.4, 18.9, 13.8, 10.7.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3429, 2958, 1728, 1262, 1162, 1130, 1051, 1027, 930.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 313.2373, gemessen = 313.2373.

4.5.1.10 Synthese von (D1e)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl_3 (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E36**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 1,1-Diethylpropylacrylat (510.8 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird (**D1e**) (226.9 mg, 0.64 mmol, 64%) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 5.69 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.50 (m, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 6H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 – 0.75 (m, 12H).

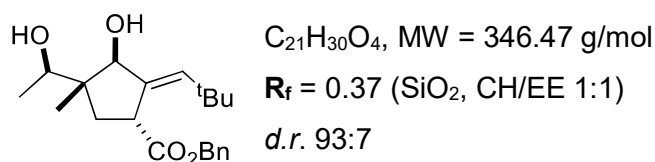
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 174.1, 136.7, 133.6, 88.2, 83.0, 77.3, 45.5, 42.7, 37.8, 33.5, 30.9, 27.2, 18.8, 11.0, 8.0.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3420, 2969, 1721, 1458, 1260, 1173, 1124, 928, 869.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 377.2662, gemessen = 377.2666.

4.5.1.11 Synthese von (D1f)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl_3 (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E36**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Benzylacrylat (486.6 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EE 4:1) wird (**D1f**) (100.7 mg, 0.29 mmol, 29%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.72 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.49 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

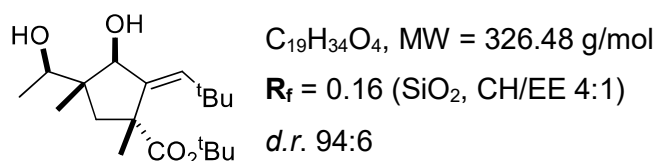
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 175.0, 136.5, 136.4, 134.3, 128.8, 128.7, 128.5, 83.2, 77.0, 66.6, 45.7, 41.5, 37.4, 33.4, 30.6, 18.8, 10.7.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3429, 2959, 1728, 1240, 1129, 1026, 697.

HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+Na]⁺ = 369.2036, gemessen = 369.2036.

4.5.1.12 Synthese von (D1g)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E36**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und ^tButylmethacrylat (426.6 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird (**D1g**) (218.8 mg, 0.67 mmol, 67%) als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.50 – 4.48 (m, 1H), 3.55 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.77 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 176.2, 142.9, 133.9, 86.0, 79.8, 77.9, 49.5, 48.1, 45.2, 32.8, 31.5, 28.2, 27.8, 18.9, 12.0.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3317, 2978, 2955, 1719, 1274, 1143, 1129.

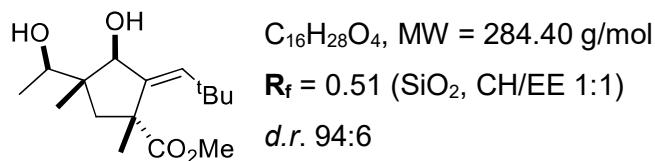
HRMS (ESI +): *m/z* berechnet für [M+Na]⁺ = 349.2349, gemessen = 349.2349.

Mp = 144°C.

4.5.1.13 Synthese von (D1h)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), (**E36**) (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Methylmethacrylat (300.4 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(D1h)** (193.5 mg, 0.68 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 3.44 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.25 – 1.19 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.08 – 1.03 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

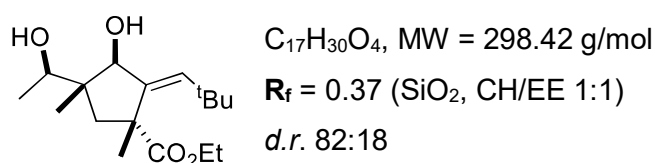
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 177.7, 142.6, 134.5, 85.9, 77.7, 51.7, 49.0, 47.2, 45.3, 32.9, 31.2, 28.2, 18.8, 12.0.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 3435, 2953, 1729, 1232, 1138, 1088, 1056, 1038.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+H]⁺ = 285.2060, gemessen = 285.2060.

4.5.1.14 Synthese von (D1i)

Gemäß **AAV18** werden 2,4,6-Collidinhydrochlorid (504.5 mg, 3.20 mmol, 3.20 Äq.), CpTiCl₃ (21.9 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.), Zinkpulver (261.5 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.), **(E36)** (182.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Ethylmethacrylat (342.4 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EE 4:1) wird **(D1i)** (208.8 mg, 0.70 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.



Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.74 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.52 – 4.50 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.48 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.27 – 1.22 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 177.2, 142.7, 134.3, 85.9, 77.7, 60.7, 49.2, 47.3, 45.3, 32.9, 31.3, 28.2, 18.9, 14.1, 12.0.

Minderdiastereoisomer:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 5.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.46 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.86 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 – 1.22 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.95 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, 298 K): δ [ppm] = 173.2, 143.1, 139.5, 83.4, 71.2, 60.7, 50.0, 45.6, 42.5, 33.8, 30.5, 28.2, 20.3, 17.3, 15.7.

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3435, 2955, 1724, 1380, 1234, 1141, 1086, 1037.

HRMS (ESI +): m/z berechnet für [M+Na]⁺ = 321.2036, gemessen = 321.2039.

4.6 Katalysatorsynthese

4.6.1 Titanocenkatalysatoren

4.6.1.1 Synthese von Cp₂TiCl₂

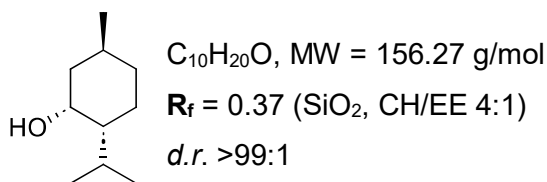
Cp₂TiCl₂ ist kommerziell erhältlich.

4.6.1.2 Synthese von (*D*)-Kagan-Cl₂

(-)-Neomenthol

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. (+)-Menthol (40.00 g, 0.26 mol, 1.00 Äq.), *para*-Nitrobenzoesäure (59.98 g, 0.36 mol, 1.40 Äq.) und Triphenylphosphan (90.64 g, 0.35 mol, 1.35 Äq.) werden in trockenem THF (500 mL) gelöst und Diisopropylazodicarboxylat (72.46 g, 0.36 mol, 1.40 Äq.) wird bei 0°C über 2 h hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 30 min und bei 60°C für 16 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit Et₂O verdünnt und durch Zugabe einer gesättigten NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene weiße Niederschlag wird über eine Celite®-Fritte abfiltriert und mit CH gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Ester wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Zum Ester werden THF (200 mL), MeOH (200 mL), H₂O (60 mL) und NaOH (5.19 g, 1.28 mol, 5.00 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels fraktionierter Destillation (7 mbar, 81°C) aufgereinigt. (-)-Neomenthol (11.98 g, 76.66 mmol, 30%) wird als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.11 – 4.08 (m, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 3H), 1.12 – 1.04 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 67.9, 48.1, 42.7, 35.2, 29.3, 26.0, 24.3, 22.5, 21.3, 20.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[785]

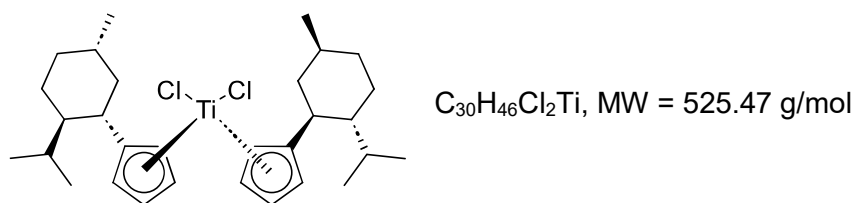
(D)-Kagan-Cl₂

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Mesylchlorid (8.02 g, 70.00 mmol, 2.92 Äq.) wird in trockenem Pyridin (35 mL) gelöst und (–)-Neomenthol (7.81 g, 50.00 mmol, 2.08 Äq.) wird bei -10°C hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 2 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer HCl-Lösung (2M, 35 mL) und Eis (100 g) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das entstandene Mesyl-Neomenthol wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Frisch ge cracktes Cyclopentadien (7.93 g, 0.12 mol, 5.00 Äq.) wird bei -10°C zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 4.60 g, 0.12 mol, 4.79 Äq.) in trockenem THF (100 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -10°C für 1 h gerührt. Anschließend wird das Mesyl-Neomenthol hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 19 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit ⁿPentan extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das entstandene Menthylcyclopentadien wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Das Menthylcyclopentadien wird in trockenem THF (130 mL) gelöst und ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 3.36 g, 52.50 mmol, 2.19 Äq.) wird bei 0°C hinzugetropft. Diese Lösung wird bei 0°C zu einer Lösung aus Titan-tetrachlorid (4.55 g, 24.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Et₂O (100 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 2 h und bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und mit einer mit NaCl gesättigten HCl-Lösung (1 M) gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über

MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der **(D)-Kagan-Cl₂**-Komplex (5.21 g, 9.92 mmol, 41%) wird als orangener Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 6.76 – 6.70 (m, 2H), 6.43 – 6.37 (m, 2H), 6.31 – 6.25 (m, 2H), 6.22 – 6.16 (m, 2H), 2.74 (dt, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 4H), 1.17 – 0.90 (m, 8H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

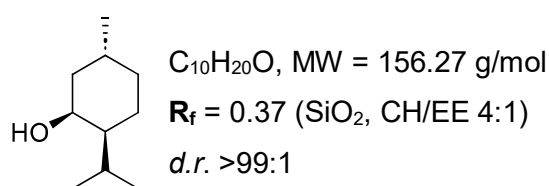
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 145.6, 126.9, 121.2, 115.1, 109.6, 51.0, 42.2, 40.9, 35.3, 32.5, 27.5, 24.8, 22.9, 21.8, 15.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[253]

4.6.1.3 Synthese von (L)-Kagan-Cl₂

(+)-Neomenthol

Die Synthese erfolgt analog zu der des (-)-Neomenthols. Dabei werden (-)-Menthol (40.00 g, 0.26 mol, 1.00 Äq.), *para*-Nitrobenzoesäure (59.98 g, 0.36 mol, 1.40 Äq.), Triphenylphosphan (90.64 g, 0.35 mol, 1.35 Äq.), trockenes THF (700 mL), Diisopropylazodicarboxylat (72.46 g, 0.36 mol, 1.40 Äq.), trockenes MeOH (200 mL), H₂O (60 mL) und NaOH (5.19 g, 1.28 mol, 5.00 Äq.) verwendet. (+)-Neomenthol (20.98 g, 0.13 mol, 52%) wird als farbloses Öl erhalten.



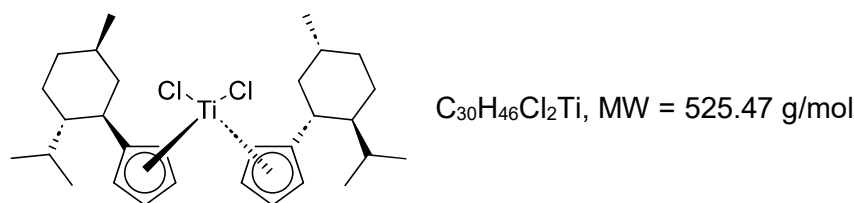
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 4.10 – 4.08 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 3H), 1.12 – 1.03 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 67.9, 48.1, 42.7, 35.2, 29.3, 26.0, 24.3, 22.5, 21.3, 20.9.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[785]

(L)-Kagan-Cl₂

Die Synthese erfolgt analog zu der des (*D*)-Kagan-Cl₂-Komplexes. Dabei werden Mesylchlorid (8.02 g, 70.00 mmol, 2.92 Äq.), trockenes Pyridin (35 mL), (+)-Neomenthol (7.81 g, 50.00 mmol, 2.08 Äq.), frisch gecracktes Cyclopentadien (7.93 g, 0.12 mol, 5.00 Äq.), Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 4.60 g, 0.12 mol, 4.79 Äq.), trockenes THF (230 mL), ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 3.36 g, 52.50 mmol, 2.19 Äq.), Titantetrachlorid (4.55 g, 24.00 mmol, 1.00 Äq.), und trockener Et₂O (100 mL) verwendet. (**L**)-Kagan-Cl₂ (5.42 g, 10.32 mmol, 43%) wird als orangener Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 6.75 – 6.72 (m, 2H), 6.42 – 6.38 (m, 2H), 6.30 – 6.27 (m, 2H), 6.20 – 6.18 (m, 2H), 2.74 (dt, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.35 (m, 6H), 1.18 – 0.92 (m, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 145.6, 126.9, 121.2, 115.1, 109.6, 51.0, 42.2, 40.9, 35.3, 32.5, 27.5, 24.8, 22.9, 21.8, 15.7.

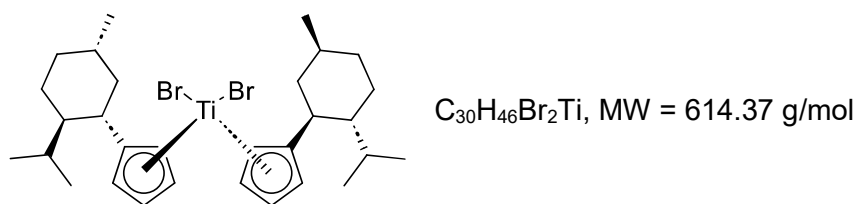
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[253]

4.6.1.4 Synthese von (*D*)-Kagan-Br₂

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. (*D*)-Kagan-Cl₂ (1.00 g, 1.90 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem Et₂O (10 mL) gelöst und Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 0.09 g, 4.19 mmol, 2.20 Äq.) wird bei -10°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene (*D*)-Kagan-Me₂-Komplex wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Der (*D*)-Kagan-Me₂-Komplex wird in trockenem Et₂O (85 mL) gelöst und HBr (48%, 0.96 g, 5.70 mmol, 3.00 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das

Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der **(D)-Kagan-Br₂**-Komplex (1.16 g, 1.88 mmol, 99%) wird als orangene-rötlicher Feststoff erhalten.



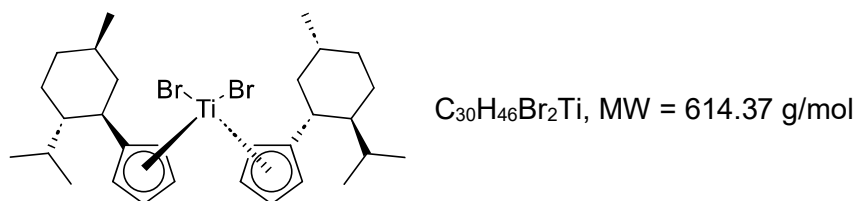
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.64 – 6.60 (m, 2H), 6.43 – 6.39 (m, 2H), 6.17 – 6.12 (m, 2H), 2.87 (td, J = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.47 – 1.41 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.22 – 0.91 (m, 7H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 145.0, 127.3, 122.2, 114.4, 110.2, 51.3, 43.1, 41.1, 35.2, 32.4, 27.6, 24.7, 22.8, 21.8, 15.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.6.1.5 Synthese von **(L)-Kagan-Br₂**

Die Synthese erfolgt analog zu der des **(D)-Kagan-Br₂**-Komplexes. Dabei werden **(L)-Kagan-Cl₂** (0.53 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), trockener Et₂O (50 mL), Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 0.05 g, 2.20 mmol, 2.20 Äq.) und HBr (48%, 0.51 g, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) verwendet. **(L)-Kagan-Br₂** (0.60 g, 0.98 mmol, 98%) wird als orangene-rötlicher Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.64 – 6.61 (m, 2H), 6.43 – 6.40 (m, 2H), 6.17 – 6.12 (m, 2H), 2.87 (td, J = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.55 – 1.51 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 2H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.27 – 0.92 (m, 8H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 7H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

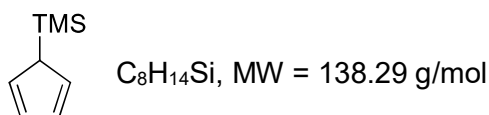
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 145.0, 127.3, 122.3, 114.5, 110.2, 51.4, 43.1, 41.1, 35.2, 32.4, 27.6, 24.7, 22.9, 21.8, 15.7.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[623]

4.6.1.6 Synthese von CpTiCl₃

Cyclopentadienyltrimethylsilan

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 7.60 g, 0.19 mol, 0.95 Äq.) wird zu trockenem THF (200 mL) gegeben und frisch gecracktes Cyclopentadien (13.22 g, 0.20 mol, 1.00 Äq.) wird bei 0°C hinzuge tropft. Trimethylsilylchlorid (21.73 g, 0.20 mol, 1.00 Äq.) wird hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels fraktionierter Destillation (30 mbar, 78°C) aufgereinigt. Cyclopentadienyltrimethylsilan (10.42 g, 75.35 mmol, 38%) wird als farbloses Öl erhalten.



