

# **Die Zirconiumalkoxid-katalysierte Aldol-Tishchenko-Reaktion von Keton-Aldolen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Markus Hansch**  
aus Wildeshausen

Göttingen 2004

D 7

Referent:	Prof. Dr. C. Schneider
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze
Tag der mündlichen Prüfung:	27. Januar 2005

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2001 bis September 2004 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen und am Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig unter der Leitung von Prof. Dr. C. Schneider angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Schneider für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung eines vorbildlich ausgestatteten Arbeitsplatzes, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für zahlreiche Diskussionen und Anregungen.



*Meiner Familie*



## INHALTSVERZEICHNIS

**Allgemeiner Teil**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Die 1,3-Diol-Struktur in Naturstoffen</b>	<b>4</b>
<b>3. Enantioselektive, katalytische Aldolreaktionen</b>	<b>5</b>
3.1 <i>Mukaijama</i> -Aldolreaktionen	5
3.2 Direkte enantioselektive, katalytische Aldolreaktionen	9
<b>4. Diastereoselektive Reduktionen von <math>\beta</math>-Hydroxyketonen</b>	<b>11</b>
<b>5. Die Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion</b>	<b>14</b>
5.1 Die klassische Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion und moderne, diastereoselektive Varianten	14
5.2 Katalytische, enantioselektive Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktionen	18

**Hauptteil**

<b>1. Zielsetzung und Planung der Arbeit</b>	<b>22</b>
<b>2. Die Zirconiumalkoxid-katakysierte Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion von Keton-Aldolen</b>	<b>27</b>
2.1 Einsatz verschiedener Metallalkoxide als Katalysatoren	27
2.2 Optimierung des Lösungsmittels	29
2.3 Einfluss der Reaktionstemperatur	30
2.4 Optimierung der Alkoxid-Liganden	30
2.5 Synthesen der Keton-Aldole <b>79b-79f</b>	33
2.6 Anwendungsbreite der Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion zur Synthese von 1,3- <i>anti</i> -Diolmonoestern <b>52/52'</b>	34
2.7 Diskussion der spektroskopischen Daten der 1,3- <i>anti</i> -Diolmonoester <b>52/52'</b> und <b>52o</b>	36
2.8 Bestimmung der relativen Konfiguration der <i>Tishchenko</i> -Produkte <b>52/52'</b>	41
2.9 Diskussion der spektroskopischen Daten des 1,3- <i>anti</i> -Diols <b>13a</b> und Bestimmung der relativen Konfiguration anhand des Acetonids <b>95a</b> .	42
2.10 Reaktionsmechanismus der Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion	45
2.11 Sequentielle Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion mit zwei verschiedenen Aldehyden	47

<b>3. Zr-TADDOLat-katalysierte enantioselektive Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion</b>	<b>48</b>
3.1 Einleitung: TADDOLe als chirale Liganden	48
3.2 Die verwendeten TADDOL-Liganden - ein Überblick	49
3.3 Synthesen der TADDOLe	50
3.4 Verwendung der TADDOLe <b>96a-96k</b> und <b>123</b> als chirale Liganden in der enantioselektiven, katalytischen Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion	52
3.4.1 Variation der TADDOLe, Metallquellen und Reaktionsbedingungen	52
3.4.2 Variation der Substrate	55
3.5 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Enantiomerenüberschuss des Liganden und dem Enantiomerenüberschuss des Produktes <b>52h/52h'</b> in der Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub> /TADDOL <b>96a</b> -katalysierten Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion zwischen Keton-Aldol <b>79c</b> und <i>Isobutyraldehyd</i>	57
3.6 Zuordnung der absoluten Konfiguration der <i>Tishchenko</i> -Produkte <b>52a</b> , <b>52e</b> , <b>52f</b> und <b>52h</b>	58
3.7 Kontrollversuche zum stereochemischen Verlauf der Zr-TADDOLat-katalysierten Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion	59
<b>4. Verwendung von BINOL-Derivaten als Liganden in der enantioselektiven, Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion</b>	<b>60</b>
4.1 Einleitung: BINOLe als chirale Liganden	60
4.2 Die verwendeten Liganden – ein Überblick	61
4.3 Synthesen der BINOL-Liganden <b>135</b> und <b>133b-133j</b>	62
4.4 Verwendung der BINOLe als chirale Liganden in der enantioselektiven, katalytischen Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion	66
<b>5. Von Aminosäuren abgeleitete und ähnliche Verbindungen als Liganden in der enantioselektiven, Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion</b>	<b>72</b>
5.1 Die verwendeten Liganden – ein Überblick	72
5.2 Synthesen der verwendeten Liganden	72
5.3 Verwendung der Verbindungen als chirale Liganden in der enantioelektiven, katalytischen Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion	76
<b>6. Sonstige Verbindungen als Liganden in der enantioselektiven, Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion</b>	<b>78</b>
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>80</b>



## Experimenteller Teil

<b>1. Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte</b>	<b>87</b>
<b>2. Allgemeines</b>	<b>89</b>
<b>3. Die Zirconiumalkoxid-katalysierte Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion von Keton-Aldolen: Optimierung</b>	<b>89</b>
3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1) zur Untersuchung der katalytischen Aktivität verschiedener Metallalkoxide in der Modellreaktion zwischen Diacetonalkohol und <i>Isobutyraldehyd</i>	89
3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2) zur Optimierung des Lösungsmittels in der $Zr(OtBu)_4$ -katalysierten Modellreaktion zwischen Dicononalkohol und <i>Isobutyraldehyd</i>	92
3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3) zur Optimierung der Temperatur in der $Zr(OtBu)_4$ -katalysierten Modellreaktion zwischen Dicononalkohol und <i>Isobutyraldehyd</i>	93
3.4 Optimierung der Alkoxid-Liganden: Einfluss achiraler Diole als Liganden in den $Zr(OR)_4$ -katalysierten Modellreaktionen zwischen Diacetonalkohol und <i>Isobutyraldehyd</i> bzw. <i>n</i> -Heptanal	94
<b>4. Die Zirconiumalkoxid-katalysierte Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion von Keton-Aldolen: Anwendungsbreite</b>	<b>97</b>
4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5): Darstellung der Keton-Aldole	97
4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6): $Zr(OtBu)_4$ -katalysierte Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion von Keton-Aldolen zur Synthese der 1,3- <i>anti</i> -Diolmonoester <b>52a/52a'</b> - <b>52q/52q'</b>	100
4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV 7): $Zr(OtBu)_4$ / <b>110</b> -katalysierte Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion von Keton-Aldolen zur Synthese der 1,3- <i>anti</i> -Diolmonoester <b>52a/52a'</b> - <b>52q/52q'</b>	101
<b>5. Synthesen der 1,3-<i>anti</i>-Diole 13a-13q</b>	<b>118</b>
<b>6. Synthesen der Actonide 95a-95q</b>	<b>130</b>
<b>7. Einsatz von TADDOLen als chirale Liganden in der enantioselektiven Variante der <math>Zr(OR)_4</math>-katalysierten Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion von Keton-Aldolen</b>	<b>141</b>
7.1 Darstellungen der TADDOLe <b>96b-96h</b> und <b>123</b>	141
7.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 (AAV 12): Enantioselektive, katalytische Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion von Keton-Aldolen	150

7.3	Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Enantiomerenüberschuss des Liganden und dem Enantiomerenüberschuss des Produktes <b>52h</b> in der $Zr(OtBu)_4$ /TADDOL <b>96a</b> -katalysierten Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion zwischen Keton-Aldol <b>79c</b> und <i>Isobutyraldehyd</i>	155
7.4	Bestimmung der absoluten Konfiguration der Verbindungen <b>52a</b> , <b>52e</b> und <b>52h</b> durch unabhängige enantioselektive Synthesen der entsprechenden Diole <b>13a</b> , <b>13e</b> und <b>13h</b> nach literaturbekannten Verfahren	156
7.5	Versuche zum stereochemischen Verlauf der Zr-TADDOLat-katalysierten enantioselektiven Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion	159
<b>8.</b>	<b>Einsatz von BINOLen und verwandten Verbindungen als chirale Liganden in der enantioselektiven Variante der <math>Zr(OR)_4</math>-katalysierten Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion von Keton-Aldolen</b>	<b>161</b>
8.1	Darstellungen der Liganden	161
8.2	Einsatz der BINOLe als Liganden in der $Zr(OR)_4$ -katalysierten Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion von Keton-Aldolen	174
<b>9.</b>	<b>Einsatz von Aminoalkoholen und sonstigen Verbindungen als chirale Liganden in der enantioselektiven Variante der <math>Zr(OR)_4</math>-katalysierten Aldol-<i>Tishchenko</i>-Reaktion von Keton-Aldolen</b>	<b>179</b>
9.1	Darstellungen der Liganden	179
9.2	Einsatz der Liganden in der $Zr(OR)_4$ -katalysierten Aldol- <i>Tishchenko</i> -Reaktion von Keton-Aldolen	190
<b>Anhang</b>		
<b>Abkürzungen und Akronyme</b>		<b>194</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>		<b>196</b>
<b>Danksagung</b>		<b>202</b>
<b>Lebenslauf</b>		<b>204</b>

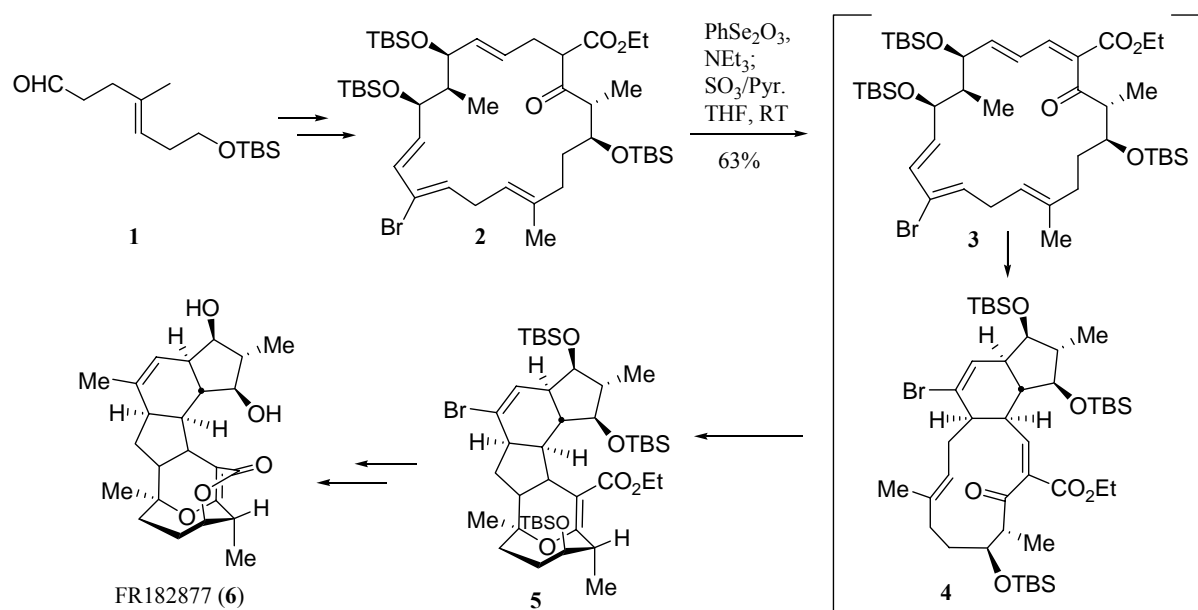




## ALLGEMEINER TEIL

## 1. Einleitung

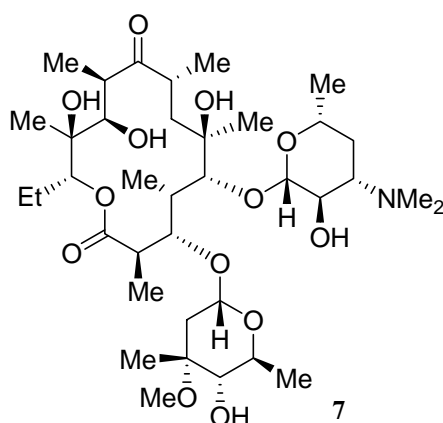
Die beiden Kerngebiete der modernen organischen Synthesechemie sind die Entwicklung neuer Synthesemethoden und deren Anwendung in der Synthese von Zielstrukturen, die in aller Regel interessante pharmakologische Wirkungen zeigen. Die wechselseitige Befruchtung der beiden Gebiete spiegelt sich darin wider, dass die meisten erfolgreichen Forschungsgruppen auf beiden Feldern aktiv sind. Bei der Ausarbeitung der Synthese eines komplexen Naturstoffes kommt es angesichts einer gegebenen Problemstellung immer wieder zu der Optimierung einer längst bekannten Transformation hinsichtlich Ausbeute, Chemo-, Regio- und Stereoselektivität der Reaktion. Im Gegenzug hat die systematische Entwicklung neuer Synthesemethoden bzw. neuer Varianten bekannter Reaktionen die Synthesen ganzer Klassen biologisch interessanter Naturstoffe erst ermöglicht. So wurde beispielsweise die *Diels-Alder*-Reaktion seit ihrer Entdeckung im Jahre 1928<sup>1</sup> zu der wichtigsten Methode zum Aufbau sechsgliedriger Carbo- und Heterocyclen ausgebaut, wodurch die Grundlage für Synthesen von Steroiden, Alkaloiden und Kohlenhydraten geschaffen wurde. Das große Potential dieser Transformation wurde 2002 abermals in beeindruckender Weise in der Synthese des cytotoxischen, hexacyclischen Naturstoffes FR182877 (**6**) von der Arbeitsgruppe um *Evans* demonstriert.<sup>2</sup>



**Schema 1.** Synthese von FR182877 (**6**).

Der Schlüsselschritt der Synthese war eine Abfolge zweier *Diels-Alder*-Reaktionen des Intermediates **3**. Im Zuge dieser Reaktionskaskade wurden fünf der sechs Cyclen des Zielmoleküls aufgebaut (Schema 1).

Durch Betrachtung der Symmetrie der beteiligten Molekülorbitale lieferte *Woodward* wesentliche Beiträge zum theoretischen Verständnis der *Diels-Alder*-Reaktion,<sup>3</sup> und für seine Leistungen auf dem Gebiet der Strukturaufklärung und Synthese von Naturstoffen erhielt er 1965 den Nobelpreis für Chemie. Doch im Jahre 1956 erschien ihm die Struktur des hochoxygenierten Makrolid-Antibiotikums Erythromycin A (**7**) noch hoffnungslos komplex und die Anzahl der stereogenen Zentren im Molekül zu groß, so dass er einer Totalsynthese zum damaligen Zeitpunkt keine Aussicht auf Erfolg beschied.<sup>4</sup> Diese Einschätzung lässt sich auf den aus heutiger Sicht unterentwickelten Stand der Aldolreaktion zurückführen, die bis Ende der 60er Jahre im Wesentlichen nicht über die Möglichkeiten der klassischen *Claisen-Schmidt*-Reaktion<sup>5</sup> hinausging. Erst die Verwendung vorgeformter Enolate öffnete das Tor zu effizienten und flexiblen Methoden. Die regio- und stereoselektiven Enolisierungsstrategien unter Optimierung der Metallionen B(III), Ti(IV) und Sn(II) führten zu diastereoselektiven Varianten der Aldolreaktion. Unter Verwendung chiraler Auxiliare wurden exzellente asymmetrische Induktionen erreicht, und viele dieser Methoden zählen heute zu den Standardwerkzeugen der stereoselektiven Synthese.<sup>6</sup> Als 1990 abermals der Nobelpreis für Erfolge in der Naturstoffsynthese an *Corey* verliehen wurde, waren bereits die erste Totalsynthese von Erythromycin A von der Gruppe um *Woodard*<sup>7</sup> und Synthesen der zugrunde liegenden Erythronolide von den Gruppen um *Corey*<sup>8</sup> und *Rychnovsky*<sup>9</sup> vollendet worden.



**Abbildung 1.** Makrolid-Antibiotikum Erythromycin A (**7**).

Mit dem wachsenden Interesse an stereoselektiven Methoden begann Ende der 60er Jahre auch die Erforschung katalytischer, enantioselektiver Prozesse. Im Unterschied zu auxiliarkontrollierten Reaktionen benötigt man hierbei nur katalytische Mengen eines

enantiomerenreinen Hilfsstoffes, zudem entfallen zusätzliche Reaktionsschritte zur Kopplung und Abspaltung des Auxiliars. Basierend auf diesem Konzept entwickelte *Knowles* die asymmetrische Hydrierung von Enamiden bereits Mitte der 70er Jahre zu einer industriellen Synthese der Aminosäure L-Dopa. Diese liegt dem Neurotransmitter Dopamin zugrunde und ist ein wichtiges Medikament zur Behandlung der *Parkinsonschen* Krankheit. In der Folgezeit optimierte *Noyori* die Katalysatoren und konnte die Anwendungsbeite der asymmetrischen Hydrierung von Alkenen und Ketonen erweitern. Etwa gleichzeitig entwickelte *Sharpless* die nach ihm benannten asymmetrischen Epoxidierungen und Dihydroxylierungen von Alkenen, die bei der Synthese zahlreicher Naturstoffe Anwendung fanden. Für ihre bahnbrechenden Leistungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse wurden *Knowles*, *Sharpless* und *Noyori* im Jahre 2001 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.<sup>10</sup>

Heute wird allgemein akzeptiert, dass die Stereochemie eines Moleküls erheblichen Einfluss auf seine biologische Wirkung haben kann, was sowohl für die absolute als auch für die relative Konfiguration gilt.<sup>11</sup> In der stereoselektiven Synthese stehen übergangsmetallkatalysierte Reaktionen neben enzymatischen Verfahren<sup>12</sup> und dem noch jungen Gebiet der Organokatalyse<sup>13</sup> im Mittelpunkt des Interesses. Stereoselektive Aldolreaktionen spielen bei der Synthese von Zielmolekülen oftmals eine Schlüsselrolle, da sie unter Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung bis zu zwei neue Stereozentren generieren und eine gerüstaufbauende Funktion haben. Desweiteren beruhen richtungsweisende Konzepte auf Dominoreaktionen, bei denen in einer Abfolge von Reaktionsschritten ohne Isolierung der Intermediate die jeweils nachfolgende Reaktion an der im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalität erfolgt.<sup>14</sup> Auf diese Weise werden in einer Synthesestufe mehrere Bindungen neu geknüpft oder gebrochen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung einer metallkatalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion als attraktive und effiziente Strategie zur direkten und stereoselektiven Synthese von 1,3-Diolstrukturen unter Aufbau zweier stereogener Zentren in einem Schritt.

## 2. Die 1,3-Diol-Struktur in Naturstoffen

Die 1,3-Diol-Struktur ist ein immer wiederkehrendes Strukturelement in der großen Gruppe der Naturstoffe polyketiden Ursprungs. Ausgehend von Acetyl-Coenzym A und Propionyl-Coenzym A werden Polyacetat- und Polypropionat-basierte Naturstoffe synthetisiert, die eine Fülle unterschiedlicher biologischer Aktivitäten aufweisen. Neben dem bereits erwähnten Erythromycin A (7) sind zwei Vertreter dieser Klasse in Abbildung 2 gezeigt: Bryostatin 1 (8) ist ein vielversprechender Antitumor-Wirkstoff,<sup>15</sup> während das Polyenmakrolid-Antibiotikum Roflamycoin (9) starke antimykotische Wirkung zeigt.<sup>16</sup>

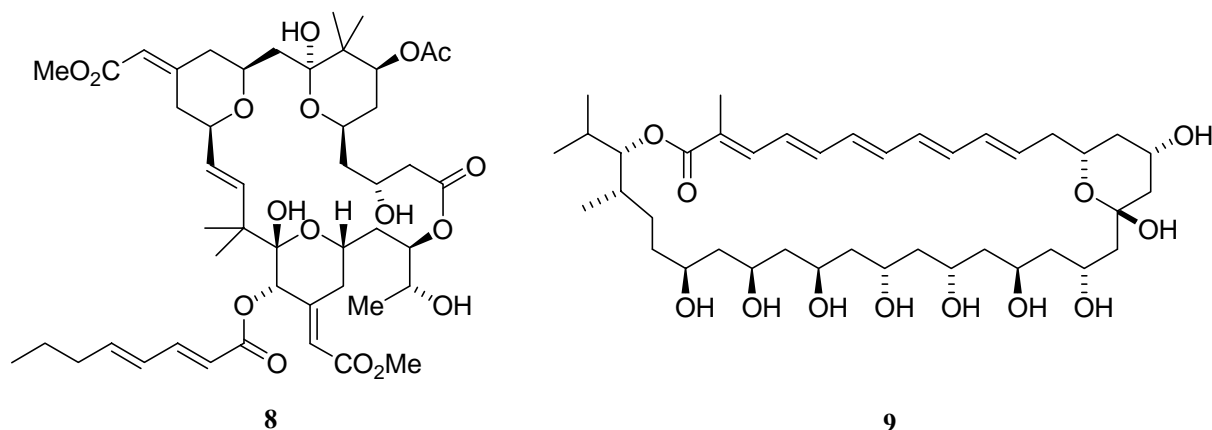
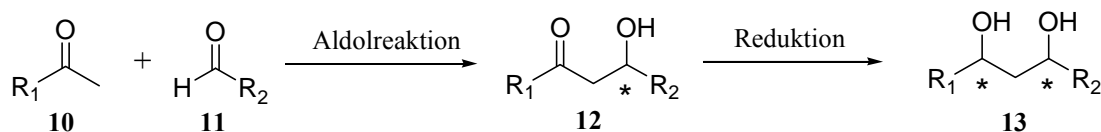


Abbildung 2. Polyacetat-basierte Naturstoffe: Bryostatin 1 (8) und Roflamycoin (9).

In Anlehnung an den Biogenese-Weg dieser Verbindungen, der sich aus einer iterativen Acylierungs-Reduktions-Sequenz zusammensetzt,<sup>17</sup> sind in der chemischen Totalsynthese stereokontrollierte Aldolreaktionen mit nachgeschalteten selektiven  $\beta$ -Hydroxyketon-Reduktionen als wirkungsvolle Strategie etabliert und in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen eingesetzt worden (Schema 2).<sup>18</sup>



Schema 2. Synthesestrategie für 1,3-Diol-Strukturen 13.

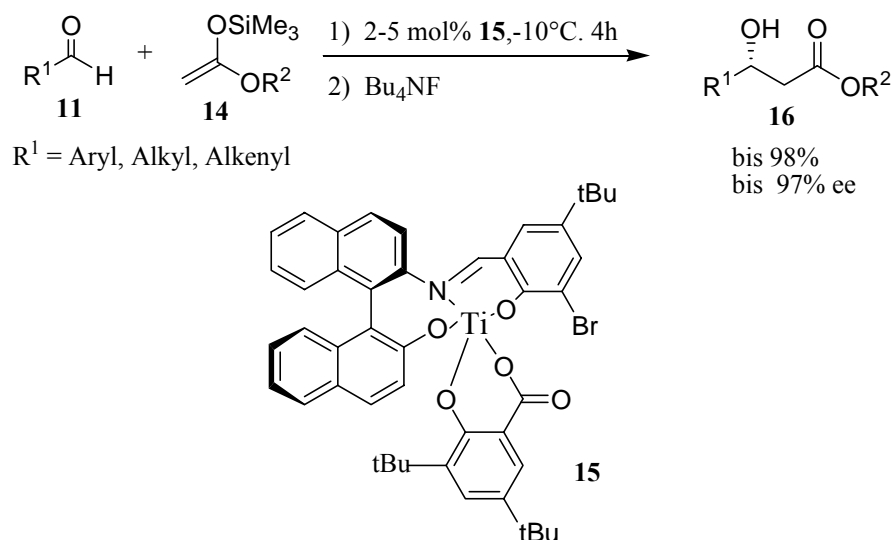


### 3. Enantioselektive, katalytische Aldolreaktionen

#### 3.1 Mukaiyama-Aldolreaktionen

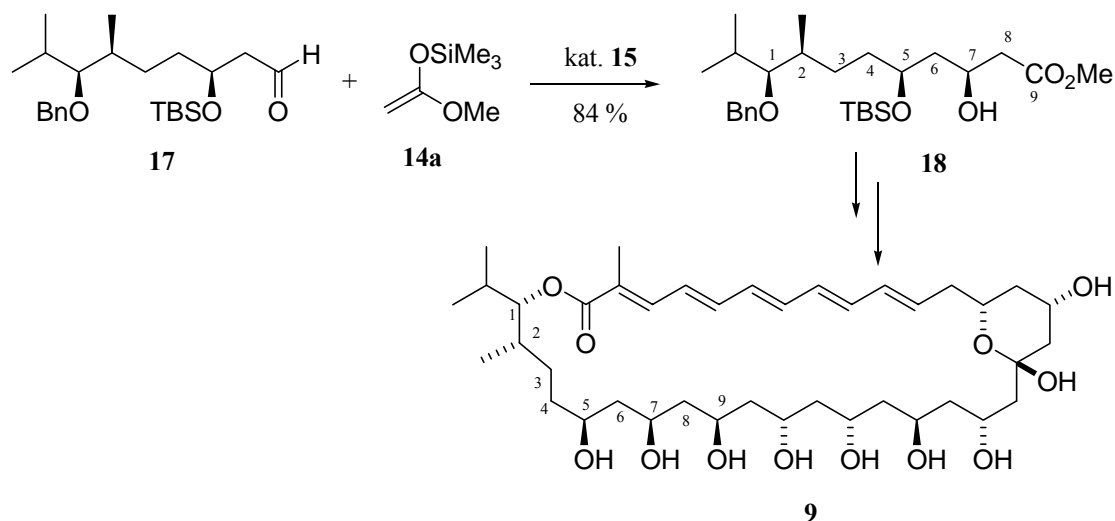
Die Mukaiyama-Aldolreaktion<sup>19</sup> stellt den Ausgangspunkt für die meisten modernen und aus heutiger Sicht effektivsten katalytischen, asymmetrischen Aldolreaktionen dar.<sup>20</sup> Zunächst wird in einer separaten Reaktion aus der C,H-aciden Carbonyl- oder Methylenkomponente ein reaktives Silylenolat erzeugt, das anschließend in einer neuen Reaktion unter Lewis-Säure- oder Lewis-Base-Katalyse mit dem Aldehyd zur Reaktion gebracht wird. Mit Hilfe sehr selektiver Katalysatoren vor allem aus den Gruppen um *Carreira*, *Evans* und *Denmark* können Silylenolat-Aldolreaktionen heutzutage mit einer beeindruckenden Effizienz (teilweise nur 0.5 mol% Katalysatorladung) und exzellenten Enantioselektivitäten (bis 99% ee) durchgeführt werden. Dieses sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass jedes dieser Katalysatorsysteme seine Stärken und auch seine Schwächen hat, die sich vor allem in einem jeweils eng begrenzten Substratspektrum ausdrücken.

*Carreira et al.* entwickelten einen Ti(IV)-Katalysators **15**, der einen von (R)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl ((R)-BINOL) abgeleiteten dreizähligen Liganden mit einer Iminfunktion sowie den zweizähligen Liganden 3,5-Di-*tert*-butylsalicylat enthält (Schema 3).<sup>21</sup> Unter Einsatz von Silylketenacetalen **14** und einer geringen Katalysatormenge von 2-5 mol% wurden sehr hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht (Schema 3). Der Salicylat-Ligand ermöglicht hierbei offenbar die intramolekulare Übertragung der Silylgruppe von der vormaligen Silylketenacetal-Einheit auf das Produkt-Aldolat über eine zwischenzeitliche Bindung der Silylgruppe an den Katalysatorkomplex. Dies unterbindet einen intermolekularen Silyltransfer, der zu einem Auftreten freier R<sub>3</sub>SiX-Spezies in der Reaktionslösung führt, die dann in unerwünschter Weise die Reaktion achiral katalysieren und zu einer geringeren Enantioselektivität der Reaktion führen würden. Dieses Verfahrens ist bezüglich des Akzeptors sehr variabel, da sowohl aromatische als auch aliphatische und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde eingesetzt werden können. Auf der Donorseite liegt eine Beschränkung auf Silylketenacetale und spezielle Silyldienolate von  $\beta$ -Ketoestern vor, offenbar sind von Ketonen abgeleitete Silylenolether zu unreaktiv für diesen Prozess.



**Schema 3.** Enantioselektive, katalytische Aldolreaktion nach *Carreira et al.*

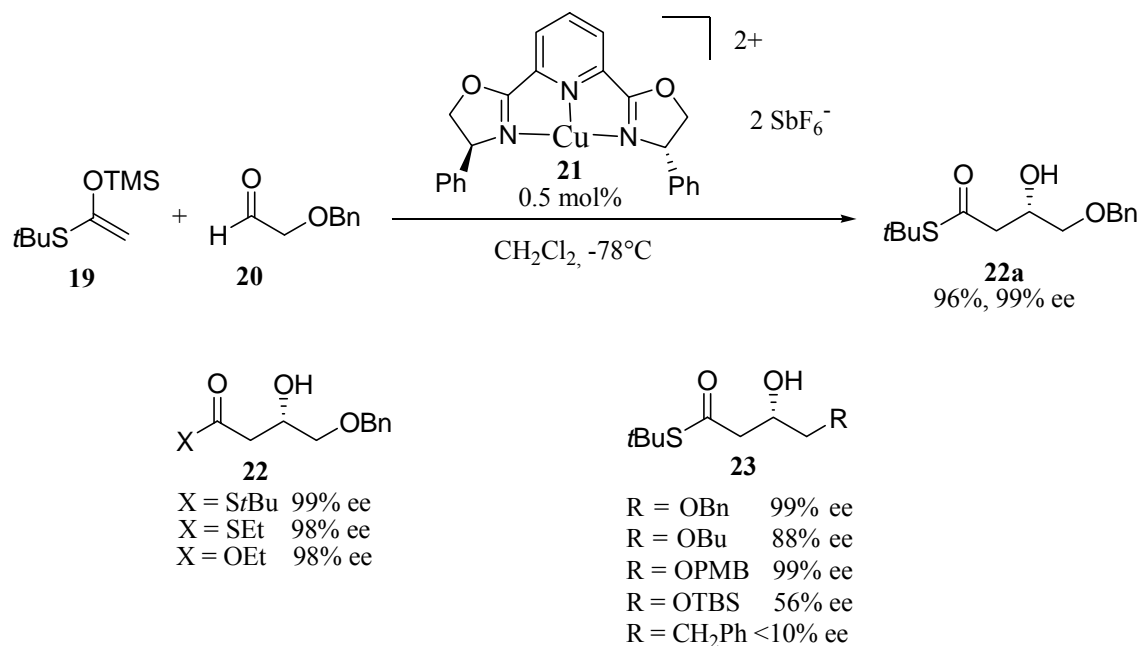
Die Anwendbarkeit von *Carreira's* Methode auf funktionalisierte Aldehyde wurde von *Rychnovsky et al.* in einer Totalsynthese von Roflamycoin (**9**) demonstriert (Schema 4).<sup>22</sup>



**Schema 4.** Anwendung des *Carreira*-Katalysators in der Totalsynthese von Roflamycoin (**9**).

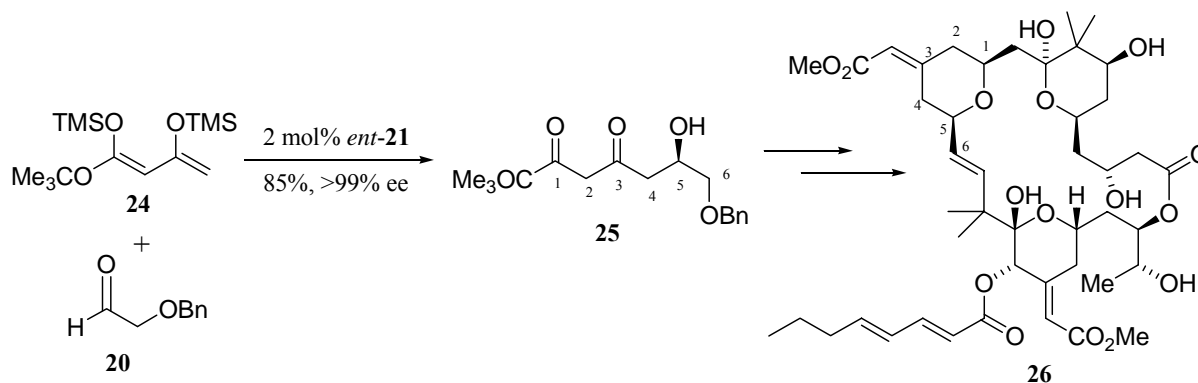
Aus der Gruppe um *Evans* stammen kationische Bis(oxazoliny)pyridin-Kupfer(II)-Komplexe ((Ph-pybox)Cu(SbF<sub>6</sub>)) wie **21**, die mit hohen Enantioselektivitäten die Aldolreaktion von Silylenolaten mit speziellen  $\alpha$ -oxygenierten Aldehyden katalysieren. Die Aldolprodukte **22** werden dabei mit bis zu 99% ee und 100% Ausbeute bei Einsatz von nur 0.5-5 mol% des Katalysators erhalten. Im Gegensatz zu *Carreira's* Methode können Silylketenacetale, Thiosilylketenacetale und Silylenolether in hochenantioselektiven Reaktionen mit Benzylaldehyd (**20**) umgesetzt werden. Die Wahl des Elektrophils gestaltet sich weniger flexibel. Nur mit  $\alpha$ -oxygenierten Aldehyden, die unter Ausbildung einer fünfgliedrigen Chelatstruktur an den Cu-Komplex **21** koordinieren, lassen sich hohe asymmetrische Induktionen erreichen (Schema 5). Neben Benzylaldehyd können

noch *p*-Methoxybenzyloxyacetaldehyd sowie  $\alpha$ -Ketoester und  $\alpha$ -Diketone als Akzeptoren verwendet werden.<sup>23, 24</sup>



**Schema 5.** Anwendungsbreite der (Ph-pybox)Cu(SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-katalysierten Aldolreaktion von Evans *et al.*

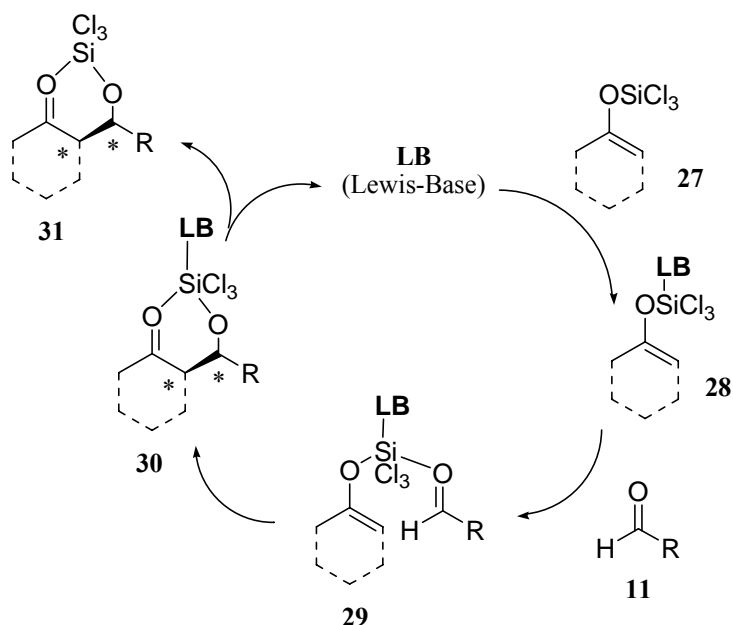
Evans *et al.* nutzten ihre Methode in der Totalsynthese von Bryostatin 2 (26). Der Disilylenolether (Chan-Dien) 24 wurde mit Benzyloxyacetaldehyd zum Fragment 25 umgesetzt, welches durch Überführung in eine Pyranring-Struktur erfolgreich zur Synthese des Naturstoffes genutzt wurde (Schema 6).<sup>18a</sup>



**Schema 6.** Anwendung von *ent*-21 in der Totalsynthese von Bryostatin 2 (26).

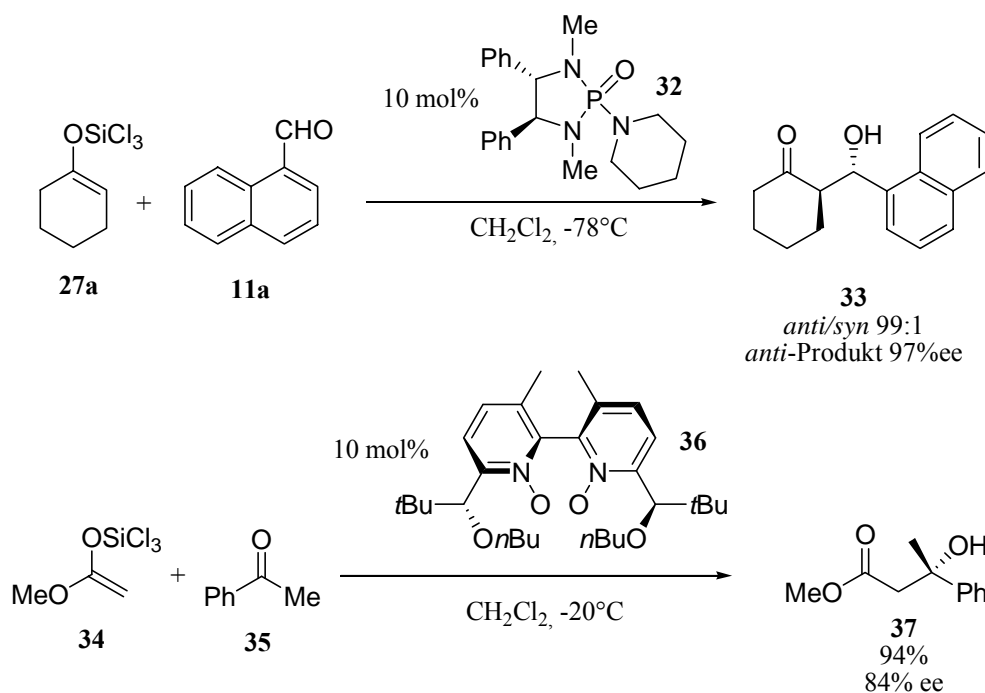
Denmark *et al.* untersuchten einen Weg zu asymmetrischen, katalytischen Aldolreaktionen, der sich konzeptionell von dem durch Lewis-Säuren katalysierten Weg der Mukaiyama-Aldolreaktionen unterscheidet.<sup>25</sup> Sie fanden, dass die Umsetzung von Trichlorsilylenolaten mit Aldehyden von HMPA (Hexamethylphosphorsäuretriamid) beschleunigt wird, obwohl selbst bei -78°C eine Hintergrundreaktion ohne Zusatz eines Katalysators zu beobachten ist. Bei dieser Katalyse aktiviert das Phosphoramid als Lewis-Base das nucleophile Trichlorsilylenolat 27 durch Koordination an das Silicium-Atom. In einem geschlossenen

Übergangszustand wird der Aldehyd gleichzeitig durch Koordination an das Siliciumatom aktiviert. Die Chlorid-Liganden am Silicium stabilisieren dabei durch ihren starken elektronenziehenden Effekt die hochreaktive, hypervalente Spezies **29** (Schema 7).



**Schema 7.** Zyklus der Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion nach *Denmark et al.*

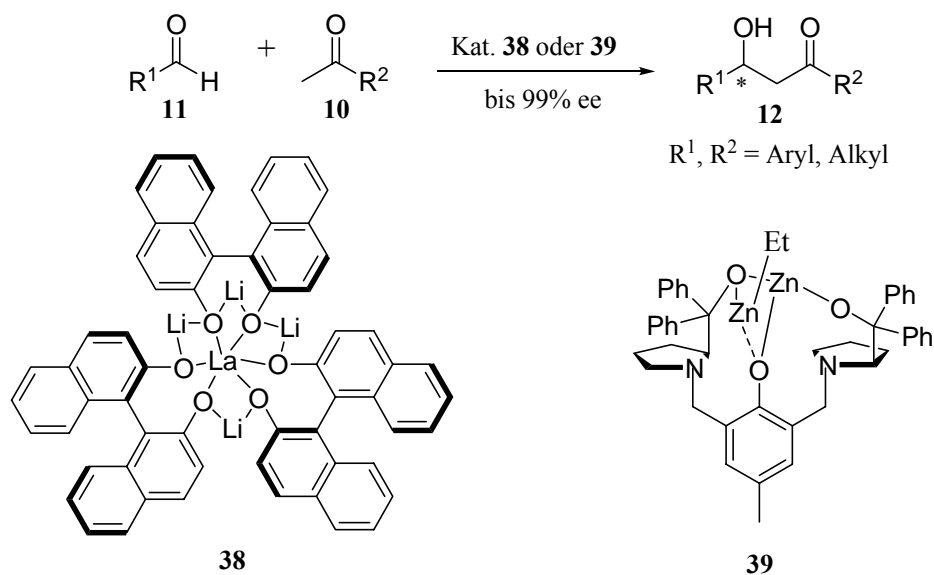
Basierend auf diesem Konzept wurden verschiedene chirale Phosphoramide als Katalysatoren für eine enantioselektive Variante dieser Reaktion untersucht. Das chirale HMPA-Derivat **32** konnte als geeigneter Katalysator für die Umsetzung des von Cyclohexanon abgeleiteten Trichlorsilylenolethers **27a** mit verschiedenen Aldehyden identifiziert werden. In der Reaktion mit 1-Naphthaldehyd **11a** wurde das Aldolprodukt **33** dabei hoch *anti*-diastereo- und enantioselektiv erhalten.<sup>26</sup> Erst kürzlich wurde auch über die Verwendung von Bis-N-Oxiden wie **36** als Katalysatoren für die enantioselektive Addition des Trichlorsilylketenaetals **34** an Ketone berichtet (Schema 8).<sup>27</sup>



**Schema 8.** Lewis-Base-katalysierte Aldoladditionen von Trichlorsilylenolaten an Aldehyde und Ketone nach Denmark et al.

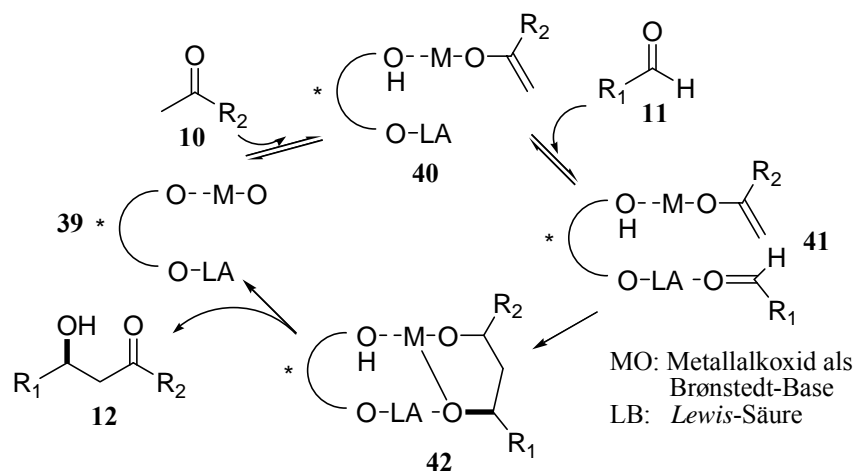
### 3.2 Direkte enantioselektive, katalytische Aldolreaktionen

Abweichend von der *Mukaiyama*-Strategie wurden in den letzten Jahren neue Konzepte für direkte, katalytische und enantioselektive Aldolreaktionen aufgezeigt, die im Einklang mit dem Prinzip der Atomökonomie<sup>28</sup> stehen.<sup>29</sup> Die Gruppen um *Shibasaki*<sup>30</sup> und *Trost*<sup>31</sup> beschrieben Bimetallkatalysatoren auf Lanthan-Lithium- (**38**) bzw. Zink-Zink-Basis (**39**) für die Umsetzungen von unmodifizierten Ketonen mit Aldehyden (Schema 9).



**Schema 9.** Direkte katalytische, enantioselektive Aldoladditionen nach *Shibasaki* und *Trost*.

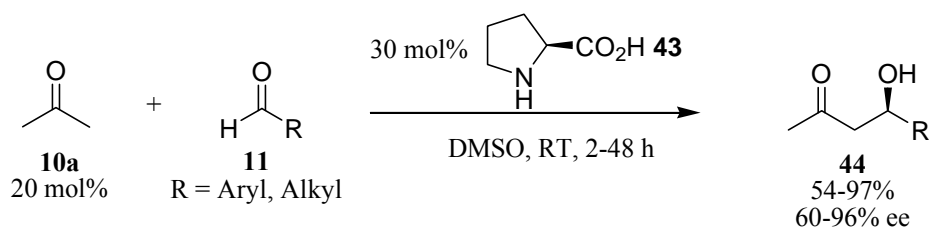
Der Mechanismus dieser Reaktion geht von einer Bifunktionalität der Katalysatoren aus (Schema 10). Eine Metallalkoxid-Einheit (MO) des Katalysators **39** fungiert als *Brønsted*-Base und deprotoniert das Keton in  $\alpha$ -Position unter Bildung eines Metallenolats **40**. Gleichzeitig aktiviert das andere Metallzentrum als *Lewis*-saurer Zentrum (LA) den Aldehyd und liefert den Komplex **39**. Dieser reagiert dann in einer chiralen Umgebung unter asymmetrischer Induktion zu dem Metallalkoxid **42**. Durch intramolekularen Protonenaustausch zwischen der MOH-Funktion von **42** und dem Alkoholat-Sauerstoff oder durch Protonierung durch das  $\alpha$ -Proton des Ketons wird das enantiomerenreine Aldolprodukt **12** freigesetzt und der Katalysator regeneriert.



**Schema 10.** Mechanismus der direkten katalytischen, enantioselektiven Aldoladdition.

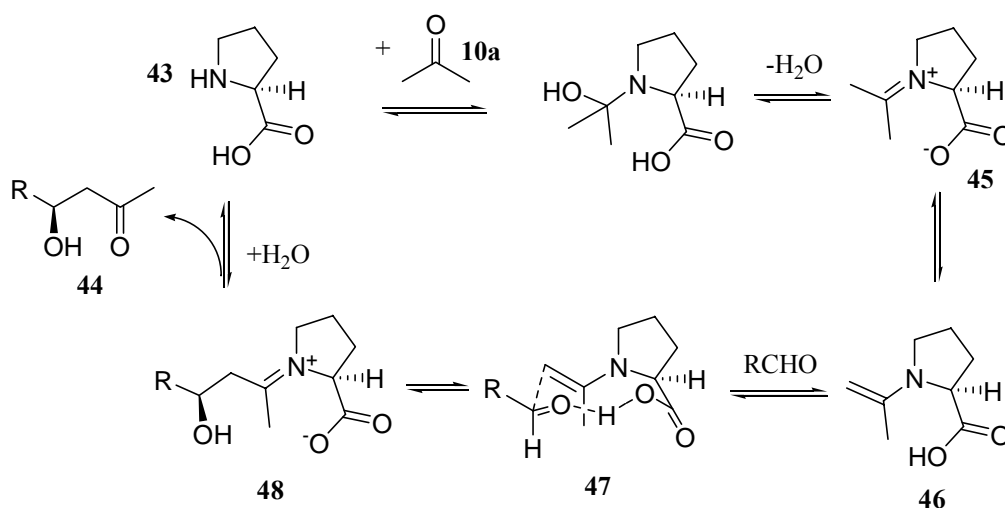
Nachteilig an diesen Prozessen ist gegenwärtig noch die Notwendigkeit, teilweise sehr hohe Ketonüberschüsse (10-50 Äq.) und überlange Reaktionszeiten (bis zu 200 h) zu verwenden.

Den Einsatz eines nichtmetallischen Katalysators bei der direkten asymmetrischen Aldolreaktion beschrieben *List et al.*<sup>32</sup> Sie machten sich die lange bekannte Fähigkeit des Prolins (**43**), intramolekulare Aldolkondensationen von Cyclopentandionen unter Desymmetrierung enantioselektiv zu katalysieren,<sup>33</sup> zunutze und setzten es als Katalysator für intermolekulare Aldolreaktionen ein. Bestechend an diesem Konzept sind die überaus einfachen Reaktionsbedingungen und die kommerzielle Erhältlichkeit des Katalysators zu niedrigen Preisen. Nachteilig wirkt sich jedoch aus, dass die Reaktion im Wesentlichen auf Aceton (**10a**) beschränkt bleibt, das typischerweise als Cosolvens verwendet wird, sowie mit 30-40 mol% benötigtem Prolin nicht wirklich als katalytisch zu bezeichnen ist (Schema 11). Allerdings muss unterstrichen werden, dass die Entwicklung dieser Synthesemethode von *List et al.* entscheidende Impulse für das gegenwärtig intensiv bearbeitete Gebiet der Organokatalyse gegeben hat.<sup>13</sup>



**Schema 11.** Prolin-katalysierte Aldoladdition nach *List et al.*

Der Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 12 wiedergegeben. Die Aminogruppe des Prolins reagiert mit Aceton in einer Kondensationsreaktion zu dem Iminium-Ion **45**, das durch intramolekulare Deprotonierung das Enamin **46** liefert. Dieses reagiert mit dem Aldehyd über einen metallfreien *Zimmermann-Traxler*-analogen Übergangszustand **47** zu dem Iminium-Aldol-Intermediat **48**, welches dann unter Freisetzung des Aldolproduktes **44** und des Katalysators Prolin hydrolysiert.



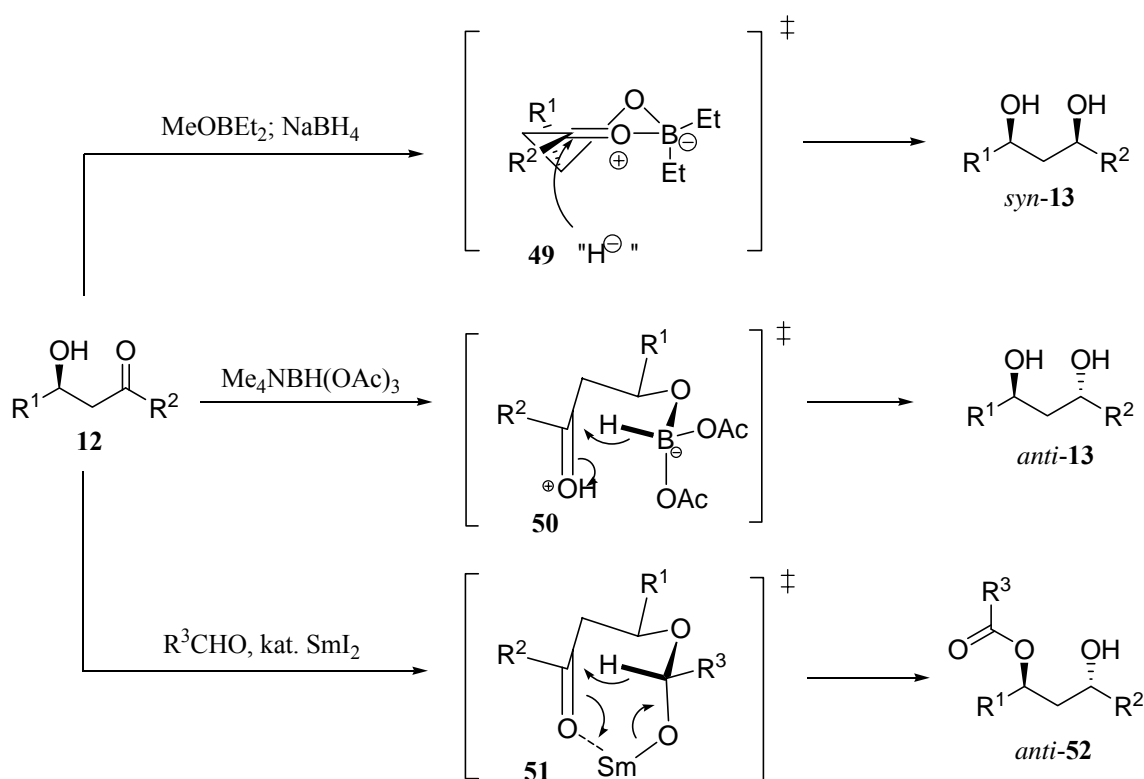
**Schema 12.** Mechanismus der Prolin-katalysierten Aldoladdition nach *List et al.*

#### 4. Diastereoselektive Reduktionen von $\beta$ -Hydroxyketonen

Die wichtigsten Methoden zur diastereoselektiven Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen sind in Schema 13 zusammengefasst. Eine *syn*-selektive Reduktion wird durch die Methode von *Prasad* und *Narasaka* erreicht.<sup>34</sup> Durch Umsetzung mit Diethylborinsäuremethylester wird das  $\beta$ -Hydroxyketon **12** zuerst in einer sechsgliedrigen Chelatstruktur fixiert. Bei der anschließenden Reduktion mit Natriumborhydrid erfolgt der Angriff auf die diastereotopen Seiten der Ketogruppe aus dem Halbraum, der dem quasiäquatorial orientierten Substituenten  $R^1$  gegenüberliegt. Diese Orientierung ist auch aus stereoelektronischen Gründen bevorzugt, da die neu entstehende C-H-Bindung im Übergangszustand **49** eine quasiaxiale Position

einnimmt und das Produkt eine Sesselkonformation.<sup>35</sup> Die 1,3-*syn*-Diolen werden in der Regel mit Diastereoselektivitäten  $>96\%$  de erhalten.

Die am häufigsten eingesetzte Methode zur Reduktion zu 1,3-*anti*-Diolen stammt von *Evans et al.*<sup>36</sup> Die Umsetzung des  $\beta$ -Hydroxyketons mit  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  führt zu einer Hydridborat-Spezies. Die Hydrid-Übertragung verläuft intramolekular über den sechsgliedrigen Übergangszustand **50** auf die quasiaxial orientierte Carbonylgruppe, während die Substituenten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  quasiaquatoriale Positionen einnehmen. Die *anti*-Diastereoselektivität dieser Reduktionen beträgt typischerweise  $>90\%$  de.

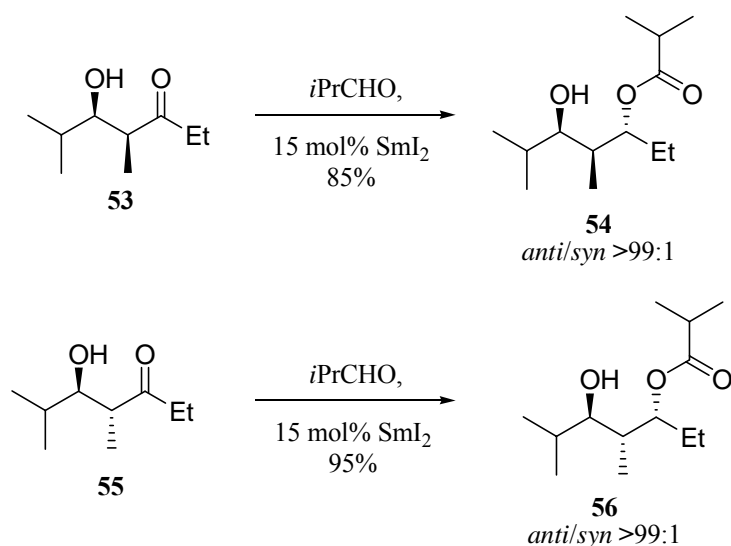


**Schema 13.** Diastereoselektive Reduktionen von  $\beta$ -Hydroxyketonen.

Als Alternative haben *Evans* und *Hoveyda* eine  $\text{SmI}_2$ -katalysierte *Tishchenko*-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen zur Synthese von 1,3-*anti*-Diolmonoestern **52** mit hervorragenden Diastereoselektivitäten ( $>98\%$  de) entwickelt.<sup>37</sup> Die *Tishchenko*-Produkte **52** können als einseitig geschützte 1,3-Diole aufgefasst werden und stellen wertvolle Synthesebausteine dar. Als Reduktionsmittel werden Benzaldehyd oder aliphatische Aldehyde (4-8 Äq.) eingesetzt, die mit der Hydroxygruppe des  $\beta$ -Hydroxyketons zunächst ein Halbacetalalkoxid bilden. Ähnlich wie zuvor beschrieben verläuft die Hydridübertragung dann intramolekular über den Übergangszustand **51**, in dem das Halbacetalalkoxid über den Alkoxidsauerstoff und den Carbonylsauerstoff das Samarium-Kation chelatisiert.

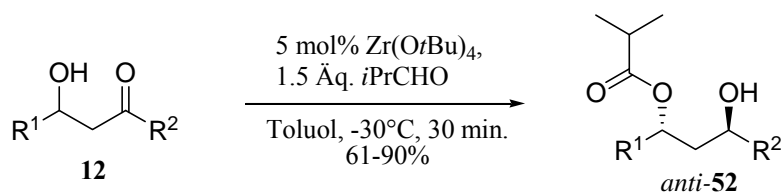


Auch stereochemisch einheitliche *syn*- und *anti*-Aldole wie **53** und **55** mit einem zusätzlichen Methylsubstituenten in  $\alpha$ -Position konnten mit unverändert hoher Diastereoselektivität reduziert werden, wobei keine Epimerisierung in  $\alpha$ -Stellung beobachtet wurde (Schema 14).



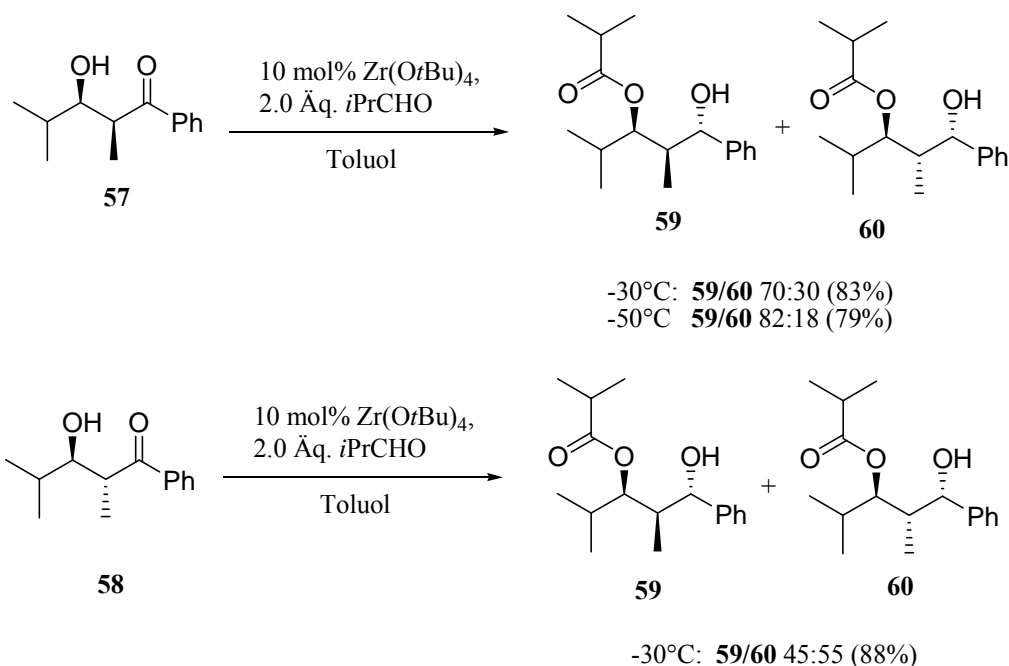
**Schema 14.** *Tishchenko*-Reduktionen von  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -hydroxyketonen nach *Evans* und *Hoveyda*.

Von der Arbeitsgruppe um *C. Schneider* konnte gezeigt werden, dass auch  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  (5 mol%) die *Tishchenko*-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen unter Verwendung von *Isobutyraldehyd* (1.5 Äq.) als Hydriddonor effektiv katalysiert. Die benötigten Mengen an Katalysator und Aldehyd sind dabei geringer als in der  $\text{SmI}_2$ -katalysierten Methode von *Evans* und *Hoveyda*. Die *Tishchenko*-Produkte **52** wurden in guten Ausbeuten als reine *anti*-Diastereomere erhalten (Schema 15).<sup>38</sup>



**Schema 15.**  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$ -katalysierte *Tishchenko*-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen nach *C. Schneider*.

Wurden analog zu den Experimenten von *Evans* und *Hoveyda* die *syn*- bzw. *anti*-Aldole **57** und **58** unter den typischen Reaktionsbedingungen umgesetzt, erfolgte die Reduktion der Substrate ebenfalls unter 1,3-*anti*-Induktion, jedoch trat eine Epimerisierung bezüglich der methylsubstituierten  $\alpha$ -Position ein. Als Produkte erhielt man die diastereomeren 1,3-*anti*-Diolmonoester **59** und **60**. Offensichtlich wurde eine schnelle Retro-Aldol-Reaktion der Substrate **57** und **60** aufgrund der Stabilisierung der intermediären Enolate durch den zusätzlichen Methylsubstituenten ermöglicht (Schema 16).

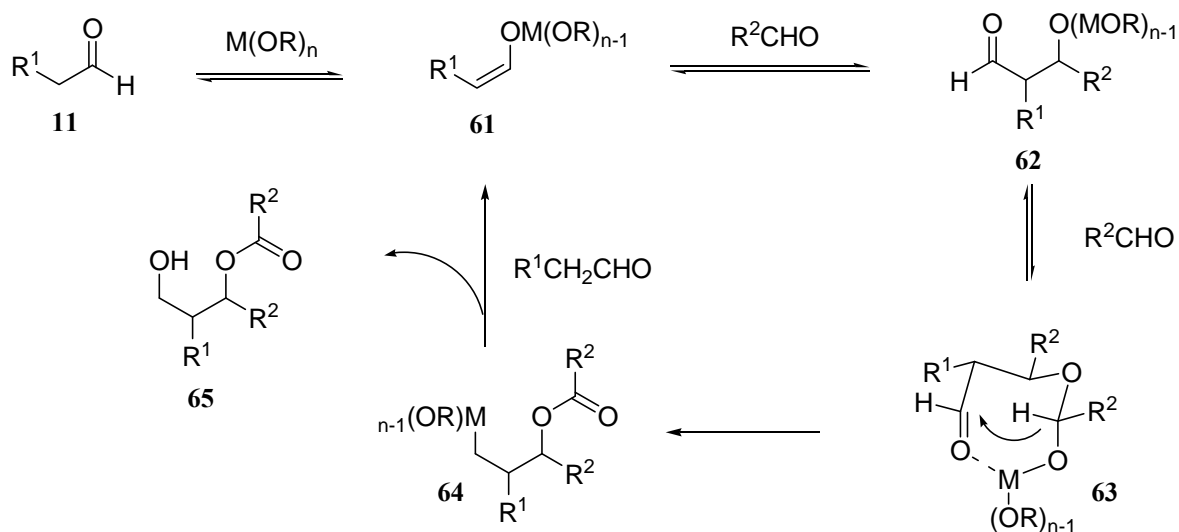


Schema 16.  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$ -katalysierte *Tishchenko*-Reduktionen von  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -hydroxyketonen.

## 5. Die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

### 5.1 Die klassische Aldol-*Tishchenko*-Reaktion und moderne, diastereoselektive Varianten

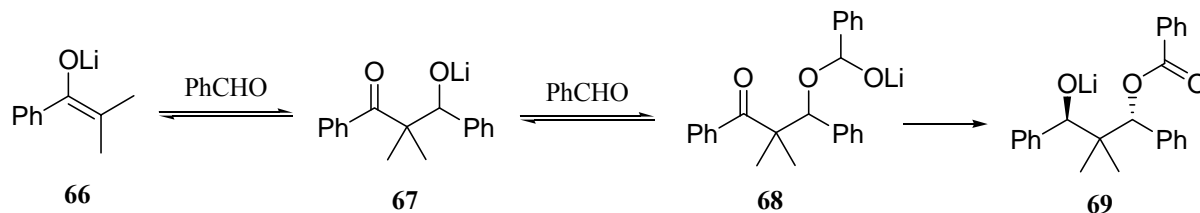
Die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion wurde seit den Pionerarbeiten von *Nord et al.*<sup>39</sup> in den 1940er Jahren zu einer attraktiven Methode für die Synthese von 1,3-Diolmonoestern **65** ausgehend von nicht-aktivierten Carbonylverbindungen entwickelt.<sup>40</sup>



Schema 17. Mechanismus der klassischen Aldol-*Tishchenko*-Reaktion.

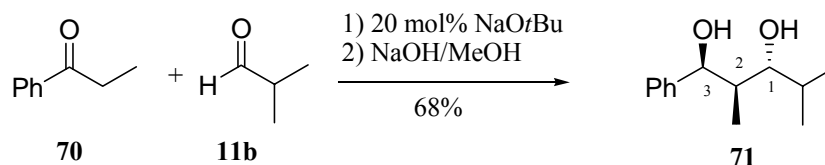
Die klassische Variante verläuft über eine baseninduzierte Enolisierung einer C-H-aciden Carbonylverbindung (typischerweise ein Aldehyd) und anschließende Aldolreaktion des Enolates **61** mit einem weiteren Äquivalent Aldehyd unter Bildung eines Metallaldolates **62**. Dieses bildet anschließend mit einem dritten Äquivalent Aldehyd ein Halbacetalalkoxid, welches über einen cyclischen Übergangszustand ein hydridisches Wasserstoffatom von der Halbacetalstruktur auf die Carbonylgruppe überträgt (Schema 17). Ursprünglich war dieser Prozess auf die Kupplung dreier identischer Aldehyde beschränkt unter Verwendung von Aluminium-alkoxy-komplexen der allgemeinen Formel  $Mg[Al(OR)_4]$  oder einfacher Magnesium- und Calciumoxide als Katalysatoren.<sup>39</sup>

*Abu-Hasanayn* und *Streitwieser* führten kinetische Untersuchungen und *ab-initio*-Berechnungen am Beispiel der Reaktion des vorgeformten Lithiumenolates von *Isobutyrylphenon* **66** mit Benzaldehyd durch. Die Ergebnisse ließen auf reversible Reaktionsschritte zur Bildung des Aldolates **67** und des Halbacetalalkoxides **68** schließen, während die irreversible *Tishchenko*-Reduktion zur Bildung von **69** als geschwindigkeitsbestimmender Schritt identifiziert wurde. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der entsprechende 1,3-Diolmonoester von **69** als reines *anti*-Diastereomer erhalten (Schema 18).<sup>41</sup>



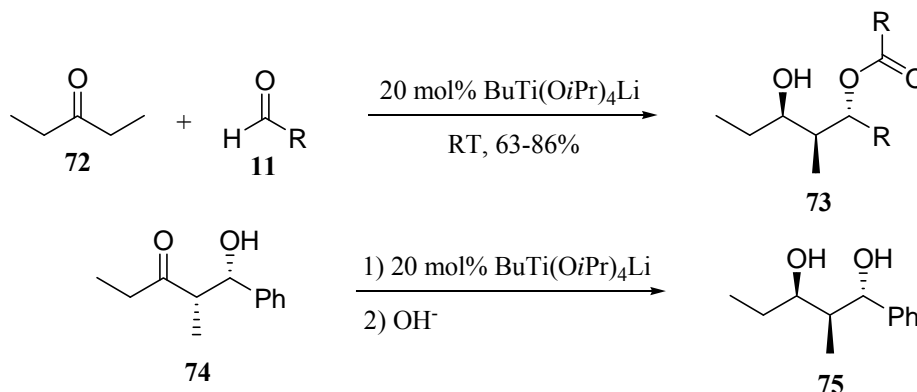
**Schema 18.** Kinetische Untersuchungen zur Aldol-*Tishchenko*-Reaktion vorgeformter Lithiumenolate.

