

Untersuchungen zur regioselektiven Veresterung durch Trichlormethylketone in Verbindung mit NMO

und

Entwicklung einer Methode zur oxidativen Spaltung cyclischer β -Hydroxyether

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie

der Universität Hamburg

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium (*Dr. rer. nat.*)

vorgelegt von

M.Sc. Philipp Merkel

Hamburg, den 28.06.2019

Die Druckfreigabe für diese Arbeit wurde am 09.10.2019 durch das Promotionsbüro des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg erteilt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Christian B. W. Stark

2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

Datum der Disputation: 26.07.2019

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Dezember 2014 bis Juni 2019 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Christian B. W. Stark am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Prof. Dr. Christian B. W. Stark, für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotion durchzuführen, sowie für die interessante und herausfordernde Thematik dieser.

Mein zweiter Dank gilt Prof. Dr. Joachim Thiem für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Des Weiteren danke ich den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Stark: Dr. Juliane Adrian, Dr. Johannes Arp, Dr. Lena Carstensen, Dr. Gunnar Ehrlich, Dr. David Giera, Dr. Leona Gross, Dr. Tobias Herrmann, Dr. René Klingenburg, Dr. Alexander Roth, Dr. Jens Schmidt, Dr. Sophie Zimmermann, André Behnk, Karin Chin, Mauricio Coderch, Christian Czaschke, Thorsten v. Drathen, Katharina Hirte, Carina Michaelis, Jonas Müller, Denise Oetzmann, Leon Sander, Lara Simon sowie natürlich Lilia Marcinkiewicz und Kirsten Geisler und für die tolle fachliche Zusammenarbeit und die schönen Feiern nach der Arbeit.

Mein spezieller Dank gilt Gunnar und Hannah für das Korrekturlesen dieser Dissertation.

Darüber hinaus gilt mein Dank den Praktikanten, die mich durch ihre Arbeiten bei meiner Forschung unterstützt haben: Malte Gallhof, Tim Jungclaus und Timm Oliver Koller; sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der NMR- und MS-Abteilungen und aller Lager, der Entsorgung und der Haustechnik.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir während all der Jahre des Studiums und der Promotion stets zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt zu guter Letzt Hannah, die mich seit dem allerersten Tag dieser Dissertation bedingungslos unterstützt hat und auf die ich mich immer verlassen konnte!

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Schutzgruppenchemie in der Totalsynthese	1
1.1.1 Schutzgruppenchemie.....	1
1.1.1.1 Allgemeines und Anforderungen.....	1
1.1.1.2 Schutzgruppen für Alkohole.....	2
1.1.1.3 Carbonsäureester als Schutzgruppen für Alkohole.....	4
1.1.1.4 Anwendungen von Acyltransferreagenzien.....	10
1.1.2 Hydroxyfunktionen als Struktur motive in Natur- und Wirkstoffen	13
1.1.2.1 Natur- und Wirkstoffe mit multiplen Hydroxyfunktionen	13
1.1.2.2 Kohlenhydrate - Allgemeines und ihre Bedeutung für die Chemie	14
1.1.2.3 Glycoproteine und Blutgruppen	15
1.1.2.4 Glycosylierungen im Labormaßstab.....	17
1.1.2.5 Schutzgruppenstrategien in der Kohlenhydratchemie	19
1.1.2.6 Regioselektive Acylierungen an Kohlenhydraten und Analoga.....	21
1.1.3 Die Chemie der <i>N</i> -Oxide	25
1.1.3.1 Zum strukturellen Aufbau und den Eigenschaften der <i>N</i> -Oxide	25
1.1.3.2 Technische Anwendungsbereiche	26
1.1.3.3 Ausgewählte Reaktionen von <i>N</i> -Oxiden	27
1.1.4 Trihalogenmethylketone in der Chemie	29
1.1.4.1 Aufbau und chemische Eigenschaften.....	29
1.1.4.2 Relevanz für die Chemie	30
1.1.4.3 Darstellung von Carbonsäureestern und -amiden.....	32
1.2 Synthese und Anwendungen von Lactonen.....	35
1.2.1 Die Stoffklasse der Lactone.....	35
1.2.1.1 Chemische Eigenschaften und technische Anwendungsbereiche	35
1.2.1.2 Makrolide als Wirkstoffe in der Medizin	36
1.2.2 Synthesestrategien für Lactone.....	37
1.2.2.1 Synthesen kleiner und mittlerer Lactone	37
1.2.2.2 Synthesen von Makrolactonen.....	39
1.2.3 Darstellungen von Lactonen mittels oxidativer C-C-Spaltungen.....	41
1.2.3.1 Oxidative Reagenzien für C-C-Spaltungen	41
1.2.3.2 Chrom(VI)-Reagenzien bei C-C-Spaltungen	42
1.2.3.3 Vorarbeiten zum Thema Oxidative Spaltungsreaktionen aus der Arbeitsgruppe Stark.....	43

1.2.4	Radikalische Oxidationschemie	45
1.2.4.1	Allgemeine Hintergründe zur Radikalchemie	45
1.2.4.2	Radikalinitiatoren	46
2.	Aufgabenstellung	48
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	49
3.1	Regioselektive Veresterungen durch Trichlormethylketone und NMO	49
3.1.1	Hintergrund des Projekts und weiterführende Optimierungen.....	49
3.1.1.1	NMO-vermittelte Acylierungen durch Trichlormethylketone.....	49
3.1.1.2	Experimente zum Mechanismus und zur Reaktionskinetik.....	57
3.1.1.3	Verwendung von NMO-Stammlösungen	64
3.1.1.4	Verwendung von NMO-Lösungen bei der Acetylierung von Methyl- α -D-mannopyranosid.....	64
3.1.2	Entwicklung einer katalytischen Methode zur selektiven Veresterung.....	67
3.1.2.1	Lösungsmittelscreening - Katalytische Acetylierung.....	68
3.1.2.2	Optimierungen der Katalysatorbeladungen	70
3.1.2.3	Einfluss der Konzentration der NMO-Lösung auf die Umsatzrate	72
3.1.2.4	Äquivalentenscreening von 1,1,1-TCA – Katalytische Acetylierung	73
3.1.3	Entwicklung einer Methode zur Benzoylierung von Polyolen.....	75
3.1.3.1	Darstellungen von Trichlormethylketonen	75
3.1.3.2	Darstellung von 2,2,2-Trichloracetophenon (TCAP)	77
3.1.3.3	Entwicklung einer katalytischen Benzoylierung mittels TCAP	80
3.1.4	Anwendung der entwickelten Veresterungen.....	84
3.1.4.1	NMO-vermittelte Acylierungen von Diolen und Triolen.....	84
3.1.4.2	NMO-vermittelte Acylierung von Phenolen	94
3.1.4.3	Acylierung von Glycosiden und anderen Kohlenhydratderivaten.....	99
3.1.4.4	Acylierung von Steroiden und Kojisäure	111
3.1.5	Selektive Benzoylierung von freien Monosacchariden	115
3.1.5.1	6-O-Acylierungen diverser D-Hexoaldosen	116
3.1.5.2	Weitere Experimente zur 6-O-Acylierung von Monosacchariden	121
3.1.6	Darstellung anderer Trichlormethylketone und Nutzung von Additiven	124
3.1.6.1	Darstellung von 2,2,2-Trichlorethanoylpyrrolen und Anwendungen.....	124
3.1.6.2	Einfluss von <i>N,N'</i> -Dimethylthioharnstoff (DMTU)	130
3.1.6.3	Verwendung von Trichlormethylketonen mit lipophilen Resten	133
3.2	Synthesen von Lactonen mittels oxidativer C-C-Spaltung.....	138
3.2.1	Synthesen von β -Hydroxyethern	138
3.2.1.1	Anwendungen von Oxone [®] als Oxidationsmittel	138
3.2.1.2	Synthesestrategie zur Darstellung von Hydroxyethern	140

3.2.1.3	Synthese eines β -Hydroxyethers als geeignetes Testsubstrat.....	142
3.2.2	Weiterentwicklung einer Übergangsmetall-induzierten oxidativen Spaltung mittels Oxone [®]	144
3.2.2.1	Lösungsmittelscreening	144
3.2.2.2	Weitere getestete Oxidationsmittel.....	146
3.2.2.3	Weitere getestete Radikalinitiatoren.....	148
3.2.2.4	Optimierung der eingesetzten Mengen an Fe ₃ O ₄ und Oxone [®]	150
3.2.2.5	Thesen zum Mechanismus der radikalischen oxidativen Spaltung	155
3.2.3	Synthese weiterer tertiärer β -Hydroxyether	158
3.2.3.1	Synthesepanungen	158
3.2.3.2	Synthese von Verbindungen mit verschiedenen Schutzgruppen.....	159
3.2.3.3	Synthesen von β -Hydroxyethern mittels Derivatisierungen ausgehend von Geraniol	162
3.2.3.4	Synthesen von weiteren β -Hydroxyethern.....	166
3.2.4	Synthesen von Lactonen durch metallinduzierte oxidative Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern.....	168
3.2.4.1	Oxidative Spaltungen von Schutzgruppenfokussierten Hydroxyethern und Funktionsgruppentoleranz	169
3.2.4.2	Weitere derivatisierte Hydroxyether und Grenzen der Anwendbarkeit	175
4.	Zusammenfassung und Ausblick.....	181
4.1	Zusammenfassung	181
4.1.1	NMO-vermittelte Acylierung von Polyhydroxyverbindungen.....	181
4.1.2	Oxidative C-C-Spaltungen von cyclischen β -Hydroxyethern mittels Oxone [®]	186
4.2	Ausblick.....	188
4.2.1	NMO-vermittelte Acylierung von Polyhydroxyverbindungen.....	188
4.2.1.1	Mechanistische Untersuchungen	188
4.2.1.2	Verwendung weiterer N-Oxide.....	188
4.2.1.3	Verwendung von 1,1,1-Trichlorpinacolon	189
4.2.2	Oxidative C-C-Spaltungen von cyclischen β -Hydroxyethern mittels Oxone [®]	190
4.2.2.1	Mechanistische Untersuchungen	190
4.2.2.2	Anwendung auf primäre und sekundäre cyclische β -Hydroxyether und größere Ringsysteme.....	190
5.	Experimentalteil.....	191
5.1	Allgemeine Angaben zu Ressourcen und Gerätschaften	191
5.2	Darstellung von Reagenzien und Katalysatoren	195
5.3	Allgemeine Versuchsvorschriften (AVV)	196
5.4	Synthesen	200
5.4.1	Synthese von Reagenzien	200

5.4.2	Synthese von Vorläuferverbindungen für die oxidativen Cyclisierungen.....	203
5.4.3	Synthese von cyclischen β -Hydroxyethern durch oxidative Cyclisierungen	208
5.4.4	Synthese von derivatisierten Cyclisierungsprodukten.....	213
5.4.5	Synthese von Hydroxylgeschützten Cyclisierungsderivaten.....	223
5.4.6	Synthese von γ -Lactonen mittels oxidativer Spaltungsreaktionen	235
5.4.7	Synthese von Polyolen für NMO-vermittelte Veresterungen.....	244
5.4.8	Synthese von Trichlormethylketonen.....	250
5.4.9	Synthese von acetylierten Diolen und Triolen durch regioselektive NMO- vermittelte Veresterungen	254
5.4.10	Synthese von acetylierten, steroidalen Polyolen durch regioselektive NMO- vermittelte Veresterungen	270
5.4.11	Synthese von derivatisierten Kohlenhydratmonoacetaten durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen.....	275
5.4.12	Synthese von benzylierten Diolen und Triolen durch regioselektive NMO- vermittelte Veresterungen	284
5.4.13	Synthese von benzylierten, steroidalen Polyolen durch regioselektive NMO- vermittelte Veresterungen	301
5.4.14	Synthese von derivatisierten Kohlenhydratmonobenzoaten durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen.....	305
5.4.15	Synthese von anomersich ungeschützten Monosaccharidbenzoaten durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen	316
5.4.16	Synthese von Monoestern durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen in Kombination mit weiteren Trichlormethylketonen	319
6.	Kurzfassung.....	321
7.	Summary	322
8.	Anhang.....	323
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	323
8.2	Gefahrstoffverzeichnis.....	326
9.	Literaturverzeichnis	333

1. Einleitung

1.1 Schutzgruppenchemie in der Totalsynthese

1.1.1 Schutzgruppenchemie

1.1.1.1 Allgemeines und Anforderungen

Totalsynthesen von Natur- und Wirkstoffen setzen prinzipiell gut durchdachte und effiziente Reaktionsplanungen voraus. Neben chemischen Schlüsselschritten wie beispielsweise der Einführung essentieller Funktionsgruppen und wichtiger C-C-Verknüpfungen spielt dabei die Maskierung bereits bestehender, labiler Gruppen im Molekül eine maßgebliche Rolle.^[1] Insbesondere bei der Herstellung komplexer pharmakologischer Wirkstoffe sind aufwändige Reaktionsrouten typisch, bei denen konkrete Schutzgruppenstrategien entscheidend für den Erfolg der Synthese sind.^[1,2]

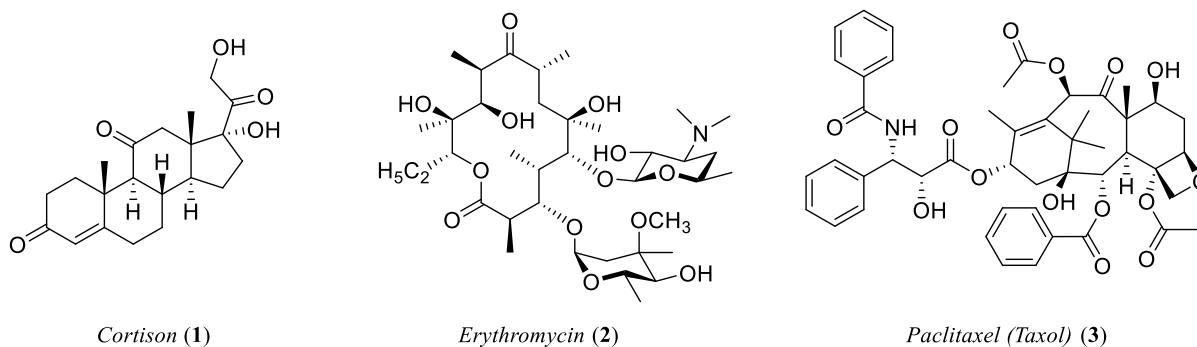


Abb. 1: Beispiele für hochfunktionalisierte pharmakologische Wirkstoffe, bei deren Totalsynthesen auf verschiedene Schutzgruppen zurückgegriffen wurde.^[3–5]

Klassische Beispiele von Zielmolekülen, bei deren Darstellungen zahlreiche Schutzgruppen eingeführt werden mussten, sind die von Woodward et al. entwickelten hochkomplexen Synthesen von Erythromycin (2)^[6–8] und Cobalamin (Vitamin B₁₂).^[9–11] Auch bei den unabhängig voneinander publizierten Totalsynthesen des antitumoralen Wirkstoffs Taxol (3) von Nicolaou et al.^[4] und Holton et al.^[5] aus dem Jahr 1994 wurden eine Reihe von Funktionsgruppen im Laufe der Reaktionen maskiert. Die strukturelle Diversität dieser Moleküle ist zudem ein Indiz dafür, dass Schutzgruppen bei nahezu jeder Totalsynthese zur Anwendung kommen.