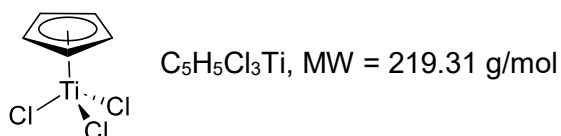
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 6.70 – 6.45 (m, 4H), 2.46 – 3.36 (m, 1H), -0.03 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 136.2, 130.6, 50.5, -0.8.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[786]

CpTiCl₃

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Cyclopentadienyltrimethylsilan (9.40 g, 67.98 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem ⁿPentan (70 mL) gelöst und Titantetrachlorid (12.89 g, 67.98 mmol, 1.00 Äq.) wird bei 0°C hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung unter Argonatmosphäre abfiltriert und der Rückstand wird mit trockenem ⁿPentan gewaschen. Das Rohprodukt wird unter Vakuum (10 mbar, 50°C) getrocknet und anschließend mittels Sublimation (10 mbar, 140°C) aufgereinigt. CpTiCl₃ (6.89 g, 31.42 mmol, 46%) wird als gelber Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 7.03 (s, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ [ppm] = 123.7.

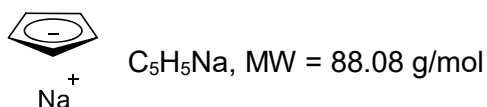
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[786]

4.6.2 Chromkatalysator

4.6.2.1 Synthese von $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$

Cyclopentadienylnatrium

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Frisch gepresstes Natrium (2.70 g, 0.12 mol, 1.00 Äq.) wird zu Dicyclopentadien (93.16 g, 0.70 mol, 6.00 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 160°C für 6 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Natriums und Abklingen der Wasserstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch aus Sicherheitsgründen bei 160°C für weitere 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wird unter Argonatmosphäre filtriert und der Rückstand wird mit trockenem, deoxygeniertem ⁿPentan gewaschen und dann unter Vakuum (1 mbar, 40°C) getrocknet. Cyclopentadienylnatrium (9.97 g, 0.11 mol, 96%) wird als weißer Feststoff erhalten. Das Produkt wird in einer Glovebox bei Raumtemperatur gelagert.



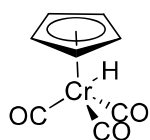
¹H-NMR (500 MHz, THF-d₈, 298 K): δ [ppm] = 5.70 (s, 5H).

¹³C-NMR (125 MHz, THF-d₈, 298 K): δ [ppm] = 103.5.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[787]

$\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Cyclopentadienylnatrium (2.25 g, 25.50 mmol, 1.02 Äq.) wird in einer Glovebox abgewogen und in den Reaktionskolben überführt. Chromhexacarbonyl (5.50 g, 25.00 mmol, 1.00 Äq.) wird bei Raumtemperatur unter Argongegenstrom hinzugefügt und die Feststoffe werden in trockenem, deoxygeniertem DMF (85 mL) bei 170°C für 4 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Chromhexacarbonyls und Abklingen der Kohlenstoffmonoxidentwicklung wird das Reaktionsgemisch bei 160°C für weitere 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (2 mbar, 120°C) entfernt. Der Rückstand wird durch Zugabe einer NaOH-Lösung (0.5 M, 25 mL) gelöst und es wird unter Argonatmosphäre filtriert. Das Filtrat wird ausgiebig mit trockenem, deoxygeniertem Et₂O extrahiert. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und eine deoxygenierte Essigsäurelösung (2 M, 25 mL) wird bei 0°C hinzugefügt. Die entstandene Suspension wird bei 0°C für 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird unter Argonatmosphäre abfiltriert und anschließend mit deoxygeniertem H₂O gewaschen. Der Filterkuchen wird im Vakuum (1 mbar, 25°C) über Phosphorpentoxid getrocknet und anschließend in eine Glovebox überführt. $\text{CpCr}(\text{CO})_3\text{H}$ (3.52 g, 17.41 mmol, 70%) wird als kristalliner, gold-grüner Feststoff erhalten. Das Produkt wird bei -18°C in einer Glovebox gelagert.



$C_8H_6CrO_3$, MW = 202.13 g/mol

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 4.07 (s, 5H), -5.62 (s, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ [ppm] = 86.1.

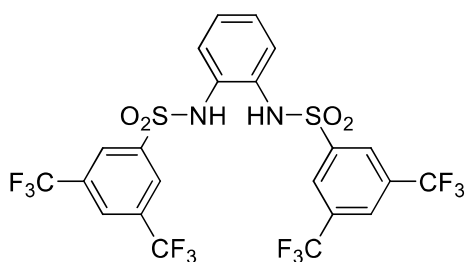
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[288, 289, 572]

4.7 Synthese von Additiven und Reagenzien

4.7.1 Sulfonamide

4.7.1.1 Synthese von (S1)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. *ortho*-Phenylendiamin (1.73 g, 16.00 mmol, 1.00 Äq.) wird vor der Verwendung in trockenem Toluol umkristallisiert und anschließend in trockenem Pyridin (30 mL) gelöst. 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylsulfonchlorid (10.00 g, 32.00 mmol, 2.00 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 1 h und bei Raumtemperatur für 96 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet und das Reaktionsgemisch wird bei 45°C für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Umkristallisation (EtOH/ H_2O 4:1) aufgereinigt. (S1) (9.61 g, 14.55 mmol, 91%) wird als weißer Feststoff erhalten.



$C_{22}H_{12}F_{12}N_2O_4S_2$, MW = 660.45 g/mol

1H -NMR (500 MHz, THF- d_8 , 298 K): δ [ppm] = 8.91 (s, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.18 (s, 4H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 2H).

^{13}C -NMR (125 MHz, THF- d_8 , 298 K): δ [ppm] = 143.3, 133.4 (q, J = 34.3 Hz), 132.0, 129.0 (q, J = 4.1 Hz), 128.5, 127.8 (q, J = 3.7 Hz), 126.8, 123.9 (q, J = 273.0 Hz).

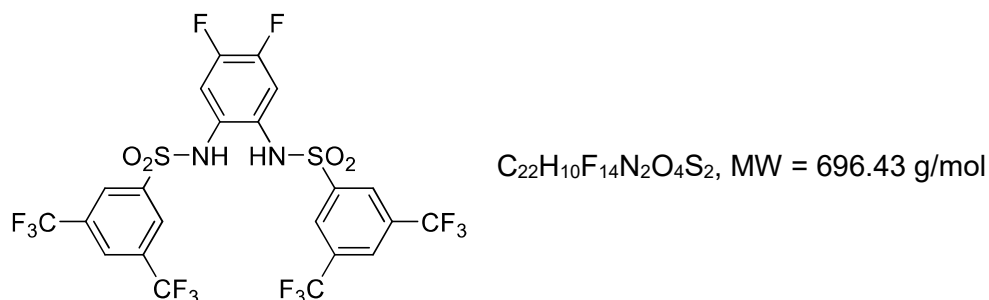
^{19}F -NMR (470 MHz, THF- d_8 , 298 K) δ [ppm] = -63.9.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 3228, 1347, 1278, 1175, 1133, 1105, 904, 682, 598, 542.

HRMS (ESI -): m/z berechnet für $[M-H]^-$ = 658.9974, gemessen = 658.9951.

4.7.1.2 Synthese von (S2)

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. 4,5-Difluoro-1,2-phenylendiamin (3.55 g, 24.63 mmol, 1.00 Äq.) wird vor der Verwendung mit Aktivkohle in trockenem DCM gekocht und anschließend in Petrolether/DCM 2:1 umkristallisiert. Trockenes Pyridin (40 mL) und 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylsulfonylchlorid (15.40 g, 49.26 mmol, 2.00 Äq.) werden bei 0°C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 1 h und bei Raumtemperatur für 72 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet und das Reaktionsgemisch wird bei 45°C für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Umkristallisation (EtOH/H₂O 4:1) aufgereinigt. **(S2)** (10.25 g, 14.72 mmol, 60%) wird als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈, 298 K): δ [ppm] = 9.16 (s, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.24 (s, 4H), 7.01 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, THF-d₈, 298 K): δ [ppm] = 149.3 (dd, *J* = 251.8, 15.4 Hz), 143.3, 133.6 (q, *J* = 34.3 Hz), 129.1 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 129.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 128.1 – 128.0 (m), 123.9 (q, *J* = 273.1 Hz), 115.8 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz).

¹⁹F-NMR (470 MHz, THF-d₈, 298 K) δ [ppm] = -65.7, -140.0.

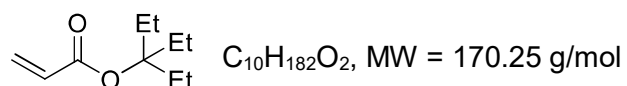
Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[269]

4.7.2 Acrylatsynthese

4.7.2.1 Synthese von 1,1-Diethylpropylacrylat

Die Reaktion wird unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. 3-Ethylpentan-3-ol (2.32 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem THF (70 mL) gelöst und ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 1.28 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) wird bei 0°C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 30 min gerührt und Acryloylchlorid (1.81 g, 20.00 mmol, 1.00 Äq.) wird hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird erneut für 2 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das

Rohprodukt wird mittels fraktionierter Destillation (10 mbar, 68°C) aufgereinigt. 1,1-Diethylpropylacrylat (0.97 g, 5.71 mmol, 29%) wird als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 6.30 (dd, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 17.3, 10.3$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 1.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 6H), 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 9H).

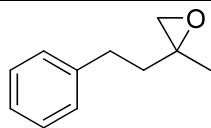
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ [ppm] = 165.4, 130.4, 129.4, 88.7, 27.0, 7.8.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2972, 1719, 1402, 1275, 1199, 1134, 920, 811.

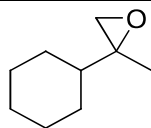
HRMS (ESI +): m/z berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 193.1199, gemessen = 193.1198.

4.8 Substrate im Überblick

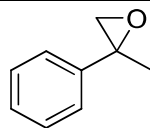
4.8.1 Substrate zur reduktiven Epoxidöffnung



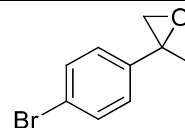
(E1)



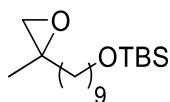
(E2)



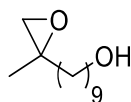
(E3)



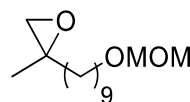
(E4)



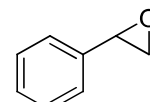
(E5)



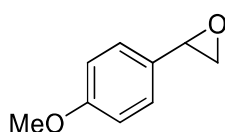
(E6)



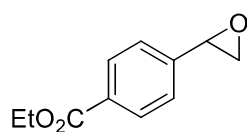
(E7)



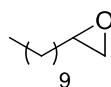
(E8)



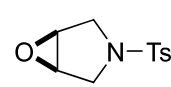
(E9)



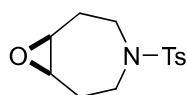
(E10)



(E11)

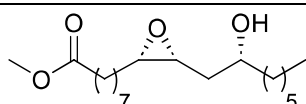


(E12)

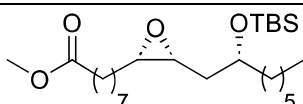


(E13)

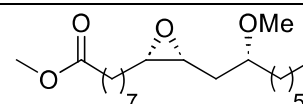
4.8.2 REO-Substrate



(E14)



(E15)



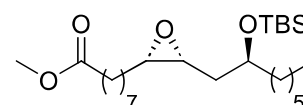
(E16)



(E17)



(E18)



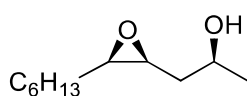
(E19)



(E20)



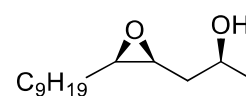
(E21)



(E22)

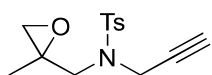


(E23)

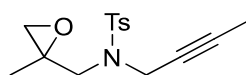


(E24)

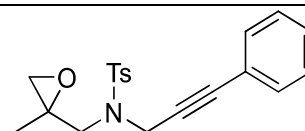
4.8.3 Zyklisierungssubstrate



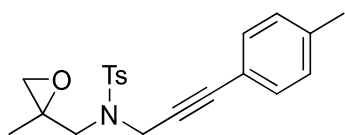
(E25)



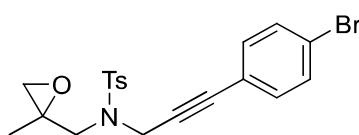
(E26)



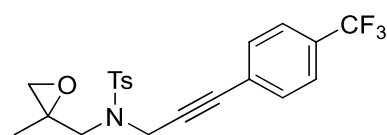
(E27)



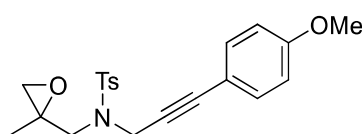
(E28)



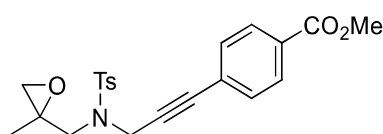
(E29)



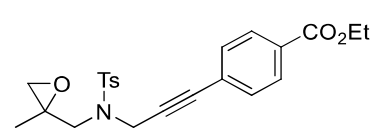
(E30)



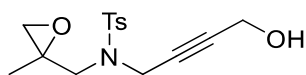
(E31)



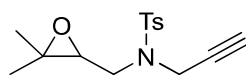
(E32)



(E33)

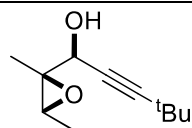


(E34)

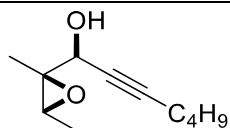


(E35)

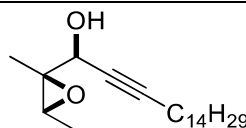
4.8.4 Diastereomerenreine DINEO-Substrate



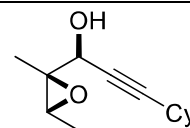
(E36)



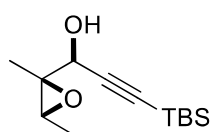
(E37)



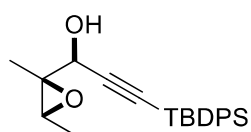
(E38)



(E39)

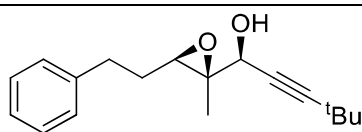


(E40)

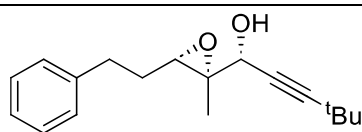


(E41)

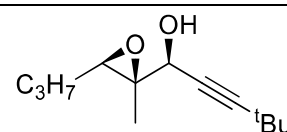
4.8.5 Enantiomerenreine DINEO-Substrate



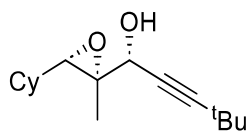
(E42)



(E43)



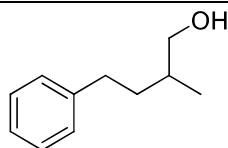
(E44)