Für die katalytische Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen Ketonen und Aldehyden untersuchten *Morken et al.* einfache Metallalkoxide und fanden  $NaOtBu$  als optimalen Katalysator. In der Umsetzung von Propiophenon (**70**) mit *Isobutyraldehyd* (**11b**) erhielten sie nach Hydrolyse ein 1,3-Diol **71** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität. Die beobachtete 1,3-*anti*-Selektivität ergab sich aus dem *Tishchenko*-Reduktionsschritt, während die 1,2-*anti*-Konfiguration die Folge einer thermodynamisch kontrollierten Aldolreaktion war (Schema 19).<sup>42</sup> Dieser stereochemische Verlauf wurde auch von *Woerpel et al.* für Umsetzungen von vorgeformten Lithiumketonenolaten beschrieben.<sup>43</sup>



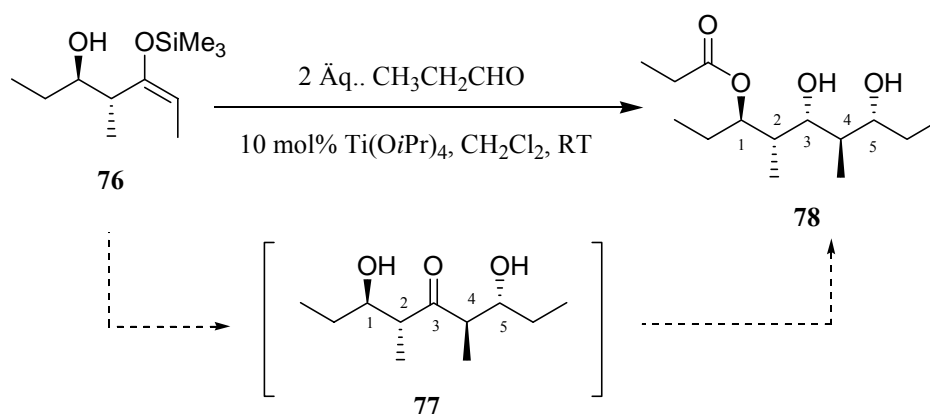
**Schema 19.** Aldol-*Tishchenko*-Reaktion nach Morken *et al.*

Mahrwald *et al.* setzten Ti-at-Komplexe  $\text{BuTi}(\text{OiPr})_4\text{Li}$  als Katalysatoren in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen symmetrischen Ketonen und Aldehyden ein und erhielten die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten. Insbesondere konnten sie durch Kontrollexperimente zeigen, dass die durch den Titan-Komplex initiierte *Tishchenko*-Reduktion langsamer als die konkurrierende Retro-Aldol-Spaltung verläuft. Das separat synthetisierte, einheitliche *syn*-Aldolprodukt **74** wurde unter sonst identischen Reaktionsbedingungen vollständig zu dem 1,2- und 1,3-*anti*-konfigurierten Diol **75** (nach Hydrolyse) reduziert.<sup>44</sup>



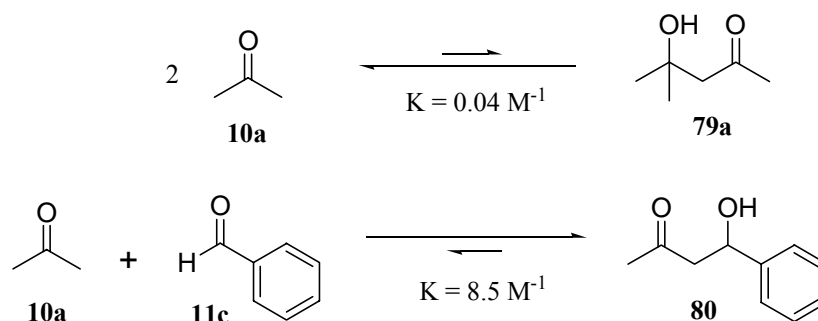
**Schema 20.** Aldol-*Tishchenko*-Reaktion nach Mahrwald *et al.*

Von einer  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ -katalysierten *Mukaiyama*-Aldol-*Tishchenko*-Reaktion konnten Delas und Moïse berichten.<sup>45</sup> Sie setzten den Silylenolether **76** mit 2 Äquivalenten Propionaldehyd und katalytischen Mengen  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  um und erhielten den Ester **78** in 95% Ausbeute (Abb. 20). Hierbei reagierte der Silylenolether **76** in einer *Mukaiyama*-Aldolreaktion zu dem intermediär gebildeten Aldolprodukt **77**, welches mit einem weiteren Äquivalent Propionaldehyd in einer *Tishchenko*-Reduktion zu dem Ester **78** abreagierte. Die Aldolreaktion des (E)-Silylenolethers verlief dabei diastereoselektiv unter Bildung der 4,5-*anti*-Konfiguration im Aldolprodukt **77**, während die anschließende *Tishchenko*-Reduktion diastereoselektiv die 1,3-*anti*-Konfiguration im Ester **78** ergab. Sowohl die Aldolreaktion als auch die *Tishchenko*-Reduktion wurden dabei durch  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  katalysiert (Schema 21).



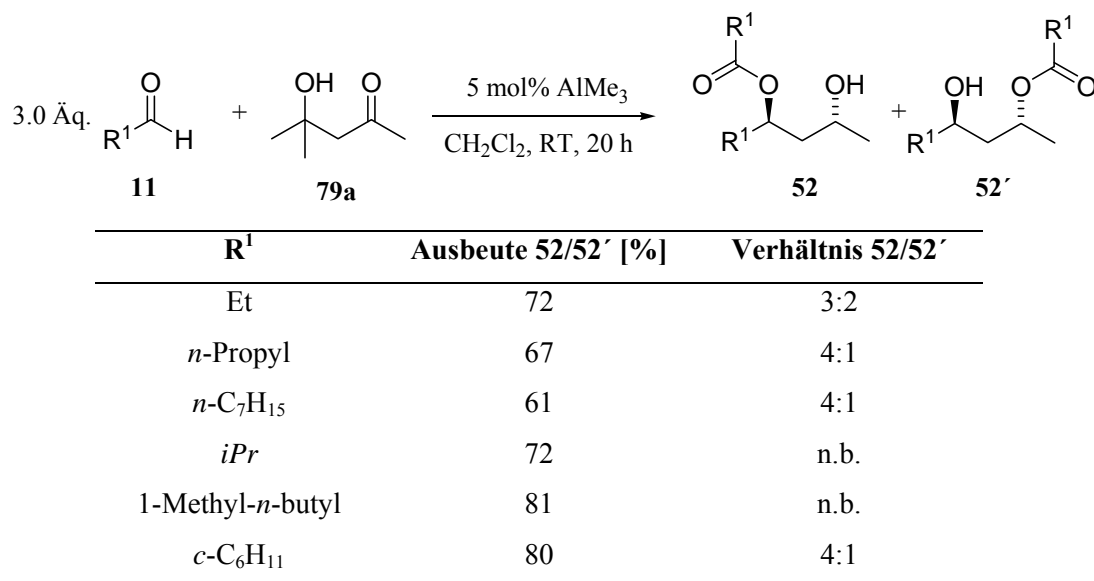
**Schema 21.** Mukaiyama-Aldol-Tishchenko-Reaktion nach *Delas* und *Moïse*.

*Nevalainen et al.* entwickelten Aldol-Tishchenko-Reaktionen unter Verwendung von Keton-Aldolprodukten als Enolatäquivalente, die auf dem gleichen Konzept beruhen wie die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit.<sup>46</sup> Die Grundidee basiert auf der bekannten thermodynamischen Instabilität von Keton-Aldolprodukten wie Diacetonalkohol (**79a**) (Schema 22). Im Gegensatz zu der Aldoladdition eines Ketons mit einem Aldehyd ist die Aldolreaktion zweier Ketone ein endergoner Prozess.<sup>47</sup>

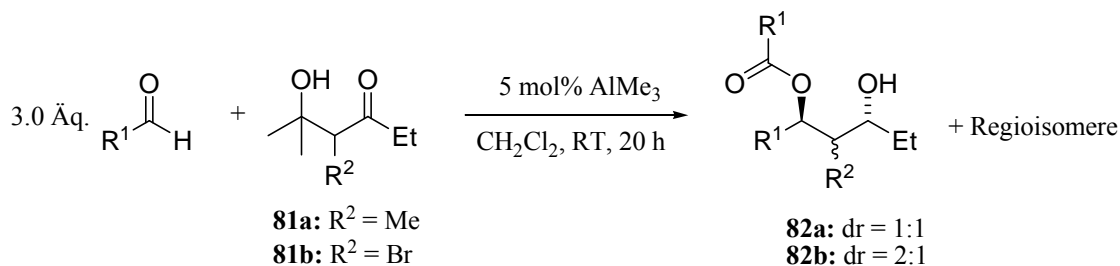


**Schema 22.** Die thermodynamische Instabilität von Diacetonalkohol (**79a**).

Der verwendete Katalysator Trimethylaluminium (5 mol%) initiierte eine Retro-Aldol-Reaktion von Diacetonalkohol unter Bildung eines Aluminiumenolates, das anschließend mit dem Aldehyd aldolisierte. Das intermediäre Aluminiumaldolat reagierte mit einem weiteren Aldehyd in einer *Tishchenko*-Reaktion zu 1,3-*anti*-Diolmonoestern **73**. Durch eine anschließende unselektive Acylgruppenwanderung wurden Gemische regioisomerer Ester **73/73'** in Ausbeuten zwischen 61% und 81% erhalten, die Regioisomerenverhältnisse lagen zwischen 3:2 und 4:1. Es wurden ausschließlich aliphatische Aldehyde in diesem Prozess eingesetzt (Tabelle 1).

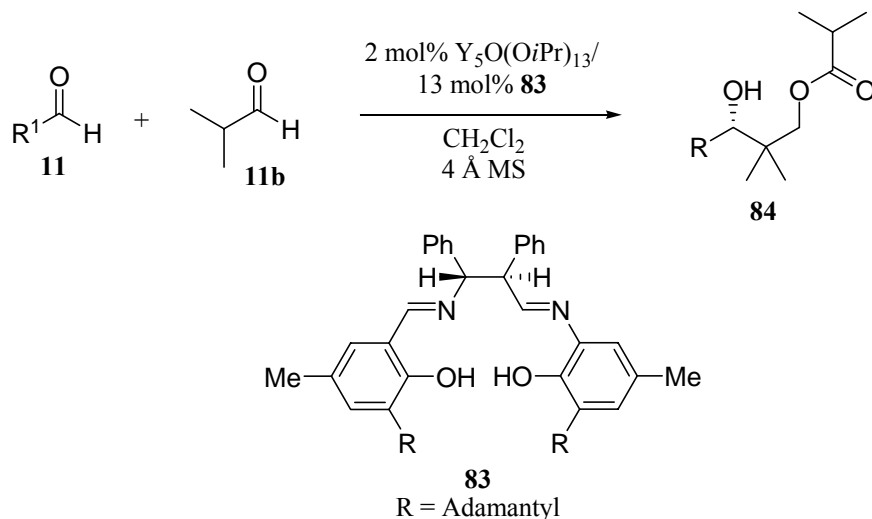
**Tabelle 1.** Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit Diacetonalkohol (**79a**) als Enolatäquivalent nach *Nevalainen et al.*

*Nevalainen et al.* untersuchten auch Keton-Aldole **81** mit einem zusätzlichen Substituenten (R<sub>2</sub> = Br; Me) in  $\alpha$ -Position als Substrate. Anders als unter den Bedingungen von *Morken* und *Mahrwald* erhielten sie die *Tishchenko*-Produkte **82** jedoch als Epimerengemische bezüglich der 2-Position (Schema 23).

**Schema 23.** Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit  $\alpha$ -substituierten Keton-Aldolen **74** nach *Nevalainen et al.*

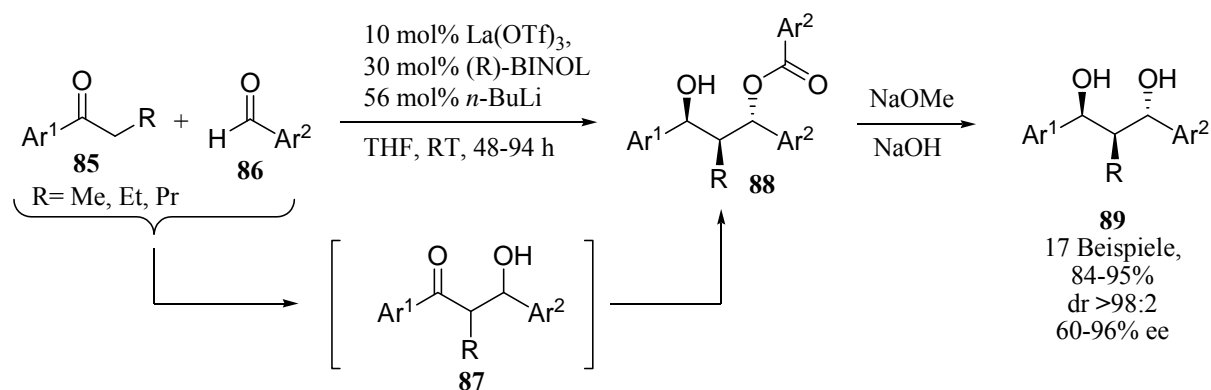
## 5.2 Katalytische, enantioselektive Aldol-*Tishchenko*-Reaktionen

Die erste katalytische, enantioselektive Aldol-*Tishchenko*-Reaktion beschrieben *Morken et al.* im Jahre 2001.<sup>48</sup> Unter Verwendung eines chiralen Yttrium-Salen-Komplexes wurde *Isobutyraldehyd* als Enoläquivalent mit einigen aromatischen Aldehyden in moderaten Ausbeuten und bis zu 74% ee zu den *Tishchenko*-Produkten **84** umgesetzt. Mit *Zimtaldehyd* als Akzeptor wurde lediglich ein geringer Enantiomerenüberschuss erzielt. Gegenwärtig ist dieses Verfahren noch auf insgesamt fünf Reaktionsbeispiele beschränkt (Tabelle 2). Im Verlauf dieser Reaktion wurde lediglich ein stereogenes Zentrum gebildet, was angesichts des Potenzials der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit bis zu 3 neuen Stereozentren in einem Schritt noch Raum für Verbesserungen lässt.

**Tabelle 2.** Katalytische, enantioselektive Aldol-*Tishchenko*-Reaktion nach *Morken et al.*

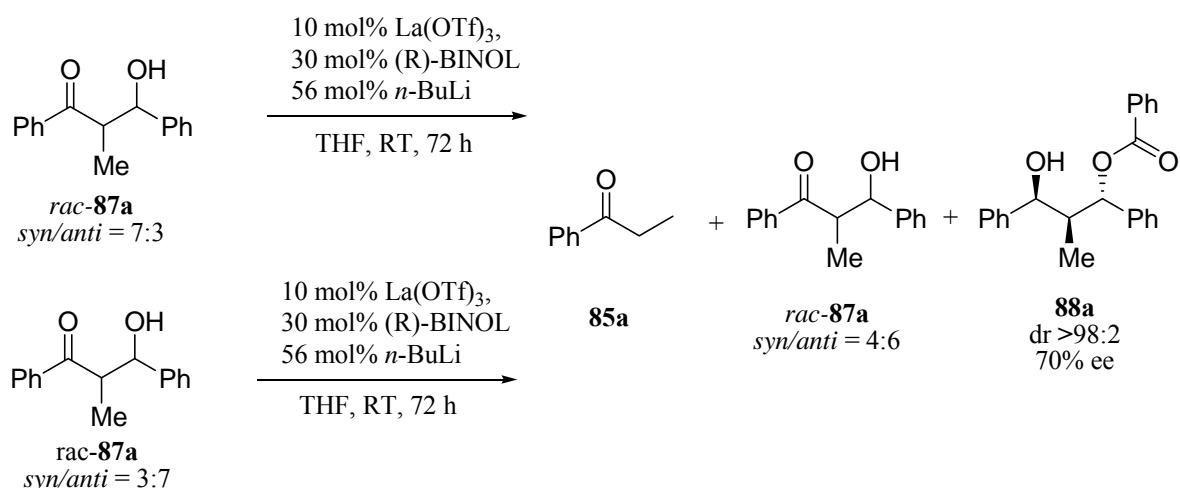
$R^1$	Ausbeute <b>84</b> [%]	ee [%]
Ph	70	74
4-Br-Ph	55	70
2-Naphthyl	50	64
4-MeO-Ph	21	72
(E)-CH=CHPh	50	10

In Anlehnung an ihre Arbeiten zur direkten, katalytischen und enantioselektiven Aldolreaktion<sup>30</sup> entwickelten *Shibasaki et al.* im Jahre 2004 einen sehr ähnlichen heterobimetallischen Katalysator präpariert aus  $La(OTf)_3$ ,  $n\text{-BuLi}$  und (R)-BINOL für die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen Arylalkylketonen **85** und aromatischen Aldehyden **86**. (Schema 24).<sup>49</sup> Nach Hydrolyse der *Tishchenko*-Produkte **88** konnten die Diole **89** in generell guten Ausbeuten mit guten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen isoliert werden. Wie in den beschriebenen diastereoselektiven Varianten von *Mahrwald*, *Morken* und *Woerpel* wurde auch hier ausschließlich das 1,2- und 1,3-*anti*-Isomer gebildet. Bei Versuchen zur Katalysatoroptimierung wurde festgestellt, dass das als Nebenprodukt isolierte intermediäre Aldolprodukt **87** keinerlei Diastereo- oder Enantiomerenüberschuss aufwies, auch wenn das *Tishchenko*-Produkt **88** aus der gleichen Reaktion als reines Diastereomer mit einem ee-Werte von 86% erhalten wurde.



**Schema 24.** Direkte, katalytische und enantioselective Aldol-*Tishchenko*-Reaktion nach *Sibasaki et al.*

Diese Beobachtung führte zu zwei Kontrollexperimenten. Zum Studium des Retro-Aldol-Verhaltens wurden Gemische von unabhängig synthetisierten, racemischen Aldolprodukten **87a** (*syn/anti* = 7:3 bzw. 3:7) unter typischen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 25). In beiden Fällen wurden identische Gemische erhalten bestehend aus Propiophenon (**85a**), racemischem Aldolprodukt **87a** (*syn:anti* = 4:6) und *Tishchenko*-Produkt **88a** mit 70% ee als einheitliches Diastereomer.

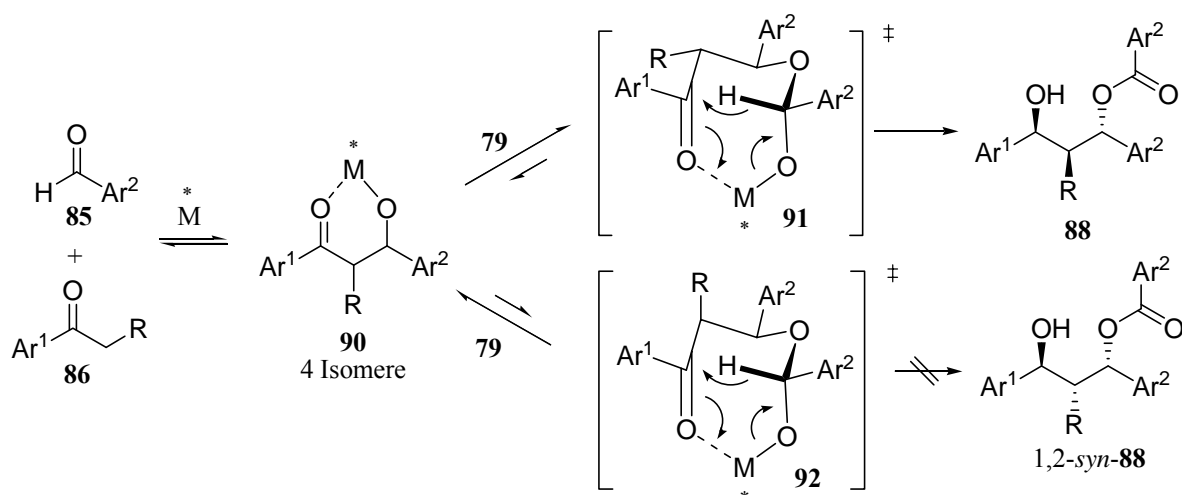


**Schema 25.** Kontrollexperimente zum stereochemischen Verlauf der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion nach *Shibasaki et al.*

Anhand dieser Ergebnisse schlossen die Autoren auf eine schnelle Retro-Aldol-Spaltung der Aldolprodukte **87a** und auf die essentielle Rolle der *Tishchenko*-Reduktion auf die stereochemische Kontrolle des Gesamtprozesses. Ihre Erklärung ist in Schema 26 wiedergegeben. Die basenkatalysierte Aldolreaktion zwischen Keton **85** und Aldehyd **86** verläuft unselektiv unter Bildung aller vier Stereoisomere des Aldolates **90**. Die Bildung der Halbacetalalkoxide verläuft reversibel und das *anti*-Isomer reagiert über den Übergangszustand **91** zum *Tishchenko*-Produkt **88**. Die entsprechende Reaktion des *syn*-Aldolates verläuft erheblich langsamer, da der Übergangszustand **92** durch die axiale Position



der Alkylgruppe gegenüber **91** destabilisiert ist. Somit kann einmal gebildetes *syn*-Aldolat über den Retro-Aldol-Weg zum *anti*-Aldolat isomerisieren, bevor es die *Tishchenko*-Reduktion durchläuft, und reagiert über den Übergangszustand **91** ab. Dieses Modell erklärt zwar die Diastereoselektivität des Prozesses, liefert jedoch keine Erklärung für die beobachteten unterschiedlichen Enantiomerenüberschüsse von *Tishchenko*-Produkt **88a** und Aldolprodukt **87a**.



**Schema 26.** Mechanistische Erklärung des stereochemischen Verlaufs der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion nach *Shibasaki et al.*

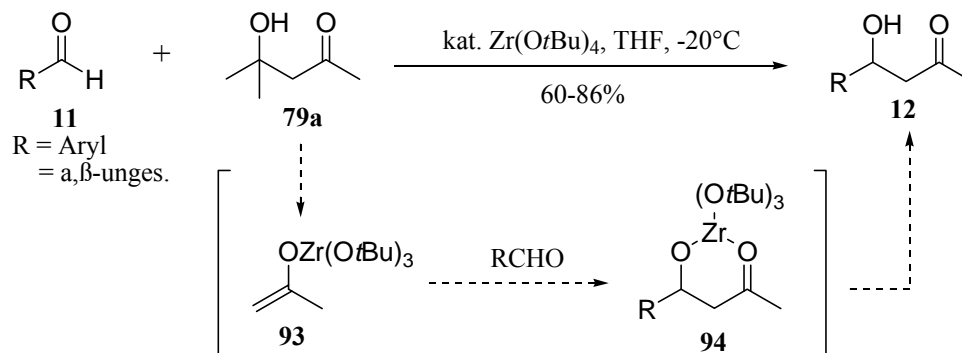
## HAUPTTEIL

## 1. Zielsetzung und Planung der Arbeit

In der zielgerichteten, modernen Syntheseplanung ist die Kontrolle der Stereochemie ein essentieller Aspekt. Die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse bietet neben enzymatischen Verfahren<sup>12</sup> und dem aufstrebenden Gebiet der Organokatalyse<sup>13</sup> die leistungsfähigste und ökonomischste Methode zum selektiven Aufbau von Stereozentren. In der großen Gruppe der Polyacetat-basierten Naturstoffe, deren Vertreter vielfältige biologische Aktivitäten zeigen, ist die 1,3-Diol-Einheit ein immer wiederkehrendes Strukturelement. Die wichtigste Synthesestrategie zum Aufbau derartiger Verbindungen besteht in einer stereokontrollierten Aldolreaktion, die zu einem  $\beta$ -Hydroxyketon führt, mit anschließender diastereoselektiver Reduktion zum 1,3-Diol in einem separaten Schritt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer katalytischen Aldol-*Tishchenko*-Reaktion als attraktive und effiziente Strategie zur direkten und stereoselektiven Synthese von 1,3-Diolstrukturen unter Aufbau zweier stereogener Zentren in einem Schritt.

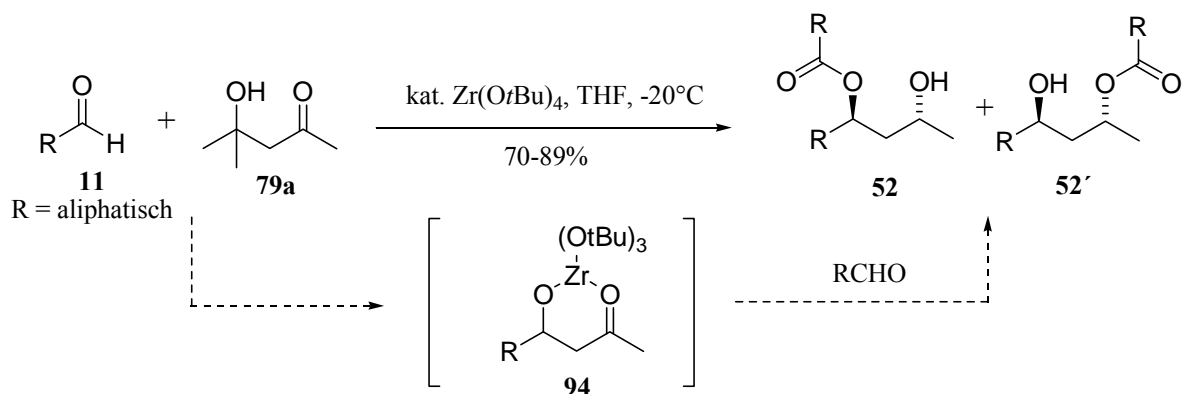
Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Keton-Aldolprodukte wie Diacetonalkohol (**79a**) aufgrund ihrer thermodynamischen Instabilität geeignete Substrate für die durch *Brønstedt*-Basen katalysierte in situ-Erzeugung von Metall-enolaten darstellen.<sup>50,51</sup> Als geeigneter Katalysator (10 mol%) wurde  $Zr(OtBu)_4$ <sup>52</sup> identifiziert. Auf diese Weise können in einer katalytischen Aldolreaktion Aldoladdukte **12** aus Aceton und verschiedenen aromatischen bzw.  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 27).



**Schema 27.**  $Zr(OtBu)_4$ -katalysierte Aldoladdition mit Diacetonalkohol als Enolatäquivalent.

Als plausibler Reaktionsmechanismus wird eine durch die *Brønstedt*-Base  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  initiierte Retro-Aldol-Spaltung des Diacetonalkohols unter Bildung eines Acetonenolats **93** angenommen, das durch den Aldehyd abgefangen wird und das Produkt-Aldolat **94** bildet. Dieses wird anschließend durch Diacetonalkohol protoniert, wodurch einerseits das Produkt-Aldol **12** freigesetzt und andererseits das Metall-Aldolat des Diacetonalkohols regeneriert wird. Letzteres kann nun wiederum durch Retro-Aldol-Spaltung das Acetonenolat bilden und den Katalysezyklus schließen.

Weiterhin wurde gezeigt, dass sich bei Einsatz aliphatischer Aldehyde in dieser Reaktion eine schnelle *Tishchenko*-Reduktion der intermediär gebildeten Aldolprodukte anschließt, die in einem Schritt in guten bis sehr guten Ausbeuten zu 1,3-Diolmonoestern **52** führt. Die Diastereoselektivität der *Tishchenko*-Reduktion beträgt dabei >97:3 zugunsten des *anti*-Isomers. Ein wesentlicher Nachteil der ursprünglichen Reaktionsbedingungen (10 mol%  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$ , THF,  $-20^\circ\text{C}$ ) war, dass vor allem bei Verwendung unverzweigter Aldehyde eine unselektive Acylgruppenwanderung eintrat, die zu Gemischen regioisomerer Ester **52/52'** führte (Regioisomerenverhältnis **52b/52b'** 1:1 im Falle von *n*-Heptanal) (Schema 28).

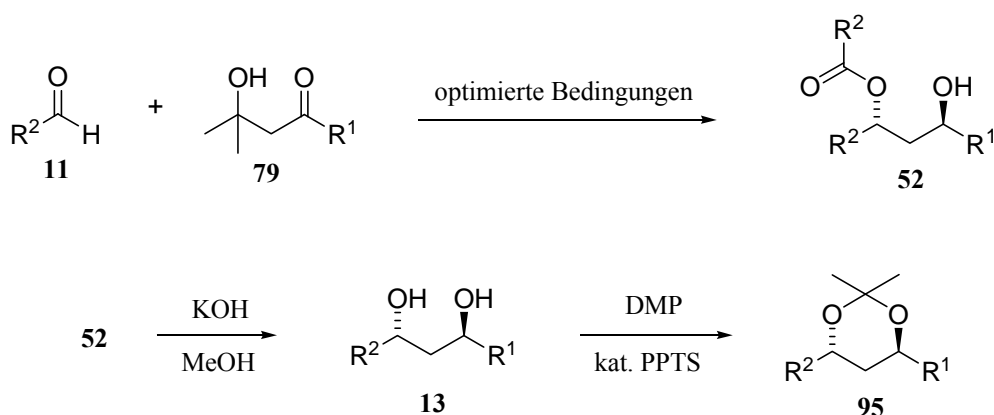


**Schema 28.**  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$ -katalysierte Aldol-*Tishchenko*-Reaktion.

Da die 1,3-*anti*-Diolmonoester **52** als einseitig geschützte 1,3-*anti*-Dirole aufgefasst werden können und somit erheblich wertvollere Synthesebausteine darstellen als die zugrunde liegenden Dirole, ist eine Unterdrückung der unerwünschten Acylgruppenwanderung erstrebenswert.

Ziel des ersten Teils der Arbeit war es daher, die Reaktionsbedingungen der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zu optimieren. Dazu sollten weitere Metallalkoxide auf ihre katalytische Aktivität in dieser Transformation untersucht werden. Desweiteren wurde der Einfluss von Parametern wie Lösungsmittel, Temperatur und die Variation der Alkoxid-Liganden am Metallzentrum auf die Regioselektivität und die Ausbeute der Reaktion bestimmt. Um die Anwendungsbreite der Reaktion zu vergrößern, sollten neben Diacetonalkohol weitere Keton-Aldolprodukte **79** synthetisiert und unter den optimierten Bedingungen mit verschiedenen

aliphatischen Aldehyden zur Synthese von 1,3-*anti*-Diolmonoestern **52** umgesetzt werden. Diese können dann leicht zu den entsprechenden 1,3-Diolen **13** hydrolysiert werden. Zur Sicherstellung ihrer relativen *anti*-Konfiguration sollten diese in die entsprechenden Acetonide **95** überführt werden, deren Analyse durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie entsprechend der Methode von *Rychnovsky*<sup>53</sup> eine zuverlässige Bestimmung der Konfiguration erlaubt (Schema 29).



**Schema 29.** Einsatz verschiedener Keton-Aldole **79** in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion; Bestimmung der relativen Konfiguration nach Hydrolyse und Überführung in die Acetonide **95**.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Untersuchungen zu einer asymmetrischen Variante der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion durchgeführt. Dazu sollte  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  und andere für diese Reaktion in Frage kommende Metallalkoxide mit chiralen Liganden modifiziert werden. Die große Mehrzahl der in asymmetrischen, metallkatalysierten Reaktionen eingesetzten Liganden lässt sich nach *Seebach*<sup>54</sup> drei Hauptgruppen zuordnen („chirale Hilfsstoffsysteme großer Anwendungsbreite“):

- 1) von Weinsäure abgeleitete Verbindungen (v.a.  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole (TADDOLe))
- 2) axial chirale Binaphthyl-derivate (v.a. BINOLe)
- 3) von Aminosäuren abgeleitete Verbindungen

Vertreter aller drei Gruppen wurden in der vorliegenden Arbeit als Liganden eingesetzt.

#### 1) TADDOLe:

Bereits in früheren Untersuchungen erwies sich das TADDOL<sup>54</sup> **96a** als vielversprechender chiraler Ligand für  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion (Abbildung 3).<sup>50</sup>

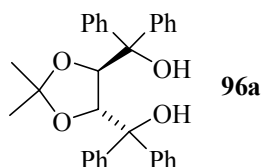


Abbildung 3. TADDOL-Ligand **96a**.

Detaillierte Untersuchungen zum Einfluss von Strukturvariationen im TADDOL-Gerüst (Aryl-Substitution, Acetalschützung und Ringgröße) auf die Enantioselectivität des Prozesses sollten durchgeführt werden. Ebenso sollte der Einfluss von Lösungsmitteln, Substitution der Substrate, Reaktionsdurchführung und Additiven wie Molekularsieb studiert werden. Die absolute Konfiguration der *Tishchenko*-Produkte **52** sollte bestimmt sowie eine Untersuchung möglicher nicht-linearer Effekte zwischen der Enantiomerenreinheit des Katalysators und dem Enantiomerenüberschuss des Produktes durchgeführt werden. Kontrollexperimente sollten Aufschluss über den stereochemischen Verlauf der Reaktion geben.

## 2) BINOLe und dessen Derivate:

Neben der kommerziell erhältlichen Stammverbindung BINOL **97a** sollten verschiedene 3,3'-disubstituierte BINOLe<sup>55</sup> **97** dargestellt und eingesetzt werden, da sie mit  $Zr(OtBu)_4$  monomere und damit potentiell hochaktive Zr-Komplexe bilden sollten, wie Arbeiten von *Kobayashi et al.*<sup>56</sup> eindrucksvoll zeigen. Die Darstellung dieser Liganden sollte in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren<sup>57</sup> erfolgen. Außerdem sollten Strukturanaloga **98** und **99** getestet werden, in denen eine oder beide OH-Gruppen des BINOLs **97a** durch Trifluormethylsulfonamidgruppen ausgetauscht sind, was zu einer erhöhten Acidität der Liganden und somit zu einer stärkeren Bindung zum Metall führen sollte. Zusätzlich wurden BINOL-Abkömmlinge wie VAPOL **100**, VANOL **101** und BIPHEN **102** als Liganden eingesetzt. (Abbildung 4). Ein Zirconium(IV)/VAPOL-Komplex wurde bereits erfolgreich in einer asymmetrischen, katalytischen *Mannich*-Reaktion verwendet.<sup>58</sup>

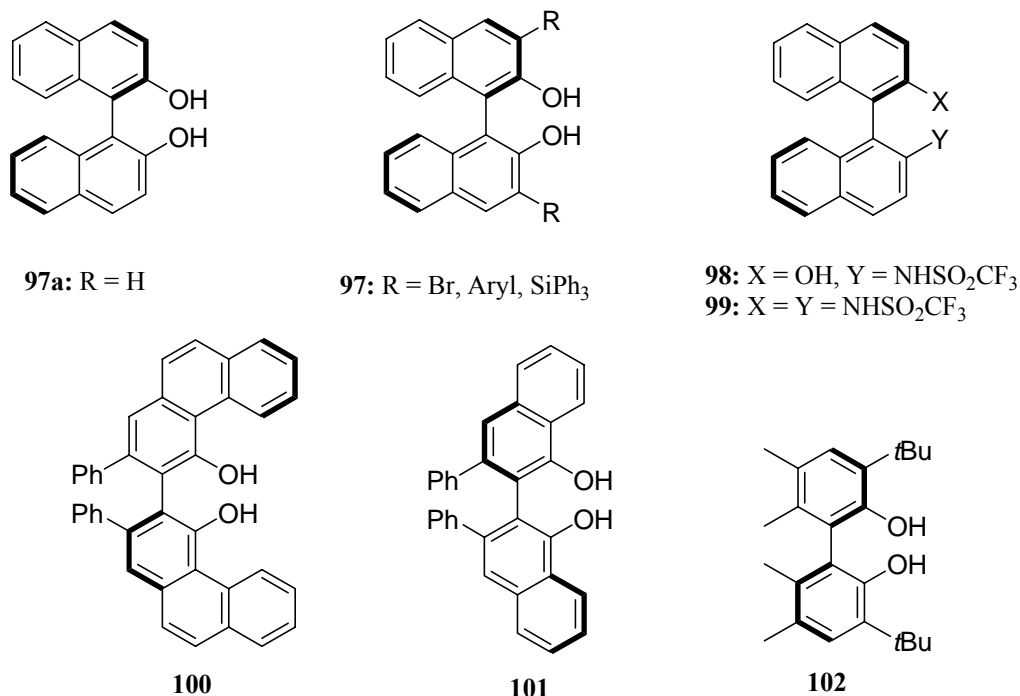


Abbildung 4. BINOLe und dessen Derivate

3) von Aminosäuren abgeleitete Liganden und verwandte Verbindungen:

Auch in dieser Klasse ist eine ganze Reihe für die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion interessanter Liganden literaturbekannt. Die von *Aratani et al.*<sup>59</sup> erstmals verwendeten *Schiff*-Basen **103** aus Aminoalkoholen und Salicylaldehyden ergeben mit Ti(IV)<sup>60</sup> und einer Reihe weiterer Übergangsmetalle stabile Komplexe, die sich als chirale Katalysatoren insbesondere in Carbonyladditionreaktionen bewährt haben. Ebenso interessant ist der von *Trost et al.* entwickelte Ligand **104**<sup>31a</sup> auf Diphenylprolinol-Basis, der für eine Zn-katalysierte, direkte asymmetrische Aldoladdition eingesetzt wurde, die ebenso wie die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mutmaßlich über ein chirales Enolat als Zwischenstufe verläuft. Strukturell ähnlich sind chirale N-Oxide wie **105**, die bisher allerdings nur wenige Anwendungen<sup>61d,62</sup> gefunden haben. Diese Ligandensysteme wurden als geeignete Ausgangspunkte angesehen, da ihre Strukturen vielfache Variationsmöglichkeiten erlauben (Abbildung 5).

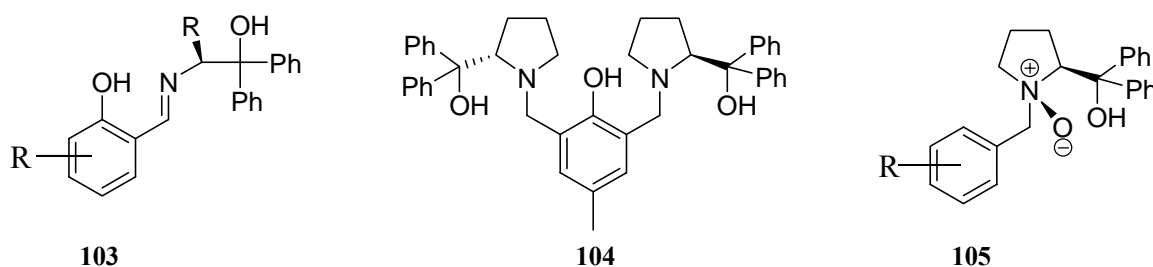
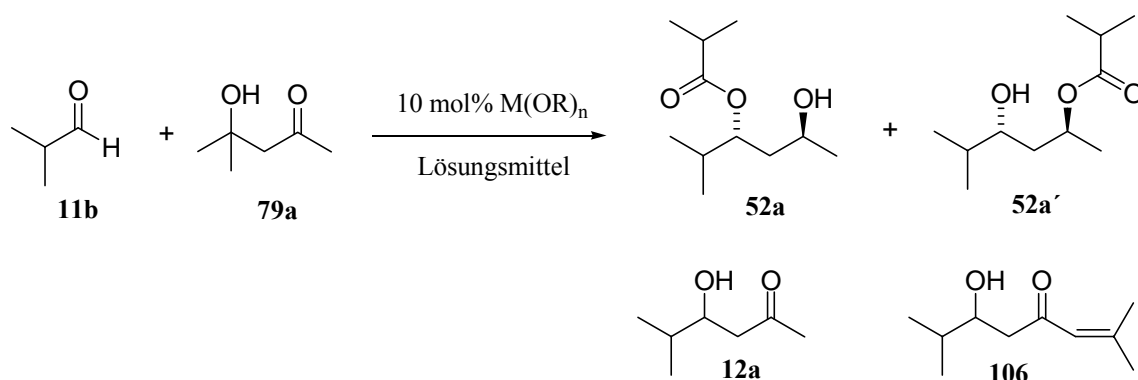


Abbildung 5. Von Aminosäuren abgeleitete Liganden.

## 2. Die Zirconiumalkoxid-katalysierte Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen

### 2.1 Einsatz verschiedener Metallalkoxide als Katalysatoren

Nachdem bereits Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> als geeigneter Katalysator der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen Diacetonalkohol und einigen aliphatischen Aldehyden bekannt war, wurde die katalytische Aktivität einer Reihe weiterer Metallalkoxide für diesen Prozess getestet. Als Modellreaktion wurde die Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* (**11b**) (3.0 Äq.) gewählt, um die verschiedenen Metallalkoxide bei einer Katalysatorladung von 10 mol% zu untersuchen (Tabelle 3). Der Einsatz von Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> in Dichlormethan bei 0°C lieferte die 1,3-*anti*-Diolmonoester nach einer Reaktionszeit von 2 h in 84% Ausbeute als 11:1-Gemisch der Regioisomeren (Zeile 1). Erwartungsgemäß katalysierte auch Hf(*Ot*Bu)<sub>4</sub> die Umsetzung, allerdings erhielt man das Produkt **52a/52a'** nur in 64% Ausbeute nach 17 h bei -20°C (Zeile 2). Im Gegensatz dazu zeigte Zr(*Oi*Pr)<sub>4</sub> nur geringe katalytische Aktivität, wobei **52a/52a'** in nur 5% Ausbeute isoliert wurde (Zeile 3). Die unterschiedlichen Reaktivitäten der beiden Zr-Alkoxide lassen sich höchstwahrscheinlich darauf zurückführen, dass Zr(*Oi*Pr)<sub>4</sub> zur Bildung von Oligomeren<sup>63</sup> in organischen Lösungsmitteln neigt, während Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> als tetraedrisches und hoch reaktives Monomer verliert.<sup>64</sup> In Gegenwart von Ti(*Oi*Pr)<sub>4</sub> oder Ti(*Ot*Bu)<sub>4</sub> konnte auch nach 24 h bei Raumtemperatur keine oder nur wenig Bildung von **52a/52a'** beobachtet werden, stattdessen wurden kleine Mengen des intermediären Aldolproduktes **12a** isoliert (Zeilen 4 und 5). Offensichtlich können Ti(IV)-Alkoxide aufgrund ihrer geringeren *Brønstedt*-Basizität und geringeren *Lewis*-Acidität verglichen mit Zr(IV)-Alkoxiden keine Retro-Aldol-Spaltung von Diacetonalkohol (**79a**) initiieren. Das späte Übergangsmetall Zn(II) zeigte ebenfalls nur geringe Aktivität, was sich durch die bekannte Stabilität von Zn-Aldolaten sowohl in enzymatischen als auch in chemischen Prozessen erklären lässt.<sup>31</sup> Y<sub>5</sub>O(*Oi*Pr)<sub>13</sub> (2 mol%) zeigte sich als sehr aktiver Katalysator und lieferte 1,3-*anti*-Diolmonoester **52a/52a'** (10:1-Gemisch) in 89% Ausbeute nach nur 1 h bei -20°C. In diesem speziellen Fall wurden jedoch 8% des *syn*-Diastereomers von **52a/52a'** zusätzlich isoliert (Zeile 6). Dementsprechend schied Y<sub>5</sub>O(*Oi*Pr)<sub>13</sub> als Alternative zu Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> aus. Alkalimetallalkoxide M*Ot*Bu (M = Li, Na, K) katalysierten zwar den Retro-Aldol-Prozess, ergaben aber nur geringe bis moderate Ausbeuten an Aldolprodukt **12a** (Zeilen 9-11) zusammen mit dem Adolkondensationsprodukt **106**. Lediglich Li*Ot*Bu lieferte Aldol-*Tishchenko*-Produkt **52a/52a'** in Spuren.

**Tabelle 3.** Einsatz verschiedener Metallalkoxide als Katalysatoren für die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* (**11b**).

Zeile	M(OR) <sub>n</sub> <sup>[f]</sup>	T [°C]	Lösungs- mittel	t [h]	Ausbeute <sup>[a,b]</sup>	Ausbeute <sup>[b]</sup>	Ausbeute <sup>[b]</sup>
					52a/52a' [%]	12a [%]	106 [%]
1	Zr(O <i>t</i> Bu) <sub>4</sub>	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	84 <sup>[d]</sup>		
2	Hf(O <i>t</i> Bu) <sub>4</sub>	-20	THF	17	64		
3	Zr(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	0	THF	24	5		
4	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	rt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	0	12	
5	Ti(O <i>t</i> Bu) <sub>4</sub>	rt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	5	14	
6	Y <sub>5</sub> O(O <i>i</i> Pr) <sub>13</sub> <sup>[e]</sup>	-20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	89 <sup>[c,e]</sup>		
7	Mg <i>n</i> Bu <sub>2</sub>	0	THF	2	68	12	
8	ZnEt <sub>2</sub>	0	THF	24	9	28	
9	LiO <i>t</i> Bu	0	THF	3	2	22	
10	NaO <i>t</i> Bu	0	THF	3	0	43	19
11	KO <i>t</i> Bu	0	THF	3	0	66	18

[a] Gesamtausbeute von **52a/52a'**, die als Gemisch isoliert wurden. Das Regioisomerenverhältnis wurde nicht bestimmt soweit nicht angegeben (Zeilen 1 und 6). [b] Isolierte Ausbeuten nach chromatographischer Reinigung. [c] 8% *syn*-**52a/52a'** wurde zusätzlich isoliert. [d] **52a/52a'** = 11:1. [e] **52a/52a'** = 10:1. [e] 2 mol% Y<sub>5</sub>O(O*i*Pr)<sub>13</sub> wurden eingesetzt. [f] Für ZnEt<sub>2</sub> und Mg*n*Bu<sub>2</sub> wird die Bildung von M(OR)<sub>2</sub> in situ durch Reaktion mit Diacetonalkohol angenommen.

Schließlich zeigte sich, dass auch Mg*n*Bu<sub>2</sub> die Modellreaktion katalysierte, wobei **52a/52a'** in 68% Ausbeute erhalten wurde. Hierbei wurden jedoch zusätzlich 12% des Aldolproduktes **12a** isoliert, was auf eine unvollständige *Tishchenko*-Reduktion in dieser Reaktion hindeutet. Somit zeigte sich Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> unter den untersuchten Metallalkoxiden als Katalysator der Wahl hinsichtlich Ausbeute und Selektivität in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion.



## 2.2 Optimierung des Lösungsmittels

Der Effekt des Lösungsmittels auf das Regioisomerenverhältnis und die Ausbeute mit Zr(*Or*Bu)<sub>4</sub> (10 mol%) als Katalysator wurde wiederum anhand der Modellreaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* (**11b**) (3.0Äq.) untersucht (Tabelle 4). Die Umsetzungen wurden bei 0°C und einer Reaktionszeit von 2 h durchgeführt. Dichlormethan wurde dabei als Lösungsmittel der Wahl identifiziert (84% Ausbeute, Regioisomerenverhältnis 11:1) (Zeile 1). Koordinierende Lösungsmittel wie Diethylether und Tetrahydrofuran ergaben vergleichbare Ausbeuten, jedoch mit geringeren Regioisomerenverhältnissen (Zeilen 2 und 3). Das gleiche galt für das nicht koordinierende Lösungsmittel Toluol (Zeile 4). Das polare aprotische Lösungsmittel DMF lieferte das Produkt **52a/52a'** mit einem sehr guten Regioisomerenverhältnis von 14:1, jedoch nur in moderater Ausbeute von 55% (Zeile 5). In Acetonitril als Lösungsmittel verlief die Acylgruppenwanderung offensichtlich sehr schnell, so dass man ein 1:1 Regioisomeregemisch in guter Ausbeute erhielt (Zeile 6). Chloroform erwies sich schließlich als ungeeignetes Lösungsmittel für diese Reaktion, was auf eine Deprotonierung des aciden Protons durch das stark basische Zr(*Or*Bu)<sub>4</sub> zurückzuführen ist. In dieser Reaktion wurden nur Spuren von Produkt **52a/52a'** durch Dünnschichtchromatographie (DC) nachgewiesen.

**Tabelle 4.** Optimierung des Lösungsmittels in der Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* (**11b**).

Zeile	Lösungsmittel	Ausbeute <sup>[a]</sup> <b>52a/52a'</b> [%]	Verhältnis <sup>[b]</sup> <b>52a/52a'</b>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	84	11:1
2	THF	84	5:1
3	Et <sub>2</sub> O	90	5:1
4	Toluol	87	6:1
5	DMF	55	14:1
6	MeCN	84	1:1
7	CHCl <sub>3</sub>	Spuren (DC)	-

[a] Gesamtausbeute von **52a/52a'**, die als Gemisch isoliert wurden. [b] Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR.

### 2.3 Einfluss der Reaktionstemperatur

Im nächsten Schritt wurde die Reaktionstemperatur in der bekannten Modellreaktion (Diacetonalkohol (**79a**), 3.0 Äq. *Isobutyraldehyd* (**11b**), 10 mol% Zr(*Or*Bu)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) schrittweise abgesenkt, wodurch eine Unterdrückung der unerwünschten Acylgruppenwanderung erhofft wurde, die zu Gemischen regioisomerer Ester **52a/52a'** führt (Tabelle 5). Verglichen mit dem ursprünglichen Experiment bei 0°C (2 h, 84% Ausbeute, Regioisomerenverhältnis 11:1) benötigte die Reaktion bei -20°C 4 h bis zum vollständigen Umsatz und lieferte das Produkt **52a/52a'** in vergleichbarer Ausbeute mit ähnlichem Regioisomerenverhältnis (Zeile 2). Bemerkenswerterweise lief die Reaktion auch noch bei -50°C ab, die Reaktionsgeschwindigkeit war allerdings so gering, dass auch nach 24 h nur 55% Produkt **52a/52a'** erhalten wurden. Das Regioisomerenverhältnis verbesserte sich dabei auf 16:1 (Zeile 3). Eine weitere Absenkung der Reaktionstemperatur auf -65°C und -78°C resultierte in sehr stark verlangsamten Reaktionen und vernachlässigbaren Ausbeuten (5% bzw. 0%) (Zeilen 4 und 5). Dies deutet auf eine sehr langsame Retro-Aldol-Spaltung bei diesen niedrigen Temperaturen hin. Insgesamt wurden die besten Ergebnisse bei einer Reaktionstemperatur von 0°C und kurzer Reaktionszeit (2 h) erhalten.

**Tabelle 5.** Optimierung der Reaktionstemperatur in der Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd*.

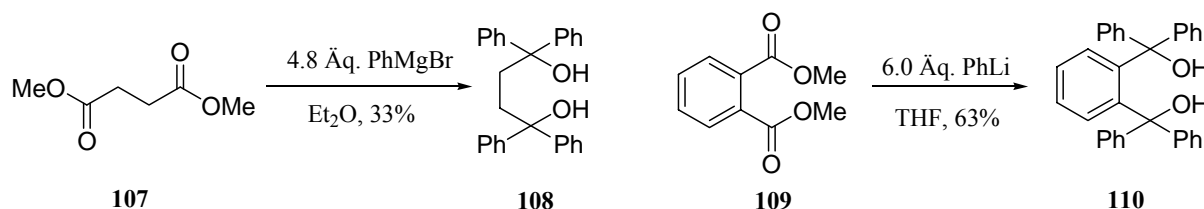
Zeile	T [°C]	t [h]	Ausbeute <b>52a/52a'</b> [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis <b>52a/52a'</b> <sup>[b]</sup>
1	0	2	84	11:1
2	-20	4	87	10:1
3	-50	24	55	16:1
4	-65	40	5	-
5	-78	24	0	-

[a] Gesamtausbeute von **3a/3a'**, die als Gemisch isoliert wurden. [b] Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR.

### 2.4 Optimierung der Alkoxid-Liganden

In früheren Untersuchungen<sup>50</sup> wurde das TADDOL **96a** (Tabelle 6) als chiraler Ligand für Zr(*Or*Bu)<sub>4</sub> zur Entwicklung einer enantioselektiven Variante der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

eingesetzt. Mit dem chiralen Zr-TADDOLat als Katalysator wurden bei guten Ausbeuten sehr viel bessere Regioisomerenverhältnisse erhalten als in den Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>-katalysierten Reaktionen. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass das Zr-TADDOLat eine geringere *Lewis*-Acidität aufweist als Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> und somit die Acylgruppenwanderung unterdrückt wird. Von diesen Ergebnissen inspiriert wurden die achiralen, sterisch anspruchsvollen Diole **108** und **110** dargestellt, um ihren Effekt auf die Regioselektivität der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zu untersuchen, da sie eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem TADDOL **96a** aufweisen. Beide Diole sind leicht aus günstigen Ausgangsverbindungen zugänglich. Diol **108**<sup>65</sup> wurde durch *Grignard*-Addition von Phenylmagnesiumbromid an Bernsteinsäuredimethylester **107** in 33% Ausbeute erhalten, während Diol **110**<sup>66</sup> durch Umsetzung von Phenyllithium mit Phthalsäuredimethylester **109** in 63% Ausbeute dargestellt wurde (Schema 30).



**Schema 30.** Darstellung der Diole **108** und **110**.

Frühere Untersuchungen<sup>50,51</sup> haben ebenfalls gezeigt, dass die Geschwindigkeit der Acylgruppenwanderung von dem sterischen Anspruch der Acylgruppen abhängt. Dabei werden unverzweigte, geradkettige Acylgruppen schneller übertragen als  $\alpha$ -verzweigte. Dementsprechend wurden *Isobutyraldehyd* (**11b**) als repräsentativer  $\alpha$ -verzweigter Aldehyd und *n*-Heptanal (**11c**) als repräsentativer geradkettiger Aldehyd gewählt, um sie unter Verwendung der Diole **108** und **110** sowie des kommerziell erhältlichen 1,2-Benzoldimethanols **111** als Liganden in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit Diacetonalkohol (**79a**) umzusetzen. Um das Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> mit dem jeweiligen Liganden zu modifizieren, wurde eine Lösung des Diols in Dichlormethan mit Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> versetzt (jeweils 10 mol%) und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dieses Verfahren zur in situ-Präparation eines Katalysators aus Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> und einem Diol wurde bereits vielfach beschrieben und vor allem in der asymmetrischen Katalyse erfolgreich angewendet.<sup>52</sup> Diese Lösung wurde dann als Katalysatorlösung eingesetzt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit den Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>-katalysierten Reaktionen verglichen (Tabelle 6).

Wie bereits beschrieben lieferte die Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>-katalysierte Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* (**11b**) das *Tishchenko*-Produkt **52a/52a'** in 84% Ausbeute als 11:1-Regioisomergemisch, wogegen *n*-Heptanal (**11c**) das entsprechende

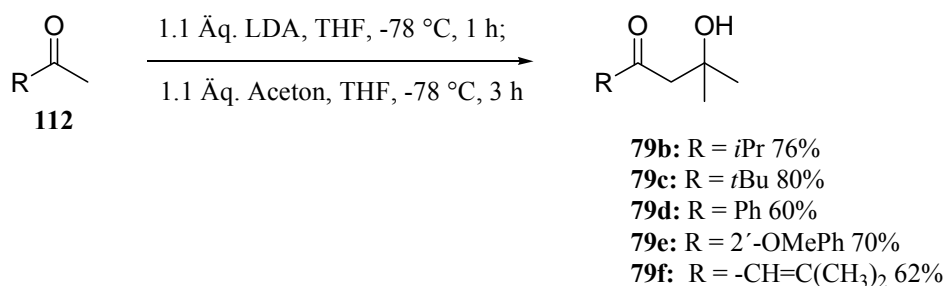


und Diol **108** seine Ursache in der größeren konformativen Flexibilität von **108** verglichen mit dem TADDOL **96a**. Um dem zu begegnen wurde der Einfluss des konformativ starren Diols **110** als Ligand in der gleichen Weise wie für **108** untersucht. Tatsächlich erhielt man dabei mit *Isobutyraldehyd* (**11b**) Produkt **52a/52a'** in guter Ausbeute von 79% und einem exzellenten Regioisomerenverhältnis von 20:1 (Zeile 6). In der schwierigeren Umsetzung mit *n*-Heptanal (**11c**) lieferte der modifizierte Katalysator **52b/52b'** in 91% Ausbeute bei verbesserter Regioselektivität von 5:1 (Zeile 7). Offensichtlich zeigte der Katalysator, präpariert aus Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> und Diol **108**, die gleiche hohe Reaktivität wie Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>, unterdrückte aber die Acylgruppenwanderung fast vollständig für  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde und zu einem großen Teil für geradkettige Aldehyde.

Somit konnte ein optimiertes Verfahren für die Zirconiumalkoxid-katalysierte Aldol-*Tishchenko*-Reaktion entwickelt werden, welches den Einsatz des Komplexes aus Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> und Ligand **110** als Katalysator in Dichlormethan als Lösungsmittel bei 0°C vorsieht. Dieses optimierte Verfahren wurde nachfolgend auf Reaktionen zwischen verschiedenen Keton-Aldolen **79** und verschiedenen Aldehyden angewendet.

## 2.5 Synthesen der Keton-Aldole **79b-79f**

Die Keton-Aldole **79b-79f** wurden durch Enolisierung der entsprechenden Methylketone **112** Pinakolon, *Isopropylmethylketon*, Acetophenon, (2'-Methoxy)acetophenon und Mesityloxid mit LDA bei -78°C und anschließender Aldolreaktion mit Aceton (THF, -78°C, 3h) dargestellt. Man erhielt die entsprechenden Keton-Aldole **79b-79f** in Ausbeuten zwischen 60% und 80% (Schema 31).

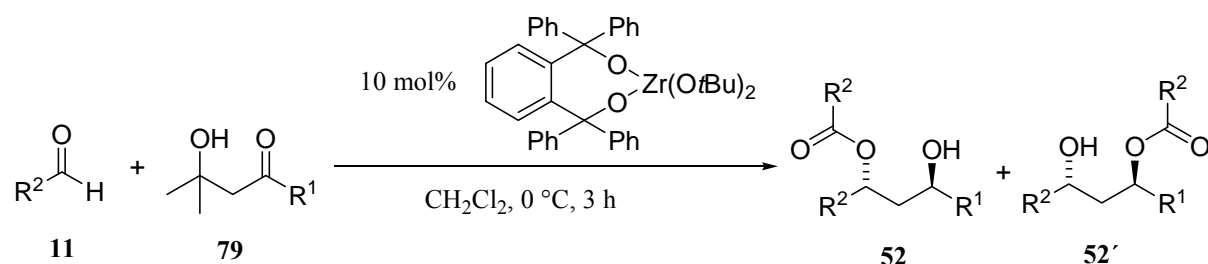


**Schema 31.** Darstellung der Keton-Aldole **79b-79f**.

## 2.6 Anwendungsbreite der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zur Synthese von 1,3-*anti*-Diolmonoestern **52/52'**.

Die Keton-Aldole **79** wurden unter den oben beschriebenen optimierten Reaktionsbedingungen mit verschiedenen aliphatischen Aldehyden **11** (3.0 Äq) zur Synthese von 1,3-*anti*-Diolmonoestern **52/52'** umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. In Spalte 4 der Tabelle sind zum Vergleich die Ausbeuten und Regioisomerenverhältnisse für Reaktionen mit Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> als Katalysator angegeben (Reaktionsbedingungen: 3.0 Äq Aldehyd, 10 mol% Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 3 h).

Unter den optimierten Bedingungen wurden generell gute bis sehr gute Ausbeuten im Bereich zwischen 70 und 91% erzielt. Dabei konnten geradkettige Aldehyde wie *n*-Heptanal und 3-Methylbutyraldehyd ebenso wie  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde (*Isobutyraldehyd*, 2-Ethylbutyraldehyd) und cyclische Aldehyde (*Cyclohexancarbaldehyd*, *Cyclopropancarbaldehyd*) erfolgreich eingesetzt werden. Obwohl frühere Untersuchungen<sup>50,51</sup> gezeigt hatten, dass Benzaldehyd in der Reaktion mit Diacetonalkohol (**79a**) nicht als Hydrid-Donor fungierte und die Reaktion auf der Stufe des Aldolproduktes stehenblieb, konnte Benzaldehyd (**11g**) mit dem Pinakolon-Aceton-Aldol **79c** in guter Ausbeute (86%) zum entsprechenden *Tishchenko*-Produkt **52i** umgesetzt werden (Zeile 9). Die Reaktion zwischen Keton-Aldol **79b** und *Isobutyraldehyd* (**11b**) wurde mit Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> anstelle des modifizierten Katalysators durchgeführt, da sich das *Tishchenko*-Produkt **52f** von einem C<sub>2</sub>-symmetrischen Diol ableitet und somit kein Fall von Regioisomerie vorliegen kann. In diesem Fall erhielt man das Produkt **52f** in sehr guter Ausbeute von 94% (Zeile 6). Auch unter den optimierten Bedingungen war das Ausmaß der Acylgruppenwanderung eindeutig vom sterischen Anspruch der Acylgruppe abhängig. Bei  $\alpha$ -verzweigten und cyclischen Acylgruppen war der Umesterungsprozess langsam und in den meisten Fällen wurden sehr gute Regioisomerenverhältnisse von 20:1 erhalten (Zeilen 1, 3, 4, 5, 9, 10, 11). Wurde *n*-Heptanal eingesetzt war die Acylgruppenwanderung schneller und man erhielt Regioisomerenverhältnisse zwischen 5:1 und 15:1 (Zeilen 2, 12, 14). Ein Vergleich mit den Ergebnissen der Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>-katalysierten Reaktionen belegt eindeutig die Unterdrückung der Acylgruppenwanderung in allen Fällen, in denen nicht auch schon unter nicht-optimierten Bedingungen ein Regioisomerenverhältnis von 20:1 erreicht wurde. Allerdings sind die Ausbeuten unter Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>-Katalyse vor allem bei Verwendung des Pinakolon-Aceton-Aldols **79c** etwas höher (Zeilen 9, 11, 12, 13).

**Tabelle 7:** Anwendungsbreite der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zur Synthese von 1,3-*anti*-Diolmonoestern **52/52'**.

Zeile	R <sup>1</sup> (79)	R <sup>2</sup> (11)	Produkt	Kat. <sup>[a]</sup>	Ausbeute <sup>[b]</sup>	Verhältnis
				Zr(OtBu) <sub>4</sub>	52/52' [%]	52/52' <sup>[c]</sup>
1	Me ( <b>79a</b> )	<i>i</i> Pr ( <b>11b</b> )	<b>52a</b>	84 (11:1)	79	20:1
2	Me ( <b>79a</b> )	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ( <b>11c</b> )	<b>52b</b>	72 (1:1)	91	5:1
3	Me ( <b>79a</b> )	2-methylpropyl ( <b>11d</b> )	<b>52c</b>	68 (20:1)	87	20:1
4	Me ( <b>79a</b> )	1-ethylpropyl ( <b>11e</b> )	<b>52d</b>		72	20:1
5	Me ( <b>79a</b> )	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>11f</b> )	<b>52e</b>		86	20:1
6	<i>i</i> Pr ( <b>79b</b> )	<i>i</i> Pr ( <b>11b</b> )	<b>52f</b>	94		-
7	<i>i</i> Pr ( <b>79b</b> )	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ( <b>11c</b> )	<b>52g</b>	88 (1:1)	86	5:1
8	<i>t</i> Bu ( <b>79c</b> )	<i>i</i> Pr ( <b>11b</b> )	<b>52h</b>		84	7:1
9	<i>t</i> Bu ( <b>79c</b> )	Ph ( <b>11g</b> )	<b>52i</b>	90 (2:1)	86	20:1
10	<i>t</i> Bu ( <b>79c</b> )	1-ethylpropyl ( <b>11e</b> )	<b>52j</b>	86 (20:1)	86	20:1
11	<i>t</i> Bu ( <b>79c</b> )	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>11f</b> )	<b>52k</b>	96 (13:1)	75	20:1
12	<i>t</i> Bu ( <b>79c</b> )	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ( <b>11c</b> )	<b>52l</b>	96 (1:1)	88	15:1
13	<i>t</i> Bu ( <b>79c</b> )	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ( <b>11h</b> )	<b>52m</b>	92 (2:1)	70	13:1
14	Ph ( <b>79d</b> )	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ( <b>11c</b> )	<b>52n</b>	91 (3:1)	79	10:1
15	Ph ( <b>79d</b> )	<i>i</i> Pr ( <b>11b</b> )	<b>52o</b>	82 (7:1)	75	14:1
16	2'-MeOPh ( <b>79e</b> )	<i>i</i> Pr ( <b>11b</b> )	<b>52p</b>	90 (5:1)	90	12:1
17	2'-MeOPh ( <b>79e</b> )	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ( <b>11c</b> )	<b>52q</b>		89	12:1
18	-C=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>79f</b> )	<i>i</i> Pr ( <b>11b</b> )	<b>52r</b>	28 <sup>[d]</sup>		-

[a] Ausbeute der Zr(OtBu)<sub>4</sub>-katalysierten Reaktion mit Regioisomerenverhältnis in Klammern zum Vergleich.

[b] Gesamtausbeute von **52/52'**, die als Gemisch isoliert wurden, außer in den Zeilen 9, 13, 14, 15, 16 und 17, in diesen Fällen konnten die Regioisomeren säulenchromatographisch getrennt werden. [c] Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR, außer in den Zeilen 9, 13, 14, 15, 16 und 17, in diesen Fällen konnten die Regioisomeren säulenchromatographisch getrennt werden. [d] **52r** wurde zusammen mit dem intermediären Aldolprodukt **113** (28%) als Gemisch isoliert und durch <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert.

In den meisten Fällen konnten die Regioisomeren **52/52'** nicht säulenchromatographisch getrennt werden und wurden als Gemische erhalten. Ausnahmen bildeten vor allem die *Tishchenko*-Produkte mit R<sup>1</sup> = Ph oder 2'-MeOPh.

Lediglich das von Mesityloxid abgeleitete Keton-Aldol **79f** konnte nicht zufriedenstellend mit *Isobutyraldehyd* (**11b**) umgesetzt werden, das *Tishchenko*-Produkt **52r** wurde in diesem Fall

in nur 28% Ausbeute als Gemisch mit ebenfalls 28% des entsprechenden intermediären Aldolproduktes **113** isoliert. Offenbar blieb der Prozess der *Tishchenko*-Reduktion unter Verwendung des Substrates **79f** unvollständig. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit führte in diesem Fall nicht zu einem besseren Ergebnis.

## 2.7 Diskussion der spektroskopischen Daten der 1,3-*anti*-Diolmonoester **52a/52a'** und **52o**.

Die spektroskopischen Daten der 1,3-*anti*-Diolmonoester **52a/52a'** und **52o** werden hier beispielhaft für diese Verbindungsklasse besprochen.

Die charakteristischen Signale der *Tishchenko*-Produkte **52** im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 6) sind die der Wasserstoffatome an den beiden Carbinolzentren. Für **52a** finden sich diese bei  $\delta = 4.88$  und  $3.58$  mit der relativen Intensität Eins. Das weiter tieffeldverschobene Signal bei  $\delta = 4.88$  erscheint als Dublett vom Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten  $J = 8.5$  Hz,  $J = 5.5$  Hz und  $J = 3.0$  Hz und ist 4-H zuzuordnen, das der Estergruppe mit dem stärkeren elektronenziehenden Effekt verglichen mit der Hydroxyfunktion benachbart ist.

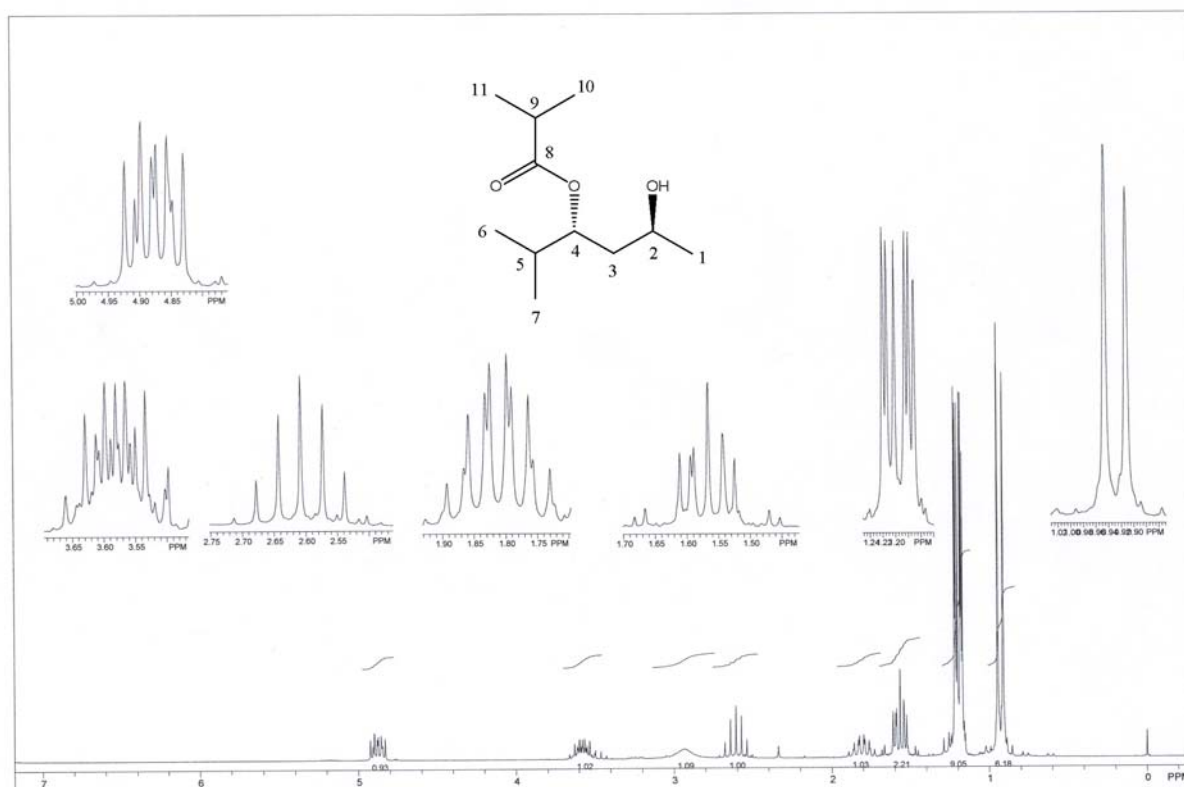
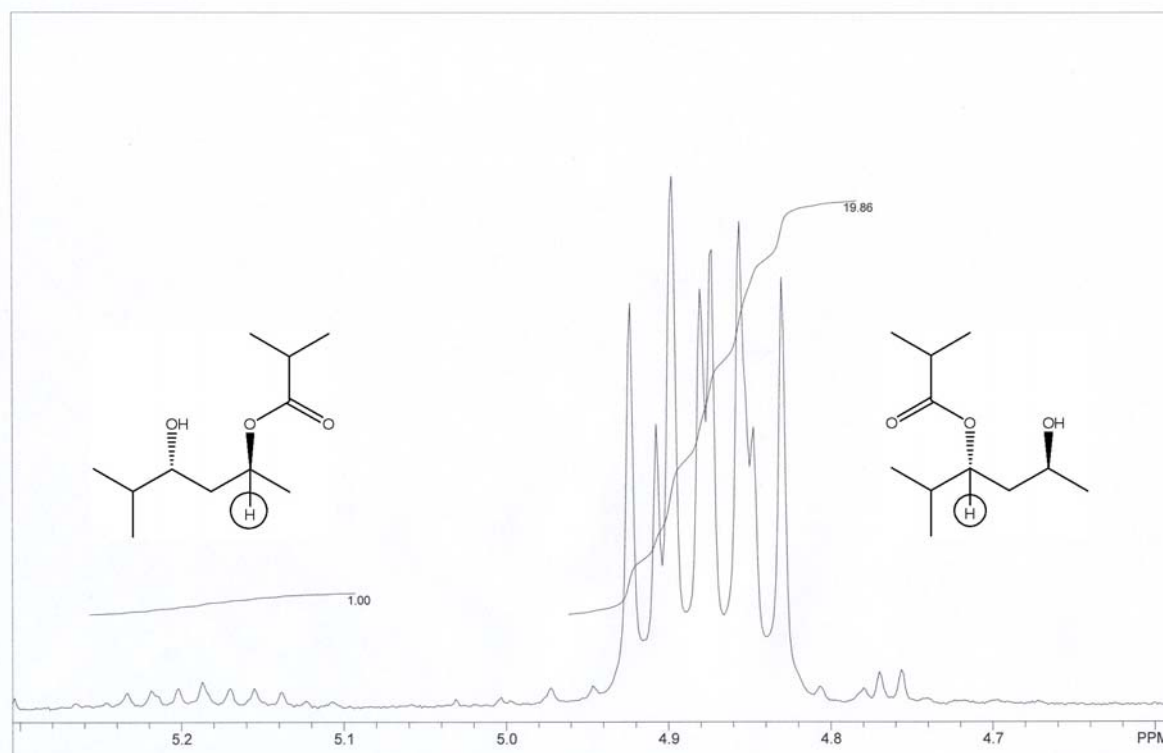


Abbildung 6. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der 1,3-*anti*-Diolmonoester **52a/52a'**.