Bei der Wahl der Reagenzien, die zur Ausbildung von geeigneten Schutzgruppen im Rahmen einer Synthese in Frage kommen, gelten dabei eine Reihe von Anforderungen:^[2]

1. Die Reaktionen zur Einführung von Schutzgruppen sollten hohe Chemoselektivitäten sowie sehr gute Ausbeuten aufweisen.
2. Die Schutzgruppe sollte unter den Reaktionsbedingungen der folgenden geplanten Syntheseschritte stabil sein.
3. Sie sollte unter Freigabe der ungeschützten Funktionsgruppe in hohen Ausbeuten einfach und selektiv abzuspalten sein.
4. Sie selbst sollte eine möglichst geringe Anzahl an funktionellen Gruppen besitzen, um unerwünschte Nebenreaktionen und komplizierte Analysespektren zu vermeiden.
5. Die eingesetzten Reagenzien sollten möglichst kostengünstig und nicht toxisch sein.
6. Eine gute Atomökonomie sollte gegeben sein.

Aufgrund der Notwendigkeit von Schutzgruppen und der steigenden Nachfrage nach effizienten und „grünen“^[12] Methoden in der organischen Synthesechemie ist der Bedarf nach innovativen Reaktionen zur Maskierung von funktionellen Gruppen nach wie vor hoch.

1.1.1.2 Schutzgruppen für Alkohole

Alkohole stellen eine der wichtigsten und am vielseitigsten verwendbaren Verbindungsklassen dar und sind in der Mehrheit aller Naturstoffe zu finden. Die Hydroxyfunktion ist dabei das essentielle Strukturmerkmal, welche in Stoffklassen wie z.B. Kohlenhydraten (s. **Kapitel 1.1.2**), Makroliden, Steroiden, Alkaloiden, Terpenoiden oder Phenolen vorkommt (s. **Abb. 2**).^[13]

Der Nutzen der Hydroxyfunktion für die Synthesechemie basiert dabei vor allen Dingen auf der einfachen Implementierung von Oxidationen^[14–15] bzw. Reduktionen^[16] und Substitutionen sowie Eliminierungen.

Die Reaktivität von OH-Funktionen wird allerdings bei mehrstufigen Synthesen von polyfunktionalen Verbindungen zum Nachteil, wenn andere im Molekül enthaltenen Funktionsgruppen unter Versuchsbedingungen umgewandelt werden sollen, bei denen auch Alkohole reaktiv sind. Schutzgruppen zur Maskierung von Alkoholen müssen folglich selektiv einzuführen und bei den nachfolgenden Syntheseschritten stabil sein.

Betrachtet man die Reaktivität von Alkoholen, ist diese meist vom pK_s -Wert abhängig, und steigt mit sinkendem Substitutionsgrad (s. **Abb. 3**). Phenole bilden hier eine Ausnahme, da die

Mesomeriestabilisierung der korrespondierenden Base des Phenolations zu einer höheren Acidität ($pK_s = 9.99$) führt.

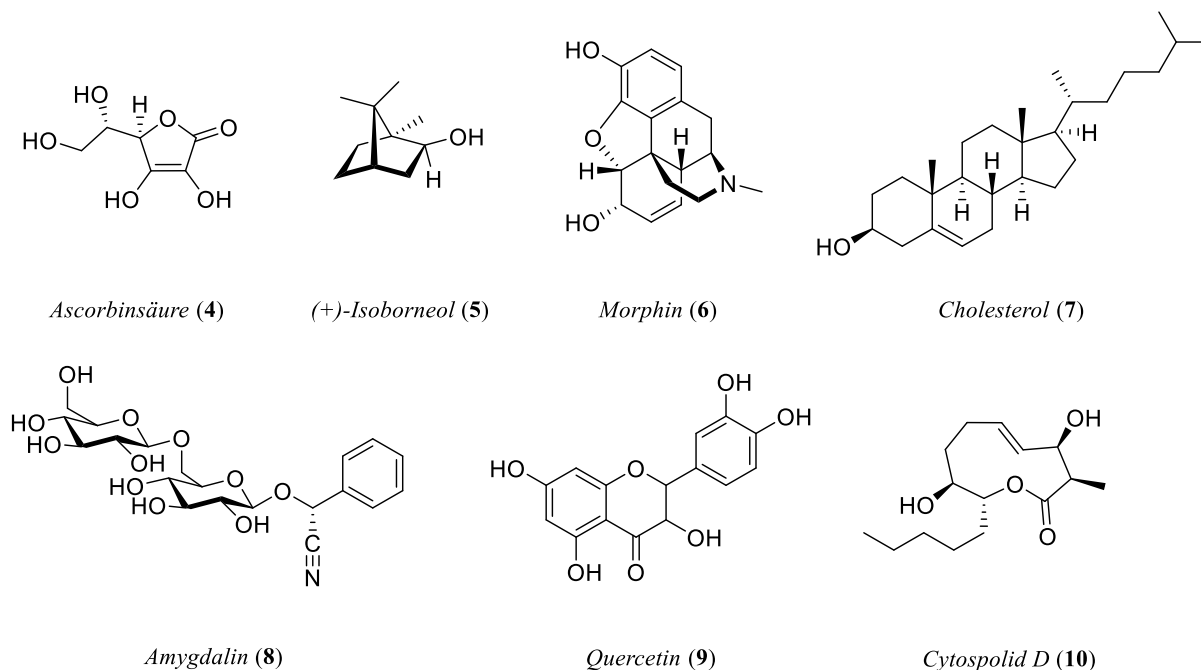


Abb. 2: Vertreter verschiedener Stoffklassen mit jeweils mindestens einer Hydroxyfunktion. *Oben v.l.n.r.:* Vitamine, Terpenoide, Alkaloide, Triterpenoide (Steroide), Kohlenhydrate, Polyphenole, und Makrolide.

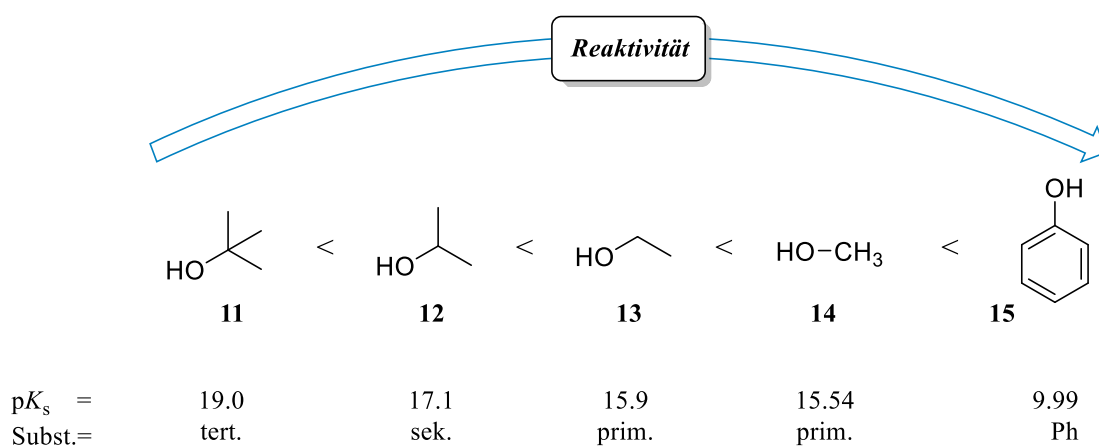
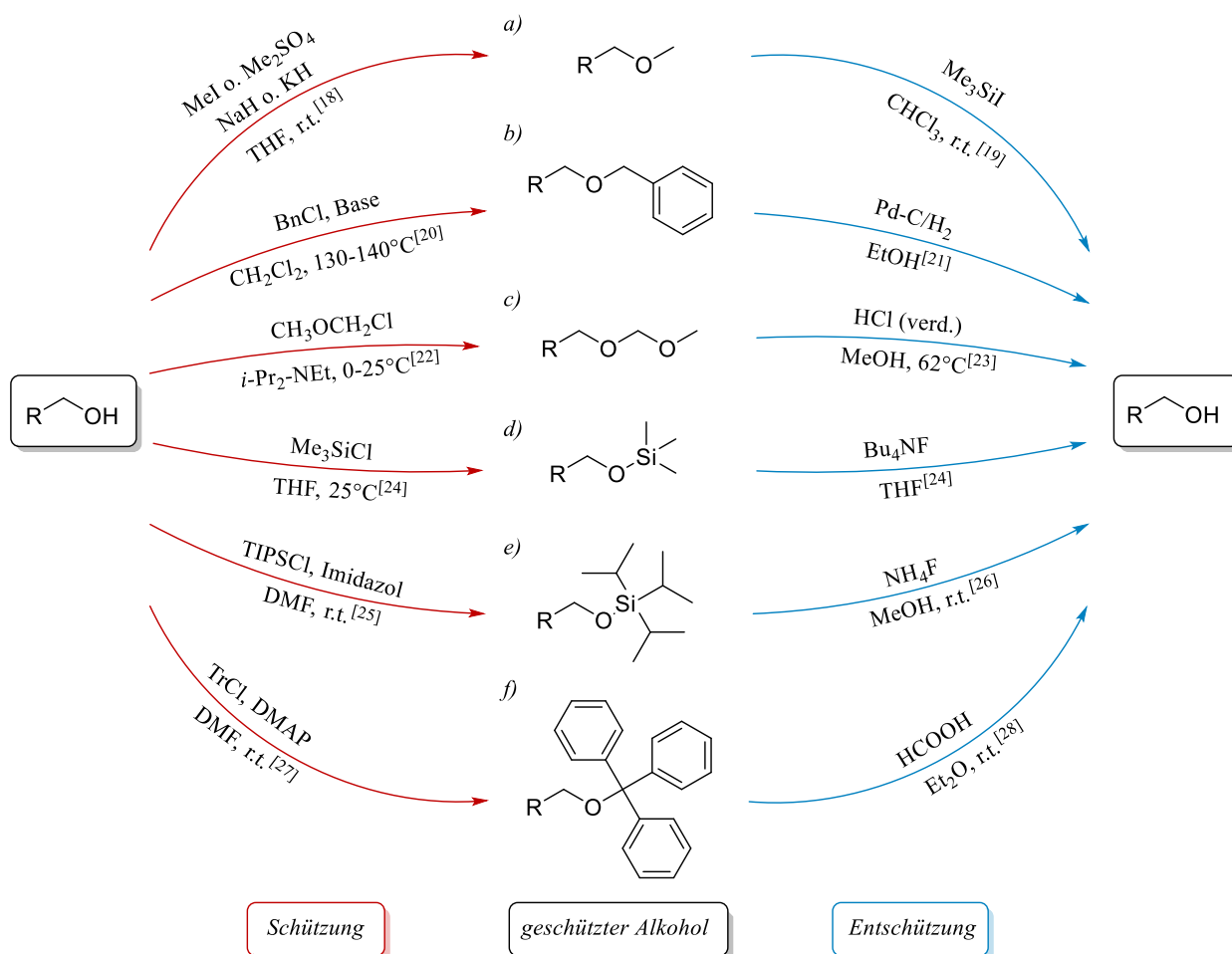


Abb. 3: pK_s -Werte (in H_2O , $25^\circ C$) und korrespondierende Reaktivitäten der Alkohole **11–15** gegenüber Protolyse.^[17]

Die drei wichtigsten und am häufigsten eingeführten Schutzgruppen für OH-Funktionen bilden Ether, Acetale und Carbonsäureester.

Viele Ether sind thermodynamisch stabile Schutzgruppen, welche unter vielen Reaktionsbedingungen intakt bleiben.^[2] Das Spektrum an potenziellen Strukturen reicht dabei vom

einfachsten aber gleichzeitig stabilen Methylether über (substituierte) Benzylether bis hin zu den vielseitig einsetzbaren und umfassend erforschten Silylethern.^[1]



Schema 1: Beispiele für Schützungs-/Entschützungsbedingungen klassischer Ether, welche bei der Abschirmung von Hydroxyfunktionen Anwendung finden. a) Methylether; b) Benzylether; c) Methoxymethylether; d) Trimethylsilylether; e) Triisopropylsilylether; f) Triphenylmethylether (Trityl).^[2]

Acetale finden vor allen Dingen als Schutzgruppen für 1,2- bzw. 1,3-Diole Verwendung und weisen eine hohe Beständigkeit gegenüber Basen und Oxidations- sowie Reduktionsmitteln auf. Sie lassen sich jedoch säurekatalysiert leicht wieder spalten. Aceton findet häufig als acetalbildendes Keton Verwendung und liefert im Allgemeinen gute Ausbeuten bei milden Reaktionsbedingungen.^[2,29]

1.1.1.3 Carbonsäureester als Schutzgruppen für Alkohole

Klassischerweise können Alkohole (und Carbonsäuren) auch mit Esterschutzgruppen versehen werden. Bereits *Fischer* und *Speier* fanden im späten 19. Jh. heraus, dass in Gegenwart von katalytischen Mengen einer *Brønsted*-Säure primäre und sekundäre Alkohole mit Carbonsäuren zu

den jeweiligen Estern kondensieren.^[30] Auch die Umsetzung von Acylhalogeniden oder Anhydriden mit Alkoholen führt zur Veresterung. Die Zugabe einer Base wie Triethylamin beschleunigt durch Deprotonierung des intermediär entstehenden Oxonium-Ions dabei die Reaktion unter zusätzlicher Steigerung der Ausbeuten.^[31] Eine weitere Möglichkeit bietet die Umesterung, bei welcher der Alkoholrest eines Esters durch einen im Überschuss vorliegenden Alkohol oder ein Alkoholat ersetzt wird.