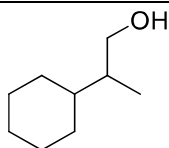
(E45)

4.9 Produkte im Überblick

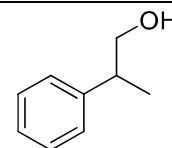
4.9.1 Produkte der reduktiven Epoxidöffnung



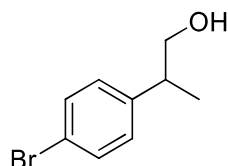
(A1)



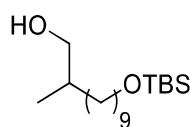
(A2)



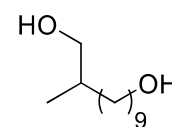
(A3)



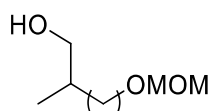
(A4)



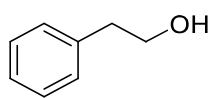
(A5)



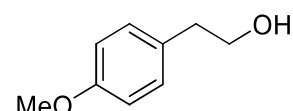
(A6)



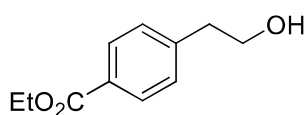
(A7)



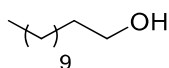
(A8)



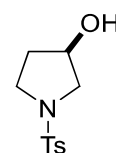
(A9)



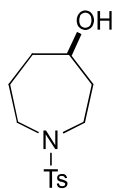
(A10)



(A11)

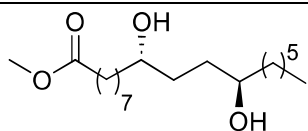
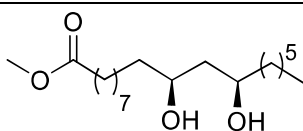
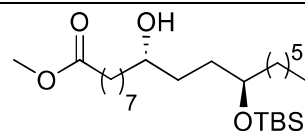
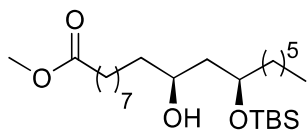
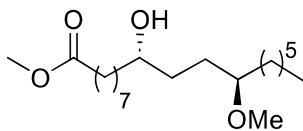
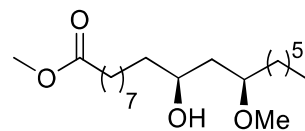
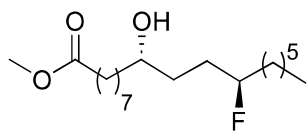
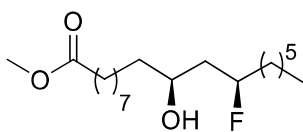
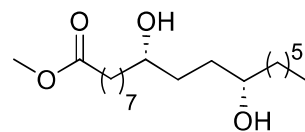
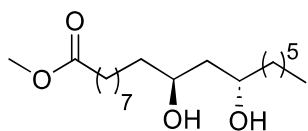
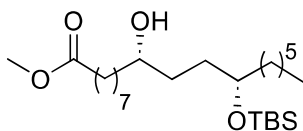
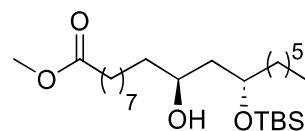
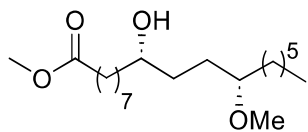
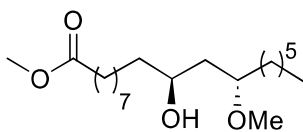
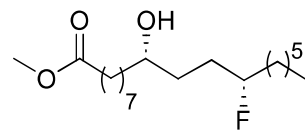
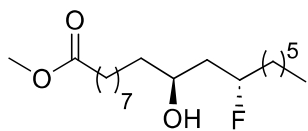
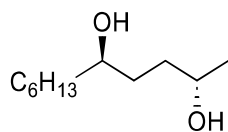
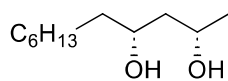
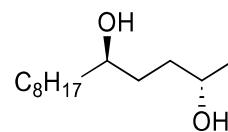
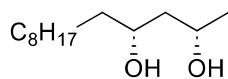
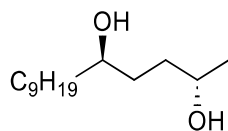
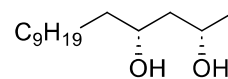


(A12)

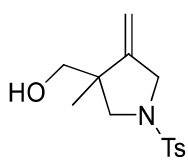
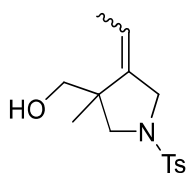
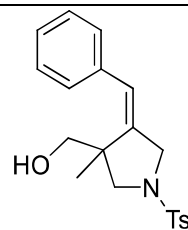
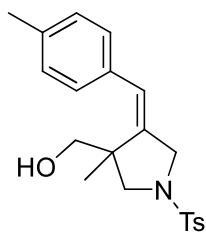
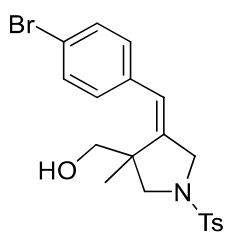
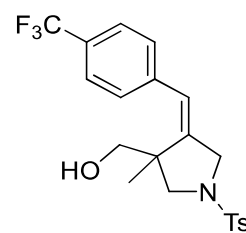
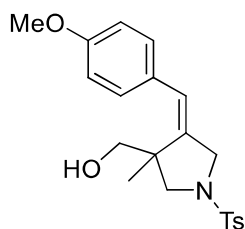
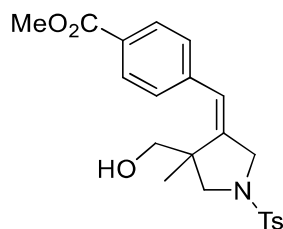
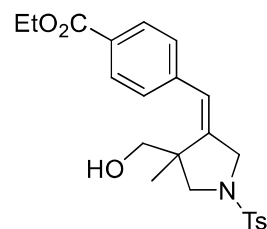


(A13)

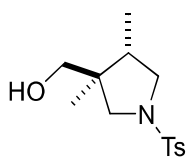
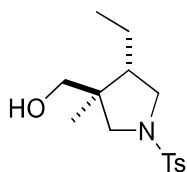
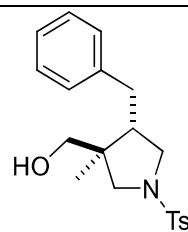
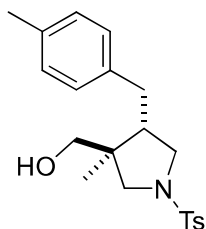
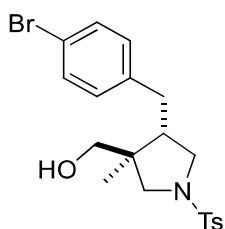
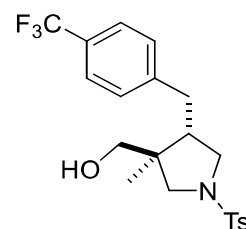
4.9.2 REO-Produkte

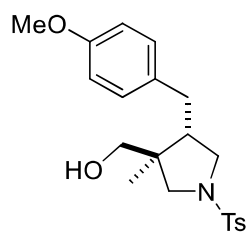
**A14 (1.4-anti)****A14 (1.3-syn)****A15 (1.4-anti)****A15 (1.3-syn)****A16 (1.4-anti)****A16 (1.3-syn)****A17 (1.4-anti)****A17 (1.3-syn)****A18 (1.4-syn)****A18 (1.3-anti)****A19 (1.4-syn)****A19 (1.3-anti)****A20 (1.4-syn)****A20 (1.3-anti)****A21 (1.4-syn)****A21 (1.3-anti)****A22 (1.4-anti)****A22 (1.3-syn)****A23 (1.4-anti)****A23 (1.3-syn)****A24 (1.4-anti)****A24 (1.3-syn)**

4.9.3 Zyklisierungsprodukte

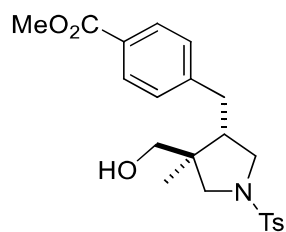
**(A25)****(A26)****(A27)****(A28)****(A29)****(A30)****(A31)****(A32)****(A33)**

4.9.4 Hydrierungsprodukte

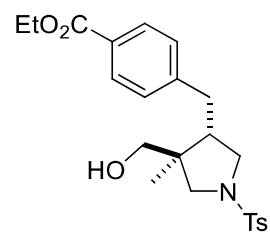
**(C1)****(C2)****(C3)****(C4)****(C5)****(C6)**



(C7)

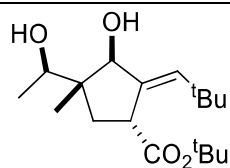


(C8)

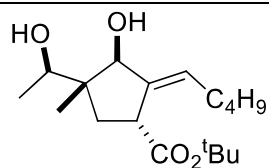


(C9)

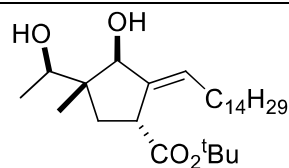
4.9.5 Diastereomerenreine DINEO-Produkte



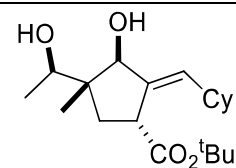
(D1a)



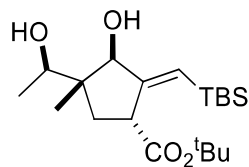
(D2a)



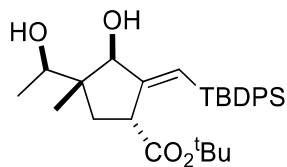
(D3a)



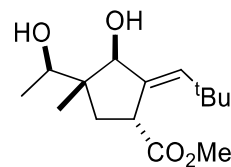
(D4a)



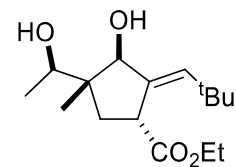
(D5a)



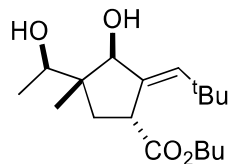
(D6a)



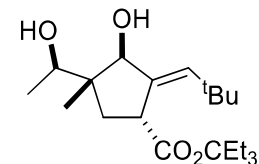
(D1b)



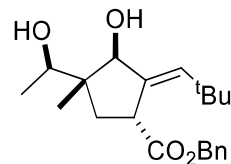
(D1c)



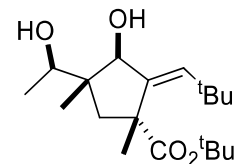
(D1d)



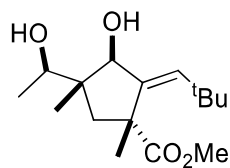
(D1e)



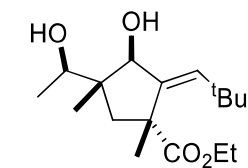
(D1f)



(D1g)



(D1h)



(D1i)

5 Literatur

- [1] I. Dincer, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2000**, *4*, 157–175.
- [2] A. Qazi, F. Hussain, N. A. Rahim, G. Hardaker, D. Alghazzawi, K. Shaban, K. Haruna, *IEEE Access.* **2019**, *7*, 63837–63851.
- [3] C. Bhowmik, S. Bhowmik, A. Ray, K. M. Pandey, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2017**, *71*, 796–813.
- [4] K. Prandecki, *Energy Environ. Eng.* **2014**, *2*, 83–90.
- [5] J. Rockström, W. Steffen, K. Noone, Å. Persson, F. S. Chapin, E. Lambin, T. M. Lenton, M. Scheffer, C. Folke, H. J. Schellnhuber, B. Nykvist, C. A. de Wit, T. Hughes, S. van der Leeuw, H. Rodhe, S. Sörlin, P. K. Snyder, R. Costanza, U. Svedin, M. Falkenmark, L. Karlberg, R. W. Corell, V. J. Fabry, J. Hansen, B. Walker, D. Liverman, K. Richardson, P. Crutzen, J. Foley, *Ecol. Soc.* **2009**, *14*, 32–64.
- [6] R. Baños, F. Manzano-Agugliaro, F. G. Montoya, C. Gil, A. Alcayde, J. Gómez, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2011**, *15*, 1753–1766.
- [7] E. Taibi, D. Gielen, M. Bazilian, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2012**, *16*, 735–744.
- [8] Verband der Chemischen Industrie e.V., *Energiestatistik im Überblick 2023*.
- [9] J. H. Clark, *Green Chem.* **1999**, *1*, 1–8.
- [10] G. Rothenberg, *Catalysis – Concepts and Green Applications*, 1. Ed., Wiley-VCH, Weinheim **2008**, 1–39.
- [11] H. H. Szmant, *Organic Building Blocks of the Chemical Industry*, 1. Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken **1989**, 4–4.
- [12] J. B. Manley, P. T. Anastas, B. W. Cue, *J. Clean. Prod.* **2008**, *16*, 743–750.
- [13] P. T. Anastas, T. C. Williamson, *Green Chemistry – Designing Chemistry for the Environment*, ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, D. C. **1996**, 1–17.
- [14] P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, *Green Chemical Syntheses and Processes*, ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, D. C. **2000**, 1–6.
- [15] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- [16] P. T. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry – Theory and Practice*, 1. Ed., Oxford University Press, Oxford **1998**, 30–30.
- [17] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, T. C. Williamson, *Appl. Catal. A: Gen.* **2001**, *221*, 3–13.
- [18] I. T. Horváth, P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169–2173.
- [19] K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135.
- [20] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15–32.
- [21] W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3–13.

- [22] Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741–3747; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3825–3831.
- [23] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850.
- [24] R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832–3844.
- [25] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [26] P. T. Anastas, E. S. Beach, *Green Chem. Lett. Rev.* **2007**, *1*, 9–24.
- [27] P. T. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- [28] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246.
- [29] F. Schüth, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 92–103.
- [30] T. Kandemir, M. E. Schuster, A. Senyshyn, M. Behrens, R. Schlögl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12723–12726; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12955–12959.
- [31] A. Hermann, *Phys. J.* **1965**, *21*, 168–171.
- [32] F. Haber, R. Le Rossignol, *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **1913**, *19*, 53–108.
- [33] A. Mittasch, *Adv. Catal.* **1950**, *2*, 81–104.
- [34] K. J. Laidler, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 149–192.
- [35] J. N. Armor, *Catal. Today* **2011**, *163*, 3–9.
- [36] O. Lapina, B. Bal'zhinimaev, S. Boghosian, K. Eriksen, R. Fehrmann, *Catal. Today* **1999**, *51*, 469–479.
- [37] P. Fouilloux, *Appl. Catal.* **1983**, *8*, 1–42.
- [38] W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222–225.
- [39] J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun.* **1965**, 131–132.
- [40] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
- [41] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205–215.
- [42] P. A. Kozub, G. I. Gryn, I. I. Goncharov, *Platinum Met. Rev.* **2000**, *44*, 74–84.
- [43] A. Morozan, B. Jusselme, S. Palacin, *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 1238–1254.
- [44] R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352–3365.
- [45] J. Kielhorn, C. Melber, D. Keller, I. Mangelsdorf, *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2002**, *205*, 417–432.
- [46] D. R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 86. Ed., CRC Press, Boca Raton **2005**, 14–14.
- [47] M. Manßen, L. L. Schafer, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6947–6994.
- [48] T. L. Mako, J. A. Byers, *Inorg. Chem. Front.* **2016**, *3*, 766–790.
- [49] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [50] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390.
- [51] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.