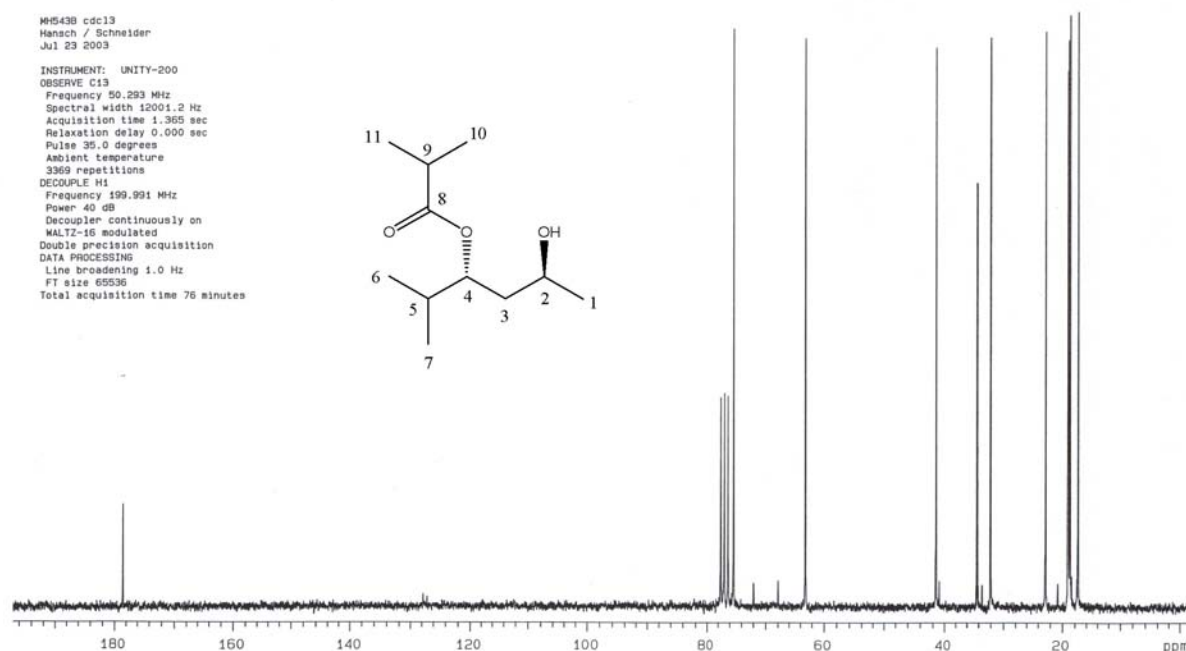
**Abbildung 7.** Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses der 1,3-*anti*-Diolmonoester **52a/52a'**.

Entsprechend resoniert das Carbinolproton 2-H als nicht aufgelöstes, zentriertes Multipllett bei  $\delta = 3.58$ . Die Hydroxygruppe verursacht ein breites Singulett bei  $\delta = 2.93$ . Bei  $\delta = 2.61$  erscheint das Signal des 9-H der *Isopropylester*funktion als Septett mit  $J = 7.0$  Hz. Diese Kopplungskonstante findet sich bei allen drei Dubletts bei  $\delta = 1.18, 1.19$  und  $1.20$  wieder, von denen zwei den diastereotopen Methylgruppen 10-H<sub>3</sub> und 11-H<sub>3</sub> des *Isopropylesters* zuzuordnen sind. Das dritte Dublett dieser Gruppe wird von 1-H<sub>3</sub> verursacht. Weiter im Hochfeld aufgrund des fehlenden elektronenziehenden Effektes der Esterfunktion finden sich die diastereotopen Methylgruppen 6-H<sub>3</sub> und 7-H<sub>3</sub> der zweiten *Isopropyl*gruppe, die zufällig isochron sind und ebenfalls als Dublett mit  $J = 7.0$  Hz bei  $\delta = 0.93$  resonieren. Das benachbarte 5-H verursacht aufgrund der zusätzlichen vicinalen Kopplung mit 4-H ein Signal als nicht aufgelöstes zentriertes Multipllett bei  $\delta = 1.81$ . Die Signale der diastereotopen Methylenprotonen 3-H<sub>2</sub> bei  $\delta = 1.81$  lassen sich als AB-Teil eines ABMX-Systems verstehen, die durch die sehr ähnlichen chemischen Verschiebungen einen deutlichen Dacheffekt aufweisen. Eine Interpretation im Sinne eines Spektrums erster Ordnung ist hier nicht möglich.

Im Falle der Verbindungen **52a/52a'** konnten die Regioisomeren nicht säulenchromatographisch getrennt werden und wurden als Gemisch isoliert. Die Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses erfolgte durch Integration der Signale der Carbinolprotonen 4-H der Isomeren (Abbildung 5). Das entsprechende Signal des Regioisomers **52a'** erscheint

etwas weiter tieffeldverschoben als zentriertes Multipllett. Die Integration ergab ein Regioisomerenverhältnis von 20:1.

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **52a/52a'** (Abbildung 7) resoniert der Carbonylkohlenstoff der Esterfunktion von **52a** charakteristisch bei  $\delta = 178.6$  ppm. Weiterhin sind die Signale der Carbinol-Kohlenstoffatome charakteristisch: Das an die stärker elektronenziehende Estergruppe gebundene C-4 verursacht ein Signal bei  $\delta = 75.49$  ppm, während C-2 tieffeldverschoben bei  $\delta = 63.25$  resoniert. Dazwischen bei  $\delta = 72.03$  und  $68.02$  befinden sich die entsprechenden Signale des Regioisomers **52a'**, eine gemittelte Integration dieser vier Signale ergab ebenfalls ein Regioisomerenverhältnis von etwa 20:1. Dies stand im Einklang mit der Integration des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums. Die Integration von <sup>13</sup>C-NMR-Signalen ist jedoch prinzipiell nicht exakt. Der Methylenkohlenstoff C-3 resoniert bei  $\delta = 41.61$ , während die tertiären Kohlenstoffe der *Isopropylgruppen* C-5 und C-9 die Signale bei  $\delta = 34.39$  und  $32.16$  erzeugen. Die Methylkohlenstoffe der beiden *Isopropylgruppen* resonieren bei  $\delta = 17.61, 18.87, 19.14$  und  $19.23$ , während das Signal des Methylkohlenstoffes C-1 etwas weiter im Tieffeld bei  $\delta = 22.91$  zu finden ist.



**Abbildung 8.** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der 1,3-*anti*-Diolmonoester **52a/52a'**.

Das IR-Spektrum von **52a/52a'** zeigt eine breite Bande bei  $3452\text{ cm}^{-1}$ , die der OH-Valenzschwingung zuzuordnen ist. CH-Valenzschwingungen sind für Banden bei  $2969, 2936$  und  $2878\text{ cm}^{-1}$  verantwortlich.

Charakteristisch ist die starke Bande der C=O-Valenzschwingung der Estergruppe bei  $1731\text{ cm}^{-1}$ . Den Banden bei  $1463$  und  $1377\text{ cm}^{-1}$  lassen sich Deformationsschwingungen der CH<sub>3</sub>-

und CH<sub>2</sub>-Gruppen zuordnen. Bei 1202 und 1163 cm<sup>-1</sup> erscheinen schließlich Banden von C-O-Valenzschwingungen.

Das DCI-Massenspektrum zeigt als Basispeak bei  $m/z = 220$  das typische NH<sub>3</sub>-Addukt [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], bei  $m/z = 203$  ist der Peak des protonierten Moleküls [M+H<sup>+</sup>] mit einer relativen Intensität von 13% zu sehen. Peaks geringer Intensität bei  $m/z = 237$  und 422 sind dem Addukt [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] bzw. dem Dimer [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] zuzuordnen. Eine Fragmentierung des Moleküls wurde nicht beobachtet.

Die spektroskopischen Daten für das aus der Reaktion zwischen dem Benzophenon-Acetonaldol **79d** und *Isobutyraldehyd* hervorgegangene *Tishchenko*-Produkt **52o** werden im Vergleich zu **52a** diskutiert. Im Unterschied zu **52a/52a'** konnten hier die Regioisomere säulenchromatographisch getrennt werden und man erhielt den 1,3-*anti*-Diolmonoester **52o** einheitlich.

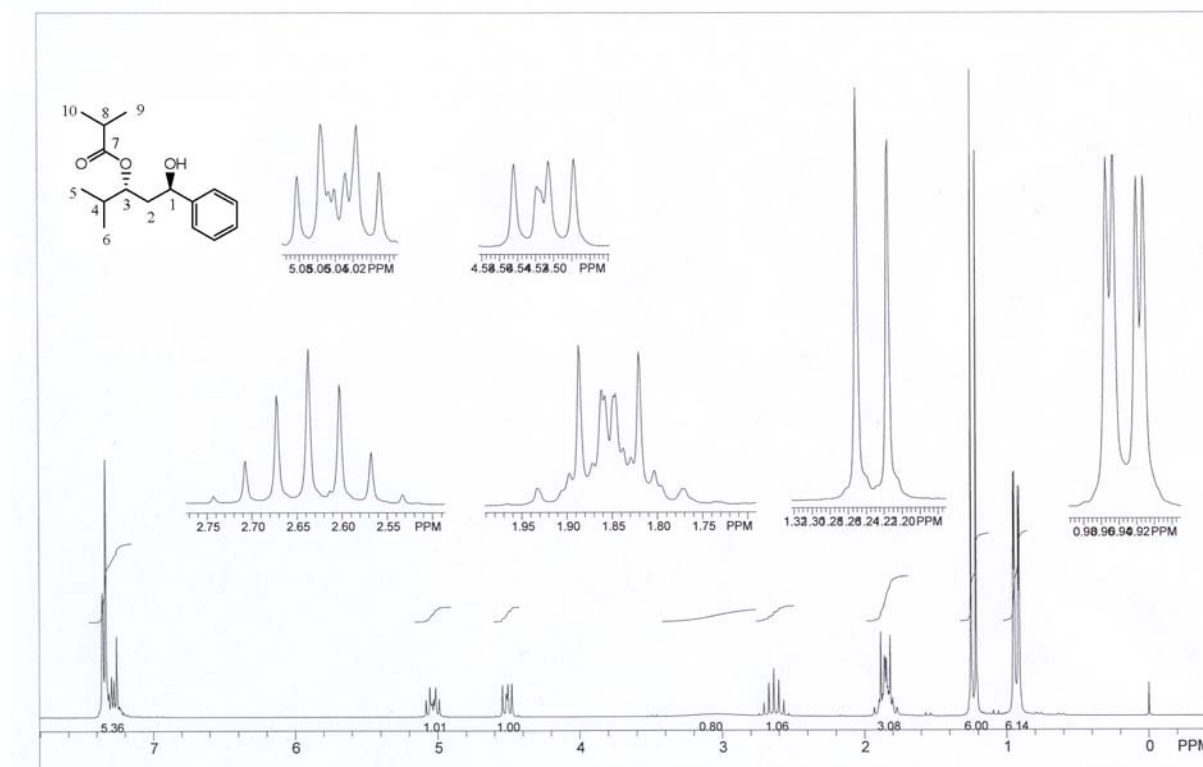


Abbildung 9. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des 1,3-*anti*-Diolmonoesters **52o**.

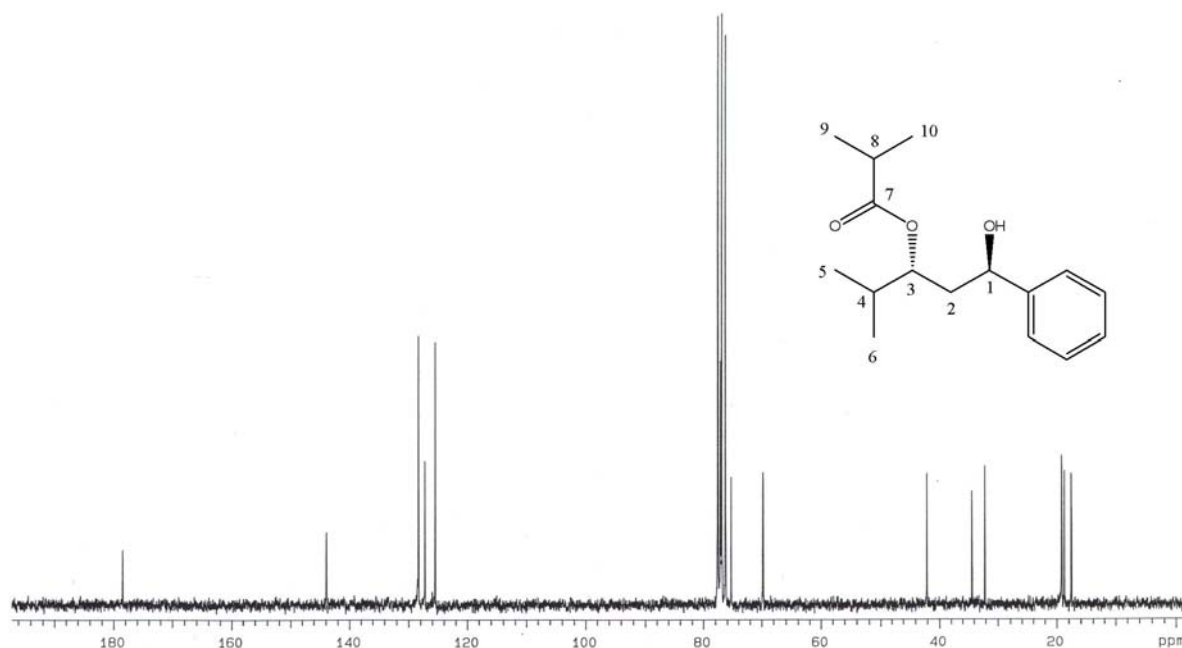


Abbildung 10. <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des 1,3-*anti*-Diolmonoesters **52o**.

Die Resonanzen der Methylgruppen der beiden *Isopropyl*gruppen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 9) sind für **52o** sehr ähnlich wie für **52a**, nur sind die diastereotopen Methylgruppen der *Isopropylester*gruppe bei **52o** zufällig isochron. Nahezu deckungsgleich sind auch das Septett mit der Kopplungskonstante  $J = 7.0$  Hz der CH-Gruppe des *Isopropylesters* sowie das breite Singulett der OH-Gruppe. Bei **52o** überlagern sich die Signale der Methylengruppe 2-H<sub>2</sub> und das Signal des Protons 4-H zu einem Multipllett im Bereich von  $\delta = 1.75$ -1.98. Im Tieffeld resonieren die aromatischen Wasserstoffatome der Phenylgruppe im Bereich von  $\delta = 7.25$ -7.40. Der signifikante Unterschied zu **52a** besteht in der relativen Lage der Signale der Protonen an den Carbinolzentren. Das Carbinolproton 3-H resoniert ähnlich wie bei **52a** bei  $\delta = 5.05$  als Dublett vom Tripllett mit den Kopplungskonstanten  $J = 8.0$  und  $J = 5.5$  Hz, das Signal von 1-H dagegen ist aufgrund der benzylichen Position um ca. 0.9 ppm verglichen mit **52a** ins Tieffeld verschoben und erscheint als Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten  $J = 7.5$  Hz und  $J = 5.5$  Hz.

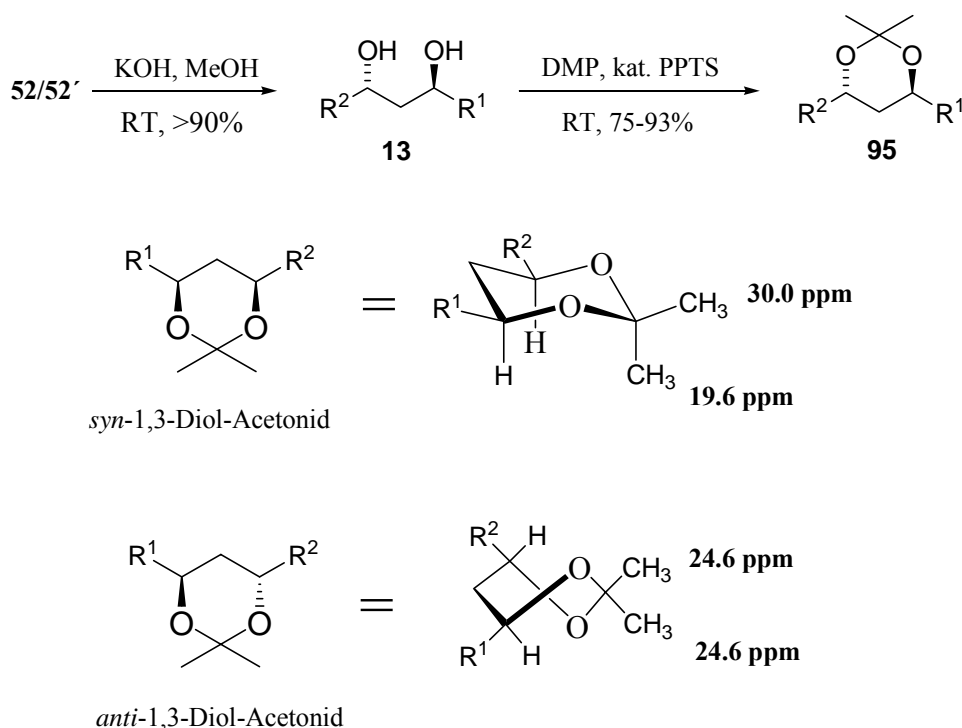
Im Hochfeldbereich des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums von **52o** (Abbildung 10) finden sich die Signale der beiden *Isopropyl*gruppen sowie des Methylenkohlenstoffs C-2, deren Lage nahezu identisch zu Verbindung **52a** ist. Der Carbinolkohlenstoff C-1 resoniert etwas weiter im Tieffeld bei  $\delta = 68.82$ , während C-3 wieder wie für **52a** bei  $\delta = 75.36$  resoniert. Die Phenylgruppe erzeugt die typischen Signale bei  $\delta = 125.5$ , 127.3 und 128.4 für die tertiären und bei  $\delta = 144.0$  für den quartären Kohlenstoff. Bei  $\delta = 178.5$  resoniert wieder der charakteristische Carbonyl-Kohlenstoff des Ester.

Das IR-Spektrum von **52o** zeigt die breite Bande der OH-Streckschwingung bei 3489 cm<sup>-1</sup>. Banden bei 3063 und 3029 cm<sup>-1</sup> sind den aromatischen, bei 2968 und 2877 cm<sup>-1</sup> den aliphatischen CH-Streckschwingungen zuzuordnen. Die charakteristische C=O-Streckschwingung des Esters erzeugt eine starke Bande bei 1731 cm<sup>-1</sup>. Banden bei 1470 und 1389 cm<sup>-1</sup> sind CH<sub>3</sub>- und CH<sub>2</sub>-Deformationsschwingungen zuzuordnen. Im *Fingerprint*-Bereich erscheinen zwei Banden der *out-of-plane*-Schwingungen des monosubstituierten Benzolringes bei 758 und 701 cm<sup>-1</sup>.

Der Referenzpeak des DCI-Massenspektrums bei  $m/z = 247$  ist dem dehydratisierten Molekül [M+H<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] bzw. [M<sup>+</sup>-OH] zuzuordnen. Das NH<sub>3</sub>-Addukt [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] erzeugt einen Peak bei  $m/z = 282$  mit der relativen Intensität von 50%. Mit geringeren Intensitäten finden sich das Addukt des Dimers [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] (20%) und das des Trimers [3M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] (1%).

## 2.8 Bestimmung der relativen Konfiguration der *Tishchenko*-Produkte **52/52'**

Alle *Tishchenko*-Produkte **52/52'** wurden zur Bestimmung ihrer relativen Konfiguration mit KOH in Methanol bei Raumtemperatur hydrolysiert, wobei die entsprechenden Diole **13** in Ausbeuten >90% erhalten wurden. Die Analyse der <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigte, dass die Diole als diastereomerenreine Verbindungen erhalten wurden (de >97:3). Dabei erhielt man insbesondere auch nach Hydrolyse von Gemischen regioisomerer Ester **52/52'** diastereomer einheitliche Diole **13**. Hierbei fielen viele bisher nicht literaturbekannte 1,3-*anti*-Diole **13** an. Anschließend wurden die Diole **13** durch säurekatalysierte Umacetalisierung in 2,2-Dimethoxypropan (DMP) in die entsprechenden Acetonide **95** überführt (Schema 32). Die Analyse der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Acetonide **95** zeigte ihre *anti*-Stereochemie gemäß der Methode von *Rychnovsky*.<sup>53</sup> Unter Vermeidung 1,3-diaxialer Wechselwirkungen nehmen 1,3-*anti*-Diol-Acetonide eine Twist-Boot-Konformation ein, in der sich die beiden Methylgruppen der Acetalstruktur in einer annähernd gleichen Umgebung befinden, so dass beide eine chemische Verschiebung von ca. 25 ppm im <sup>13</sup>C-NMR aufweisen. Im Gegensatz dazu bevorzugen 1,3-*syn*-Diol-Acetonide eine Sesselkonformation, in der die eine Methylgruppe axiale und die andere äquatoriale Position einnimmt. Entsprechend weist die axiale Methylgruppe eine chemische Verschiebung von ca. 20 ppm auf, während sich für die äquatoriale Methylgruppe eine Verschiebung von ca. 30 ppm findet (Schema 32).

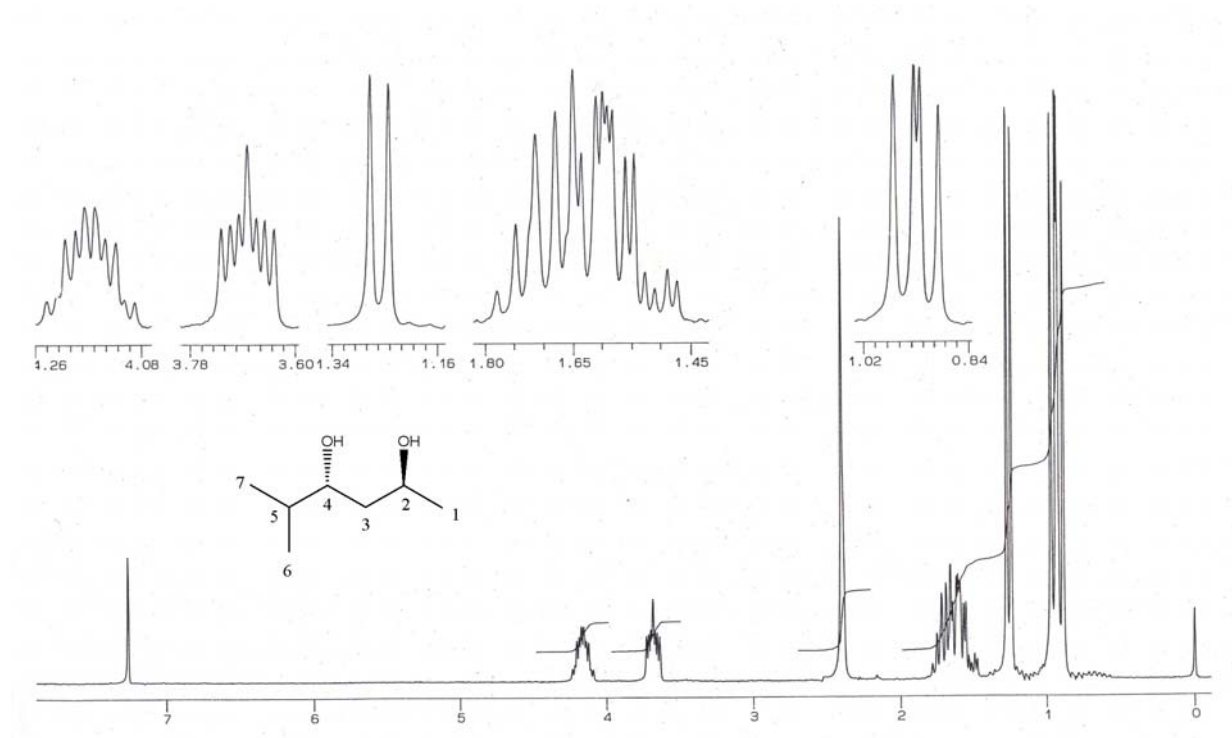


**Schema 32.** Bestimmung der relativen Konfiguration der *Tishchenko*-Produkte **52/52'**.

## 2.9 Diskussion der spektroskopischen Daten des 1,3-*anti*-Diols **13a** und Bestimmung der relativen Konfiguration anhand des Acetonids **95a**.

Durch die Hydrolyse der 1,3-Diolmonoester **52** zu den Diolen **13** verschiebt sich charakteristisch das Signale eines der Wasserstoffatome an den Carbinolzentren im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, die sie sich nun in ähnlichen chemischen Umgebungen befinden (Abbildung 11). Für das Diol **13a** bilden sie zwei Signale bei  $\delta = 4.16$  und  $3.68$ , wobei das weiter im Hochfeld befindliche aufgrund der Multiplizität als Dublett vom Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten  $J = 9.0$ ,  $6.0$  und  $3.0$  Hz dem Wasserstoffatom 4-H zuzuordnen ist. Das etwas weiter im Tieffeld befindliche zentrierte Multipllett weist eine höhere Multiplizität auf und wird von 2-H verursacht. Die beiden OH-Gruppen erzeugen ein nur leicht verbreitertes Singulett bei  $\delta = 2.41$ . Im Hochfeld finden sich die Signale der diastereotopen Methylgruppen der *Isopropyl*gruppe als zwei Dubletts mit identischer Kopplungskonstante von  $J = 6.5$  Hz. Etwas weiter tieffeldverschoben erscheint das Dublett mit  $J = 6.0$  Hz der Methylgruppe 1-H<sub>3</sub>. Das Signal des Protons 5-H der *Isopropyl*gruppe ist teilweise mit dem Signal der diastereotopen Methylengruppe 3-H<sub>2</sub> (AB-Teil des ABMN-Systems) überlagert. Dennoch ist das Signal von 3-H<sub>A</sub> gut aufgelöst und bei  $\delta = 1.55$  als Dublett vom Dublett vom Dublett mit der großen geminalen Kopplungskonstante  $J = 14.5$  Hz und zwei kleineren vicinalen  $J = 7.5$  und  $3.0$  Hz zu erkennen. Die kleine Kopplung  $J = 3.0$  Hz findet sich bei 4-H wieder. Etwas

weiter im Tieffeld von  $\delta = 1.55$ - $1.80$  überlagern sich dann die Signale von 3-H<sub>B</sub> und 5-H zu einem Multipllett.



**Abbildung 11.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des 1,3-*anti*-Diols **13a**.

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wirkt sich die Hydrolyse des Esters zum Diol weniger stark auf die Verschiebungen der Kohlenstoffe der Carbinolzentren aus (Abbildung 12). So verursacht C-4 ein Signal bei  $\delta = 73.64$  und C-2 bei  $\delta = 65.37$ . Der Methylenkohlenstoff C-3 resoniert bei  $\delta = 41.15$  und der tertiäre Kohlenstoff C-5 der *Isopropyl*gruppe bei  $\delta = 33.74$ . Der Kohlenstoff der Methylgruppe C-1 resoniert bei  $\delta = 23.41$ . Die Methylgruppen der *Isopropyl*gruppe C-6 und C-7 verursachen Signale im Hochfeld bei  $\delta = 18.03$  und  $18.64$ .

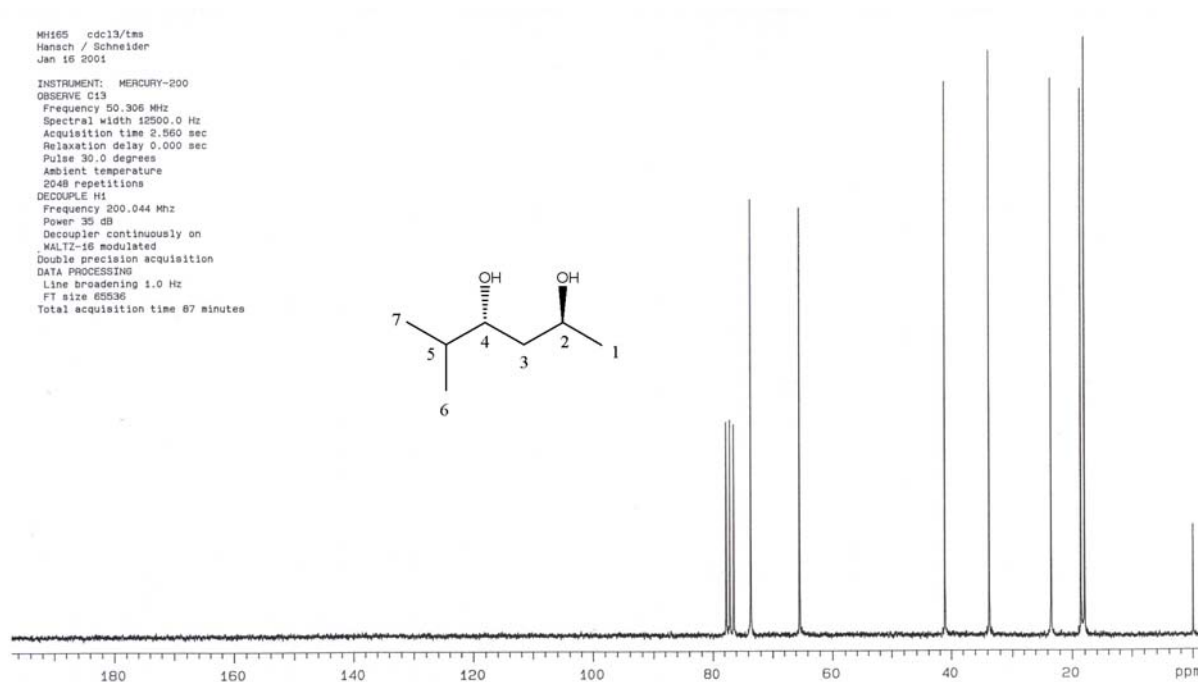


Abbildung 12. <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des 1,3-*anti*-Diols **13a**.

Im IR-Spektrum von **13a** erscheint eine breite Bande der OH-Streckschwingungen bei 3361 cm<sup>-1</sup>. CH-Valenzschwingungen absorbieren bei 2964 und 2935 cm<sup>-1</sup>, Banden bei 1465 und 1376 cm<sup>-1</sup> sind CH<sub>3</sub>- und CH<sub>2</sub>-Valenzschwingungen zuzuordnen. Im *Fingerprint*-Bereich erkennt man bei 1147 und 1120 cm<sup>-1</sup> Banden der C-O-Valenzschwingungen.

Der Referenzpeak im DCI-Massenspektrum von **13a** wird bei  $m/z = 150$  durch das Addukt [M+NH<sub>3</sub>] verursacht. Mit wesentlich geringeren Intensivitäten wurden [M+H<sup>+</sup>] ( $m/z = 133$ , 3%), [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] ( $m/z = 167$ , 1%) und [2M+ NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] ( $m/z = 289$ , 9%) detektiert.

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration wurde Diol **13a** in das entsprechende Acetonid **95a** überführt. Die entscheidenden Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **95a** sind die der beiden Methylgruppen C-9 und C-10 am Acetalkohlenstoff, die bei  $\delta = 24.77$  und 25.25 resonieren. Dadurch konnte die relative *anti*-Konfiguration in diesem wie in allen anderen Fällen bewiesen werden. Die Kohlenstoffe der anderen drei Methylgruppen C-1, C-6 und C-7 verursachen Signale hochfeldverschoben bei  $\delta = 17.84$ , 18.71 und 22.04. Der tertiäre Kohlenstoff der *Isopropyl*gruppe C-5 resoniert bei  $\delta = 33.31$  und der Methylenkohlenstoff C-3 bei  $\delta = 38.31$ . Im Tieffeld verursacht der Acetalkohlenstoff charakteristisch ein Signal bei  $\delta = 100.1$  (Abbildung 13).



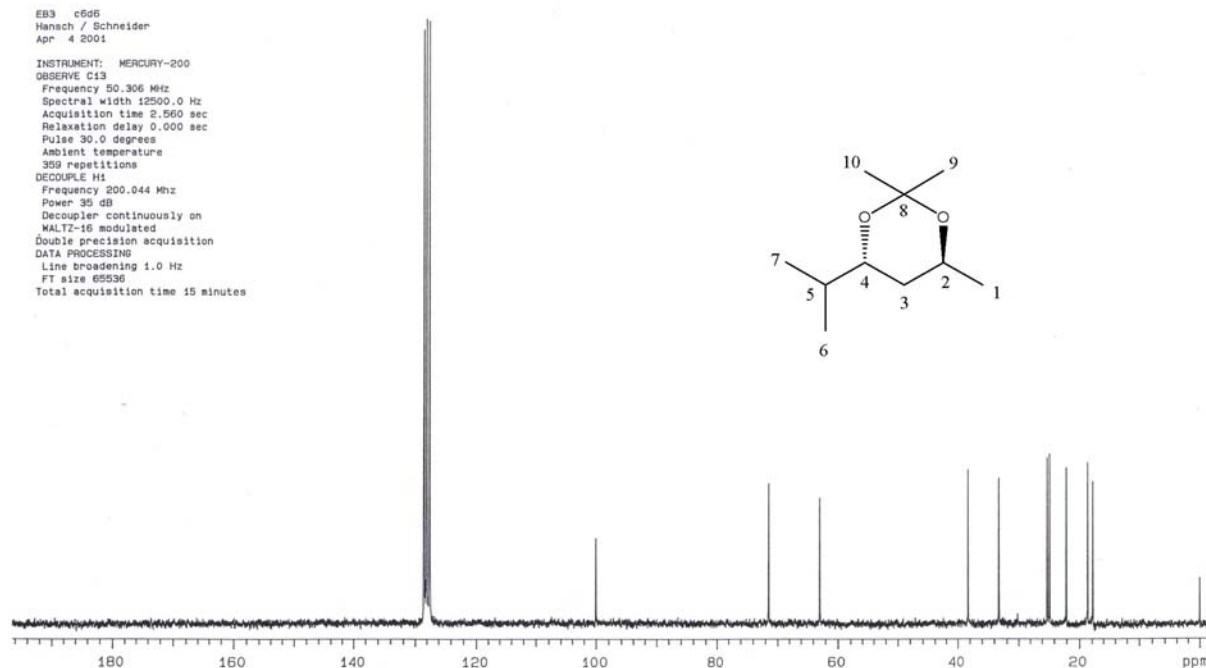
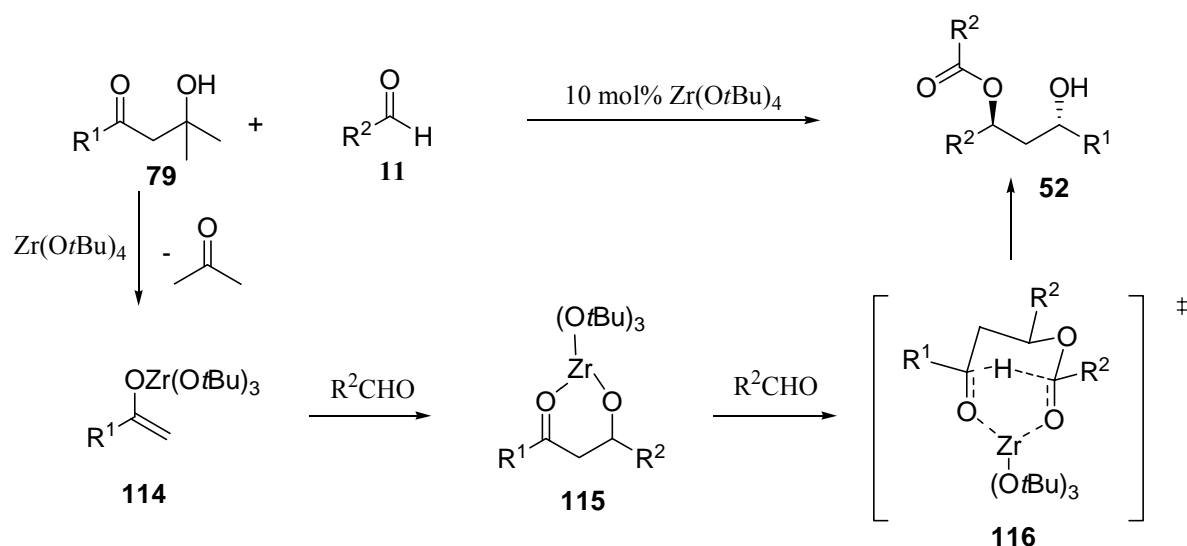


Abbildung 13. <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des Acetonids **95a**.

## 2.10 Reaktionsmechanismus der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

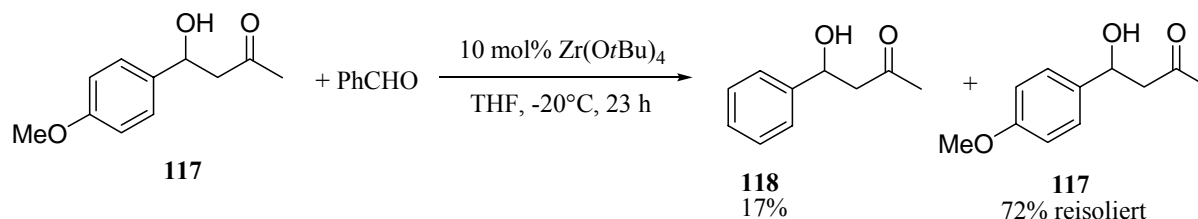
Ein plausibler Mechanismus der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion ist in Schema 33 abgebildet. Der Katalysator Zr(OtBu)<sub>4</sub> initiiert eine Retro-Aldol-Reaktion des Keton-Aldols **79** und generiert ein Zirconiumenolat **114** unter Freisetzung eines Moleküls Aceton. Das Enolat **114** aldolisiert mit dem Aldehyd zum Aldolat **115**, welches anschließend mit einem zweiten Äquivalent Aldehyd ein Zirconiumhalbacetalalkoxid bildet. Die *Tishchenko*-Reduktion verläuft dann über den Übergangszustand **116**, in dem das Zirconium über den Carbonyl- und den Alkoxidsauerstoff des Halbacetalalkoxides chelatisiert ist. Dieser Übergangszustand wurde erstmals von *Evans et al.* für die SmI<sub>2</sub>-katalysierte *Tishchenko*-Reduktion von β-Hydroxyketonen vorgeschlagen.<sup>37</sup> Die beobachtete hohe *anti*-Diastereoselektivität der *Tishchenko*-Reduktion kann dann durch die intramolekulare Hydrid-Übertragung auf die proaxial orientierte Carbonylgruppe erklärt werden. In diesem Schritt wird im Sinne einer intramolekularen Disproportionierung die Halbacetalstruktur zum Ester oxidiert und die Ketogruppe zum sekundären Alkohol reduziert. Die Triebkraft der *Tishchenko*-Reduktion liegt in der Bildung eines resonanzstabilisierten Carbonsäureesters.



**Schema 33.** Reaktionsmechanismus der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion.

Obwohl es nicht gelang, ein Zirconiumenolat **114** als Zwischenstufe der Reaktion durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachzuweisen, wird der vorgeschlagene Mechanismus durch eine Beobachtung unterstützt: In der  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$ -katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen dem Pinakolon-Aceton-Aldol **79c** und *Isobutyraldehyd* konnten Spuren des von Aceton abgeleiteten Aldol-*Tishchenko*-Produktes **52a** durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Dies ließe sich durch eine partielle „Umenolisierung“ des primär gebildeten Zirconiumpinakolonolats mit freigesetztem Aceton zum Zirconiumacetonolat erklären, das nachfolgend mit *Isobutyraldehyd* zum Nebenprodukt **52a** reagiert.

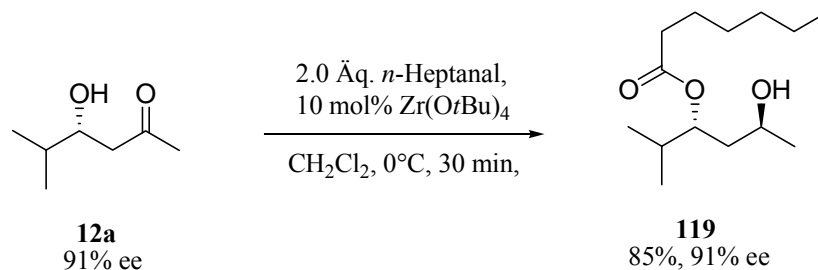
Frühere Untersuchungen<sup>50</sup> haben bereits gezeigt, dass die Bildung des Aldolates **115** reversibel erfolgt: Wurde Aldolprodukt **117** mit Benzaldehyd (1.0 Äq) in Gegenwart von 10 mol%  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  für 23 h bei  $-20^\circ\text{C}$  umgesetzt, isolierte man 17% des Kreuz-Aldolproduktes **118** und 72% **117** konnten reisoliert werden (Schema 34).



**Schema 34.** Kontrollversuch zur Reversibilität der Aldol-Sequenz.

Der zweite Schritt der *Tishchenko*-Reduktion dagegen ist schnell und irreversibel, wie das Kontrollexperiment in Schema 35 zeigt: Wurde Aldolprodukt **12a** mit 91% ee, das aus der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion<sup>32</sup> zwischen Aceton und *Isobutyraldehyd* erhalten wurde (siehe Abschnitt 3.5), in einer *Tishchenko*-Reduktion mit 2.0 Äq. *n*-Heptanal und 10 mol%  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  in Dichlormethan für 30 min umgesetzt, erhielt man das entsprechende Produkt

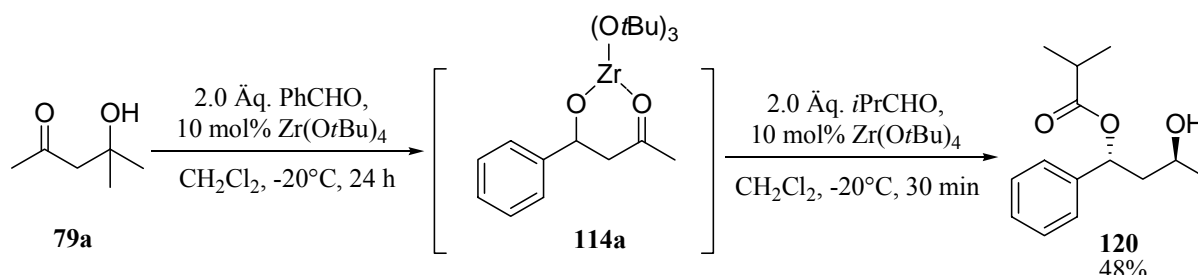
**119** als reines Regioisomer ebenfalls mit einem ee-Wert von 91%. Dabei konnten keine Spuren eines Kreuzproduktes mit vertauschten Alkylgruppen detektiert werden. Die *Tishchenko*-Reduktion verlief also sehr viel schneller als eine mögliche Retro-Aldol-Spaltung des  $\beta$ -Hydroxyketons **12a**.



**Schema 35.** Kontrollversuch zur Irreversibilität der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

## 2.11 Sequentielle Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit zwei verschiedenen Aldehyden

In einem weiteren Versuch wurde eine sequentielle Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit zwei verschiedenen Aldehyden durchgeführt, um die Vielseitigkeit der Methode zu demonstrieren. Da der zweite Schritt der *Tishchenko*-Reduktion sehr schnell verläuft, musste dabei ein Aldehyd als Aldol-Akzeptor eingesetzt werden, der nicht als Hydrid-Donor in der *Tishchenko*-Reduktion fungiert. Somit wurde Benzaldehyd als Aldol-Akzeptor und *Isobutyraldehyd* als Hydrid-Donor in der *Tishchenko*-Reduktion gewählt. Die Umsetzung von Diacetonalkohol (**79a**) mit Benzaldehyd (2.0 Äq) in Gegenwart von 10 mol% Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> in Dichlormethan für 24 h bei -20°C führte zur Bildung des Aldolates **114a**, das dann durch Zugabe von *Isobutyraldehyd* (2.0 Äq) und weiteren 10 mol% Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> in situ zum 1,3-*anti*-Diolmonoester **120** in 48% Gesamtausbeute reduziert wurde (Schema 36).

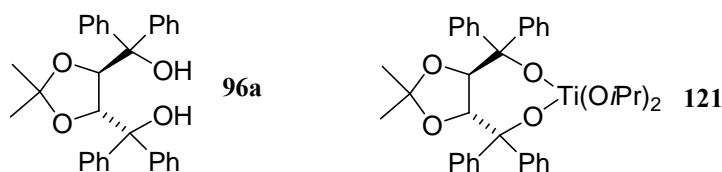


**Schema 36.** Sequentielle Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit zwei verschiedenen Aldehyden.

### 3. Zr-TADDOLat-katalysierte enantioselektive Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

#### 3.1 Einleitung: TADDOLe als chirale Liganden

Durch Acetalisierung von (R,R)-Weinsäurediethylester und anschließende Umsetzung mit Aryl-*Grignard*-Reagenzien wurden 1982 in der Arbeitsgruppe von *Seebach* die ersten TADDOLe<sup>54</sup> ( $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole) erhalten. In Schema 37 ist die Struktur der Stammverbindung **96a** mit zwei geminalen Methylgruppen am Acetalzentrum und Phenylresten an den beiden Carbinolzentren gezeigt, es sind zudem etwa 300 Analoga beschrieben worden, in denen die Arylreste an den Carbinolzentren, die Reste am Acetalzentrum, die Ringgröße und die Natur der Koordinationsstellen variiert sind. Bis heute sind eine Vielzahl von Anwendungen dieser chiralen Hilfsstoffe publiziert worden: Einschlussverbindungen von TADDOLen mit achiralen Partnern konnten für enantioselektive Photoreaktionen verwendet werden, zudem wurden TADDOLe für Racematspaltungen eingesetzt, da sie eine starke Tendenz zur Ausbildung von Einschlussverbindungen aufweisen. Bekannt sind sie allerdings vor allem durch ihre Verwendung als chirale Liganden für verschiedenste Metalle, insbesondere aber mit Titan als Ti-TADDOLate wie **121** (Schema 37), die breite Anwendung in der enantioselektiven Synthese gefunden haben. Hier unterscheidet man im Wesentlichen zwischen nucleophilen Additionen an Carbonylverbindungen, bei denen das eigentliche Nucleophil ein Nu-Ti-TADDOLat-Komplex ist, und Reaktionen, in denen das Ti-TADDOLat das Elektrophil als *Lewis*-Säure aktiviert.

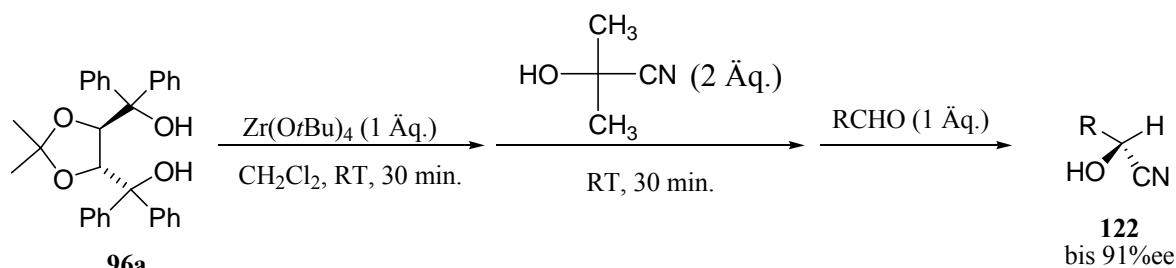


Schema 37. TADDOL **96a** und Ti-TADDOLat **121**.

In Röntgenstrukturen liegt das Ti-TADDOLat **121** in einer annähernd  $C_2$ -symmetrischen Konformation mit quasiaxialer und quasiaquatorialer Ausrichtung je eines Paares der diastereotopen Phenylgruppen am Siebenring vor. Diese „propellerartige“ Anordnung der Phenylgruppen hat große Ähnlichkeit mit Bis(diphenylphosphanyl)-Metallkomplexen wie Ru-BINAP und überträgt die chirale Information offenbar wirkungsvoll vom Dioxolan-Rückgrat in die Nähe des Metallzentrums, wo somit eine chirale Umgebung geschaffen wird. Werden die Phenylgruppen in **96a** durch Benzylgruppen ersetzt, sind die Phenylgruppen nicht

mehr konformativ fixiert, was in vielen Fällen zu einem Verlust der asymmetrischen Induktion führt.

Die Anwendung eines Zirconium-TADDOLates in einer asymmetrischen *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Cyanhydrinbildung mit Analogie zur Aldol-*Tishchenko*-Reaktion stammt von *Maruoka et al.* (Schema 38).<sup>67</sup>



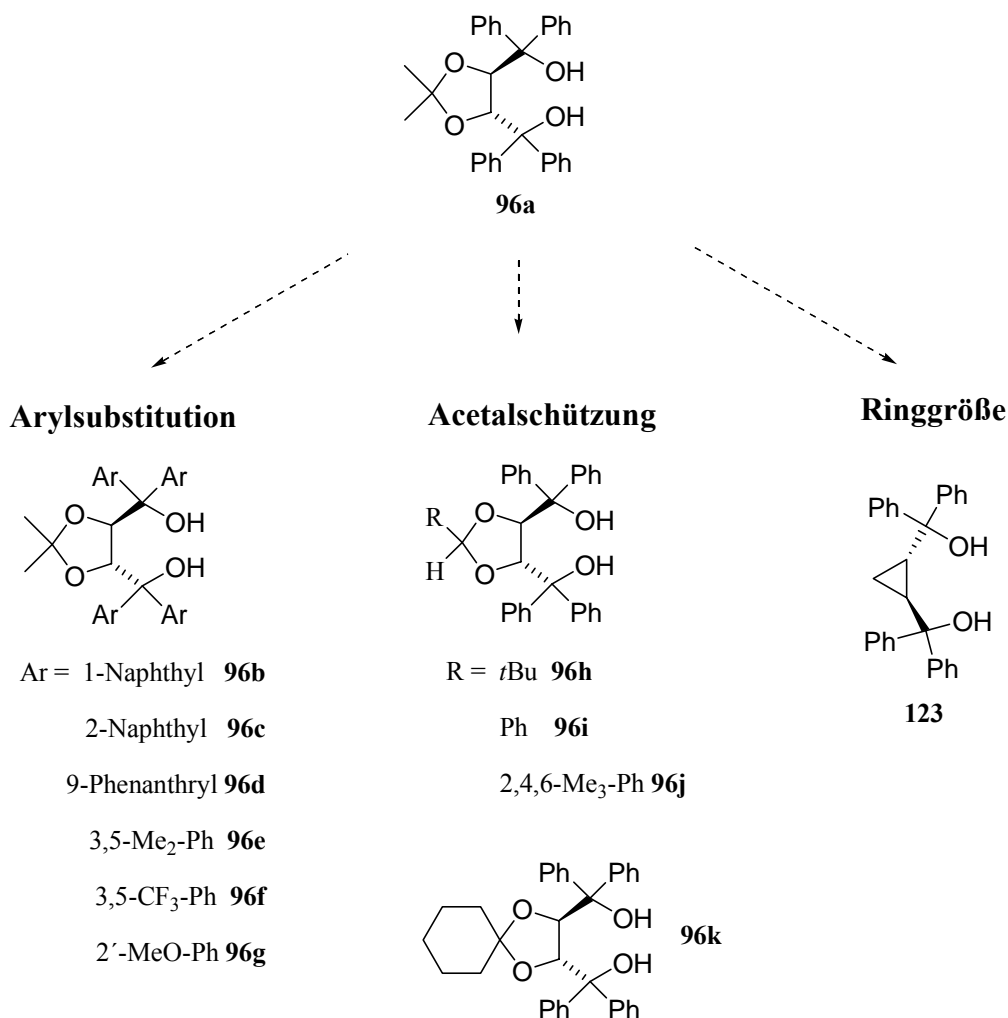
**Schema 38.** Zr-TADDOLat-vermittelte enantioselektive *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Cyanhydrinbildung nach *Maruoka*.

Das Zr-TADDOLat wurde durch Rühren von  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  und dem TADDOL **96a** (je 1 Äq.) in Dichlormethan für 30 min. präpariert und anschließend mit Acetoncyanhydrin versetzt, wobei sich vermutlich ein Komplex „Zr-TADDOLat $\times$ HOCMe<sub>2</sub>CN“ oder unter Freisetzung von Aceton ein Komplex „Zr-TADDOLat $\times$ HCN“ bildete, der den anschließend zugesetzten Aldehyd cyanidierte und die Cyanhydrine **122** in optischen Ausbeuten bis 91% ee lieferte. Diese Reaktionen verliefen unter Einsatz stöchiometrischer Mengen des Zr-TADDOLats, eine katalytische Variante (20 mol%) wurde nur für ein Reaktionsbeispiel unter Zugabe von 4 Å Molekularsieb beschrieben.

### 3.2 Die verwendeten TADDOL-Liganden - ein Überblick

Für den Einsatz in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion wurde die Struktur der Stammverbindung **96a** in dieser Arbeit weitreichend variiert (Schema 39). Zur Steigerung des sterischen Anspruchs wurden statt der Phenylreste an den Carbinolzentren 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 9-Phenanthryl, 3,5-Dimethylphenyl- sowie 3,5-Di(trifluormethyl)phenylreste eingeführt (TADDOLe **96b-96f**). Verbindung **96g** enthält stattdessen *ortho*-Anisylgruppen, um zusätzliche Koordinationsstellen an den Arylgruppen einzuführen. Desweiteren wurde die Acetalstruktur variiert, in **96k** ist das Acetalzentrum Teil eines spiro-verknüpften Cyclohexylrestes (Acetalschutzung mit Cyclohexanon). Acetalisierung mit Aldehyden liefert Derivate mit zwei unterschiedlichen Resten am Acetal-Kohlenstoff, was zu einem Bruch der C<sub>2</sub>-Symmetrie führt (Verbindungen **96h**, **96i**, **96j**). Schließlich wurde noch zur Variation der

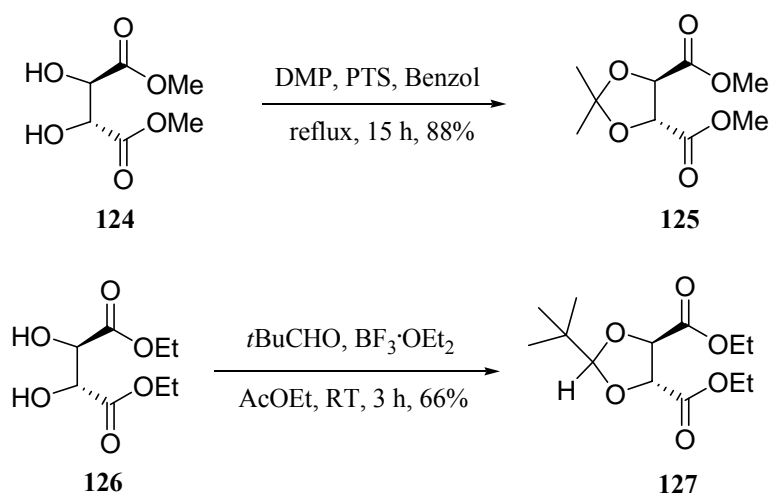
Ringgröße das bisher nur in racemischer Form literaturbekannte Analogon **123** eingesetzt, in dem der 1,3-Dioxolanring durch einen carbocyclischen Cyclopropanring ersetzt ist.



**Schema 39.** Strukturvariationen des TADDOL-Grundgerüsts

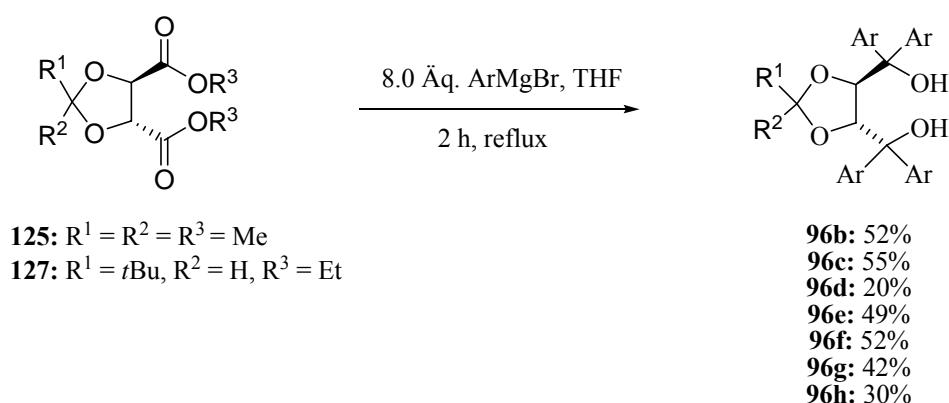
### 3.3 Synthesen der TADDOLe<sup>68</sup>

Die Vorstufen der TADDOLe sind die Acetal-geschützten Weinsäurediester **125** und **127**. **125** wurde durch *para*-Toluolsulfonsäure-katalysierte Umacetalisierung von L-Weinsäuredimethylester (**124**) mit 2,2-Dimethoxypropan in Benzol unter Rückfluss in 88% Ausbeute erhalten.<sup>69</sup> Verbindung **127** erhielt man nach Umsetzung von L-Weinsäuredieethylester **126** und Pivalaldehyd mit BF<sub>3</sub>-Etherat als *Lewis*-Säure in Essigsäureethylester bei Raumtemperatur in 66% Ausbeute (Schema 40).<sup>70</sup>



**Schema 40.** Darstellungen der Acetal-geschützten Weinsäurediester **125** und **127**.

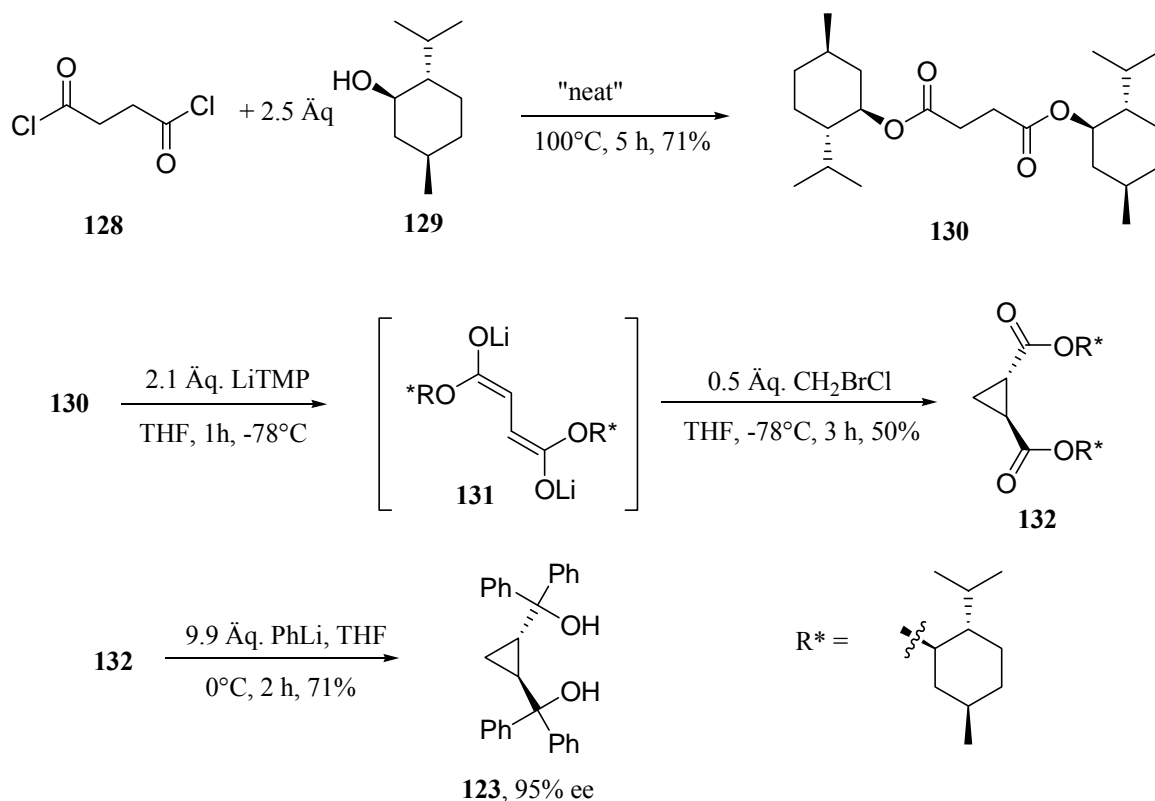
Die Dicarbonsäurediester **125** und **127** wurden anschließend in Anlehnung an Literaturvorschriften<sup>71</sup> mit den entsprechenden Arylmagnesiumbromiden (8.0 Äq.) zu den TADDOLen **96b-96h** umgesetzt. Die Ausbeute lagen typischerweise im Bereich von 40-55%, was sich im Wesentlichen mit den publizierten Werten deckt (Schema 41).



**Schema 41.** Darstellung der TADDOLe **96b-96h**.

Die Synthese des Cyclopropan-Analogons **123** wird in Schema 42 gezeigt. Ein Gemisch von Bernsteinsäuredichlorid (**128**) und 2.5 Äq. L-Menthol (**129**) wurde ohne Lösungsmittel bei 100°C für 5 h zum Bernsteinsäuredi-(L)-menthylester (**130**) in 71% Ausbeute umgesetzt.<sup>72</sup> Die Synthese von (S,S)-Cyclopropan-1,2-dicarbonsäuredi-(L)-menthylester (**132**) erfolgte dann nach einer Vorschrift von *Y. Yamamoto et al.*<sup>73</sup>: Der Diester **130** wurde mit LiTMP (2.1 Äq.) bei -78°C in THF zum (E,E)-Dienolat **131** deprotoniert, welches nach *Yamamoto* in einer *s-trans*-Konformation vorliegt. Das Dienolat **131** wird dann in situ mit Bromchlormethan (0.5 Äq.) abgefangen, wobei sich durch doppelte Alkylierung (die zweite intramolekular) **132** bildete und in 50% Ausbeute isoliert wurde (Literaturausbeute: 58%). Das Produkt **132** erwies sich nach <sup>13</sup>C-NMR-Analyse als diastereomerenrein und sollte nach Literatur einen ee-Wert von 99% aufweisen. Nach Literaturangabe sinkt der Enantiomerenüberschuss bei Zugabe

einer größeren Menge Bromchlormethan. Der Dimethylester **132** wurde anschließend durch Reaktion mit Phenyllithium bei 0°C in THF in 71% Ausbeute zum (S,S)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenylcyclopropan-1,2-dimethanol (**123**) umgesetzt. Die Analyse von **123** durch chirale HPLC und Vergleich mit einer authentischen racemischen Probe zeigte, dass **123** einen Enantiomerenüberschuss von 95% ee aufwies.



**Schema 42.** Synthese von (S,S)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenylcyclopropan-1,2-dimethanol (**123**).

### 3.4 Verwendung der TADDOLe **96a-96k** und **123** als chirale Liganden in der enantioselektiven, katalytischen Aldol-*Tishchenko*-Reaktion.

#### 3.4.1 Variation der TADDOLe, Metallquellen und Reaktionsbedingungen

Die TADDOLe **96a-96k** wurden als Liganden in Kombination mit verschiedenen Metallalkoxiden bzw. metallorganischen Verbindungen und unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen in Modellreaktionen zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und Isobutyraldehyd bzw. Cyclohexancarbaldehyd umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Katalysatorlösung wurde in der Regel durch Rühren einer Lösung des jeweiligen TADDOLs **96** (11 mol%) und der Metallquelle (10 mol%) im jeweiligen Lösungsmittel für 30 min. („Inkubationszeit“) bei Raumtemperatur erhalten. Zu dieser



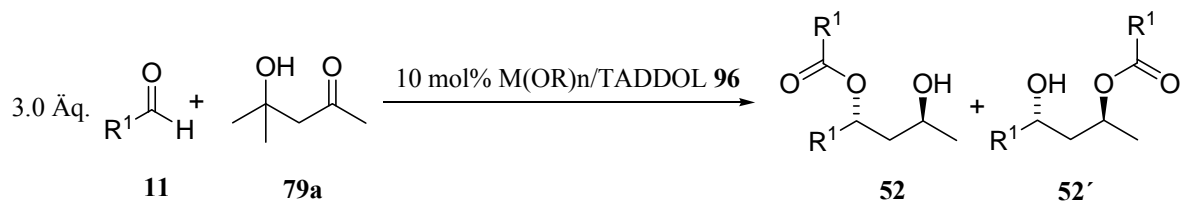
Katalysatorlösung wurde dann bei der entsprechenden Reaktionstemperatur Diacetonalkohol (1.0 Äq) und der Aldehyd (3.0 Äq.) gegeben.

Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> erbrachte in Kombination mit dem Stamm-TADDOL **96a** in der Reaktion mit *Isobutyraldehyd* in Dichlormethan bei 0°C für 3 h das *Tishchenko*-Produkt **52a/52a'** mit 40% ee in 80% Ausbeute. Wie in der racemischen Reaktion mit Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub>/**96a** als Katalysator wurde ein sehr gutes Regioisomerenverhältnis von 20:1 erhalten (Zeile 1). Unter den gleichen Bedingungen erbrachte die Reaktion mit Cyclohexancarbaldehyd ein ähnliches Ergebnis (38% ee, 91% Ausbeute, **52e/52e'** 20:1) (Zeile 5). Wechselte man zu koordinierenden Lösungsmitteln (THF, Dimethoxyethan) oder zum unpolaren Lösungsmittel Toluol, fand man geringere Enantioselektivitäten (Zeilen 2-4). Die Verwendung anderer Metallquellen lieferte racemische Produkte (Mg*n*Bu<sub>2</sub>, Y<sub>5</sub>O(O*i*Pr)<sub>13</sub>, Zeilen 6 und 8), oder sie erwiesen sich als unreaktiv (AlEt<sub>3</sub>, Zeile 7). Lediglich durch die Kombination Hf(O*t*Bu)<sub>4</sub>/1-Naphtyl-TADDOL **96b** konnte eine mit Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> vergleichbare Enantioselektivität erreicht werden, jedoch in geringerer Ausbeute (Zeile 9).

Die Erhöhung des sterischen Anspruchs der Liganden durch Wechsel der Arylgruppen von Phenyl zu 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und 9-Phenanthryl resultierte in nahezu unveränderten Enantioselektivitäten, wobei auch der Zusatz von 4 Å Molekularsieb keinen nennenswerten Effekt zeigte (Zeilen 10-13). Jedoch konnte bei Verwendung des TADDOLs **96e** mit 3,5-Dimethylphenylresten eine Steigerung auf 47% ee in der Reaktion mit *Isobutyraldehyd* erzielt werden (Ausbeute 79%, Regioisomerenverhältnis **96a/96a'** 20:1) (Zeile 14). Durch Absenkung der Reaktionstemperatur auf -20°C konnte der ee-Wert auf 55% gesteigert werden, jedoch wurde die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering, so dass nach 40 h nur 28% Produkt **52a/52a'** isoliert wurden (Zeile 15). Bei Wechsel zu Cyclohexancarbaldehyd erhielt man bei 0°C das Produkt **52e/52e'** in guter Ausbeute von 86% mit 52% ee (Regioisomerenverhältnis 20:1), eine Absenkung der Reaktionstemperatur auf -20°C resultierte in einem ähnlichen Ergebnis wie bei der Reaktion mit *Isobutyraldehyd* (Zeilen 16 und 17).

Bei der Präparation des Katalysators aus Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> und dem TADDOL **96f** mit 3,5-Di(trifluormethyl)phenylgruppen zeigte sich die Bildung eines Niederschlages, was auf die Unlöslichkeit des Komplexes in Dichlormethan deutet. Hiermit erklärt sich die geringe Ausbeute von 26% in der Reaktion mit *Isobutyraldehyd*, der Enantiomerenüberschuss konnte geringfügig auf 49% ee gesteigert werden (Zeile 18). Der Einsatz des TADDOLs **96g** mit *ortho*-Anisylresten lieferte ein racemisches Produkt (Zeile 19).

**Tabelle 8.** Katalytische, enantioselektive Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* bzw. Cyclohexancarbaldehyd unter Verwendung der TADDOLe **96a-96k**.