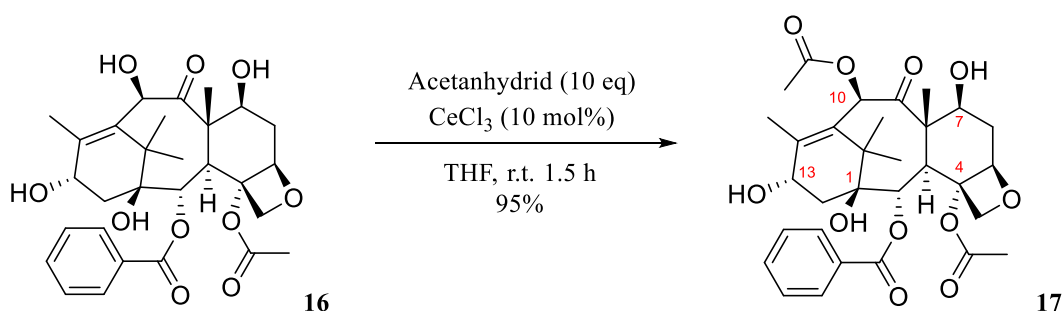
Für die Wahl bestimmter Ester als Schutzgruppen in der organischen Synthese gelten einige chemische Anforderungen, wie Hydrolysebeständigkeit, Selektivitäten oder Verfügbarkeit. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffklasse sind im Folgenden beschrieben.^[2]

a) Acetate

Die Acetylgruppe wird aufgrund ihrer geringen sterischen Anforderung häufig als Schutzgruppe für schwer zugängliche primäre und sekundäre Alkohole genutzt. Für die Acylierung von sekundären Alkoholen ist jedoch normalerweise ein Katalysator notwendig. Basische bzw. saure Reaktionsbedingungen sind in den meisten Fällen erforderlich.^[2]

Peracetylierungen werden mittels überstöchiometrischer Mengen Acetanhydrid (Ac_2O) unter basischer Aktivierung durch Pyridin durchgeführt, und liefern quantitative Ausbeuten bei niedrigen Selektivitäten gegenüber primären und sekundären Alkoholen.^[32]

Schlechte Regioselektivitäten können verbessert werden, wenn unter Zugabe von Lewis-Säuren wie CeCl_3 , ZnCl_2 oder CuCl bei Raumtemperatur gearbeitet wird.^[33]

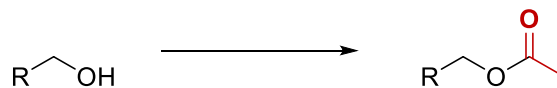


Schema 2: Selektive Acylierung an C-10-Position nach Holton et al..^[33]

$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ wird häufig als acider Katalysator bei Acylierungen von tertiären Alkoholen und Phenolen verwendet und ist resistenter gegenüber Deaktivierungen als andere Lewis-Säuren.^[34] Yamamoto et al. haben darüber hinaus weitere Scandium-Komplexe wie $\text{Sc}(\text{NTf}_2)_3$ entwickelt, die sich auch für die Benzoylierung mit weniger reaktivem Benzoesäureanhydrid eignen.^[35] Weitere bekannte

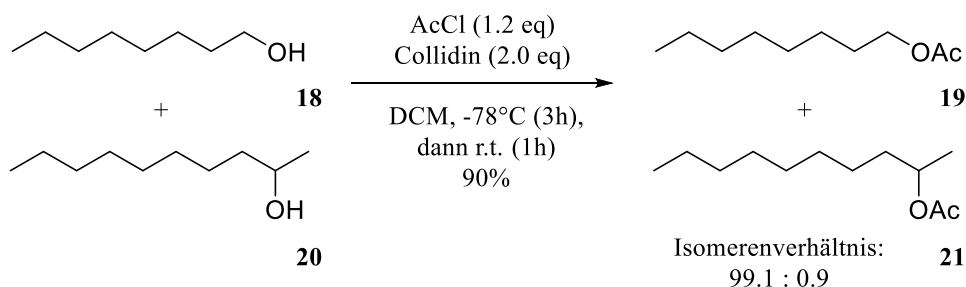
Triflat-basierende Methoden werden z.B. mit $\text{TiCl}_{1-2}(\text{OTf})_{2-3}$ ^[36], $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ^[37] und $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ^[38] durchgeführt.

Tab. 1: Ausgewählte Methoden zur Darstellung von Acetatestern im Sinne der Schutzgruppenchemie.



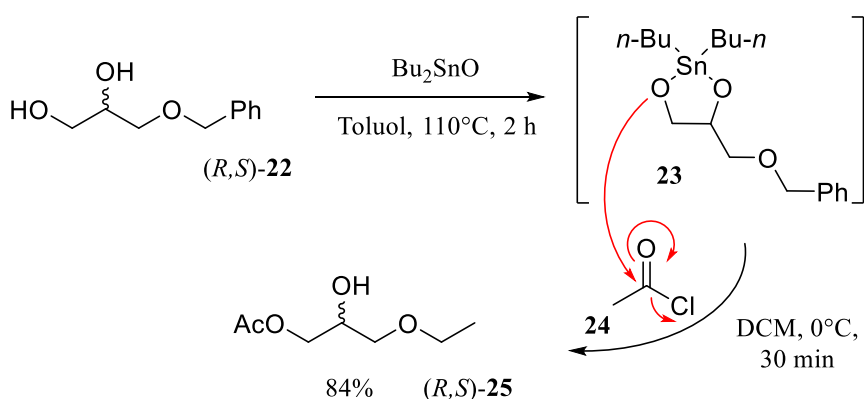
Nr.	Reagenzien	Bedingungen	Anmerkungen	Literatur
1	Ac_2O , Py	r.t., 12 h	Generelle Methode, quantitativ, aber niedrige Chemoselektivitäten	32
2	Ac_2O , CeCl_3	THF, r.t., 5 h	selektiv sekundäre OH-Fkt.	33
3	Ac_2O , Py- Al_2O_3	Mikrowelle, neat	Auch Phenole, Thiole u. Amine	39
4	Acylchlorid, Collidin/ <i>i</i> - Pr_2EtN	DCM, -78°C (3 h) dann r.t. (1 h)	prim. Alkohol bevorzugt	40
5	Ethylacetat, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -silica gel	reflux, EtOAc	Umesterung	41
6	<i>i</i> -Propenylacetat, $\text{Y}_5(\text{O-}i\text{Pr})_{13}\text{O}$	neat o. Benzol, 1-96 h	Umesterung	42
7	1.) Bu_2SnO ; 2.) AcCl	1.) Toluol, 110°C , 2 h; 2.) DCM, 0°C , 30 min	Bildung von zinnorganischen Acetalen als Zwischenstufe	43
8	Ac_2O , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	MeCN, -50°C – r.t., 0.5-5 h	effizienter Katalysator bei Acylierung von tert. OH-Fkt.	34
9	Ac_2O , <i>n</i> - Bu_3P	DCM, reflux	exotherm, kein Erhitzen notwendig	44
10	Anhydride, MgBr_2 - R_3N	DCM, reflux	exotherm, kein Erhitzen notwendig	45

Außer Anhydriden werden auch andere Carbonsäurederivate wie Acylhalogenide bei Acylierungen eingesetzt. Mittels Collidin können zudem gute Regioselektivitäten zugunsten primärer Ester in Anwesenheit von sekundären Alkoholen erzielt werden.^[40]



Schema 3: Selektive Acetylierung von primären Hydroxygruppen in diversen Polyolen nach Yamamoto et al..^[40]

Acylhalogenide können *in situ* auch mit cyclischen Stannat-Acetalen reagieren. Diese werden durch Zugabe von Bu₂SnO zu 1,2-Diolen wie **25** (s. **Schema 4**) gebildet.^[43]



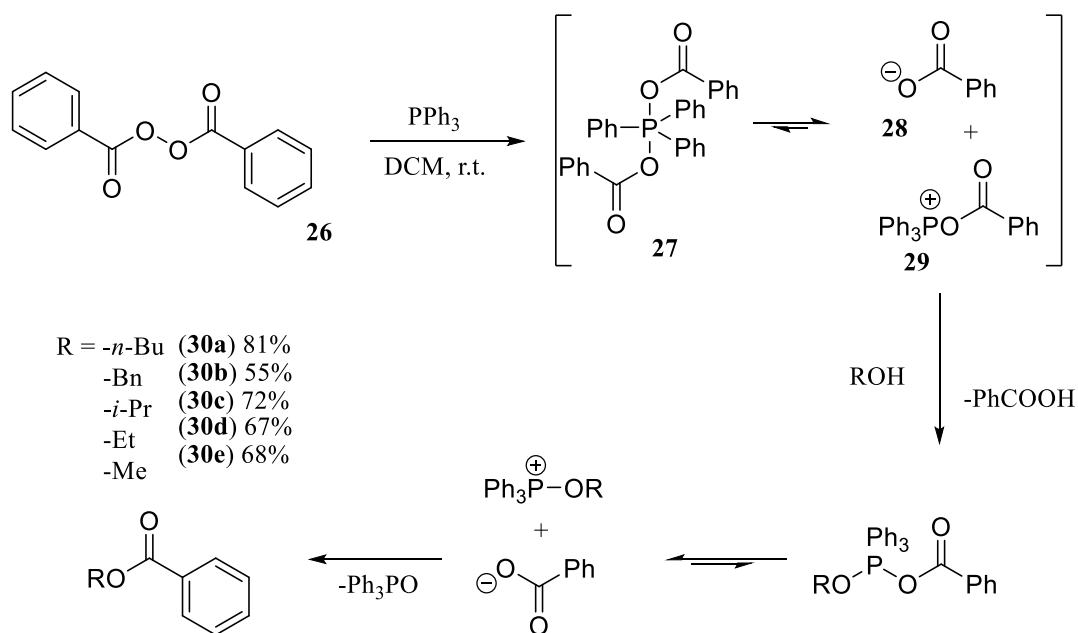
Schema 4: Selektive Acetylierung eines primären Alkohols (**22**) durch nucleophilen Angriff auf ein *in situ* gebildetes Stannat-Acetal (**23**) nach Scolastico et al..^[43]

b) Benzoate

Benzoessäureester stellen eine ähnlich wichtige Schutzgruppe dar und sind gegenüber Säuren und Basen weniger hydrolyseempfindlich als Acetate. Des Weiteren sind Wanderungen von Estergruppen von sekundären zu primären OH-Funktionen seltener als bei den kleineren Acetaten, was vor allen Dingen bei Polyhydroxyverbindungen wie Kohlenhydraten nützlich ist.^[2] Darüber hinaus führt die sterische Hinderung der Benzoatgruppe generell zu höheren Regioselektivitäten bei der Ausbildung von primären Estern, vergleicht man die Reaktion mit dem Einsatz von Ac₂O.^[2] Benzoylchlorid wird in vielen Fällen^[46-49] Benzoessäureanhydrid als Reagenz aufgrund seiner Reaktivität vorgezogen, wobei Ausbeuten und Kinetik durch zusätzliche basische Aktivierung optimiert werden können.^[46-47]

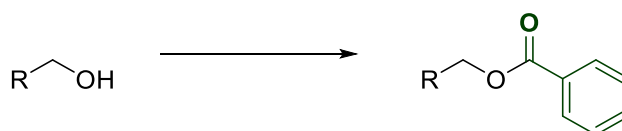
Nahezu neutrale Reaktionsbedingungen können mit dem Einsatz von katalytischen Mengen LiClO_4 (20 mol%) in Verbindung mit BzCl erreicht werden. *Bandgar* et al. konnten hiermit verschiedene benzyliche Alkohole verestern.^[48]

Lewis-Basen wie Ph_3P wurden in Verbindung mit Peroxiden zur chemo- bzw. regioselektiven Benzoylierung von 1,2-Diolen eingesetzt.^[50]



Schema 5: Darstellung von Benzoaten mittels Benzoylperoxid (**26**) und Triphenylphosphin nach *Evans* et al..^[50]

Tab. 2: Ausgewählte Methoden zur Einführung von Benzoat-Schutzgruppen.



Nr.	Reagenzien	Bedingungen	Anmerkungen	Literatur
1	BzCl , Py/TEA	DCM, r.t.	Standardbedingungen	46
2	BzCl , TMEDA	MS ($4\text{\AA}$), DCM, -78°C , 20 min	sekundäre Alkohole u. Phenole	47
3	BzCl , LiClO_4 (kat.)	THF, r.t., 5-10 h	neutrale Rkt-Bedingungen	48
4	BzCN , $n\text{-Bu}_3\text{N}$	MeCN, r.t., 5 min	auch Nucleoside	51

Nr.	Reagenzien	Bedingungen	Anmerkungen	Literatur
5	BzOSO ₂ CF ₃ , Py (bei säurelabilen Substraten)	DCM, -78°C (0.5 h) dann r.t. (1 h)	reagiert auch mit Ketalen, Epoxiden ^[52] und Aldehyden. ^[53] Bei Substraten angewandt, bei denen BzCl ineffizient war ^[54]	55
6	BzOH, Al ₂ O ₃ /MeSO ₃ H	neat	Monoveresterung von Diolen	56
7	N-Benzoylimidazol	CHCl ₃ , reflux, 10 h	-	57, 58
8	BzOOBz, Ph ₃ P	DCM, r.t., 1 h	Chemo- bzw. Stereoselektiv	59

c) Pivalate

Die Ester der Pivalinsäure besitzen eine höhere Stabilität gegenüber alkalischer Hydrolyse als die analogen Acetate, werden aber durch starke Basen wie *tert*-Butoxid leicht abgespalten.^[2]

Pivaloylchlorid liefert in Verbindung mit basischer Aktivierung durch Pyridin^[60] oder DIPEA^[61] sehr gute Ausbeuten mit hohen Präferenzen zur Ausbildung von primären Pivalaten bei Anwesenheit von sekundären OH-Gruppen.^[2]

Vanadyltriflate wie VO(OTf)₂ fungieren in Anlehnung an Sc(OTf)₃ (s. **Tab. 1**, Eintrag 8) ebenfalls als Lewis-Säure-Katalysatoren. Es konnten eine Reihe sterisch anspruchsvoller Polyole inklusive eines Disaccharids mit nur 1 mol% des Katalysators in ausgezeichneten Ausbeuten peracetyliert bzw. -pivaloyliert werden. Tertiäre Alkohole blieben dabei unreaktiv.^[62] Auch ist die Methode geeignet, um Amine und Thiole zu den jeweiligen Amiden und Thioestern umzuwandeln.^[62]

d) Hydrolyse von Estern

Die Abspaltung von Esterschutzgruppen kann in Gegenwart unterschiedlicher Reagenzien unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden. Die meisten Carbonsäureester sind im schwach sauren bis schwach alkalischen pH-Bereich stabil. Erst bei einem pH-Wert < 1 und Temperaturen über 100°C ist eine vollständige Hydrolyse von Acetaten, Benzoaten und Pivalaten möglich. Im pH-neutralen Bereich werden Ester erst bei über 350°C thermolytisch gespalten. Wesentlich substratschonender ist dagegen die Hydrolyse von Acetaten und Pivalaten unter Zugabe von starken Basen oder Nucleophilen wie Natriummethanolat. Die meisten Ester vereint eine hohe Stabilität gegenüber gängigen Oxidationsmitteln wie Chrom(VI)-reagenzien, KMnO₄ oder O₂ bzw. milden Reduktionsmitteln wie NaBH₄ und B₂H₆. Nur mit stärker reaktiven Reagenzien wie LiAlH₄ können

Ester direkt zu den Alkoholen reduziert werden. Eine Reduktion durch Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung mit H_2 ist zumindest bei den drei genannten Estern nicht möglich.