- [52] E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870–6897.
- [53] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723–6737; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6855–6869.
- [54] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140.
- [55] N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327–3329.
- [56] D. Astruc, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42–56.
- [57] J. C. Mol, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *213*, 39–45.
- [58] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
- [59] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [60] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181.
- [61] J. H. Oskam, H. H. Fox, K. B. Yap, D. H. McConville, R. O'Dell, B. J. Lichtenstein, R. R. Schrock, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 185–198.
- [62] R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592–4633; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740–4782.
- [63] A. F. Hourri, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943–2944.
- [64] K. Komita, N. Oda, Y. Hoshino, N. Ohkusa, H. Chikazawa, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 940–948.
- [65] N. Naruse, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 756–761.
- [66] N. Naruse, T. Tsuno, Y. Sawada, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 741–755.
- [67] N. Naruse, O. Tenmyo, K. Kawano, K. Tomita, N. Ohgusa, T. Miyaki, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 733–740.
- [68] Z. Xu, C. W. Johannes, S. S. Salman, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10926–10927.
- [69] S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 691–694.
- [70] S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855–5856.
- [71] T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.
- [72] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943.
- [73] A. Fürstner, *Synlett* **1999**, 1523–1533.
- [74] E. Negishi, *J. Org. Chem.* **2002**, *653*, 34–40.
- [75] A. S. Kashin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11117–11125.
- [76] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563.
- [77] P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson, *Chem. Commun.* **1996**, 923–924.

- [78] M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, G. Bringmann, M. Schäffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740–1745.
- [79] K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402–3405.
- [80] K. S. Egorova, V. P. Ananikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150–12162; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12334–12347.
- [81] G. Bauer, *ALBA – Das Ergebnis einer Forschung*, 1. Ed., Springer, Berlin, Heidelberg **1938**, 110–120.
- [82] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856–13863.
- [83] G. M. Yee, W. B. Tolman, *Sustaining Life on Planet Earth: Metalloenzymes Mastering Dioxygen and Other Chewy Gases*, 15. Ed., Springer, Berlin, Heidelberg **2015**, 131–204.
- [84] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- [85] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144–144.
- [86] R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502–509.
- [87] S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599–606.
- [88] J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351–360.
- [89] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489.
- [90] M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, *6*, 303–305.
- [91] B. Bogdanovic, M. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4610–4612; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4788–4790.
- [92] A. L. Casado, P. Espinet, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771–11782.
- [93] A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 159–167.
- [94] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1670–1677.
- [95] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595.
- [96] J. Kleimark, A. Hedström, P.-F. Larsson, C. Johansson, P.-O. Norrby, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 152–161.
- [97] A. F. Donnell, Y. Zhang, E. M. Stang, D. D. Wei, A. J. Tebben, H. L. Perez, G. M. Schroeder, C. Pan, C. Rao, R. M. Borzilleri, G. D. Vite, S. Gangwar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 5267–5271.
- [98] S. Gangula, U. K. Neelam, S. R. Baddam, V. H. Dahanukar, R. Bandichhor, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 470–475.
- [99] B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511.
- [100] J. Legros, B. Figadère, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1541–1555.
- [101] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323.

- [102] C. Gregg, C. Gunawan, A. W. Y. Ng, S. Wimala, S. Wickremasinghe, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 516–519.
- [103] K. Takao, R. Nanamiya, Y. Fukushima, A. Namba, K. Yoshida, K. Tadano, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5582–5585.
- [104] Y. Qian Liu, L. Yang, X. Tian, *Curr. Bioact. Compd.* **2007**, *3*, 37–66.
- [105] S. Raghavan, S. G. Subramanian, K. A. Tony, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1601–1604.
- [106] I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387.
- [107] S. Rana, J. P. Biswas, S. Paul, A. Paik, D. Maiti, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 243–472.
- [108] C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254.
- [109] C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314.
- [110] R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- [111] M. F. Mayer, M. M. Hossain, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6839–6844.
- [112] J. P. Collman, R. G. Finke, J. N. Cawse, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2515–2526.
- [113] C. Cassani, G. Bergonzini, C.-J. Wallentin, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1640–1648.
- [114] C. Rüchardt, *Radikale – Eine chemische Theorie in historischer Sicht*, 1. Ed., Springer, Berlin, Heidelberg **1992**, 319–345.
- [115] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771.
- [116] M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150–3163.
- [117] W. Schlenk, T. Weickel, A. Herzenstein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1910**, *372*, 1–20.
- [118] C. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4439–4441.
- [119] F. Paneth, W. Hofeditz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1335–1347.
- [120] J. M. McBride, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009–2022.
- [121] L. Ebersson, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, *36*, 59–84.
- [122] T. T. Tidwell, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, *36*, 1–58.
- [123] T. A. Miller, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1976**, *27*, 127–152.
- [124] D. T. Petasis, *EPR Spectroscopy*, 1. Ed., De Gruyter, Berlin, Boston **2022**, 1–229.
- [125] M. Morton, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1981**, *15*, 1289–1302.
- [126] W. M. Tuttle, *Technol. Cult.* **1981**, *22*, 35–67.
- [127] P. Renaud, M. Gerster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2562–2579; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2704–2722.
- [128] A. Gansäuer, S. Hildebrandt, A. Michelmann, T. Dahmen, D. von Laufenberg, C. Kube, G. D. Fianu, R. A. Flowers II, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7003–7006; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7109–7112.
- [129] U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 323–451.
- [130] U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 191–322.
- [131] U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 121–189.
- [132] A. Gansäuer, S. Hildebrandt, *Top. Heterocycl. Chem.* **2018**, *54*, 253–284.

- [133] K. J. Romero, M. S. Galliher, D. A. Pratt, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7851–7866.
- [134] D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448–1449.
- [135] J.-C. Wang, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5855–5857; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6035–6037.
- [136] L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* **1979**, *79*, 41–165.
- [137] S. Nozoe, J. Furukawa, U. Sankawa, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 195–198.
- [138] D. M. Golden, S. W. Benson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 125–134.
- [139] G. Stork, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2321–2323.
- [140] W. S. Johnson, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51–98.
- [141] D. J. Hart, *Science* **1984**, *223*, 883–887.
- [142] G. Stork, R. Mook, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3720–3722.
- [143] A. L. J. Beckwith, G. Phillipou, A. K. Serelis, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2811–2814.
- [144] E. von Frankland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171–213.
- [145] E. T. Denisov, T. G. Denisova, T. S. Pokidova, *Handbook of Free Radical Initiators*, 1. Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken **2005**, 129–358.
- [146] P. S. Engel, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 99–150.
- [147] C. S. Sheppard, V. R. Kamath, *Polym. Eng. Sci.* **1979**, *19*, 597–606.
- [148] Y. Wang, J. Wang, G.-X. Li, G. He, G. Chen, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1442–1445.
- [149] G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327–4331.
- [150] G. A. Epling, Q. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1133–1134.
- [151] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *Heterocycles* **1989**, *28*, 489–519.
- [152] J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1651–1659.
- [153] Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95–99.
- [154] I. B. Seiple, S. Su, R. A. Rodriguez, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194–13196.
- [155] Y. Fujiwara, V. Domingo, I. B. Seiple, R. Gianatassio, M. Del Bel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292–3295.
- [156] G. A. Molander, V. Colombel, V. A. Braz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1852–1855.
- [157] U. Jahn, P. Hartmann, *Chem. Commun.* **1998**, 209–210.
- [158] A. Wetzel, G. Pratsch, R. Kolb, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2547–2556.
- [159] M. C. D. Fürst, L. R. Bock, M. R. Heinrich, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5752–5758.
- [160] F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12336–12339; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 12505–12509.
- [161] M. Szostak, N. J. Fazakerley, D. Parmar, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5959–6039.

- [162] J. C. Lo, Y. Yabe, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304–1307.
- [163] F. Toriyama, J. Cornella, L. Wimmer, T.-G. Chen, D. D. Dixon, G. Creech, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11132–11135.
- [164] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- [165] W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562.
- [166] H. J. H. Fenton, *Chem. Soc. Trans.* **1894**, *65*, 899–910.
- [167] A. D'Annibale, A. Pesce, S. Resta, C. Trogolo, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1829–1832.
- [168] A. Citterio, A. Cerati, R. Sebastiano, C. Finzi, R. Santi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1289–1292.
- [169] M. L. Mihailović, Ž. Čeković, L. Lorenc, *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*, 1. Ed., Springer, Boston **1986**, 741–816.
- [170] M. Hájek, J. Málek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1976**, *41*, 746–757.
- [171] L. M. Sayre, S.-J. Jin, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3498–3503.
- [172] B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–364.
- [173] G. Fang, X. Cong, G. Zaroni, Q. Liu, X. Bi, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1422–1502.
- [174] L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *11*, 155–171.
- [175] M. Hudlicky, *Comprehensive Organic Synthesis – Reduction of Vinyl Halides to Alkenes, and of Aryl Halides and Related Compounds to Arenes*, 8. Ed., Pergamon, Oxford **1991**, 895–922.
- [176] T. Imamoto, *Comprehensive Organic Synthesis – Reduction of Saturated Alkyl Halides to Alkanes*, 8. Ed., Pergamon, Oxford **1991**, 793–809.
- [177] A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, P. Karbaum, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084–8090.
- [178] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- [179] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [180] N. Hosoya, A. Hatayama, R. Irie, H. Sasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4311–4322.
- [181] I. Paterson, D. J. Berrisford, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1179–1180; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1204–1205.
- [182] R. A. Benkesser, A. Rappa, L. A. Wolsieffer, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3391–3393.
- [183] H. C. Brown, S. Ikegami, J. H. Kawakami, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3243–3245.
- [184] A. S. Hallsworth, H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4604–4608.
- [185] A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731.
- [186] J. K. Kochi, D. M. Singleton, L. J. Andrews, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3503–3515.
- [187] H. Werner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6052–6058; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6156–6162.

- [188] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409.
- [189] N. Zhang, S. R. Samanta, B. M. Rosen, V. Percec, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5848–5958.
- [190] H.-G. Korth, R. Sustmann, J. Dupuis, B. Giese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1453–1459.
- [191] I. V. Alabugin, K. M. Gilmore, P. W. Peterson, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 109–141.
- [192] G. Jones, *J. Chem. Educ.* **1961**, *38*, 297–300.
- [193] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [194] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [195] A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475.
- [196] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525–4527.
- [197] L.-M. Mehl, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9844–9850.
- [198] Y.-M. Yan, J. Ai, L.-L. Zhou, A. C. K. Chung, R. Li, J. Nie, P. Fang, X.-L. Wang, J. Luo, Q. Hu, F.-F. Hou, Y.-X. Cheng, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5488–5491.
- [199] X. Li, X. Liu, X. Jiao, H. Yang, Y. Yao, P. Xie, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1944–1946.
- [200] K. Sharmah Gautam, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1499–1501.
- [201] D. Chen, W.-D. Xu, H.-M. Liu, M.-M. Li, Y.-M. Yan, X.-N. Li, Y. Li, Y.-X. Cheng, H.-B. Qin, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8561–8564.
- [202] D. Chen, H.-M. Liu, M.-M. Li, Y.-M. Yan, W.-D. Xu, X.-N. Li, Y.-X. Cheng, H.-B. Qin, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14594–14596.
- [203] R. Long, J. Huang, W. Shao, S. Liu, Y. Lan, J. Gong, Z. Yang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5707–5716.
- [204] G. Ruano, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243–8246.
- [205] M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3725–3728; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3799–3802.
- [206] K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 39–69.
- [207] P. Chirik, R. Morris, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2495–2495.
- [208] E. P. Beaumier, A. J. Pearce, X. Y. See, I. A. Tonks, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 15–34.
- [209] O. Takeda, T. H. Okabe, *JOM* **2019**, *71*, 1981–1990.
- [210] R. A. Collins, A. F. Russell, P. Mountford, *Appl. Petrochem. Res.* **2015**, *5*, 153–171.
- [211] P. Pino, R. Mülhaupt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 857–875; *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 869–887.
- [212] A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468–4475.
- [213] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533–2534.
- [214] A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107–109.

- [215] T. Kurogi, M. E. Miehlich, D. Halter, D. J. Mindiola, *Organometallics* **2018**, *37*, 165–167.
- [216] W. A. Chomitz, A. D. Sutton, J. L. Krinsky, J. Arnold, *Organometallics* **2009**, *28*, 3338–3349.
- [217] S. Okamoto, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 857–872.
- [218] R. Beckhaus, A. Lützen, D. Haase, W. Saak, J. Stroot, S. Becke, J. Heinrichs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2056–2058; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2112–2115.
- [219] M. Diekmann, G. Bockstiegel, A. Lützen, M. Friedemann, W. Saak, D. Haase, R. Beckhaus, *Organometallics* **2006**, *25*, 339–348.
- [220] A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.
- [221] R. Nomura, T. Matsuno, T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666–11667.
- [222] E. J. Corey, G. Z. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2045–2048.
- [223] A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457–458.
- [224] A. Gansäuer, *Synlett* **1997**, 363–364.
- [225] A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923–1927.
- [226] M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357–3359; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3558–3561.
- [227] M. Bandini, P. G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327–2330; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2417–2420.
- [228] K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179–1191.
- [229] D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671–6679.
- [230] C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695–4712.
- [231] Y. Xi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12758–12772.
- [232] J. V. Obligacion, P. J. Chirik, *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 15–34.
- [233] H. C. Brown, *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117–138.
- [234] X. Liu, L. Longwitz, B. Spiegelberg, J. Tönjes, T. Beweries, T. Werner, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13659–13667.
- [235] Y. Yuki, K. Takahashi, Y. Tanaka, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17393–17400.
- [236] I. Fleischer, K. M. Dybala, R. Jennerjahn, R. Jackstell, R. Franke, A. Spannenberg, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2949–2953; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3021–3025.
- [237] K. Takahashi, M. Yamashita, T. Ichihara, K. Nakano, K. Nozaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4488–4490; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4590–4592.
- [238] D. Fuchs, G. Rousseau, L. Diab, U. Gellrich, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2178–2182; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2220–2224.
- [239] L. Diab, T. Šmejkal, J. Geier, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8022–8026; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8166–8170.
- [240] J.-H. So, M.-K. Park, P. Boudjouk, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5871–5875.

- [241] A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687–3690; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3815–3818.
- [242] B. M. Trost, H. C. Chen, J. P. Surivet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565–12579.
- [243] A. Gansäuer, B. Rinker, N. Ndene-Schiffer, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337–2351.
- [244] D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4220–4222; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4316–4318.
- [245] A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999.
- [246] A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673–2676.
- [247] M. Castro Rodríguez, I. Rodríguez García, R. N. Rodríguez Maecker, L. Pozo Morales, J. E. Oltra, A. Rosales Martínez, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 911–923.
- [248] R. B. Richrath, T. Olyschläger, S. Hildebrandt, D. G. Enny, G. D. Fianu, R. A. Flowers II, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6371–6379.
- [249] S. P. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 15–33.
- [250] T. Hilche, T. Krebs, H. Weißbarth, F. Lang, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301645.
- [251] M. A. Bau, S. Wiesler, S. L. Younas, J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10531–10545.
- [252] F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233–247.
- [253] A. Gansäuer, S. Narayan, N. Schiffer-Ndene, H. Bluhm, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, M. Nieger, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2327–2331.
- [254] N. Funken, F. Mühlhaus, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12030–12034; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12209–12213.
- [255] E. R. Birnbaum, P. H. Javora, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 379–382.
- [256] W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665–683.
- [257] P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072–3082; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3273–3283.
- [258] S. Crespi, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9790–9833.
- [259] J. J. Cooney, S. Wuertz, *J. Ind. Microbiol.* **1989**, *4*, 375–402.
- [260] E. Le Grogneq, J.-M. Chrétien, F. Zammattio, J.-P. Quintard, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10207–10260.
- [261] D. C. Harrowven, D. P. Curran, S. L. Kostiuik, I. L. Wallis-Guy, S. Whiting, K. J. Stenning, B. Tang, E. Packard, L. Nanson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335–6337.
- [262] J. M. Berge, S. M. Roberts, *Synthesis* **1979**, 471–472.
- [263] D. P. Curran, C. T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140–3157.
- [264] D. L. J. Clive, W. Yang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2607–2609.