Zeile	TADDOL	M(OR) <sub>n</sub>	R <sup>1</sup>	T [°C]	LM	t [h]	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>96a</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a'</b>	80 (20:1)	40
2	<b>96a</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	THF	3	<b>52a/52a</b>	82	8
3	<b>96a</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	Toluol	3	<b>52a/52a</b>	75	22
4	<b>96e</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	DME	3	<b>52a/52a</b>	65	31
5	<b>96a</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52e/52e'</b>	91 (20:1)	38
6	<b>96a</b>	Mg <i>n</i> Bu <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr	0	THF	10	<b>52a/52a</b>	42	0
7	<b>96a</b>	AlEt <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	0	THF	19	<b>52a/52a</b>	0	-
8 <sup>[c]</sup>	<b>96a</b>	Y <sub>5</sub> O( <i>Oi</i> Pr) <sub>13</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	<b>52a/52a</b>	40	0
9	<b>96b</b>	Hf( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	67	43
10	<b>96b</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	84	41
11 <sup>[d]</sup>	<b>96b</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	67	43
12	<b>96c</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	81	40
13	<b>96d</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	57	39
14	<b>96e</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	79 (20:1)	47
15	<b>96e</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	-20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	<b>52a/52a</b>	28	55
16	<b>96e</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52e/52e'</b>	86 (20:1)	52
17	<b>96e</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	<b>52e/52e'</b>	13	54
18	<b>96f</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	26	49
19	<b>96g</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	50	0
20	<b>96h</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	68	33
21	<b>96i</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	74	33
22	<b>96j</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	73	38
23	<b>96k</b>	Zr( <i>Ot</i> Bu) <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	<b>52a/52a</b>	78	30

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, mit Regioisomerenverhältnis **52/52'** in Klammern, soweit bestimmt [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen; die absolute Konfiguration der Produkte entspricht der abgebildeten, siehe Kapitel 3.5. [c] „Inkubationszeit“ 19 h/RT. [d] Diese Reaktion wurde in Gegenwart von 4 Å Molekularsieb durchgeführt.

Schließlich zeigte sich, dass auch die Variation der Substituenten am Acetal-Kohlenstoff (teilweise unter Bruch der C<sub>2</sub>-Symmetrie) nicht zu einer Verbesserung der Enantioselektivität des Prozesses verglichen mit dem Stamm-TADDOL **96a** führte (Zeilen 20-23).

### 3.4.2 Variation der Substrate

Zur Untersuchung des Einflusses der Struktur der Substrate auf die Enantioselektivität der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion wurden verschiedene Keton-Aldole **79** mit verschiedenen Aldehyden **11** mit Zr-TADDOLaten (10 mol%) in Dichlormethan bei 0°C für 3 h umgesetzt (Tabelle 9).

Generell zeigte sich, dass die Enantioselektivität des Prozesses mit dem sterischen Anspruch sowohl des Keton-Aldols **79** als auch des Aldehydes steigt. Entsprechend wurde der beste ee-Wert in der Reaktion des Pinakolon-Aceton-Aldols **79c** mit *Isobutyraldehyd* unter Verwendung des Stamm-TADDOLs **96a** erzielt. Hierbei wurde das Produkt **52h/52h'** in 84% Ausbeute mit 57% ee und einem Regioisomerenverhältnis von 7:1 erhalten (Zeile 10). Variationen des TADDOLs und Zugabe von 4 Å Molekularsieb ergaben vergleichbare Enantioselektivitäten bei ähnlichen oder geringeren Ausbeuten (Zeilen 11-15). Durch Variation des Dioxolan-Rückgrats und Verwendung des Cyclopropan-Analogons **123** konnte die Enantioselektivität nicht verbessert werden. Das Produkt **52h/52h'** wurde mit 50% ee und einer Ausbeute von 69% erhalten (Zeile 15).

Auch die Reaktionen mit dem cyclischen Cyclohexancarbaldehyd bzw. dem verzweigten 2-Ethylbutyraldehyd ergaben Enantioselektivitäten von 50% ee bzw. 47% ee bei guten Ausbeuten unter Einsatz des Stamm-TADDOLs **52a** (Zeilen 7 und 8).

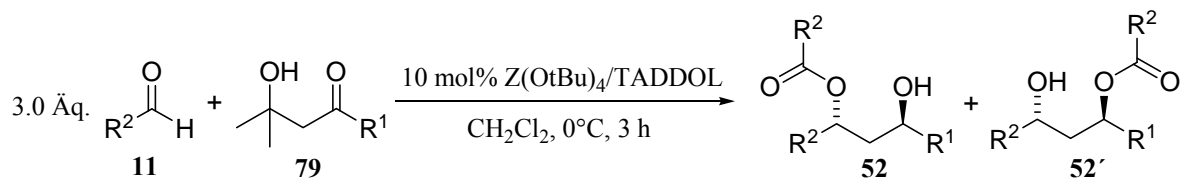
Die Verringerung des sterischen Anspruchs auf Seite des Keton-Aldols ( $R^1 = iPr, Me$ ) und auf der Seite des Aldehyds durch Verwendung des geradkettigen *n*-Heptanals verringerte die Enantioselektivität des Prozesses erheblich, so dass in der Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *n*-Heptanal nur noch ein Enantiomerenüberschuss von 25% ee bei guter Ausbeute erreicht wurde (Zeilen 1 und 2).

Das Acetophenon-Aceton-Aldol **79d** ergab in Reaktionen mit *Isobutyraldehyd* bzw. *n*-Heptanal noch geringere Enantioselektivitäten von 14% ee bzw. 16% ee, was auf den ersten Blick nicht mit vorhergehenden Betrachtungen im Einklang steht, da einer Phenylgruppe normalerweise ein größerer sterischer Anspruch zugeordnet wird als einer Methylgruppe. Da jedoch der Reaktionsmechanismus mutmaßlich über ein chirales Enolat verläuft, in dem die Phenylgruppe in Konjugation stünde und somit konformativ fixiert wäre, kann dann die Phenylgruppe durchaus „kleiner“ als eine Methylgruppe sein.

In den Zr-TADDOLat-katalysierten Reaktionen wurden ähnliche Regioisomerenverhältnisse gefunden wie in den racemischen  $Zr(OtBu)_4$ /**110**-katalysierten Umsetzungen, offenbar

können auch die Zr-TADDOLate aufgrund ihrer geringeren Lewis-Acidität die Acylgruppenwanderung wirksam im Vergleich zu  $Zr(OtBu)_4$  unterdrücken.

**Tabelle 9.** Zr-TADDOLat-katalysierte, enantioselektive Aldol-Tishchenko-Reaktion: Variation der Substrate.

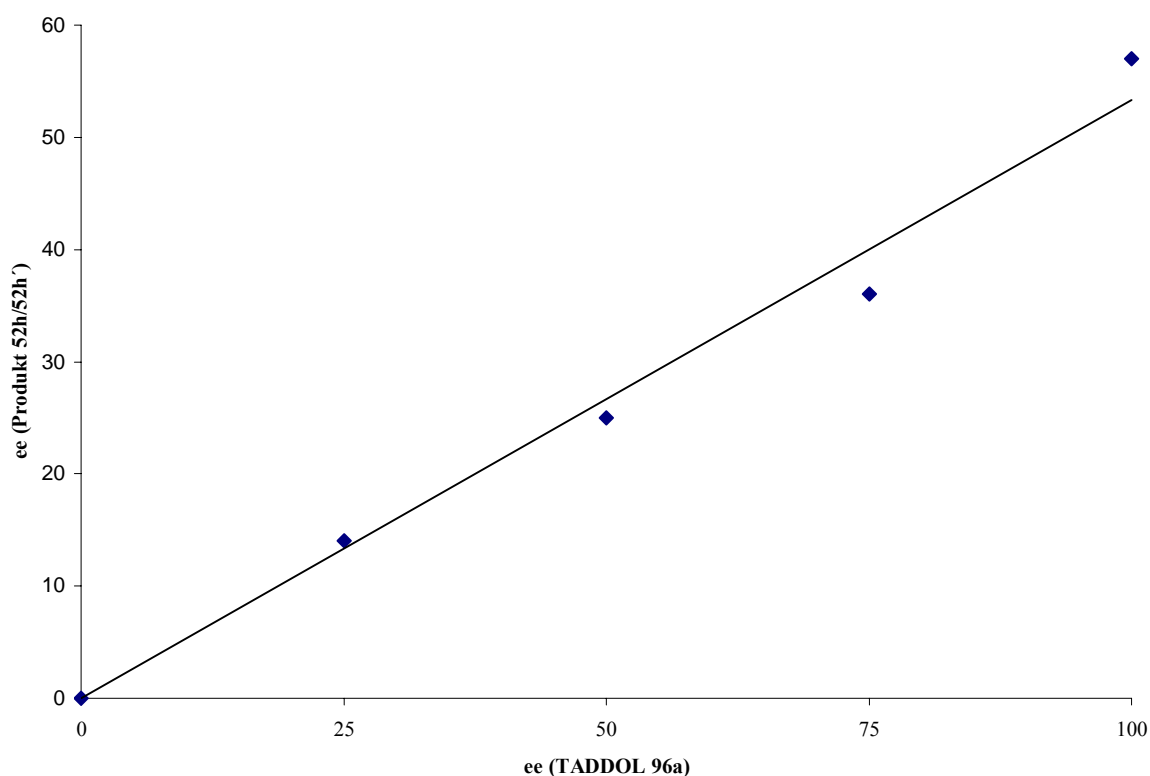
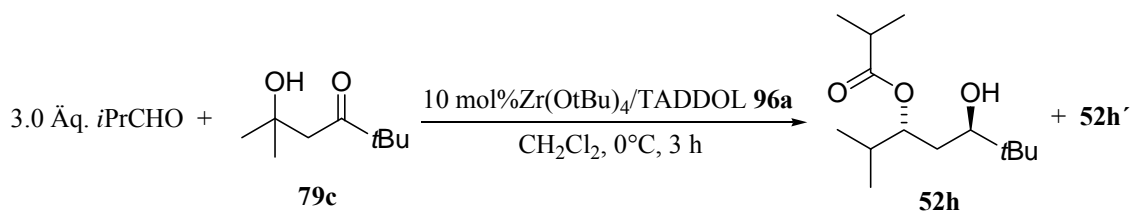


Zeile	TADDOL	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>96b</b>	Me	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52b/52b'</b>	71	25
2	<b>96e</b>	Me	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52b/52b'</b>	86 (5:1)	25
3	<b>96a</b>	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<b>52f</b>	82	44
4	<b>96a</b>	<i>i</i> Pr	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52g/52g'</b>	86 (5:1)	30
5	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52i/52i'</b>	88 (15:1)	42
6	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>52m/52m'</b>	70 (13:1)	24
7	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	1-ethylpropyl	<b>52j/52j'</b>	69 (20:1)	47
8	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52k/52k'</b>	75 (20:1)	50
9	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	Ph	<b>52i/52i'</b>	86 (20:1)	15 <sup>[c]</sup>
10	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	84 (7:1)	57
11 <sup>[d]</sup>	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	82	54
12	<b>96c</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	84 (7:1)	55
13	<b>96e</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	36	55
14	<b>96h</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	49	45
15	<b>123</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	69	50
16	<b>96a</b>	Ph	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52n/52n'</b>	79	16
17	<b>96a</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	75 (14:1)	14

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, außer im Falle der Produkte **52i/52i'**, **52m/52m'**, **52n/52n'**, **52o/52o'**, in denen die Regioisomeren chromatographisch getrennt werden konnten; Regioisomerenverhältnisse **52/52'** in Klammern, soweit bestimmt [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Diol- oder Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen; die absolute Konfiguration der Produkte wurde für **52a**, **52e**, **52f** und **52h** zugeordnet (siehe Kap.3.5) und entspricht der abgebildeten, die der anderen Produkte wurde in Analogie zugeordnet. [c] Bestimmung nach Überführung von **52i** in den Mosher-Ester durch <sup>1</sup>H-NMR. [d] Diese Reaktion wurde in Gegenwart von 4 Å Molekularsieb durchgeführt.

### 3.5 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Enantiomerenüberschuss des Liganden und dem Enantiomerenüberschuss des Produktes **52h/52h'** in der $Zr(OtBu)_4$ /TADDOL **96a**-katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen Keton-Aldol **79c** und *Isobutyraldehyd*.

Um Rückschlüsse auf die Struktur der katalytisch aktiven Spezies zu ziehen, wurde die Reaktion zwischen Keton-Aldol **79c** und *Isobutyraldehyd* mit Zr-TADDOLaten verschiedener enantiomerer Reinheiten durchgeführt (enantiomerer Überschuss des TADDOLs **96a** 25% ee, 50% ee, 75% ee, 100% ee). Man fand eine lineare Beziehung zwischen dem Enantiomerenüberschuss des Produktes **52h/52h'** und dem Enantiomerenüberschuss des Katalysators (Abbildung 14). Dieses Ergebnis lieferte einen Hinweis auf eine monomere Katalysatorstruktur des katalytisch aktiven Zr-TADDOLates.<sup>74</sup>

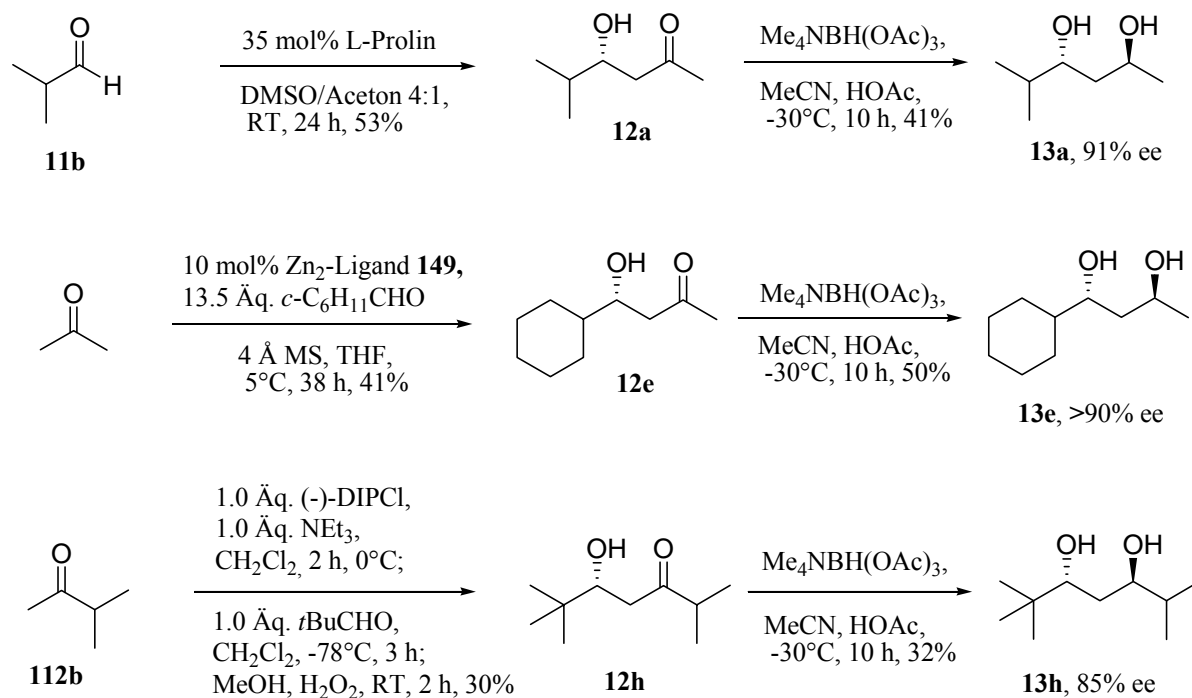


**Abbildung 14.** Linearer Effekt in der  $Zr(OtBu)_4$ /TADDOL **96a**-katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zwischen Keton-Aldol **79c** und *Isobutyraldehyd*.

### 3.6 Zuordnung der absoluten Konfiguration der *Tishchenko*-Produkte **52a**, **52e**, **52f** und **52h**.

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration des *Tishchenko*-Produktes **52f** erfolgte aufgrund des literaturbekannten Drehwertes des entsprechenden Diols **13f**. Hydrolyse von **52f** (44% ee) lieferte Diol **13f** mit einem spezifischen Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +23.2^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 44% ee), Literaturwert<sup>75</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee, (R,R)-**13f**). Die absolute Konfiguration von **52f** entspricht somit der in Tabelle 7 angezeigten.

Da die Drehwerte der zugrunde liegenden Diole **13** der übrigen *Tishchenko*-Produkte **52/52'** nicht literaturbekannt waren, wurden die 1,3-*anti*-Diole **13a**, **13e** und **13h** zu Vergleichszwecken nach literaturbekannten Methoden synthetisiert. Hierzu wurden die zugrunde liegenden Aldolprodukte **12a**, **12e** und **12h** nach publizierten Vorschriften enantioselektiv dargestellt und anschließend diastereoselektiv mit  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ <sup>36</sup> zu den 1,3-*anti*-Diole **13** reduziert (Schema 43).



**Schema 43.** Stereoselektive Synthesen der Diole **13a**, **13e** und **13h** zur Zuordnung der absoluten Konfiguration der *Tishchenko*-Produkte **52a**, **52e** und **52h**.

Aldolprodukt **12a** wurde durch L-Prolin-katalysierte, direkte enantioselektive Aldolreaktion zwischen Aceton und *Isobutyraldehyd* nach dem Verfahren von *List et al.*<sup>32a</sup> dargestellt. Aldolprodukt **12e** konnte nach *Trost et al.* durch  $\text{ZnEt}_2$ /Ligand **149**-katalysierte, direkte enantioselektive Aldoladdition von Aceton an Cyclohexancarbaldehyd erhalten werden (Darstellung des Liganden **149**: siehe Kap. 5.2).<sup>31c</sup> Schließlich wurde Aldolprodukt **12h** nach

Überführung mit (-)-*Diisopinocampheylchlorboran* und  $\text{NEt}_3$  in das entsprechende chirale Borenolat und anschließende Aldolreaktion mit Pivalaldehyd nach einer Vorschrift von *Brown et al.*<sup>76</sup> dargestellt.

Die Aldolprodukte **12a**, **12e** und **12h** wurden anschließend mit  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  in Acetonitril/Essigsäure bei  $-30^\circ\text{C}$  *anti*-selektiv zu den Diolen **13a**, **13e** und **13h** reduziert und durch GC-Analyse an chiraler Phase mit den aus den Zr-TADDOLat-katalysierten Reaktionen erhalten Diolen verglichen. Dabei zeigte sich, dass alle Diole, die nach Hydrolyse der *Tishchenko*-Produkte **52/52'** aus den Reaktionen in Abschnitt 3.3 erhalten wurden, die gleiche absolute Konfiguration aufwiesen, die in den Tabellen 6 und 7 angegeben ist. Diese stimmt auch mit der absoluten Konfiguration von **52f** überein. Die absolute Konfiguration der anderen *Tishchenko*-Produkte wurde daraufhin in Analogie zugeordnet.

Die einzige Ausnahme bestand in der absoluten Konfiguration des Produktes **52h/52h'** erhalten aus der Reaktion mit dem Cyclopropan-TADDOL-Analogen **123** (Tabelle 7, Zeile 15), das die umgekehrte absolute Konfiguration zeigte, da der Ligand **123** den entgegengesetzten absoluten Sinn (S,S) verglichen mit den (R,R)-TADDOLen **96a-96k** aufweist.

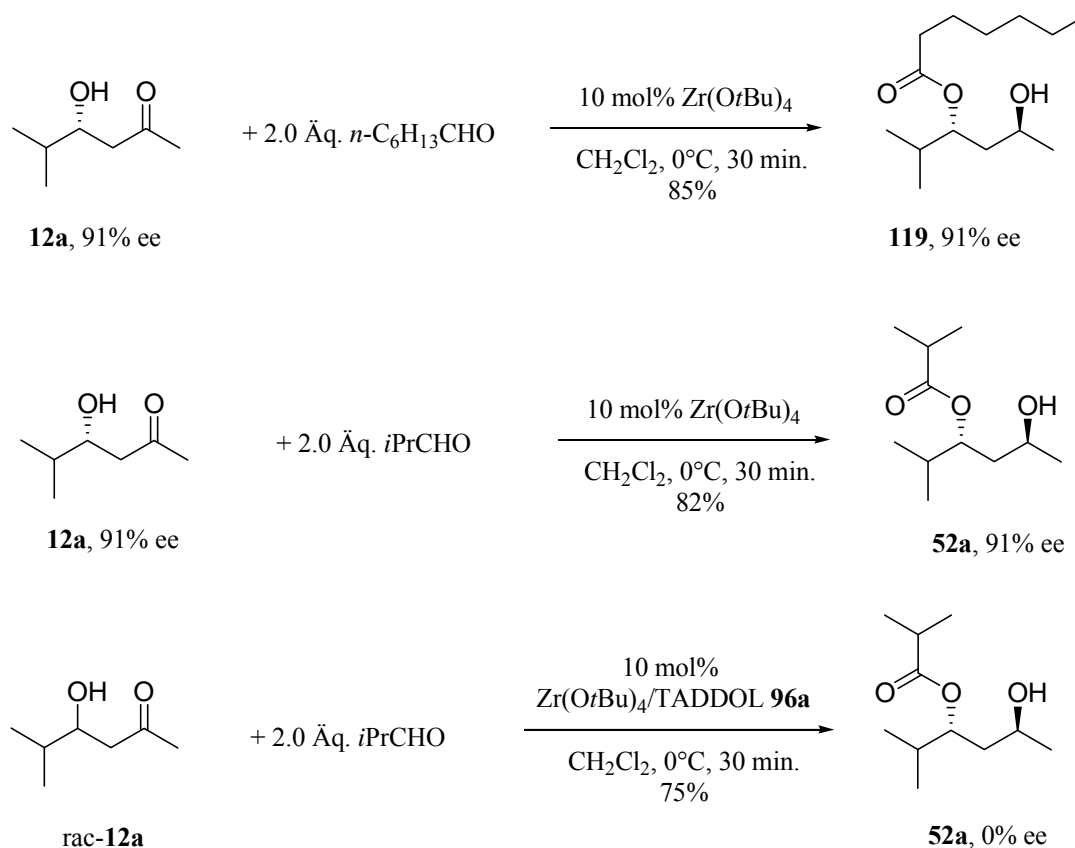
### 3.7 Kontrollexperimente zum stereochemischen Verlauf der Zr-TADDOLat-katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

Die beobachteten Enantiomerenüberschüsse warfen die Frage auf, ob sie von einer enantioselektiven Aldolreaktion mit anschließender rein diastereoselektiver *Tishchenko*-Reduktion herrührten, oder ob zumindest anteilig eine kinetische Resolution bei der *Tishchenko*-Reduktion beteiligt war, die ja ebenfalls durch den chiralen Zr-TADDOLat-Komplex katalysiert wurde. Außerdem sollte untersucht werden, ob die Reversibilität der Aldol-Sequenz des Prozesses (siehe Abschnitt 2.7) zu einer Racemisierung eines primär enantioselektiv gebildeten Aldolproduktes führen kann.

Zu diesem Zweck wurde das hochenantiomere angereicherte Aldolprodukt **12a** mit 91% ee jeweils mit *n*-Heptanal und mit *Isobutyraldehyd* unter typischen Reaktionsbedingungen einer  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$ -katalysierten *Tishchenko*-Reduktion unterworfen, wobei nach einer Reaktionszeit von 30 min. die entsprechenden *Tishchenko*-Produkte **119** und **52a** als reine Regioisomere ebenfalls mit 91% ee in guten Ausbeuten (85% bzw. 82%) erhalten wurden (Schema 44). Dies zeigt, dass ein einmal gebildetes Aldolprodukt durch die *Tishchenko*-Reduktion dem Aldol-Gleichgewicht entzogen wird, bevor es zurückreagieren kann, die *Tishchenko*-

Reduktion also viel schneller verläuft als eine mögliche Retro-Aldol-Spaltung des Aldolproduktes.

Andererseits wird racemisches Aldolprodukt **12a**<sup>77</sup> in der Umsetzung mit *Isobutyraldehyd* katalysiert durch  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4/\text{TADDOL } \mathbf{96a}$  zu racemischem Produkt **52a** umgesetzt (Schema 44). Die Enantioselektivität resultiert also nicht aus einer möglichen kinetischen Racematspaltung des Aldolproduktes **12a**, sondern aus einer enantioselektiven Aldolreaktion.



**Schema 44.** Kontrollexperimente zum stereochemischen Verlauf der Zr-TADDOLat-katalysierten Aldol-Tishchenko-Reaktion.

## 4. Verwendung von BINOL-Derivaten als Liganden in der enantioselektiven, $\text{Zr}(\text{OR})_4$ -katalysierten Aldol-Tishchenko-Reaktion

### 4.1 Einleitung: BINOLe als chirale Liganden

Das axial chirale 1,4-Diol (R)-BINOL (**133a**) wurde 1979 von *Noyori et al.* als ein in stöchiometrischen Mengen eingesetzter Ligand für die  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von Ketonen in die enantioselektive Synthese eingeführt.<sup>78</sup> Seitdem sind eine Vielzahl von Anwendungen von BINOL-Derivaten als Liganden in der metallvermittelten oder -katalysierten enantioselektiven Synthese beschrieben worden.<sup>55</sup> Im Zuge dieser Entwicklungen ist das



BINOL-Grundgerüst umfangreich variiert worden, um für die jeweils gegebene Anwendung den Liganden „maßzuschneidern“. Neben der Substitution der OH-Gruppen, die diese Ligandenklasse auch für späte Übergangsmetalle anwendbar gemacht hat (z.B. BINAP für Ru(II)), findet man fast ausschließlich zwei Substitutionsmuster:

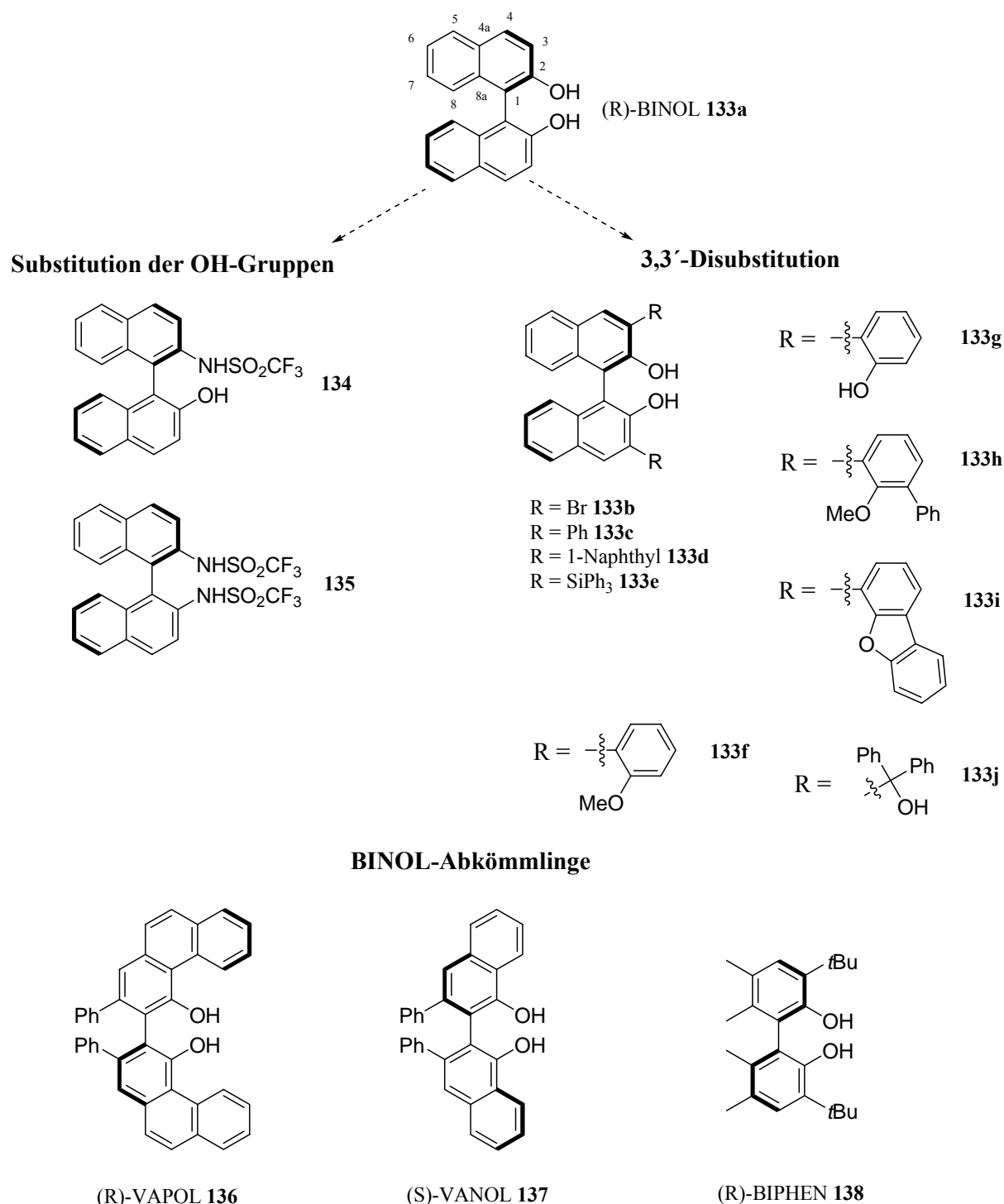
1. Die Substitution in 6/6'-Position (die meistens über das 6,6'-Br<sub>2</sub>-BINOL als Ausgangsverbindung verläuft, da dies das Produkt der Bromierung von BINOL ist) beeinflusst vor allem den elektronischen Charakter des Binaphthol-Systems und somit auch den des gebundenen Metallzentrums in einem Komplex.
2. Die Substitution in 3/3'-Position in Nachbarschaft zu den OH-Gruppen verändert vor allem die sterischen Eigenschaften des Liganden. Die Regioselektivität dieses Substitutionsmusters wird durch eine *ortho*-dirigierte Lithiierung eines OH-geschützten BINOLs und Abfangen der reaktiven dilithiierten Spezies mit einem Elektrophil realisiert. Das Produkt kann dann in Folgeschritten weiter umgesetzt werden (oftmals Pd-katalysierte Kreuzkupplungen).

#### 4.2 Die verwendeten Liganden – ein Überblick

Die für die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion verwendeten Liganden finden sich in Schema 45. Neben der Stammverbindung wurden die Derivate **134** und **135** eingesetzt, in denen eine bzw. beide OH-Gruppen gegen Trifluormethylsulfonamid-Gruppen ausgetauscht sind, was einerseits zu einer erhöhten Acidität ( $pK_s(\text{ArOH}) \approx 10$  vs.  $pK_s(\text{ArNHSO}_2\text{CF}_3) \approx 6$ ) und somit zu einer stärkeren Bindung des Liganden am Metall führen sollte. Andererseits wird somit gleichzeitig der sterische Anspruch des Liganden durch die direkt an das koordinierende N-Atom gebundene SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Gruppe erhöht.

Der sterische Anspruch der Liganden wurde stufenweise durch Einführung von Brom-, Phenyl-, 1-Naphthyl- und Triphenylsilylsubstituenten in 3/3'-Position gesteigert (Verbindungen **133b**, **133c**, **133d**, **133e**). Da sich insbesondere der Ligand **133f** mit *ortho*-Anisylresten in dieser Position als vielversprechender Kandidat erwies, wurden einige ähnliche Reste mit einer zusätzlichen Koordinationsstelle eingeführt (**133g**, **133h**, **133i**, **133j**). Schließlich wurden noch die BINOL-Abkömmlinge VAPOL (**136**), VANOL (**137**) und BIPHEN (**138**) als Liganden getestet.<sup>79</sup>

Proben von (R)-VAPOL (**136**) und (S)-VANOL (**137**) wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. W. D. Wulff, Michigan State University, der diese Liganden erstmals synthetisiert und in die stereoselektive Synthese eingeführt hat.<sup>80</sup>

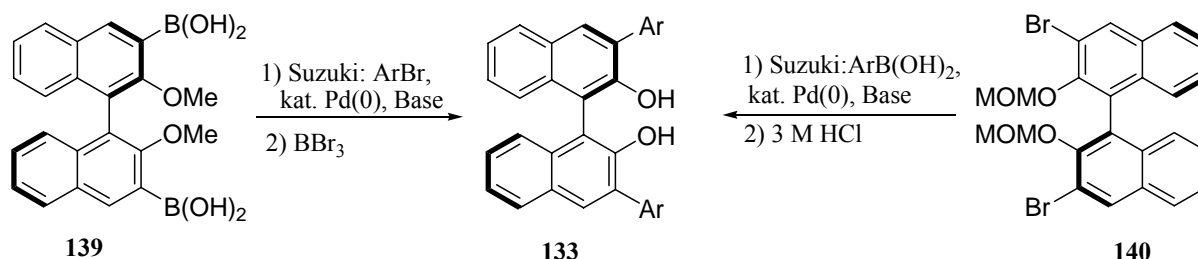


Schema 45. Strukturvariationen am BINOL-Grundgerüst

### 4.3 Synthesen der BINOL-Liganden 135 und 133b-133j

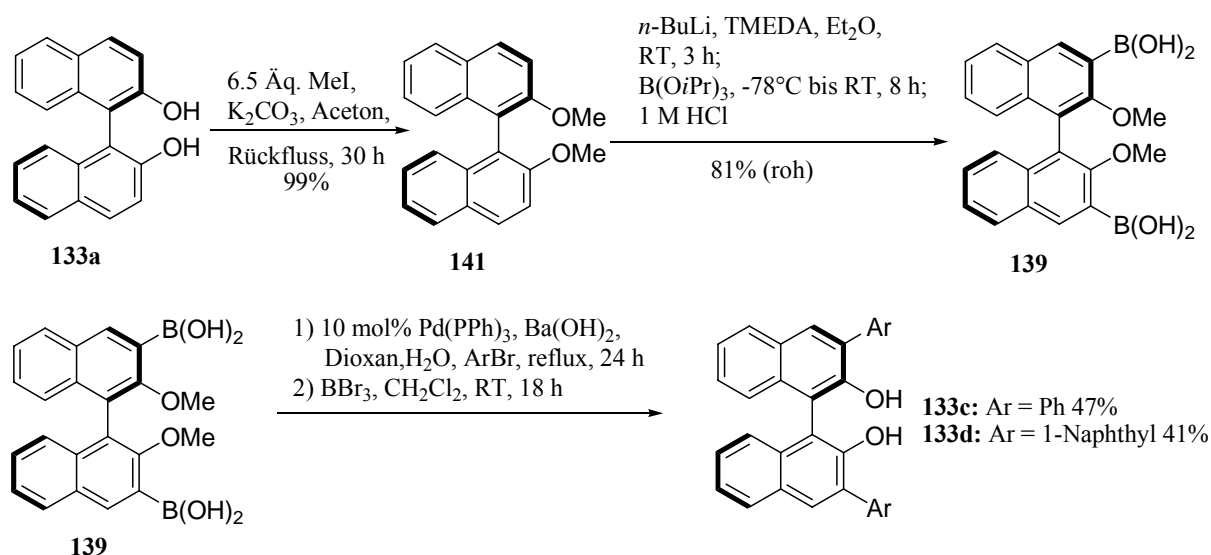
Die meisten der in der Literatur beschriebenen Methoden zur Darstellung von 3,3'-Diaryl-BINOLen **133** verlaufen über eine *Suzuki*-Kupplung als Schlüsselschritt. Dabei existieren zwei alternative Wege, in denen entweder die 3,3'-Diborsäure **139** mit einem Arylbromid gekuppelt wird (Variante A)<sup>57a</sup> oder bei entgegengesetzter Polung der Partner das

3,3'-Br<sub>2</sub>-BINOL **140** mit einer Arylboronsäure gekuppelt wird (Variante B)<sup>57b</sup> (Schema 46). Da sowohl **139** als auch **140** nach Literaturangaben in je zwei Stufen in guter Gesamtausbeute aus (R)-BINOL **133a** zu erhalten sein sollten, wurde zuerst der Variante A der Vorzug gegeben, da die meisten zur Kupplung vorgesehenen Arylreste zwar als Bromide, jedoch nicht als Boronsäuren kommerziell erhältlich waren.



**Schema 46.** Alternative Wege zu 3,3'-Diaryl-BINOLen **133** über *Suzuki*-Kupplungen.

(R)-BINOL **133a** wurde mit Methyljodid und Kaliumcarbonat als Base in praktisch quantitativer Ausbeute als Dimethylether **141** geschützt.<sup>83</sup> Dieser wurde mit *n*-BuLi/TMEDA in Diethylether bei Raumtemperatur für 3 h zur *ortho*-dilithiierten Spezies umgesetzt, welche bei -78°C mit Borsäuretriisopropylester versetzt wurde. Durch saure Aufarbeitung wurde der gebildete Bor-at-Komplex zur Diboronsäure **139** hydrolysiert. Die in der Literatur<sup>57a</sup> beschriebene Umkristallisation der Diboronsäure **139** konnte nicht reproduziert werden („Ausölen“ des Produktes), so dass das Rohprodukt ohne Aufreinigung in den folgenden *Suzuki*-Kupplungen eingesetzt wurde.

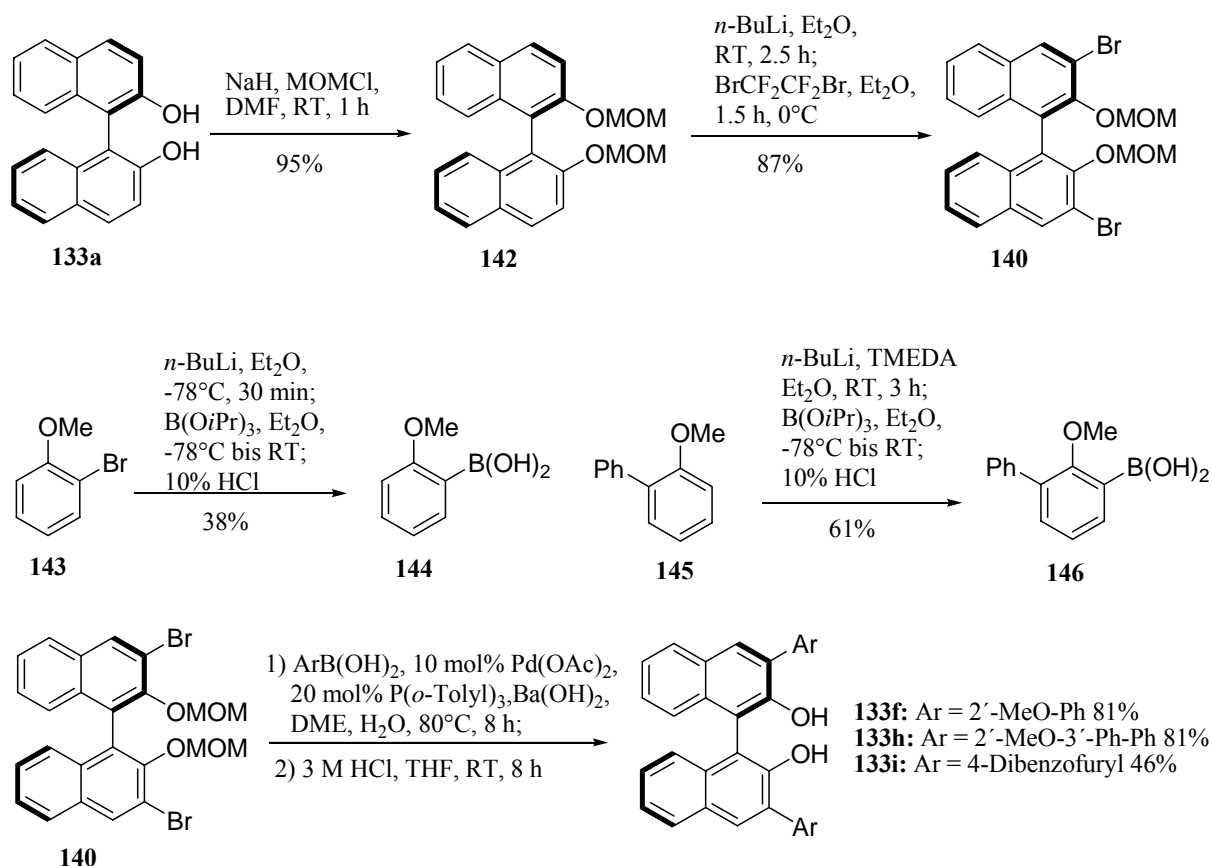


**Schema 47.** Synthese der Liganden **133c** und **133d**.

Diese erfolgten durch Umsetzungen mit Brombenzol bzw. 1-Bromnaphthalin mit Ba(OH)<sub>2</sub> als Base in Dioxan/H<sub>2</sub>O unter Rückfluss für 24 h. Als Pd(0)-Katalysator wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) eingesetzt. Zur Abspaltung der Methylschutzgruppen wurden die Rohprodukte mit

Bortribromid in Dichlormethan bei Raumtemperatur versetzt. Man erhielt die 3,3'-Diphenyl- bzw. -Di(1-Naphthyl)-BINOLe **133c** und **133d** in mäßigen Ausbeuten von 47% bzw. 41 % (Schema 47). Im Falle von **133c** konnte die in der Literatur<sup>57a</sup> angegebene Ausbeute von 73% so nicht erreicht werden, vermutlich da die Diboronsäure **139** als Rohprodukt eingesetzt worden war.

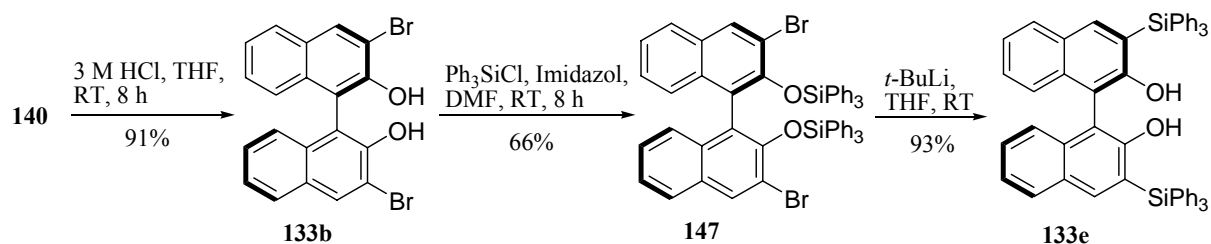
Zur Synthese der übrigen 3,3'-DiarylBINOLe wurde daher auf Variante B zurückgegriffen (Schema 48). (R)-BINOL (**133a**) wurde mit Chlormethylmethylether (MOMCl) und Natriumhydrid als Base als MOM<sub>2</sub>-BINOL **142** in 95% Ausbeute geschützt.



**Schema 48.** Synthesen der Liganden **133f**, **133h** und **133i**.

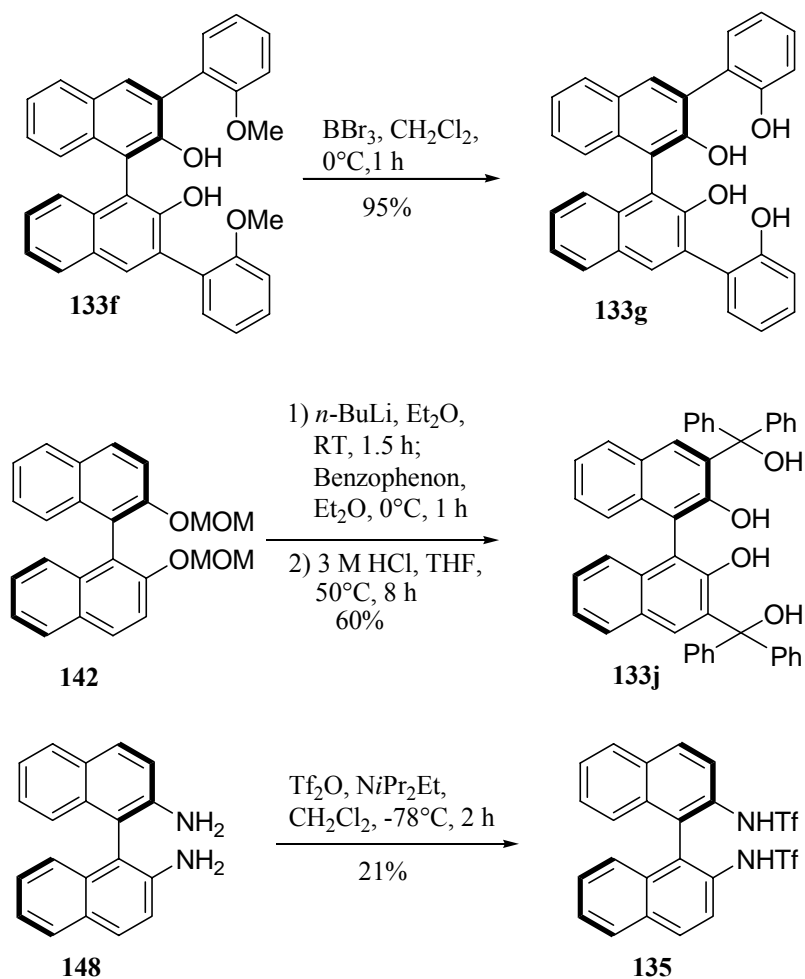
*Ortho*-Dilithiierung von **142** mit *n*-BuLi und Umsetzung der reaktiven dilithiierten Spezies mit Dibromtetrafluorethan lieferte 3,3'-Br<sub>2</sub>-MOM<sub>2</sub>-BINOL **140** in guter Ausbeute von 87%.<sup>57b</sup> Von den für die anschließenden *Suzuki*-Kupplungen benötigten Boronsäuren wurde Dibenzofuran-4-boronsäure kommerziell erhalten. *Ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**144**) wurde durch Brom-Lithium-Austausch von *ortho*-Bromanisol **143** mit *n*-BuLi gefolgt von Umsetzung mit Borsäuretriisopropylester und anschließender saurer Hydrolyse in 38% Ausbeute erhalten.<sup>82</sup> Nach *ortho*-Lithiierung von 2-Methoxybiphenyl (**145**) mit *n*-BuLi/TMEDA erhielt man analog 2-Methoxy-3-phenylphenylboronsäure (**146**) in 61% Ausbeute. Die *Suzuki*-Kupplungen wurden nach Literaturvorschrift von *H. Yamamoto et al.*<sup>57c</sup>

mit Palladium(II)-Acetat/Tris-*ortho*-tolylphosphan und Ba(OH)<sub>2</sub> als Base in Dimethoxyethan/H<sub>2</sub>O bei 80°C durchgeführt. Nach saurer Abspaltung der MOM-Schutzgruppen des Rohproduktes wurden die 3,3'-Diaryl-BINOLe **133f** und **133h** in guter Ausbeute von jeweils 81% erhalten. Bei dem nicht literaturbekannten Liganden **133i** betrug die Ausbeute dagegen nur 46%, was vermutlich auf den großen sterischen Anspruch des übertragenen 4-Dibenzofurylrestes zurückzuführen ist.



**Schema 49.** Synthese von 3,3'-Br<sub>2</sub>-BINOL **133b** und 3,3'-Bis(triphenylsilyl)-BINOL **133e**.

3,3'-DibromBINOL **133b** wurde durch sauer katalysierte Abspaltung der MOM-Gruppen von Verbindung **140** in 91% Ausbeute erhalten (Schema 49). Ausgehend von dieser Verbindung wurde 3,3'-Bis(triphenylsilyl)-BINOL **133e** nach einer Vorschrift von *H. Yamamoto et al.*<sup>83</sup> synthetisiert: Schützung der OH-Gruppen von **133b** mit Triphenylsilylchlorid/Imidazol lieferte den Bis(silylether) **147** in 66% Ausbeute. Umsetzung von **147** mit *tert*-Butyllithium in THF bei Raumtemperatur resultierte in einer *Brook*-Umlagerung, die das 3,3'-Bis(triphenylsilyl)-BINOL **133e** in 93% Ausbeute lieferte.



**Schema 50.** Synthesen der Liganden **133g**, **133j** und **135**.

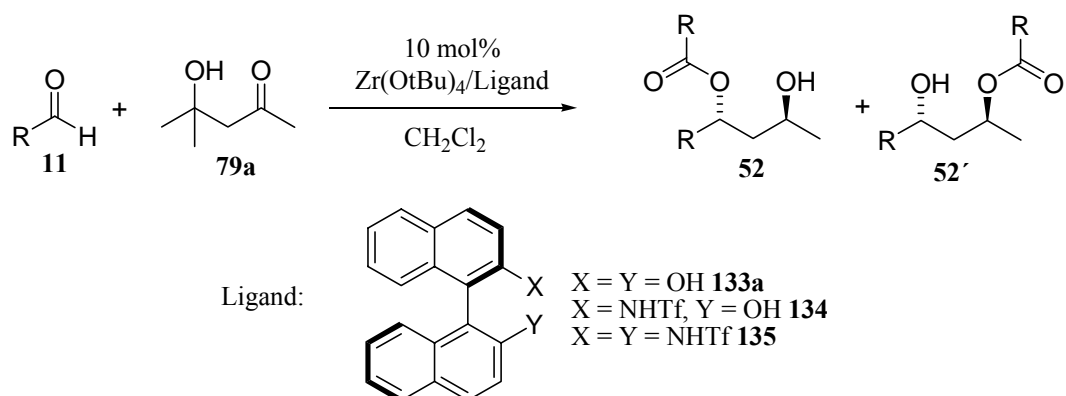
Die Entschützung der Methoxygruppen von **133f** mit Bortribromid lieferte das Tetraol **133g** in 95% Ausbeute (Schema 50).<sup>57c</sup> Zur Synthese von **133j** wurde MOM<sub>2</sub>-BINOL **142** *ortho*-dilithiiert und die dilithiierte Spezies wurde an Benzophenon addiert. Nach saurer Entschützung der MOM-Gruppen des Rohproduktes erhielt man das Tetraol **133j** in 60% Ausbeute. Zur Synthese des Bis(trifluorsulfonamid) **135**<sup>84</sup> wurde kommerziell erhältliches (R)-BINAM **148** mit Trifluorsulfonsäureanhydrid und *Hünig*-Base bei  $-78^\circ\text{C}$  in Dichlormethan umgesetzt. Man erhielt **135** in geringer Ausbeute von 21%.

#### 4.4 Verwendung der BINOLe als chirale Liganden in der enantioselektiven, katalytischen Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

Die Stammverbindung (R)-BINOL (**133a**) als Ligand für  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  ergab einen relativ reaktionsträgen Katalysator in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion, in der Umsetzung von Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* wurde das Produkt **52a/52a'** nach 24 h bei Raumtemperatur nur in 31% Ausbeute und 28% ee gebildet (Tabelle 10, Zeile 1). Der

Austausch einer bzw. beider OH-Gruppen gegen  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ -Gruppen erhöhte zwar die Reaktivität der Katalysatoren (78% bzw. 60% Ausbeute bei  $0^\circ\text{C}$ ), die Produkte **52e/52e'** wurden in der Reaktion mit Cyclohexancarbaldehyd allerdings racemisch gebildet (Zeilen 2 und 3).

**Tabelle 10.** Einsatz der Liganden **133a**, **134** und **135**.

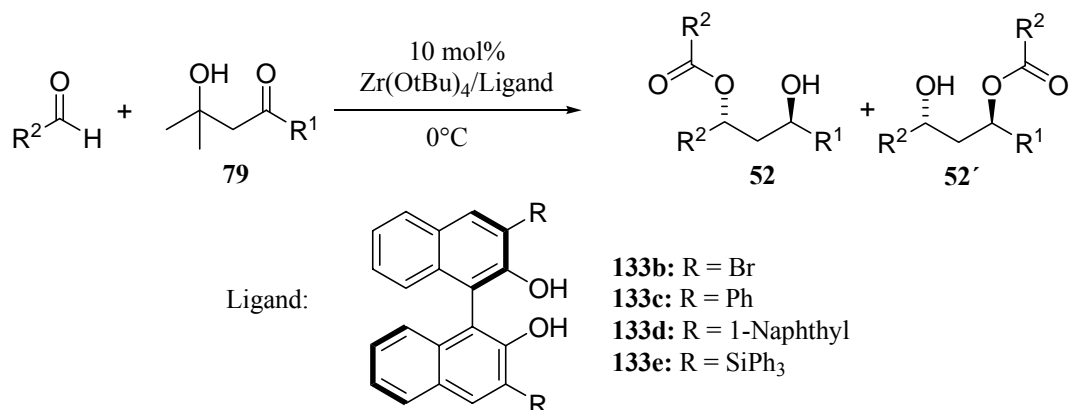


Zeile	Ligand	R	Produkt	T [ $^\circ\text{C}$ ]	t [h]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>133a</b>	iPr	<b>52a/52a'</b>	RT	24	31	28 ( <i>ent</i> - <b>52a</b> )
2	<b>134</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	0	2	78	0
3	<b>135</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	0	24	60	0

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, die Regioisomerenverhältnisse **52/52'** wurden nicht bestimmt.[b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Bis-trifluoroacetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen.

Die Verwendung der 3,3'-disubstituierten BINOLe **133b-133d** (R = Br, Phenyl, 1-Naphthyl, Triphenylsilyl) zeigte eine wesentlich größere katalytische Aktivität der Zr-Komplexe dieser Liganden verglichen mit der Stammverbindung (R)-BINOL (Tabelle 11). Dies lässt sich auf den größeren sterischen Anspruch der Liganden und eine daraus resultierende monomere Struktur der Komplexe zurückführen. Trotz der höheren Reaktivität lieferte das 3,3'-Br<sub>2</sub>-BINOL **133b** die Aldol-*Tishchenko*-Produkte als Racemate (Zeilen 1 und 2).

Unter Verwendung des Liganden **133c** (R = Phenyl) wurde das Produkt **52a/52a'** in guter Ausbeute von 89% mit der gleichen Enantioselektivität wie mit BINOL **133a** gebildet, überraschenderweise jedoch unter Bevorzugung des anderen Enantiomers (Zeile 3). Durch Variation der Reaktionsbedingungen wie Wechsel des Lösungsmittels, Variation der Stöchiometrie  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4/\text{Ligand}$  und Zugabe von Molekularsieb ließ sich die Enantioselektivität des Prozesses nicht steigern, was ebenso für die Variation der Substrate galt (Zeilen 4-8, 10). Unter Verwendung von  $\text{Y}_5\text{O}(\text{OiPr})_{13}$  als Metallquelle konnte mit dem Liganden **133c** ein ee-Wert von 31% erzielt werden, dies stellt das beste Ergebnis in der vorliegenden Arbeit für ein anderes Metall als Zirconium dar (Zeile 9).

**Tabelle 11.** Einsatz der 3,3'-Disubstituierten BINOLe **133b-133e**.

Zeile	Ligand	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produkt	Lösungs- mittel	t [h]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>133b</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	26	62	0
2	<b>133b</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	91 (11:1)	0
3	<b>133c</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	17	89	28
4 <sup>[c]</sup>	<b>133c</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	60	25
5 <sup>[d]</sup>	<b>133c</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7	82	20
6 <sup>[e]</sup>	<b>133c</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	Toluol	7	63	7
7 <sup>[f]</sup>	<b>133c</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	DMF	72	0	-
8	<b>133c</b>	Me	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52b/52b'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	79	3
9 <sup>[g]</sup>	<b>133c</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7	52	31
10	<b>133c</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	89 (7:1)	11 <sup>[h]</sup>
11	<b>133d</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	26	70	0
12	<b>133e</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	19	70	43 ( <i>ent</i> - <b>52a</b> )
13	<b>133e</b>	Me	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52b/52b'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22	63	16
14 <sup>[f]</sup>	<b>133e</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	0	-
15	<b>133e</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	81 (8:1)	18 <sup>[h]</sup>

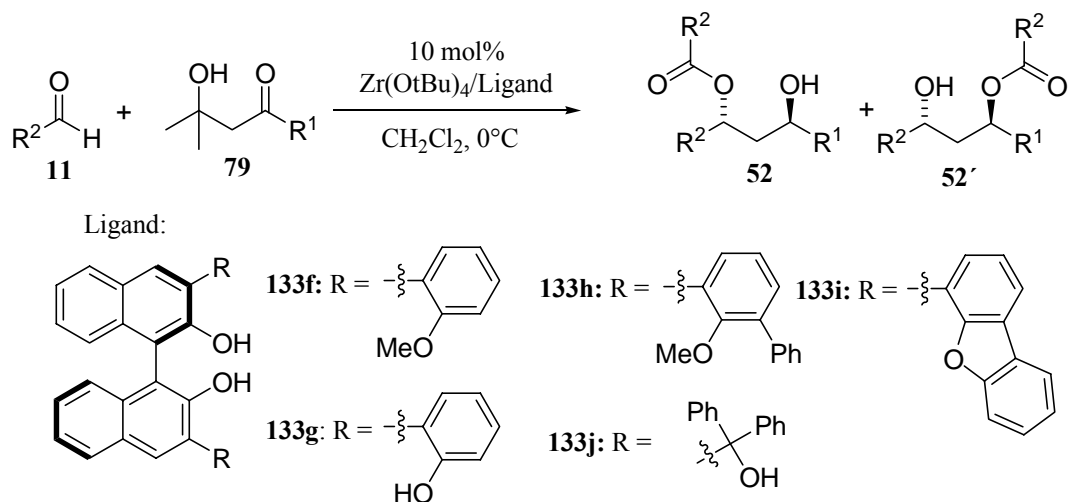
[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, außer für **52o/52o'**, die säulenchromatographisch getrennt wurden. Die Regioisomerenverhältnisse **52/52'** sind in Klammern angegeben, soweit bestimmt. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Dirole bzw. Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen oder mittels chiraler HPLC. [c] Katalysator aus 10 mol% Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub>/20 mol% **52c**. [d] 4 Å Molsieb wurde zugegeben. [e] Inkubation 2 h/80°C. [f] Reaktion bei Raumtemperatur. [g] Mit Y<sub>5</sub>O(O*i*Pr)<sub>13</sub> als Metallquelle. [h] Die absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.

Der Wechsel zum 1-Naphthyl-substituierten BINOL **133d** führte zu einem Einbruch der Enantioselektivität (Zeile 11). Der sterisch anspruchsvollste Ligand in dieser Reihe (**133e**, R = SiPh<sub>3</sub>) lieferte Produkt **52a/52a'** in der Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* in 70% Ausbeute mit 43% ee, wobei sich der Sinn der Induktion wieder im



Vergleich zum phenylsubstituierten Derivat **133c** umkehrte (Zeile 12). Der Wechsel zum geradkettigen *n*-Heptanal ließ die Selektivität auf 16% ee sinken. Gegenüber dem Pinakolon-Aceton-Aldol **79c** als Substrat zeigte sich dieser Katalysator als völlig unreaktiv, wohingegen das Benzophenon-Aceton-Aldol **79d** in guter Ausbeute, jedoch mit geringem ee-Wert mit *Isobutyraldehyd* umgesetzt wurde (Zeilen 14 und 15).

**Tabelle 12.** Einsatz der 3,3'-disubstituierten BINOLe **133f-133j**.



Zeile	Ligand	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produkt	t [h]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>133f</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	4	93	45 ( <i>ent</i> - <b>52e</b> )
2	<b>133f</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	3	90 (18:1)	60 <sup>[f]</sup>
3	<b>133f</b>	Ph	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52n/52n'</b>	3	82	41 <sup>[f]</sup>
4	<b>133f</b>	2'-MeOPh	<i>i</i> Pr	<b>52p</b>	3	85 <sup>[c]</sup>	43 <sup>[f]</sup>
5	<b>133f</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	8	31	13 ( <i>ent</i> - <b>52h</b> )
6 <sup>[d]</sup>	<b>133f</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	6	44	25 ( <i>ent</i> - <b>52e</b> )
7 <sup>[e]</sup>	<b>133g</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	17	18 (2:1)	14 <sup>[f]</sup>
8	<b>133h</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	24	79	0
9	<b>133h</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	3	88 (38:1)	0
10	<b>133i</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	24	97	9
11	<b>133i</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	3	95 (29:1)	0
12	<b>133j</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	2	81	12 <sup>[f]</sup>

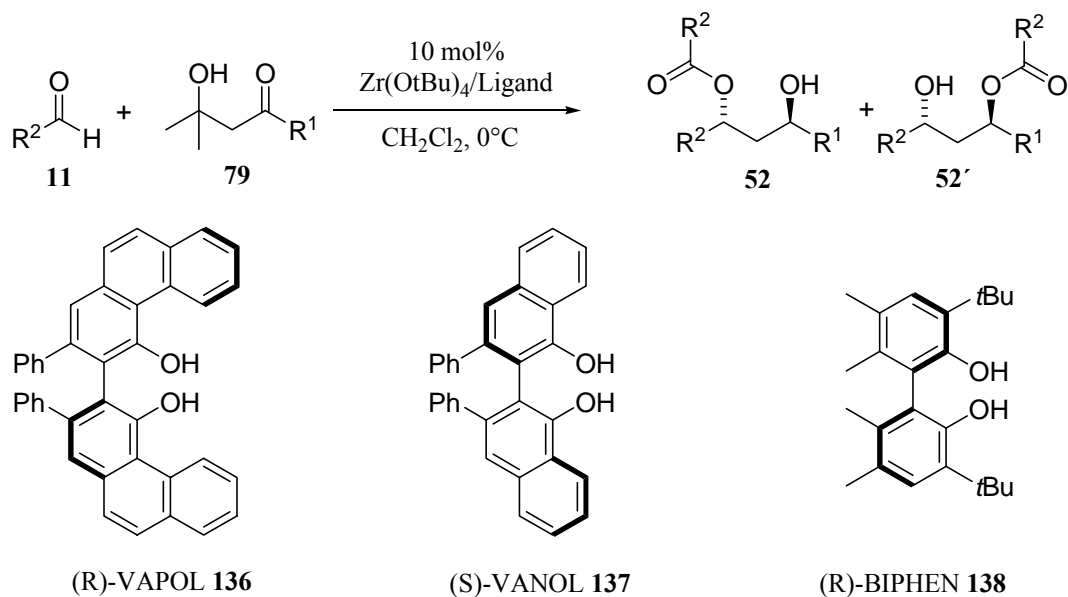
[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, außer für **52o/52o'**, die säulenchromatographisch getrennt wurden. Die Regioisomerenverhältnisse **52/52'** sind in Klammern angegeben, soweit bestimmt. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Dirole bzw. Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen oder mittels chiraler HPLC. [c] Ausbeute von **52p**, **52p'** wurde nicht isoliert. [d] Mit Y<sub>5</sub>O(O*i*Pr)<sub>13</sub> als Metallquelle. [e] Reaktion bei Raumtemperatur. [f] Die absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.

Das BINOL **133f** mit 2 *ortho*-Anisylsubstituenten in 3/3'-Position ergab mit  $Zr(OtBu)_4$  einen Komplex, der das Produkt **52e/52e'** in der Umsetzung von Diacetonalkohol (**79a**) und Cyclohexancarbaldehyd in exzellenter Ausbeute von 93% mit einem ee-Wert von 46% ergab (Tabelle 12, Zeile 1). In der Umsetzung mit dem Benzophenon-Aceton-Aldol **79d** und Isobutyraldehyd konnte die Enantioselektivität auf 60% ee bei sehr guter Ausbeute von 90% gesteigert werden (Zeile 2). Bei Wechsel zum geradkettigen *n*-Heptanal sank die Selektivität auf 41% ee, ähnliches galt für den Einsatz des Keton-Aldols **79e** ( $R_1 = 2'$ -MeOPh) (Zeilen 3 und 4). Das Pinakolon-Aceton-Aldol **79c** erwies sich auch mit diesem Katalysator als recht unreaktiv, der Wechsel zu Yttrium(III) als Zentralion lieferte Produkt **52e/52e'** mit nur 25% ee (Zeilen 5 und 6).

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse mit dem Liganden **133f** wurden weitere BINOL-Derivate mit zusätzlichen Koordinationsstellen an den Substituenten getestet. Das Tetraol **133g** ergab allerdings einen verhältnismäßig unreaktiven Katalysator (Zeile 7). In dem entsprechenden Zr-Komplex sind wegen der Vierzähigkeit des Liganden alle 4 *OtBu*-Gruppen ausgetauscht, so dass dieser Komplex nicht mehr als *Brønstedt*-Base die Retro-Aldol-Reaktion des Keton-Aldols initiieren kann. In dem Liganden **133h** ist ein zusätzlicher Phenylrest in *ortho*-Position zur Methoxygruppe verglichen mit **133f** eingeführt, Ligand **133i** enthält einen strukturell ähnlichen Dibenzofurylrest. Die Verwendung dieser Liganden ergab die Aldol-*Tishchenko*-Produkte zwar in guten Ausbeuten, doch praktisch nur racemisch (Zeilen 8-11). Schließlich ergab auch der Einsatz des Liganden **133j** mit Diphenylcarbinolsubstituenten nur einen geringen Enantiomerenüberschuss von 12% ee (Zeile 12).

Zum Abschluss dieser Reihe wurden noch die BINOL-Abkömmlinge (R)-VAPOL (**136**), (S)-VANOL (**137**) und (R)-BIPHEN (**138**) als Liganden für  $Zr(OtBu)_4$  getestet. In allen Versuchen wurden die Aldol-*Tishchenko*-Produkte praktisch racemisch gebildet. VAPOL (**136**) erwies sich dabei aufgrund des größeren sterischen Anspruchs als reaktiver im Vergleich zu VANOL (**137**) (Tabelle 13).

**Tabelle 13.** Einsatz von (R)-VAPOL **136**, (S)-VANOL **137** und (R)-BIPHEN **138** als Liganden.



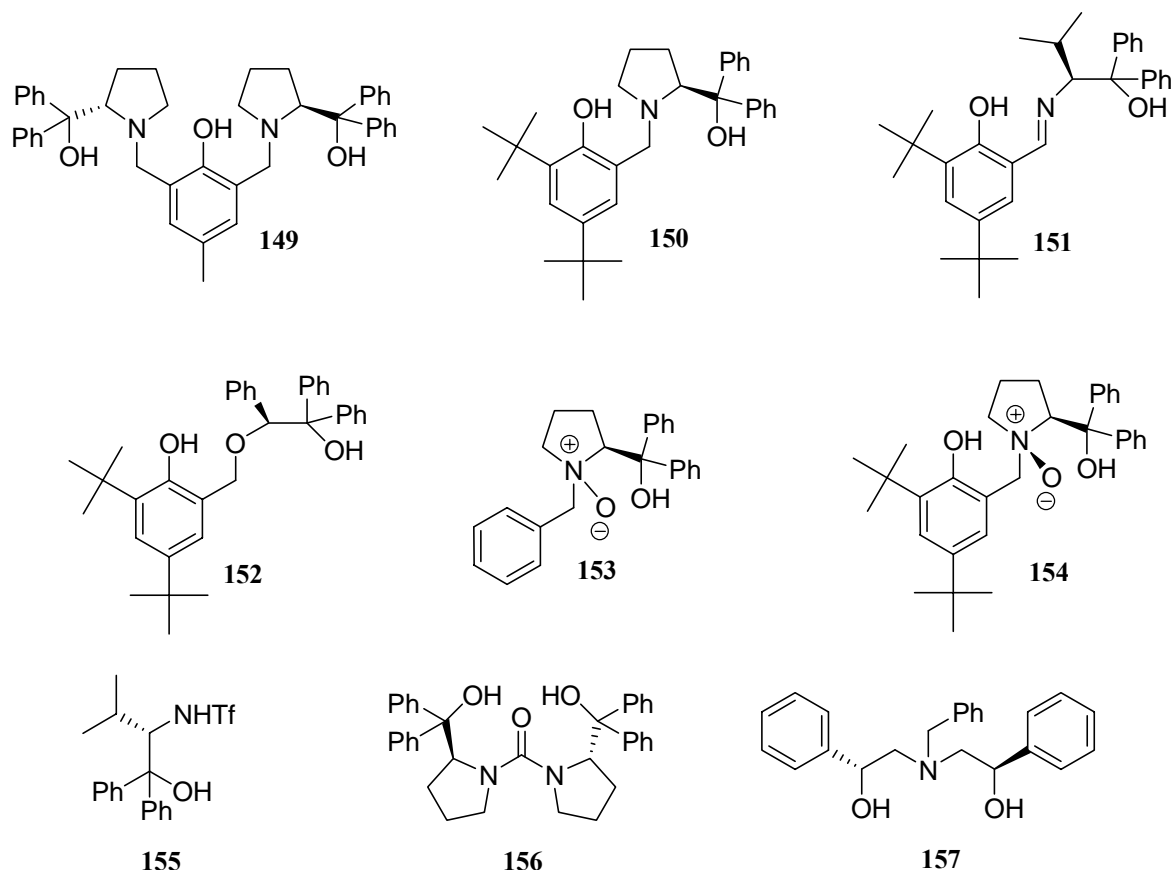
Zeile	Ligand	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produkt	t [h]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>136</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	3	45	0
2	<b>136</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o</b>	3	79	6
3	<b>137</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	3	30	0
4	<b>137</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o</b>	18	67	0
5	<b>138</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	17	21	0

a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, außer für **52o**, hier wurde das Regioisomer **52o'** nicht isoliert. Die Regioisomerenverhältnisse **52/52'** wurden nicht bestimmt. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Diol bzw. Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen oder mittels chiraler HPLC.