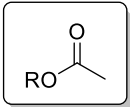
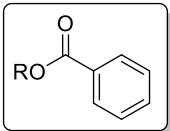
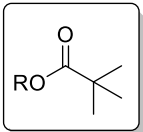
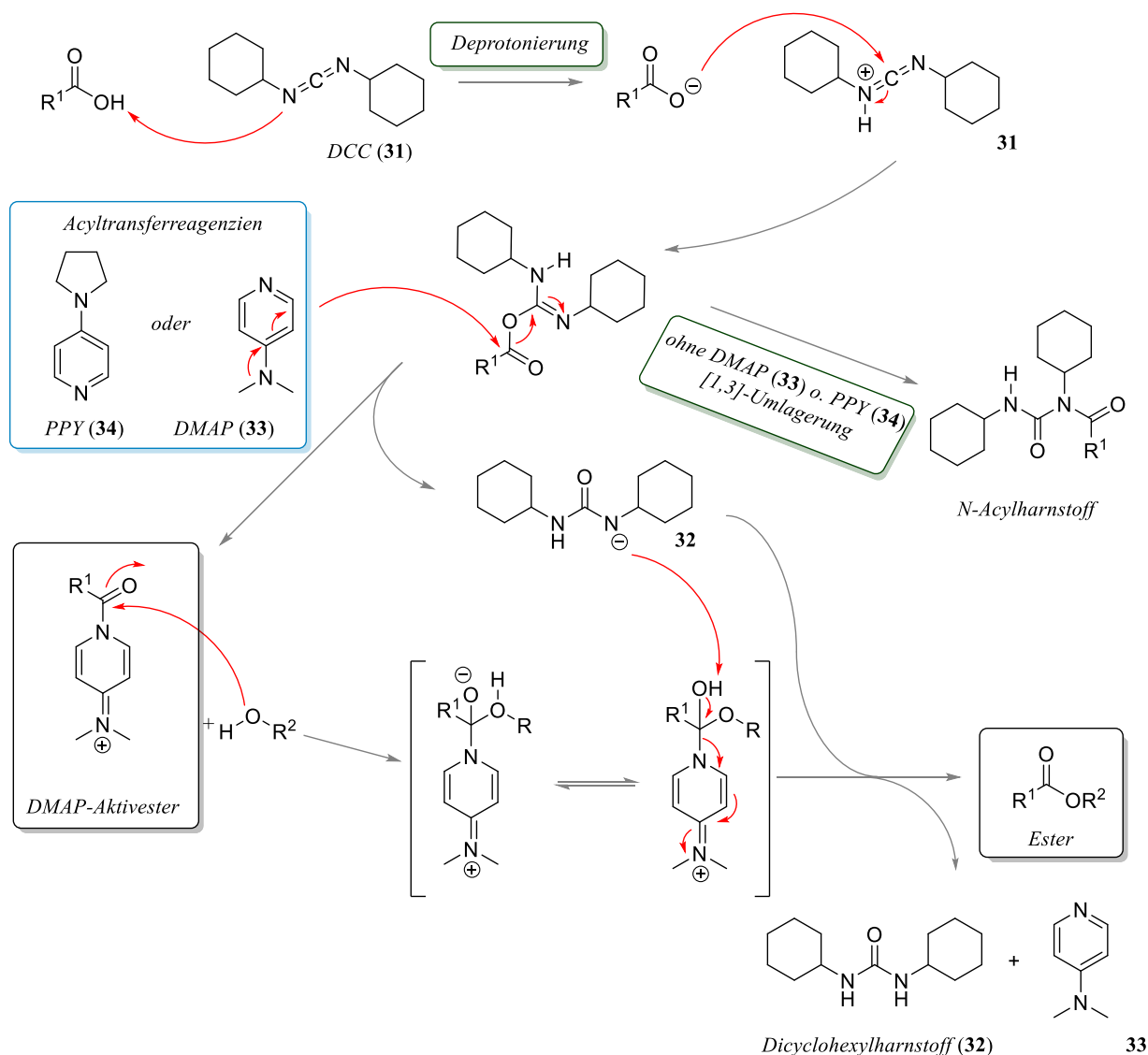
Labilität/Reaktivität der Schutzgruppe			
	hoch	mittel	niedrig
Acetate 	1.) pH < 1, 100°C; pH > 10 2.) NaH*, <i>t</i> -BuOK, LDA, NaNH ₂ * 3.) NaOMe, Enolat, NaCN (pH=12) 4.) RLi, RMgX 5.) - 6.) >350°C 7.) Na/NH ₃ 8.) LiAlH ₄ , <i>t</i> -Bu ₂ AlH 9.) - 10.) -	1.) pH < 1; pH = 8.5-10 2.) - 3.) NH ₃ , RNH ₂ 4.) - 5.) - 6.) 250°C 7.) - 8.) Li- <i>s</i> -Bu ₃ BH 9.) - 10.) -	1.) pH = 1 - 8.5 2.) Py, R ₃ N 3.) RS ⁻ , N ₃ ⁻ , SCN ⁻ , AcO ⁻ , X ⁻ 4.) Organozink, Wittig-Ylide 5.) H ₂ /Cat. 6.) < 250°C 7.) Al(Hg), HSO ₃ , H ₂ S, SnCl ₂ /Py 8.) B ₂ H ₆ (0°C), NaBH ₄ 9.) O ₂ , CrO ₃ /Py, MnO ₂ /DCM 10.) HBr-In, NBS/CCl ₄
Benzoate 	1.) pH < 1, 100°C; pH > 12 2.) NaNH ₂ 3.) - 4.) RLi, RMgX 5.) - 6.) >350°C 7.) Na/NH ₃ 8.) LiAlH ₄ , <i>t</i> -Bu ₂ AlH 9.) - 10.) -	1.) pH < 1; pH = 10 - 12 2.) - 3.) NaOMe, Enolat, NH ₃ , RNH ₂ 4.) - 5.) - 6.) 250°C 7.) - 8.) - 9.) - 10.) -	1.) pH = 1 - 10 2.) NaH, <i>t</i> -BuOK, LDA, Py, R ₃ N 3.) RS ⁻ , N ₃ ⁻ , SCN ⁻ , AcO ⁻ , X ⁻ 4.) Organozink, Wittig-Ylide 5.) H ₂ /Cat. 6.) < 250°C 7.) Al(Hg), HSO ₃ , H ₂ S, SnCl ₂ /Py 8.) B ₂ H ₆ (0°C), NaBH ₄ , Li- <i>s</i> -Bu ₃ BH 9.) O ₂ , CrO ₃ /Py, MnO ₂ /DCM 10.) HBr-In, NBS/CCl ₄
Pivalate 	1.) pH < 1, 100°C; pH > 12, 150°C 2.) <i>t</i> -BuOK 3.) NH ₃ , RNH ₂ 4.) RLi 5.) - 6.) >350°C 7.) Na/NH ₃ 8.) LiAlH ₄ 9.) - 10.) -	1.) pH < 1; pH = >12 2.) NaNH ₂ 3.) NaOMe, Enolat 4.) RMgX 5.) - 6.) 250°C 7.) - 8.) - 9.) - 10.) -	1.) pH = 1 - 12 2.) NaH, LDA, Py, R ₃ N 3.) RS ⁻ , N ₃ ⁻ , SCN ⁻ , AcO ⁻ , X ⁻ 4.) Organozink, Wittig-Ylide 5.) H ₂ /Cat. 6.) < 250°C 7.) Al(Hg), HSO ₃ , H ₂ S, SnCl ₂ /Py 8.) B ₂ H ₆ (0°C), NaBH ₄ , <i>t</i> -Bu ₂ AlH, Li- <i>s</i> -Bu ₃ BH 9.) O ₂ , CrO ₃ /Py, MnO ₂ /DCM 10.) HBr-In, NBS/CCl ₄

Abb. 4: Übersicht über die Stabilität von Acetaten, Benzoaten und Pivalaten. Versuchsbedingungen nach Kategorien: **1.)** Wässrig; **2.)** Basisch; **3.)** Nucleophile; **4.)** Organometallisch; **5.)** Katalytische Reduktion; **6.)** Thermisch; **7.)** SET; **8.)** Hydridische Reduktion; **9.)** Oxidativ; **10.)** Freie Rad. Rxn.; *unter den Reaktionsbedingungen reaktiv bei Ausbildung neuer Funktionsgruppen.

1.1.1.4 Anwendungen von Acyltransferreagenzien

Die beiden Chemiker *F. Zetzsche* und *A. Fredrich* fanden bereits 1939 heraus, dass die Veresterung von Carbonsäuren und Alkoholen mit Carbodiimiden wie DCC (**31**) bereits unter milden Bedingungen stattfindet.^[63] Die hierbei intermediär entstehenden *O*-Acyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoffe, welche in ihrer Reaktivität in etwa den Säureanhydriden entsprechen und formal auch Aktivester genannt werden, können anschließend durch die Zugabe von Aminen^[64] oder Alkoholen zu den jeweiligen Carbonsäurederivaten unter Abspaltung von Dicyclohexylharnstoff (**32**) umgesetzt werden.

Während jedoch gute Nucleophile wie Amine eine ausreichende Reaktionsgeschwindigkeit zur Amidbildung gewährleisten, können bei Verwendung der weniger nucleophilen Alkohole die *O*-Acylisoharnstoffe als Nebenreaktion auch unter [1,3]-Umlagerungen reagieren, wobei irreversibel thermodynamisch stabilere *N*-Acylharnstoffe entstehen.^[65]



Schema 6: Mechanismus der Steglich-Veresterung mit DCC (31) und DMAP (33) oder PPY (34).^[66,67]

Um die Reaktionsgeschwindigkeit für die Bildung des Esters zu erhöhen, fanden Steglich et al. heraus, dass mittels Zugabe des nucleophilen Katalysators 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP, 33) der intermediäre *O*-Acylisoharnstoff in einen weiteren Aktivester überführt werden kann. Die Acylierung mit dem Alkohol kann somit ohne dem Auftreten von Nebenreaktionen in sehr guten Ausbeuten sowie Reaktionszeiten auch bei sterisch anspruchsvollen Substraten stattfinden.^[66] DMAP (33) war zu dem Zeitpunkt bereits als hocheffizienter Acylierungskatalysator (10^4 mal

wirksamer als Pyridin^[67]) bekannt.^[66] Zudem wurde ein ähnliches Acylierungspotenzial auch bei 4-Pyrrolidinopyridin (PPY, **34**) festgestellt.^[67]

Die Methode ist auch auf substituierte Phenole^[68] und Substrate mit säurelabiler Acetalfunktion^[69] anwendbar. Des Weiteren findet DMAP in analogen Lactonisierungen wie z.B. nach *Yamaguchi* et al.^[70] Verwendung (siehe auch **Kapitel 1.2.2.2**).

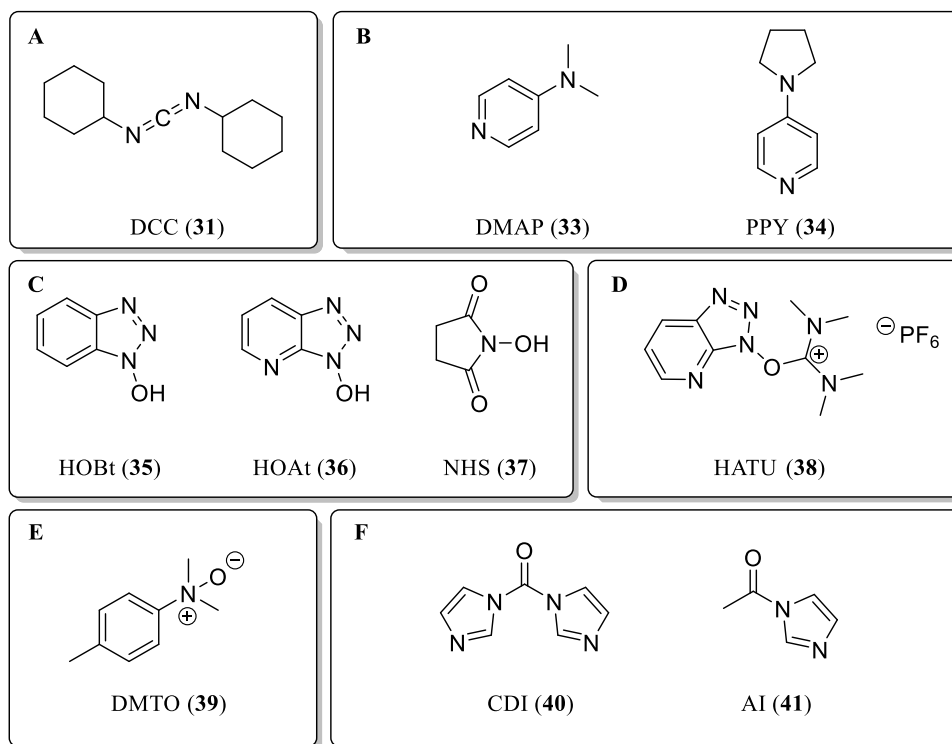
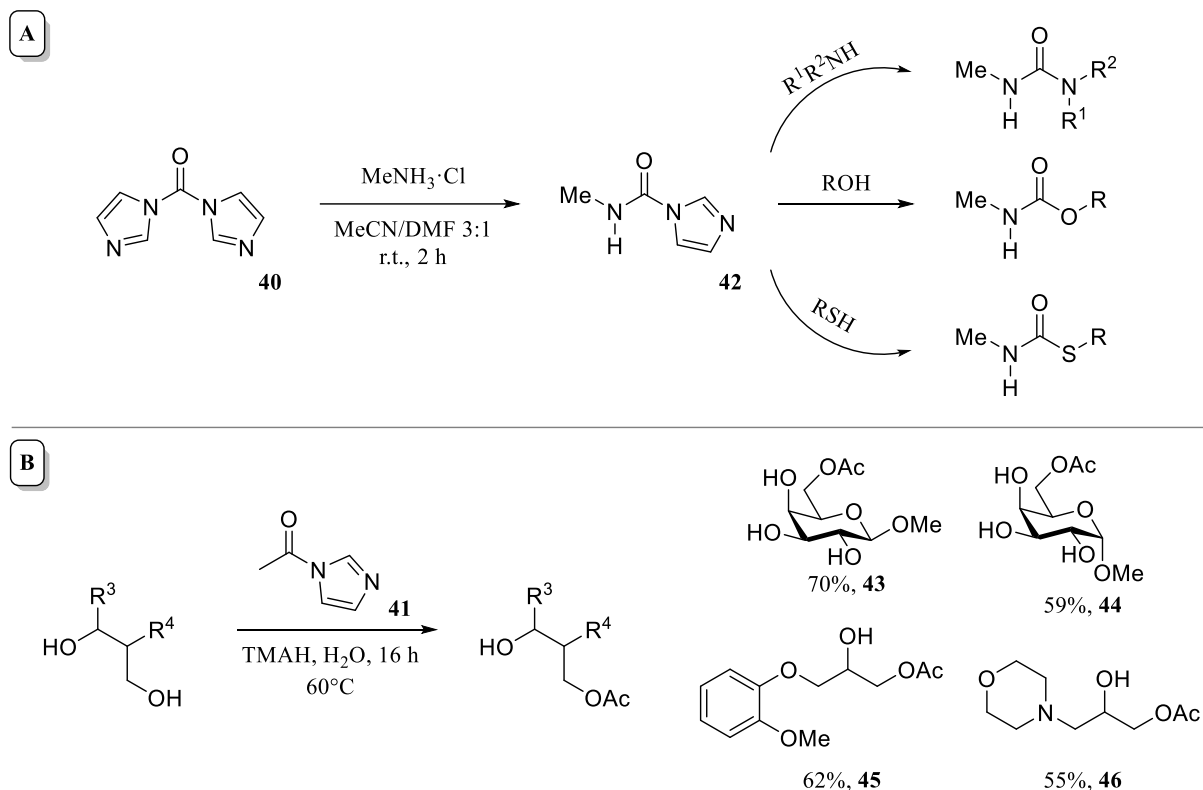


Abb. 5: Acyltransferreagenzien; **A**) Carbodiimide: *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, **31**); **B**) *Steglich*-Katalysatoren: 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP, **33**), 4-Pyrrolidinopyridin (PPY, **34**); **C**) Durch Base aktivierbar: 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt, **35**), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt, **36**), *N*-Hydroxysuccinimid (NHS, **37**); **D**) Ohne basische Aktivierung: *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HATU, **38**); **E**) *N*-Oxide: *N,N*-Dimethyltoluidin-*N*-Oxid (DMTO, **39**); **F**) 1,1-Carbonyldiimidazol (CDI, **40**), 1-Acetylimidazol (AI, **41**).