- [265] D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1996**, *6*, 7200–7201.
- [266] D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 858–865.
- [267] L. Benati, G. Bencivenni, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, R. Scialpi, P. Spagnolo, G. Zanardi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5822–5825.
- [268] A. Gansäuer, M. Klatte, G. M. Brändle, J. Friedrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8891–8894; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9021–9024.
- [269] Z. Zhang, D. Slak, T. Krebs, M. Leuschner, N. Schmickler, E. Kuchuk, J. Schmidt, L. I. Domenianni, J. B. Kleine Büning, S. Grimme, P. Vöhringer, A. Gansäuer, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 26667–26677.
- [270] N. Hayashi, I. Shibata, A. Baba, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4981–4983.
- [271] K. Takami, S. Mikami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6627–6635.
- [272] K. Inoue, A. Sawada, I. Shibata, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 906–907.
- [273] S. Mikami, K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1853–1855.
- [274] W. R. Bowman, S. L. Krintel, M. B. Schilling, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 585–592.
- [275] A. Miyake, H. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 631–632; *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 663–664.
- [276] T. E. Nalesnik, M. Orchin, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *199*, 265–269.
- [277] R. L. Sweany, S. C. Butler, J. Halpern, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *213*, 487–492.
- [278] R. L. Sweany, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8335–8337.
- [279] R. L. Sweany, D. S. Comberrel, M. F. Dombourian, N. A. Peters, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 57–63.
- [280] H. M. Feder, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7186–7188.
- [281] K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3137–3138.
- [282] J. R. Norton, T. Spataru, D. M. Camaioni, S.-J. Lee, G. Li, J. Choi, J. A. Franz, *Organometallics* **2014**, *33*, 2496–2502.
- [283] E. O. Fischer, W. Hafner, H. O. Stahl, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1955**, *282*, 47–62.
- [284] J. Choi, M. E. Pulling, D. M. Smith, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4250–4252.
- [285] D. C. Eisenberg, C. J. C. Lawrie, A. E. Moody, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4888–4895.
- [286] L. J. J. Laarhoven, P. Mulder, D. D. M. Wayner, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 342–349.
- [287] J. Hartung, M. E. Pulling, D. M. Smith, D. X. Yang, J. R. Norton, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11822–11830.
- [288] E. O. Fischer, R. L. Pruett, *Inorganic Syntheses*, 7. Ed., McGraw-Hill Book Company, Inc., New York **1963**, 136–139.

- [289] C. Yao, T. Dahmen, A. Gansäuer, J. Norton, *Science* **2019**, *364*, 764–767.
- [290] J. L. Kuo, J. Hartung, A. Han, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1036–1039.
- [291] J. Choi, L. Tang, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 234–240.
- [292] D. M. Smith, M. E. Pulling, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 770–771.
- [293] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711–1732.
- [294] L. Vaska, J. W. DiLuzio, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2784–2785.
- [295] C. J. Curtis, A. Miedaner, W. W. Ellis, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1918–1915.
- [296] D. E. Berning, B. C. Noll, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11432–11447.
- [297] M. Tilset, V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6711–6717.
- [298] X.-J. Qi, Y. Fu, L. Liu, Q.-X. Guo, *Organometallics* **2007**, *26*, 4197–4203.
- [299] A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566–2571.
- [300] J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5648–5652.
- [301] A. Gansäuer, M. Behlendorf, A. Cangönül, C. Kube, J. M. Cuerva, J. Friedrich, M. van Gastel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3266–3270; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3320–3324.
- [302] R. J. Enemærke, J. Larsen, G. H. Hjøllund, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics* **2005**, *24*, 1252–1262.
- [303] R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics* **2004**, *23*, 1866–1874.
- [304] R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864.
- [305] E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411–420.
- [306] K. Severin, *Chimia* **2012**, *66*, 386–388.
- [307] L. Quebatte, K. Thommes, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7440–7441.
- [308] H. Matsumoto, T. Nakano, Y. Nagai, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5147–5150.
- [309] A. J. D. Magenau, N. C. Strandwitz, A. Gennaro, K. Matyjaszewski, *Science* **2011**, *332*, 81–84.
- [310] K. Matyjaszewski, J. H. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921–2990.
- [311] T. E. Patten, J. H. Xia, T. Abernathy, K. Matyjaszewski, *Science* **1996**, *272*, 866–868.
- [312] J.-S. Wang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614–5615.
- [313] G. Li, A. Han, M. E. Pulling, D. P. Estes, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *135*, 14662–14665.

- [314] A. Gansäuer, D. von Laufenberg, C. Kube, T. Dahmen, A. Michelmann, M. Behlendorf, R. Sure, M. Seddiqzai, S. Grimme, D. V. Sadasivam, G. D. Fianu, R. A. Flowers II, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 280–289.
- [315] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705.
- [316] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259–281; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307.
- [317] P. Funk, R. B. Richrath, F. Bohle, S. Grimme, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5482–5488; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 5542–5548.
- [318] F. Mühlhaus, H. Weißbarth, T. Dahmen, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14208–14212; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 14346–14350.
- [319] S. Hildebrandt, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9719–9722; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9871–9874.
- [320] S. A. Ryken, L. L. Schafer, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2576–2586.
- [321] A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. von Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739–4742; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4819–4823.
- [322] P. Mondal, S. Jana, A. Balaji, R. Ramakrishna, L. K. Kanthal, *J. Young Pharm.* **2012**, *4*, 38–41.
- [323] T. G. Back, J. E. Wulff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6493–6496; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6655–6658.
- [324] V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259.
- [325] M. Pappoppula, A. Aponick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15827–15830; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 16053–16056.
- [326] A. Ramírez, S. García-Rubio, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1891–1915.
- [327] R. Eckermann, T. Gaich, *Synthesis* **2013**, *45*, 2813–2823.
- [328] J. M. Smith, J. Moreno, B. W. Boal, N. K. Garg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 400–412; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 410–422.
- [329] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [330] J. J. Warren, T. A. Tronic, J. M. Mayer, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6961–7001.
- [331] M. H. V. Huynh, T. J. Meyer, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5004–5064.
- [332] L.-G. Milroy, G. Zinzalla, F. Loiseau, Z. Qian, G. Prencipe, C. Pepper, C. Fegan, S. V. Ley, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1922–1935.
- [333] L. M. Stateman, K. M. Nakafuku, D. A. Nagib, *Synthesis* **2018**, *50*, 1569–1586.
- [334] S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.
- [335] X. Huang, J. T. Groves, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 185–207.
- [336] A. Gansäuer, S. Hildebrandt, E. Vogelsang, R. A. Flowers II, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 448–452.
- [337] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8459–8466.

- [338] H. Faran, S. Hoz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 865–867.
- [339] D. V. Sadasivam, P. K. S. Antharjanam, E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7228–7229.
- [340] A. Dahlen, G. Hilmersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8340–8347.
- [341] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9155–9183.
- [342] Z. Zhang, R. B. Richrath, A. Gansäuer, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3208–3212.
- [343] T. Liedtke, P. Spannring, L. Riccardi, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5006–5010; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5100–5104.
- [344] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2023**, *25*, 1704–1728.
- [345] S. Riedel, *BUMC Proc.* **2005**, *18*, 21–25.
- [346] A. Helmstädter, *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, *37*, 12–18.
- [347] M. R. Hilleman, *Vaccine* **2000**, *18*, 1436–1447.
- [348] J. Drews, *Science* **2003**, *8*, 411–420.
- [349] E. Ratti, D. Trist, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 67–75.
- [350] D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383–394.
- [351] V. Kontis, J. E. Bennett, C. D. Mathers, G. Li, K. Foreman, M. Ezzati, *Lancet* **2017**, *389*, 1323–1335.
- [352] C. D. Mathers, D. Loncar, *PLOS Med.* **2006**, *3*, e442.
- [353] A. R. M. Coates, G. Halls, Y. Hu, *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *163*, 184–194.
- [354] J. H. Powers, *Clin. Microbiol. Infect.* **2004**, *10*, 23–31.
- [355] C. Fenton, G. M. Keating, M. P. Curran, *Drugs* **2004**, *64*, 445–455.
- [356] G. Zappia, P. Menendez, G. Delle Monache, D. Misiti, L. Nevola, B. Botta, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 389–409.
- [357] K. C. Nicolaou, *Chem.* **2016**, *1*, 331–334.
- [358] O. O. Grygorenko, D. M. Volochnyuk, S. V. Ryabukhin, D. B. Judd, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1196–1237.
- [359] J. Clardy, C. Walsh, *Nature* **2004**, *432*, 829–837.
- [360] A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 509–526.
- [361] J. M. Finefield, D. H. Sherman, M. Kreitman, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4802–4836; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4886–4920.
- [362] D. S. Fabricant, N. R. Farnsworth, *Environ. Health Perspect.* **2001**, *109*, 69–75.
- [363] N. Kuhnert, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 213–220.
- [364] V. Meyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *156*, 265–301.
- [365] H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 125–127.
- [366] S. Esteban, *J. Chem. Educ.* **2008**, *85*, 1201–1203.
- [367] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385–415; *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413–447.

- [368] A. M. Evans, *Clin. Rheumatol.* **2001**, *20*, 9–14.
- [369] A. Piutti, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 1691–1695.
- [370] L. H. Easson, E. Stedman, *Biochem. J.* **1933**, *27*, 1257–1266.
- [371] C. C. Pfeiffer, *Science* **1956**, *124*, 29–31.
- [372] A. Niecke, K. Peters, C. Samel, K. Forster, M. Lungen, H. Pfaff, C. Albus, *Dtsch. Arztebl. Int.* **2017**, *114*, 168–174.
- [373] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, Å. Fyge, P. Höglund, *Chirality* **1995**, *7*, 44–52.
- [374] R. W. Smithells, C. G. H. Newman, *J. Med. Genet.* **1992**, *29*, 716–723.
- [375] H. P. Koch, *Prog. Medicinal Chem.* **1985**, *22*, 165–242.
- [376] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, P. Höglund, *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 807–817.
- [377] K. Williams, E. Lee, *Drugs* **1985**, *30*, 333–354.
- [378] K. T. Patel, N. P. Chotai, *Pharmazie* **2008**, *63*, 251–255.
- [379] E. J. Ariens, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663–668.
- [380] H. Cheng, J. D. Rogers, J. L. Demetriades, S. D. Holland, J. R. Seibold, E. Depuy, *Pharm. Res.* **1994**, *11*, 824–830.
- [381] K. P. Stock, G. Geisslinger, D. Loew, W. S. Beck, G. L. Bach, K. Brune, *Rheumatol. Int.* **1991**, *11*, 199–202.
- [382] I. Amato, *Science* **1992**, *256*, 964–966.
- [383] J. Gladysz, J. Michl, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 739–739.
- [384] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 3–33.
- [385] T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2349–2354; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2491–2496.
- [386] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [387] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040–4069.
- [388] W. Marckwald, A. McKenzie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2130–2136.
- [389] V. Bhat, E. R. Welin, X. Guo, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4528–4561.
- [390] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769–3802.
- [391] R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134–9135.
- [392] J. R. Dehli, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 365–370.
- [393] D. W. Brooks, M. Wilson, M. Webb, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2244–2248.
- [394] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.
- [395] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 64–67.
- [396] T. Rein, N. Kann, R. Kreuder, B. Gangloff, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 556–558; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 597–599.

- [397] J. Eames, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 885–888; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 913–916.
- [398] R. R. Kumar, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 231–242.
- [399] L. C. Miller, R. Sarpong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4550–4562.
- [400] C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63–125.
- [401] H. Oertling, A. Reckziegel, H. Surburg, H.-J. Bertram, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2136–2164.
- [402] H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.
- [403] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [404] Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *37*, 1899–1930.
- [405] E. L. Bell, W. Finnigan, S. P. France, A. P. Green, M. A. Hayes, L. J. Hepworth, S. L. Lovelock, H. Niikura, S. Osuna, E. Romero, K. S. Ryan, N. J. Turner, S. L. Flitsch, *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 1–46.
- [406] K.-E. Jaeger, T. Eggert, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, *15*, 305–313.
- [407] P. N. Devine, R. M. Howard, R. Kumar, M. P. Thompson, M. D. Truppo, N. J. Turner, *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 409–421.
- [408] L. Rosenthaler, *Biochem. Z.* **1908**, *14*, 238–253.
- [409] M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12480–12496.
- [410] P. S. Steinlandt, L. Zhang, E. Meggers, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 4764–4794.
- [411] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [412] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.
- [413] H.-J. Drexler, S. Zhang, A. Sun, A. Spannenberg, A. Arrieta, A. Preetz, D. Heller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2139–2150.
- [414] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [415] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40–75.
- [416] K. Mashima, K. Kusano, N. Sato, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064–3076.
- [417] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858.
- [418] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–1760.
- [419] Z. Zhang, N. A. Butt, W. Zhang, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769–14827.
- [420] P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728–754.
- [421] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069.
- [422] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [423] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.

- [424] S.-L. Shi, L.-W. Xu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6638–6639.
- [425] K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, J. T. Reeves, J. Gao, S. Ma, W. Li, H. Lee, N. Grinberg, B. Lu, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10332–10335.
- [426] Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Lui, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662.
- [427] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [428] S. Y. Shim, D. H. Ryu, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2349–2360.
- [429] K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856.
- [430] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094.
- [431] D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895–1946.
- [432] A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587–9652.
- [433] R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49–69; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55.
- [434] R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438.
- [435] P. Sobota, K. Przybylak, J. Utko, L. B. Jerzykiewicz, A. J. L. Pombeiro, M. F. C. Guedes da Silva, K. Szczegot, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 951–958.
- [436] B. R. Buckley, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B* **2009**, *105*, 113–128.
- [437] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331.
- [438] D. D. Baker, M. Chu, U. Oza, V. Rajgarhia, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1225–1244.
- [439] D. Menche, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 2068–2074.
- [440] X. Just-Baringo, C. Morrill, D. J. Procter, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7691–7698.
- [441] M. Dieckmann, S. Rudolph, S. Dreisigacker, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10782–10788.
- [442] S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, 557–588.
- [443] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782–4811.
- [444] A. M. P. Koskinen, K. Karisalmi, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677–690.
- [445] L. J. Scott, K. McKeage, S. J. Keam, G. L. Plosker, *Drugs* **2003**, *63*, 1247–1297.
- [446] Y. Fukuyo, C. R. Hunt, N. Horikoshi, *Cancer Lett.* **2010**, *290*, 24–35.
- [447] A. Agtarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton, L. K. Steinrauf, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5737–5739.
- [448] Y. M. te Welscher, H. H. ten Napel, M. M. Balagué, C. M. Souza, H. Riezman, B. de Kruijff, E. Breukink, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 6393–6401.
- [449] H. A. Kirst, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 101–111.
- [450] J. Rohr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2847–2849; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2967–2969.
- [451] W. Zhang, Y. Tang, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2629–2633.
- [452] B. Wilkinson, J. Micklefield, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 379–386.

- [453] K. J. Weissman, P. F. Leadlay, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 925–936.
- [454] H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 962–966.
- [455] D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898–4901; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4985–4988.
- [456] S. Peltier, J.-M. Oger, F. Lagarce, W. Couet, J.-P. Benoît, *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 1243–1250.
- [457] R. C. Alves, R. P. Fernandes, J. Eloy, H. R. N. Salgado, M. Chorilli, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2018**, *48*, 110–118.
- [458] M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, D. Menche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5667–5670; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5765–5768.
- [459] S. M. Dalby, J. Goodwin-Tindall, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6517–6521; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6645–6649.
- [460] S. Poust, R. M. Phelan, K. Deng, L. Katz, C. J. Petzold, J. D. Keasling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2370–2373; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2400–2403.
- [461] R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759–773.
- [462] P. A. Horton, F. E. Koehn, R. E. Longley, O. J. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6015–6016.
- [463] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [464] J. A. Burkhard, G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052–9067; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9236–9251.
- [465] T. T. Talele, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2166–2210.
- [466] K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946–948; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 976–978.
- [467] D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363–2365; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521–2523.
- [468] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404.
- [469] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543–6544.
- [470] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321–2336.
- [471] P. Knochel, W. Brieden, M. J. Rozema, C. Eisenberg, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5881–5884.
- [472] S.-J. Jeon, Y. K. Chen, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1729–1732.
- [473] Z. Fang, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8594–8605.
- [474] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350.