## 5. Von Aminosäuren abgeleitete und ähnliche Verbindungen als Liganden in der enantioselektiven, $Zr(OR)_4$ -katalysierten Aldol-Tishchenko-Reaktion

### 5.1 Die verwendeten Liganden – ein Überblick

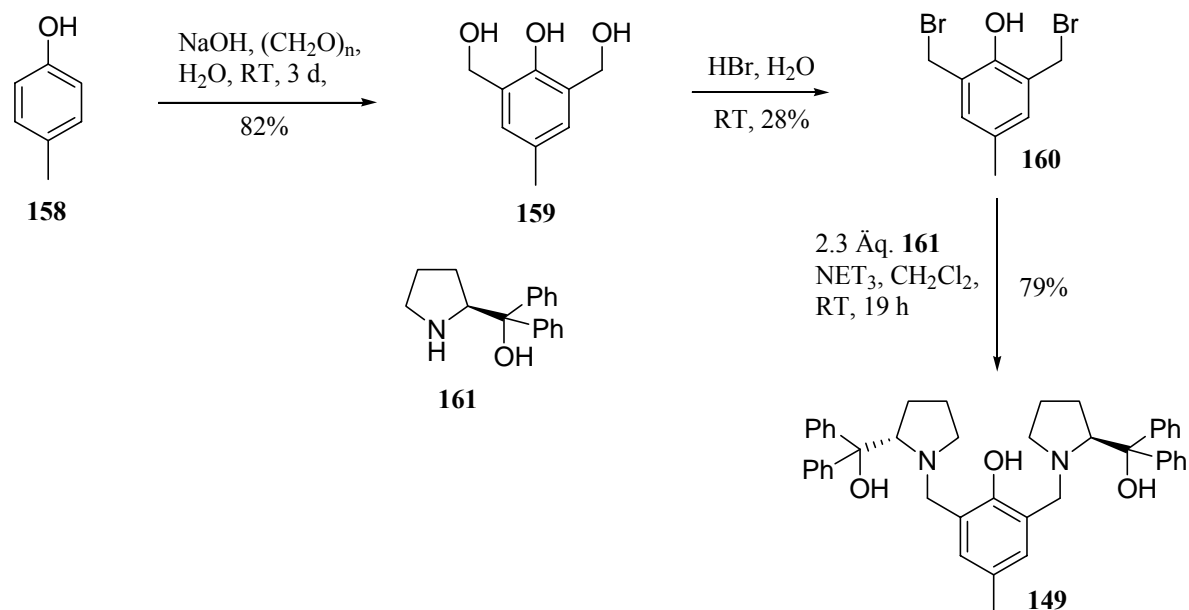
Einen Überblick über die in diesem Abschnitt eingesetzten Liganden bietet Schema 51.



Schema 51. Von Aminosäuren abgeleitete Liganden.

### 5.2 Synthesen der verwendeten Liganden

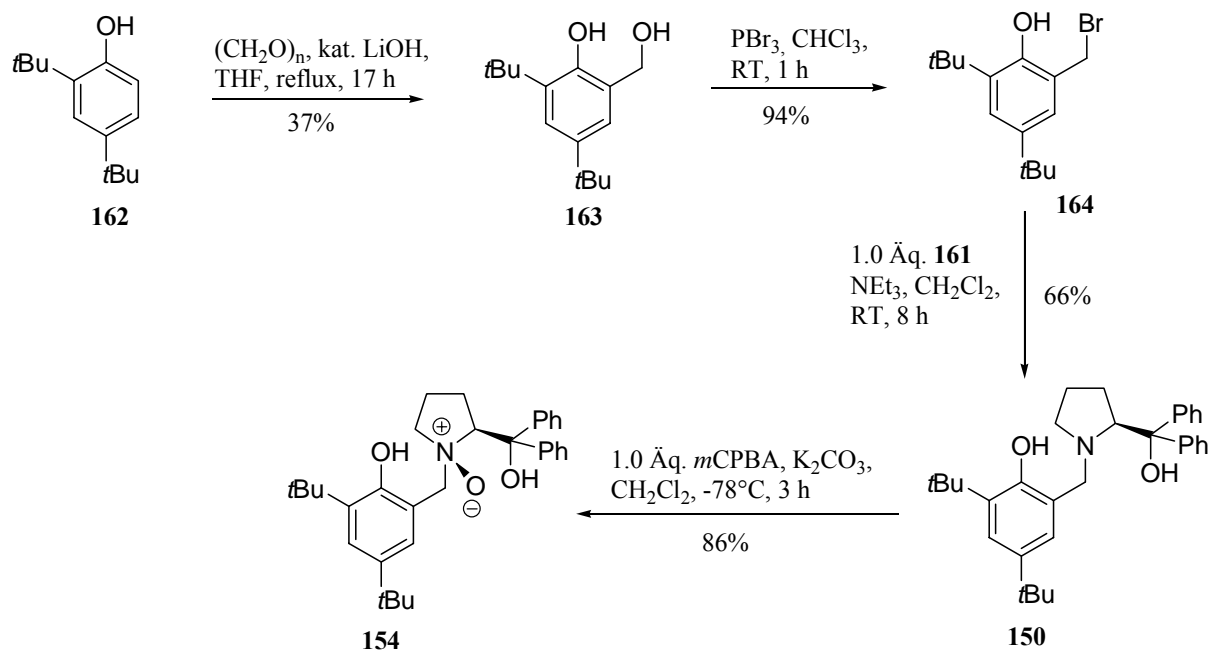
Die Synthese des Liganden **149** erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Trost et al.*<sup>32d</sup> (Schema 52). *Para*-Kresol **158** wurde mit Paraformaldehyd in Natronlauge in 82% Ausbeute dihydroxymethyliert.<sup>85</sup> Die benzyliischen OH-Gruppen des Triols **159** wurden in 28% Ausbeute mit Bromwasserstoffsäure zum Dibromid **160** substituiert.<sup>86</sup> Anschließend Disubstitution mit (*S*)-Diphenylprolinol **161**<sup>87</sup> mit Triethylamin als Base in Dichlormethan bei Raumtemperatur lieferte Liganden **149** in 79% Ausbeute.



**Schema 52.** Synthese des Liganden **149**.

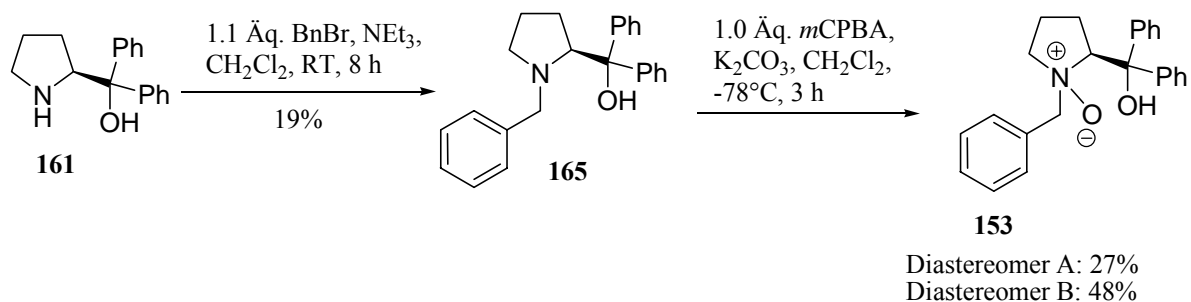
Die Synthese des Liganden **150** und des davon abgeleiteten N-Oxides **154** wurde nach einer ähnlichen Strategie durchgeführt (Schema 53). Im Verlauf der experimentellen Arbeiten wurde diese Synthese von *Shen et al.* veröffentlicht, die Titan-Komplexe von **154** und ähnlichen Verbindungen als Katalysatoren für eine enantioselektive Cyanosilylierung von Ketonen verwendeten.<sup>62</sup>

2,4-Di-*tert*-butylphenol **162** wurde mit Paraformaldehyd und katalytischen Mengen Lithiumhydroxid in THF in 37% Ausbeute zum Diol **163** hydroxymethyliert.<sup>88</sup> Dieses wurde mit Phosphortribromid in 94% Ausbeute in das Benzylbromid **164** überführt.<sup>88</sup> Substitution mit (S)-Diphenylprolinol **161** ergab den Liganden **150** in 66% Ausbeute. Das tertiäre Amin **150** wurde anschließend mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dichlormethan bei  $-78^\circ\text{C}$  zum N-Oxid **154** oxidiert. Hierbei wurde ein neues Stereozentrum am Stickstoff-Atom erzeugt, und wie von *Shen et al.* an diesem System und früher von *O'Neil et al.*<sup>61</sup> an sehr ähnlichen Systemen beschrieben erhielt man das N-Oxid **154** als einheitliches Diastereomer. Der Angriff des Oxidationsmittels *m*CPBA wurde dabei offenbar von der Diphenylhydroxymethylgruppe am Pyrrolidinring dirigiert, so dass die Oxidgruppe und die Diphenylhydroxymethylgruppe am Pyrrolidinring *syn*-Konfiguration aufweisen. Die spektroskopischen Daten von **150** und **154** stimmten mit den von *Shen et al.* publizierten überein.



**Schema 53.** Synthese der Liganden **150** und **154**.

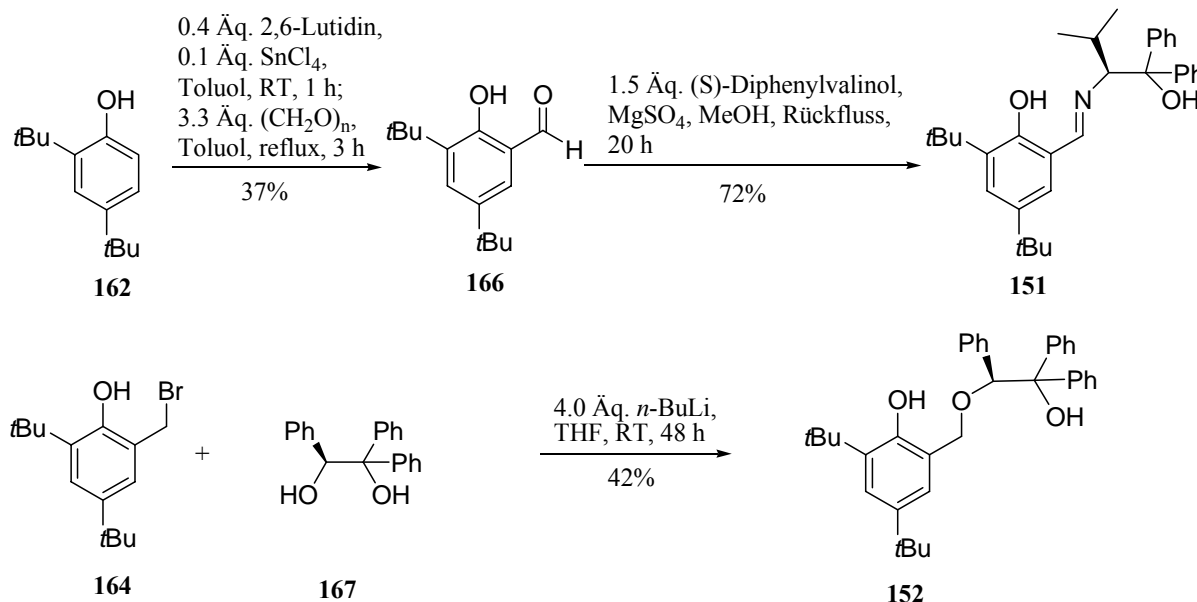
Analog wurde das N-Benzylgeschützte N-Oxid **153** erhalten (Schema 54). Benzylierung von L-Diphenylprolinol **161** mit Benzylbromid ergab den Aminoalkohol **165** in geringer Ausbeute von 19%. Die Oxidation mit *m*CPBA zum N-Oxid **153** wurde wie oben beschrieben durchgeführt, jedoch erhielt man im Widerspruch zur Literatur<sup>61b,62</sup> zwei diastereomere Produkte **153**, die sich durch fraktionierte Kristallisation trennen ließen. Die Konfiguration der Produkte konnte auch nach Vergleich mit Literaturdaten<sup>62</sup> nicht bestimmt werden. Daraufhin wurden beide Diastereomere der N-Oxide **153** als Liganden eingesetzt.



**Schema 54.** Synthese des N-Oxides **153**.

Zur Synthese der *Schiff*-Base **151** wurde der kommerziell erhältliche, jedoch teure Salicylaldehyd **166** nach Literaturvorschrift<sup>89</sup> durch Formylierung des 2,4-Di-*tert*-butylphenols **162** mit Paraformaldehyd und katalytischen Mengen Zinn(IV)chlorid als *Lewis*-Säure in Gegenwart von 2,6-Lutidin in 37% Ausbeute erhalten (Schema 55). Kondensation mit (*S*)-Diphenylvalinol<sup>90</sup> in Gegenwart von Magnesiumsulfat in siedendem Methanol lieferte **151** in 72% Ausbeute.

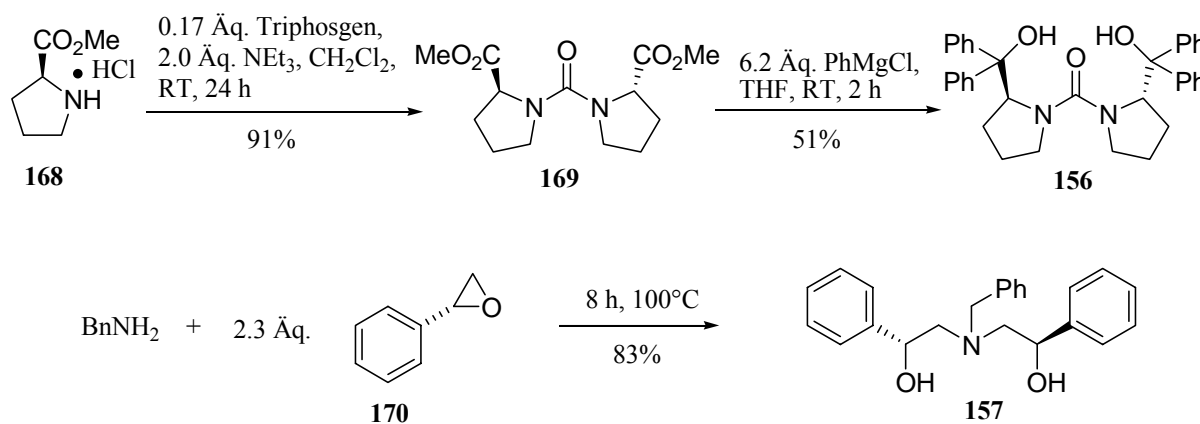
Der Ligand **152**, in dem die Imin-Funktion der *Schiff*-Base **151** formal durch eine Ether-Funktion ersetzt ist, konnte durch Substitution am Benzylbromid **164** mit (S)-1,1,2-Triphenylethandiol **167** nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium in THF bei Raumtemperatur in 42% Ausbeute dargestellt werden.



**Schema 55.** Synthesen der Liganden **151** und **152**.

Das Aminodiol **157** wurde durch doppelte Alkylierung von Benzylamin mit (R)-Styroloxid **170** bei 100°C für 8 h ohne Lösungsmittel in 83% Ausbeute erhalten (Schema 56).<sup>91</sup>

Die Synthese des carbonylverbrückten Di(diphenylprolinol) **156** gelang in zwei Stufen ausgehend von L-Prolinmethylester Hydrochlorid (**168**). Dieses wurde mit Triphosgen mit Triethylamin als Base in Dichlormethan bei Raumtemperatur für 24 h in 91% Ausbeute zum Harnstoffdiester **169** umgesetzt. Anschließende *Grignard*-Addition von Phenylmagnesiumchlorid lieferte **156** in 51% Ausbeute.



**Schema 56.** Synthesen der Liganden **156** und **157**.

### 5.3 Verwendung der Verbindungen als chirale Liganden in der enantioselektiven, katalytischen Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

Der von Valin abgeleitete Sulfonamidoalkohol **151**<sup>92</sup> ergab als Ligand für Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> einen relativ reaktionsträgen Katalysator, der das Produkt **52a/52a'** mit 18% Ausbeute und 17% ee lieferte (Tabelle 14, Zeile 1). Das Diol **157**, das von *Evans et. al.* als Ligand in einer Samarium-katalysierten *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion<sup>91b</sup> eingesetzt worden war, lieferte einen völlig unreaktiven Zr-Komplex, vermutlich aufgrund des geringen sterischen Anspruchs des Liganden mit zwei sekundären Alkoholen.

Titan(IV)-Komplexe von *Schiff*-Basen wie **151** wurden von *Oguni et al.* als *Lewis*-Säuren in der katalytischen, enantioselektiven Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden eingesetzt.<sup>60</sup>

Der Zr-Komplex von **151** reagierte zwar in der Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* auch nur bei Raumtemperatur und lieferte das Produkt **52a/52a'** in geringer Ausbeute, jedoch mit einem ee-Wert von 41% (Zeile 3). Unter Verwendung des Pinakolon-Aceton-Aldols **79c** konnte keine Reaktion beobachtet werden, und auch der Wechsel des Zentralatoms zu Mg(II) und Y(III) führte nur zu geringen Enantiomerenüberschüssen (Zeilen 4-6). Da der Grund für die geringe Reaktivität in dem *Lewis*-basischen Imin-Stickstoff des Liganden vermutet wurde, kam daraufhin Ligand **152** zum Einsatz, in dem die Iminfunktion formal gegen eine Etherfunktion ausgetauscht ist. Es konnte jedoch keine deutliche Steigerung der Reaktivität festgestellt werden und man erhielt racemisches Produkt (Zeile 7).

Der *Trost*-Ligand **149** zeigte ebenfalls geringe Reaktivitäten und Selektivitäten in Verbindung mit Zr(IV), Mg(II) und Y(III). So wurde Produkt **52a/52a'** in der Zr-katalysierten Reaktion bei Raumtemperatur in 21% Ausbeute mit 24% ee isoliert (Zeile 8-10). Da eine Ursache der geringen Reaktivität in der hohen Anzahl der Koordinationsstellen des fünfzähligen Liganden gesehen wurde, wechselte man zu Ligand **150**, der nur eine statt zwei Diphenylprolinol-Einheiten enthält (dreizähliger Ligand). Tatsächlich konnte die Reaktivität deutlich gesteigert werden, so dass bei 0°C **52a/52a'** in 97% Ausbeute mit nur leicht verbessertem Enantiomerenüberschuss von 30% ee gebildet wurde (Zeile 12). Um auch an diesem System einen reaktivitätshemmenden Einfluss des *Lewis*-basischen Amin-Stickstoffes zu unterbinden, wurde das entsprechende N-Oxid **154** als Ligand eingesetzt. Wie bereits diskutiert weist das N-Oxid **154** zudem ein weiteres Stereozentrum auf, außerdem sind N-Oxide sehr starke Chelat-Liganden.<sup>61b</sup>



**Tabelle 14.** Verwendung der von Aminosäuren abgeleiteten und ähnlicher Verbindungen als Liganden.

Reaction scheme: Aldehyde **11** (R<sup>2</sup>-CHO) + Diol **79** (2-hydroxy-2-methylpropane-1,3-diol derivative) reacts with 10 mol% Zr(OtBu)<sub>4</sub>/Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to yield diastereomeric diols **52** and **52'**.

Zeile	Ligand	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	LM	T [°C]	t [h]	Ausb. <sup>[a]</sup> [%]	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>155</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	21	18	17
2	<b>157</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	19	0	-
3	<b>151</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	43	29	41
4 <sup>[c]</sup>	<b>151</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	THF	0	21	40	0
5 <sup>[d]</sup>	<b>151</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	2	72	6
6	<b>151</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	10	0	-
7	<b>152</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	14	24	0
8	<b>149</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	13	21	24
9 <sup>[c]</sup>	<b>149</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	THF	RT	17	9	13
10 <sup>[d]</sup>	<b>149</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	2	65	15 <sup>[h]</sup>
11	<b>150</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	3	96	23
12	<b>150</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	30	97	30
13	<b>153-A</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	2	80	29
14	<b>153-B</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	2	45	33
15	<b>154</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	97	46
16	<b>154</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h/52h'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	25	0
17	<b>154</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	54 <sup>[g]</sup>	60 <sup>[e]</sup>
18	<b>154</b>	2'-MeOPh	<i>i</i> Pr	<b>52p</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	38 <sup>[f]</sup>	64 <sup>[e]</sup>
19	<b>156</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	51	0

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, außer für **52o/52o'**, die säulenchromatographisch getrennt wurden. Die Regioisomerenverhältnisse **52/52'** wurden nicht bestimmt, wenn nicht angegeben. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Diole bzw. Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen oder mittels chiraler HPLC. [c] Mit Mg<sup>n</sup>Bu<sub>2</sub> als Metallquelle. [d] Mit Y<sub>5</sub>O(O*i*Pr)<sub>13</sub> als Metallquelle. [e] Die absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt. [f] Ausbeute von **52p**, **52p'** wurde nicht isoliert. [g] Regioisomerenverhältnis **52o/52o'** 22:1. [h] *ent*-**52a** wurde bevorzugt gebildet.

In der Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* lieferte der Zr-Komplex von **154** das Produkt **52e/52e'** bei 0°C in sehr guten 97% Ausbeute mit einem ee-Wert von 46% (Zeile 15). Dabei konnte die benötigte Reaktionszeit im Vergleich zu **150** deutlich reduziert werden. Durch Variation des Keton-Aldols (**79d**: R<sup>1</sup> = Ph bzw. **79e**: R<sup>1</sup> = 2'-MeOPh) konnte der Enantiomerenüberschuss der Produkte auf 60% ee bzw. 64% ee gesteigert werden, wobei die Ausbeuten jedoch nur noch moderat ausfielen (Zeilen 17 und

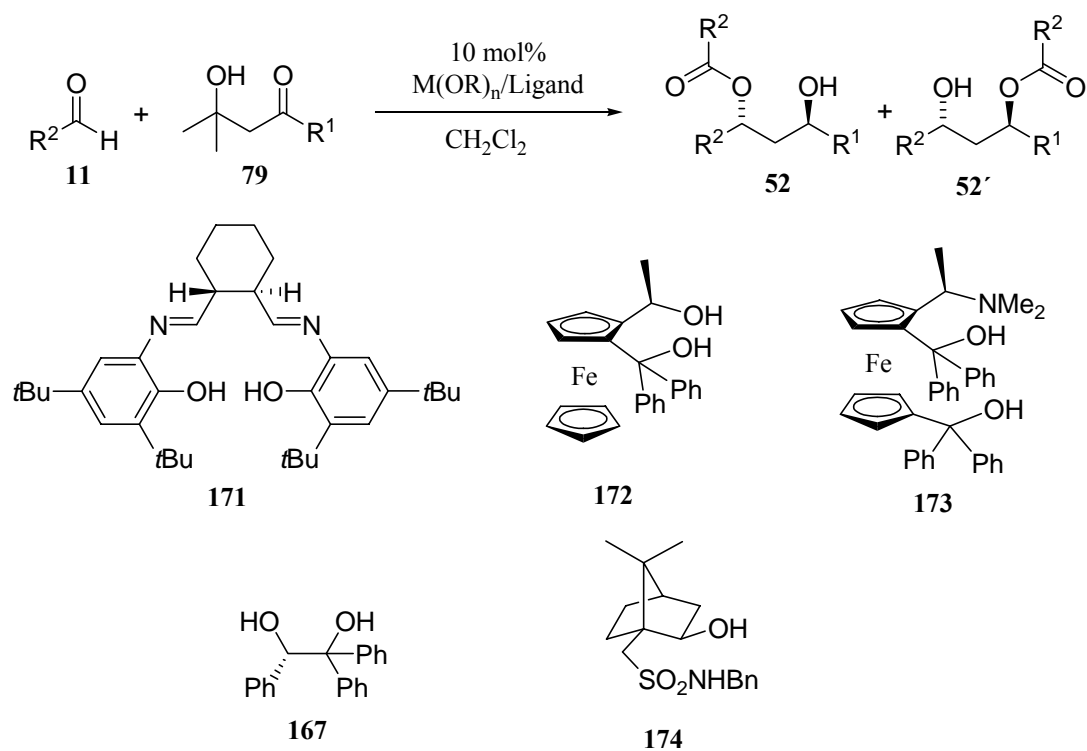
18). Die beiden strukturell einfacheren N-benzylsubstituierten diastereomeren N-Oxide **153-A** und **153-B** zeigten geringere asymmetrische Induktionen, was auf einen positiven Einfluss der phenolischen OH-Gruppe in **154** deutet (Zeilen 13 und 14).

Der Ligand **151** mit zwei carbonylverknüpften Diphenylprolinoleinheiten zeigte schließlich in der Reaktion zwischen Diacetonalkohol (**79a**) und Cyclohexancarbaldehyd keine asymmetrische Induktion als Zr-Komplex (Zeile 19).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Verwendung der in diesem Abschnitt behandelten Ligandenklasse eine prinzipiell geringe Reaktivität der entsprechenden Zr-Komplexe gezeigt hat, die mutmaßlich auf den Einfluss der *Lewis*-basischen Stickstoffe in diesen Verbindungen zurückzuführen ist.

## 6. Sonstige Verbindungen als Liganden in der enantioselektiven, $Zr(OR)_4$ -katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

Die in Tabelle 15 aufgeführten Liganden lassen sich in keine der drei bisher behandelten Verbindungsklassen einteilen.<sup>93</sup> Das *Jacobsen*-Salen **171** lieferte sowohl mit  $Zr(OtBu)_4$  als auch  $Hf(OtBu)_4$  unreaktive Katalysatoren (Zeilen 1 und 2). In Anlehnung an eine Vorschrift von *Morken et. al.*, die mit Y(III)-Komplexen von Salen-Liganden wie **171** als Katalysatoren das erste Beispiel einer enantioselektiven Aldol-*Tishchenko*-Reaktion beschrieben,<sup>48</sup> wurde dieser Katalysator auch für die Umsetzung von Diacetonalkohol (**79a**) und *Isobutyraldehyd* eingesetzt, man erhielt jedoch racemisches Produkt **52a/52a'** (Zeile 3). Das chirale 1,2-Diol **167** sowie der von Campher abgeleitete Sulfonamidoalkohol **174** zeigten als Liganden für Zr(IV) nur gering asymmetrische Induktionen (Zeilen 4 und 5). Dasselbe galt für die Ferrocen-basierten Diole **172** und **173** (Zeilen 6 und 7).

**Tabelle 15.** Verwendung der Verbindungen **167**, **171**, **172**, **173** und **174** als Liganden.

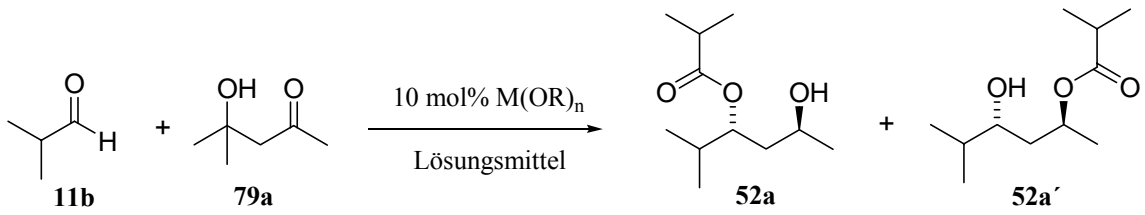
Zeile	Ligand	$M(OR)_n$	$R^1$	$R^2$	Produkt	T [°C]	t [h]	Ausb. [a]	
								[%]	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>171</b>	$Zr(OtBu)_4$	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	RT	16	2	n.b.
2	<b>171</b>	$Hf(OtBu)_4$	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	RT	48	Spuren	n.b.
3	<b>171</b>	$Y_5(OiPr)_{13}$	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	0	1	49	0
4	<b>167</b>	$Zr(OtBu)_4$	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	0	20	43	18
5	<b>174</b>	$Zr(OtBu)_4$	Me	<i>c</i> - $C_6H_{11}$	<b>52e/52e'</b>	0	24	81	0
6	<b>172</b>	$Zr(OtBu)_4$	Me	<i>c</i> - $C_6H_{11}$	<b>52e/52e'</b>	0	24	56	7
7	<b>173</b>	$Zr(OtBu)_4$	Me	<i>c</i> - $C_6H_{11}$	<b>52e/52e'</b>	0	2	86	9

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie, die als Gemisch isoliert wurden, die Regioisomenverhältnisse **52/52'** wurden nicht bestimmt. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Dirole bzw. Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen oder mittels chiraler HPL

## 7. Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden die Reaktionsbedingungen der Metallalkoxid-katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen optimiert. Neben  $Zr(OtBu)_4$  wurden  $Hf(OtBu)_4$ ,  $Mg_nBu_2$  und  $Y_5O(OiPr)_{13}$  als geeignete Katalysatoren für diesen Prozess identifiziert.  $Zr(OtBu)_4$  erwies sich jedoch als der Katalysator der Wahl hinsichtlich Ausbeute, Regio- und Diastereoselektivität der Reaktion (Tabelle 16).

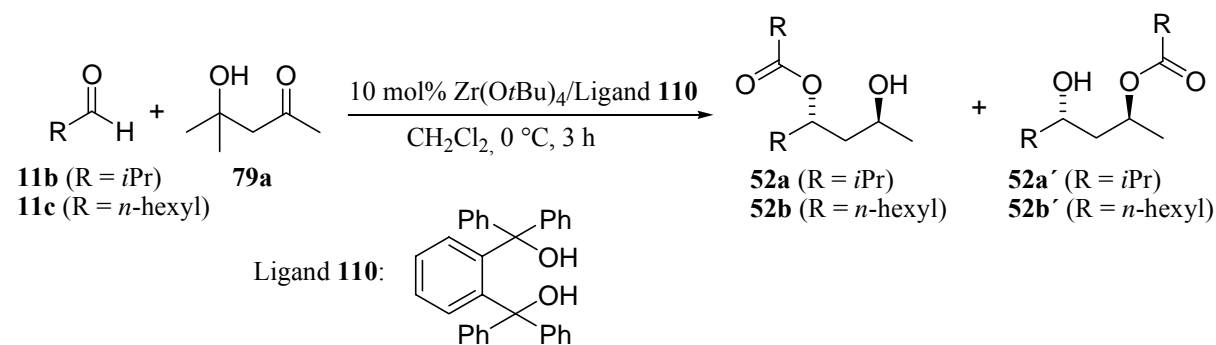
**Tabelle 16.** Verschieden Metallalkoxide als Katalysatoren der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen.



Zeile	M(OR) <sub>n</sub>	T [°C]	Lösungs- mittel	t [h]	Ausbeute 3a/3a' [%] <sup>[a]</sup>
1	$Zr(OtBu)_4$	0	$CH_2Cl_2$	2	84
2	$Hf(OtBu)_4$	-20	THF	17	64
3	$Y_5O(OiPr)_{13}$ (2 mol%)	-20	$CH_2Cl_2$	1	89 <sup>[b]</sup>
4	$Mg_nBu_2$	0	THF	2	68

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie. [b] 8% *syn*-**52a/52a'** wurden zusätzlich isoliert.

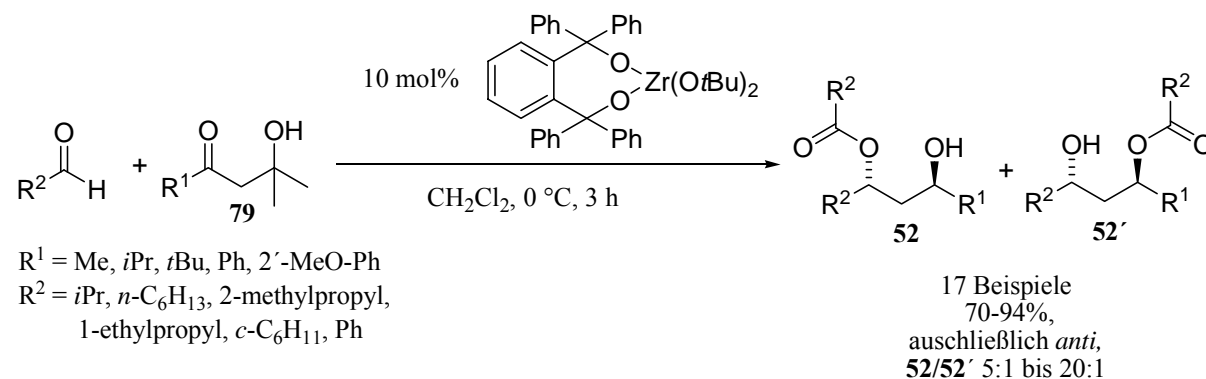
Weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen ergaben Dichlormethan als Lösungsmittel der Wahl bei einer Reaktionstemperatur von 0°C. Die unter den ursprünglichen Reaktionsbedingungen beobachtete unselektive Acylgruppenwanderung, die zu Gemischen regioisomerer 1,3-Diolmonoester **52/52'** führte, konnte insbesondere durch die Variation der Alkoxid-Liganden wirkungsvoll unterdrückt werden. Die Verwendung des von Phthalsäure abgeleiteten, sterisch anspruchsvollen Diols **110** als Liganden für  $Zr(OtBu)_4$  führte zu einem modifizierten Zirconiumalkoxid, das eine verminderte *Lewis*-Acidität im Vergleich  $Zr(OtBu)_4$  aufwies. Dies führte zu einer fast vollständigen Unterdrückung der Acylgruppenwanderung für  $\alpha$ -verzweigte Acylgruppen, für geradkettige Acylgruppen konnte die Acylgruppenwanderung zu einem grossen Teil unterdrückt werden (Tabelle 17).

**Tabelle 17.** Unterdrückung der Acylgruppenwanderung durch Verwendung des Diols **110** als Ligand.

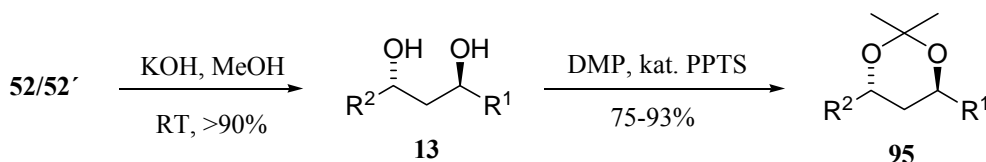
Zeile	Ligand	R	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis <b>52/52'</b> <sup>[b]</sup>
1	ohne	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	84	11:1
2	ohne	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52b/52b'</b>	72	1:1
3	<b>110</b>	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	79	20:1
3	<b>110</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52b/52b'</b>	91	5:1

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie. [b] bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR.

Verschiedene Keton-Aldole **79** mit aliphatischen und aromatischen Substituenten R<sup>1</sup> wurden dargestellt und unter den optimierten Bedingungen mit geradkettigen,  $\alpha$ -verzweigten sowie cyclischen aliphatischen Aldehyden zur Reaktion gebracht. Man erhielt die 1,3-*anti*-Diolmonoester **52/52'** in typischerweise guten bis sehr guten Ausbeuten mit perfekter *anti*-Diastereoselektivität (Schema 57).

**Schema 57.** Anwendungsbreite der Zr-Alkoxid-katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen.

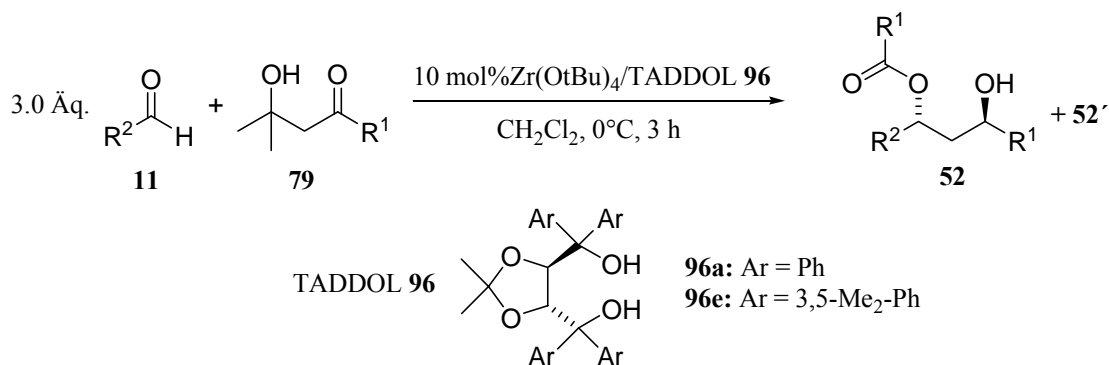
Alle *Tishchenko*-Produkte **52/52'** wurden zu den entsprechenden 1,3-*anti*-Diolen **13** hydrolysiert, die zur Bestimmung ihrer relativen Stereochemie in die Acetonide **95** überführt wurden. Durch <sup>13</sup>C-NMR-Analyse der Acetonide **95** konnte ihre *anti*-Stereochemie entsprechend der Methode von *Rychnovky*<sup>53</sup> eindeutig bestimmt werden (Schema 58).



**Schema 58.** Hydrolyse der *Tishchenko*-Produkte **52/52'** zu 1,3-*anti*-Diolen **13** und Überführung in die entsprechenden Acetonide **95** zur Bestimmung ihrer relativen *anti*-Stereochemie.

Damit wurde im ersten Teil der Arbeit die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion zu einer Synthesemethode ausgebaut, die ausgehend von Keton-Aldolen als Enolatäquivalenten in einem Schritt Zugang zu 1,3-*anti*-Diolmonoester in guten bis sehr guten Ausbeuten und perfekter Kontrolle der Diastereoselektivität bietet.<sup>94</sup>

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Untersuchungen zu einer asymmetrischen Variante der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion durchgeführt. Als erste Klasse chiraler Liganden wurden dabei die TADDOLe<sup>54</sup> **96** intensiv untersucht. Strukturvariationen des TADDOL-Grundgerüsts bezüglich der Arylsubstitution, Acetalschützung und Ringgröße zeigten dabei nur einen geringen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen anhand von Modellreaktionen wurden die Keton-Aldole **79** mit unterschiedlichen aliphatischen Aldehyden unter Verwendung von Zr-TADDOLaten als Katalysatoren (10 mol%) umgesetzt (Tabelle 18). Es zeigte sich, dass die Enantioselektivität des Prozesses mit dem sterischen Anspruch sowohl des Keton-Aldols **79** als auch des Aldehydes **11** stieg. Dabei wurden die 1,3-*anti*-Diolmonoester in guten Ausbeuten, perfekter *anti*-Diastereoselektivität und moderaten Enantioselektivitäten bis 57% ee erhalten. Die Acylgruppenwanderung wurde dabei in sehr ähnlichem Umfang wie unter Verwendung des achiralen Diols **110** als Ligand unterdrückt. Durch unabhängige Synthesen nach literaturbekannten Methoden der zugrundeliegenden 1,3-*anti*-Diole **13** wurde die absolute Konfiguration der *Tishchenko*-Produkte **52** nach Hydrolyse und Vergleich bestimmt. Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Enantiomerenreinheit des TADDOL-Liganden **96a** und dem Enantiomerenüberschuss des *Tishchenko*-Produktes **52h/52h'** in der Zr-TADDOLat-katalysierten Reaktion zwischen Keton-Aldol **79c** ( $R^1 = t\text{Bu}$ ) und Isobutyraldehyd zeigte einen linearen Zusammenhang. Dies deutete auf eine monomere Struktur des Katalysators. Kontrollexperimente zeigten, dass die *Tishchenko*-Reduktion sehr viel schneller verlief als eine mögliche Retro-Aldol-Spaltung des intermediären Aldolproduktes. Außerdem wurde gezeigt, dass die beobachteten Enantiomerenüberschüsse auf eine enantioselektive Aldolreaktion und nicht auf eine kinetische Racematspaltung auf der Stufe der *Tishchenko*-Reduktion zurückzuführen sind.

**Tabelle 18.** Zr-TADDOLat-katalysierte enantioselektive Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen.

Zeile	TADDOL	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>96e</b>	Me	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52b</b>	86	25
2	<b>96e</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a</b>	79	47
3	<b>96a</b>	<i>i</i> Pr	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52g</b>	86	30
4	<b>96a</b>	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<b>52f</b>	82	44
5	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52l</b>	88	42
6	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	1-ethylpropyl	<b>52j</b>	69	47
7	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52k</b>	75	50
8	<b>96a</b>	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	<b>52h</b>	84	57

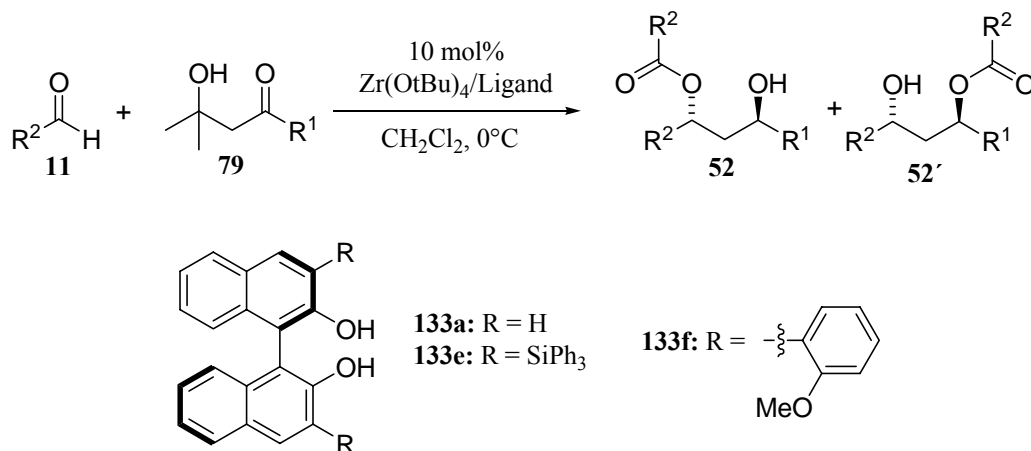
[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Diole oder Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen.

Insgesamt stellen diese Ergebnisse die Entwicklung der ersten katalytischen, enantioselektiven Aldol-*Tishchenko*-Reaktion unter Verwendung von Keton-Aldolen als Enolatäquivalente dar, die 1,3-*anti*-Diolmonoester **52/52'** in moderaten Enantioselektivitäten, perfekten Diastereoselektivitäten und guten bis sehr guten Ausbeuten liefert.<sup>95</sup>

Als zweite Ligandenklasse wurden die BINOLe systematisch untersucht (Tabelle 19). Die Stammverbindung BINOL **133a** ergab einen relativ unreaktiven Zr-Komplex als Katalysator, durch Einführung von Substituenten in den 3,3'-Positionen des BINOL-Gerüsts<sup>56</sup> ließ sich die Reaktivität jedoch deutlich steigern. Dies lässt sich auf den erhöhten sterischen Anspruch der Liganden und eine daraus resultierende monomere Struktur der katalytisch wirksamen Zr-Komplexe erklären.<sup>57</sup> Die besten Enantioselektivitäten bei Variation der Substituenten zeigte dabei das BINOL **133f** mit *ortho*-Anisylresten, vermutlich aufgrund der zusätzlichen Koordinationsstellen. In der Reaktion zwischen dem Benzophenon-Aceton-Aldol **79d** und Isobutyraldehyd wurde das *Tishchenko*-Produkt **52o** mit 60% ee in sehr guter Ausbeute von

90% erhalten (Tabelle 19, Zeile 6). Andere Substratkombinationen ergaben Enantioselektivitäten zwischen 41 und 45% ee bei ebenfalls guten bis sehr guten Ausbeuten.

**Tabelle 19.** Verwendung von BINOLen als chirale Liganden in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion.



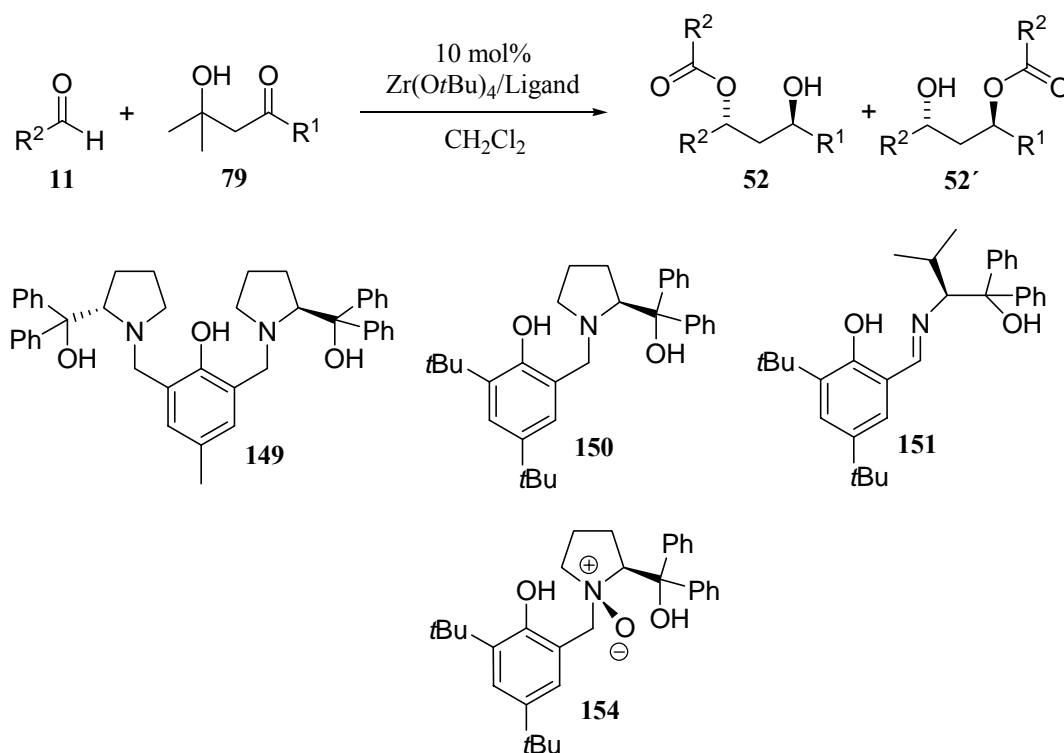
Zeile	Ligand	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produkt	t [h]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>133a</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	24 <sup>[c]</sup>	31	28 ( <i>ent</i> - <b>52a</b> )
2	<b>133e</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a'</b>	19	70	43 ( <i>ent</i> - <b>52a</b> )
3	<b>133f</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	4	93	45 ( <i>ent</i> - <b>52e</b> )
4	<b>133f</b>	Ph	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>52n/52n'</b>	3	82	41 <sup>[d]</sup>
5	<b>133f</b>	2'-MeOPh	<i>i</i> Pr	<b>52p</b>	3	85	43 <sup>[d]</sup>
6	<b>133f</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	3	90	60 <sup>[d]</sup>

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Dirole bzw. Bis-trifluoracetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen oder mittels chiraler HPLC. [c] Reaktion bei Raumtemperatur. [d] Die absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.



Als dritte wichtige Ligandenklasse wurden von Aminosäuren abgeleitete Verbindungen eingesetzt. Ein Ausgangspunkt war der von *Trost* eingeführte Ligand **149**, der jedoch in Verbindung mit  $Zr(OtBu)_4$  einen verhältnismäßig reaktionsträgen Zr-Komplex ergab, wobei das *Tishchenko*-Produkt **52a/52a'** bei Raumtemperatur mit 24% ee in 21% Ausbeute gebildet wurde (Tabelle 20, Zeile 1).

**Tabelle 20.** Von Aminosäuren abgeleitete Verbindungen als chirale Liganden in der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion.



Zeile	Ligand	$R^1$	$R^2$	Produkt	T [°C]	t [h]	Ausb. <sup>[a]</sup> [%]	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>149</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52'</b>	RT	13	21	24
2	<b>151</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>52a/52a</b>	RT	43	29	41
3	<b>150</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	RT	3	96	23
4	<b>150</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	0	30	97	30
5	<b>154</b>	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>52e/52e'</b>	0	3	97	46
6	<b>154</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>52o/52o'</b>	0	3	54	60 <sup>[d]</sup>
7	<b>154</b>	2'-MeOPh	<i>i</i> Pr	<b>52p</b>	0	3	38	64 <sup>[d]</sup>

[a] Isolierte Gesamtausbeute von **52/52'** nach Säulenchromatographie. [b] Bestimmt nach gaschromatographischer Analyse der entsprechenden Dirole bzw. Bis-trifluoacetate mittels chiraler Cyclodextrin-Säulen oder mittels chiraler HPLC. [d] Die absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.

Der Wechsel zu Ligand **150** erhöhte die Reaktivität des Katalysators deutlich, so dass **52a/52a'** bei 0°C in 97% Ausbeute mit einem leicht verbessertem ee-Wert von 30% erhalten

wurde (Zeile 4). Offenbar führte die Absenkung der Anzahl der Koordinationsstellen zu der Reaktivitätssteigerung. Die Variation der Aminstruktur zu einer Iminstruktur im Liganden **151** verbesserte zwar die Enantioselektivität des Prozesses leicht, verminderte jedoch die Ausbeute (Zeile 2). Um einen reaktivitätshemmenden Einfluß der *Lewis*-basischen Stickstoffatome in **151** und **150** entgegenzuwirken kam das N-Oxid **154** zum Einsatz, das außerdem ein zusätzliches Stereozentrum enthält. Verglichen mit **150** konnte eine weitere Verbesserung der Reaktivität und der Enantioselektivität festgestellt werden, so wurde das *Tishchenko*-Produkt **52e/52e'** in 97% Ausbeute mit 46% ee erhalten (Zeile 5). Bei Variation des Keton-Aldols ( $R^1 = \text{Ph}$  bzw. 2'-MeOPh) konnte die Enantioselektivität auf 60% ee bzw. 64% ee bei moderaten Ausbeuten gesteigert werden (Zeilen 6 und 7).

Die Variation des Metallions (Mg(II), Y(III), Hf(IV)) bei verschiedenen Liganden ergab in keinem Fall bessere Ergebnisse verglichen mit Zr(IV).

Insgesamt konnten im zweiten Teil der Arbeit bei den Untersuchungen zu einer enantioselektiven Variante der *Aldol-Tishchenko*-Reaktion mit drei prinzipiell unterschiedlichen Ligandenklassen moderate Enantioselektivitäten bis ca. 60% ee erreicht werden.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**1. Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte**

**Schmelzpunkte:** Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit Hilfe des Mikroheiztisches *Boetius* sowie des Heitztischmikroskops nach Kofler der Firma *Reichert*. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

**UV-Spektren:** UV-Spektren wurden mit dem Modell Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* sowie dem Modell DU-650 der Firma *Beckmann* aufgenommen.

**IR-Spektren:** Infrarot-Spektren wurden mit dem Modell Vector 22 der Firma *Bruker* sowie dem FTIR Spektrometer Genesis ATI der Firma *Mattson/Unicam* gemessen. Feststoffe wurden als KBr-Presslinge, flüssige Substanzen als Film zwischen NaCl-Platten gemessen.

**Drehwerte:** Drehwerte wurden in einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* sowie einem Polarimeter Polartronic D der Firma *Schmidt & Haensch* gemessen.

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Unity-200 (200 MHz), VXR-200 (200 MHz), Unity-300 (300 MHz) der Firma *Varian* und dem Modell AMX-300 (300 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben, als interner Standard diente Tetramethylsilan ( $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$  ppm). Zur Kennzeichnung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multipllett) und  $m_c$  (zentriertes Multipllett).

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-200, VXR-200 (50 MHz) der Firma *Varian* sowie dem Modell AMX-300 (75 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Als interner Standard diente CDCl<sub>3</sub> ( $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.00$  ppm) bzw. das entsprechende Lösungsmittel, wobei die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ -Skala) den <sup>1</sup>H-breitbandenkoppelten Spektren entnommen und die Multiplizitäten der Signale in Multipllett-Selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt wurden.

**Massenspektren:** Die Massenspektren wurden mit dem Gerät MAT 95 der Firma *Finnigan* aufgenommen. Als Ionisierungsmethoden kamen die Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV), die direkte chemische Ionisation mit NH<sub>3</sub> (DCI, 200 eV) sowie die chemische Ionisation mit Isobutan (CI, 110 eV) zum Einsatz. Hochaufgelöste Massenspektren wurden durch Elektrospray-Ionisation (HRMS; ESI/Na) mit einem APEX II FT-ICR Spektrometer der Firma *Bruker* erhalten.

**Elementaranalysen:** Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen bestimmt.

**Säulenchromatographie:** Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.063-0.200 mm) der Firma *Macherey-Nagel & Co.* oder der Firma *Merck* bzw. mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.200-0.400) der Firma *Macherey-Nagel & Co.* durchgeführt. In Abhängigkeit vom Trennproblem verwendete man ein Adsorbens/Substanz-Verhältnis zwischen 10:1 und 100:1.

**Dünnschichtchromatographie:** Es wurden DC-Fertigfolien (Alugram) SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma *Macherey-Nagel & Co.* (Schichtdicke 0.25 mm Kieselgel) verwendet. Angegeben sind R<sub>F</sub>-Werte (Laufhöhe relativ zur Lauffront). Als Abkürzungen für die verwendeten Lösungsmittel werden benutzt: PE (*n*-Pentan), E (Diethylether), EE (Essigsäureethylester). Neben der UV-Detektion dienten eine 1%ige Kaliumpermanganat-Lösung, eine Molybdätophosphorsäure-Lösung (2%ig in Ethanol) sowie eine Vanillin-Schwefelsäurelösung (0.5 g Vanillin, 5 ml konz. Schwefelsäure, 10 ml konz. Essigsäure, 90 ml Methanol) als Anfärbereagenzien.

**Gaschromatographie:** Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wurden analytische Trennungen mit einem Gerät MEGA HRGC 5300 der Firma *Carlo Erba* mit einem Splitt/Splittless-Injektor und einem Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas diente 5.0 Wasserstoff. Die Detektortemperatur und die Injektortemperatur betragen bei allen Trennungen 200°C. Als chirale Säulen wurden benutzt: Oktakis(3-O-butyryl-2,6-di-O-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin 70% auf OV1701 (Säule **A**), Heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-O-TBDMS)- $\beta$ -cyclodextrin 50% auf OV1701 (Säule **B**), Heptakis(2,6-O-pentyl)- $\beta$ -cyclodextrin 50% auf OV1701 (Säule **C**). Alle Säulen wurden bezogen von Prof. W. A. König, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg. Alle Trennbedingungen wurden an authentischen Racematen optimiert.

**Hochdruckflüssigkeitschromatographie:** Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wurden analytische Trennungen mit einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco* mit Lösungsmittelpumpen des Typs PU-2080 Plus, einer Mischkammer LG-2080-04, einem Entgaser DG-208054, einer Steuerung LC-NET II/ADC sowie einem Detektor MD-2010 durchgeführt. Die verwendeten Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography stammten ebenfalls von der Firma *Jasco*. Bei dieser Anlage wurde zur Trennung eine Fertigsäule Chiracel OD (250 × 4.6 mm) der Firma *Chiral Technologies Europe* verwendet. Alle Trennbedingungen wurden an authentischen Racematen optimiert.

## 2. Allgemeines:

Die Umsetzungen wurden (soweit sinnvoll) in ausgeheizten Glasgeräten und unter einem leichten Stickstoff-Überdruck durchgeführt. Die folgenden Lösungsmittel für Reaktionen wurden von den angegebenen Trockenmitteln abdestilliert: Dichlormethan (CaH<sub>2</sub>), Diethylether (Na, Benzophenon), Tetrahydrofuran (LiAlH<sub>4</sub>, Triphenylmethan), Toluol (Na, Benzophenon). Alle anderen Lösungsmittel für Reaktionen wurden in p.A.-Qualität von kommerziellen Anbietern erhalten. Lösungsmittel für die Säulenchromatographie waren von technischer Qualität und wurden von den angegebenen Trockenmitteln abdestilliert: Diethylether (KOH), *n*-Pentan (KOH), Essigsäureethylester (CaCl<sub>2</sub>), Dichlormethan (CaH<sub>2</sub>), Methanol (KOH). Triethylamin und Diisopropylamin wurden direkt vor Gebrauch von CaH<sub>2</sub> abdestilliert. Alle kommerziell erhältlichen Aldehyde wurden von CaCl<sub>2</sub> abdestilliert und bis zum Gebrauch unter einer Stickstoffatmosphäre aufbewahrt bzw. direkt vor Gebrauch in kleinen Mengen mit Hilfe einer Kugelrohr-Destille gereinigt. Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> wurde von der Firma *Strem* in 99.99 % PURATREM Qualität abgepackt in Ampullen erworben. Diese Ampullen wurden in einer Glove-Box unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre geöffnet und das Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> in mit Septen verschlossenen Kolben gefüllt. Sofern nicht anders angegeben, verwendete man alle anderen kommerziell erhältlichen Substanzen ohne weitere Reinigung.

## 3. Die Zirconiumalkoxid-katalysierte Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Ketonaldolen: Optimierung

### 3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1) zur Untersuchung der katalytischen Aktivität verschiedener Metallalkoxide in der Modellreaktion zwischen Diacetonalkohol und Isobutyraldehyd

Zu einer Lösung des entsprechenden Metallalkoxids oder der metallorganischen Verbindung (0.10 mmol oder 0.020 mmol) im angegebenen Lösungsmittel (4 ml) bei der angegebenen Temperatur wurden Diacetonalkohol (124  $\mu$ l, 1.00 mmol) und Isobutyraldehyd (274  $\mu$ l, 3.00 mmol) gleichzeitig zugegeben. Man rührte die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 $\times$ 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3).

### 3.1.1 Katalysator Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>

Gemäß AAV 1 wurde Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl, 0.10 mmol) in Dichlormethan bei 0°C für 2 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** als farbloses Öl (170 mg, 84%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** 11:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

### 3.1.2 Katalysator Hf(*Ot*Bu)<sub>4</sub>

Gemäß AAV 1 wurde Hf(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (47 µl, 0.10 mmol) in THF bei -20°C für 17 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** als farbloses Öl (129 mg, 64%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

### 3.1.3 Katalysator Zr(*Oi*Pr)<sub>4</sub>

Gemäß AAV 1 wurde Zr(*Oi*Pr)<sub>4</sub>•*i*PrOH (39 mg, 0.10 mmol) in THF bei 0°C für 24 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** als farbloses Öl (10 mg, 5%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

### 3.1.4 Katalysator Ti(*Oi*Pr)<sub>4</sub>

Gemäß AAV 1 wurde Ti(*Oi*Pr)<sub>4</sub> (30 µl, 0.10 mmol) in Dichlormethan bei Raumtemperatur für 24 h umgesetzt. Man erhielt **12a** als farbloses Öl (15 mg, 12%).

### 3.1.5 Katalysator Ti(*Ot*Bu)<sub>4</sub>

Gemäß AAV 1 wurde Ti(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (38 µl, 0.10 mmol) in Dichlormethan bei Raumtemperatur für 24 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** (10 mg, 5%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.) und **12a** (18 mg, 14%) als farblose Öle.

### 3.1.6 Katalysator Y<sub>5</sub>O(*Oi*Pr)<sub>13</sub>

Gemäß AAV 1 wurde Y<sub>5</sub>O(*Oi*Pr)<sub>13</sub> (25 mg, 0.020 mmol) in Dichlormethan bei -20°C für 1 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** als farbloses Öl (180 mg, 89%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** 10:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR). Zusätzlich wurde *syn*-**52a/52a'** isoliert (16 mg, 8%), dessen Konfiguration nach Hydrolyse (gemäß AAV 7) zum entsprechenden Diol *syn*-**13a** durch Vergleich mit publizierten <sup>1</sup>H-NMR-Daten<sup>96,100</sup> ermittelt wurde. *syn*-**13a**: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, CH(OH)CH<sub>3</sub>), 1.30-1.75 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.33 (bs, 2 H OH), 3.57 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 3.0 Hz, 1 H, CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.97 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(OH)CH<sub>3</sub>).

### 3.1.7 Katalysator Mg*n*Bu<sub>2</sub>

Gemäß AAV 1 wurde Mg*n*Bu<sub>2</sub> (1.0 M Lösung in Hexan, 0.10 ml, 0.10 mmol) in THF bei 0°C für 2 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** (138 mg, 68%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.) und **12a** (15 mg, 12%) als farblose Öle.

### 3.1.8 Katalysator ZnEt<sub>2</sub>

Gemäß AAV 1 wurde ZnEt<sub>2</sub> (15%ig in Hexan, 0.11 ml, 0.10 mmol) in THF bei 0°C für 24 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** (18 mg, 9%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.) und **12a** (36 mg, 28%) als farblose Öle.

### 3.1.9 Katalysator LiOtBu

Zu einer Lösung von *tert*-Butanol (10 µl, 0.10 mmol) in 4 ml THF gab man bei 0°C *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 40 µl, 0.10 mmol) und rührte 20 min bei 0°C (LiOtBu-Lösung). Gemäß AAV 1 wurde diese bei 0°C für 3 h umgesetzt. Man erhielt **52a/52a'** (4 mg, 2%, Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.) und **12a** (28 mg, 22%) als farblose Öle.

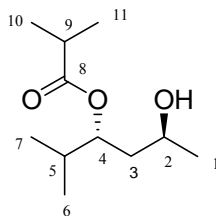
### 3.1.10 Katalysator NaOtBu

Gemäß AAV 1 wurde NaOtBu (10 mg, 0.10 mmol) in THF bei 0°C für 3 h umgesetzt. Man erhielt **12a** (55 mg, 43%) und **106** (35 mg, 19%) als farblose Öle.

### 3.1.11 Katalysator KOtBu

Gemäß AAV 1 wurde KOtBu (11 mg, 0.10 mmol) in THF bei 0°C für 3 h umgesetzt. Man erhielt **12a** (86 mg, 66%) und **106** (34 mg, 18%) als farblose Öle.

### 3.1.12 1,3-Diolmonoester **52a**



$R_f = 0.39$  (E/PE; 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>, 47% ee, Versuch 7.2.26)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H, 6-H<sub>3</sub>, 7-H<sub>3</sub>), 1.18, 1.19, 1.20 (3×d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>, 10-H<sub>3</sub>, 11-H<sub>3</sub>), 1.45-1.69 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 1.81 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 2.61 (sept,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 9-H), 2.93 (bs, 1 H, OH), 3.58 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 4.88 (ddd,  $J = 8.5, 5.5, 3.0$  Hz, 1 H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.61, 18.87, 19.14, 19.23$  (C-6, C-7, C-10, C-11), 22.91 (C-1), 32.16, 34.39 (C-5, C-9), 41.61 (C-3), 63.25 (C-2), 75.49 (C-4), 178.6 (C-8).

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 422$  (1) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 237 (7) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>], 220 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 203 (13) [M+H<sup>+</sup>].

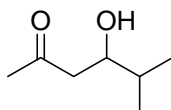
IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3452$  cm<sup>-1</sup> (OH), 2969, 2936, 2878 (CH), 1731 (C=O), 1463, 1377, 1272, 1202, 1163, 1072.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat des entsprechenden Diols **13a**.

**C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (202.29)** Ber. C 65.31 H 10.96

Gef. C 65.22 H 11.02

### 3.1.13 4-Hydroxy-5-methyl-2-hexanon (**12a**)

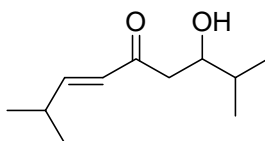


**R<sub>f</sub>** = 0.22 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91, 0.94 (2×d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.52 (dd, *J* = 17.5, 8.5 Hz, 1 H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.63 (dd, *J* = 17.5, 3.5 Hz, 1 H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.91 (bs, 1 H, OH), 3.82 (ddd, *J* = 8.5, 5.5, 3.5 Hz, 1 H, CH(OH)).

**C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (128.17)**

### 3.1.14 6-Hydroxy-2,7-Dimethyl-4-oxo-2-octen (**106**)



**R<sub>f</sub>** = 0.46 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.94, 0.97 (2×d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H, CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.70 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.49 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.61 (dd, *J* = 17.5, 9.0 Hz, 1 H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.77 (dd, *J* = 17.5, 3.0 Hz, 1 H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.20 (bs, 1 H, OH), 3.85 (ddd, *J* = 9.0, 5.5, 3.0 Hz, 1 H, CH(OH)), 6.07 (dd, *J* = 16.0, 1.0 Hz, 1 H, *i*PrCH=CH), 6.85 (dd, *J* = 16.0, 6.5 Hz, 1 H, *i*PrCH=CH).

**C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (184.25)**

## 3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2) zur Optimierung des Lösungsmittels in der Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub>-katalysierten Modellreaktion zwischen Diacetonalkohol und Isobutyraldehyd

Zu einer Lösung von Diacetonalkohol (124 μl, 1.00 mmol) und Isobutyraldehyd (274 μl, 3.00 mmol) im angegebenen Lösungsmittel (4 ml) wurde Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> (39 μl, 0.10 mmol) bei 0°C zugegeben. Man rührte 2 h bei 0°C. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde



mit Diethylether (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:2). Man erhielt die angegebene Menge **52a/52a'** als farbloses Öl.

Lösungsmittel	Ausbeute <b>52a/52a'</b>	Regioisomerenverhältnis <sup>[b]</sup>
		<b>52a/52a'</b>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	170 mg, 84%	11:1
THF	170 mg, 84%	5:1
Et <sub>2</sub> O	182 mg, 90%	5:1
Toluol	176 mg, 87%	6:1
DMF	111 mg, 55%	14:1
Acetonitril	170 mg, 84%	1:1
CHCl <sub>3</sub>	Spuren <sup>[a]</sup>	n.b.

<sup>[a]</sup>Detektiert per DC. <sup>[b]</sup>Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR.

### 3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3) zur Optimierung der Temperatur in der Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>-katalysierten Modellreaktion zwischen Diacetonalkohol und *Isobutyraldehyd*.

Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl, 0.10 mmol) wurde in Dichlormethan (4 ml) gelöst und die Lösung wurde auf die angegebene Temperatur abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden Diacetonalkohol (124 µl, 1.00 mmol) und *Isobutyraldehyd* (274 µl, 3.00 mmol) gleichzeitig zugegeben. Man rührte die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3). Man erhielt die angegebene Menge **52a/52a'** als farbloses Öl.

T [°C]	t [h]	Ausbeute 52a/52a'	Regioisomerenverhältnis <sup>[b]</sup>
			52a/52a'
0	2	170 mg, 84%	11:1
-20	4	176 mg, 87%	10:1
-50	24	111 mg, 55%	16:1
-65	40	10 mg, 5%	n.b.
-78	24	0 <sup>[a]</sup>	-

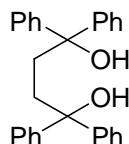
<sup>[a]</sup>Keine Produktbildung nach DC. <sup>[b]</sup>Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR.

### 3.4 Optimierung der Alkoxid-Liganden: Einfluss achiraler Diole als Liganden in den Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Modellreaktionen zwischen Diacetonalkohol und Isobutyraldehyd bzw. *n*-Heptanal

#### 3.4.1 Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub>-katalysierte Umsetzung von Diacetonalkohol und *n*-Heptanal

Gemäß AAV 3 wurde *n*-Heptanal (418 µl, 3.00 mmol) anstelle von Isobutyraldehyd bei 0°C für 3 h umgesetzt. Man erhielt **52b/52b'** als farbloses Öl (206 mg, 72%, Regioisomerenverhältnis **52b/52b'** 1:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

#### 3.4.2 1,1,4,4-Tetraphenyl-1,4-butandiol (108)<sup>65</sup>



Phenylmagnesiumbromid (3.0 M Lösung in Diethylether, 20 ml, 60 mmol) wurde durch Zugabe von Diethylether (40 ml) verdünnt und eine Lösung von Bernsteinsäurediethylester (2.10 ml, 12.5 mmol) in Diethylether (20 ml) wurde bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 ml) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3×100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Das Produkt wurde bei 60°C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (1.63 g, 33%).

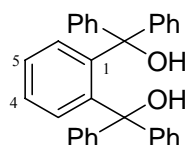
**Schmp.:** 200 °C (Lit.: 205-208 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.33 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (bs, 2 H, OH), 7.10-7.42 (m, 20 H, Ph-H).

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 788 (3) [2M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 412 (18) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 394 (100) [M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 299 (40).

**C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (394.50)**

### 3.4.3 1,2-Di(hydroxydiphenylmethyl)benzol (110)<sup>66</sup>



Phenyllithium (2.0 M Lösung in Cyclohexan/Diethylether, 30.0 ml, 60.0 mmol) wurde zu THF (70 ml) gegeben und auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von Phthalsäuredimethylester (1.63 ml, 10.0 mmol) in THF (10 ml) wurde langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von H<sub>2</sub>O beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisation des Rohproduktes aus Essigsäureethylester/Hexan und Trocknung des Produktes bei 70°C im Ölpumpenvakuum lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (2.8 g, 63%).

**Schmp.:** 196 °C (Lit.: 203 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.70 (bs, 2 H, OH), 6.74-6.84 (m, 2 H, Ar-H), 7.03-7.18 (m, 10 H, Ar-H), 7.20-7.38 (m, 12 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 84.45 (C(OH)Ph<sub>2</sub>), 125.9 (C-4, C-5), 127.2, 127.9, 127.9 (Ph-C), 133.6 (C-3, C-6), 144.1 (C-1, C-2), 148.5 (Ph-C).

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 884 (1) [2M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 460 (15) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 442 (100) [M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (442.55)**

### 3.4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4) zur Optimierung der Alkoxid-Liganden in den Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Modellreaktionen zwischen Diacetonalkohol und Isobutyraldehyd bzw. *n*-Heptanal.

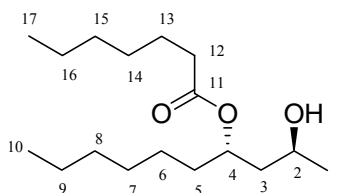
Zu einer Lösung des angegebenen Diols (0.10 mmol) in Dichlormethan (4 ml) wurde bei Raumtemperatur Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl, 0.10 mmol) gegeben und die resultierende Lösung wurde

30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und Diacetonalkohol (124 µl, 1.00 mmol) und der angegebene Aldehyd (3.0 mmol) wurden gleichzeitig zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3). Man erhielt die angegebene Menge **52a/52a'** bzw. **52b/52b'** als farbloses Öl.