1-Hydroxybenzotriazol (HOBt, **35**), was vor allen Dingen in der Peptidsynthese^[71] in analoger Weise zur *Steglich*-Methode Verwendung findet, um von *O*-Acylisoharnstoffen ausgehend Aktivester zu bilden, wird auch bei *O*-Acylierungen eingesetzt. Alternativ können auch 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt, **36**)^[71,72], *N*-Hydroxysuccinimid (NHS, **37**)^[73] oder HATU (**38**)^[74] verwendet werden. Zur Aktivierung der Verbindungen **35–37** als Acyltransferreagenzien muss dabei zunächst die Zugabe von Pyridin oder Et₃N vorausgehen.

Ohne basische Aktivierung können auch bestimmte *N*-Oxide wie z.B. *N,N*-Dimethyltoluidin-*N*-oxid (DMTO, **39**) als Transferreagenzien verwendet werden.^[75]

2014 berichteten *Batey et al.* von der Möglichkeit, mittels *N*-Methylcarbamoylimidazol (**42**) verschiedene Ester, Amide und Thioester darzustellen. **42** wurde dabei durch Amidierung aus 1,1-Carbonyldiimidazol (CDI, **40**) mit MeNH_3Cl dargestellt und fungiert als Acyltransferreagenz.^[76]



Schema 7: Methoden zur Acylierung nach **A)** *Batey et al.*^[76] und **B)** *Lu et al.*^[77]

Eine Modifikation der Reaktion basiert auf dem Einsatz von 1-Acetylimidazol (AI, **41**) und kann auch in polaren und nachhaltigen Lösungsmitteln wie Wasser durchgeführt werden.^[77] Mit dieser Methode konnten auch einige schwierige Polyole wie Methylglycoside in zufriedenstellenden Ausbeuten dargestellt werden.

1.1.2 Hydroxyfunktionen als Struktur motive in Natur- und Wirkstoffen

1.1.2.1 Natur- und Wirkstoffe mit multiplen Hydroxyfunktionen

Die Anwendung von Veresterungen zur Maskierung von OH-Funktionen in Polyhydroxyverbindungen erfordert in Anbetracht der Regioselektivitäten ein besonderes Fingerspitzengefühl. Neben der Wahl der Reagenzien und Versuchsbedingungen hängt eine regioselektive Schützung

von den Reaktivitätsunterschieden der enthaltenen OH-Funktionen ab. Als klassisches Beispiel für Polyole, deren Schutzgruppenchemie und -strategien komplette Fachbücher füllen, müssen seit jeher die Kohlenhydrate genannt werden.

1.1.2.2 Kohlenhydrate - Allgemeines und ihre Bedeutung für die Chemie

Kohlenhydrate (Mono-, Oligo- und Polysaccharide), welche strukturell Polyhydroxyaldehyden bzw. -ketonen mit der allgemeinen Strukturformel $[C_x(H_2O)_y]_z$ entsprechen, machen ca. 75% (oder umgerechnet ca. 200 Mrd. Tonnen) der gesamten erneuerbaren Biomasse des Planeten aus.^[78,79] Biochemisch entstehen Zucker dabei mittels Photosynthese unter anderem in Form von D-Glucose, welche über mehrere hundert β -1,4-glycosidische Bindungen kombiniert das Polysaccharid Cellulose bildet (s. **Abb. 6**). Die Glycosylierung, welche im Fall des Aufbaus der Cellulose durch das Enzym Cellulose-Synthase in den Plasmamembranen der Pflanzen stattfindet, bildet die Grundlage der Verknüpfungen von Monosacchariden zu komplexeren Oligo- bzw. Polysacchariden. Neben anderen Kohlenhydraten wie Pektinen und Hemicellulose ist Cellulose dabei für das Pflanzenwachstum in Form des Aufbaus der Zellwände und anderer Zellstrukturen hauptverantwortlich.^[80]

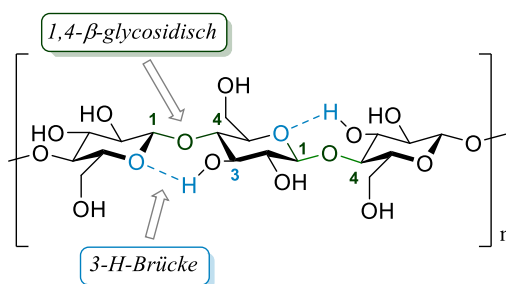


Abb. 6: Trimereinheit der Cellulose mit 1,4- β -verknüpften glycosidischen Bindungen zwischen β -D-Glucopyranosid-Molekülen, sowie strukturformenden Wasserstoffbrückenbindungen.

Im Laufe der letzten beiden Jahrhunderte haben sich für die chemische Industrie bereits unzählige Verwendungszwecke für Kohlenhydrate etabliert. So ist Cellulose bspw. der wichtigste natürliche Rohstoff bei der Papier- und Faserherstellung und Ausgangsmaterial in der Textilindustrie.^[81]

Den vielleicht größten Nutzen für den Menschen (neben dem seit jüngerer Vergangenheit stark expandierenden Bereich der Glycobiologie) bieten Kohlenhydrate jedoch für die Lebensmittelindustrie, wo sie neben Proteinen und Lipiden einen der drei Makronährstoffe darstellen. Einfachere Disaccharide wie Saccharose können dabei vom Menschen durch das Enzym Saccharase in die weiter metabolisierbaren Monosaccharide D-Glucose und D-Fructose gespalten werden, während

Polysaccharide wie Cellulose, für die der menschliche Verdauungstrakt keine Glycosidase zum biologischen Abbau besitzt, als unverdaute Ballaststoffe aus dem Körper ausgeschieden werden.^[80]

1.1.2.3 Glycoproteine und Blutgruppen

Im Proteom der meisten Lebewesen stellen die Kohlenhydrate eine maßgeblich am strukturellen Aufbau beteiligte Stoffklasse dar. Circa 50% aller Proteine beinhalten kovalent an bestimmte Aminosäuren gebundene Kohlenhydratgruppen, welche in Gänze als Glycoproteine kategorisiert werden. Die Verknüpfung erfolgt auch hier über eine *N*- beziehungsweise *O*-glycosidische Bindung wie sie in **Abbildung 7** dargestellt ist.

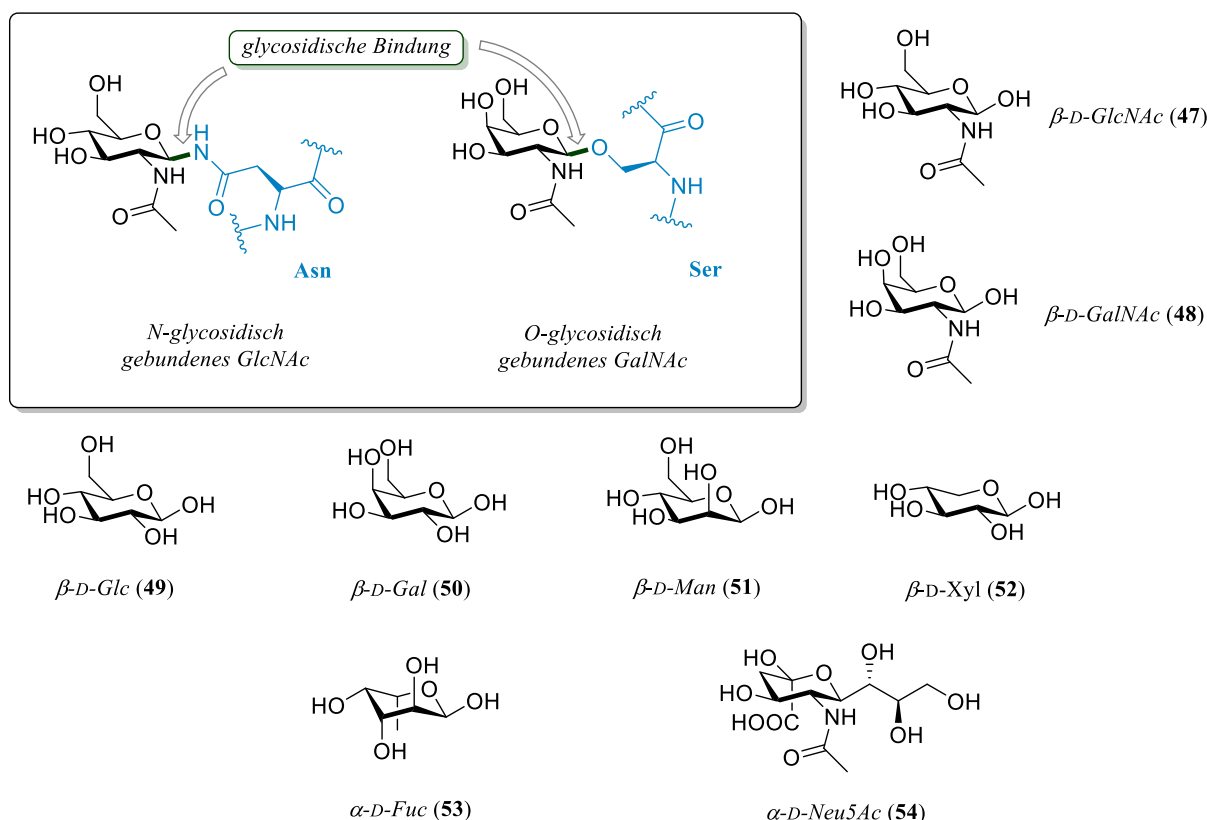


Abb. 7: Oben links: *N*-glycosidische Bindung zwischen *N*-Acetylglucosamin und L-Asparagin (innerhalb einer Aminosäuresequenz) und *O*-glycosidische Bindung zwischen *N*-Acetylgalactosamin und L-Serin; oben rechts und unten: Die in Glycoproteinen hauptsächlich vorkommenden acht Monosaccharide (47–54).

Der Aufbau der glycosidisch verknüpften Oligosaccharide wird dabei konkret von acht Monosacchariden bestimmt. Sämtliche *N*-glycosidisch an Proteine verknüpften Glycane besitzen darüber hinaus einen fixen Pentasaccharid-Kern, welcher aus zwei β -D-*N*-Acetylglucosamin- und drei β -D-Mannosemolekülen besteht (s. **Abb. 8**).

Im Gegensatz zur Genomik und Proteomik stellt die Glycomik einen noch vergleichsweise neuen Teilbereich der Naturwissenschaften dar.^[82] War das Forschungsinteresse für Kohlenhydrate früher fast ausschließlich auf ihre Rolle als Brennstoffe bei energetischen Prozessen und als wichtige Strukturaufbauelemente beschränkt, erfährt die Untersuchung tiefgreifender molekularer und mechanistischer Abläufe auf zellulärer Ebene seit dem Ende der 1980er Jahre einen konjunkturellen Aufstieg.^[82]

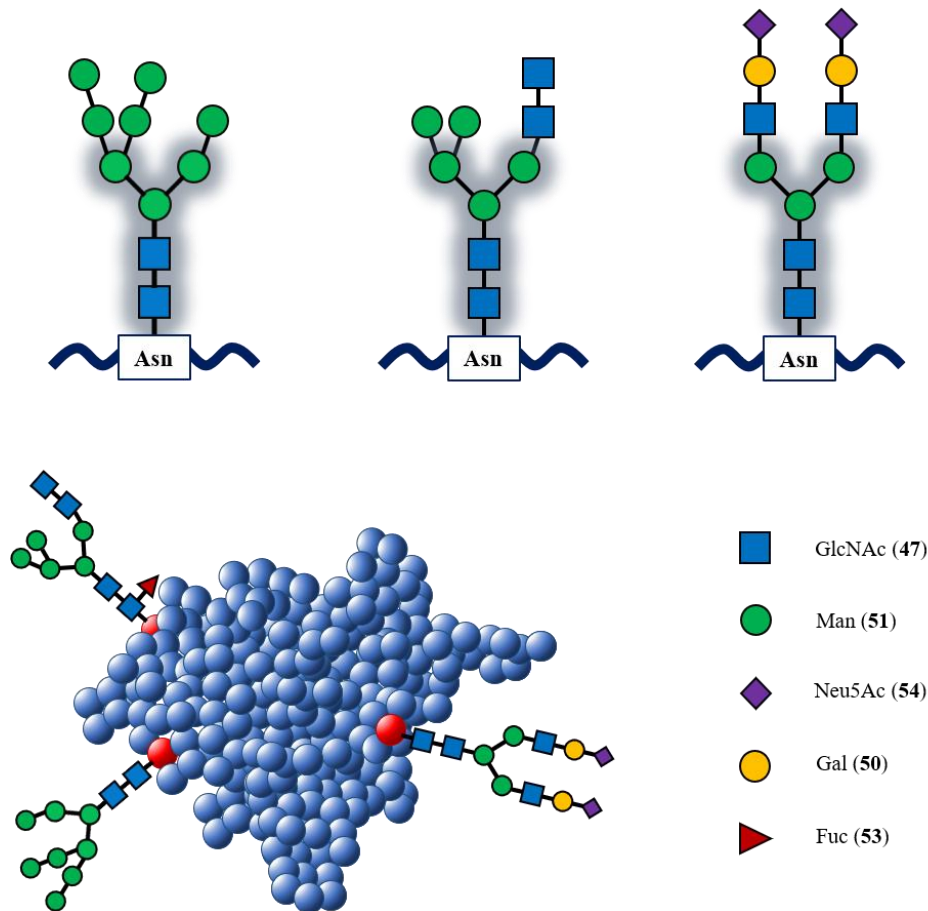


Abb. 8: Oben: Schematische Darstellung von drei Klassen N-Glycanen. GlcNAc ist dabei stets glycosidisch an L-Asparagin gebunden. Charakteristisch ist zudem der Pentasaccharid-Kern bestehend aus zwei GlcNAc- und drei Mannosemolekülen (grau hinterlegt). Unten: Schematische Darstellung eines Glycoproteins mit drei Glycanresten.

Die Glycobiologie hat sich daraufhin zu einer wissenschaftlichen Disziplin entwickelt, bei der Zellhaftungs- und kommunikationsprozesse im Vordergrund stehen.

Neben den an der Glycokalyx gebundenen Glycoproteinen^[82] spielen bei der Erkennung und Interaktion zwischen Zellen sowie bei Signaltransduktionen auch die saccharidhaltigen Blutgruppen eine außerordentliche Rolle.^[80,82] Je nach Gruppe bezogen auf das AB0-System kommen variierende glycosidisch verknüpfte Di- bzw. Trisaccharide (Antigene) vor, die als

terminale Strukturen von Glykolipiden, Glykoproteinen und Oligosacchariden auf der Oberfläche der Erythrozyten gebunden sind.