- [475] 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.
- [476] L. Shao, H. Kawano, M. Saburi, Y. Uchida, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997–2010.
- [477] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158.
- [478] K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238.
- [479] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [480] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.
- [481] A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276.
- [482] Y. Ohtsuka, T. Kubota, T. Ikeno, T. Nagata, T. Yamada, *Synlett* **2000**, 535–357.
- [483] J. J.-W. Duan, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3703–3711.
- [484] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446–2453.
- [485] K. Chen, J. M. Richter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247–7249.
- [486] K. Pieper, R. Bleith, C. Köhler, R. Mika, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202317525; *Angew. Chem.* **2024**, *136*, e202317525.
- [487] Y.-Q. Zhang, N. Funken, P. Winterscheid, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6931–6934; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7035–7038.
- [488] M. Tortosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3950–3953; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4036–4039.
- [489] S. Spindler, L. M. Wingen, M. Schönenbroicher, M. Seul, M. Adamek, S. Essig, M. Kurz, N. Ziemert, D. Menche, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1175–1180.
- [490] M. Kretschmer, M. Dieckmann, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, J. Troendlin, D. Menche, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15993–16018.
- [491] I. Paterson, L. J. Gibson, S. B. J. Kan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5530–5533.
- [492] H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2449–2468.
- [493] E. Dolja, N. Funken, D. Slak, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5421–5424.
- [494] N. Funken, Y.-Q. Zhang, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 19–32.
- [495] A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, J. Keil, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484–3485.
- [496] H. Weißbarth, F. Mühlhaus, A. Gansäuer, *Synthesis* **2020**, *52*, 2940–2947.
- [497] A. Gansäuer, *Synlett* **2020**, 447–456.
- [498] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1096–1109; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1128–1142.
- [499] R. S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 1–19.
- [500] A. Gansäuer, H. Bluhm, T. Lauterbach, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785–787.
- [501] A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3112–3114.

- [502] K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2095–2098.
- [503] A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542.
- [504] A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371.
- [505] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **1988**, *7*, 883–892.
- [506] J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661–8664; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8789–8792.
- [507] J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640–5644.
- [508] X. Verdagner, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784–6785.
- [509] A. Gansäuer, L. Shi, F. Keller, P. Karbaum, C.-A. Fan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1361–1369.
- [510] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127–164.
- [511] D. D. Ford, L. P. C. Nielsen, S. J. Zuend, C. B. Musgrave, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15595–15608.
- [512] L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360–1362.
- [513] J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374–1377; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1432–1435.
- [514] C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 553–554.
- [515] C. A. Brown, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1003–1005.
- [516] R. R. Rodríguez-Berríos, G. Torres, J. A. Prieto, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 830–836.
- [517] E. D. Mihelich, K. Daniels, D. J. Eickhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7690–7692.
- [518] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- [519] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [520] H. Beck, M. Härter, B. Haß, C. Schmeck, L. Baerfacker, *Drug Discov. Today* **2022**, *27*, 1560–1574.
- [521] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3014.
- [522] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [523] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [524] R. J. Spandl, A. Bender, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149–1158.

- [525] S. Dandapani, L. A. Marcaurelle, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 362–370.
- [526] S. Collins, S. Bartlett, F. Nie, H. F. Sore, D. R. Spring, *Synthesis* **2016**, *48*, 1457–1473.
- [527] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48–60.
- [528] M. Zhang, Z.-C. Gao, Z. Chi, Z. Wang, G.-L. Liu, X.-F. Li, Z. Hu, Z.-M. Chi, *Microb. Ecol.* **2022**, *84*, 376–390.
- [529] T. Rali, S. W. Wossa, D. N. Leach, *Molecules* **2007**, *12*, 149–154.
- [530] P. Veeraraghavan Ramachandran, M. Venkat Ram Reddy, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 583–586.
- [531] M. Albert, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 1–62.
- [532] C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, N. Hermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284–3308; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3382–3407.
- [533] P. Wipf, J. P. Maciejewski, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4383–4386.
- [534] A. Gansäuer, M. Seddiqza, T. Dahmen, R. Sure, S. Grimme, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1620–1629.
- [535] R. R. Naredla, D. A. Klumpp, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905–6948.
- [536] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1–24.
- [537] R. M. Bullock, E. G. Samsel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6886–6898.
- [538] J. J. Verendel, O. Pàmies, M. Diéguez, P. G. Andersson, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2130–2169.
- [539] C. S. G. Seo, R. H. Morris, *Organometallics* **2019**, *38*, 47–65.
- [540] D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686.
- [541] R. S. Drago, J. G. Miller, M. A. Hoselton, R. D. Farris, M. J. Desmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 444–449.
- [542] A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Piestert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6916–6917.
- [543] A. Gansäuer, M. Otte, L. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 416–417.
- [544] A. Gansäuer, M. Otte, F. Piestert, C.-A. Fan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4984–4991.
- [545] L. Shi, Y.-Q. Tu, M. Wang, F.-M. Zhang, C.-A. Fan, Y.-M. Zhao, W.-J. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10836–10837.
- [546] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, M. E. Welker, D. Bläser, R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8105–8107.
- [547] R. D. Broene, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569–12570.
- [548] A. Bakac, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3548–3552.
- [549] A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627–1641.
- [550] J. A. M. Simões, J. L. Beauchamp, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 629–688.
- [551] B. C. Gilbert, A. F. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 367–387.
- [552] A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835–849.

- [553] A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267–273.
- [554] J. C. Walton, A. Studer, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 794–802.
- [555] J. L. Kuo, T. Gunasekara, A. Hansen, H. B. Vibbert, F. Bohle, J. R. Norton, S. Grimme, P. J. Quinlivan, *Organometallics* **2019**, *38*, 4319–4328.
- [556] D. P. Estes, J. R. Norton, S. Jockusch, W. Sattler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15512–15518.
- [557] K. B. Capps, A. Bauer, G. Kiss, C. D. Hoff, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 23–30.
- [558] A. A. Gonzalez, C. D. Hoff, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4295–4297.
- [559] D. M. Camaioni, B. Ginovska-Pangovska, G. C. Schenter, S. M. Kathmann, T. Autrey, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7228–7237.
- [560] D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46–76; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 50–81.
- [561] N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211–224.
- [562] J. I. van der Vlugt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 363–375.
- [563] R. Peters, *Cooperative Catalysis – Designing Efficient Catalysts for Synthesis*, 1. Ed., Wiley-VCH, Weinheim **2015**, 1–427.
- [564] C. S. Schindler, E. N. Jacobsen, *Science* **2013**, *340*, 1052–1053.
- [565] A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633–658.
- [566] R. Maity, B. S. Birenheide, F. Breher, B. Sarkar, *ChemCatChem* **2021**, *13*, 2337–2370.
- [567] S. Liu, A. Motta, A. R. Mouat, M. Delferro, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10460–10469.
- [568] S. P. Lathrop, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628–13630.
- [569] Z. J. A. Komon, G. C. Bazan, *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, *22*, 467–478.
- [570] A. Panfilova, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2019**.
- [571] R. H. Morris, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8588–8654.
- [572] R. F. Jordan, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1255–1263.
- [573] B. Rickborn, W. E. Lamke II, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 537–539.
- [574] B. Rickborn, J. Quartucci, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3185–3188.
- [575] H. C. Brown, S. Narasimhan, V. Somayaji, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3091–3096.
- [576] A. Züttel, S. Rentsch, P. Fischer, P. Wenger, P. Sudan, P. Mauron, C. Emmenegger, *J. Alloy. Compd.* **2003**, *356*, 515–520.
- [577] S. Orimo, Y. Nakamori, G. Kitahara, K. Miwa, N. Ohba, S. Towata, A. Züttel, *J. Alloy. Compd.* **2005**, *404–406*, 427–430.
- [578] Z. Ding, S. Li, Y. Zhou, Z. Chen, W. Yang, W. Ma, L. Shaw, *Nano Mater. Sci.* **2020**, *2*, 109–119.
- [579] L. Zang, W. Sun, S. Liu, Y. Huang, H. Yuan, Z. Tao, Y. Wang, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 19598–19604.

- [580] K.-B. Kim, J.-H. Shim, S.-H. Park, I.-S. Choi, K. H. Oh, Y. W. Cho, *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 9714–9720.
- [581] Y. Zhou, Y. Liu, W. Wu, Y. Zhang, M. Gao, H. Pan, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 1588–1595.
- [582] J. J. Vajo, S. L. Skeith, F. Mertens, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 3719–3722.
- [583] E. R. H. Walker, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 23–50.
- [584] T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4555–4558.
- [585] S. W. Heinzman, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801–6802.
- [586] R. Dalpozzo, G. Bartoli, M. Bosco, A. De Nino, A. Procopio, L. Sambri, A. Tagarelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2971–2976.
- [587] A. Giannis, K. Sandhoff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 218–220; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 220–222.
- [588] P. A. Risbood, D. M. Ruthven, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3969–3970.
- [589] K. Soai, A. Ookawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4000–4005.
- [590] J. T. Suri, T. Vu, A. Hernandez, J. Congdon, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649–3652.
- [591] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702–4708.
- [592] H. C. Brown, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3891–3898.
- [593] A. Arase, M. Hoshi, T. Yamaki, H. Nakanishi, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1994**, 855–856.
- [594] B. T. Cho, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 443–452.
- [595] C. F. Lane, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 773–799.
- [596] T. Kawamoto, I. Ryu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9733–9742.
- [597] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554–2555.
- [598] J. A. Barltrop, D. Bradbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5085–5086.
- [599] Q. Liu, B. Han, W. Zhang, L. Yang, Z.-L. Liu, W. Yu, *Synlett* **2005**, 2248–2250.
- [600] B. Sheeller, K. U. Ingold, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 480–486.
- [601] P. Renaud, A. Beauseigneur, A. Brecht-Forster, B. Becattini, V. Darmency, S. Kandhasamy, F. Montermini, C. Ollivier, P. Panchaud, D. Pozzi, E. M. Scanlan, A.-P. Schaffner, V. Weber, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 223–233.
- [602] A.-P. Schaffner, P. Renaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2291–2298.
- [603] D. P. Curran, A. Solovyev, M. Makhlof Brahmī, L. Fensterbank, M. Malacria, E. Lacôte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10294–10317; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10476–10500.
- [604] A. Ekomié, G. Lefèvre, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, A. Jutand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6942–6946; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7048–7052.
- [605] Y. Liu, J. Schwartz, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4471–4482.

- [606] Y. Liu, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 940–942.
- [607] N. M. Yoon, H. J. Lee, J. H. Ahn, J. Choi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4687–4688.
- [608] T. B. Sim, J. Choi, M. J. Joung, N. M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2357–2361.
- [609] G. A. Luinstra, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *517*, 209–215.
- [610] R. O. Hutchins, D. Kandasamy, C. A. Maryanoff, D. Masilamani, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 82–91.
- [611] N. M. Yoon, K. E. Kim, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5564–5570.
- [612] M. Taniguchi, H. Fujii, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 679–686.
- [613] C. R. Lucas, *Inorg. Synth.* **1977**, *17*, 91–94.
- [614] H. Nöth, R. Hartwimmer, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2238–2245.
- [615] K. Burgess, W. A. van der Donk, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6561–6569.
- [616] C. L. Cavallaro, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3863–3864.
- [617] R. S. P. Coutts, R. L. Martin, P. C. Wailes, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375–382.
- [618] M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5963–5965.
- [619] J. Gordon, S. Hildebrandt, K. R. Dewese, S. Klare, A. Gansäuer, T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *Organometallics* **2018**, *37*, 4801–4809.
- [620] S.-Y. Tang, N. J. Rijs, J. Li, M. Schlangen, H. Schwarz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8483–8490.
- [621] J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.
- [622] G. Kiss, K. Zhang, S. L. Mukerjee, C. D. Hoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5657–5658.
- [623] M. Heinz, G. Weiss, G. Shizgal, A. Panfilova, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202308680; *Angew. Chem.* **2023**, *135*, e202308680.
- [624] G. Shizgal, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2022**.
- [625] L. J. Bellamy, W. Gerrard, M. F. Lappert, R. L. Williams, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2412–2415.
- [626] S. W. Chaikin, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122–125.
- [627] R. C. Wade, *J. Mol. Catal.* **1983**, *18*, 273–297.
- [628] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567–607.
- [629] T. Hilche, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2023**.
- [630] T.-L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1–20.
- [631] J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2. Ed., Wiley-VCH, Weinheim **1997**, 1–224.
- [632] H. Hagemann, R. Černý, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6006–6012.
- [633] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4454–4456.
- [634] R. Díaz-Torres, S. Alvarez, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10742–10750.

- [635] Y.-Q. Zhang, V. Jakoby, K. Stainer, A. Schmer, S. Klare, M. Bauer, S. Grimme, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1523–1526; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1546–1550.
- [636] M. A. Sánchez, G. C. Torres, V. A. Mazzieri, C. L. Pieck, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2017**, *92*, 27–42.
- [637] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2056–2083; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219.
- [638] S. H. Kyne, C. Lévêque, S. Zheng, L. Fensterbank, A. Jutand, C. Ollivier, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7727–7737.
- [639] T. Hilche, P. H. Reinsberg, S. Klare, T. Liedtke, L. Schäfer, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4903–4912.
- [640] T. Liedtke, T. Hilche, S. Klare, A. Gansäuer, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3166–3171.
- [641] V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, F.-P. Schmidtchen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5972–5981.
- [642] K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.
- [643] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727.
- [644] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.
- [645] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [646] S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.
- [647] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.
- [648] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407–414.
- [649] S. K. Kim, J. L. Sessler, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2525–2536.
- [650] L. Hu, M. Rombola, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5384–5388.
- [651] A. Rostami, A. Colin, X. Y. Li, M. G. Chudzinski, A. J. Lough, M. S. Taylor, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3983–3992.
- [652] B. C. Ranu, S. Bhar, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 371–409.
- [653] R. D. Crouch, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2265–2279.
- [654] I. Paterson, K. K.-H. Ng, S. Williams, D. C. Millican, S. M. Dalby, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2692–2695; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2730–2733.
- [655] M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 17717–17725.
- [656] S. Tartaglia, D. Padula, P. Scafato, L. Chiummiento, C. Rosini, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4865–4873.
- [657] L. Rösslein, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 47–65.
- [658] P. Kumar, P. Gupta, S. V. Naidu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1397–1402.
- [659] K. J. Ralston, A. N. Hulme, *Synthesis* **2012**, *44*, 2310–2324.
- [660] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8541–8544.

- [661] C. Bonini, V. Esposito, M. D'Auria, G. Righi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13419–13426.
- [662] J. Meinwald, S. S. Labana, M. S. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582–585.
- [663] W. Liu, W. Li, A. Spannenberg, K. Junge, M. Beller, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 523–528.
- [664] L. Tadiello, T. Gandini, B. M. Stadler, S. Tin, H. Jiao, J. G. de Vries, L. Pignataro, C. Gennari, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 235–246.
- [665] M. Magre, E. Paffenholz, B. Maity, L. Cavallo, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14286–14294.
- [666] W. Liu, T. Leischner, W. Li, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11321–11324; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 11417–11420.
- [667] M. Vayer, S. Zhang, J. Moran, D. Leboeuf, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 3309–3316.
- [668] S. M. Smith, M. Uteuliyev, J. M. Takacs, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7812–7814.
- [669] H. C. Brown, *Science* **1980**, *210*, 485–492.
- [670] N. Praveen Ganesh, S. d'Hondt, P. Y. Chavant, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4510–4514.
- [671] K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513–6556.
- [672] N. Jeelan Basha, S. M. Basavarajaiah, K. Shyamsunder, *Mol. Divers.* **2022**, *26*, 2915–2937.
- [673] M. T. Islam, M. S. Mubarak, *Adv. Tradit. Med.* **2020**, *20*, 13–22.
- [674] A. O. Plunkett, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 581–590.
- [675] M.-H. Huang, W.-J. Hao, G. Li, S.-J. Tu, B. Jiang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10791–10811.
- [676] A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206–3208; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3341–3343.
- [677] G. Stork, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072–1073.
- [678] G. Li, J. R. Norton, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 1382–1386.
- [679] K.-Y. Ye, T. McCallum, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9548–9554.
- [680] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [681] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [682] O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427–3430.
- [683] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- [684] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
- [685] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867–868.
- [686] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3782–3783.
- [687] H. Yu, X. Deng, S. Cao, J. Xu, *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 509–514.
- [688] J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182.
- [689] J. E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416.
- [690] V. G. Dryuk, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2855–2866.