Diol	Aldehyd	Produkt <b>52</b>	Ausbeute <b>52/52'</b>	Regioisomerenverhältnis <b>52/52'</b> <sup>[a]</sup>
<b>108</b> (40 mg) (274 µl)	<i>Isobutyraldehyd</i>	<b>52a/52a'</b>	53 mg, 26%	20:1
<b>108</b> (40 mg) (418 µl)	<i>n</i> -Heptanal	<b>52b/52b'</b>	89 mg, 31%	20:1
<b>110</b> (44 mg) (274 µl)	<i>Isobutyraldehyd</i>	<b>52a/52a'</b>	160 mg, 79%	20:1
<b>110</b> (44 mg) (418 µl)	<i>n</i> -Heptanal	<b>52b/52b'</b>	261 mg, 91%	5:1
<b>111</b> (14 mg) (274 µl)	<i>Isobutyraldehyd</i>	<b>52a/52a'</b>	keine Produktbildung	

[a] bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR

#### 3.4.4.1 1,3-Diolmonoester **52b/52b'**



$R_f = 0.47$  (E/PE; 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>, 25% ee, Versuch 7.2.32)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.84-0.95$  (m, 6 H, 10-H<sub>3</sub>, 17-H<sub>3</sub>), 1.18 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.22-1.70 (m, 20 H, 3-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 13-H<sub>2</sub>, 14-H<sub>2</sub>, 15-H<sub>2</sub>, 16-H<sub>2</sub>), 2.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, 12-H<sub>2</sub>), 3.13 (bs, 1 H, OH), 3.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 5.05 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.03, 14.07 (C-10, C-17), 22.50, 22.57 (C-9, C-16), 22.80 (C-1), 25.10, 25.49 (C-6, C-13), 28.85, 29.02 (C-7, C-14), 31.46, 31.73 (C-8, C-15), 34.56, 34.89 (C-5, C-12), 44.72 (C-3), 63.31 (C-2), 71.63 (C-4), 176.3 (C-11).

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 590 (2) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 304 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 287 (12) [M+H<sup>+</sup>].

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3453 cm<sup>-1</sup> (OH), 2930, 2859 (CH), 1733 (C=O), 1460, 1378 (CH<sub>3</sub>), 1176, 1102, 1031, 938.

GC: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat des entsprechenden Diols **13b**.

C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (**286.45**)      Ber. C 71.28    H 11.96

                                 Gef. C 71.36    H 11.66

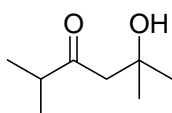
## 4. Die Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierte Aldol-*Tishchenko*-Reaktion:

### Anwendungsbreite

#### 4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5): Darstellung der Keton-Aldole

Eine Lösung von Diisopropylamin (15.5 ml, 110 mmol) in Diethylether (300 ml) wurde auf 0°C gekühlt und *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 44 ml, 110 mmol) wurde langsam über 5 min zugegeben. Die Lösung wurde für 30 min bei 0°C gerührt bevor sie auf -78°C gekühlt wurde. Zu dieser Lösung wurde das entsprechende Methylketon (100 mmol) langsam über 5 min zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei -78°C gerührt bevor trockenes Aceton (8.82 ml, 120 mmol) langsam zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei -78°C gerührt, anschließend wurde bei dieser Temperatur gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen, trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

##### 4.1.1 5-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-hexanon (**79b**)<sup>97</sup>



Gemäß AAV 5 wurde Isopropylmethylketon (10.7 ml, 100 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (10.9 g, 76%).

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.22 (s, 6 H, C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.55 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.62 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (bs, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.77 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.19 (C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.97 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.42 (CH<sub>2</sub>), 69.54 (C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 217.1 (C=O).

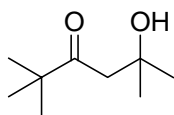
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 306 (15) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 179 (5) [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 162 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 145 (13) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3494 cm<sup>-1</sup> (OH), 2973, 2935 (CH), 1698 (C=O), 1467 (CH<sub>2</sub>), 1382, 1315, 1153, 1051, 976, 913, 764.

**C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (144.21)** Ber. C 66.63 H 11.18

Gef. C 66.41 H 10.99

#### 4.1.2 5-Hydroxy-2,2,5-trimethyl-3-hexanon (79c)<sup>98</sup>



Gemäß AAV 5 wurde Pinakolon (12.5 ml, 100 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:2) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (12.6 g, 80%).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (E/PE; 1:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (s, 9 H, *t*Bu), 1.24 (s, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.65 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (bs, 1 H, OH).

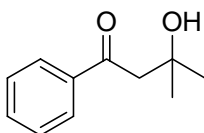
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.95 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.26 (C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44.78 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.74 (CH<sub>2</sub>), 69.65 (C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 218.8 (C=O).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 193 (12) [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 176 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 159 (10) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3519 cm<sup>-1</sup> (OH), 2957, 2930, 2860 (CH), 1714 (C=O), 1467 (CH<sub>2</sub>), 1364 (*t*Bu), 1176, 1101, 1074, 734.

**C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (158.24)** HRMS (ESI/Na): [2M+Na]<sup>+</sup> gef. 339.2497 ber. 339.2506

#### 4.1.3 1-Phenyl-3-methyl-3-hydroxy-1-butanon (79d)<sup>99</sup>



Gemäß AAV 5 wurde Acetophenon (11.7 ml, 100 mmol) umgesetzt. Die Reaktionlösung wurde zum Abbruch der Reaktion mit H<sub>2</sub>O anstelle von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (10.7 g, 60%).

$R_f = 0.25$  (E/PE; 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.35$  (s, 6 H, 2× CH<sub>3</sub>), 3.15 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.16 (s, 1 H, OH), 7.44-7.63 (m, 3 H, Phenyl-H), 7.92-7.98 (m, 2 H, Phenyl-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.56$  (CH<sub>3</sub>), 48.55 (CH<sub>2</sub>), 69.89 (C(OH)), 128.1, 128.7, 133.6, 137.2 (Phenyl-C), 201.8 (C=O).

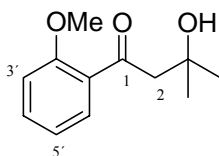
MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 213$  (9) [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 196 (90) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 179 (20) [M+H<sup>+</sup>], 155 (90), 138 (100) [PhCOCH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3519$  cm<sup>-1</sup> (OH), 2957, 2930, 2860 (CH), 1714 (C=O), 1467 (CH<sub>2</sub>), 1364, 1176, 1074 (C-O), 734.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204.0 (3.870), 242.0 (4.006), 278.0 (2.925).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (178.23) HRMS (ESI/Na): [2M+Na]<sup>+</sup> gef. 379.1877 ber. 379.1880

#### 4.1.4 1-(2'-Methoxyphenyl)-3-methyl-3-hydroxy-1-butanon (79e)



Gemäß AAV 5 wurde (2'-Methoxy)acetophenon (13.8 ml, 100 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:2) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (14.6 g, 70%).

$R_f = 0.20$  (E/PE; 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.32$  (s, 6 H, 2× CH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (s, 1 H, OH), 6.97 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, 3'-H), 7.03 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, 5'-H), 7.50 (dt,  $J = 4.0, 1.0$  Hz, 1 H, 4'-H), 7.68 (dd,  $J = 4.0, 1.0$  Hz, 1 H, 6'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.37 (CH<sub>3</sub>), 53.68 (C-2), 55.43 (OCH<sub>3</sub>), 70.12 (C-3), 111.5 (C-3'), 120.6 (C-5'), 128.6 (C-1'), 129.9 (C-6'), 133.9 (C-4'), 158.5 (C-2'), 204.5 (C-1).

MS (70 eV, EI): *m/z* = 208 (5) [M<sup>+</sup>], 193 (10) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 150 (7) [M<sup>+</sup>-Aceton], 135 (100) [M<sup>+</sup>-Aceton-CH<sub>3</sub>].

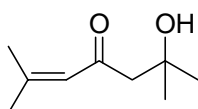
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3491 cm<sup>-1</sup> (OH), 2973 (CH), 1663 (C=O), 1598, 1486, 1465 (CH<sub>2</sub>), 1377, 1245, 1203, 1023, 975, 910, 758.

UV (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 210.0 (4.203), 247.0 (3.863), 303 (3.523).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208.26) Ber. C 68.93 H 7.53

Gef. C 69.23 H 7.75

#### 4.1.5 6-Hydroxy-2,6-dimethyl-but-2-en-4-on (79f)



Gemäß AAV 5 wurde Mesityloxid (11.5 g, 100 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als leicht gelbliche Flüssigkeit (9.68, 62%).

R<sub>f</sub> = 0.34 (E/PE; 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.26 (s, 6 H, C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.90 (s, 3 H, Allyl-CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3 H, Allyl-CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (bs, 1 H, OH), 6.04 (s, 1 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.88, 27.76 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH), 29.33 (C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.88 (CH<sub>2</sub>), 69.85 (C(OH)), 124.5 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH), 157.2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH), 202.2 (C=O).

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 174 (2) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 157 (100) [M+H<sup>+</sup>].

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (156.22)

#### 4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6): Zr(OtBu)<sub>4</sub>-katalysierte Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen zur Synthese der 1,3-*anti*-Diolmonoester 52a/52a'-52q/52q'.

Zu einer Lösung des entsprechenden Keton-Aldols (1.00 mmol) und des entsprechenden Aldehyds (3.00 mmol) in Dichlormethan gab man bei 0°C Zr(OtBu)<sub>4</sub> (39 µl, 0.10 mmol). Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 0°C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3×15 ml). Die vereinigten organischen Phasen

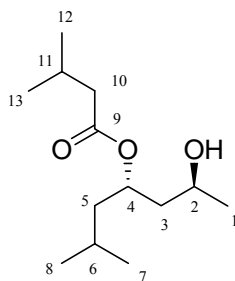


wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

#### 4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV 7): Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub>/110-katalysierte Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen zur Synthese der 1,3-*anti*-Diolmonoester 52a/52a'-52q/52q'.

Zu einer Lösung des Diols **110** (44 mg, 0.10 mmol) in Dichlormethan (4 ml) gab man bei Raumtemperatur Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> (39  $\mu$ l, 0.10 mmol) und rührte die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und das entsprechende Keton-Aldol (1.00 mmol) und der entsprechende Aldehyd (3.00 mmol) wurden gleichzeitig zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 0°C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3×15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

##### 4.3.1 1,3-Diolmonoester 52c/52c'



Gemäß AAV 6 wurde Diacetonalkohol (124  $\mu$ l, 1.00 mmol) mit 3-Methylbutyraldehyd (323  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:4) des Rohproduktes lieferte **52c/52c'** als farbloses Öl (157 mg, 68%, Regioisomerenverhältnis **52c/52c'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

Gemäß AAV 7 wurde Diacetonalkohol (124  $\mu$ l, 1.00 mmol) mit 3-Methylbutyraldehyd (323  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:4) des Rohproduktes lieferte **52c/52c'** als farbloses Öl (200 mg, 87%, Regioisomerenverhältnis **52c/52c'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**52c:**

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 7-H<sub>3</sub>), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 8-H<sub>3</sub>), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H, 12-H<sub>3</sub>, 13-H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.21-1.72 (m, 5 H, 3-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H), 2.00-2.28 (m, 3 H, 10-H<sub>2</sub>, 11-H), 3.25 (bs, 1 H, OH), 3.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 5.16 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.86, 22.40, 22.44, 22.72, 23.17, 24.66, 25.68 (C-1, C-6, C-7, C-8, C-11, C-12, C-13), 43.63, 43.96, 45.24 (C-3, C-5, C-10), 63.22 (C-2), 69.90 (C-4), 174.7 (C-9).

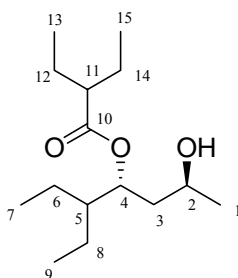
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 248 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 231 (10) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3453 cm<sup>-1</sup> (OH), 2961, 2873 (CH), 1732 (C=O), 1468, 1370 (CH<sub>3</sub>), 1295, 1195, 1120, 974, 945.

**C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (230.35)** Ber. C 67.79 H 11.38

Gef. C 67.53 H 11.12

#### 4.3.2 1,3-Diolmonoester 52d/52d'



Gemäß AAV 7 wurde Diacetonalkohol (124 µl, 1.00 mmol) mit 2-Ethylbutyraldehyd (369 µl, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:4) des Rohproduktes lieferte **52d/52d'** als farbloses Öl (186 mg, 72%, Regioisomerenverhältnis **52d/52d'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

#### **52d:**

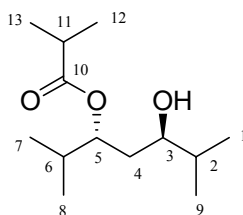
**R<sub>f</sub>** = 0.50 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85-0.98 (m, 12 H, 7-H<sub>3</sub>, 9-H<sub>3</sub>, 13-H<sub>3</sub>, 15-H<sub>3</sub>), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.26-1.76 (m, 11 H, 3-H<sub>2</sub>, 5-H, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 12-H<sub>2</sub>, 14-H<sub>2</sub>), 2.24 (tt, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1 H, C-11), 2.65 (bs, 1 H, OH), 3.64 (ddq, *J* = 6.0, 4.5, 2.5 Hz, 1 H, C-2), 5.17 (dt, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1 H, C-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.58, 11.73, 11.76, 11.88 (C-7, C-9, C-13, C-15), 21.97, 22.32 (C-6, C-8), 22.87 (C-1), 24.90 (C-12, C-14), 41.24 (C-3), 45.21 (C-5), 49.26 (C-11), 63.29 (C-2), 72.36 (C-4), 177.7 (C-10).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 276 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 259 (8) [M+H<sup>+</sup>].



4.3.4 1,3-Diolmonoester **52f**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79b** (144 mg, 1.00 mmol) mit *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3) des Rohproduktes lieferte **52f** als farbloses Öl (217 mg, 94%).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (E/PE; 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H, 1-H<sub>3</sub>, 9-H<sub>3</sub>), 0.92 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6-H, 7-H<sub>3</sub>, 8-H<sub>3</sub>), 1.18 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12-H<sub>3</sub>), 1.19 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 13-H<sub>3</sub>), 1.48-1.90 (m, 4 H, 4-H<sub>2</sub>, 2-H, 6-H), 2.60 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 11-H), 2.95 (bs, 1 H, OH), 3.11 (ddd,  $J$  = 3.5, 5.5, 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.91 (ddd,  $J$  = 3.5, 5.5, 9.0 Hz, 1 H, 5-H).

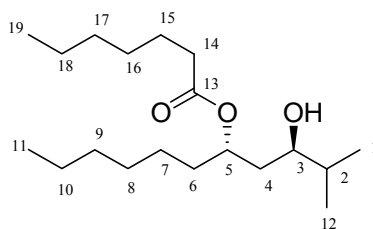
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.64, 18.05 (C-1, C-9), 18.80, 18.94 (C-7, C-8), 19.20, 19.21 (C-12, C-13), 32.32 (C-2), 33.55 (C-6), 34.40 (C-11), 36.50 (C-4), 71.88 (C-3), 75.60 (C-5), 178.5 (C-10).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z$  = 248 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 231 (10) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3516 cm<sup>-1</sup> (OH), 2966, 2877 (CH), 1714 (C=O), 1470, 1388 (CH<sub>3</sub>), 1269, 1202, 1163, 1075, 1005, 831.

**GC**: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das entsprechende Diol **13f**.

**C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (230.35)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 253.1775 ber. 253.1774

4.3.5 1,3-Diolmonoester **52g/52g'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79b** (144 mg, 1.00 mmol) mit *n*-Heptanal (418  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:7) des Rohproduktes lieferte **52g/52g'** als farbloses Öl (277 mg, 88%, Regioisomerenverhältnis **52g/52g'** 1:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79b** (144 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit *n*-Heptanal (418 µl, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:7) des Rohproduktes lieferte **52g/52g'** als farbloses Öl (270 mg, 86%, Regioisomerenverhältnis **52g/52g'** 5:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**52g:**

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (E/PE; 1:3)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +2.3° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 30% ee, Versuch 7.2.5)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.82-0.96 (m, 12 H, 1-H<sub>3</sub>, 11-H<sub>3</sub>, 12-H<sub>3</sub>, 19-H<sub>3</sub>), 1.21-1.87 (m, 21 H, 2-H, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>, 15-H<sub>2</sub>, 16-H<sub>2</sub>, 17-H<sub>2</sub>, 18-H<sub>2</sub>), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 14-H<sub>2</sub>), 2.80 (bs, 1 H, OH), 3.19 (ddd, *J* = 10.0, 5.5, 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.09 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H).

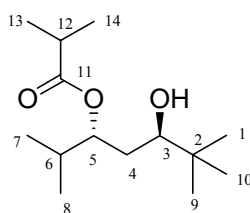
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.92, 13.95 (C-11, C-19), 17.84, 18.63 (C-1, C-12), 22.40, 22.45, 25.02, 25.41, 28.73, 28.93, 31.36, 31.62 (C-7, C-8, C-9, C-10, C-15, C-16, C-17, C-18), 33.35 (C-2), 34.49, 34.96, 39.50 (C-4, C-6, C-14), 71.69 (C-3, C-5), 175.1 (C-13).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 646 (35) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 332 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 315 (9) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3520 cm<sup>-1</sup> (OH), 2958, 2929, 2859 (CH), 1715 (C=O), 1469, 1175, 1103, 1031, 726.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat des entsprechenden Diols **13g**.

**C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (314.51)** HRMS (ESI/Na): [2M+Na]<sup>+</sup> gef. 651.5533 ber. 651.5534

**4.3.6 1,3-Diolmonoester 52h/52h'**

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit *Isobutyraldehyd* (274 µl, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52h/52h'** als farbloses Öl (205 mg, 84%, Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** 7:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**52h:** $R_f = 0.42$  (E/PE; 1:3) $[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$  ( $c = 0.85$ , CHCl<sub>3</sub>, 57% ee, Versuch 7.2.10)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.89$  (s, 9 H, *t*Bu), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H, 7-H<sub>3</sub>, 8-H<sub>3</sub>), 1.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H, 13-H<sub>3</sub>, 14-H<sub>3</sub>), 1.47 (ddd,  $J = 14.0, 10.5, 2.0$  Hz, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 1.65 (ddd,  $J = 14.0, 10.5, 2.0$  Hz, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 1.75-1.95 (m, 1 H, 6-H), 2.50 (bs, 1 H, OH), 2.61 (sept,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 12-H), 3.00 (dd,  $J = 10.5, 2.0$  Hz, 1 H, 3-H), 4.95 (ddd,  $J = 10.5, 5.0, 2.0$  Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.63, 18.97$  (C-7, C-8), 19.20, 19.26 (C-13, C-14), 25.94 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.37 (C-6), 33.96 (C-4), 34.41 (C-2), 34.42 (C-12), 74.73 (C-3), 75.81 (C-5), 178.4 (C-11).

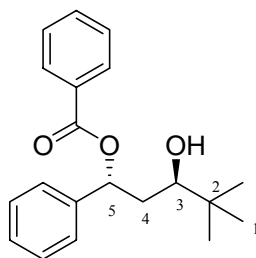
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 279$  (2) [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 262 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 245 (5) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3518$  cm<sup>-1</sup> (OH), 2967, 2876 (CH), 1714 (C=O), 1389, 1267, 1204, 1163, 1070, 1011.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das entsprechende Diol **13h**.

**C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (244.37)** Ber. C 68.81 H 11.55

Gef. C 69.08 H 11.29

**4.3.7 1,3-Diolmonoester 52i/52i'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) mit Benzaldehyd (304  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52i** (187 mg, 60%) sowie **52i'** (94 mg, 30%) als farblose Öle.

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit Benzaldehyd (304  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt.

Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52i** (256 mg, 82%) sowie **52i'** (13 mg, 4%) als farblose Öle.

**52i:**

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (E/PE; 1:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (s, 9 H, *t*Bu), 1.80 (ddd, *J* = 14.5, 11.0, 2.5 Hz, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 2.05 (bs, 1 H, OH), 2.20 (ddd, *J* = 14.5, 11.0, 1.5 Hz, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 3.39 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 6.41 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.27 (m, 8 H, Phenyl-H<sub>8</sub>), 8.05- 8.16 (m, 2 H, Phenyl-H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.68, 40.13 (C-2, C-4), 69.73 (C-3), 79.15 (C-5), 125.6, 127.3, 128.4, 128.5, 129.8, 129.8, 133.3, 144.0 (Phenyl-C), 167.9 (C=O).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 954 (10) [3M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 642 (35) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 330 (38) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 295 (100).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3493 cm<sup>-1</sup> (OH), 3063, 3031 (C<sub>Ar</sub>H), 2967 (C<sub>al</sub>H), 1697 (C=O), 1602, 1452, 1368, 1314, 1277, 1117, 1026, 711.

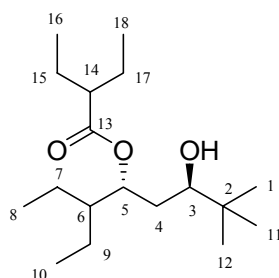
**C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (312.41)** Ber. C 76.89 H 7.74

Gef. C 77.11 H 7.81

**52i':**

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (E/PE; 1:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.03 (s, 9 H, *t*Bu), 2.11 (bs, 1 H, OH), 1.82-2.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.57 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1 H, CHOCOPh), 5.25 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1 H, CH(OH)), 7.16-7.71 (m, 8 H, Ph-H), 8.07-8.18 (m, 2 H, Ph-H).

**4.3.8 1,3-Diolmonoester 52j/52j'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) mit 2-Ethylbutyraldehyd (369 µl, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52j/52j'** als farbloses Öl (258 mg, 86%, Regioisomerenverhältnis **52j/52j'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit 2-Ethylbutyraldehyd (369  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52j/52j'** als farbloses Öl (258 mg, 86%, Regioisomerenverhältnis **52j/52j'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**52j:**

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (E/PE; 1:3)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +14.2° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 47% ee, Versuch 7.2.9)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (s, 9 H, *t*Bu), 0.90-0.98 (m, 12 H, 8-H<sub>3</sub>, 10-H<sub>3</sub>, 16-H<sub>3</sub>, 18-H<sub>3</sub>), 1.20-1.78 (m, 11 H, 7-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 15-H<sub>2</sub>, 17-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H), 2.23 (m<sub>c</sub>, 1 H, 14-H), 3.08 (dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.23 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H).

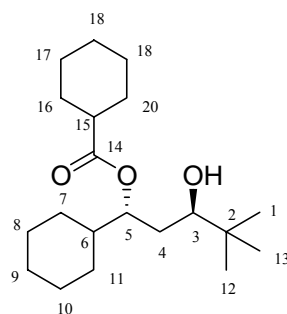
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.69, 11.84, 11.93, 11.94 (C-8, C-10, C-16, C-18), 22.09, 22.04 (C-7, C-9), 25.09, 25.12 (C-15, C-17), 25.96 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.58, 34.43 (C-2, C-4), 45.52 (C-6), 49.48 (C-14), 72.86, 74.76 (C-3, C-5), 177.5 (C=O).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 618 (1) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 318 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 301 (12) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3519 cm<sup>-1</sup> (OH), 2964, 2876 (CH), 1710 (C=O), 1462, 1386, 1363, 1271, 1235, 1191, 1148, 1070, 1011, 942, 821.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das entsprechende Diol **13j**.

<b>C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (300.48)</b>	Ber. C 71.95	H 12.08
	Gef. C 71.74	H 11.79

**4.3.9 1,3-Diolmonoester 52k/52k'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) mit Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52k/52k'** als farbloses Öl (311 mg, 96%, Regioisomerenverhältnis **52k/52k'** 13:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).



Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52k/52k'** als farbloses Öl (243 mg, 75%, Regioisomerenverhältnis **52k/52k'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**52k:**

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (E/PE; 1:3)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +10.2° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 50% ee, Versuch 7.2.8)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (s, 9 H, *t*Bu), 0.94-2.00 (m, 23 H, 4-H<sub>2</sub>, Cyclohexyl-H außer 15-H), 2.28 (m<sub>c</sub>, 1 H, 15-H), 2.84 (bs, 1 H, OH), 2.99 (dd, *J* = 10.5, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.94 (ddd, *J* = 10.5, 5.5, 2.5 Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.46, 25.48, 25.74 (Cyclohexyl-CH<sub>2</sub>), 25.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.06, 26.13, 26.39, 28.12, 29.21, 29.32, 29.41, 33.92, 34.39 (Cyclohexyl-CH<sub>2</sub>, C-2, C-4), 42.15, 43.59 (Cyclohexyl-CH), 74.63, 75.16 (C-3, C-5), 177.3 (C=O).

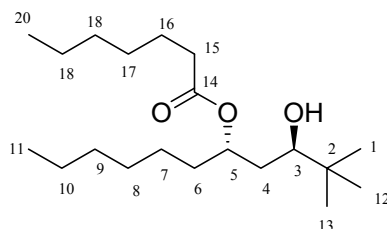
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 666 (15) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 359 (13) [M+NH<sub>3</sub>NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 342 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3517 cm<sup>-1</sup> (OH), 2931, 2855 (CH), 1710 (C=O), 1451, 1364, 1313, 1249, 1176, 1134, 1073, 1011, 974, 941, 894, 827.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat des entsprechenden Diols **13k**.

**C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (324.50)**      Ber. C 74.03    H 11.18

                                 Gef. C 74.04    H 10.98

**4.3.10 1,3-Diolmonoester 52l/52l'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) mit *n*-Heptanal (418  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52l/52l'** als farbloses Öl (316 mg, 96%, Regioisomerenverhältnis **52l/52l'** 1:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit n-Heptanal (418  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52I/52I'** als farbloses Öl (289 mg, 75%, Regioisomerenverhältnis **52I/52I'** 15:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**52I:**

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (E/PE; 1:3)

$[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$  (c = 0.85, CHCl<sub>3</sub>, 42% ee, Versuch 7.2.7)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.81-0.97 (m, 15 H, *t*Bu, , 11-H<sub>3</sub>, 20-H<sub>3</sub>), 1.18-1.76 (m, 20 H, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>, 16-H<sub>2</sub>, 17-H<sub>2</sub>, 18-H<sub>2</sub>, 19-H<sub>2</sub>), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 15-H<sub>2</sub>), 2.63 (bs, 1 H, OH), 3.07 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.10 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.03, 14.06 (C-11, C-20), 22.53, 22.57, 25.17, 25.54 (4 $\times$ CH<sub>2</sub>), 25.89 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.86, 29.06, 31.48, 31.73, 34.33, 34.63, 35.15, 37.05 (8 $\times$  CH<sub>2</sub>), 72.09, 74.63 (C-3, C-5), 175.1 (C=O).

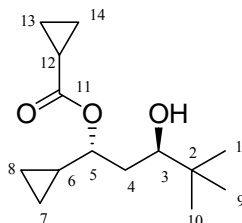
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 674 (100) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 346 (93) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 329 (9) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3519 cm<sup>-1</sup> (OH), 2924 (CH), 2360, 1714 (C=O), 1465, 1364, 1174, 1101, 1010.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat des entsprechenden Diols **13I**.

**C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> (328.53)** Ber. C 73.12 H 12.27

Gef. C 72.78 H 11.98

**4.3.11 1,3-Diolmonoester 52m/52m'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) mit Cyclopropancarbaldehyd (224  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:4) des Rohproduktes lieferte **52m** (147 mg, 61%) sowie **52m'** (74 mg, 31%) als farblose Öle.

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit Cyclopropancarbaldehyd (224  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt.

Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:4) des Rohproduktes lieferte **52m** (156 mg, 65%) sowie **52m'** (13 mg, 5%) als farblose Öle.

**52m:**

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (E/PE; 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23-0.64 (m, 4 H, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 0.91 (s, 9 H, *t*Bu), 0.83-1.26 (m, 5 H, 6-H, 13-H<sub>2</sub>, 14-H<sub>2</sub>), 1.57-1.89 (m, 3 H, 4-H<sub>2</sub>, 12-H), 2.62 (bs, 1 H, OH), 3.08 (dd, *J* = 2.0, 10.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.43 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 2.5 Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.96, 3.68, 8.54, 8.73 (C-7, C-8, C-13, C-14), 13.10, 15.74 (C-6, C-12), 25.90 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.35 (C-4), 37.17 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.58, 76.71 (C-3, C-5), 176.0 (C=O).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 498 (1) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 258 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 241 (5) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3487 cm<sup>-1</sup> (OH), 3081 (Cyclopropyl-CH), 2958, 2870 (CH), 1703 (C=O), 1471, 1335, 1205, 821, 744.

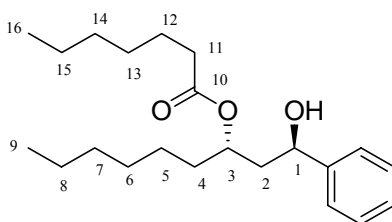
**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das entsprechende Diol **13m**.

**C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (240.34)** HRMS (ESI/Na): [2M+Na]<sup>+</sup> gef. 503.3339 ber. 503.3343

**52m':**

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (E/PE; 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.09-0.67 (m, 4 H, 2×Cyclopropyl-CH<sub>2</sub>), 0.77-1.03 (m, 5 H, 2×Cyclopropyl-CH<sub>2</sub>, Cyclopropyl-CH), 0.92 (s, 9 H, *t*Bu), 1.56-1.80 (m, 3 H, CHCH<sub>2</sub>CH, Cyclopropyl-CH), 2.67 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOH), 2.90 (bs, 1 H, OH), 4.81 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOCOR).

**4.3.12 1,3-Diolmonoester 52n/52n'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79d** (178 mg, 1.00 mmol) mit *n*-Heptanal (418 µl, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:6) des Rohproduktes lieferte **52n** (238 mg, 68%) sowie **52n'** (79 mg, 23%) als farblose Öle.

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79d** (178 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit *n*-Heptanal (418 µl, 3.00 mmol) umgesetzt.

Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:6) des Rohproduktes lieferte **52n** (250 mg, 72%) sowie **52n'** (25 mg, 7%) als farblose Öle.

**52n:**

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (E/PE; 1:2)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -3.0° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 41% ee, Versuch 8.2.19)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.79-0.98 (m, 6 H, 9-H<sub>3</sub>, 16-H<sub>3</sub>), 1.14-1.82 (m, 18 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 12-H<sub>2</sub>, 13-H<sub>2</sub>, 14-H<sub>2</sub>, 15-H<sub>2</sub>), 1.88 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 11-H<sub>2</sub>), 3.36 (bs, 1 H, OH), 4.59 (dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.19 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 7.25-7.40 (m, 5 H, Phenyl-H<sub>5</sub>).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 714 (48) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 366 (69) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 331 (100) [M<sup>+</sup>-OH].

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.00 (C-9, C-16), 22.45, 22.48 (C-8, C-15), 25.07, 25.32 (C-7, C-14), 28.82, 28.97 (C-6, C-13), 31.42, 31.65 (C-5, C-12), 34.53, 34.79 (C-4, C-11), 44.90 (C-2), 69.82, 71.53 (C-1, C-3), 125.5, 127.3, 128.3, 143.8 (Ph-C), 175.1 (C=O).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3455 cm<sup>-1</sup> (OH), 3063, 3030 (C<sub>ar</sub>H), 2930, 2859 (C<sub>al</sub>H), 1732 (C=O), 1455, 1379, 1174, 1060, 758, 700.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 201.0 (3.993), 204.0 (3.948).

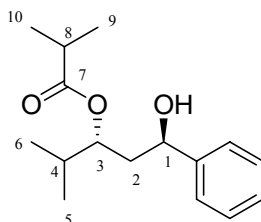
**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat des entsprechenden Diols **13n**.

<b>C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (348.52)</b>	Ber. C 75.82	H 10.41
	Gef. C 75.48	H 10.14

**13n':**

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (E/PE; 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.80-0.95 (m, 6 H, 2×CH<sub>3</sub>), 1.19-1.70 (m, 18 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 1.77 (ddd, *J* = 14.0, 10.5, 3.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH), 1.98 (ddd, *J* = 14.0, 10.5, 3.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH), 2.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COOR), 2.65 (bs, 1 H, OH), 3.58 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOH), 6.05 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1 H, CHOCOR), 7.31-7.40 (m, 5 H, Ph-H).

**4.3.13 1,3-Diolmonoester 52o/52o'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79d** (178 mg, 1.00 mmol) mit *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52o** (190 mg, 72%) sowie **52o'** (27 mg, 10%) als farblose Öle.

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79d** (178 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte **52o** (185 mg, 70%) sowie **52o'** (13 mg, 5%) als farblose Öle.

**52o:**

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (E/PE; 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 5-H<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-H<sub>3</sub>), 1.23 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H, 9-H<sub>3</sub>, 10-H<sub>3</sub>), 1.75-1.98 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 4-H), 2.65 (sept, 1 H,  $J$  = 7.0 Hz, C-8), 3.30 (bs, 1 H, OH), 4.54 (dd,  $J$  = 7.5, 5.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.05 (dt,  $J$  = 8.0, 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.25-7.40 (m, 5 H, Phenyl-H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.50, 18.72 (C-5, C-6), 19.18, 19.23 (C-9, C-10), 32.16 (C-4), 34.39 (C-8), 42.14 (C-2), 69.82 (C-1), 75.36 (C-3), 125.5, 127.3, 128.4, 144.0 (Phenyl-C), 178.5 (C=O).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z$  = 810 (1) [3M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 546 (20) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 282 (50) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 247 (100) [M<sup>+</sup>-OH].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3489 cm<sup>-1</sup> (OH), 3063, 3029 (C<sub>ar</sub>H), 2968, 2877 (C<sub>al</sub>H), 1731 (C=O), 1470 (CH<sub>3</sub>), 1389, 1269, 1201, 1162, 1052, 758, 701.

**HPLC**: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Chiracel OD, Wellenlänge 203 nm, Flussrate 0.8 ml/min, Eluens: Hexan:Isopropanol 97:3,  $t_1$  = 9.56 min,  $t_2$  = 10.63 min.

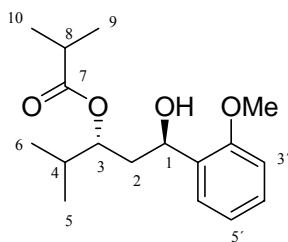
**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (264.36)** Ber. C 72.69 H 9.15

Gef. C 72.68 H 8.92

**52o':**

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (E/PE; 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19, 1.21 (2 $\times$ d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46-1.66 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>CH), 1.84 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.60 (bs, 1 H, OH), 2.62 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.60 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOH), 6.04 (dd,  $J$  = 11.0, 3.5 Hz, 1 H, CHOCOR), 7.30-7.39 (m, 5 H, Ph-H).

4.3.14 1,3-Diolmonoester **52p**/**52p'**

Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79e** (208 mg, 1.00 mmol) mit *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3) des Rohproduktes lieferte **52p** (220 mg, 75%) als farblosen Feststoff sowie **52p'** (44 mg, 15%) als farbloses Öl.

Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79e** (208 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3) des Rohproduktes lieferte **52p** (245 mg, 83%) als farblosen Feststoff sowie **52p'** (20 mg, 7%) als farbloses Öl.

**52p:**

$R_f$  = 0.47 (E/PE; 1:1)

**Schmp.:** 78 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.92 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 5-H<sub>3</sub>), 0.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-H<sub>3</sub>), 1.23 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 1.24 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 10-H<sub>3</sub>), 1.70-2.00 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 4-H), 2.63 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 8-H), 2.85 (bs, 1 H, OH), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.86 (dd,  $J$  = 9.5, 3.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.06 (ddd,  $J$  = 9.0, 5.0, 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.86 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, 3'-H), 6.99 (dt,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, 5'-H), 7.25 (dt,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.46 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.68, 18.66 (C-5, C-6), 19.09, 19.24 (C-9, C-10), 32.07 (C-4), 34.47 (C-8), 40.04 (C-2), 55.22 (OCH<sub>3</sub>), 65.09 (C-1), 75.48 (C-3), 110.2 (C-3'), 120.8 (C-5'), 126.2 (C-4'), 128.1 (C-6'), 132.3 (C-1'), 155.7 (C-2'), 178.2 (C=O).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  = 294 (2) [M<sup>+</sup>], 206 (36) [M<sup>+</sup>-OH], 163 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 137 (100), 135 (32) [M<sup>+</sup>-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 107 (25) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 77 (13) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 43 (39) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3497 cm<sup>-1</sup> (OH), 3065, 3047 (C<sub>ar</sub>H), 2974, 2838 (C<sub>al</sub>H), 1702 (C=O), 1600, 1490, 1461, 1392, 1251, 1168, 1056, 956, 834, 759, 520.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.0 (3.941), 217.0 (3.875), 271.0 (3.287).

**HPLC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Chiracel OD, Wellenlänge 271 nm, Flussrate 0.8 ml/min, Eluens: Hexan:Isopropanol 90:10,  $t_1$  = 7.81, min,  $t_2$  = 1.47 min.

**C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (294.39)** Ber. C 69.36 H 8.90

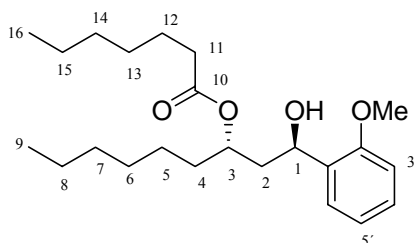
Gef. C 69.20 H 8.66

**52p'**:

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90, 0.93 (2×d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19, 1.21 (2×d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.68 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 3.0 Hz, 1 H, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH), 1.93 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 2.5 Hz, 1 H, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH), 2.63 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.50 (bs, 1 H, OH), 3.34 (ddd, *J* = 10.0, 6.0, 2.5 Hz, 1 H, CHOH), 3.88 (s, 3 H, OMe), 6.46 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1 H, CHOCOR), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H).

#### 4.3.15 1,3-Diolmonoester **52q/52q'**



Gemäß AAV 7 wurde eine Lösung von Keton-Aldol **79e** (208 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) mit *n*-Heptanal (418 µl, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:7) des Rohproduktes lieferte **52q** (286 mg, 82%) sowie **52q'** (24 mg, 7%) als farblose Öle.

**52q:**

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.80-0.96 (m, 6 H, 9-H<sub>3</sub>, 16-H<sub>3</sub>), 1.16-1.75 (m, 18 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 12-H<sub>2</sub>, 13-H<sub>2</sub>, 14-H<sub>2</sub>, 15-H<sub>2</sub>), 1.85 (ddd, *J* = 14.0, 9.0, 3.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 1.94 (ddd, *J* = 14.0, 9.0, 3.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 2.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 11-H<sub>2</sub>), 2.55 (bs, 1 H, OH), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.90 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.18 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H), 6.98 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.24 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.06 (C-9, C-16), 22.50, 22.56 (C-8, C-15), 25.18, 25.34 (C-7, C-14), 28.88, 29.09 (C-6, C-13), 31.51, 31.74 (C-5, C-12), 34.70, 34.78 (C-4, C-13), 42.65 (C-2), 55.24 (OCH<sub>3</sub>), 65.57 (C-1), 71.78 (C-3), 110.2 (C-3'), 120.8 (C-5'), 126.4 (C-4'), 128.1 (C-6'), 132.1 (C-1'), 155.9 (C-2'), 174.8 (C=O).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z = 378$  (13) [ $M^+$ ], 360 (20) [ $M^+ - H_2O$ ], 248 (100) [ $M^+ - C_3H_7$ ], 137 (100), 135 (32) [ $M^+ - COCH(CH_3)_2$ ], 107 (25) [ $C_6H_4OCH_3^+$ ], 77 (13) [ $C_6H_5^+$ ], 43 (39) [ $C_3H_7^+$ ].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3506$  cm<sup>-1</sup> (OH), 3069, 3035 (C<sub>ar</sub>H), 2930, 2858 (C<sub>al</sub>H), 1731 (C=O), 1602, 1589, 1492, 1464, 1378, 1240, 1049, 754.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 217.0 (3.886), 272.0 (3.277).

**C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (378.55)** Ber. C 72.98 H 10.12

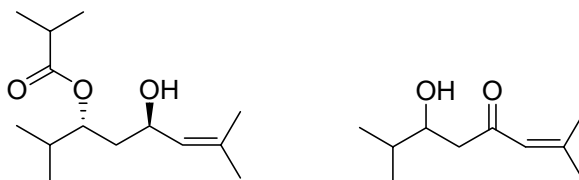
Gef. C 72.75 H 9.92

**52q'**:

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (E/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.77$ -0.98 (m, 6 H, 2×CH<sub>3</sub>), 1.16-1.71 (m, 18 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.81 (ddd,  $J = 14.0, 10.0, 3.5$  Hz, 1 H, CHCH<sub>A</sub>CH<sub>B</sub>CH), 1.92 (ddd,  $J = 14.0, 10.5, 3.0$  Hz, 1 H, CHCH<sub>A</sub>CH<sub>B</sub>CH), 2.38 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COOR), 2.90 (bs, 1 H, OH), 3.57 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOH), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.43 (dd,  $J = 10.0, 3.0$  Hz, 1 H, CHOCOR), 6.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar-H), 6.96 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar-H), 7.26 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar-H).

#### 4.3.16 Verbindungen 52r und 113



Gemäß AAV 6 wurde Keton-Aldol **79f** (156 mg, 1.00 mmol) mit *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l, 3.00 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3) des Rohproduktes lieferte eine Fraktion (DC-einheitlich) als farbloses Öl, die nach <sup>1</sup>H-NMR-Analyse *Tishchenko*-Produkt **52r** (67 mg, 28%)g, sowie Aldol-Produkt **113** (48 mg, 28%) enthielt.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (E/PE; 1:1)

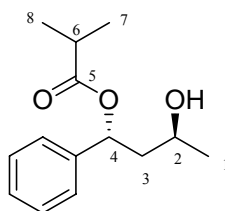
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88$ -0.96 (m, 12 H, Aldol-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), *Tishchenko*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, *Tishchenko*-ROOCCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.50-1.85 (m, 4 H, *Tishchenko*-CH<sub>2</sub>, *Tishchenko*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), Aldol-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.62, 1.70 (2×d,  $J = 1.0$  Hz, 3 H, *Tishchenko*-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.90, 2.16 (2×d,  $J = 1.0$  Hz, 3 H, Aldol-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.46 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1 H, Aldol-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.61 (dd,  $J = 18.0, 3.0$  Hz, 1 H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.62 (sept,



$J = 7.0$  Hz, 1 H, Tishchenko- ROOCCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.82, 3.28 (2×bs, 1 H, OH), 3.81 (ddd,  $J = 9.5, 6.0, 3.0$  Hz, 1 H, Aldol-CH(OH)), 4.22 (dt,  $J = 3.5, 9.0$  Hz, 1 H, Tishchenko-CH(OH)), 4.89 (ddd,  $J = 9.0, 5.5, 3.0$  Hz, 1 H, Tishchenko-CHOCOR), 5.19 (m<sub>c</sub>, 1 H, Tishchenko-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.07 (m<sub>c</sub>, 1 H, Aldol-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 4.4 Sequentielle Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit zwei verschiedenen Aldehyden

##### 1,3-Diolmonoester **120**



Zu einer Lösung von Diacetonalkohol (124  $\mu$ l, 1.00 mmol) und Benzaldehyd (203  $\mu$ l, 2.00 mmol) in Dichlormethan (4 ml) wurde bei  $-20^\circ\text{C}$  Zr(*Or*Bu)<sub>4</sub> (39  $\mu$ l, 0.10 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung wurde 24 h bei  $-20^\circ\text{C}$  gerührt, bevor *Isobutyraldehyd* (182  $\mu$ l, 2.00 mmol) und Zr(*Or*Bu)<sub>4</sub> (39  $\mu$ l, 0.10 mmol) sukzessive zugegeben wurden. Die Reaktionslösung wurde weitere 30 min bei  $-20^\circ\text{C}$  gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3×15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte Verbindung **120** als farbloses Öl (113 mg, 48%).

$R_f = 0.33$  (E/PE; 2:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.18$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.22 (d,  $J = 7.5$  Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71-2.07 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.63 (sept,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.76 (bs, 1 H, OH), 3.78 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 6.02 (dd,  $J = 3.0, 10.5$  Hz, 1 H, 4-H), 7.27-7.40 (m, 5 H, Phenyl-H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.86, 18.97$  (C-7, C-8), 23.06 (C-1), 34.25 (C-6), 46.79 (C-3), 63.65 (C-2), 72.85 (C-4), 126.0, 127.8, 128.5, 140.6 (Phenyl-C), 177.3 (C=O).

MS (70 eV, EI):  $m/z = 236$  (45) [M<sup>+</sup>], 165 (90), 105 (100) [PhCO<sup>+</sup>], 71 (92), 43 (93) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3450$  cm<sup>-1</sup> (OH), 3032 (C<sub>ar</sub>H), 2931, 2877 (C<sub>al</sub>H), 1730 (C=O), 1458, 1340, 1036, 957, 756.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 201.0 (3.834), 206.0 (3.819).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (236.31) HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 259.1307

## 5. Synthesen der 1,3-*anti*-Dirole 13a-13q

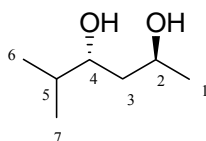
### 5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV 8): Hydrolyse von 1,3-Diolmonoestern zu 1,3-Diolen

Zu einer Lösung des 1,3-Diolmonoesters (1.00 Äq.) in Methanol (5ml/mmol) gab man KOH (3.00 Äq./mmol) und rührte 24 h bei Raumtemperatur. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC kontrolliert. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

### 5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV 9): Überführung von Diolen in Bis-trifluoracetate

Zu einer Lösung des entsprechenden Diols (0.20 mmol) in Dichlormethan (5 ml) gab man bei Raumtemperatur Triethylamin (0.11 ml, 0.80 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (0.11 ml, 0.80 mmol) und rührte die Reaktionslösung 5 min bei Raumtemperatur. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC kontrolliert. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenfiltriert (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:1).

#### 5.2.1 1,3-Diol 13a<sup>100</sup>



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52a/52a'** (202 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (128 mg, 97%).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (E)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +10.1° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 47% ee, Versuch 7.2.26)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +30.0° (c = 0.69, CHCl<sub>3</sub>, 91% ee, Versuch 7.5.1.2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 6-H<sub>3</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 6-H<sub>3</sub>), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.55 (ddd, *J* = 14.5, 7.5, 3.0 Hz, 1 H, 3-H<sub>A</sub>), 1.55-1.80

(m, 2 H, 3-H<sub>B</sub>, 5-H), 2.41 (bs, 2 H, OH), 3.68 (ddd,  $J = 3.0, 6.0, 9.0$  Hz, 1 H, 4-H), 4.16 (m, 1 H, 2-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.03$  (C-6), 18.64 (C-7), 23.41 (C-1), 33.74 (C-5), 41.15 (C-3), 65.37 (C-2), 73.64 (C-4).

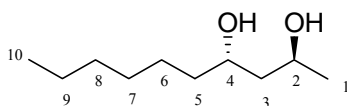
MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 282$  (9) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 265 (3) [2M+H<sup>+</sup>], 167 (1) [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 150 (100), [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 133 (3) [M+H<sup>+</sup>].

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3361$  cm<sup>-1</sup> (OH), 2964, 2935 (CH), 1465, 1376, 1147, 1120, 1068, 985.

GC: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat nach AAV 9; Säule A, Säulentemperatur 70°C; Säulendruck 70 kPa;  $t$  (2R,4S) = 5.68 min,  $t$  (2S,4R) = 6.47 min.

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (132.20) HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 155.1042 ber. 155.1043

### 5.2.2 1,3-Diol 13b<sup>101</sup>



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52b/52b'** (286 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (157 mg, 90%).

R<sub>f</sub> = 0.36 (E)

$[\alpha]_D^{20} = +4.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 25% ee, Versuch 7.2.32)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.84$ -0.94 (m, 3 H, 10-H<sub>3</sub>), 1.20-1.57 (m, 10 H, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 1.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.58-1.65 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.30 (bs, 2 H, OH), 3.90-4.00 (m, 1 H, 4-H), 4.18 (sext,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, 2-H).

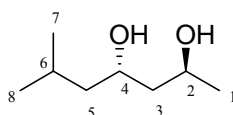
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.10$  (C-10), 22.65 (C-9), 23.44 (C-1), 25.83 (C-6), 29.39 (C-7), 31.87 (C-8), 37.43 (C-5), 44.17 (C-3), 65.19 (C-2), 69.11 (C-4).

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 366$  (1) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 192 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 175 (3) [M+H<sup>+</sup>].

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3384$  cm<sup>-1</sup>, 3351 (OH), 2958, 2927 (CH), 2858, 1460, 1411, 1375, 1120, 1095, 1045.

GC: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat nach AAV 9; Säule A, Säulentemperatur 80°C; Säulendruck 70 kPa;  $t$  (2R,4R) = 24.60 min,  $t$  (2S,4S) = 25.70 min.

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (174.28) ) HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 197.1513 ber. 197.1512

5.2.3 1,3-Diol 13c<sup>101</sup>

Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52c/52c'** (230 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (134 mg, 92%). Das Produkt konnte aus einer Lösung in Diethylether durch langsames Verdampfen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur kristallisiert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (E)

**Schmp.:** 45 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.23 (ddd, *J* = 14.0, 9.0, 5.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.49 (ddd, *J* = 14.0, 9.0, 6.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.54-1.62 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 1.72 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 2.90 (bs, 2 H, OH), 3.95-4.26 (m, 2 H, 2-H, 4-H).

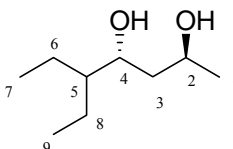
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.19, 23.21, 23.45, 24.53 (C-1, C-6, C-7, C-8), 44.42, 46.40 (C-3, C-5), 65.31, 67.17 (C-2, C-4).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 164 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 147 (5) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3356 cm<sup>-1</sup> (OH), 2958 (CH), 2870, 1468, 1369, 1133, 1047, 954.

**C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (146.23)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 169.1199 ber. 169.1199

## 5.2.4 1,3-Diol 13d



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52d/52d'** (258 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (149 mg, 93%).

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (E)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, 7-H<sub>3</sub>, 9-H<sub>3</sub>), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.18-1.75 (m, 6 H, 3-H<sub>A</sub>, 5-H, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 1.68 (ddd, *J* = 14.5, 9.5, 3.5 Hz, 1 H, 3-H<sub>B</sub>), 2.60 (bs, 2 H, OH), 3.96 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.16 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H).

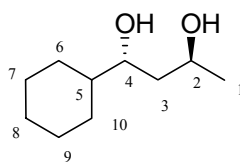
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.51, 11.53$  (C-7, C-9), 21.31, 21.68 (C-6, C-8), 23.34 (C-1), 40.89 (C-3), 46.69 (C-5), 65.53 (C-2), 69.89 (C-4).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 178$  (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 161 (5) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3390\text{ cm}^{-1}$ , 3357 (OH), 2962, 2931 (CH), 2873, 1460, 1411, 1377, 1120, 1078, 1028.

**C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (160.26)** HRMS (ESI/Na): [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  gef. 183.1354 ber. 183.1356

### 5.2.5 1,3-Diol 13e



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52e/52e'** (282 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (155 mg, 90%).

$R_f = 0.26$  (E/PE; 10:1)

$[\alpha]_D^{20} = +9.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 52% ee, Versuch 7.2.29)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86\text{--}1.96$  (m, 13 H, 3-H<sub>2</sub>, 5-H, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.24 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (bs, 2 H, OH), 3.68 (ddd,  $J = 9.0, 6.0, 3.0$  Hz, 1 H, 4-H), 4.16 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H).

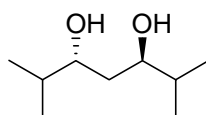
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.44$  (C-1), 26.08, 26.19 (C-7, C-9), 26.46, 28.44 (C-6, C-10), 28.99 (C-8), 41.03 (C-3), 43.54 (C-5), 65.47 (C-2), 73.20 (C-4).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 205$  (20) [ $\text{M}+\text{NH}_3+\text{NH}_4^+$ ], 190 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]. 188 (96).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3375\text{ cm}^{-1}$ , 3350 (OH), 2927, 2852 (CH), 1448, 1411, 1311, 1118, 1064, 977.

**GC**: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat nach AAV 9; Säule **B**, Säulentemperatur 110°C; Säulendruck 60 kPa;  $t$  (2R,4S) = 11.29 min,  $t$  (2S,4R) = 12.02 min.

**C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (172.27)** HRMS (ESI/Na): [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  gef. 195.1356 ber. 195.1356

5.2.6 1,3-Diol **13f**<sup>102</sup>

Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52f/52f'** (230 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (149 mg, 93%).

$R_f = 0.50$  (E)

**Smp.:** 75 °C

$[\alpha]_D^{20} = +23.2^\circ$  (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>, 44% ee, Versuch 7.2.6)

(Lit.<sup>75</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee, (R,R)-**13f**)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.91, 0.96$  (2× d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.60 (dd,  $J = 7.0, 5.5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.70 (oktett,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.00 (bs, 2 H, OH), 3.65 (dt,  $J = 5.5, 7.0$  Hz, 2 H, CHOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.09$  (C-1, C-7), 18.69 (C-8, C-9), 33.72 (C-2, C-6), 36.50 (C-4), 74.18 (C-3, C-5).

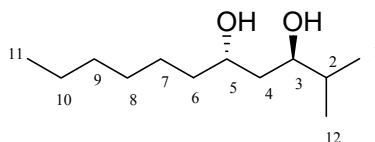
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 178$  (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3348$  cm<sup>-1</sup> (OH), 2961 (CH), 2873, 1473, 1329, 1103, 1046, 1005, 898.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Säule C, Säulentemperatur 105°C; Säulendruck 40 kPa;  $t$  (R,R) = 15.99 min,  $t$  (S,S) = 17.51 min.

**C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (160.26)** Ber. C 67.45 H 12.58

Gef. C 67.12 H 12.53

5.2.7 1,3-Diol **13g**

Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52g/52g'** (315 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (198 mg, 98%).

$R_f = 0.54$  (E)

**Smp.:** 51 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 12-H<sub>3</sub>), 0.84-0.95 (m, 3 H, 11-H<sub>3</sub>), 1.20-1.73 (m, 12 H, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.67 (sept., *J* = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.30 (bs, 2 H, OH), 3.68 (ddd, *J* = 9.0, 6.0, 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.93 (mc, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.10 (C-11), 18.03, 18.63 (C-1, C-12), 22.63, 25.87 (C-7, C-10), 29.36, 31.84 (C-8, C-9), 33.79 (C-2), 37.42 (C-6), 39.32 (C-4), 69.57 (C-5), 73.92 (C-3).

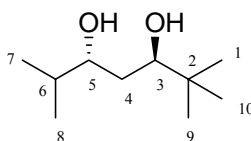
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 220 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 203 (2) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3322 cm<sup>-1</sup> (OH), 2956, 2920 (CH), 1468, 1329, 1069, 998, 674.

**GC**: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat nach AAV 9; Säule **B**, Säulentemperatur 110°C; Säulendruck 60 kPa; *t* (3R,5S) = 12.29 min, *t* (3S,5R) = 12.92 min.

**C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (202.34)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 225.1825 ber. 225.1825

### 5.2.8 1,3-Diol 13h



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52h/52h'** (244 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (158 mg, 91%).

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (E)

**Smp.**: 95°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +19.5° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 57% ee, Versuch 7.2.10)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +42.4° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 85% ee, Versuch 7.4.1.3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 7-H<sub>2</sub>), 0.92 (s, 9 H, *t*Bu), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 8-H<sub>2</sub>), 1.50 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 3.0 Hz, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 1.61 (ddd, *J* = 14.0, 8.0, 2.5 Hz, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 1.74 (oktett, *J* = 6.5 Hz, 1 H, 6-H), 2.10 (bs, 2 H, OH), 3.59 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.60 (ddd, *J* = 8.0, 6.5, 3.0 Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.27, 18.90 (C-7, C-8), 25.63 (C(C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>)), 33.48 (C-6), 34.43 (C-4), 34.73 (C(C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>)), 74.45 (C-5), 76.04 (C-3).

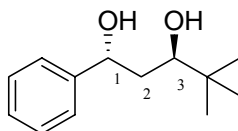
**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 192 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 176 (35).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3346 cm<sup>-1</sup> (OH), 2958 (CH), 1470 (CH<sub>3</sub>), 1401, 1055, 1007, 819.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Säule **B**, Säulentemperatur 120°C; Säulendruck 60 kPa;  $t$  (3R,5R) = 9.20 min,  $t$  (3S,5S) = 10.01 min.

**C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (174.28)** Ber. C 68.92 H 12.72  
Gef. C 68.64 H 12.45

### 5.2.9 1,3-Diol **13i**<sup>102</sup>



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52i/52i'** (312 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (196 mg, 94%).

**R<sub>f</sub>** = 0.04 (E/PE; 1:4)

**Smp.:** 99°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.95 (s, 9 H, *t*Bu), 1.62 (bs, 1 H, OH), 1.85 (ddd,  $J$  = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 1.93 (ddd,  $J$  = 14.0, 7.5, 2.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 2.80 (bs, 1 H, OH), 3.51 (dd,  $J$  = 10.0, 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.08 (dd,  $J$  = 7.5, 4.0 Hz, 1 H, 1-H). 7.20-7.45 (m, 5 H, Phenyl-H<sub>5</sub>).

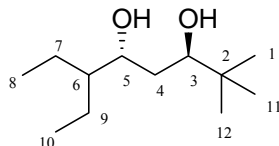
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.66 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.28 (CH<sub>2</sub>), 71.89 (C-1), 76.22 (C-3), 125.5, 127.2, 128.4, 144.7 (Phenyl-C).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z$  = 226 (90) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 208 (100), [M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 156 (30), 117 (20).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3443 cm<sup>-1</sup> (OH), 3063, 3030 (C<sub>ar</sub>H), 2955 (C<sub>al</sub>H), 1476, 1398, 1075, 1051, 760, 699, 541.

**C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (208.30)**

### 5.2.10 1,3-Diol **13j**



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52j/52j'** (300 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (184 mg, 91%).



$R_f = 0.28$  (E/PE; 1:1)

**Smp.:** 91°C

$[\alpha]_D^{20} = +16.4^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 47% ee, Versuch 7.2.9)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85\text{-}1.00$  (m, 6 H, 8- $\text{H}_3$ , 10- $\text{H}_3$ ), 0.92 (s, 9 H, tBu), 1.20-1.65 (m, 6 H, 4- $\text{H}_A$ , 6-H, 7- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_2$ ), 1.62 (ddd,  $J = 14.5, 8.5, 2.5$  Hz, 1 H, 4- $\text{H}_B$ ), 2.22 (bs, 2 H, OH), 3.58 (dd,  $J = 10.0, 2.5$  Hz, 1 H, 3-H), 3.91 ( $m_c$ , 1 H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.35, 11.44$  (C-8, C-10), 21.21, 21.77 (C-7, C-9), 25.69 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.56 (C-4), 34.80 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 46.39 (C-6), 70.46 (C-3), 76.20 (C-5).

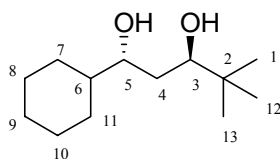
**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 220$  (88) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 178 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3417$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2957 (CH), 2872, 1467, 1062, 1008, 831.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Säule **B**, Säulentemperatur 120°C; Säulendruck 60 kPa;  $t(3R,5R) = 16.82$  min,  $t(3S,5S) = 17.50$  min.

**$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (202.34)** Ber. C 71.23 H 12.95  
Gef. C 71.11 H 12.85

### 5.2.11 1,3-Diol 13k



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52k/52k'** (325 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (195 mg, 91%).

$R_f = 0.55$  (E)

**Smp.:** 135°C

$[\alpha]_D^{20} = +13.8^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 50% ee, Versuch 7.2.8)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.90$  (s, 9 H, tBu), 0.93-1.98 (m, 13 H, 4- $\text{H}_2$ , 6-H, 7- $\text{H}_2$ , 8- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ , 11- $\text{H}_2$ ), 2.10 (bs, 2 H, OH), 3.58 (dd,  $J = 10.5, 2.5$  Hz, 1 H, 3-H), 3.61 (dt,  $J = 3.0, 7.5$  Hz, 1 H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.61$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 26.06, 26.16, 26.45, 28.74, 29.20 (C-7, C-8, C-9, C-10, C-11), 34.20 (C-4), 34.76 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 43.19 (C-6), 73.90 (C-5), 76.16 (C-3).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 446$  (1) [ $2\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 232 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 215 (5) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

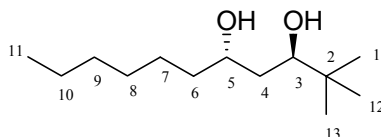
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3342$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2933 (CH), 2850, 1480, 1362, 1074, 996, 931.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat nach AAV 9; Säule **B**, Säulentemperatur 105°C; Säulendruck 60 kPa;  $t(3S,5S) = 18.14$  min,  $t(3R,5R) = 18.90$  min.

**C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (214.35)** Ber. C 72.85 H 12.23

Gef. C 73.07 H 11.91

### 5.2.12 1,3-Diol 13l



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52l/52l'** (329 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (203 mg, 94%).

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (E)

**Smp.:** 77°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +10.2° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 42% ee, Versuch 7.2.7)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88-0.93 (m, 3 H, 11-H<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9 H, *t*Bu), 1.20-1.68 (m, 12 H, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 2.12 (bs, 2 H, OH), 3.60 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.06 (C-11), 22.59 (C-10), 25.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.96 (C-7), 29.32 (C-8), 31.80 (C-9), 34.64 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.98, 37.15 (C-4, C-6), 69.79 (C-5), 75.99 (C-3).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 234 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 216 (5) [M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

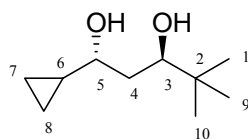
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3345 cm<sup>-1</sup> (OH), 2953 (CH), 2868, 1467, 1361, 1322, 1250, 1115, 1070, 1011, 672.

**GC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat nach AAV 9; Säule **B**, Säulentemperatur 110°C; Säulendruck 60 kPa;  $t(3R,5S) = 12.44$  min,  $t(3S,5R) = 13.04$  min.

**C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (216.36)** Ber. C 72.17 H 13.04

Gef. C 72.47 H 12.88

## 5.2.13 1,3-Diol 13m



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52m/52m'** (240 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (158 mg, 92%).

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (E)

**Smp.**: 104°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.16-0.27, 0.28-0.40 (2× m, 1 H, 7-H<sub>A</sub> und 8-H<sub>A</sub>), 0.48-0.61 (m, 2 H, 7-H<sub>B</sub>, 8-H<sub>B</sub>), 0.92 (s, 9 H, *t*Bu), 1.03 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 1.67 (ddd, *J* = 15.0, 9.5, 4.0 Hz, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 1.73 (ddd, *J* = 15.0, 6.5, 3.5 Hz, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 2.17 (bs, 2 H, OH), 3.15 (ddd, *J* = 9.5, 6.5, 4.0 Hz, 1 H, 5-H), 3.68 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1 H, 3-H).

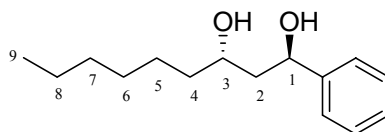
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.34, 3.43 (C-7, C-8), 17.30 (C-6), 25.66 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.65 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.96 (C-4), 74.79 (C-5), 76.04 (C-3).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3327 (OH), 2952 (CH), 2867, 1473, 1365, 1325, 1080, 976, 918.

**GC**: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Säule **B**, Säulentemperatur 105°C; Säulendruck 60 kPa; *t* (3R,5R) = 40.23 min, *t* (3S,5S) = 41.74 min.

**C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (172.27)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 195.1357 ber. 195.1356

## 5.2.14 1,3-Diol 13n



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52n/52n'** (349 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (215 mg, 91%).

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (E)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83-0.93 (m, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 1.14-1.65 (m, 10 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 1.80 (ddd, *J* = 10.0, 5.5, 2.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 1.90 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.20 (bs, 2 H, OH), 3.84 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 5.03 (dd, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.20-7.39 (m, H, Phenyl-H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.04$  (C-9), 22.55 (C-8), 25.57 (C-5), 29.24 (C-6), 31.75 (C-7), 37.35 (C-4), 44.48 (C-2), 69.23, 71.55 (C-1, C-3), 125.5, 127.2, 128.3, 144.5 (Phenyl-C).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 726$  (20) [ $3\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 490 (100) [ $2\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 271 (9) [ $\text{M}+\text{NH}_3+\text{NH}_4^+$ ], 254 (75) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 236 (3) [ $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4^+$ ].

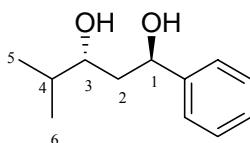
**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3362$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 3063, 3030 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2929, 2857 ( $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 1709, 1454, 1057, 756, 700.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 197.0 (3.744), 205.0 (3.788), 208.0 (3.785), 236.0 (2.880), 273.0 (2.541).

**GC**: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat nach AAV 9; Säule **B**, Säulentemperatur 135°C; Säulendruck 60 kPa;  $t$  (1R,3S) = 20.68 min,  $t$  (1S,3R) = 21.37 min.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (**236.35**) HRMS (ESI/Na): [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  gef. 259.1669 ber. 259.1669

### 5.2.15 1,3-Diol **13o**<sup>102</sup>



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52o/52o'** (264 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (175 mg, 90%).

$R_f = 0.41$  (E)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$ , 0.92 (2×d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 1.70 (oktett,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, 2- $\text{H}_2$ ), 2.30 (bs, 2 H, OH), 3.62 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 3-H), 5.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 1-H), 7.20-7.48 (m, 5 H, Phenyl- $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.71$ , 18.53 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 33.73 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 41.61 ( $\text{CH}_2$ ), 71.73, 73.80 (C-1, C-3), 125.5, 127.2, 128.4, 144.7 (Phenyl-C).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z = 194$  (15) [ $\text{M}^+$ ], 176 (23) [ $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ], 151 (2) [ $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ], 133 (60), 107 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$ ], 105 (100) [ $\text{PhCO}^+$ ], 43 (10) [ $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ].

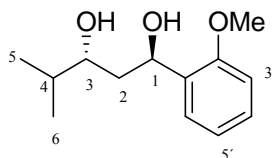
**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3435$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 3060, 3033 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2953 ( $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2889, 1454, 1401, 1343, 1171, 1073, 1034, 701, 756.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 207.0 (3.712), 210.0 (3.715), 257.0 (2.275).

**HPLC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Chiracel OD, Wellenlänge 210 nm, Flussrate 1.0 ml/min, Eluens: Hexan:Isopropanol 90:10,  $t_1 = 9.17$  min,  $t_2 = 10.52$  min.

**C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (194.27)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 217.1199 ber. 217.1199

### 5.2.16 1,3-Diol 13p



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52p/52p'** (294 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (209 mg, 93%).

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (E)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.90$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 5-H<sub>3</sub>),  $0.93$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6-H<sub>3</sub>),  $1.72$  (oktett,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 4-H),  $1.86$  (ddd,  $J = 14.0, 6.0, 4.0$ , 1 H, 2-H<sub>A</sub>),  $1.98$  (ddd,  $J = 14.0, 8.0, 3.0$ , 1 H, 2-H<sub>B</sub>),  $2.62$  (bs, 2 H, OH),  $3.59$  (ddd,  $J = 7.0, 6.0, 3.0$  Hz, 1 H, 3-H),  $5.28$  (dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1 H, 1-H),  $3.84$  (s, 3 H, OMe),  $6.87$  (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1 H, 3'-H),  $6.98$  (dt,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1 H, 5'-H),  $7.27$  (dt,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1 H, 4'-H),  $7.45$  (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1 H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.88, 18.55$  (C-5, C-6),  $33.55$  (C-4),  $39.47$  (C-2),  $55.18$  (OMe),  $67.94$  (C-1),  $74.22$  (C-3),  $110.2$  (C-3'),  $120.7$  (C-5'),  $126.5$  (C-4'),  $128.1$  (C-6'),  $132.4$  (C-1'),  $155.9$  (C-2').

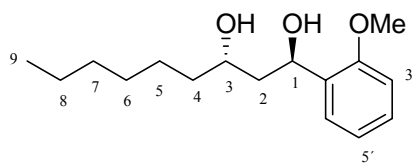
**MS** (70 eV, EI):  $m/z = 224$  (13) [M<sup>+</sup>],  $206$  (10) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O],  $137$  (100),  $107$  (20) [MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>],  $77$  (10) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>],  $43$  (5) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3379, 3357$  (OH),  $2960$  (CH),  $2837$  (OCH<sub>3</sub>),  $1597, 1488, 1392, 754$ .

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) =  $199.0$  (0.7373),  $202.0$  (3.892),  $217.0$  (3.769),  $270.0$  (3.171).

**C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (224.30)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 247.1305 ber. 247.1305

### 5.2.17 1,3-Diol 13q



Gemäß AAV 8 wurde Verbindung **52q/52q'** (379 mg, 1.00 mmol) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol) hydrolysiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 10:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl (248 mg, 93%).

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (E)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.80-0.94 (m, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 1.10-1.67 (m, 10 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 1.85 (ddd, *J* = 14.5, 8.0, 4.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 2.00 (ddd, *J* = 14.5, 8.0, 3.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 2.68 (bs, 2 H, OH), 3.84 (s, 3 H, OMe), 3.85 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 5.29 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 3'-H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 7.26 (dt, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.99 (C-9), 22.51 (C-8), 25.54 (C-5), 29.24 (C-7), 31.75 (C-6), 37.18 (C-4), 42.15 (C-2), 55.07 (OMe), 67.37 (C-1), 69.40 (C-3), 110.1 (C-3'), 120.6 (C-5'), 126.4 (C-4'), 127.9 (C-6'), 132.3 (C-1'), 155.8 (C-2').