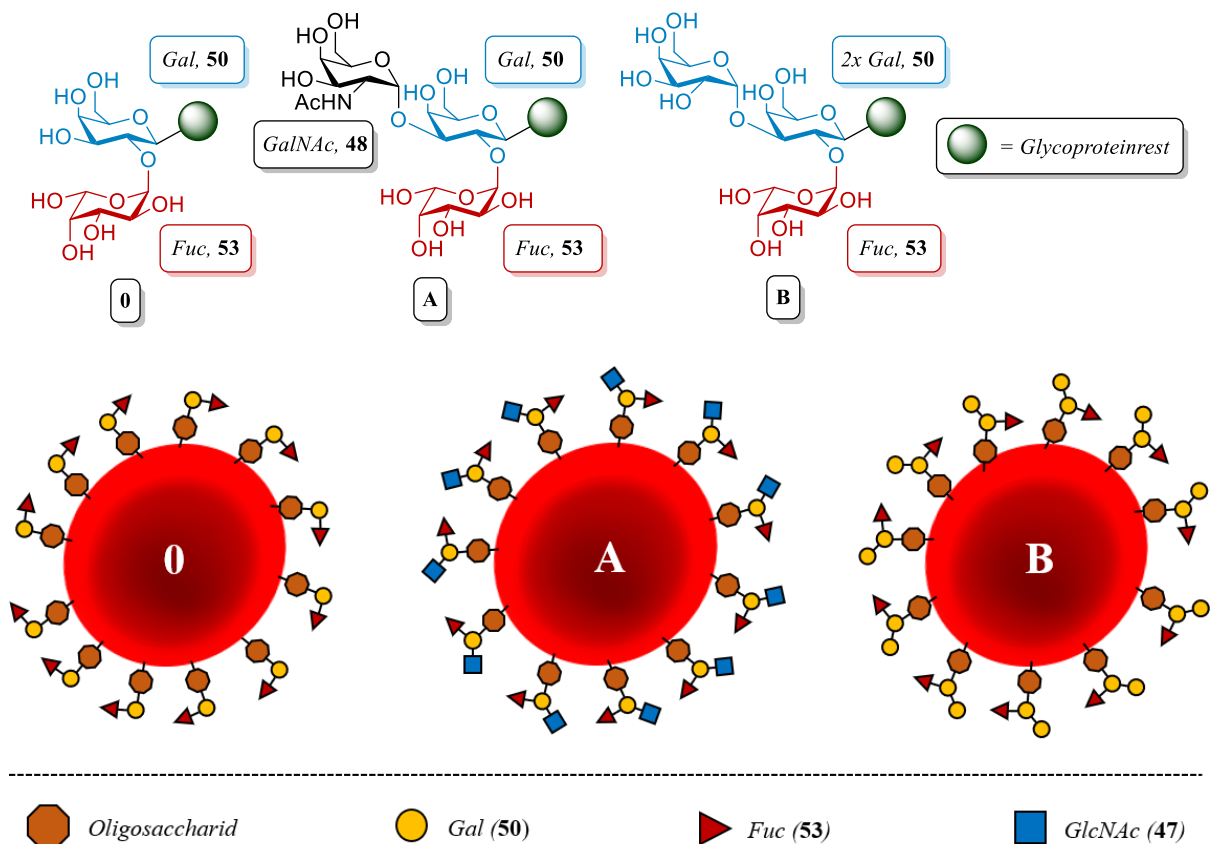


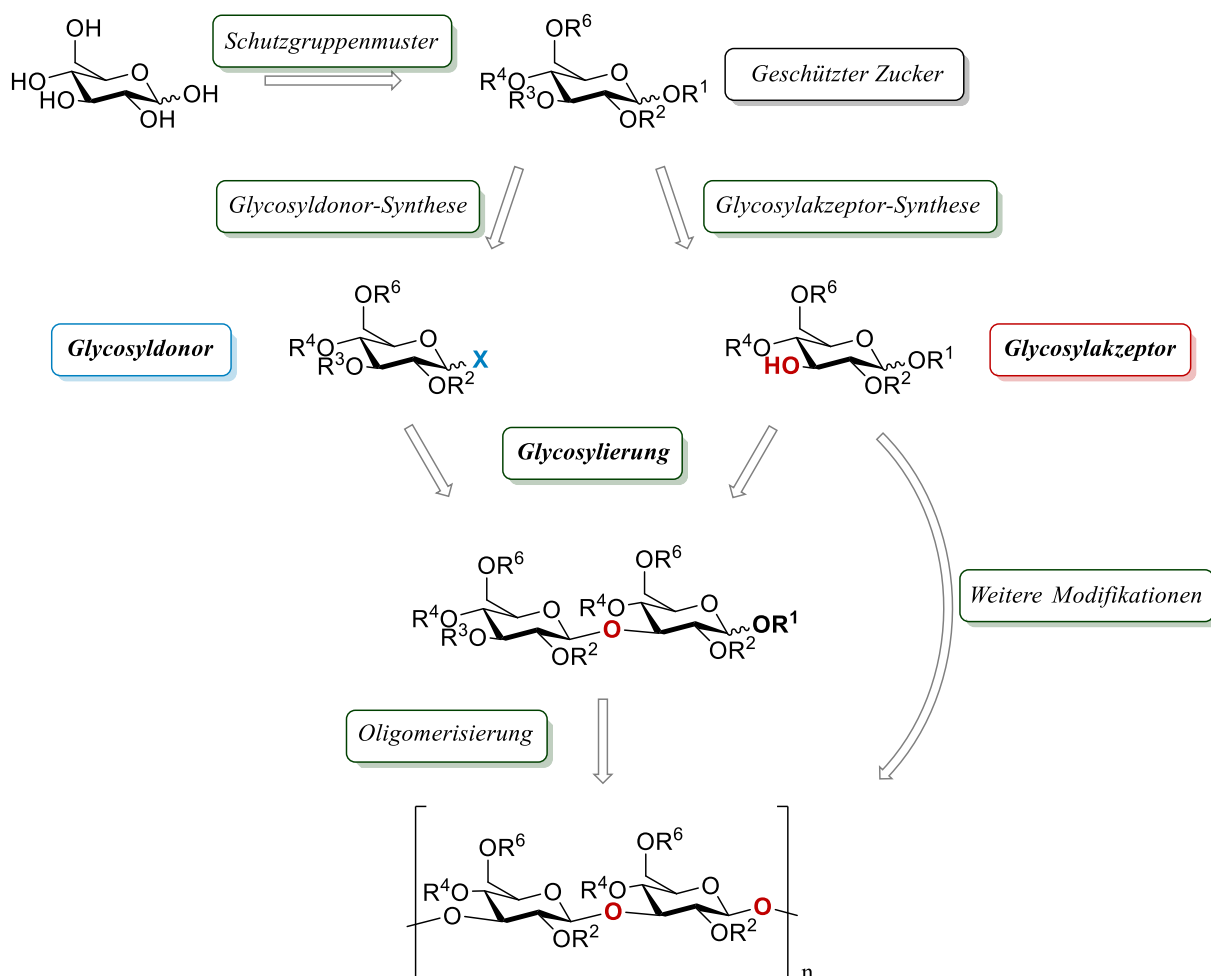
Abb. 9: Oben: Saccharidreste, die als Terminus an Glycoproteine gebunden, welche in den Blutgruppen des AB0-Systems vorkommen. Unten: Schematischer Aufbau der Oberfläche eines Erythrozyts.

Diese bestehen bei der Blutgruppe 0 aus einer endständigen β -D-Galactopyranose (50) und einer α -1,2-O-glycosylierten L-Fucose (53). Gruppe A und B beinhalten zusätzlich je eine α -1,4-O-glycosidisch verknüpfte D-Galactose (50) oder N-Acetylgalactosamin (48) (s. Abb. 9).

1.1.2.4 Glycosylierungen im Labormaßstab

Ohne die Verknüpfungen von Sacchariden mittels glycosidischer Bindungen wären die meisten biologischen Kohlenhydratprozesse undenkbar. Während Glycosylierungen in der Natur enzymatisch durch Glycosyltransferasen stattfinden, müssen im Labor für einen generellen, substratspezifischen Ansatz andere Mittel und Wege gefunden werden. Vereinfacht ausgedrückt, ist eine Glycosidsynthese die Verknüpfung eines anomeren Glycosyldonors und eines Akzeptormoleküls.

Im Normalfall handelt es sich bei dem Donor um einen Zucker mit einem elektrophilen Zentrum in 1-OH-Position, während der Akzeptor eine aktivierte OH-Funktion als nucleophiles Zentrum besitzt. Um die Ausbeuten und Chemoselektivitäten zu optimieren, ist daher eine vollständige Schützung aller nicht beteiligten Hydroxyfunktionen essentiell.^[83]



Schema 8: Schematische Glycosid-Synthese ausgehend von Monosacchariden nach Schmidt et al..^[83]

Es gelten einige Anforderungen an eine effiziente Glycosylierung^[83]:

1. Die Reagenzien zur Darstellung von Glycosyldonoren sollten möglichst im katalytischen Maßstab verwendet werden.
2. Ein Upscaling ist prinzipiell möglich.
3. Hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten sind gewährleistet.

1.1.2.5 Schutzgruppenstrategien in der Kohlenhydratchemie

Neben der Darstellung von geeigneten Glycosyldonoren ist die Synthese von -akzeptoren vor dem Hintergrund der Stereokontrolle bei Glycosylierungen von ähnlich großer Bedeutung. Bei einem optimalen Akzeptor sind alle Hydroxyfunktionen außer der zu glycosylierenden Funktion deaktiviert, das heißt mit einer Schutzgruppe maskiert.^[83]

Anhand von spektralphotometrischen Messungen an den verschiedenen substituierten bzw. methylgeschützten Gluco-, Manno- und Galactopyranosiden **55–74** wurde herausgefunden, dass die pK_s -Werte und somit die Reaktivitäten der Hydroxyfunktionen von Faktoren wie der Anzahl der OH-Gruppen, der unmittelbaren Nachbarschaft von diesen sowie der Stereochemie vom anomeren Zentrum abhängig sind. Außerdem beeinflusst die Fähigkeit von Diolen und Triolen, intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen bilden zu können, die Acidität zusätzlich.^[84]

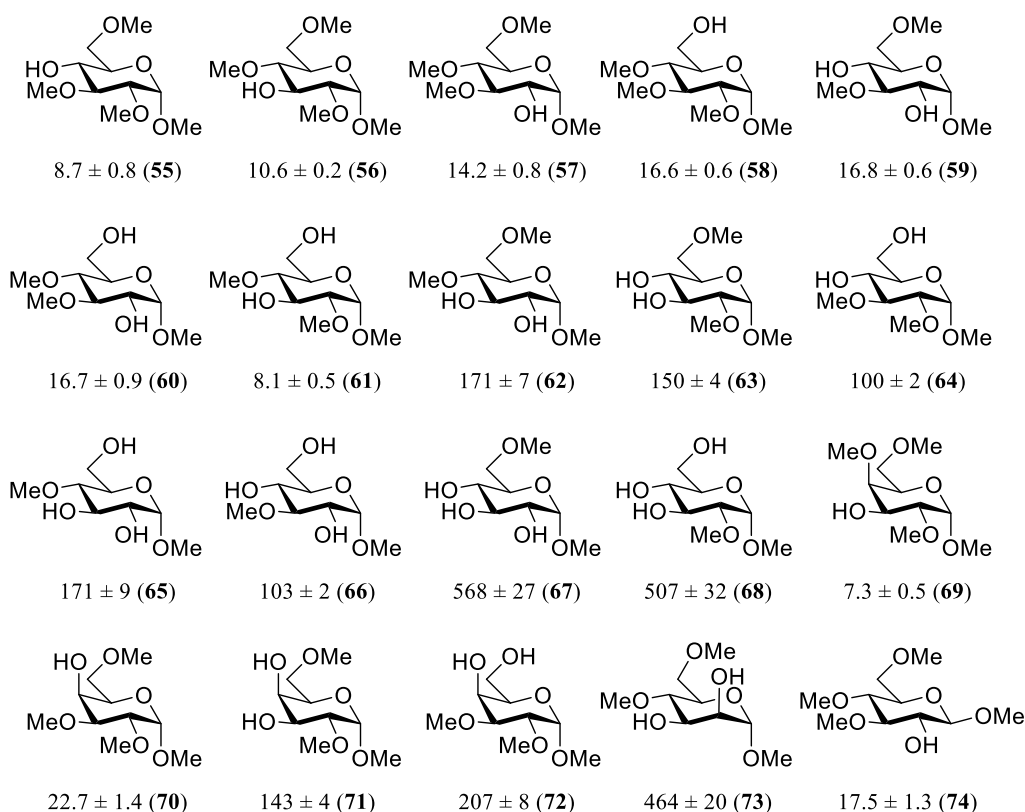
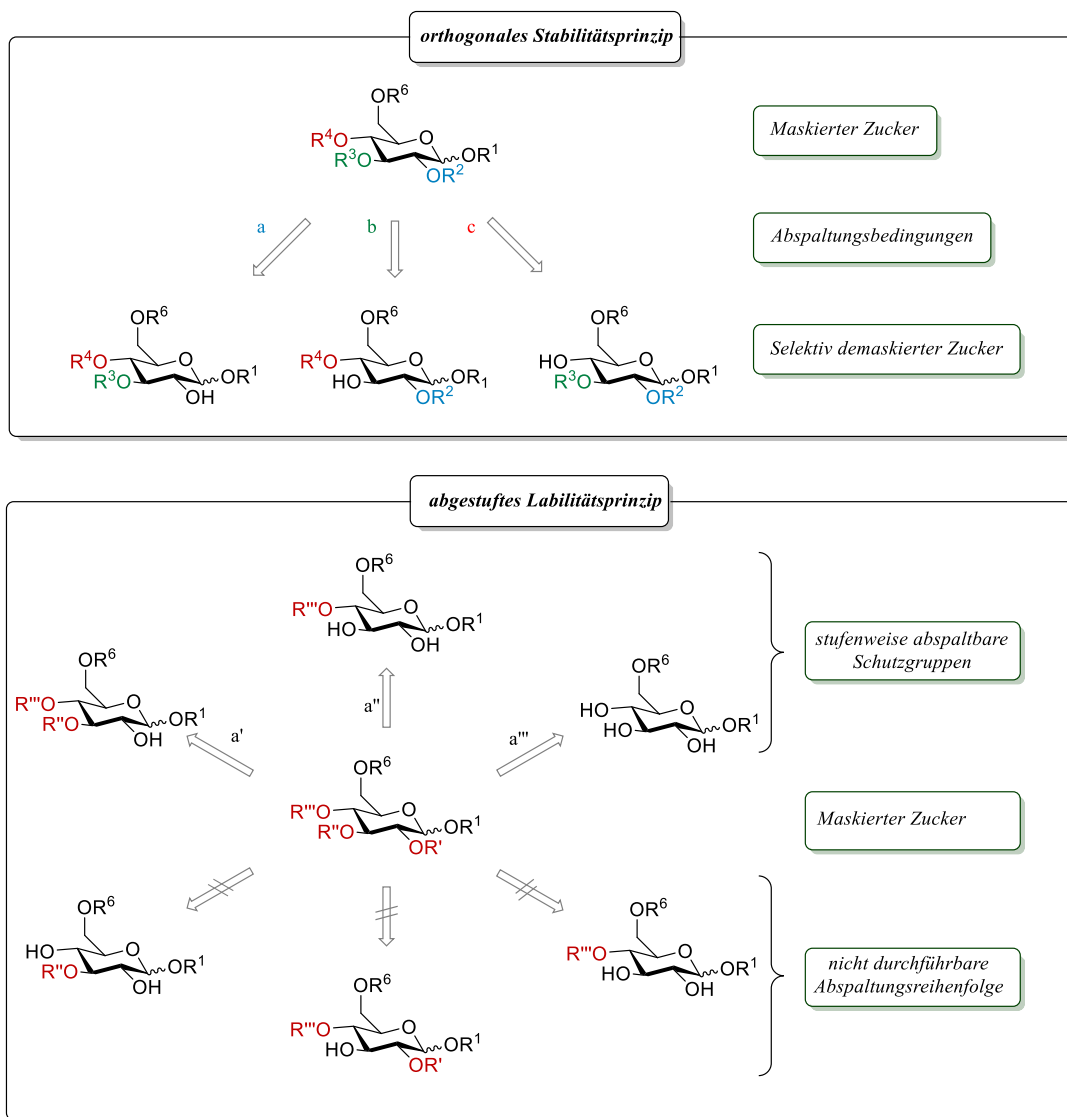


Abb. 10: Gemessene Aciditäten ($K_e = [A^-]/[HA][iPrO^-]$) verschiedener Methylglycoside in 2-Propanol nach Thiem et al..^[84]

Im Vergleich zu der Schutzgruppenchemie bei weniger funktionalisierten Naturstoffen erfordern die Maskierungen von Hydroxygruppen in der Kohlenhydratchemie daher eine besondere Herangehensweise. Da die Regioselektivitäten bei direkten Veresterungen mit bspw. Ac_2O/Py aufgrund der relativ geringen Aciditätsunterschiede zwischen den einzelnen OH-Funktionen im

Pyranose- bzw. Furanosering eher schlecht sind, werden klassischerweise Umwege über bestimmte Schutzgruppenstrategien unternommen.^[83]

Eine solche Strategie bildet das Orthogonalitätsprinzip, bei dem jede Schutzgruppe am Molekül separat und beliebig oft aufgrund der unterschiedlichen Abspaltungsbedingungen entfernt werden kann. Da die OH-Funktionen bei Kohlenhydraten ähnliche Reaktivitäten vorweisen und eine Variation an Schutzgruppen eingeführt werden muss, sind orthogonale Schützungen meist mit langen Maskierungs- und Entschützungsrouen verbunden.