- [691] C. Kim, T. G. Traylor, C. L. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9513–9516.
- [692] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- [693] M. Vandichel, K. Leus, P. van der Voort, M. Waroquier, V. van Speybroeck, *J. Catal.* **2012**, *294*, 1–18.
- [694] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137.
- [695] L. P. Stepovik, M. V. Gulenova, *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 1663–1670.
- [696] C. Hollingworth, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2929–2942.
- [697] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578.
- [698] D. E. White, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3633–3638.
- [699] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [700] H. B. Vibbert, H. Neugebauer, J. R. Norton, A. Hansen, M. Bursch, S. Grimme, *Can. J. Chem.* **2021**, *99*, 216–220.
- [701] M. D. Curtis, K. B. Shiu, W. M. Butler, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3335–3343.
- [702] C. C. Philipp, P. S. White, J. L. Templeton, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3825–3830.
- [703] C. Roux, M. Candy, J.-M. Pons, O. Chuzel, C. Bressy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 766–770; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 785–789.
- [704] T. Ichibakase, T. Kaneko, Y. Orito, S. Kotani, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4210–4224.
- [705] J. Y. Lee, Y. S. You, S. H. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1772–1774.
- [706] D. Kalaitzakis, I. Smonou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8658–8661.
- [707] A. Vakalopoulos, R. Smits, H. M. R. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1538–1545.
- [708] C. M. Mascarenhas, S. P. Miller, P. S. White, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 601–603; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 621–623.
- [709] S. D. Rychnovsky, A. J. Buckmelter, V. H. Dahanukar, D. J. Skalitzky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6849–6860.
- [710] G. E. Keck, C. A. Wager, T. Sell, T. T. Wager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172–2173.
- [711] T. Harada, A. Oku, *Synlett* **1994**, 95–104.
- [712] S. D. Rychnovsky, S. Zeller, D. J. Skalitzky, G. Griesgraber, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5550–5551.
- [713] R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5239–5242.
- [714] M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001–1004.
- [715] A. Baramée, N. Chaichit, P. Intawee, C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1016–1017.
- [716] J. L. Meinke, M. Rachel Mehaffey, D. T. Wagner, N. Sun, Z. Zhang, J. S. Brodbelt, A. T. Keatinge-Clay, *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 3306–3314.

- [717] D. T. Wagner, D. C. Stevens, M. Rachel Mehaffey, H. R. Manion, R. E. Taylor, J. S. Brodbelt, A. T. Keatinge-Clay, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8822–8825.
- [718] B. Giese, J. A. González-Gómez, T. Witzel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 69–70; *Angew. Chem.* **1984**, 96, 51–52.
- [719] B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 622–623; *Angew. Chem.* **1983**, 95, 633–634.
- [720] B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 753–764; *Angew. Chem.* **1983**, 95, 771–782.
- [721] B. Giese, S. Lachhein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, 20, 967–967; *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1016–1017.
- [722] R. Richrath, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2019**.
- [723] R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095–1120.
- [724] T. K. Chakraborty, R. Samanta, S. Das, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3321–3324.
- [725] S. Jockusch, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3921–3925.
- [726] A. N. Hancock, C. H. Schiesser, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9892–9895.
- [727] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918–920.
- [728] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.
- [729] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818.
- [730] A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454–5459.
- [731] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651–1660.
- [732] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480–2482.
- [733] A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4148–4150.
- [734] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [735] N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687–9688.
- [736] L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757–824.
- [737] H. Sasaki, D. Boyall, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 964–971.
- [738] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806–1807.
- [739] D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 373–381.
- [740] D. Boyall, F. López, H. Sasaki, D. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4233–4236.
- [741] Z. Li, V. Upadhyay, A. E. DeCamp, L. DiMichelle, P. J. Reider, *Synthesis* **1999**, 1453–1458.
- [742] T. Mukaiyama, K. Suzuki, K. Soai, T. Sato, *Chem. Lett.* **1979**, 8, 447–448.
- [743] S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943.
- [744] M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1901–1904.
- [745] G. M. R. Tombo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 547–548.
- [746] G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8251–8258.
- [747] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3151–3152.
- [748] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636–3638.

- [749] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [750] D. A. L. Otte, D. E. Borchmann, C. Lin, M. Weck, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1566–1569.
- [751] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents For Organic Synthesis*, 1. Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York **1967**, 581–595.
- [752] D. J. Vyas, E. Larionov, C. Besnard, L. Guénée, C. Mazet, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6177–6183.
- [753] T. Ooi, T. Miura, Y. Itagaki, H. Ichikawa, K. Maruoka, *Synthesis* **2002**, 279–291.
- [754] K. Sato, Y. Kon, H. Hachiya, Y. Ono, T. Matsumoto, *Synthesis* **2011**, 1092–1098.
- [755] Y. Tian, E. Jürgens, D. Kunz, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11340–11343.
- [756] S. E. Denmark, C. R. Butler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 63–66.
- [757] J. A. Varela, C. Gonzalez-Rodriguez, S. G. Rubin, L. Castedo, C. Saa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9576–9577.
- [758] M. G. Unthank, N. Hussain, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7066–7069; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7224–7227.
- [759] R. Kadyrov, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1002–1012.
- [760] P. Ganji, D. J. Doyle, H. Ibrahim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3142–3145.
- [761] M. N. B. Omar, R. J. Hamilton, H. A. Moynihan, *Arkivoc* **2003**, *7*, 190–199.
- [762] N. Funken, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2016**.
- [763] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.
- [764] N. Dieltiens, K. Moonen, C. V. Stevens, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 203–214.
- [765] T. Kataoka, M. Yoshimatsu, Y. Noda, T. Sato, H. Shimizu, M. Hori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 121–129.
- [766] P. Gao, X.-B. Yan, T. Tao, F. Yang, T. He, X.-R. Song, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14420–14424.
- [767] P. Ghosh, P. Saha, S. Bondalapati, K. Indukuri, A. K. Saikia, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4119–4124.
- [768] R. Liu, D. Yang, F. Chang, L. Giordano, G. Liu, A. Tenaglia, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 2011–2016.
- [769] F. Schröder, C. Tugny, E. Salanouve, H. Clavier, L. Giordano, D. Moraleda, Y. Gimbert, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, *Organometallics* **2014**, *33*, 4051–4056.
- [770] J. L. Shih, S. Jansone-Popova, C. Huynh, J. A. May, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7132–7137.
- [771] M. Reiter, H. Turner, R. Mills-Webb, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478–8485.
- [772] J. K. Matsui, Á. Gutiérrez-Bonet, M. Rotella, R. Alam, O. Gutierrez, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15847–15851; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 16073–16077.

- [773] R. Bleith, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2021**.
- [774] O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10227–10229.
- [775] D. M. Roberts, C. Bartel, A. Scott, D. Ivison, T. J. Simpson, R. J. Cox, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1116–1126.
- [776] G. W. Daub, J. P. Edwards, C. R. Okada, J. Westran Allen, C. Tata Maxey, M. S. Wells, A. S. Goldstein, M. J. Dibley, C. J. Wang, D. P. Ostercamp, S. Chung, P. Shanklin Cunningham, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1976–1985.
- [777] M. E. Jung, D. C. D'Amico, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12150–12158.
- [778] T. Maji, A. Karmakar, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736–739.
- [779] D. S. G. Henriques, K. Zimmer, S. Klare, A. Meyer, E. Rojo-Wiechel, M. Bauer, R. Sure, S. Grimme, O. Schiemann, R. A. Flowers II, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7671–7675; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7801–7805.
- [780] Y. Li, H. Li, H. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14991–14994.
- [781] S. Guduguntla, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8274–8280.
- [782] C. Gómez, B. Maciá, V. J. Lillo, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9832–9839.
- [783] A. P. Dieskau, B. Plietker, *Organic Lett.* **2011**, *13*, 5544–5547.
- [784] D. M. Hodgson, M. J. Fleming, Z. Xu, C. Lin, S. J. Stanway, *Chem. Commun.* **2006**, 3226–3228.
- [785] A. P. Dieskau, J.-M. Begouin, B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5291–5296.
- [786] E. Vogelsang, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2017**.
- [787] T. K. Panda, M. T. Gamer, P. W. Roesky, *Organometallics* **2003**, *22*, 877–878.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

1. Die ideale Synthese.	4
2. Bekannte Katalysatoren der Olefinmetathese.	8
3. Naturstoffe, die über Fe-vermittelte Schlüsselschritte synthetisiert werden.	13
4. Struktur des <i>Gomberg</i> - und des <i>Koelsch</i> -Radikals.	15
5. Typische Vorläufermoleküle für Radikale.	18
6. Strukturen verschiedener Titanocene.	27
7. Struktur von Aspirin.	38
8. Strukturen der Enantiomere des Thalidomids.	39
9. Struktur des (<i>R,R</i>)-[Rh(DIPAMP)(COD)]-Kations.	45
10. Beispiele für einige ausgewählte Polyketid-Strukturen.	47
11. Beispiele für einige Wirkstoffe, die auf 1,3- bzw. 1,4-Diolen beruhen.	48
12. Vergleich des <i>Resting States</i> in Gegenwart von Collidinhydrochlorid mit einem hypothetischen <i>Resting State</i> in Gegenwart von LiCl.	84
13. Strukturen der REO-Substrate.	93
14. Strukturen verschiedener Additive, die Halogenide abstrahieren können.	102
15. Struktur des supramolekularen <i>Kagan</i> -Sulfonamid-Komplexes.	103
16. Stabilisierung des katalytisch aktiven Cp ₂ TiCl durch Sulfonamid (S1).	103
17. Postulierte Ausbildung eines zyklischen Organoborats während der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.	112
18. Ausschnitt der ¹³ C-Rohspektren des 1,4- <i>anti</i> -Diols und des 1,3- <i>syn</i> -Diols nach Aufarbeitung und Entfernung des Lösungsmittels.	113
19. Ausschnitt des NOESY-Spektrums zur Bestimmung der Konfiguration des Pyrrolidins (A27).	121
20. Ausschnitt des NOESY-Spektrums zur Bestimmung der Konfiguration des Hydrierungsprodukts (C7).	124
21. Postulierter Übergangszustand bei der Synthese von DINEO-Produkten.	142
22. <i>Twist-boat</i> -Konformation des Übergangszustandes.	143
23. Postulierter Übergangszustand der H-Atom-Übertragung.	143
24. Strukturen der enantiomerenreinen DINEO-Substrate.	151
25. Vergleich der beiden DINEO-Substrattypen.	152

6.2 Schemataverzeichnis

1. Olefinmetathese und Kreuzkupplung im Vergleich.	8
2. Ausschnitt aus der Totalsynthese von Fluvirucin B ₁ .	9
3. Ausschnitt aus der Totalsynthese von Michellamin B.	11
4. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Muscopyridin.	12
5. Radikalische Tandemzyklisierung in der Totalsynthese von (±)-Hirsuten.	16
6. Typische Reaktionswege der Epoxidöffnung.	20
7. Vergleich der Regioselektivität der nukleophilen Epoxidöffnung und der Ti ^{III} -vermittelten Epoxidöffnung.	21
8. Mögliche Folgereaktionen des β-Titanoxyradikals.	22
9. Ti ^{III} -initiierte Zyklisierung in der Totalsynthese von Lingzhiol.	23
10. Katalytischer Ansatz zur Ti ^{III} -vermittelten reduktiven Epoxidöffnung.	25
11. Regenerierung eines H-Atom-Donors unter Wasserstoffatmosphäre.	28
12. Reaktionsmöglichkeiten der Übergangsmetallhydride.	30
13. Dimerisierung der katalytisch aktiven Ti ^{III} -Spezies.	31
14. Bildung einer halboffenen Dimerstruktur des Cp ₂ TiCl-Komplexes in THF.	31
15. Mechanismus der radikalischen Arylierung nach <i>Gansäuer</i> .	33
16. Atomökonomische Synthese benzylischer Acetale nach <i>Gansäuer</i> .	34
17. Kopplung von radikalischer Arylierung und Photoredoxkatalyse.	36
18. Kinetische Racematspaltung bei der Umsetzung eines racemischen Mandelsäuregemischs mit (-)-Menthol.	41
19. Dynamische kinetische Racematspaltung in der asymmetrischen Hydrierung nach <i>Noyori</i> .	42
20. Beispiel einer chemodivergenten parallelen Racematspaltung.	42
21. Beispiel einer stereodivergenten Racematspaltung durch asymmetrische <i>Horner–Wadsworth–Emmons</i> -Reaktion.	43
22. Emulsinvermittelte Synthese von (<i>R</i>)-Mandelonitril.	44
23. Ti ^{III} -katalysierte Öffnung von <i>meso</i> -Epoxiden.	50
24. Einfluss des enantiomerenreinen Katalysators auf die Synthese verschiedener Diole mittels regiodivergenter Epoxidöffnung.	51
25. Übersicht über die Synthese der REO-Substrate.	52
26. REO als Schlüsselschritt in der Synthese von Naturstoffen.	53
27. REO von enantiomerenangereicherten Epoxiden.	54
28. Produktverteilung für die Umsetzung enantiomerenangereicherter Substrate.	55
29. Synthese von Indolin- und Tetrahydroquinolinderivaten durch eine atomökonomische REO-Arylierung.	58
30. Katalytischer H-Atom-Transfer durch Aktivierung von molekularem Wasserstoff mittels <i>Wilkinson</i> -Komplex.	59

31. Katalytischer H-Atom-Transfer durch Aktivierung von molekularem Wasserstoff mittels <i>Vaska</i> -Komplex in Zyklisierungsreaktionen.	61
32. Leistungsvergleich der beiden CHAT-Reagenzien bei Verwendung in der Ti ^{III} -katalysierten Epoxidöffnung.	62
33. Verschiedene Mechanismen der Wasserstoffaktivierung durch CpCr(CO) ₃ .	64
34. Cr-katalysierte radikalische Zyklisierung unter H ₂ -Atmosphäre.	65
35. Postulierter Mechanismus der Kopplung von Ti ^{III} -katalysierter Epoxidöffnung und Cr-katalysiertem HAT.	67
36. Protonierung der Ti-O-σ-Bindung mittels Chromhydrid und Reduktion des Ti ^{IV} -Präkatalysators mittels anionischer Chromspezies.	68
37. Postulierter Mechanismus der kooperativen Ti/Cr-Katalyse zur Synthese von <i>anti-Markovnikov</i> -Alkoholen aus Epoxiden.	69
38. Nebenreaktion der kooperativen Ti/Cr-Katalyse, die nach Abstraktion eines H-Atoms aus dem β-Titanoxyradikal in der Bildung eines Allylalkohols resultiert.	70
39. Beispiele für <i>anti-Markovnikov</i> -Alkohole, die durch eine kooperative Ti/Cr-Katalyse synthetisiert werden können.	71
40. Postulierter Mechanismus der radikalischen Photoreduktion von Benzolhalogeniden.	74
41. Optimierte Reaktionsbedingungen zur Integration von Na[BH ₄] in ein kooperatives Ti/Cr-Katalysesystem.	75
42. Generierung der katalytisch aktiven Titanocen(III)-Spezies bei Verwendung von Borhydriden durch Zerfallsreaktion oder H-Atom-Transfer.	76
43. Reaktionsverlauf der reduktiven Epoxidöffnung bei Verwendung von Borhydriden in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.	76
44. Postulierter Katalyseglobus bei der Verwendung von Borhydriden in kooperativen Ti/Cr-Systemen.	78
45. Bildung des <i>Markovnikov</i> -Produkts durch nukleophile Epoxidöffnung.	80
46. Ergebnis der Epoxidöffnung bei verringerter Reaktionstemperatur.	81
47. Generierung von Lithiumborhydrid durch eine Metathesereaktion.	83
48. Vergleich der Reaktionsbedingungen des neuen Ti/Cr-Katalysesystems mit den Pionierarbeiten von <i>Gansäuer</i> und <i>Norton</i> .	93
49. Bildung des 1,4- <i>syn</i> -Nebenprodukts.	97
50. Verlust der Stereoinformation durch unselektive Epoxidöffnung mittels <i>Meinwald</i> -Umlagerung mit anschließender Reduktion.	111
51. Ablauf der 5- <i>exo</i> -Zyklisierung und einer möglichen Nebenreaktion durch ein frühzeitiges Abfangen des Radikals.	115
52. Synthese des CpCr(CO) ₃ H-Komplexes.	125
53. Reaktionssequenz zur Synthese des (<i>D</i>)- <i>Kagan</i> -Br ₂ -Komplexes.	126