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 532 (10) [2M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 284 (11) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 266 (100) [M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3364 cm<sup>-1</sup> (OH), 3073 (C<sub>ar</sub>H), 2929 (C<sub>al</sub>H), 2857 (OMe), 1602, 1464, 1240, 1050, 754.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 198.0 (0.7510), 219.0 (3.671), 270.0 (3.082).

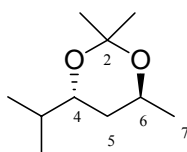
**C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (266.38)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 289.1775 ber. 289.1774

## 6. Synthesen der Acetonide 95a-95q

### 6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV 10): Umsetzung von 1,3-Diolen zu Acetoniden

Eine Lösung des 1,3-Diols in 2,2-Dimethoxypropan (20 ml/mmol) wurde mit katalytischen Mengen Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat (PPTS) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC kontrolliert. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

## 6.1.1 Acetonid 95a



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13a** (132 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (157 mg, 91%).

$R_f = 0.62$  (E/PE, 1:1)

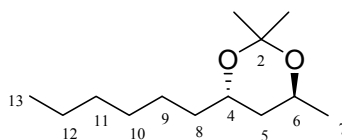
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.85, 0.92$  (2× d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, 7-H<sub>3</sub>), 1.50 (ddd,  $J = 13.0, 10.0, 6.0$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.67 (ddd,  $J = 13.0, 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.34, 1.35 (2×s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.42 (ddd,  $J = 10.0, 8.5, 6.5$  Hz, 1 H, 4-H), 3.91 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 17.84, 18.71$  (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.04 (C-7), 24.77, 25.25 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.31 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.31 (CH<sub>2</sub>), 62.96 (C-6), 71.56 (C-4), 100.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

MS (110 eV, CI/Isobutan):  $m/z = 173$  (5) [M+H<sup>+</sup>], 157 (60) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 129 (18) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 115 (18), 97 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>], 70 (20).

**C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (172.27)**

## 6.1.2 Acetonid 95b



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13b** (174 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (193 mg, 90%).

$R_f = 0.55$  (E/PE, 1:10)

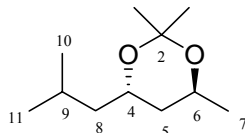
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 0.88-1.02$  (m, 3 H, 13-H<sub>3</sub>), 1.19 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 7-H<sub>3</sub>), 1.24-1.78 (m, 12 H, 5-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>2</sub>, 12-H<sub>2</sub>), 1.46 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.73-3.88 (m, 1 H, 4-H), 3.94 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 14.30$  (C-13), 22.05 (C-7), 25.16, 25.29 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.81 (C-9), 29.79 (C-10), 32.25 (C-11), 36.53 (C-8), 40.72 (C-5), 62.76 (C-6), 66.56 (C-4), 100.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 232$  (10) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 215 (100) [M+H<sup>+</sup>].

**C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (214.35)**

### 6.1.3 Acetonid 95c



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13c** (146 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (173 mg, 93%).

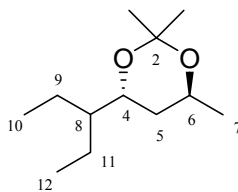
**R<sub>f</sub>** = 0.25 (PE)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88, 0.90$  (2×d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H, 7-H<sub>3</sub>), 1.20 (m<sub>c</sub>, 1 H, 8-H<sub>A</sub>), 1.35 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40-1.63 (m, 2 H, 8-H<sub>B</sub>, 5-H<sub>A</sub>), 1.56 (ddd,  $J = 14.0, 10.5, 3.5$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.75 (m<sub>c</sub>, 1 H, 9-H), 3.80-4.03 (m, 2 H, 4-H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>CD<sub>3</sub>):  $\delta = 23.04, 23.23, 24.59, 25.69$  (C-7, C-9, C-10, C-11), 26.10, 26.20 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 42.21 (C-5), 46.68 (C-8), 63.76 (C-6), 65.64 (C-4), 101.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (186.29)**

### 6.1.4 Acetonid 95d



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13d** (160 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (166 mg, 83%).

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (PE)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.84, 0.86$  (2×t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, 7-H<sub>3</sub>), 1.17-1.45 (m, 5 H, 2×CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Et<sub>2</sub>), 1.33 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.49 (ddd,  $J = 13.5, 10.0, 7.0$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.69 (ddd,  $J = 13.5, 10.0, 6.0$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 3.68 (dt,  $J = 10.0, 7.0$  Hz, 1 H, 4-H), 3.90 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H).

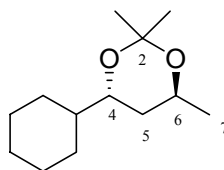


$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ ):  $\delta = 12.10, 12.51$  (C-10, C-12), 22.16, 22.36 (C-9, C-11), 23.03 (C-7), 25.71, 26.12 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 39.63 (C-5), 46.97 (C-8), 64.03 (C-6), 68.81 (C-4), 101.1 (C-2).

**MS** (110 eV, CI/Isobutan):  $m/z = 201$  (5)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 185 (65)  $[\text{M}^+-\text{CH}_3]$ , 129 (73)  $[\text{M}^+-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]$ , 69 (100)  $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+]$ .

**$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (200.32)**

### 6.1.5 Acetonid 95e



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13e** (172 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (195 mg, 92%).

$R_f = 0.64$  (E/PE; 1:10)

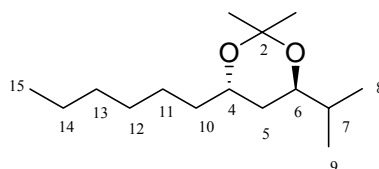
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.82\text{-}1.86$  (m, 12 H,  $5\times\text{Cyclohexyl-CH}_2$ , 5- $\text{H}_2$ ), 1.20 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, 7- $\text{H}_3$ ), 1.44 (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.10 ( $m_c$ , 1 H, Cyclohexyl-CH), 3.53 (ddd,  $J = 9.0, 7.0, 6.5$  Hz, 1 H, 4-H), 3.91 ( $m_c$ , 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 22.05$  (C-7), 24.75, 25.13 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 26.29, 26.45, 27.05, 28.32, 29.24 (Cyclohexyl- $\text{CH}_2$ ), 38.43 (C-5), 43.05 (Cyclohexyl-CH), 62.95 (C-6), 70.57 (C-4), 100.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 231$  (3)  $[\text{M}+\text{NH}_3+\text{NH}_4^+]$ , 230 (30)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ , 213 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (212.33)**

### 6.1.6 Acetonid 95f



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13f** (160 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (225 mg, 93%).

$R_f = 0.84$  (E/PE; 1:10)

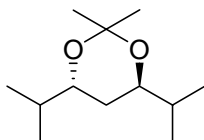
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85, 0.92$  ( $2 \times d$ ,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 0.85-0.92 (m, 3 H, 15- $\text{H}_3$ ), 1.20-1.68 (m, 13 H, 5- $\text{H}_2$ , 7-H, 10- $\text{H}_2$ , 11- $\text{H}_2$ , 12- $\text{H}_2$ , 13- $\text{H}_2$ , 14- $\text{H}_2$ ), 1.33 (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.40 (ddd,  $J = 10.0, 8.0, 6.5$  Hz, 1 H, 6-H), 3.71 ( $m_c$ , 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.10$  (C-15), 17.62, 18.86 (C-8, C-9), 22.64 (C-14), 24.41, 24.67 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 25.43 (C-11), 29.27 (C-12), 31.87 (C-13), 33.02 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 36.07, 36.78 (C-5, C-10), 66.87 (C-4), 71.79 (C-6), 100.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 260$  (20) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 243 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2$  (242.40)**

### 6.1.7 Acetonid 95g



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13g** (160 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (160 mg, 80%).

$R_f = 0.80$  (E/PE; 1:10)

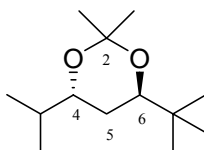
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86, 0.92$  ( $2 \times d$ ,  $J = 7.0$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 1.32 (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.60 ( $m_c$ , 2 H,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.58 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36 (q,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, CHOR).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.66, 18.90$  ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 24.34 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 33.06 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 34.46 ( $\text{CH}_2$ ), 71.97 (CHOR), 100.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 218$  (15) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 201 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (200.32)**

## 6.1.8 Acetonid 95h



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13h** (174 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (182 mg, 90%).

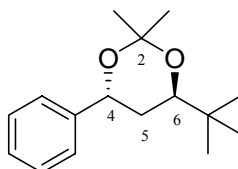
$R_f = 0.86$  (E/PE; 1:10)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.84, 0.90$  (2×d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (s, 9 H, *t*Bu), 1.27, 1.28 (2×s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (ddd,  $J = 13.5, 10.5, 6.5$  Hz, 1 H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.53-1.69 (m, 2 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHA<sub>H</sub>B), 3.28 (ddd,  $J = 10.5, 8.0, 6.5$  Hz, 1 H, 4-H), 3.35 (dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz, 1 H, 6-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 18.02, 18.77$  (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.34, 24.55 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.79 (CH<sub>2</sub>), 33.43 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.55 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.17, 74.01 (C-4, C-6), 100.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (214.35)**

## 6.1.9 Acetonid 95i

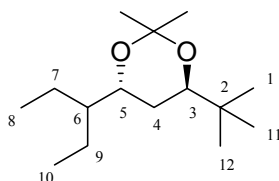


Gemäß AAV 10 wurde Diol **13i** (208 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (198 mg, 80%).

$R_f = 0.81$  (E/PE; 1:10)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.91$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.42 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.78 (ddd,  $J = 13.0, 10.0, 7.0$  Hz, 1 H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.03 (ddd,  $J = 13.0, 9.0, 6.0$  Hz, 1 H, CHA<sub>H</sub>B), 3.60 (dd,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1 H, 6-H), 4.72 (dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz, 1 H, 4-H), 7.19-7.44 (m, 5 H, Phenyl-H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 24.00, 25.01$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.67 (CH<sub>2</sub>), 69.17 (C-4), 73.71 (C-6), 100.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 126.0, 127.3, 128.4, 143.0 (Phenyl-C).

**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (248.36)****6.1.10 Acetonid 95j**

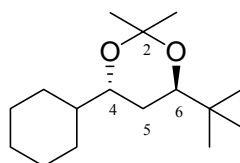
Gemäß AAV 10 wurde Diol **13j** (202 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (201 mg, 83%).

**R<sub>f</sub>** = 0.82 (E/PE; 1:10)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.92, 0.95 (2×t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 8-H<sub>3</sub>, 10-H<sub>3</sub>), 0.98 (s, 9 H, *t*Bu), 1.15-1.65 (m, 6 H, 4-H<sub>A</sub>, 6-H, 7-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 1.41 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.50 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 1.69 (ddd, *J* = 13.0, 10.5, 6.5 Hz, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 3.75 (dt, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 11.08, 11.48 (C-8, C-10), 21.15, 21.31 (C-7, C-9), 24.38, 24.60 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.89 (C-4), 33.55 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.01 (C-6), 68.40 (C-5), 74.08 (C-3), 100.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 260 (15) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 243 (100) [M+H<sup>+</sup>].

**C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (242.40)****6.1.11 Acetonid 95k**

Gemäß AAV 10 wurde Diol **13k** (214 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (214 mg, 84%).

**R<sub>f</sub>** = 0.85 (E/PE; 1:10)

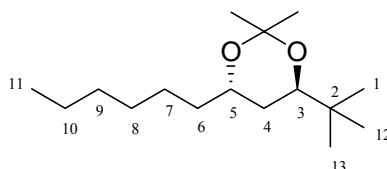
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.94 (s, 9 H, *t*Bu), 1.08-1.78 (m, 12 H, 5×Cyclohexyl-CH<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 1.37, 1.38 (2× s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.07 (m<sub>c</sub>, 1 H, Cyclohexyl-CH), 3.38-3.48 (m, 2 H, 4-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 24.32, 24.57$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ),  $25.51$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ),  $26.32, 26.51, 27.05, 28.46, 29.31$  (Cyclohexyl- $\text{CH}_2$ ),  $31.87$  (C-5),  $33.57$  ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ),  $43.15$  (Cyclohexyl- $\text{CH}$ ),  $71.22$  (C-6),  $74.03$  (C-4),  $100.2$  ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 272$  (18) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ],  $255$  (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$  (254.41)**

### 6.1.12 Acetonid 95l



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13l** (216 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (210 mg, 82%).

$R_f = 0.86$  (E/PE; 1:10)

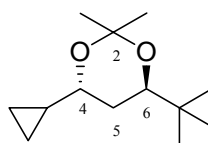
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.85\text{-}0.92$  (m, 3 H, 11- $\text{H}_3$ ),  $0.93$  (s, 9 H, *t*Bu),  $1.22\text{-}1.58$  (m, 11 H, 4- $\text{H}_A$ , 6- $\text{H}_2$ , 7- $\text{H}_2$ , 8- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ ),  $1.38$  (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.64$  (ddd,  $J = 13.5, 10.5, 6.5$  Hz, 1 H, 4- $\text{H}_B$ ),  $3.47$  (dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}$ ),  $3.70$  ( $m_c$ , 1 H, 5- $\text{H}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 14.31$  (C-11),  $23.03$  (C-10),  $24.41, 24.58$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ),  $25.48$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ),  $25.94$  (C-7),  $29.74$  (C-8),  $32.25$  (C-4),  $33.51$  ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ),  $34.35$  (C-9),  $36.61$  (C-6),  $67.18$  (C-5),  $73.16$  (C-3),  $100.2$  ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 274$  (35) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ],  $257$  (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$  (256.43)**

### 6.1.13 Acetonid 95m



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13m** (172 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (167 mg, 79%).

$R_f = 0.84$  (E/PE; 1:10)

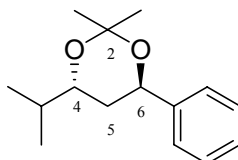
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.04-0.50 (m, 4 H, 2×Cyclopropyl-CH<sub>2</sub>), 0.80-0.90 (m, 1 H, Cyclopropyl-CH), 0.90 (s, 9 H, *t*Bu), 1.30, 1.36 (2× s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.55 (ddd,  $J$  = 13.0, 10.0, 6.5 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.73 (ddd,  $J$  = 13.0, 10.0, 6.5 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 3.05 (ddd,  $J$  = 10.0, 7.5, 6.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.48 (dd,  $J$  = 10.0, 6.5 Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.00, 3.41 (Cyclopropyl-CH<sub>2</sub>), 16.31 (Cyclopropyl-CH), 24.35, 24.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.44 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.74 (C-5), 71.50, 73.82 (C-3, C-5), 100.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z$  = 23 (5) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 213 (35) [M+H<sup>+</sup>], 172 (100) [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>+H<sup>+</sup>].

**C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (212.33)**

#### 6.1.14 Acetonid 95n



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13n** (194 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (187 mg, 80%).

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (E/PE; 1:10)

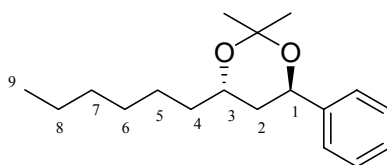
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.78, 0.98 (2×d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.41 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65 (oktett,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (ddd,  $J$  = 13.0, 10.0, 6.5 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.82 (ddd,  $J$  = 13.0, 9.0, 6.5 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 3.51 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.84 (dd,  $J$  = 10.0, 9.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.05-7.42 (m, 5 H, Phenyl-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 17.76, 18.67 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.53, 25.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.31 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.96 (CH<sub>2</sub>), 68.87 (C-6), 71.79 (C-4), 100.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.2, 127.5, 128.5, 143.8 (Phenyl-C).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  = 234 (3) [M<sup>+</sup>], 219 (35) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 159 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>], 107 (55) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>], 70 (100), 43 (25) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (234.34)**

## 6.1.15 Acetonid 95o



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13o** (236 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (207 mg, 75%).

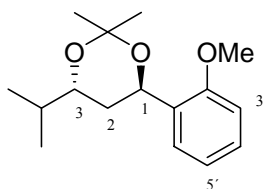
$R_f = 0.79$  (E/PE; 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.82-0.95$  (m, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 1.15-1.75 (m, 10 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 1.44 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.88 (ddd,  $J = 14.0, 9.5, 6.5$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 1.99 (ddd,  $J = 14.0, 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.94 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 4.87 (dd,  $J = 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, 1-H), 7.20-7.41 (m, 5 H, Phenyl-H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.07$  (C-9), 22.58 (C-8), 24.68, 25.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.29 (C-5), 29.20 (C-6), 31.79 (C-7), 35.99 (C-4), 40.32 (C-2), 66.86 (C-1), 68.59 (C-3), 100.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 126.0, 127.3, 128.4, 142.7 (Phenyl-C).

**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (276.41)**

## 6.1.16 Acetonid 95p



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13p** (224 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (216 mg, 82%).

$R_f = 0.58$  (E/PE; 1:1)

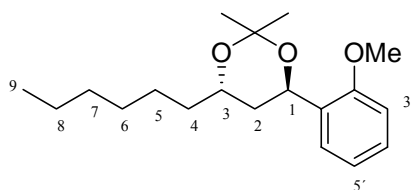
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.87, 0.96$  (2×d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.73 (ddd,  $J = 13.5, 10.5, 6.5$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 2.04 (ddd,  $J = 13.5, 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.56 (ddd,  $J = 10.0, 8.5, 6.5$  Hz, 1 H, 1-H), 3.82 (s, 3 H, OMe), 5.18 (dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 3'-H), 6.98 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 5'-H), 7.22 (dt,  $J = 2.0, 8.5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7.50 (dt,  $J = 2.0, 8.5$  Hz, 1 H, 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.58, 18.81$  ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 24.55, 24.91 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 32.97 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.24 ( $\text{CH}_2$ ), 55.26 (OMe), 63.31 (C-1), 71.89 (C-3), 100.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 110.1 (C-3'), 120.7 (C-5'), 126.2, 127.8 (C-4', C-6'), 131.7 (C-1'), 155.8 (C-2').

**MS** (110 eV, CI/Isobutan):  $m/z = 264$  (50) [ $\text{M}^+$ ], 249 (7) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 206 (64) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ], 206 [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ ], 136 (100), 70 (39).

**$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$  (264.36)**

### 6.1.17 Acetonid 95q



Gemäß AAV 10 wurde Diol **13q** (266 mg, 1.00 mmol) acetalisiert. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (241 mg, 79%).

$R_f = 0.58$  (E/PE; 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.83\text{-}0.93$  (m, 3 H, 9- $\text{H}_3$ ), 1.20-1.70 (m, 10 H, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ , 6- $\text{H}_2$ , 7- $\text{H}_2$ , 8- $\text{H}_2$ ), 1.45 (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (ddd,  $J = 14.0, 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}_A$ ), 1.97 (ddd,  $J = 14.0, 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}_B$ ), 3.82 (s, 3 H, OMe), 3.90 (m, 1 H, 3-H), 5.22 (dd,  $J = 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, 1-H), 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 3'-H), 6.97 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 5'-H), 7.22 (dt,  $J = 1.5, 8.5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7.50 (dt,  $J = 1.5, 8.5$  Hz, 1 H, 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.05$  (C-9), 22.58 (C-8), 24.94 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 25.32 (C-5), 29.23 (C-6), 31.81 (C-7), 35.92 (C-4), 39.43 (C-2), 55.24 (OMe), 63.13 (C-1), 66.90 (C-3), 100.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 110.1 (C-3'), 120.7 (C-5'), 126.2, 127.8 (C-4', C-6'), 131.6 (C-1'), 155.8 (C-2').

**MS** (110 eV, CI/Isobutan):  $m/z = 306$  (40) [ $\text{M}^+$ ], 291 (7) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 231 (70) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ ], 136 (100), 57 (75) [ $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ].

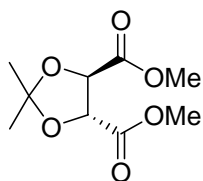
**$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (306.44)**



## 7. Einsatz von TADDOLen als chirale Liganden in der enantioselektiven Variante der Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen

### 7.1 Darstellungen der TADDOLe 96b-96h und 123

#### 7.1.1 (4R,5R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonsäuredimethylester (125)<sup>69</sup>



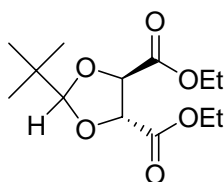
Zu einer Lösung von L-Weinsäuredimethylester (25.1 g, 141 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (52.0 ml, 423 mmol) in Benzol (100 ml) gab man *para*-Toluolsulfonsäure (0.10 g, 0.53 mmol) und erhitze das Reaktionsgemisch 15 h unter Rückfluss. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und destillierte das Lösungsmittel zusammen mit entstandenem Methanol bei Normaldruck ab. Noch vorhandenes Lösungsmittel und überschüssiges 2,2-Dimethoxypropan wurden unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation des Rückstandes im Vakuum erhielt man die Titelverbindung als leicht gelbliche Flüssigkeit (27.1 g, 88%).

**Sdp.:** 87-89 °C (0.2 mbar)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.50 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.83 (s, 6 H, OMe), 4.81 (s, 2 H, 4-H, 5-H).

**C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (218.21)**

#### 7.1.2 (4R,5R)-2-(*tert*-Butyl)-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonsäurediethylester (127)<sup>103</sup>



Zu einer Lösung von L-Weinsäurediethylester (5.16 g, 25.0 mmol) und Pivalaldehyd (3.30 ml, 30.0 mmol) in 25 ml trockenem Essigsäureethylester wurde unter Eisbadkühlung BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (6.55 ml, 25.0 mmol) so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 30°C stieg. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 2 N NaOH neutralisiert, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden sukzessive mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation des Rückstandes im Vakuum erhielt man die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (4.52 g, 66%).

**Sdp.:** 80-87 °C (0.1 mbar)

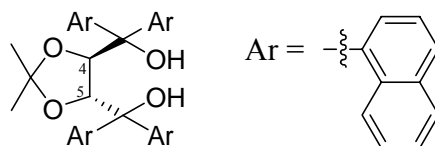
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.96 (s, 9 H, *t*Bu), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 4-H oder 5-H), 4.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 5-H oder 4-H), 4.86 (s, 1 H, 2-H).

**C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (274.31)**

### **7.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 (AAV 11): Darstellung von TADDOLen durch Umsetzung von Aryl-Grignard-Verbindungen mit Weinsäurediester-Acetalen**

Mg-Späne (8.40 Äq) wurden mit THF (1 ml/mmol Arylbromid) übergossen und bei Raumtemperatur wurde ein Fünftel einer Lösung des entsprechenden Arylbromides (8.00 Äq) in THF (1 ml/mmol Arylbromid) zugegeben. Das Einsetzen der Grignard-Reaktion war an einer Trübung sowie einer Erwärmung des Reaktionsgemisches zu erkennen. Die restliche Lösung des Arylbromides in THF wurde so zugetropft, dass die Reaktion kontinuierlich ablief (Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 35 und 55°C). Nach Beendigung der Zugabe wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem man die so bereitete Grignard-Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, wurde unter Eisbadkühlung das entsprechende Weinsäurediester-Acetal (1.00 Äq) so zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 20°C nicht überstieg. Anschließend wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, danach ließ man über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig unter Eisbadkühlung mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, bis der pH-Wert 7-8 erreicht wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch oder durch Umkristallisation gereinigt.

**7.1.4 (4R,5R)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetra(1-naphthyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (96b)**<sup>103</sup>



Gemäß AAV 11 wurde eine Lösung von 1-Naphthylmagnesiumbromid erhalten aus 1-Bromnaphthalin (13.6 ml, 97.6 mmol) und Mg (2.48 g, 105 mmol) mit dem Diester **125** (2.66 g, 12.2 mmol) umgesetzt. Das gelbe, ölige Rohprodukt wurde mit Methanol (75 ml) versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt, wobei das Produkt als gelber, kristalliner Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Produkt enthielt nach <sup>1</sup>H-NMR noch 1 Äq Methanol als kokristallines Solvens. Um Methanol-freies Produkt zu erhalten wurde der Feststoff in Toluol (40 ml) bei 50°C gelöst und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck wieder entfernt. Nach einmaliger Wiederholung dieses Vorganges wurde der Rückstand in *tert*-Butylmethylether (25 ml) aufgenommen und unter Rühren wurde Pentan (100 ml) zugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff, der nach <sup>1</sup>H-NMR noch 5% *tert*-Butylmethylether enthielt (4.42 g, 52%).

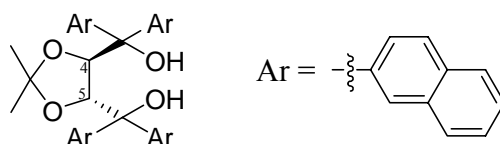
$R_f = 0.38$  (E/PE; 1:3)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 120 °C):  $\delta = 0.20$  (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.90 (s, 2 H, OH), 5.45 (s, 2 H, 4-H, 5-H), 6.74-8.28 (m, 28 H, Ar-H).

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 684$  (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 300 (33), 93 (70).

**C<sub>47</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (666.81)**

**7.1.5 (4R,5R)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetra(2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (96c)**<sup>103,104</sup>



Gemäß AAV 11 wurde eine Lösung von 2-Naphthylmagnesiumbromid erhalten aus 2-Bromnaphthalin (20.7 g, 100 mmol) und Mg (2.55 g, 105 mmol) mit dem Diester **125** (2.73 g, 12.5 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in Diethylether (15 ml) gelöst, anschließend wurden 40 ml Ethanol zugegeben. Über Nacht bildete sich ein weißer Niederschlag (Clathrat

mit Ethanol). Dieser wurde abfiltriert, in 20 ml Toluol gelöst und das Toluol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach einmaliger Wiederholung dieser Prozedur wurde der Rückstand in 80 ml Toluol suspendiert und die Suspension wurde auf 70°C erwärmt, bis sich der Feststoff vollständig gelöst hatte. Danach wurde Hexan (80 ml) zugegeben und man ließ die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Nach Trocknung des Feststoffes bei 90°C im Ölpumpenvakuum erhielt man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (4.58 g, 55%).

$R_f = 0.19$  (E/PE; 1:3)

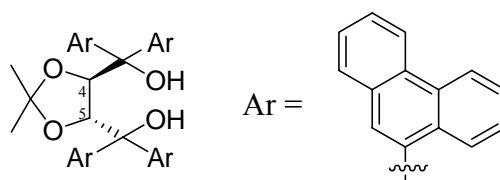
**Schmp.:** 199°C

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.16$  (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.34 (bs, 2 H, OH), 4.94 (s, 2 H, 4-H, 5-H), 7.15-8.20 (m, 28 H, Ar-H).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 684$  (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 300 (36), 93 (70).

**$\text{C}_{47}\text{H}_{38}\text{O}_4$  (666.81)**

### 7.1.6 (4R,5R)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetra(9-phenanthryl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (96d)<sup>105</sup>



Gemäß AAV 11 wurde eine Lösung von 9-Phenanthrylmagnesiumbromid erhalten aus 9-Bromphenanthren (10.3 g, 40.0 mmol) und Mg (1.02 g, 42.0 mmol) mit dem Diester **125** (1.09 g, 5.00 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenfiltriert ( $\text{SiO}_2$ ; EE/PE; 1:2). Das erhaltene gelbe, viskose Öl wurde in Essigsäureethylester gelöst und das Produkt wurde durch Zugabe von Pentan ausgefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert. Nach zweimaliger Wiederholung dieses Vorganges erhielt man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (850 mg, 20%).

$R_f = 0.65$  (E/PE; 1:1)

**Schmp.:** 223°C

$[\alpha]_D^{20} = +124.3^\circ$  ( $c = 1.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

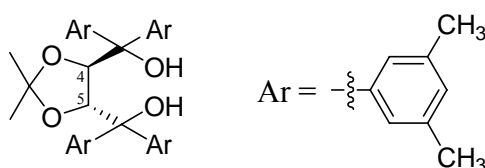
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 115 °C): δ = 0.36 (bs, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.90 (s, 2 H, 4-H, 5-H), 6.90-9.00 (m, 36 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: konnte wegen starker Linienverbreiterung (Rotamere) auch bei T = 115 °C nicht erhalten werden.

**HRMS** (ESI): gefunden  $m/z$  = 889.3297 [M+Na]<sup>+</sup>, 905.3032 [M+K]<sup>+</sup>  
 berechnet  $m/z$  = 889.3288 [M+Na]<sup>+</sup>, 905.3028 [M+K]<sup>+</sup>

**C<sub>63</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> (867.05)**

### 7.1.7 (4R,5R)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetra(3',5'-dimethylphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (96e)<sup>106</sup>



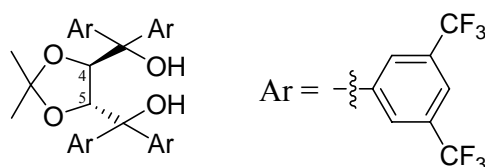
Gemäß AAV 11 wurde eine Lösung von 3,5-Dimethylphenylmagnesiumbromid erhalten aus 1-Brom-3,5-dimethylbenzol (10.9 ml, 80.0 mmol) und Mg (2.04 g, 84.0 mmol) mit dem Diester **125** (2.18 g, 10.0 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:4) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblose Kristalle (2.84 g, 49%).

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (E/PE; 1:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.24 (s, 12 H, 2×(Me<sub>2</sub>-Ph)<sub>A</sub>), 2.32 (s, 12 H, 2×(Me<sub>2</sub>-Ph)<sub>B</sub>), 3.81 (bs, 2 H, OH), 4.57 (s, 2 H, 4-H, 5-H), 6.86 (s, 2 H, Ar-H), 6.95 (s, 6 H, Ar-H), 7.16 (s, 4 H, Ar-H).

**C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> (578.79)**

### 7.1.8 (4R,5R)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetra(3',5'-di(trifluor)methylphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (96f)<sup>107</sup>



Gemäß AAV 11 wurde eine Lösung von 3,5-Di(trifluormethyl)phenylmagnesiumbromid erhalten aus 1-Brom-3,5-di(trifluormethyl)benzol (10.0 g, 34.1 mmol) und Mg (870 mg, 35.8 mmol) mit dem Diester **125** (0.93 g, 4.3 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte ein gelbes, viskoses Öl.

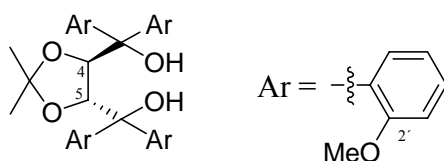
Anschließende Umkristallisation aus Hexan lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (2.26 g, 52%).

$R_f = 0.54$  (E/PE; 1:10)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.11$  (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.25 (s, 2 H, 4-H, 5-H), 4.87 (bs, 2 H, OH), 7.81 (s, 4 H, Ar-H), 7.85 (s, 2 H, Ar-H), 7.95 (s, 2 H, Ar-H), 8.06 (s, 4 H, Ar-H).

$\text{C}_{39}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{F}_{24}$  (1010.51)

### 7.1.9 (4R,5R)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetra(2'-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (96g)<sup>108</sup>

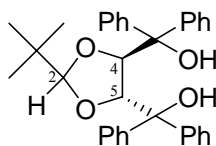


Gemäß AAV 11 wurde eine Lösung von 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid erhalten aus 2-Bromanisol (9.84 ml, 80.0 mmol) und Mg (2.04 g, 84.0 mmol) mit dem Diester **125** (2.18 g, 10.0 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:4) des Rohproduktes lieferte ein gelbes, viskoses Öl. Anschließende Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Hexan lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (2.46 g, 42%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.58$  (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.11 (s, 6 H,  $2 \times \text{OMe}_A$ ), 3.36 (s, 6 H,  $2 \times \text{OMe}_B$ ), 5.26 (s, 2 H, OH), 5.67 (s, 2 H, 4-H, 5-H), 5.90 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2 H, Ar-H), 6.66 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2 H, Ar-H), 6.70-6.85 (m, 4 H, Ar-H), 6.93 (dt,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.08 (dt,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.70 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.94 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.35$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 53.42, 55.98 (OMe), 79.19 (C-4, C-5), 80.18 ( $\underline{\text{C}}(\text{Ar})_2\text{OH}$ ), 110.4, 112.3 (Ar-C), 113.4 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 118.6, 119.3, 126.8, 127.1, 128.0, 131.4, 132.4, 132.5, 154.8, 157.0 (Ar-C).

$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_8$  (586.68)

**7.1.10 (4R,5R)-2-(tert-Butyl)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (96h)**<sup>103</sup>


Gemäß AAV 11 wurde eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid erhalten aus Brombenzol (9.30 ml, 88.0 mmol) und Mg (2.25 g, 92.4 mmol) mit dem Diester **127** (3.02 g, 11.0 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation des öligen Rohproduktes aus Hexan erhielt man die Titelverbindung als farblose Kristalle (1.65 g, 30%).

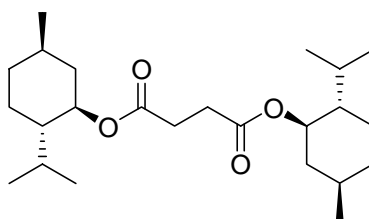
$R_f = 0.59$  (E/PE; 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -70.7^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**Schmp.:** 144°C (Lit.: 152-153°C)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.74$  (s, 9 H, *t*Bu), 3.65 (bs, 3 H, 2-H, OH), 4.84 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, 4-H oder 5-H), 5.04 (d,  $J = 6.0$  Hz, 5-H oder 4-H), 7.15-7.57 (m, 20 H, Ar-H).

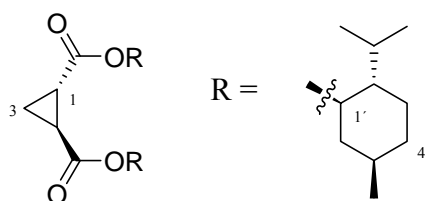
**$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_4$  (494.63)**

**7.1.11 Bernsteinsäuredi-(L)-menthylester (130)**<sup>72</sup>


Eine Gemisch aus L-Menthol (3.90 g, 25.0 mmol) und Bernsteinsäuredichlorid (1.10 ml, 10.0 mmol) wurde 5 h bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Diethylether gelöst und mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol erhielt man die Titelverbindung als farblose Kristalle (2.80 g, 71%).

**Schmp.:** 61 °C (Lit.: 62-64 °C)

$[\alpha]_D^{20} = -88.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = -88.7^\circ$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ))

7.1.12 (S,S)-Cyclopropan-1,2-dicarbonsäuredi-(L)-menthylester (132)<sup>73</sup>

Zu einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (2.38 ml, 14.0 mmol) in THF (20 ml) wurde *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 5.60 ml, 14.0 mmol) bei 0°C langsam zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt, bevor sie auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von Bernsteinsäuredi-(L)-menthylester **130** (2.62 g, 6.64 mmol) in THF (10 ml) langsam zugetropft wurde. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei -78°C gerührt, anschließend wurde Bromchlormethan (0.22 ml, 3.3 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wurde 3 h bei -78°C gerührt und die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 M wässriger HCl-Lösung beendet. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen, trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:20) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblose Kristalle (675 mg, 50%).

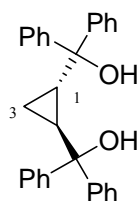
$R_f = 0.40$  (E/PE; 1:20)

**Schmp.:** 95 °C (Lit.: 99-100 °C)

$[\alpha]_D^{20} = +14.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = +17.8^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>), 99% ee)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 15.40$  (C-3), 16.36 (C-1, C-2), 20.76 (CHCH<sub>3</sub>), 22.01, 22.35 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.45 (C-3'), 26.26 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.38 (C-5'), 34.19 (C-4'), 40.84 (C-6'), 46.98 (C-2'), 74.95 (C-1'), 171.4 (C=O).

**C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> (406.60)**

7.1.13 (S,S)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenylcyclopropan-1,2-dimethanol (123)



Zu einer Lösung des Diesters **132** (658 mg, 1.62 mmol) in THF (30 ml) wurde bei 0°C Phenyllithium (2.0 M Lösung in Cyclohexan/Diethylether, 8.00 ml, 16.0 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wurde 2 h bei 0°C gerührt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Sorgfältige säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:10→1:3) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff (470 mg, 71%).

Eine racemische Probe der Titelverbindung wurde gemäß AAV 11 durch Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid (erhalten aus Brombenzol (13.7 ml, 130 mmol) und Magnesium (2.92 g, 120 mmol)) mit *rac*-Cyclopropan-1,2-*anti*-dicarbonsäuredimethylester (2.00 g, 12.6 mmol) erhalten. Umkristallisation des Rohproduktes aus Hexan/Essigsäureethylester und anschließende Trocknung bei 70°C im Ölpumpenvakuum lieferte *rac*-**123** (3.80 g, 74%).

$R_f = 0.38$  (E/PE; 1:2)

**Schmp.:** 167°C (S,S; 95% ee)

$[\alpha]_D^{20} = +41.4^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 95% ee)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.90$  (dd,  $J = 8.0, 6.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.56 (bs, 1 H, OH), 1.76 (dd,  $J = 8.0, 6.0$  Hz, 2 H, 1-H, 2-H), 1.84 (bs, 1 H, OH), 7.15-7.45 (m, 20 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39$  (C-3), 24.99 (C-1, C-2), 77.00 (C(OH)Ph<sub>2</sub>), 126.3, 126.9, 127.0, 127.1, 127.9, 128.0, 146.4, 147.3 (Ar-C).

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 424$  (1) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 406 (20) [M<sup>+</sup>], 389 (100) [M<sup>+</sup>-OH].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3545$  cm<sup>-1</sup> (OH), 3059, 3024 (C<sub>cyclopropyl</sub>H, C<sub>ar</sub>H), 2924, 1334, 1161, 950, 748, 695.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 258.0 (3.191), 252.5 (3.180).

**HPLC:** Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: Chiracel OD, Wellenlänge 210 nm, Flussrate 0.8 ml/min, Eluens: Hexan:Isopropanol 90:10,  $t_{S,S} = 12.58$ , min,  $t_{R,R} = 13.71$  min,  $ee = 95\%$ .

**C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (406.52)**      Ber. C 85.68 H 6.45  
                                 Gef. C 85.37 H 6.29

## 7.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 (AAV 12): Enantioselektive, katalytische Aldol-Tishchenko-Reaktion von Keton-Aldolen.

Zu einer Lösung des Liganden (0.11 mmol) im angegebenen Lösungsmittel (4 ml) gab man bei Raumtemperatur das angegebene Metallalkoxid (0.10 mmol) bzw. die angegebene metallorganische Verbindung und rührte die Lösung für die angegebene Zeit (Inkubationszeit) bei Raumtemperatur (oder abweichend bei der angegebenen Temperatur). Die Lösung wurde auf die angegebene Temperatur abgekühlt und eine Lösung des entsprechenden Keton-Aldols (1.00 mmol) im angegebenen Lösungsmittel (0.5 ml) sowie der entsprechende Aldehyd (3.00 mmol) wurden gleichzeitig zugegeben. Die Reaktionslösung wurde die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3×15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3 bis 1:7) gereinigt. Man erhielt die Produkte als farblose Öle.

**7.2.1** Gemäß AAV 12 wurden Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (162 mg, 80%, 40% ee (2*S*,4*R*); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.2** Gemäß AAV 12 wurden Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Tetrahydrofuran; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (166 mg, 82%, 8% ee (2*S*,4*R*); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.3** Gemäß AAV 12 wurden Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Toluol; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (152 mg, 75%, 22% ee (2*S*,4*R*); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.4** Gemäß AAV 12 wurden Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und Cyclohexancarbaldehyd (361 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52e/52e'** (257 mg, 91%, 38% ee (2*S*,4*R*); Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.5** Gemäß AAV 12 wurden Zr(O*t*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79b** (144 mg) und *n*-Heptanal (418 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit

30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52g/52g'** (270 mg mg, 86%, 30% ee (3R,5S); Regioisomerenverhältnis **52g/52g'** 5:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.6** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79b** (144 mg) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52f** (189 mg, 82%, 44% ee (R,R)).

**7.2.7** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *n*-Heptanal (418 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52i/52i'** (289 mg mg, 88%, 42% ee (3R,5S); Regioisomerenverhältnis **52i/52i'** 15:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.8** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und Cyclohexancarbaldehyd (361 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52k/52k'** (243 mg, 75%, 50% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52k/52k'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.9** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und 2-Ethylbutyraldehyd (369 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52j/52j'** (207 mg, 69%, 47% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52j/52j'** 20:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.10** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52h/52h'** (205 mg, 84%, 57% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** 7:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.11** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt, für die Präparation des Katalysators und die anschließende Reaktion wurde zusätzlich 4 Å Molekularsieb (Pulver, 300 mg) zugesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52h/52h'** (200 mg, 82%, 54% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** n.b.).

**7.2.12** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und Benzaldehyd (304 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52i** (268 mg, 86%, 15% ee; **52i'** wurde nicht isoliert. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch <sup>1</sup>H-NMR-Analyse nach Überführung in den *Mosher*-Ester mit (S)-MTPA-Cl in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP in Dichlormethan bei Raumtemperatur und Vergleich mit einer Probe, die aus authentischem *rac*-**52i** analog erhalten wurde).

**7.2.13** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *n*-Heptanal (418  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52n** (275 mg, 79%, 16% ee). Regioisomer **52n'** wurde nicht isoliert.

**7.2.14** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52o** (185 mg, 70%, 14% ee (2S,4R)). Regioisomer **52o'** (13 mg, 5%) wurde zusätzlich isoliert.

**7.2.15** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96a** (51 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und Cyclopropancarbaldehyd (224  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52m** (156 mg, 65%, 24% ee (3R,5R)). Regioisomer **52m'** (12 mg, 5%) wurde zusätzlich isoliert.

**7.2.16** Gemäß AAV 12 wurden  $Mg^nBu_2$  (1.0 M Lösung in Heptan, 0.10 ml), TADDOL **96a** (51 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel THF; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 10 h; Produkt **52a/52a'** (84 mg, 42%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b).

**7.2.17** Gemäß AAV 12 wurden  $AlEt_3$  (1.0 M Lösung in Hexan, 0.10 ml), TADDOL **96a** (51 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel THF; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 19 h; Keine Produktbildung nach DC.

**7.2.18** Gemäß AAV 12 wurde  $Y_5O(OiPr)_{13}$  (27 mg, 0.020 mmol), TADDOL **96a** (51 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 19 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 1 h; Produkt **52a/52a'** (81 mg, 40%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b).

**7.2.19** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96b** (73 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (170 mg, 84%, 41% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b).

**7.2.20** Gemäß AAV 12 wurden  $Hf(OtBu)_4$  (47  $\mu$ l), TADDOL **96b** (73 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (135 mg, 67%, 43% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b).

**7.2.21** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96b** (73 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; für die Präparation des Katalysators und die anschließende Reaktion wurde zusätzlich 4 Å Molekularsieb (Pulver, 300 mg) zugesetzt;

Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (138 mg, 68%, 45% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b).

**7.2.22** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96b** (73 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *n*-Heptanal (418 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52b/52b'** (203 mg, 71%, 25% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52b/52b'** n.b).

**7.2.23** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96c** (73 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (164 mg, 81%, 40% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b).

**7.2.24** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96c** (73 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52h/52h'** (205 mg, 84%, 55% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** 7:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.25** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96d** (95 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (115 mg, 57%, 39% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b).

**7.2.26** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96e** (64 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (160 mg, 79%, 47% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** 20:1 bestimmt nach <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.27** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96e** (64 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur -20°C; Reaktionszeit 40 h; Produkt **52a/52a'** (57 mg, 28%, 55% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.28** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96e** (64 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dimethoxyethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (132 mg, 65%, 38% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.29** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*O*tBu)<sub>4</sub> (39 µl), TADDOL **96e** (64 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und Cyclohexancarbaldehyd (361 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52e/52e'** (243 mg, 86%, 52% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** 20:1, bestimmt nach <sup>1</sup>H-NMR).

**7.2.30** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96e** (64 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur  $-20^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 48 h; Produkt **52e/52e'** (37 mg, 13%, 54% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**7.2.31** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96e** (64 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur  $0^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52h/52h'** (88 mg, 36%, 55% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** n.b.).

**7.2.32** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96e** (64 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *n*-Heptanal (418  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur  $0^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52b/52b'** (224 mg, 86%, 25% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52b/52b'** 5:1, bestimmt nach  $^1\text{H-NMR}$ ).

**7.2.33** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96f** (111 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min (weisse Trübung nach 20 min bei der Katalysatorpräparation); Temperatur  $0^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (52 mg, 26%, 49% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.34** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96g** (65 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur  $0^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (101 mg, 50%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.35** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96h** (55 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur  $0^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (138 mg, 68%, 33% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.36** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96h** (55 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur  $0^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52h/52h'** (120 mg, 49%, 45% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** n.b.).

**7.2.37** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96i** (57 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur  $0^\circ\text{C}$ ; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (150 mg, 74%, 33% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.38** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96j** (61 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (147 mg, 73%, 38% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.39** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), TADDOL **96k** (56 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52a/52a'** (158 mg, 78%, 30% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**7.2.40** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), (S,S)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenylcyclopropan-1,2-dimethanol (**123**) (45 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52h/52h'** (168 mg, 69%, 50% ee (3S,5S); Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** n.b.).

### **7.3 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Enantiomerenüberschuss des Liganden und dem Enantiomerenüberschuss des Produktes 52h in der $Zr(OtBu)_4$ /TADDOL 96a-katalysierten Aldol-Tishchenko-Reaktion zwischen Keton-Aldol 79c und *Isobutyraldehyd*.**

#### **7.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 13 (AAV 13):**

Zu einer Lösung von (R,R)-TADDOL **96a** und (S,S)-TADDOL *ent-96a* in Dichlormethan (4 ml) wurde bei Raumtemperatur  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l, 0.10 mmol) gegeben und die resultierende Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und Keton-Aldol **79c** (158 mg, 1.00 mmol) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l, 3.0 mmol) wurden gleichzeitig zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ ; E/PE; 1:6). Man erhielt die angegebene Menge **52a/52a'** als farbloses Öl.

#### **7.3.2 TADDOL 96a: 25% ee**

Gemäß AAV 13 lieferte die Umsetzung mit (R,R)-TADDOL **96a** (32.1 mg) und (S,S)-TADDOL *ent-96a* (19.2 mg) Produkt **52a/52a'** (210 mg, 86%, 14% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

### 7.3.3 TADDOL 96a: 50% ee

Gemäß AAV 13 lieferte die Umsetzung mit (R,R)-TADDOL **96a** (38.5 mg) und (S,S)-TADDOL *ent*-**96a** (12.8 mg) Produkt **52a/52a'** (205 mg, 84%, 25% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

### 7.3.3 TADDOL 96a: 75% ee

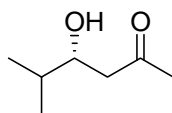
Gemäß AAV 13 lieferte die Umsetzung mit (R,R)-TADDOL **96a** (44.9 mg) und (S,S)-TADDOL *ent*-**96a** (6.4 mg) Produkt **52a/52a'** (203 mg, 83%, 36% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

## 7.4 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Verbindungen **52a**, **52e** und **52h** durch unabhängige enantioselektive Synthesen der entsprechenden Diole **13a**, **13e** und **13h** nach literaturbekannten Verfahren.

### 7.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 14 (AAV 14) zur *anti*-diastereoselektiven Reduktion von $\beta$ -Hydroxyketonen mit $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ zu 1,3-*anti*-Diolen.<sup>36</sup>

Eine Lösung von  $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$  (789 mg, 3.00 mmol) in Acetonitril (1.5 ml) und konz. Essigsäure (1.5 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf  $-30^\circ\text{C}$  abgekühlt. Eine Lösung des  $\beta$ -Hydroxyketons (0.50 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) wurde zutropft und das Reaktionsgemisch wurde 10 h bei  $-30^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1.0 M wässriger Kaliumnatriumtartrat-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 25%iger wässriger  $\text{NH}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 3:1).

#### 7.4.1.1 (R)-4-Hydroxy-5-methyl-2-hexanon (**12a**)<sup>32a</sup>



L-Prolin (403 mg, 3.5 mmol) wurde in 80 ml Dimethylsulfoxid und 20 ml Aceton gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Isobutyraldehyd (0.91 ml, 10 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen



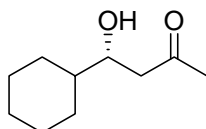
wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (685 mg, 53%).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91, 094 (2×d,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.67 (m, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.20 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.52 (dd,  $J$  = 17.5, 8.5 Hz, 1 H,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.63 (dd,  $J$  = 17.5, 3.5 Hz, 1 H,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.91 (bs, 1 H, OH), 3.82 (ddd,  $J$  = 8.5, 5.5, 3.5 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ).

#### $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ (128.17)

Gemäß AAV 14 wurde **12a** (64 mg) reduziert. Man erhielt 1,3-*anti*-Diol **13a** (27 mg, 41%), das nach Überführung in das Bis-trifluoracetat gaschromatographisch analysiert wurde: Hauptenantiomer (2S,4R)-**13a**, 91% ee.

#### 7.4.1.2 (R)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-2-butanon (**12e**)<sup>31c</sup>



Darstellung der Katalysatorlösung:

Zu einer Lösung des Liganden **149** (128 mg, 0.200 mmol) in THF (2 ml) wurde Diethylzink (15%ige Lösung in Hexan, 0.45 ml, 0.40 mmol) getropft und die resultierende Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Aldolreaktion:

Zu einer Suspension von pulverisiertem 4 Å Molekularsieb (400 mg) in THF (4 ml) gab man bei Raumtemperatur Aceton (2.0 ml, 27 mmol) und Cyclohexancarbaldehyd (0.24 ml, 2.0 mmol) und kühlte auf 5°C ab. Zu dieser Suspension wurde die Katalysatorlösung zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 38 h bei 5°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (139 mg, 41%).

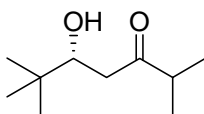
$[\alpha]_D^{20} = +45.3^\circ$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = +50.1^\circ$  (c = 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 87%)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.82\text{-}1.93$  (m, 11 H, Cyclohexyl- $\text{CH}_2$ , Cyclohexyl- $\text{CH}$ ), 2.19 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.53 (dd,  $J = 17.5, 8.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.63 (dd,  $J = 17.5, 4.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.65 (bs, 1 H, OH), 3.81 (dd,  $J = 8.5, 5.5, 4.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ).

**$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (170.25)**

Gemäß AAV 14 wurde **12e** (85 mg) reduziert. Man erhielt 1,3-*anti*-Diol **13e** (43 mg, 50%), das nach Überführung in das Bis-trifluoracetat gaschromatographisch analysiert wurde: Hauptenantiomer (2S,4R)-**13e**, >90% ee.

**7.4.1.3 (R)-5-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-heptanon (12h)**<sup>76</sup>



Zu einer Lösung von (-)-Diisopinocampheylchlorboran (1.6 g, 5.0 mmol) und Triethylamin (0.70 ml, 5.0 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  Isopropylmethylketon (0.53 ml, 5.0 mmol) getropft und die resultierende Lösung wurde 2 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre abfiltriert und die Borenolat-Lösung wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Pivalaldehyd (0.55 ml, 5.0 mmol) wurde zugetropft und die Reaktionslösung wurde 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurden Methanol (15 ml) und Wasserstoffperoxid (30%ige wässrige Lösung, 4 ml) zugegeben, man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Man trennte die Phasen, extrahierte die wässrige Phase mit Dichlormethan und wusch die vereinigten organischen Phasen sukzessive mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (260 mg, 30%).

$[\alpha]_D^{20} = +67.5^\circ$  ( $c = 0.68$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = +70.2^\circ$  ( $c = 2.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; ee = 90%))

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.90$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.45 (dd,  $J = 18.5, 10.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.62 (sept,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.65 (dd,  $J = 18.5, 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.69 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ).

**$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (172.3)**

Gemäß AAV 14 wurde **12h** (86 mg) reduziert. Man erhielt 1,3-*anti*-Diol **13h** (28 mg, 32%), das nach Überführung in das Bis-trifluoracetat gaschromatographisch analysiert wurde: Hauptenantiomer (3R,5R)-**13h**, 85% ee.

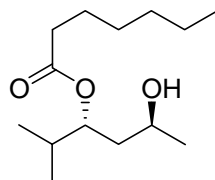
## 7.5 Versuche zum stereochemischen Verlauf der Zr-TADDOLat-kat. enantioselektiven Aldol-Tishchenko-Reaktion

### 7.5.1 Zr(OtBu)<sub>4</sub>-kat. Tishchenko-Reduktion von (R)-4-Hydroxy-5-methyl-2-hexanon ((R)-12a)

#### 7.5.1.1 Reduktion mit Isobutyraldehyd

Zu einer Lösung von (R)-4-Hydroxy-5-methyl-2-hexanon (128 mg, 1.00 mmol, 91% ee) und Isobutyraldehyd (183  $\mu$ l, 2.00 mmol) in Dichlormethan (4 ml) gab man bei 0°C Zr(OtBu)<sub>4</sub> (39  $\mu$ l, 0.10 mmol) und rührte die resultierende Lösung für 30 min bei 0°C. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3×15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:2) gereinigt. Man erhielt **52a/52a'** als farbloses Öl (165 mg, 82%, 91% ee).

#### 7.5.1.2 Reduktion mit *n*-Heptanal



Zu einer Lösung von (R)-4-Hydroxy-5-methyl-2-hexanon (128 mg, 1.00 mmol) und *n*-Heptanal (278  $\mu$ l, 2.00 mmol) in Dichlormethan (4 ml) gab man bei 0°C Zr(OtBu)<sub>4</sub> (39  $\mu$ l, 0.10 mmol) und rührte die resultierende Lösung für 30 min bei 0°C. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3×15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:4) gereinigt. Man erhielt **119** als farbloses Öl (172 mg, 85%, 91% ee).

$R_f = 0.42$  (E/PE; 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.81-0.97$  (m, 9 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, CH(OH)CH<sub>3</sub>), 1.21-1.40 (m, 6 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50-1.70 (m, 4 H, ROOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COOOR), 3.61 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH(OH)), 4.89 (m<sub>c</sub>, 1 H, CHOCOR).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.97$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 17.66, 18.77 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.43 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.78 ( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 25.02, 28.80, 31.39 ( $\text{CH}_2$ ), 32.06 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 34.45 ( $\text{CH}_2\text{COOR}$ ), 41.45 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 63.26 ( $\text{CH}(\text{OH})$ ), 75.68 ( $\text{CHCOCOR}$ ), 175.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 279$  (58) [ $\text{M}+\text{NH}_3+\text{NH}_4^+$ ], 262 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ].

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3460$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2961, 2873 (CH), 1733 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1467, 1177.

**GC**: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach Überführung in das Bis-trifluoracetat des entsprechenden Diols **13a**.

<b>C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (244.37)</b>	Ber. C 68.81	H 11.55
	Gef. C 68.65	H 11.39

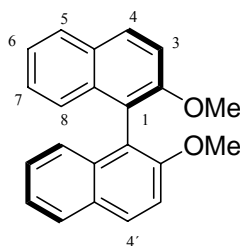
### 7.5.2 Zr-TADDOLat-kat. *Tishchenko*-Reduktion von *rac*-4-Hydroxy-5-methyl-2-hexanon (*rac*-**12a**)<sup>77</sup>

Zu einer Lösung des TADDOLs **96a** (51 mg, 0.11 mmol) in Dichlormethan (4 ml) gab man bei Raumtemperatur  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  (39  $\mu\text{l}$ , 0.10 mmol) und rührte die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und eine Lösung von *rac*-4-Hydroxy-5-methyl-2-hexanon (*rac*-**12a**)<sup>77</sup> (130 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) sowie *Isobutyraldehyd* (183  $\mu\text{l}$ , 2.00 mmol) wurden gleichzeitig zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von 0.5 M wässriger HCl-Lösung (4 ml) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert ( $3 \times 15$  ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:3) gereinigt. Man erhielt die **52a** als farbloses Öl (152 mg, 75%, 0% ee).

## 8. Einsatz von BINOLen und verwandten Verbindungen als chirale Liganden in der enantioselektiven Variante der Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Aldol-Tishchenko-Reaktion von Keton-Aldolen

### 8.1 Darstellungen der Liganden

#### 8.1.1 (R)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl (141)<sup>81</sup>

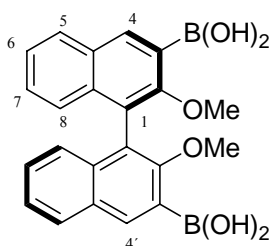


Zu einer Lösung von (R)-BINOL (5.00 g, 17.5 mmol) in trockenem Aceton (150 ml) wurden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.00 g, 58.0 mmol) und Methyljodid (5.3 ml, 85 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Weiteres Methyljodid (1.80 ml, 29.0 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für weitere 10 h refluxiert. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, entfernte die Hälfte des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und gab H<sub>2</sub>O (200 ml) zu. Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und bei 95°C im Vakuum (p = 20 mbar) getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (5.46 g, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.73 (s, 6 H, OMe), 7.10-7.38 (m, 6 H, 3-H, 3'-H, 6-H, 6'-H, 7-H, 7'-H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, 4-H, 4'-H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, 8-H, 8'-H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, 5-H, 5'-H).

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (314.38)

#### 8.1.2 (R)-3,3'-Bis(dihydroxyboran)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl (139)<sup>57a</sup>



Zu einer Lösung von Tetramethylethyldiamin (1.36 ml, 9.04 mmol) in Diethylether (50 ml) gab man *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 3.80 ml, 9.50 mmol) und rührte die resultierende Lösung für 30 min bei Raumtemperatur. (R)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl **141** (1.00 g, 3.18 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen bildete sich eine hellbraune Suspension. Diese wurde auf -78°C gekühlt und B(O*i*Pr)<sub>3</sub> (4.55 ml, 19.6 mmol) wurde langsam zugetropft. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt, man gab 1 M wässrige HCl-Lösung (30 ml) zu und rührte 2 h bei 0°C. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die organische Phase wurde sukzessive mit 1 M wässriger HCl-Lösung (25 ml) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Da die in der Literatur beschriebene Umkristallisation des Rohproduktes aus Toluol nicht gelang („ausölen“ des Produktes) wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in den *Suzuki*-Kupplungen eingesetzt (1.04 g, 81%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 3.41 (s, 6 H, OMe), 7.05-7.50 (m, 6 H, 5-H, 5'-H, 6-H, 6'-H, 7-H, 7'-H), 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 8-H, 8'-H), 8.56 (s, 2 H, 4-H, 4'-H).

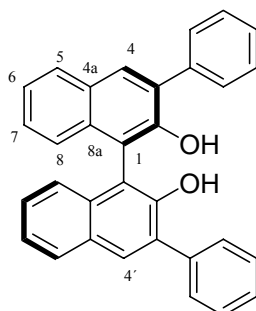
C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>B<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (402.02)

### 8.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift 15 (AAV 15): *Suzuki*-Kupplung zur Synthese von 3,3'-Diaryl-BINOLen (Variante A)

(R)-3,3'-Bis(dihydroxyboran)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl **139** (roh, 1.9 Äq) wurde in 1,4-Dioxan (6 ml/mmol **139**) gelöst und Ba(OH)<sub>2</sub>•8H<sub>2</sub>O (5.5 Äq), das entsprechende Arylbromid (6.0 Äq) sowie H<sub>2</sub>O (2 ml/mmol **139**) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde entgast, indem ein N<sub>2</sub>-Strom für 30 min mit Hilfe einer Kanüle durchgeleitet wurde. Anschließend wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1-0.2 Äq) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Dioxan unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, sukzessive mit 1 M wässriger HCl-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde in trockenem Dichlormethan (40 ml/mmol **139**) gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und BBr<sub>3</sub> (10.5 Äq) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie auf 0°C gekühlt und H<sub>2</sub>O (75 ml/mmol **139**) vorsichtig zugegeben wurde. Die Phasen wurden

getrennt, die organische Phase wurde sukzessive mit H<sub>2</sub>O und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

#### 8.1.4 (R)-3,3'-Diphenyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133c)<sup>57a</sup>



Gemäß AAV 15 wurde die Diboronsäure **139** (roh, 1.50 g, 3.73 mmol) mit Brombenzol (1.24 ml, 11.8 mmol), Ba(OH)<sub>2</sub>•8H<sub>2</sub>O (3.41 g, 10.8 mmol) und Pd(PPh)<sub>3</sub> (231 mg, 0.20 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit BBr<sub>3</sub> (1.96 ml, 20.7 mmol) entschützt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE; 1:3) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff (764 mg, 47%).

$R_f = 0.42$  (E/PE; 1:3)

$[\alpha]_D^{20} = +70.3^\circ$  (c = 0.76, CHCl<sub>3</sub>) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = +69.1^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>))

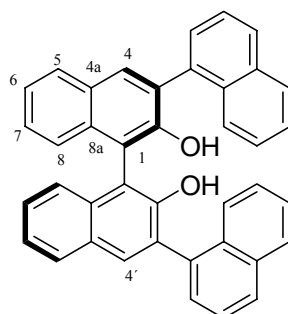
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.38$  (s, 2 H, OH), 7.25-7.52 (m, 12 H, Ar-H), 7.70-7.80 (m, 4 H, Ar-H), 7.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 8.03 (s, 2 H, 4-H, 4'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 112.4$  (C-1, C-1'), 124.2, 124.3, 127.3, 127.8, 128.5, 129.4, 129.6, 130.6, 131.4, 132.9 (Ar-C), 137.4 (C-9, C-9'), 150.1 (C-2, C-2').

MS (70 eV, EI):  $m/z = 438$  (100) [M<sup>+</sup>], 191 (10).

**C<sub>32</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (438.52)**

#### 8.1.5 (R)-3,3'-Di(1-naphthyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133d)



Gemäß AAV 15 wurde die Diboronsäure **139** (roh, 500 mg, 1.24 mmol) mit 1-Bromnaphthalin (0.54 ml, 3.9 mmol), Ba(OH)<sub>2</sub>•8H<sub>2</sub>O (1.13 g, 3.59 mmol) und Pd(PPh)<sub>3</sub> (150 mg, 0.13 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit BBr<sub>3</sub> (0.65 ml, 6.9 mmol) entschützt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE; 1:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff (274 mg, 41%).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (E/PE; 1:3)

**Schmp.:** 153°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +88.8° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, T = 115 °C): δ = 3.48 (bs, 2 H, OH), 7.10-8.50 (m, 24 H, Ar-H). Linienverbreiterung durch Auftreten von Rotameren.

**<sup>13</sup>C-NMR:** konnte wegen starker Linienverbreiterung (Rotamere) auch bei T = 115°C nicht erhalten werden.

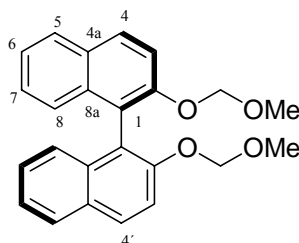
**MS** (70 eV, EI): *m/z* = 538 (100) [M<sup>+</sup>], 277 (20).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3511 cm<sup>-1</sup> (OH), 3050 (C<sub>ar</sub>H), 1383, 1134, 802, 748.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 225.0 (4.759), 283.0 (4.183), 335.0 (0.1776).

**C<sub>40</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (538.64)** HRMS (ESI/Na): [M+Na]<sup>+</sup> gef. 561.1822 ber. 561.1825

### 8.1.6 (R)-2,2'-Di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl (**142**)



NaH (60% ige Suspension in Paraffinöl, 1.80 g, 45 mmol) wurden zur Befreiung vom Paraffinöl mit Pentan gewaschen und in DMF (30 ml) suspendiert. Zu der Suspension wurde bei 0°C eine Lösung von (R)-BINOL (5.00 g, 17.5 mmol) in DMF (30 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei 0°C gerührt (H<sub>2</sub>-Entwicklung). Anschließend wurde Chlordimethylether (MOMCl; 3.0 ml, 40 mmol) langsam zugegeben und man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Man ließ 1 h bei Raumtemperatur rühren und kontrollierte die Vollständigkeit der Reaktion per DC. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit H<sub>2</sub>O (100 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (200 ml) extrahiert und die organische Phase wurde sukzessive mit H<sub>2</sub>O (2×200 ml) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 ml)

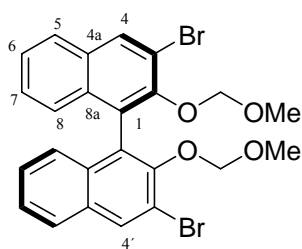


gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (6.20 g, 95%).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.14$  (s, 6 H, OMe), 4.97 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 5.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 7.15 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 7.22 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.34 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 7-H, 7'-H), 7.55 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 4-H, 4'-H), 7.87 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 8-H, 8-H'), 7.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 5-H, 5'-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (374.43)

### 8.1.7 (R)-3,3'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl (140)<sup>57b</sup>



Zu einer Lösung von (R)-2,2'-Di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl **142** (1.00 g, 2.67 mmol) in 40 ml Diethylether wurde bei Raumtemperatur *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 3.20 ml, 8.00 mmol) gegeben und die erhaltene Lösung wurde 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich eine hellbraune Suspension bildete. Diese wurde auf 0°C abgekühlt und Dibromtetrafluorethan (1.11 ml, 9.35 mmol) wurde langsam zugetropft, wobei sich eine klare gelbe Lösung bildete. Die Reaktionslösung wurde 1.5 h bei 0°C gerührt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; EE/PE; 1:5) gereinigt. Man erhielt das Produkt als gelbes, viskoses Öl, das als Edukt für *Suzuki*-Kupplungen eingesetzt werden konnte. Zur Kristallisation löste man das so erhaltene viskose Öl in Diethylether und ließ das Lösungsmittel langsam bei Raumtemperatur verdampfen, indem man einen schwachen  $\text{N}_2$ -Strom durch den Kolben leitete. Diese Prozedur lieferte die Titelverbindung als farblose Kristalle (1.24 g, 87%).

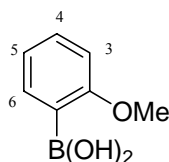
$R_f = 0.58$  (E/PE; 1:2)

Schmp.: 95°C

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.58$  (s, 6 H, OMe), 4.84 (s, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 8-H, 8'-H), 7.32 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.46 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 7-H, 7'-H), 7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 8.28 (s, 2 H, 4-H, 4'-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_4$  (532.24)

### 8.1.8 2-Methoxyphenylboronsäure (144)<sup>82</sup>



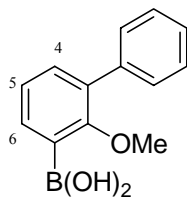
Eine Lösung von 2-Bromanisol (3.00 ml, 24.1 mmol) in Diethylether (40 ml) wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 11.5 ml, 28.8 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, anschließend gab man Borsäuretriisopropylester (11.0 ml, 48.0 mmol) zu. Man ließ das Reaktionsgemisch 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  rühren und erwärmte über 1.5 h auf Raumtemperatur. Man gab 10%ige wässrige HCl-Lösung (150 ml) zu, rührte 30 min bei Raumtemperatur und trennte anschließend die Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbliche, ölige Rohprodukt wurde zur Kristallisation über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und mit wenig kaltem Pentan gewaschen. Man erhielt die Titelverbindung als farblose Kristalle (1.40 g, 38%).

**Schmp.:**  $102^\circ\text{C}$  (Lit.:  $104\text{-}105^\circ\text{C}$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.92$  (s, 3 H, OMe), 6.30 (bs, 2 H,  $\text{B(OH)}_2$ ), 6.92 (dd,  $J = 7.2, 0.9$  Hz, 1 H, 6-H), 7.04 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 7.46 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 7.86 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1 H, 3-H).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{BO}_3$  (151.96)

### 8.1.9 2-Methoxy-3-phenylphenylboronsäure (146)



Zu einer Lösung von Tetramethylethyldiamin (TMEDA, 6.30 ml, 42.3 mmol) in Diethylether (250 ml) gab man bei Raumtemperatur *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 17.0 ml, 42.5 mmol) und rührte für 30 min. Zu dieser Lösung wurde 2-Methoxybiphenyl (5.00 ml, 27.8 mmol) gegeben und es wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und Borsäuretriisopropylester (19.0 ml, 82.9 mmol) wurde zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Man gab 10%ige wässrige HCl-Lösung (150 ml) zu, rührte 30 min bei Raumtemperatur und trennte anschließend die Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Diethylether gelöst und mit 12%iger wässriger KOH-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl-Lösung neutralisiert (pH 8) und der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wurde (3.88 g, 61%).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.43$  (s, 3 H, OMe), 6.64 (bs, 2 H,  $\text{B}(\text{OH})_2$ ), 7.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, 5-H), 7.30-7.65 (m, 6 H, 6-H, Ph- $\text{H}_5$ ), 7.88 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 1 H, 4-H).