Schema 9: Darstellung der zwei geläufigsten Schützungs-/Entschützungs-Strategien nach Orthogonalität und abgestufter Labilität (frei nach *Waldmann et al.*).^[1]

Dem gegenüber steht das Prinzip der abgestuften Labilität, bei dem Schutzgruppen verwendet werden, die gemeinsame Abspaltungsbedingungen (bspw. saure/basische Aufarbeitung,

oxidativ/reduktiv etc.) besitzen, sich allerdings in der Empfindlichkeit bezüglich der Reaktionsbedingungen unterscheiden.

Eine Modifikation des Labilitätsprinzip bietet darüber hinaus die Uni-Chemo-Schätzung (UCP), welche von *Meldal* et al. erfunden und auch in der Kohlenhydratforschung etabliert wurde.^[85] Hierbei kommt nur eine Schutzgruppenart mit einem einzigen Entschützungsverfahren zum Einsatz.

Neben den drei genannten Schutzgruppenstrategien wurden auch diverse beeindruckende Eintopfsynthesen zur stereoselektiven Maskierung von Hydroxyfunktionen entwickelt, die im folgenden Kapitel Erwähnung finden.

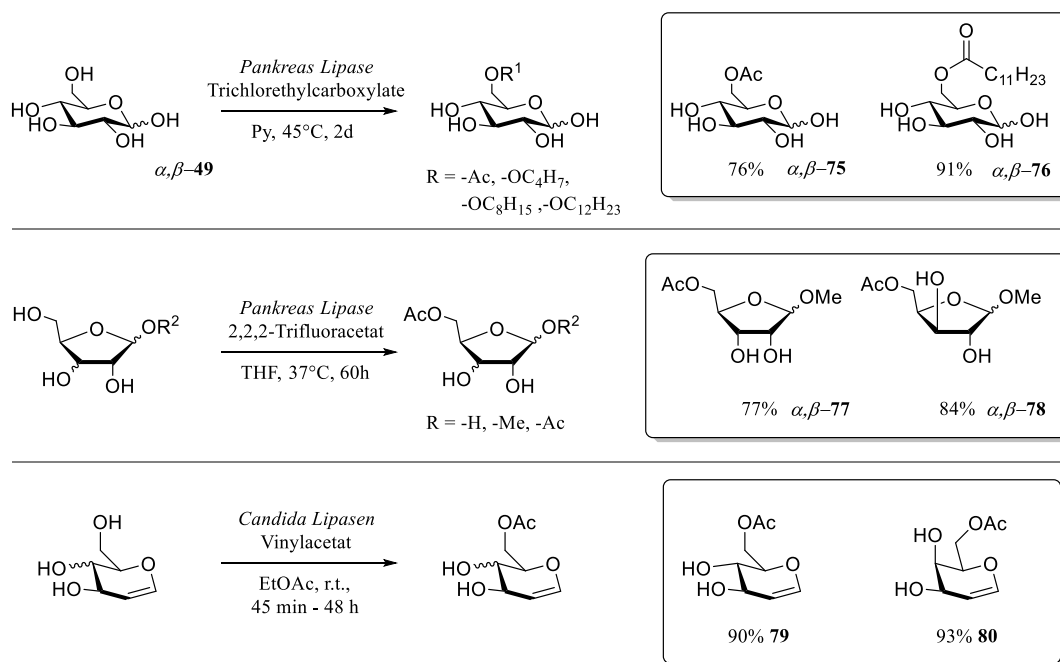
1.1.2.6 Regioselektive Acylierungen an Kohlenhydraten und Analoga

Neben Ethern werden vorwiegend Esterschutzgruppen verwendet, um Kohlenhydrate und verwandte Verbindungen zu maskieren. Die drei wichtigsten Ester sind dabei Acetate, Benzoate und Pivalate (siehe auch **Kapitel 1.1.1.3**), welche durch ein großes Spektrum von teils sehr chemoselektiven Methoden in Kohlenhydrate integriert werden können. Die gängigste Methode zur unselektiven Schätzung ist auch bei Kohlenhydraten die Peracylierung^[2,86], welche meist als erster Schritt längerer Schützungsrouen angewandt wird. Besondere Bedeutung für die Kohlenhydratchemie besitzen jedoch Methoden zur regioselektiven Acylierung bestimmter OH-Funktionen, da diese Glycosylierungsrouen erheblich verkürzen können.

Klibanov et al. konnten die primäre C-6-OH-Funktion mehrerer D-Monosaccharide wie D-Glucopyranose (**49**) enzymatisch mithilfe einer Pankreaslipase (PPL) selektiv und in guten Ausbeuten acetylieren.^[87] Ähnliche Selektivitäten ließen sich auch bei Methyl-D-glycosiden^[88], mittels *Candida Antarctica* Lipase (CAL)^[89] oder mithilfe von *Candida Cylindracea* Lipase (LCC) bei Glycalen^[90] feststellen.

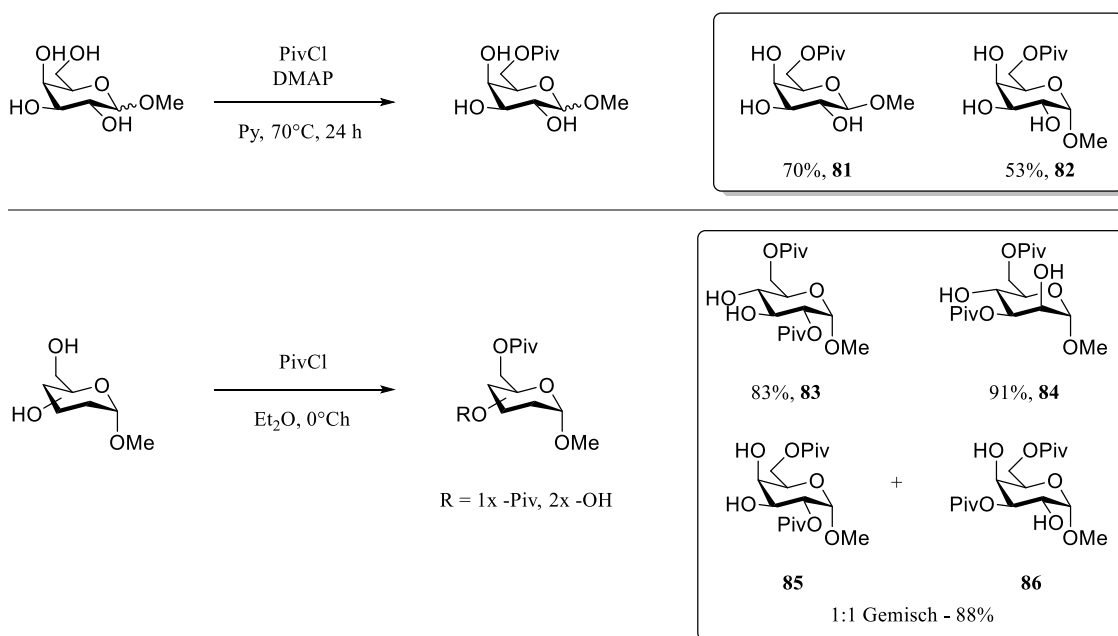
Den guten Resultaten (s. **Schema 10**) stehen jedoch Substratbeschränkungen gegenüber, welche typisch für enzymatisch gesteuerte Reaktionen sind und eine breite Anwendbarkeit verhindern.

Um primäre Hydroxyfunktionen auf klassisch chemischem Wege zu acylieren, kann man sich die höhere sterische Abschirmung von sekundären OH-Funktionen im Furanose- bzw. Pyranosering zunutze machen.^[91]



Schema 10: Selektive enzymatische Darstellungen von primären Glycosidestern.^[87,88,90]

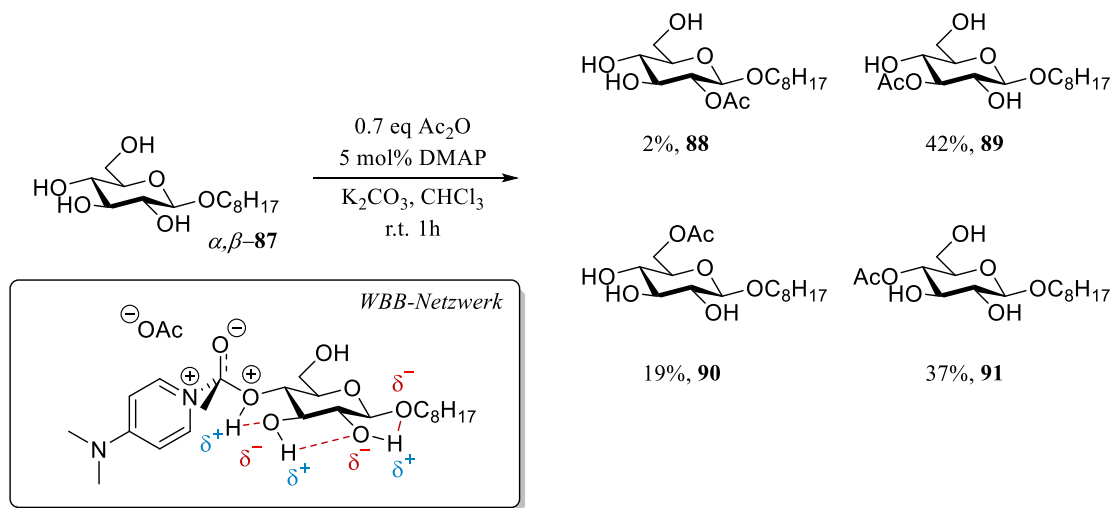
Mit sperrigen Estern wie Pivalaten konnten gute Selektivitäten bei der Acylierung in C-6-Position erreicht werden.^[92] Auch zweifach pivaloylierte Glycoside (**83–86**) mit variierenden Maskierungsmustern konnten mithilfe von Pivaloylchlorid in Pyridin gezielt dargestellt werden.^[93]



Schema 11: Selektive einfache und doppelte Pivaloylierungen an Methylglycosiden.^[92,93]

In Studien zur Acetylierung von 1-O-alkyliertem α - bzw. β -D-Glucopyranosiden (α,β -87) wiesen Yoshida et al. außerdem auf die Bildung von Netzwerken aus Wasserstoffbrückenbindungen hin,

die einen dirigierenden Effekt bei der Regioselektivität ausüben können. Mittels Essigsäureanhydrid und DMAP (**33**) konnten verschiedene Produkte (**88–91**) mit unterschiedlichen Schützungsmustern erhalten werden.

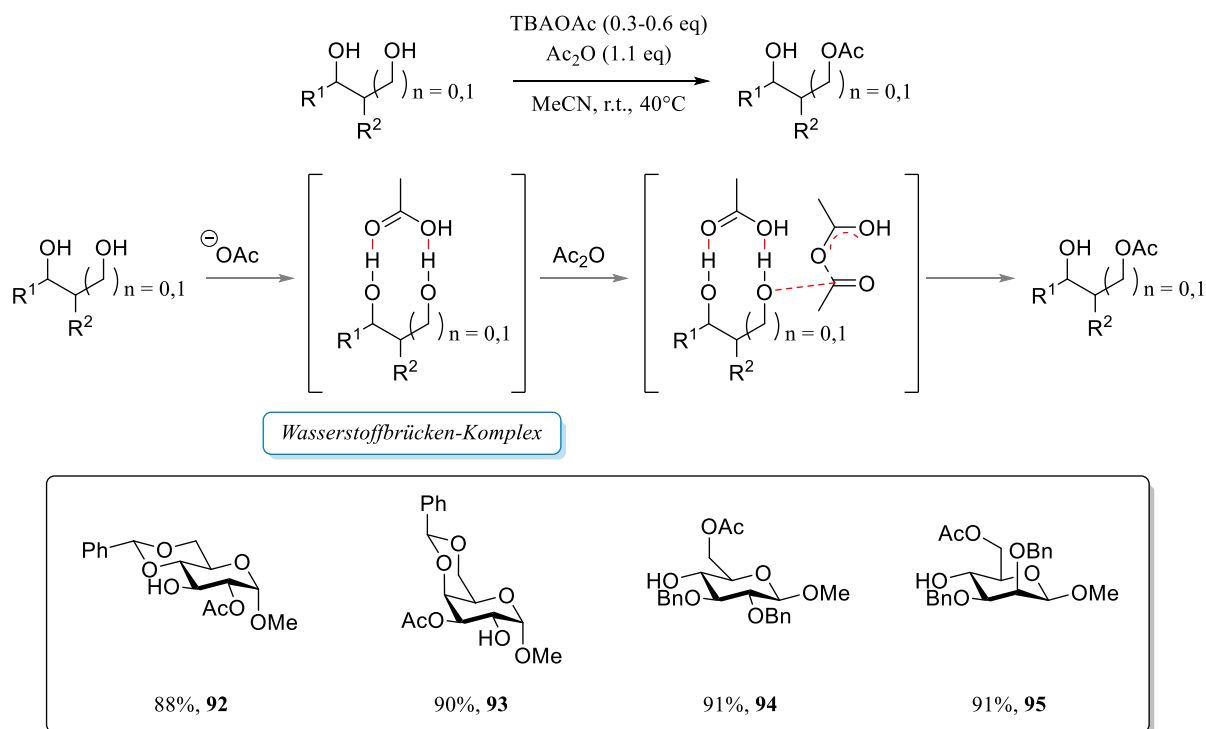


Schema 12: Oben: Der Einfluss von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen auf selektive Acetylierungen in apolaren Lösungsmitteln.^[94] Kasten: Darstellung des Netzwerks aus Wasserstoffbrückenbindungen.^[91]