54. Mechanismus der <i>Corey-Chaykovsky</i> -Epoxidierung zur Synthese der Epoxide (E1) – (E4) und (E9).	127
55. Reaktionssequenz zur Synthese von (E5).	128
56. Synthese von (E6) und (E7).	128
57. Postulierter Mechanismus der <i>Prileschajew</i> -Epoxidierung.	128
58. Synthese von (E10).	129
59. Synthese der Epoxide (E12) und (E13).	129
60. Synthese der REO-Substrate auf Basis des (<i>R</i>)-Ricinolsäuremethylesters.	131
61. Synthese des alternativen REO-Substrats.	132
62. Synthese der Epoxide (E25) – (E33).	133
63. Postulierter Mechanismus der Ti ^{III} -katalysierten <i>Giése</i> -Reaktion.	141
64. Optimalbedingungen der azyklischen DINEO-Synthese.	144
65. Synthese von CpTiCl ₃ .	154
66. Synthese der diastereomerenreinen DINEO-Substrate.	154
67. Synthese der <i>Sharpless</i> -Epoxide.	155
68. Synthese der enantiomerenreinen DINEO-Substrate ausgehend von <i>Sharpless</i> -Epoxiden.	155
69. Synthese von 1,1-Diethylpropylacrylat.	156

6.3 Tabellenverzeichnis

1. Vergleich der Ibuprofen-Synthesen.	6
2. Vergleich der BDE verschiedener Metallhydride.	29
3. Ergebnisse der Epoxidöffnung bei Verwendung verschiedener Titanocene.	79
4. Ergebnisse der Epoxidöffnung bei Verwendung verschiedener Borhydride.	82
5. Einfluss von verschieden konzentriertem LiCl-Additiv auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von K[BH ₄].	84
6. Einfluss von verschieden konzentriertem LiCl-Additiv auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von Na[BH ₄] bei verschiedenen Reaktionszeiten.	85
7. Einfluss des Lösungsmittels auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von Li[BH ₄].	87
8. Einfluss der anionischen Titanocenliganden auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von Li[BH ₄] in 1,4-Dioxan.	88
9. Einfluss der Katalysatorbeladung und der eingesetzten Li[BH ₄]-Menge auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung in 1,4-Dioxan.	89
10. Kontrollexperimente zur Bestätigung des postulierten Mechanismus.	90

11. Resultate der reduktiven Epoxidöffnung bei Verwendung des kooperativen Ti/Cr Systems mit Li[BH ₄] in 1,4-Dioxan.	91
12. Ergebnisse der REO bei Verwendung des kooperativen Ti/Cr-Systems mit Li[BH ₄] in 1,4-Dioxan.	94
13. Einfluss der anionischen Titanocenliganden auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung bei Verwendung von Li[BH ₄] in THF.	95
14. Einfluss alternativer Borhydride auf die Ti/Cr-katalysierte Epoxidöffnung.	96
15. Selektivität und Umsatz der REO bei Verwendung von Na[BH ₃ CN] in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.	98
16. Testreaktionen zur Beurteilung der Substratabhängigkeit der REO bei Verwendung von Na[BH ₃ CN] in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.	99
17. REO-Testreaktionen bei Verwendung von Li[BH ₄] in 1,4-Dioxan in der kooperativen Ti/Cr-Katalyse.	100
18. Einfluss der Katalysatorbeladung auf den Umsatz der REO.	101
19. Einfluss der Sulfonamide auf den Umsatz und die Selektivität der REO.	104
20. Einfluss der Katalysatorbeladung auf den Umsatz und die Selektivität der REO bei Verwendung von Anionenrezeptoren.	106
21. Kontrollexperimente zur Verifizierung des kooperativen REO-Systems.	107
22. Resultate der REO bei Verwendung der optimierten Ti/Cr Katalyse.	108
23. Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Realisierung einer C-C-Bindungsknüpfung.	116
24. Kontrollexperimente zur Verifizierung des kooperativen Zyklisierungssystems.	118
25. Resultate der Ti/Cr-katalysierten Pyrrolidinsynthese.	119
26. Resultate der <i>Crabtree</i> -Hydrierung.	122
27. Ergebnisse der DINEO-Zyklisierung bei Verwendung verschiedener Titanocene.	145
28. Einfluss des Lösungsmittels auf die Ti ^{III} -katalysierte DINEO-Synthese.	146
29. Einfluss der Reaktionszeit auf die Ti ^{III} -katalysierte DINEO-Synthese.	147
30. Verwendung unterschiedlicher Epoxide zur Generierung von DINEO-Zentren.	148
31. Verwendung verschiedener Acrylate in der DINEO-Zyklisierung.	150

6.4 Abkürzungsverzeichnis

α_D^{20}	Optischer Drehwert bei 20°C
δ	Chemische Verschiebung
ΔG	<i>Gibbs</i> -Energie
$h\nu$	Bestrahlung mit Licht

$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
1,4-CHD	1,4-Cyclohexadien
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
acac	Acetylacetonat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
<i>ansa</i>	lat. Hantel
APCI	Chemische Ionisation unter Atmosphärendruck (engl. Atmospheric Pressure Chemical Ionization)
aq.	wässrig (engl. aqueous)
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
BASF	Badische Anilin- & Sodafabrik
BDE	Bindungsdissoziationsenergie
BINAP	2,2'-Binaphthylidiphenyldiphosphin
Bn	Benzyl
Brine	gesättigte NaCl-Lösung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CH	Cyclohexan
CHAT	katalytischer H-Atom-Transfer (engl. Catalytic Hydrogen Atom Transfer)
CoA	Coenzym A
COD	1,5-Cyclooctadien
Coll	2,4,6-Collidin
Coll·HCl	2,4,6-Collidinhydrochlorid
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonat
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DET	Diethyltartrat
df(CF ₃)ppy	Bis(3,5-difluor-2-(5-(trifluormethyl)-2-pyridin- <i>N</i>)phenyl
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester

DINEO	1,3-Diol-integrierte Neopentylzentren
DIPAMP	Di(phenylanisylmethylphosphin)
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOS	diversitätsorientierte Synthese (engl. Diversity-Oriented Synthesis)
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis (engl. diastereomeric ratio)
dtbpy	4,4'-Di- ^t butyl-2,2'-dipyridyl
E ⁺	Elektrophil
EDA	Ethylendiamin
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
<i>ent</i>	enantiomer
<i>e.r.</i>	Enantiomerenverhältnis (engl. enantiomeric ratio)
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
Fc ⁺ /Fc	Ferrocenium/Ferrocen
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPT	<i>Freeze-Pump-Thaw</i>
<i>gem</i>	geminal
H ⁻	Hydrid
H ⁺	Proton
H [•]	H-Atom
HAT	H-Atom-Transfer
HKR	Hydrolytische kinetische Racematspaltung (engl. Hydrolytic Kinetic Resolution)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. High Performance Liquid Chromatography)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (engl. High Resolution Mass Spectrometry)
HSAB	Konzept der „Harten und weichen Säuren und Basen“ (engl. Concept of Hard and Soft Acids and Bases)
Hz	Hertz
<i>in situ</i>	Unmittelbare Weiterverwendung einer Verbindung, die im Reaktionsgefäß hergestellt wird (lat. am Ort)

<i>in vivo</i>	Prozesse, die im lebendigen Organismus ablaufen (lat. im Lebendigen)
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
Lut·HCl	2,6-Lutidinhydrochlorid
[M]	Metallkatalysator
m	Multiplet
M	Molarität
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mol%	Stoffmengenanteil
MOM	Methoxymethyl
M _p	Schmelzpunkt (engl. Melting Point)
Ms	Mesyl
MTBE	^t Butylmethylether
MW	Molekulargewicht (engl. Molecular Weight)
ⁿ Bu	ⁿ Butyl
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (engl. Nuclear Magnetic Resonance)
NOESY	Zweidimensionale Methode, mit der Korrelationen über den Kern-Overhauser-Effekt detektiert werden (engl. Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy)
Nu ⁻	Nukleophil
OCT	Olefins Conversion Technology-Prozess
<i>p</i>	<i>para</i>
PCET	Proton-gekoppelter Elektronentransfer (engl. Proton Coupled Electron Transfer)
Ph	Phenyl
pK _s	Säurestärke
ppm	parts per million
PRCat	Photoredoxkatalysator (engl. Photoredox Catalyst)
q	Quartett
R	Rest
<i>rac.</i>	racemisch
RCM	Ringschluss-Metathese (engl. Ring Closing Metathesis)

REO	Regiodivergente Epoxidöffnung
R _f	Retentionsfaktor
<i>r.r.</i>	Regioisomerenverhältnis (engl. regioisomeric ratio)
r.t.	Raumtemperatur (engl. room temperature)
s	Singulett
SET	Ein-Elektronen-Transfer (engl. Single Electron Transfer)
SHE	Standardwasserstoffelektrode (engl. Standard Hydrogen Electrode)
SHOP	Shell Higher Olefin-Prozess
[Ti]	Titankatalysator
t	Triplett
t	Zeit
T	Temperatur
t	<i>tert</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	^t Butyldiphenylsilyl
^t BHP	^t Butylhydroperoxid
TBS	^t Butyldimethylsilyl
^t Bu	^t Butyl
Tf	Triflyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOS	zielgerichtete Synthese (engl. Target-Oriented Synthesis)
Tp	Trispyrazolylborat
Tp'	Tris(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)borat
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
vis	sichtbar (engl. visible)

6.5 Publikationen

1. **Coupling Ti- and Cr-Catalysis in a Reaction Network for the Reprogramming of [BH₄]⁻ as ET- and HAT-Reagent for Radical Chemistry**, M. Heinz, G. Weiss, G. Shizgal, A. Panfilova, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202308680; *Angew. Chem.* **2023**, 135, e202308680.

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. *Andreas Gansäuer* für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und für die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit anfertigen zu dürfen. Ebenso bedanke ich mich bei Prof. Dr. *Sigurd Höger* für die Übernahme der Zweitgutachtens sowie bei Prof. Dr. *Thomas Bredow* und Prof. Dr. *Matthias Wüst* für ihre Bereitschaft in der Promotionskommission mitzuwirken.

Bedanken möchte ich mich zudem bei *Fabian Lang*, *Christian Köhler* und *Grigoriy Shizgal* für das akribische Korrekturlesen dieser Dissertation und die gesellschaftliche Arbeit im Labor sowie bei *Gregor Weiss* für die erfolgreiche Zusammenarbeit an den Forschungen für unsere Publikation. Auch allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich für die angenehme Zeit, die allzeit gute Atmosphäre und besonders für die ausgiebigen Grillabende und Küchenpartys danken. Diese werden mir noch lange in Erinnerung bleiben.

Ein besonderer Dank gilt auch *Max Notheis*, *Marcel Stahn*, *Henrik Niemöller*, *Daniel Slak* und *Tim Krebs* sowie allen Freunden und Kommilitonen, die mich durch das Studium begleitet haben. Ohne euch wäre die gesamte Zeit nicht ansatzweise so unvergesslich gewesen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, meinen Schwestern und meiner Freundin für die Unterstützung in allen Lebenslagen. Ohne diesen Rückhalt wäre ich heute nicht, wo ich jetzt bin.

Vielen Dank!

8 Kurzzusammenfassung

ENTWICKLUNG KOOPERATIVER Ti/Cr-SYSTEME ZUR UMPROGRAMMIERUNG VON BORHYDRIDEN ALS ELEKTRON- UND H-ATOM-TRANSFERREAGENZIEEN

Stichworte: Kooperative Katalyse • Borhydride • Radikalchemie • Ti^{III}-Katalyse • Katalytischer H-Atom-Transfer

Das in dieser Arbeit vorgestellte kooperative Katalysesystem vereint eindrucksvoll die Vorteile Ti^{III}-katalysierter Epoxidöffnungen mit denen des CpCr(CO)₃H-vermittelten H-Atom-Transfers. Dadurch wird die Synthese von *anti-Markovnikov*-Alkoholen, von enantiomerenreinen 1,3- und 1,4-Diolen und von geschützten Pyrrolidinen ermöglicht, wodurch sich das Katalysesystem von traditionellen Verfahren abhebt. In diesem System interagieren zwei Katalysatoren kooperativ in einem Reaktionsnetzwerk und gewährleisten einen Zugang zu vollkommen unüblichen Reaktivitäten und Selektivitäten. Durch Umprogrammierung der Reaktivität von Borhydriden kann deren hydridischer Charakter vollständig unterdrückt werden, sodass diese als Elektron- und H-Atom-Transferreagenzien eingesetzt werden können. Gleichzeitig kann die Verwendung toxischer Additive und hochentzündlicher Reagenzien, auf denen vergleichbare Systeme beruhen, vermieden werden.

Gestützt auf DFT-Rechnungen wird ein außergewöhnlicher Katalyseglobus postuliert, der eine sequenzielle Hydridübertragung als Elektron und H-Atom berücksichtigt. Unter optimierten Reaktionsbedingungen können verschiedene *anti-Markovnikov*-Alkohole in guten Ausbeuten isoliert werden und durch die äußerst milden Reaktionsbedingungen des Systems wird eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert. Dabei können im Vergleich zu etablierten Verfahren gleichzeitig Ressourcen und Energie eingespart und Reaktionszeiten verkürzt werden, sodass grünere, aber ebenso effiziente Synthesen ermöglicht werden.

In regiodivergenten Epoxidöffnungen können monogeschützte Dirole synthetisiert werden, die durch übliche Schutzgruppenstrategien nur schwierig herstellbar sind. Gleichzeitig können auch ungeschützte Dirole generiert werden, sodass alle Vorteile bisheriger Systeme zur Realisierung einer REO vereint werden können. C-C-Bindungen, die den Grundbaustein aller organischer Verbindungen darstellen, können ebenfalls durch das Ti/Cr-Katalysesystem aufgebaut werden. Dabei wird sich in dieser Arbeit auf die Synthese von Pyrrolidinen, die sich häufig durch bedeutende pharmakologische Wirkungen auszeichnen, beschränkt. Prinzipiell ist aber auch die Herstellung weiterer Strukturmodule möglich.

Im Vergleich zu Pionierarbeiten auf dem Gebiet der kooperativen Ti/Cr-Katalyse kann eine drastische Erweiterung der Anwendungsbreite und eine wesentlich höhere Effizienz des Systems dokumentiert werden, wodurch sich die vorgestellte Methode als zuverlässiges Werkzeug in der organischen Synthese erweist.