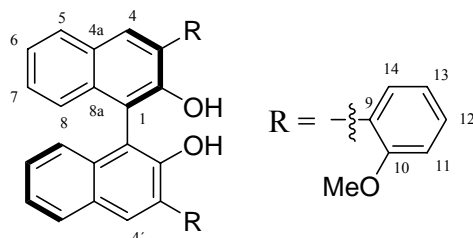
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BO}_3$  (228.05)

#### 8.1.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift 16 (AAV 16): Suzuki-Kupplung zur Synthese von 3,3'-Diaryl-BINOLen (Variante B)

Zu einer Lösung von (R)-3,3'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl **140** (1 Äq) in Dimethoxyethan (9 ml/mmol **140**) gab man  $\text{H}_2\text{O}$  (1.5 ml/mmol **140**),  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2.5-3.5 Äq) und die entsprechende Arylboronsäure (2.5-3.5 Äq) und entgaste die Reaktionsmischung, indem ein  $\text{N}_2$ -Strom für 30 min mit Hilfe einer Kanüle durchgeleitet wurde. Anschließend gab man Palladium(II)acetat (0.1 Äq) und Tris-*ortho*-tolylphosphan (0.2 Äq.) zu und erhitzte das Reaktionsgemisch über Nacht auf  $80^{\circ}\text{C}$ . Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und filtrierte durch Celite. Das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt. Man trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in THF (10 ml/mmol **140**) gelöst und 3 M wässrige HCl-Lösung (10 ml) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Man ließ über Nacht bei  $50^{\circ}\text{C}$  rühren, ließ auf Raumtemperatur abkühlen und extrahierte das Reaktionsgemisch dreimal mit Diethylether. Die vereinigten

organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie oder durch Umkristallisation gereinigt.

### 8.1.11 (R)-3,3'-Di(2-methoxyphenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133f)<sup>57c</sup>



Gemäß AAV 16 wurde (R)-3,3'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl **140** (800 mg, 1.50 mmol) mit  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1.49 g, 4.70 mmol), 2-Methoxyphenylboronsäure **146** (570 mg, 4.70 mmol), Palladium(II)acetat (34mg, 0.15 mmol) und Tris-*ortho*-tolylphosphan (92 mg, 0.30 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:1) des Rohproduktes und anschließende Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan lieferte das Produkt als leicht gelblichen, kristallinen Feststoff (606 mg, 81%).

$R_f = 0.52$  (E/PE; 2:1)

**Schmp.:** 202 °C

$[\alpha]_D^{20} = +136.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.84$  (s, 6 H, OMe), 5.79 (s, 2 H, OH), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.14 (td,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.30-7.45 (m, 8 H, Ar-H), 7.54 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.86-7.98 (m, 4 H, Ar-H).

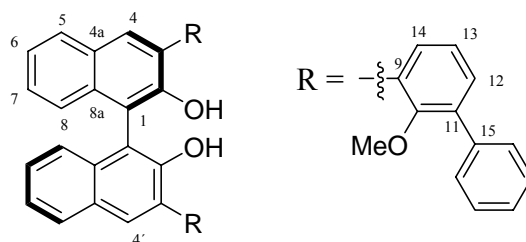
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55.96$  (OMe), 111.3 (C-11, C-11'), 114.6 (C-1, C-1'), 121.4, 123.8, 124.8, 126.7, 127.2, 128.3, 128.5, 129.2, 129.5, 131.3, 132.1, 133.4 (Ar-C), 150.5 (C-10, C-10'), 156.6 (C-2, C-2').

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 516$  (100)  $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$ .

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3531$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 3050 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2836 (OMe), 1422, 1238, 1018, 749, 619.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 229.5 (4.936), 281.0 (4.317), 337.0 (3.884).

**$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (498.58)**

**8.1.12 (R)-3,3'-Di(2-methoxy-3-phenylphenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133h)**<sup>57c</sup>


Gemäß AAV 16 wurde (R)-3,3'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl **140** (532 mg, 1.00 mmol) mit Ba(OH)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O (980 mg, 3.11 mmol), 2-Methoxy-3-phenylphenylboronsäure **146** (710 mg, 3.11 mmol), Palladium(II)acetat (22 mg, 0.10 mmol) und Tris-*ortho*-tolylphosphan (61 mg, 0.20 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; EE/PE; 1:7) des Rohproduktes lieferte das Produkt als farblosen Feststoff (527 mg, 81%).

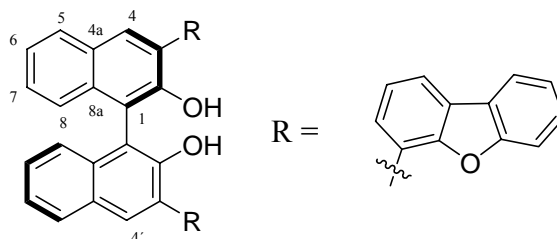
R<sub>f</sub> = 0.42 (E/PE; 1:2)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.33 (s, 6 H, OMe), 6.83 (s, 2 H, OH), 7.20-7.62 (m, 22 H, Ar-H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 8.06 (s, 2 H, 4-H, 4'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 61.05 (OMe), 117.0 (C-1, C-1'), 123.9, 124.7, 125.1, 126.7, 127.3, 128.2 (C-16, C-16' oder C-17, C-17'), 128.3, 128.8, 129.3 (C-16, C-16' oder C-17, C-17'), 131.1, 131.2, 131.9, 132.3, 133.7, 135.4, 138.0, 150.0 (C-10, C-10'), 154.2 (C-2, C-2').

HRMS (ESI/Na): gefunden *m/z* = 673.2346 [M+Na]<sup>+</sup>, 1323.4818 [2M+Na]<sup>+</sup>  
 berechnet *m/z* = 673.2349 [M+Na]<sup>+</sup>, 1323.4806 [2M+Na]<sup>+</sup>

**C<sub>46</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (650.77)**

**8.1.13 (R)-3,3'-Di(4-dibenzofuryl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133i)**


Gemäß AAV 16 wurde (R)-3,3'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl **140** (692 mg, 1.30 mmol) mit Ba(OH)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O (1.04 g, 3.30 mmol), Dibenzofuran-4-boronsäure (700mg, 3.30 mmol), Palladium(II)acetat (34 mg, 0.15 mmol) und Tris-*ortho*-tolylphosphan (92 mg, 0.30 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; EE/PE; 1:6) des Rohproduktes lieferte das Produkt als farblosen Feststoff (370 mg, 46%).

$R_f = 0.52$  (E/PE; 1:1)

**Schmp.:** 161°C

$[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.54$  (s, 2 H, OH), 7.36 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 2 H), 7.38-7.58 (m, 12 H), 7.77 (dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 2 H), 7.97-8.05 (m, 6 H), 8.29 (s, 2 H, 4-H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 112.0, 112.9, 120.5, 120.9, 122.2, 122.9, 123.0, 124.4, 124.5, 124.7, 124.8, 125.8, 127.4, 127.7, 128.7, 129.0, 129.4, 132.7, 133.5, 150.7, 154.1, 156.3$ .

**HRMS** (ESI/Na): gefunden  $m/z = 641.1717$  [M+Na]<sup>+</sup>, 1259.3549 [2M+Na]<sup>+</sup>

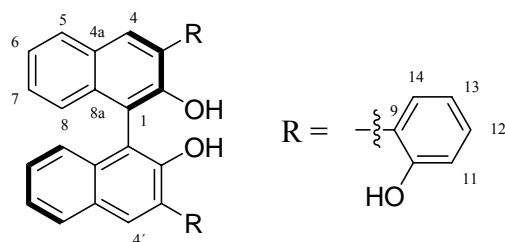
berechnet  $m/z = 641.1723$  [M+Na]<sup>+</sup>, 1259.3554 [2M+Na]<sup>+</sup>

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3500$  (OH), 3053 (C<sub>ar</sub>H), 1722, 1621, 1248, 1089, 748.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 221.0 (4.601), 221.0 (4.629), 228.0 (4.625), 283.0 (4.250), 338.0 (3.524).

**C<sub>44</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (618.69)**

#### 8.1.14 (R)-3,3'-Di(2-hydroxyphenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133g)<sup>57c</sup>



Zu einer Lösung von (R)-3,3'-Di(2-methoxyphenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl **133f** (500 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde bei -78°C BBr<sub>3</sub> (378  $\mu$ l, 4.00 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0°C gerührt, bevor die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von H<sub>2</sub>O beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte die säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; EE/PE 1:3→1.2) des Rohproduktes die Titelverbindung als farblosen Feststoff (448 mg, 95%).

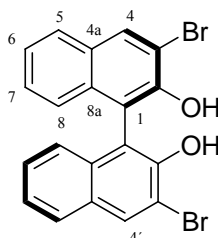
$R_f = 0.33$  (E/PE; 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.85$  (bs, 4 H, OH), 6.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 11-H, 11'-H), 6.86 (td,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 2 H), 6.99-7.38 (m, 10 H), 7.52-7.63 (m, 2 H), 7.70 (s, 2 H, 4-H, 4'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 114.9$  (C-1), 115.9 (C-11), 120.7, 124.0, 124.3, 124.9, 126.8, 128.1, 128.4, 129.1, 129.9, 131.4, 131.9, 133.6, 149.8 (C-10), 151.8 (C-2).

$\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (470.53)

### 8.1.15 (R)-3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133b)<sup>109</sup>



(R)-3,3'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl **140** (532 mg, 1.00 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst und 3 M wässrige HCl-Lösung (10 ml) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Man ließ über Nacht bei 50°C rühren, ließ auf Raumtemperatur abkühlen und extrahierte das Reaktionsgemisch dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:2) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (404 mg, 91%).

$R_f = 0.53$  (E/PE; 1:1)

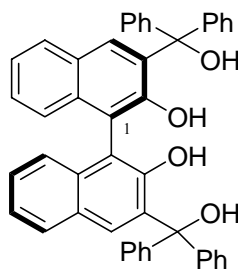
$[\alpha]_D^{20} = +56.6^\circ$  ( $c = 0.442$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$  ( $c = 0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ))

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.54$  (s, 2 H, OH), 7.09 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 2 H, 8-H, 8'-H), 7.30, 7.39 (2 $\times$ td,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 6-H, 6'-H, 7-H, 7'-H), 7.81 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 8.26 (s, 2 H, 4-H, 4'-H).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 462$  (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 256 (40), 132 (45).

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$  (444.13)

### 8.1.16 (R)-3,3'-Bis(diphenylhydroxymethyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133j)<sup>110</sup>



Zu einer Lösung von (R)-2,2'-Di(methoxymethyl)-1,1'-binaphthyl **142** (400 mg, 1.07 mmol) in Diethylether (10 ml) gab man bei Raumtemperatur *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 1.30 ml, 3.21 mmol) und rührte 1.5 h bei Raumtemperatur. Die erhaltene hellbraune Suspension wurde auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von Benzophenon (0.91 g, 5.0 mmol) in Diethylether (5 ml) wurde langsam zutropft. Man rührte das Reaktionsgemisch für 1 h bei 0°C, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in THF (10 ml) gelöst und 3 M wässrige HCl-Lösung (10 ml) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Man ließ über Nacht bei 50°C rühren, ließ auf Raumtemperatur abkühlen und extrahierte das Reaktionsgemisch dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:3→1:2) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (418 mg, 60%).

$R_f = 0.45$  (E/PE; 1:1)

**Schmp.:** 161°C

$[\alpha]_D^{20} = +98.8^\circ$  (c = 1.19, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.70 (bs, 2 H, OH), 6.62 (bs, 2 H, OH), 7.05-7.80 (m, 30 H, Ar-H).

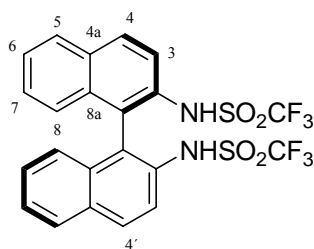
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 83.25 (C(OH)Ph<sub>2</sub>), 114.6, 124.4, 127.5, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 129.1, 129.4, 129.6, 129.8, 131.1, 133.5, 134.1, 145.5, 145.7, 151.5 (C-1, C-1').

**HRMS** (ESI/Na): gefunden  $m/z = 673.2346$  [M+Na]<sup>+</sup>, 1323.4816 [2M+Na]<sup>+</sup>

berechnet  $m/z = 673.2349$  [M+Na]<sup>+</sup>, 1323.4806 [2M+Na]<sup>+</sup>

**C<sub>46</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (650.77)**



**8.1.17 (R)-2,2'-Bis(trifluormethylsulfonamido)-1,1'-binaphthyl (135)**<sup>84</sup>


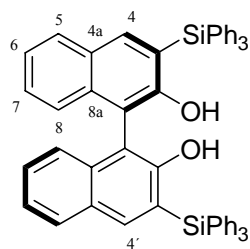
Eine Lösung von (R)-2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **148** (250 mg, 0.879 mmol) und Diisopropylethylamin (310  $\mu$ l, 1.77 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (297  $\mu$ l, 1.77 mmol) versetzt und man ließ die Reaktionslösung 2 h bei  $-78^\circ\text{C}$  rühren. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und versetzte das Reaktionsgemisch mit 4 M wässriger NaOH-Lösung. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde verworfen und die wässrige Phase wurde durch Zugabe von konz. HCl-Lösung angesäuert ( $\text{pH} = 1$ ), wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (100 mg, 21%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.30$  (bs, 2 H, NH), 7.26 (s, 2 H, 4-H, 4'-H), 7.38, 7.55 (2 $\times$ d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, 6-H, 6'-H, 7-H, 7'-H), 7.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, 8-H, 8'-H), 8.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, 4-H, 4'-H), 8.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, 5-H, 5'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 120.5$  (C-3, C-3'), 122.6 (q,  $^1J(\text{C},\text{F}) = 322$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.0 (C-1, C-1'), 124.9, 126.9, 128.4, 128.7, 131.5 (C-4, C-4', C-5, C-5', C-6, C-6', C-7, C-7', C-8, C-8') 132.0, 132.1, 132.3 (C-4a, C-4a', C-8a, C-8a', C-2, C-2').

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 583$  (36) [ $\text{M}+\text{NH}_4^++\text{NH}_3$ ], 566 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 417 (20).

**$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  (548.48)**

**8.1.18 (R)-3,3'-Bis(triphenylsilyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (133e)**<sup>83</sup>


Zu einer Lösung von (R)- 3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy -1,1'-binaphthyl **133b** (755 mg, 1.70 mmol) in DMF (10 ml) gab man bei Raumtemperatur Imidazol (365 mg, 5.40 mmol) und Triphenylsilylchlorid (1.30 g, 4.40 mmol) und rührte die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE; 1:3→1:1) des Rohproduktes lieferte den Bis(triphenylsilylether) **147** als farblosen Feststoff (1.08 g, 66%). Dieser wurde in THF (15 ml) gelöst und bei 0°C wurde *t*-BuLi (1.6 M Lösung in Pentan, 2.10 ml, 3.36 mmol) langsam zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Da der Umsatz nach DC-Kontrolle noch nicht vollständig war wurde weiteres *t*-BuLi (1.6 M Lösung in Pentan, 1.00 ml, 1.60 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft und man rührte weitere 30 min bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE; 1:2) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen kristallinen Feststoff (839 mg, 93%).

$R_f = 0.56$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE; 1:2)

$[\alpha]_D^{20} = +119.1^\circ$  (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.30 (s, 2 H, OH), 6.93-7.85 (m, 38 H, Ar-H), 7.90 (s, 2 H, 4-H, 4-H').

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 110.6 (C-1, C-1'), 123.6 (C-3, C-3'), 123.9, 123.9 (C-6, C-6', C-8, C-8'), 127.8 (Ph-C), 128.2, 129.0 (C-5, C-5', C-7, C-7'), 129.2 (C-4a, C-4a'), 129.5 (Ph-C), 134.2 (Ph-C), 134.7 (C-8a, C-8a'), 136.3 (Ph-C), 142.1, 156.5 (C-2, C-2').

**C<sub>56</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (803.13)**

## 8.2 Einsatz der BINOLe als Liganden in der Zr(OR)<sub>4</sub>-katalysierten Aldol-Tishchenko-Reaktion von Keton-Aldolen

**8.2.1** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 μl), (R)-BINOL **133a** (32 mg), Diacetonalkohol (124 μl) und *Isobutyraldehyd* (274 μl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan;

Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52a/52a'** (63 mg, 31%, 28% ee (2R,4S); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.2** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133b** (49 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 26 h; Produkt **52a/52a'** (125 mg, 62%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.3** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133b** (49 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52o** (230 mg, 83%, 0% ee). Regioisomer **52o'** (21 mg, 8%) wurde zusätzlich isoliert.

**8.2.4** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133c** (48 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 2 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 17 h; Produkt **52a/52a'** (180 mg, 89%, 28% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.5** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133c** (88 mg, 0.20 mmol), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 2 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 16 h; Produkt **52a/52a'** (121 mg, 60%, 25% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.6** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133c** (48 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; zusätzlich wurde pulverisiertes 4 Å Molekularsieb zugesetzt (400 mg); Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 2 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 22 h; Produkt **52a/52a'** (166 mg, 82%, 20% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.7** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133c** (48 mg) (Katalysatorpräparation bei 80°C), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel Toluol; Inkubationszeit 2 h/80°C; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 7 h; Produkt **52a/52a'** (127 mg, 63%, 7% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.8** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133c** (48 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel THF; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 18 h; Produkt **52a/52a'** (164 mg, 81%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.9** Gemäß AAV 12 wurden Zr(*Ot*Bu)<sub>4</sub> (39 µl), Ligand **133c** (48 mg), Diacetonalkohol (124 µl) und *Isobutyraldehyd* (274 µl) umgesetzt; Lösungsmittel DMF; Inkubationszeit 2 h;

Reaktionstemperatur Raumtemperatur; Reaktionszeit 3 d; nach DC nur Spuren von Produkt **52a/52a'**.

**8.2.10** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133c** (48 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *n*-Heptanal (418  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 20 h; Produkt **52b/52b'** (226 mg, 79%, 3% ee; Regioisomerenverhältnis **52b/52b'** n.b.).

**8.2.11** Gemäß AAV 12 wurden  $Y_3O(OiPr)_{13}$  (27 mg, 0.022 mmol), Ligand **133c** (48 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 15 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 7 h; Produkt **52a/52a'** (105 mg, 52%, 31% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.12** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133c** (48 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52o** (190 mg, 78%, 11% ee). Regioisomer **52o'** (27 mg, 11%) wurde zusätzlich isoliert.

**8.2.13** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133d** (59 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 2 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 26 h; Produkt **52a/52a'** (142 mg, 70%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.14** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133f** (54 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 4 h; Produkt **52e/52e'** (275 mg, 97%, 46% ee (2R,4S); Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.15** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133f** (54 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 8 h; Produkt **52h/52h'** (76 mg, 31%, 13% ee (3R,5R); Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** n.b.).

**8.2.16** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133f** (54 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52o** (225 mg, 85%, 60% ee). Regioisomer **52o'** (13 mg, 5%) wurde zusätzlich isoliert.

**8.2.17** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133f** (54 mg), Keton-Aldol **79e** (208 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52p** (250 mg, 85%, 43% ee). Regioisomer **52p'** wurde nicht isoliert.

**8.2.18** Gemäß AAV 12 wurden  $Y_5O(OiPr)_{13}$  (27 mg, 0.022 mmol), Ligand **133f** (54 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 23 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 6 h; Produkt **52e/52e'** (124 mg, 44%, 25% ee (2R,4S); Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.19** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133f** (54 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *n*-Heptanal (418  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52n** (286 mg, 82%, 41% ee). Regioisomer **52n'** wurde nicht isoliert.

**8.2.20** Gemäß AAV 11 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133h** (72 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52e/52e'** (209 mg, 79%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.21** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133h** (72 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52o** (227 mg, 86%, 0% ee). Regioisomer **52o'** (6 mg, 2%) wurde zusätzlich isoliert.

**8.2.22** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133i** (68 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52e/52e'** (256 mg, 97%, 9% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.23** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133i** (68 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52o** (231 mg, 92%, 0% ee). Regioisomer **52o'** (8 mg, 3%) wurde zusätzlich isoliert.

**8.2.24** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133g** (52 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur Raumtemperatur; Reaktionszeit 17 h; Produkt **52o** (30 mg, 11%, 14% ee). Regioisomer **52o'** (18 mg, 7%) wurde zusätzlich isoliert.

**8.2.25** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133e** (88 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 19 h; Produkt **52a/52a'** (142 mg, 70%, 43% ee (2R,4S); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.26** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133e** (88 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *n*-Heptanal (418  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1

h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 22 h; Produkt **52b/52b'** (181 mg, 63%, 16% ee; Regioisomerenverhältnis **52b/52b'** n.b.).

**8.2.27** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133e** (88 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur Raumtemperatur; Reaktionszeit 17 h; Nach DC keine Produktbildung.

**8.2.28** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133e** (88 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52o** (190 mg, 72%, 18% ee). Regioisomer **52o'** (24 mg, 9%) wurde zusätzlich isoliert.

**8.2.29** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **133j** (75 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 2 h; Produkt **52o** (214 mg, 81%, 12% ee). Regioisomer **52o'** wurde nicht isoliert.

**8.2.30** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **135** (60 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52e/52e'** (170 mg, 60%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.31** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **134** (46 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 2 h; Produkt **52e/52e'** (221 mg, 78%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.32** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **138** (39 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 17 h; Produkt **52a/52a'** (43 mg, 21%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**8.2.33** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **137** (48 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52e/52e'** (86 mg, 30%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.34** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **137** (48 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 18 h; Produkt **52o** (177 mg, 67%, 0% ee). Regioisomer **52o'** wurde nicht isoliert.

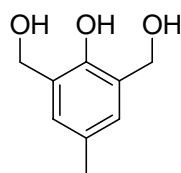
**8.2.35** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **136** (64 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52e/52e'** (128 mg, 45%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**8.2.36** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **136** (64 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt, Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Temperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52o** (209 mg, 79%, 6% ee). Regioisomer **52o'** wurde nicht isoliert.

## 9. Einsatz von Aminoalkoholen und sonstigen Verbindungen als chirale Liganden in der enantioselektiven Variante der $Zr(OR)_4$ -katalysierten Aldol-Tishchenko-Reaktion von Keton-Aldolen

### 9.1 Darstellungen der Liganden

#### 9.1.1 2,6-Di(hydroxymethyl)-4-methylphenol (**159**)<sup>85</sup>



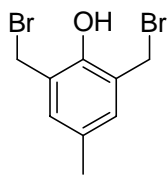
Zu einer Lösung von NaOH (21.0 g, 0.525 mol) in  $H_2O$  (140 ml) gab man bei Raumtemperatur *para*-Kresol (45.2 g, 0.418 g) und Paraformaldehyd (32.0 g, 10.7 mol) und rührte das Reaktionsgemisch für 3 d bei Raumtemperatur. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, in  $H_2O$  (250 ml) suspendiert und bis zu vollständigen Lösung des Feststoffes erhitzt. Durch Zugabe von 2 M Essigsäure wurde die Lösung neutralisiert (pH = 6) und im Eisbad abgekühlt. Der entstandene kristalline Niederschlag wurde abfiltriert und mit wenig  $H_2O$  und 2 M Essigsäure gewaschen. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff (57.5 g, 82%).

$R_f = 0.09$  (E/PE; 1:1)

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $[D_6]$ Aceton):  $\delta = 2.21$  (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.95 (bs, 3 H, OH), 4.72 (s, 4 H,  $CH_2$ ), 6.92 (s, 2 H, Ar-H).

$C_9H_{12}O_3$  (**168.19**)

### 9.1.2 2,6-Di(bromomethyl)-4-methylphenol (**160**)<sup>86</sup>



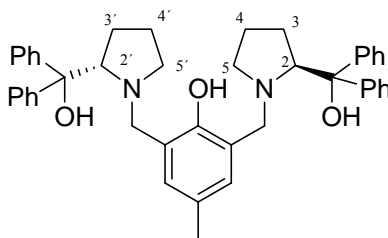
Zu 48%iger wässriger HBr-Lösung (180 ml) gab man bei Raumtemperatur unter Rühren 2,6-Di(hydroxymethyl)-4-methylphenol **159** (8.3 g, 30 mmol), wobei sich ein voluminöser Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde H<sub>2</sub>O (300 ml) zugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Der Feststoff wurde in Diethylether gelöst, die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte die Umkristallisation des Rohproduktes aus *n*-Heptan die Titelverbindung als farblosen Feststoff (4.12 g, 28%).

$R_f = 0.54$  (E/PE; 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.26$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.54 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>), 5.41 (s, 1 H, OH), 7.08 (s, 2 H, Ar-H).

**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O (293.98)**

### 9.1.3 *Trost*-Ligand (**149**)<sup>31d</sup>



Zu einer Lösung von (*S*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol (1.00 g, 3.95 mmol) und Triethylamin (1.25 ml, 9.02 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,6-Di(bromomethyl)-4-methylphenol **160** (490 mg, 1.67 mmol) in Dichlormethan (3 ml) getropft. Die gelbe Reaktionslösung wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit H<sub>2</sub>O versetzt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; EE/PE; 5:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (841 mg, 79%).

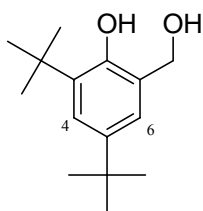


$R_f = 0.65$  (EE/MeOH; 4:1); 0.18 (EE/PE; 5:1)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40\text{-}2.10$  (m, 8 H, 3-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (q,  $J = 9.5$  Hz, 2 H, 5-H<sub>A</sub>, 5'-H<sub>A</sub>), 2.76-2.88 (m, 2 H, 5-H<sub>B</sub>, 5'-H<sub>B</sub>), 3.23, 3.40 (2×d,  $J = 12.5$  Hz, 2 H, ArCH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 3.97 (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.60 (s, 2 H, Ar-H), 7.10-7.36 (m, 12 H, Ph-H), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4 H, Ph-H), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4 H, Ph-H).

**C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (638.84)**

#### 9.1.4 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylalkohol (163)<sup>88</sup>



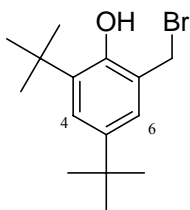
Zu einer Lösung von 2,4-di-*tert*-butylphenol (30.0 g, 0.145 mol) in THF (80 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Suspension von Paraformaldehyd (4.50 g, 0.150 mol) und LiOH•H<sub>2</sub>O (0.50 g, 12 mmol) in 40 ml Methanol langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst und klarfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrates wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Hexan erhielt man die Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff (12.6 g, 37%).

$R_f = 0.41$  (E/PE; 1:10)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.02 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 4.83\* (d,  $J = 4.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 6.88 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 6-H), 7.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 4-H), 7.52\* (s, 1 H, ArOH). \*bestätigt durch H/D-Austausch mit D<sub>2</sub>O

**C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (236.35)**

#### 9.1.5 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylbromid (164)<sup>88</sup>



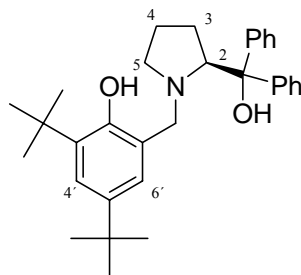
Zu einer Lösung von 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylalkohol **163** (7.00 g, 29.5 mmol) in Chloroform (50 ml) gab man tropfenweise bei Raumtemperatur  $\text{PBr}_3$  (1.30 ml, 13.8 mmol). Die Reaktionslösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt das Produkt als viskoses Öl, das nach 3 Tagen im Kühlschrank zu einem farblosen Feststoff erstarrte (8.28 g, 94%).

$R_f = 0.74$  (E/PE; 1:2)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.30$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.44 (s, 9 H, *t*Bu), 4.58 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.85 (bs, 1 H, OH), 7.11 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 6-H), 7.35 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 4-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrO}$  (299.25)

### 9.1.6 (S)-1-[3',5'-Di-*tert*-butylphenyl)methyl]-2-(hydroxydiphenylmethyl)-pyrrolidin (150)<sup>62</sup>



Zu einer Lösung von (S)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol (400 mg, 1.58 mmol) und Triethylamin (0.55 ml, 4.0 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurde bei Raumtemperatur 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylbromid **164** (520 mg, 1.74 mmol) gegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzte mit  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml), trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; EE/PE; 3:1) gereinigt. Da das nichtumgesetzte Edukt bei der chromatographischen Aufreinigung nicht vollständig abgetrennt werden konnte, wurden die Produkt-enthaltenden Fraktionen auf ein Volumen von ca. 5 ml eingengt und man ließ das Produkt über Nacht bei Raumtemperatur auskristallisieren. Die entstandenen Kristalle wurden mit wenig kaltem Pentan gewaschen und man erhielt die Titelverbindung als farblose Kristalle (493 mg, 66%).

$R_f = 0.63$  (EE/PE; 1:5)

$[\alpha]_D^{20} = +57.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ))

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.38 (s, 9 H, *t*Bu), 1.60-2.20 (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 2.43 (ddd,  $J = 10.0, 9.0, 6.6$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_A$ ), 2.89 (ddd,  $J = 10.0, 5.5, 4.5$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_B$ ), 3.26, 3.52 (2 $\times$ d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{NR}_2$ ), 3.98 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 1 H, 2-H), 6.70 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.06-7.38 (m, 8 H, 4'-H, Ph-H,  $\text{ArOH}$ ), 7.52-7.66 (m, 4 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.26, 29.38$  (C-3, C-4), 29.47 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.64 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.03 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.79 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 55.17 ( $\text{ArCH}_2\text{NR}_2$ ), 61.83 (C-5), 72.67 (C-2), 79.72 ( $\text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$ ), 122.1 (C-1'), 122.7, 123.2, 125.7, 125.9, 126.7, 126.9, 128.2, 128.4 (C-4', C-6', Ph-C), 134.9, 140.1, 145.8, 146.0 (C-3', C-5', Ph-C), 153.4 (C-2').

$\text{MS}$  (200 eV,  $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ):  $m/z = 472$  (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 254 (25).

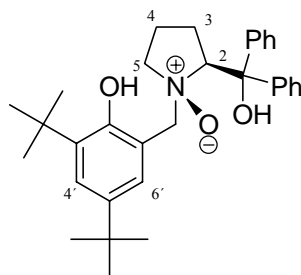
$\text{IR}$  (Film):  $\tilde{\nu} = 3545$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 3066, 3028 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2949 ( $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 1481 ( $\text{CH}_3$ ), 1203 (CO), 1027, 880.

$\text{UV}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192.5 (4.878), 196.0 (4.901).

$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_2$  (471.67) Ber. C 81.49 H 8.76

Gef. C 81.28 H 8.44

### 9.1.7 (1*R*,2*S*)-1-[3',5'-Di-*tert*-butylphenyl)methyl]-2-(hydroxydiphenylmethyl)-pyrrolidin-N-oxid (154)<sup>62</sup>



Zu einer Lösung des Amins **150** (415 mg, 0.880 mmol) in Dichlormethan (10 ml) gab man bei  $-78^\circ\text{C}$  wasserfreies  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (193 mg, 1.40 mmol) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (70%ig, 193 mg, 0.880 mmol) und rührte das Reaktionsgemisch 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$ . Anschließend erwärmte man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur, filtrierte ungelöste Bestandteile ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10 $\rightarrow$ 1:5) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (367 mg, 86%).

$R_f = 0.29$  (EE/PE; 1:5)

**Schmp.:** 145 °C (Lit: 154-155 °C)

$[\alpha]_D^{20} = +15.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = +10.0^\circ$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ))

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.37 (s, 9 H, *t*Bu), 1.70-2.70 (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 3.10-3.23 (m, 1 H, 5- $\text{H}_A$ ), 3.30 (td,  $J = 11.0, 7.0$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_B$ ), 3.53, 4.02 ( $2 \times$ d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{NR}_2$ ), 4.61 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 2-H), 6.71 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.10-7.45 (m, 7 H, 4'-H, Ph-H), 7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, Ph-H), 7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, Ph-H), 9.76 (bs, 1 H, OH), 12.68 (bs, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.67, 26.60$  (C-3, C-4), 29.59 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 31.59 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.00 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 35.04 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 69.24, 72.46 (C-5,  $\text{ArCH}_2\text{NR}_2$ ), 77.84 ( $\text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$ ), 79.04 (C-2), 118.7 (C-1'), 124.7, 125.7, 126.1, 126.3, 126.8, 127.3, 128.4, 128.6 (C-4', C-6', Ph-C), 138.0, 140.2, 145.8, 146.7 (C-3', C-5', Ph-C), 155.2 (C-2').

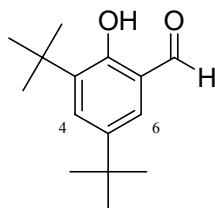
**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 488$  (5)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 86 (100).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3419$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 3059 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2957 ( $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 1446, 1240, 705.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192.0 (4.779), 201.5 (4.818), 223.0 (4.153), 288.0 (3.495).

**$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_3$  (487.67)**

### 9.1.8 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (166)<sup>89</sup>

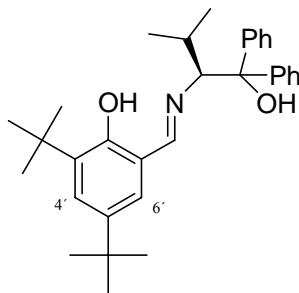


Zu einer Lösung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol (12.4 g, 59.9 mmol) und 2,6-Lutidin (2.80 ml, 24.4 mmol) in 12 ml Toluol wurde bei Raumtemperatur langsam  $\text{SnCl}_4$  (0.70 ml, 6.0 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Paraformaldehyd (5.95 g, 198 mmol) zugegeben wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 3 h auf 110°C erhitzt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und versetzte vorsichtig mit  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml). Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von 2 M wässriger HCl-Lösung angesäuert ( $\text{pH} = 2$ ) und Diethylether (150 ml) wurde zugesetzt. Die erhaltene Suspension wurde über Celite filtriert, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden sukzessive mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der gelbe, ölige Rückstand wurde in 18 ml Ethanol gelöst. Kristallisation über Nacht bei -20°C lieferte die Titelverbindung als farblose Kristalle (5.2 g, 37%).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.34$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.44 (s, 9 H, *t*Bu), 7.36, 7.60 ( $2 \times$ d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 4-H, 6-H), 9.88 (s, 1 H, CHO), 11.65 (s, 1 H, OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$  (234.33)

### 9.1.9 (S)-2-[N-(3',5'-Di-*tert*-butylsalicyliden)amino]-3-methyl-1,1-diphenyl-1-butanol (151)



Zu einer Lösung des Salicylaldehydes **166** (500 mg, 2.13 mmol) und (S)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenyl-1-butanol<sup>92</sup> (813 mg, 3.20 mmol) in 20 ml Methanol gab man  $\text{MgSO}_4$  (1,5 g) und erhitzte das Reaktionsgemisch für 20 h unter Rückfluss. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und nahm den Rückstand in Diäthylether auf. Die Suspension wurde filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:10) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als gelben Schaum (725 mg, 72%).

$R_f = 0.44$  (E/PE; 1:10)

**Schmp.:** 67°C

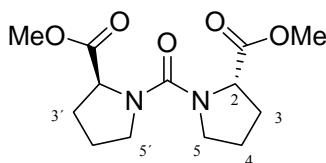
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.81$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 0.99 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 1.29 (s, 9 H, *t*Bu), 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.06 (m<sub>c</sub>, 1 H,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.96 (s, 1 H,  $\text{C}(\underline{\text{O}}\text{H})\text{Ph}_2$ ), 4.09 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCHiPr}$ ), 7.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 4'-H oder 6'-H), 7.03-7.65 (m, 11 H, Ph-H, 6'-H oder 4'-H), 8.27 (s, 1 H, CHN), 13.05 (bs, 1 H,  $\text{ArOH}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.77$ , 22.48 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 29.02 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 29.38 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 31.45 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.11 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 35.00 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.01 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{HiPr}$ ), 80.34 ( $\underline{\text{C}}(\text{OH})\text{Ph}_2$ ), 117.7 (C-1'), 125.7, 125.9, 126.3, 126.6, 126.6, 127.4, 128.2, 128.3 (C-4', C-6', Ph-C), 136.6, 140.1, 144.5, 146.6 (C-1', C-3', C-5', Ph-C), 157.8 (C-2'), 167.9 (CHN).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z = 471$  (15) [ $\text{M}^+$ ], 289 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$ ], 183 (10) [ $\text{Ph}_2\text{COH}^+$ ].

$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_2$  (471.67)

### 9.1.10 (S,S)-N, N'-Carbonyldi(prolinmethylester) (**169**)



Zu einer Lösung von L-Prolinmethylester Hydrochlorid (3.52 g, 21.2 mmol) und Triethylamin (6.0 ml, 43 mmol) in 50 ml Dichlormethan gab man bei Raumtemperatur Triphosgen (1.05 g, 3.54 mmol) und rührte das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von H<sub>2</sub>O beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt wurde (2.75 g, 91%).

$R_f = 0.26$  (EE/PE; 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -78.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.76$ -2.34 (m, 8 H, 3-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>), 3.59 (dd,  $J = 7.5, 5.5$  Hz, 4 H, 5-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>), 3.70 (s, 6 H, OMe), 4.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, 2-H, 2'-H).

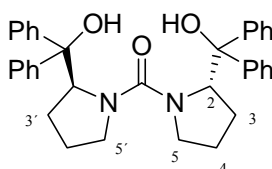
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 25.38^*$  (C-4, C-4'), 29.29\* (C-3, C-3'), 48.62\* (C-5, C-5'), 51.85\* (OMe), 59.96\* (C-2, C-2'), 159.4 (Harnstoff-C=O), 173.7 (Ester-C=O). \*Diese Signale erscheinen wegen der langsamen Rotation um die Harnstoff-C-N-Bindungen bezüglich der NMR-Zeitskala als „Multipletts“, angegeben sind die intensivitätsstärksten Signale.

MS (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>):  $m/z = 585$  (1) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 302 (72) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 285 (100) [M+H<sup>+</sup>].

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2984$  cm<sup>-1</sup> (C<sub>al</sub>H), 1744 (Ester-C=O), 1617 (Harnstoff-C=O), 1428 (CH<sub>2</sub>), 1169, 775.

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (284.31)

### 9.1.11 (S,S)-N, N'-Carbonyldi( $\alpha,\alpha$ -diphenylprolinol) (**156**)



Eine Lösung von Phenylmagnesiumchlorid in THF (2.0 M, 25 ml, 50 mmol) wurde mit 20 ml THF verdünnt und auf 0°C abgekühlt. Hierzu wurde eine Lösung des Diesters **169** (2.75 g, 9.67 mmol) in THF (50 ml) langsam zugetropft. Die erhaltene Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde weiteres Phenylmagnesiumchlorid (2.0 M in

THF, 5 ml, 10 mmol) zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:1) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff (2.65 g, 51%).

$R_f = 0.25$  (E/PE; 1:1)

**Schmp.:** 96°C

$[\alpha]_D^{20} = -10.4^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20$ -1.98 (m, 8 H, 3- $\text{H}_2$ , 3'- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ , 4'- $\text{H}_2$ ), 2.61-2.83 (m, 4 H, 5- $\text{H}_2$ , 5'- $\text{H}_2$ ), 5.01 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 2-H, 2'-H), 5.27 (s, 2 H, OH), 7.15-7.55 (m, 20 H, Ph-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.01$  (C-3, C-3'), 29.46 (C-4, C-4'), 51.06 (C-5, C-5'), 67.06 (C-2, C-2'), 81.76 ( $\underline{\text{C}}(\text{OH})\text{Ph}_2$ ), 126.8, 127.0, 127.3, 127.3, 127.4, 127.7, 143.6, 145.4 (Ph-C), 165.0 (C=O).

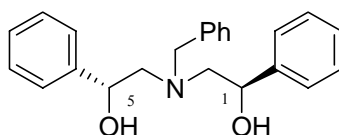
**MS** (ESI/Na):  $m/z = 3619$  (12)  $[3\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1087 (100)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 555 (14)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3300$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 3057 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2972 ( $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 1600 (C=O), 1416 ( $\text{CH}_2$ ), 889, 700.

**$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$  (532.67)** Ber. C 78.92 H 6.81

Gef. C 78.70 H 6.51

### 9.1.12 3-Aza-3-benzyl-1(R),5(R)-dihydroxy-1,5-diphenylpentan (157)<sup>91</sup>



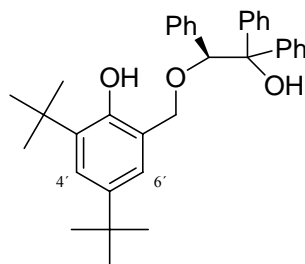
Ein Gemisch aus Benzylamin (2.6 ml, 10 mmol) und (R)-Styroloxid (2.6 ml, 23 mmol) wurde für 8 h auf 100°C erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt worden war lieferte die säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ; EE/PE; 1:2) des viskosen Rohproduktes die Titelverbindung als farbloses Glas (2.9 g, 83%).

$R_f = 0.49$  (EE/PE; 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.72 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 2 H, 2-H<sub>A</sub>, 4-H<sub>A</sub>), 2.81 (dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 2 H, 2-H<sub>B</sub>, 4-H<sub>B</sub>), 3.45 (bs, 2 H, OH), 3.68 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 3.97 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 4.74 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 2 H, 1-H, 5-H), 7.20-7.40 (m, 15 H, Ph-H).

**C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (347.45)**

### 9.1.13 Verbindung 152



Zu einer Lösung von 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylbromid **164** (155 mg, 0.518 mmol) und (S)-1,1,2-Triphenylethandiol (150 mg, 0.517 mmol) in THF (5 ml) wurde bei 0°C *n*-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 0.84 ml, 2.1 mmol) getropft und die Reaktionslösung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>; E/PE; 1:5) des Rohproduktes lieferte die Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff (110 mg, 42%).

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (E/PE; 1:2)

**Schmp.:** 79°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -77.1° (c = 0.51, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (s, 9 H, *t*Bu), 1.33 (s, 9 H, *t*Bu), 3.14\* (s, 1 H, Ph<sub>2</sub>COH), 4.48 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.30 (s, 1 H, OCHPh), 5.95\* (s, 1 H, ArOH), 6.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.02-7.45 (m, 14 H, 4'-H, Ph-H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Ph-H). \*bestätigt durch H/D-Austausch mit D<sub>2</sub>O.

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.64, 31.53 (2×C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.14, 34.91 (2×C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.26 (CH<sub>2</sub>), 80.49 (C(OH)Ph<sub>2</sub>), 85.27 (OCHPh), 121.8, 124.1, 124.5, 126.1, 126.2, 126.7, 127.3, 127.6, 127.6, 128.1, 128.6, 129.4, 135.2, 136.4, 141.6, 142.7, 145.1, 152.6.

**MS** (200 eV, DCI/NH<sub>3</sub>): *m/z* = 543 (1) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>], 526 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 217 (60).

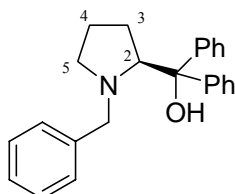


**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3450 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 3031 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2955, 2867 ( $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 1448 ( $\text{CH}_2$ ), 1362 (*t*Bu), 737.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 205.0 (4.568), 277.0 (3.352), 307.0 (2.572), 320.0 (2.523).

**C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> (508.70)** HRMS (ESI/Na):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  gef. 531.2868 ber. 531.2870

#### 19.1.14 (S)-1-Benzyl-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin (165)<sup>62</sup>

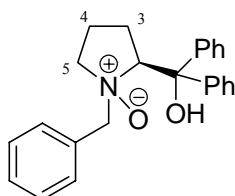


Zu einer Lösung von (S)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol (1.00 g, 3.95 mmol) und Triethylamin (1.12 ml, 8.00 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde bei Raumtemperatur Benzylbromid (0.52 ml, 4.3 mmol) gegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzte mit  $\text{H}_2\text{O}$ , trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; E/PE; 1:2) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (259 mg, 19%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.57\text{-}2.00$  (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 2.31-3.40 (m, 1 H, 5- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.87-2.95 (m, 1 H, 5- $\text{H}_\text{B}$ ), 3.96 (dd,  $J = 9.5, 6.0$  Hz, 2-H), 3.05 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{NR}_2$ ), 3.23 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}\text{NR}_2$ ), 4.92 (bs, 1 H, OH), 7.02-7.32 (m, 11 H, Ph-H), 7.55-7.74 (m, 4 H, Ph-H).

**C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO (343.48)**

#### 9.1.15 (S)-1-Benzyl-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-N-oxid (153)<sup>62</sup>



Zu einer Lösung des Amins **165** (244 mg, 0.710 mmol) in Dichlormethan (10 ml) gab man bei  $-78^\circ\text{C}$  wasserfreies  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (152 mg, 0.881 mmol) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (70%ig, 180 mg, 0.730 mmol) und rührte das Reaktionsgemisch 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$ . Anschließend erwärmte man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur, filtrierte ungelöste Bestandteile ab

und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Umkristallisation aus Methanol lieferte nach Kristallisation bei  $-20^{\circ}\text{C}$  Diastereomer A der Titelverbindung (70 mg, 27%). Aus der Mutterlauge kristallisierte bei Raumtemperatur Diastereomer B der Titelverbindung (121 mg, 48%).

#### Diastereomer A:

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.69\text{-}2.64$  (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 2.98 ( $m_c$ , 1 H, 5- $\text{H}_A$ ), 3.24 (ddd,  $J = 12.5, 11.5, 7.5$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_B$ ), 3.59 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_A\text{CH}_B\text{NR}_2$ ), 3.74 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_A\text{CH}_B\text{NR}_2$ ), 4.51 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 2-H), 7.13-7.38 (m, 11 H, Ph-H), 7.56-7.60 (m, 2 H, Ph-H), 7.84-7.88 (m, 2 H, Ph-H).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 719$  (2) [ $2\text{M}+\text{H}^+$ ], 360 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 270 (20).

#### Diastereomer B:

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.69\text{-}2.63$  (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 3.10-3.34 (m, 2 H, 5- $\text{H}_2$ ), 3.63 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_A\text{CH}_B\text{NR}_2$ ), 3.82 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_A\text{CH}_B\text{NR}_2$ ), 4.53 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 2-H), 7.13-7.39 (m, 11 H, Ph-H), 7.55-7.59 (m, 2 H, Ph-H), 7.83-7.88 (m, 2 H, Ph-H).

**MS** (200 eV, DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 360$  (60) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 270 (100), 200 (60).

Eine Zuordnung der Konfiguration der beiden Diastereomeren A und B konnte auch nach Vergleich mit Literaturdaten<sup>62</sup> nicht eindeutig getroffen werden.

#### $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (359.48)

### 9.2 Einsatz der Liganden in der $\text{Zr}(\text{OR})_4$ -katalysierten Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Keton-Aldolen

**9.2.1** Gemäß AAV 12 wurden  $\text{Zr}(\text{O}t\text{Bu})_4$  (39  $\mu\text{l}$ ), Ligand **171** (60 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu\text{l}$ ) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu\text{l}$ ) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur RT; Reaktionszeit 16 h; Produkt **52a/52a'** (4 mg, 2%, ee-Wert n.b.; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.2** Gemäß AAV 12 wurden  $\text{Hf}(\text{O}t\text{Bu})_4$  (47  $\mu\text{l}$ ), Ligand **171** (60 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu\text{l}$ ) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu\text{l}$ ) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur rt; Reaktionszeit 48 h; nach DC nur Spuren von Produkt **52a/52a'**, keine Isolierung.

**9.2.3** Gemäß AAV 12 wurden  $Y_5O(OiPr)_{13}$  (26 mg), Ligand **171** (60 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 1 h; Produkt **52a/52a'** (99 mg, 49%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.4** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **155** (60 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 21 h; Produkt **52a/52a'** (36 mg, 18%, 17% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.5** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **167** (32 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 20 h; Produkt **52a/52a'** (87 mg, 43%, 18% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.6** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **157** (38 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur rt; Reaktionszeit 19 h; nach DC kein Produkt **52a/52a'**.

**9.2.7** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **174** (36 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52e/52e'** (228 mg, 81%, 0% ee Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.8** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **172** (45 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 24 h; Produkt **52e/52e'** (159 mg, 56%, 7% ee (2R,4S), Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.9** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **173** (68 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 2 h; Produkt **52e/52e'** (243 mg, 86%, 9% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.10** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **151** (52 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur rt; Reaktionszeit 43 h; Produkt **52a/52a'** (58 mg, 29%, 41% ee (2R,4S); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.11** Gemäß AAV 12 wurden  $Mg_nBu_2$  (1 M in Heptan, 0.10 ml, 0.10 mmol), Ligand **151** (71 mg, 0.15 mmol), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt;

Lösungsmittel THF; Inkubationszeit 20 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 21 h; Produkt **52a/52a'** (80 mg, 40%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.12** Gemäß AAV 12 wurden  $Y_5O(OiPr)_{13}$  (26 mg), Ligand **151** (52 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 15 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 2 h; Produkt **52a/52a'** (145 mg, 72%, 6% ee (2R,4S); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.13** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **151** (52 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur rt; Reaktionszeit 10 h; nach DC kein Produkt **52h/52h'**.

**9.2.14** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **152** (56 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 14 h; Produkt **52a/52a'** (48 mg, 24%, 0% ee; Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.15** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **149** (70 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur rt; Reaktionszeit 13 h; Produkt **52a/52a'** (43 mg, 21%, 24% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.16** Gemäß AAV 12 wurden  $Mg_nBu_2$  (1 M in Heptan, 0.20 ml, 0.20 mmol), Ligand **149** (77 mg, 0.12 mmol), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel THF; Inkubationszeit 1 h; Reaktionstemperatur Raumtemperatur; Reaktionszeit 17 h; Produkt **52a/52a'** (18 mg, 9%, 13% ee (2S,4R); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.17** Gemäß AAV 12 wurden  $Y_5O(OiPr)_{13}$  (26 mg), Ligand **149** (70 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 15 h; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 13 h; Produkt **52a/52a'** (132 mg, 65%, 15% ee (2R,4S); Regioisomerenverhältnis **52a/52a'** n.b.).

**9.2.18** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **150** (52 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 30 min; Reaktionstemperatur Raumtemperatur; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52e/52e'** (272 mg, 96%, 23% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.19** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **150** (52 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan;

Inkubationszeit 30 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 30 h; Produkt **52e/52e'** (275 mg, 97%, 30% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.20** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **153** (Diastereomer A) (40 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 45 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 2 h; Produkt **52e/52e'** (227 mg, 80%, 29% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.21** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **153** (Diastereomer B) (40 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 45 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 2 h; Produkt **52e/52e'** (126 mg, 45%, 33% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.22** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **154** (54 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 45 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52e/52e'** (275 mg, 97%, 46% ee (2S,4R), Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

**9.2.23** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **154** (54 mg), Keton-Aldol **79c** (158 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 45 min; Reaktionstemperatur Raumtemperatur; Reaktionszeit 20 h; Produkt **52h/52h'** (62 mg, 25%, 0% ee, Regioisomerenverhältnis **52h/52h'** n.b.).

**9.2.24** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **154** (54 mg), Keton-Aldol **79d** (178 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 45 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52o** (136 mg, 52%, 60% ee). Regioisomer **52o'** (6 mg, 2%) wurde zusätzlich isoliert.

**9.2.25** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **154** (54 mg), Keton-Aldol **79e** (208 mg) und *Isobutyraldehyd* (274  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 45 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52p** (112 mg, 38%, 64% ee). Regioisomer **52p'** wurde nicht isoliert.

**9.2.26** Gemäß AAV 12 wurden  $Zr(OtBu)_4$  (39  $\mu$ l), Ligand **156** (54 mg), Diacetonalkohol (124  $\mu$ l) und Cyclohexancarbaldehyd (361  $\mu$ l) umgesetzt; Lösungsmittel Dichlormethan; Inkubationszeit 45 min; Reaktionstemperatur 0°C; Reaktionszeit 3 h; Produkt **52e/52e'** (143 mg, 51%, 0% ee, Regioisomerenverhältnis **52e/52e'** n.b.).

## ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME

Å	Ångström
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
Ber.	Berechnet
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol (2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl)
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation
de	Diastereomerenüberschuss
DIPCL	Diisopinocampheylchlorboran
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
E, Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EE, EtOAc	Essigsäureethylester
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Electrospray Ionisation
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
Gef.	Gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High-Pressure(Performance) Liquid Chromatography
HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LB	Lewis-Base
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molekül der charakteristischen Verbindung (Massenspektrometrie)</li> <li>● Einheit der Stoffmengenkonzentration [mol/l]</li> <li>● Molare Masse</li> </ul>
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
MS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Massenspektrum/Massenspektrometrie</li> <li>● Molekularsieb</li> </ul>
<i>n</i> - BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>o</i>	<i>ortho</i>

---

OAc	Acetat
<i>Ot</i> Bu	<i>tert</i> -Butanolat
OTf	Trifluormethansulfonat
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pyr.	Pyridin
R <sub>f</sub>	Ratio of front (Retentionswert für die DC)
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TADDOL	$\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
unges.	ungesättigt
UV	Ultraviolett

## LITERATUR

1. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *44*, 98.
2. D.A. Evans, J.T. Starr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865.
3. R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**; R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797.
4. R.B. Woodward in *Perspectives in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Todd), Wiley-Interscience, New York, **1956**, S. 160; D.A. Evans, Vorwort zu *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
5. (a) J.G. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2342; (b) J.G. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1459; (c) L. Claisen, A. Claparède, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 349.
6. C.H. Heathcock in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B.M. Trost), Vol. 2, Pergamon, Oxford, **1991**.
7. R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210; R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213; R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215.
8. (a) E.J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K.C. Nicolaou, L.S. Melvin, D.J. Brunelle, J.R. Falck, E.J. Trybulski, R. Lett, P.W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620; (b) E.J. Corey, P.B. Hopkins, S. Kim, S. Yoo, K.P. Nambiar, J.R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7131.
9. G. Stork, S.D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1565.
10. (a) K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; (b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; (c) W.S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096.
11. (a) G. Ekatodromis, A. Borgeat, *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, *1*, 205; (b) B. Testa, M. Reist, P.-A. Carrupt, *Ann. Pharm. Fr.* **2000**, *58*, 239; (c) S. Schiffman, K. Sennewald, J. Gagnon, *Physiology & Behavior* **1981**, *27*, 51; (d) G. Blaschke, H.P. Kraft, K. Fickentscher, F. Koehler, *Arzneimittel-Forschung* **1979**, *29*, 1640.
12. K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Chemistry*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
13. Übersicht: *Asymmetric Organocatalysis*, K.N. Houk, B. List (Hrsg.) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, No. 8.
14. (a) L.F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; (b) L.F. Tietze, *Chem. Ind.* **1995**, 453; (c) L.F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; (d) L.F. Tietze, *Nachr. Chem.*



- Lab.* **1997**, *45*, 1181; (e) L.F. Tietze, F. Haunert in: *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Fögtle, J.F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
15. (a) A.S. Kraft, *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 1790; (b) G.R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812; (c) R.M. Stone, *Leukemia Res.* **1997**, *21*, 399.
16. (a) R. Schlegel, H. Thrum, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 368; (b) R. Schlegel, H. Thrum, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 360; (c) M. Afzal, N.D. Nimer, M. Nazar, *Z. Allg. Mikrobiol.* **1983**, *23*, 411.
17. Siehe z. B. für Erythronolid: J. Cortes, S.F. Haydock, G.A. Roberts, D.J. Bevitt, P.F. Leadley, *Nature* **1990**, *348*, 176; S. Donadio, M.J. Staver, J.B. McAlpine, S.J. Swanson, L. Katz, *Science* **1991**, *252*, 675.
18. Siehe u. a.: (a) D.A. Evans, P.H. Carter, E.M. Carreira, A.B. Charette, J.A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540; (b) D.A. Evans, A.M. Ratz, B.E. Huff, G.S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448.
19. T. Mukaijama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011; T. Mukaijama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503; K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaijama, *Chem. Lett.* **1975**, 989; T. Mukaijama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203; T. Mukaijama, K. Narasaka, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 6.
20. Übersicht: E.M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, **1999**, *3*, 998.
21. E.M. Carreira, R.A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837; R.A. Singer, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360; E.M. Carreira, R.A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649;
22. S.D. Rychnovsky, U.R. Khire, G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2058.
23. Übersicht: J.S. Johnson und D.A. Nicewicz in *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, *2*, 69.
24. D.A. Evans, J.A. Murry, M.C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814; D.A. Evans, M.C. Kozlowski, J.S. Tedrow, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *42*, 7481; D.A. Evans, M.C. Kozlowski, C.S. Burgey, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893; D.A. Evans, M.C. Kozlowski, J.A. Murry, C.S. Burgey, K.R. Campos, B.T. Connell, R.J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.
25. Übersicht : S.E. Denmark in *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, *2*, 229.
26. S.E. Denmark, R.A. Stavenger, K.-T. Wong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 918; S.E. Denmark, R.A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982;

- S.E. Denmark, S.B. D. Winter, X. Su, K.-T. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404; S.E. Denmark, W. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707.
27. S.E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233.
28. B.M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285.
29. Übersicht: M. Shibasaki, S. Matsunaga, N. Kumagai in *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, *2*, 197.
30. N. Yoshikawa, Y.M.A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168; N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Oshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466.
31. (a) B.M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; (b) B.M. Trost, H. Ito, E.R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367; (c) B.M. Trost, E.R. Silcoff, H. Ito, *Org. Lett* **2001**, *3*, 2497 (d) B.M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
32. (a) B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; (b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386; (c) Übersicht: B. List, *Synlett* **2001**, 1675.
33. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492.
34. K. Narasaka, F.C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233 ; K.M. Chen, G.E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M.J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.
35. R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Aufl., Spektrum, Heidelberg-Berlin, **2003**, S. 420.
36. D.A. Evans, K.T. Chapman, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
37. D.A. Evans, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.
38. C. Schneider, K. Klapa, M. Hansch, *Synlett* **2005**, 91.
39. M.S. Kulpinski, F.F. Nord, *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 256; F.J. Villani, F.F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2605.
40. Übersichten: R. Mahrwald, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1713; R. Mahrwald in *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, *2*, 327.
41. F. Abu-Hasanayn, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2954.
42. C.M. Mascarenhas, M.O. Duffey, S.-Y. Liu, J.P. Morken, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1427.
43. P. M. Bodnar, J.T. Shaw, K.A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5674.
44. R. Mahrwald, B. Costisella, *Synthesis* **1996**, 1087.
45. C. Delas, C. Moïse, *Synthesis* **2000**, 251.
46. I. Simpura, V. Nevalainen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3905; I. Simpura, V. Nevalainen, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7535.
47. J.P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 962.

48. C.M. Mascarenhas, S.P. Miller, P.S. White, J.P. Morken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 621.
49. V. Gnanadesikan, Y. Horiuchi, T. Oshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7782.
50. M. Hansch, *Diplomarbeit*, Göttingen, **2001**.
51. C. Schneider, M. Hansch, *Chem. Commun.* **2001**, 1218.
52. Übersicht zur Verwendung von  $Zr(OtBu)_4$  in der Organischen Synthese: S. Yamasaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4067.
53. S.D. Rychnovsky, B.N. Rogers, T.I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9
54. Übersicht: D. Seebach, A.K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96.
55. Übersicht: Y. Chen, S. Shahla, A.K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.
56. S. Kobayashi, K. Kusakabe, S. Komiyama, H. Ishitani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220.
57. (a) K.B. Simonsen, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536;  
(b) P.J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253 ;  
(c) K. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *120*, 6920.
58. S. Xue, S. Yu, Y. Deng, W.D. Wulff, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2331.
59. T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839; siehe auch: F. Dammast, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2727.
60. M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515.
61. (a) I.A. O'Neil, N.D. Miller, J. Peake, C.M.R. Low, S.B. Kalindjian, *Synlett* **1993**, 515; (b) I.A. O'Neil, N.D. Miller, J.V. Barkley, C.M. R. Low, S.B. Kalindjian, *Synlett* **1995**, 617; (c) I.A. O'Neil, N.D. Miller, J.V. Barkley, C.M.R. Low, S.B. Kalindjian, *Synlett* **1995**, 619; (d) I.A. O'Neil, C.D. Turner, S.B. Kalindjian, *Synlett* **1997**, 777.
62. Y. Shen, X. Feng, Y. Li, G. Zhang, Y. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 129.
63. D.C. Bradley, R.C. Mehrotra, W. Wardlaw, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2027.
64. D.C. Bradley, R.C. Mehrotra, W. Wardlaw, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4204.
65. R.K. Haynes, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1737.
66. G. Wittig, L. Leo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 2395.
67. T. Ooi, K. Takaya, T. Miura, H. Ichikawa, K. Maruoka, *Synlett* **2000**, 1133.
68. Die TADDOLe **96i**, **96j** und **96k** wurden freundlicherweise von Dipl. Chem. Björn Stecker, Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen, Arbeitskreis Prof. de Meijere, zur Verfügung gestellt.
69. M. Carmack, J.J. Kelley, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2171.

70. A.K. Beck, B. Bastani, D.A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238.
71. Literaturzitate zur Herstellung und Charakterisierung der TADDOLe **96b-96h** finden sich im Experimentellen Teil.
72. T.P. Hilditch, *J. Chem. Soc.* **1909**, 1578.
73. A. Misumi, K. Iwanga, K. Furuta, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3343.
74. Übersicht zu nicht-linearen Effekten: C. Girard, H.B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3089.
75. A. Marinetti, J.-P. Genet, S. Jus, D. Blanc, V. Ratovelomanana-Vidal, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1160.
76. P.V. Ramachandran, W. Xu, H.C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4911.
77. dargestellt durch Enolisierung von Aceton durch LDA bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in THF und anschließende Aldolisierung mit *n*-Heptanal: M. Hansch, *Diplomarbeit*, Göttingen, **2001**.
78. R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129.
79. Der Ligand **134** wurde von Dr. Weiqiang Chen in der Arbeitsgruppe von C. Schneider synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt. (R)-BIPHEN (**138**) wurde von *Strem* bezogen. Ich danke der Firma *Merck* für die Schenkung von (R)-BINOL.
80. J. Bao, W.D. Wulff, J.B. Dominy, M.J. Fumo, E.B. Grant, A.C. Rob, M.C. Whitcomb, S.-M. Yeung, R.L. Ostrander, A.L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392.
81. D.S. Lingenfelter, R.G. Helgeson, D.J. Cram, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393.
82. P. Baret, V. Beaujolais, C. Béguin, D. Gaude, J.-L. Pierre, G. Serratrice, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 613.
83. K. Maruoka, T. Itoh, Y. Araki, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2975.
84. Patent; The Regents of the University of California, Patent-Nr. 2414188; **1974**.
85. F. Ullmann, K. Brittner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2539.
86. M.E. van der Boom, S.Y. Liou, Y. Ben-David, L.J.W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6531.
87. Ich danke der Firma *Merck* für die Schenkung von (S)-Diphenylprolinol.
88. A. Sokolowski, J. Müller, T. Weyhermüller, R. Schnepf, P. Hildebrandt, K. Hildenbrand, E. Bothe, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8889.
89. L. Deng, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320.

90. (S)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenyl-1-butanol ((S)-Diphenylvalinol) wurde von K. Klapa im Arbeitskreis von C. Schneider nach folgender Literaturvorschrift dargestellt: R.E. Gawley, P. Zhang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8103.
91. (a) B.M. Trost, D.L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327; (b) D.A. Evans, S.G. Nelson, M.R. Gagné, A.R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800.
92. Verbindung **151** wurde von K. Klapa im Arbeitskreis von C. Schneider dargestellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.
93. Die Verbindungen **172**, **173** und **174** wurden von Dr. Weiqiang Chen im Arbeitskreis von C. Schneider dargestellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.
94. C. Schneider, M. Hansch, T. Weide, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3010.
95. C. Schneider, M. Hansch, *Synlett* **2003**, 837.
96. L. Cazaux, P. Maroni, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 773.
97. F. Gaudemar-Bardone, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *104*, 281.
98. G. Das, E.R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1302.
99. J.P. Guthrie, X.-P. Wang, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 339.
100. S. Anwar, A.P. Davis, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3761.
101. T. Sugimura, A. Tai, K. Koguro, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11647.
102. R.W. Hoffmann, M.K. Bewersdorf, M. Krüger, M. Mikolajski, W. Stürmer, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1243.
103. A.K. Beck, B. Bastani, D.A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238.
104. A.K. Beck, P. Gysi, L. La Vecchia, D. Seebach, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 12.
105. H.-G. Kuball, B. Weiss, A.K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2507.
106. D. Seebach, R. Dahinden, R.E. Marti, A.K. Beck, D.A. Plattner, F.N.M. Kühnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788.
107. D. Seebach, A.K. Beck, R. Dahinden, M. Hoffmann, F.N.M. Kühnle, *Croat. Chem. Acta* **1996**, *69*, 459.
108. D. Seebach, P.B. Rheiner, A.K. Beck, F.N.M. Kühnle, B. Jaun, *Pol. J. Chem.* **1994**, *68*, 2397.
109. H.-F. Chaw, C.W. Wan, M.-K. Ng, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1996.
110. bekannte Verbindung : X. Li, J.B. Hewgley, C.A. Mulrooney, J. Yang, M.C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500.

## DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei den analytischen Serviceabteilungen in Göttingen und Leipzig bedanken. NMR-Proben wurden zuverlässig und zügig von den Teams um Herrn Machinek und Herrn Dr. Hennig gemessen. Die Mitarbeiter von Herrn Dr. Hennig in Leipzig haben auch zahlreiche UV- und IR-Spektren für mich aufgenommen, in Göttingen gilt mein Dank dafür Frau Pfeil. Ein großes Lob möchte ich Herrn Hambloch in Göttingen für die Messung vieler korrekter Elementaranalysen aussprechen. Die Massenspektren in dieser Arbeit verdanke ich Herrn Dr. Frauendorf und Frau Udvarnoki in Göttingen sowie den Mitarbeitern von Frau Dr. Hofmann in Leipzig, wobei ich mich besonders über die prompte Messung von Hochauflösungen durch Frau Oehme gefreut habe. Bei der Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen mittels GC und HPLC stand mir Herr Senge in Göttingen auch in herausfordernden Situationen mit Rat und Tat zur Seite. Nicht zuletzt gilt mein Dank Frau Koschek für die Messung von Drehwerten.

Den Mitarbeitern des Arbeitskreises von Herrn Prof. Tietze bin ich sehr dankbar für die Unterstützung, die sie mir unter anderem durch wertvolle Ratschläge und Diskussionen sowie Zugang zu ihrer EDV-Infrastruktur und ihrem Chemikalienlager gewährt haben.

Etwaige Fehler in dieser Arbeit sind sicher nicht meinen tapferen Korrekturlesern Nils, Enzo, Andreas M., Andreas T., Charlotte, Steffen und Julia (der Wille zählt!) anzulasten.

Die Zeit im Labor P123 in Göttingen wird mir vor allem durch die Anwesenheit von Frank, Nitin und Adrijana in angenehmer Erinnerung bleiben. Unsere Labornachbarn Hermann und Gerd verfügten zweifellos über die leistungsstärkere Stereoanlage, wodurch mir auch die aktuellen Tendenzen der Schlagermusik nicht entgingen.

Nach dem Umzug von Göttingen wurde mir die Anfangszeit im Leipziger Institut vor allem durch die Hilfe von Sven Thust wesentlich erleichtert. Für die tolle Atmosphäre in der 3. Etage trugen Kevin und Christian vom AK Kokschi die Hauptverantwortung (Stichwort: Pumpenwagen), leider haben sie sich inzwischen in die Hauptstadt abgesetzt. Christoph Böttcher gebührt Dank für die tadellose Organisation und Durchführung des OCG-Praktikums im SS 2004. Nicht hoch genug kann man die Beiträge von Frau Böttcher zum Gelingen dieser Arbeit sowie zu meinem allgemeinen Wohlbefinden im Leipziger Institut einschätzen.

Ein herzlicher Dank geht an Julia, Enzo und die übrigen Freunde der Leipziger „Luxusbude“ für fachübergreifend sehr anregende und erheiternde Gespräche.

Meinen Freunden Elfriede und Gunnar Schröder, Nils, Lars, Konrad und Gunnar Greszik danke ich für alles.

Schließlich möchte ich mich bei Eftichia für die schöne Zeit bedanken, hoffentlich hältst Du es noch länger mit mir aus!

Herzlichen Dank!

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die Herren Professoren und Dozenten:

B. Abel, G. Beuermann, R. Brückner, G. Eckhold, G. F. Kahl, H. Laatsch, A. de Meijere, A. Meller, E. Puschmann, U. Ritter, H. W. Roesky, C. Schneider, P. R. Schreiner, J. Schröder, G. M. Sheldrick, M. Suhm, L. F. Tietze, D. Trzeciok, I. Usón.





## LEBENS LAUF

**Persönliche Daten**

Name: Markus Hansch  
Geburtsdatum: 07.05.1975  
Geburtsort: Wildeshausen  
Eltern: Manfred Hansch, Helga Hansch (geb. Dunker)  
Staatsangehörigkeit: deutsch

**Ausbildung**

1981-1985 Alexanderschule Wildeshausen (Grundschule)  
1985-1987 Orientierungsstufe Wildeshausen  
1987-1994 Gymnasium Wildeshausen  
13.06.1994 Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife  
07/1994-  
09/1995 Zivildienst im Bereich Umweltschutz bei der Stadt Wildeshausen  
10/1995-  
09/1996 Studium der Physik an der Georg-August-Universität Göttingen  
10/1996 Studium der Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen  
26.10.1998 Diplom-Chemiker Vorprüfung  
10/2000-06/2001 Anfertigung der Diplomarbeit unter der Leitung von  
Priv.-Doz. Dr. C. Schneider  
*„Zr(OtBu)<sub>4</sub>-katalysierte Aldolreaktionen und Domino-  
Aldol-Tishchenko-Reaktionen mit Diacetonalkohol als  
Enolat-Äquivalent“*  
09.11.2001 Diplom-Chemiker Hauptprüfung  
11/2001 Anfertigung der Dissertation unter der Leitung von  
Prof. Dr. C. Schneider  
*„Die Zirconiumalkoxid-katalysierte Aldol-Tishchenko-Reaktion  
von Keton-Aldolen“*  
27.01.2005 Mündliche Promotionsprüfung