Acetylierung erfolgte dabei vorwiegend in C-3- und C-4-Position, wobei vermutet wird, dass eine Delokalisierung der entstehenden positiven Ladung effizienter ist, als würde in C-2- oder C-6-Position verestert werden (s. **Schema 12**).^[94]

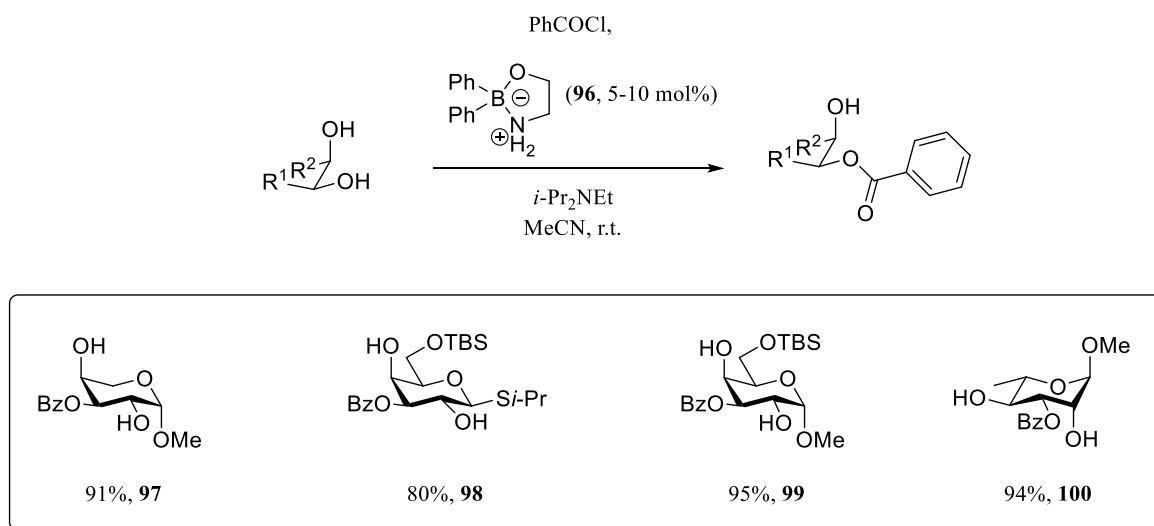
Dieser Effekt spielt vor allen Dingen in apolaren Lösungsmitteln wie DCM eine Rolle. In polaren Lösungsmitteln oder solchen ohne Akzeptor- oder Donoreigenschaften für Wasserstoffbrückenbindungen, wie z. B. Tetrahydrofuran, wurden schlechtere Selektivitäten bei der Acetylierung festgestellt.^[95]

Die selektive Acetylierung der C-6-Position bei Glycosiden kann mithilfe der Zugabe katalytischer Mengen von Tetrabutylammoniumacetat in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Der Angriff findet nur statt, wenn die C-4-Position ungeschützt, also ein 1,3-Diol als Strukturmotiv vorhanden ist. Auch die C-3-Position kann verestert werden (in diesem Fall als 1,2-Diol), wenn C-6 bereits geschützt ist. Vermutlich spielt auch hierbei die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen durch das Acetation eine tragende Rolle. Die häufige Problematik der Acyl-Migration wurde in diesen Fällen nicht beobachtet.^[96]



Schema 13: Oben: Selektive Acetylierung von Methylglycosiden mittels Acetanhydrid unter Ausbildung eines Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerks nach Ren et al. Unten: Ausgewählte Produkte der Methode.^[96]

Mithilfe von gesundheitlich unbedenklicheren Organoboronsäuren waren *Taylor et al.* später in der Lage, katalytische selektive Benzoylierungen an sekundären OH-Funktionen bei 1,2-Diol-Funktionen in Glycosiden durchzuführen.^[97]



Schema 14: Oben: Selektive, Borinsäure katalysierte Benzoylierung glycosidischer 1,2-Diole nach *Taylor et al.*; Unten: Ausgewählte Produkte der Methode.^[97]

1.1.3 Die Chemie der *N*-Oxide

1.1.3.1 Zum strukturellen Aufbau und den Eigenschaften der *N*-Oxide

Aliphatische und aromatische *N*-Oxide, welche auch als Aminoxide (AO) oder Amin-*N*-Oxide bezeichnet werden, stellen eine heterogene Verbindungsklasse dar, welche mit der allgemeinen Strukturformel $R_3N^+-O^-$ beschrieben werden können. Bei den aliphatischen Vertretern dieser Klasse kommt das zentrale Stickstoffatom sp^3 -hybridisiert vor, wodurch dieses bei drei unterschiedlichen Alkylsubstituenten ein Stereozentrum bildet und die Verbindung Chiralität erlangt. Bei aromatischen *N*-Oxiden, wie zum Beispiel Pyridin-*N*-Oxid (**105**), ist das N-Atom hingegen sp^2 -hybridisiert.

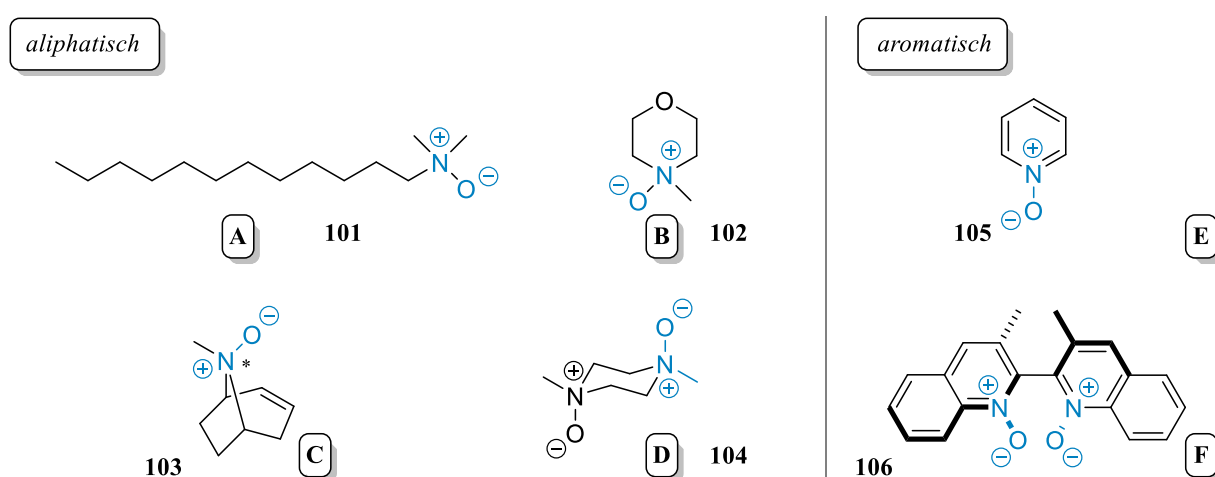


Abb. 11: Verschiedene Klassen *N*-Oxide: A) aliph., achiral, acyclisch, monodentat; B) aliph. cyclisch, achiral, monodentat; C) aliph., cyclisch, chiral, monodentat; D) aliph., achiral, cyclisch, bidentat E) arom., monodentat; F) arom., axial chiral, bidentat.

Vertreter der Klasse, die mit mehr als einer *N*-Oxidgruppe vorkommen sind ebenfalls bekannt.^[98] Diese werden auch als bidentate Liganden in der Komplexchemie eingesetzt.^[99]

Bedingt durch die Formalladung am Stickstoff- und Sauerstoffatom, besitzen *N*-Oxide einen stark polaren und amphiphilen Charakter, was zu einer erhöhten Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie H_2O oder Methanol führt. Je nach Struktur der organischen Reste und Alkylkettenlängen können aber auch unpolare Substanzen wie Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet werden. Das Sauerstoffatom führt darüber hinaus zu einer erhöhten Nucleophilie, so dass es sich bei den

meisten *N*-Oxiden um schwache Basen handelt, die jedoch im Vergleich zu ihren konjugierten Aminen einen wesentlich höheren pK_b -Wert besitzen.

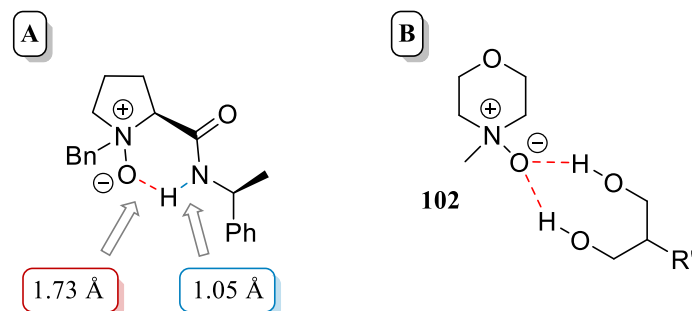


Abb 12: Beispiele für **A**) intra-^[102] und **B**) intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung von *N*-Oxiden (mit den Bindungslängen der Wasserstoffbrücken- sowie der amidischen N-H-Bindung).

Neben ihrem Dipolcharakter sind vor allen Dingen die freien Elektronenpaare der *N*-Oxide für die Ausbildung von intra-^[100] und intermolekularen^[101] Wasserstoffbrückenbindungen verantwortlich. Das elektrische Dipolmoment von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (**102**) mit 3.6–4.4 Debye^[98] ist dabei vergleichbar mit dem von DMSO (3.98–4.3 Debye).

1.1.3.2 Technische Anwendungsbereiche

Mit einer jährlichen Produktion von ca. 50.000 t zählen *N*-Oxide in mehreren Ländern laut Bericht der OECD zu den vielproduzierten Chemikalien (*high production volume chemicals*, HPV).^[103] Viele aliphatische, langkettige *N*-Oxide (C8–C20) wie z.B. Lauryldimethyl-*N*-oxid (**101**) werden aufgrund ihres amphoteren Charakters vorwiegend als wässrige Tenside ($w_{AO} = 0.1\text{--}10\%$) in Haushaltswaren wie Shampoos, Cremes und Reinigungsmitteln eingesetzt.^[104] Auch spielen sie in der Technik als Schaumstabilisatoren, Verdickungsmittel und als Bestandteile von industriellen Waschmitteln eine zentrale Rolle.^[104] *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (**102**) wird in der Industrie als Zusatz wässriger Lösungen beim Lyocell[®]-Prozess verwendet, um hochpolymere Cellulosemoleküle mittels Komplexierung durch Wasserstoffbrückenbindungen zu lösen.^[101,105]

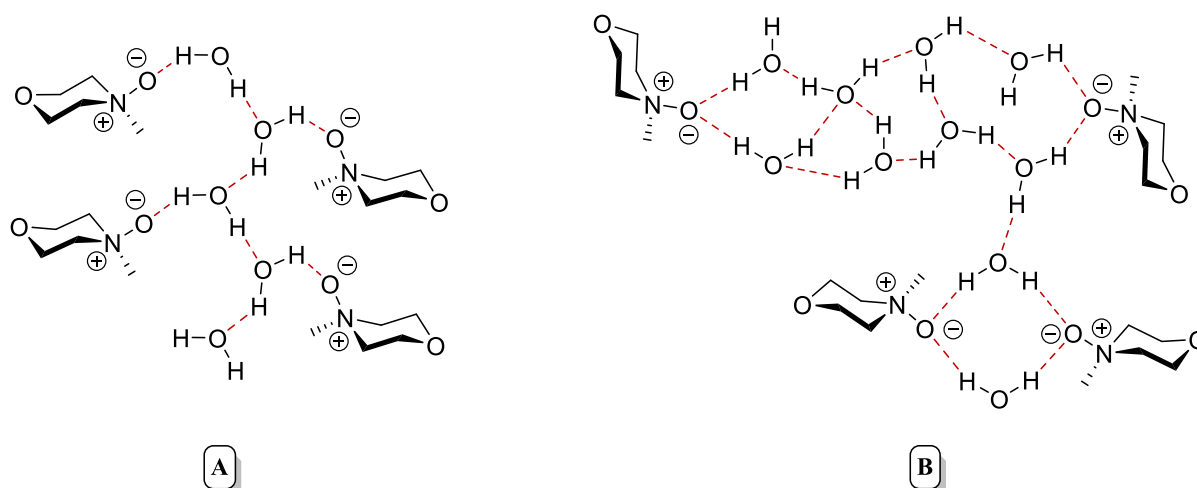


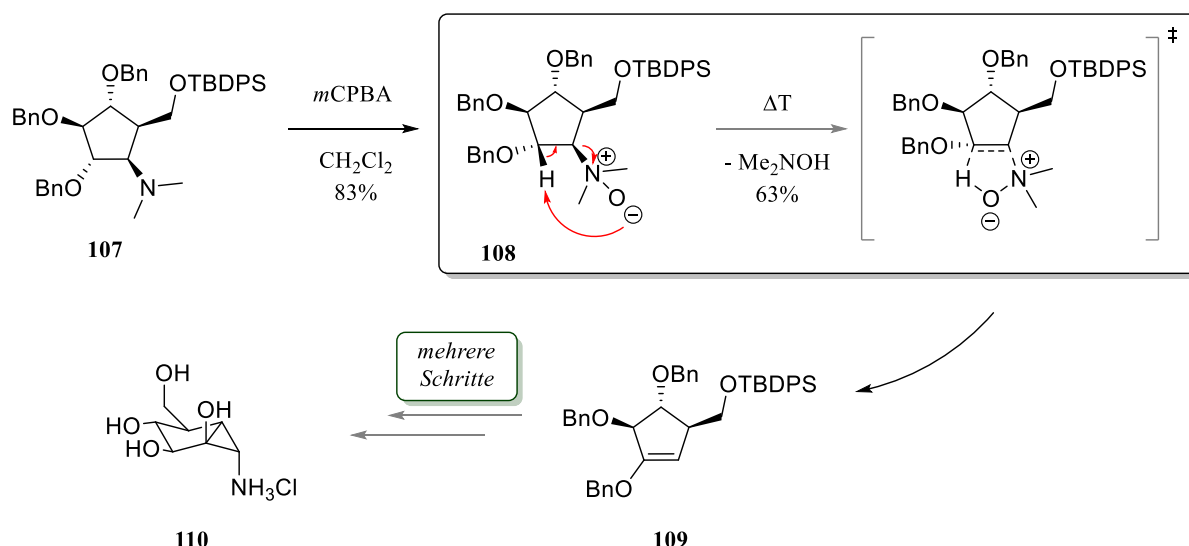
Abb. 13: Schematische Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen in den Kristallstrukturen von NMO (**102**) als Monohydrat (**A**) und Disesquihydrat (**B**).^[101]

Hierzu wird der aus Holz gewonnene Zellstoff zunächst mit einer wässrigen NMO-Lösung vermischt. Die Löslichkeit von Cellulose in NMO steigt, je mehr Wasser der Lösung im Vakuum entzogen wird.^[106] Ein erneutes Ausfällen der Cellulose durch Einspritzen in eine verdünnte NMO-Lösung liefert die gewünschten Fasern, welche beispielsweise in der Textilindustrie verwendet werden.

1.1.3.3 Ausgewählte Reaktionen von *N*-Oxiden

In der organischen Chemie finden *N*-Oxide hauptsächlich als Reagenzien für katalytische Synthesen sowie als Co-Oxidationsmittel Verwendung. Des Weiteren können sie auch als Funktions- sowie Schutzgruppen in der Naturstoffsynthese eingesetzt werden.

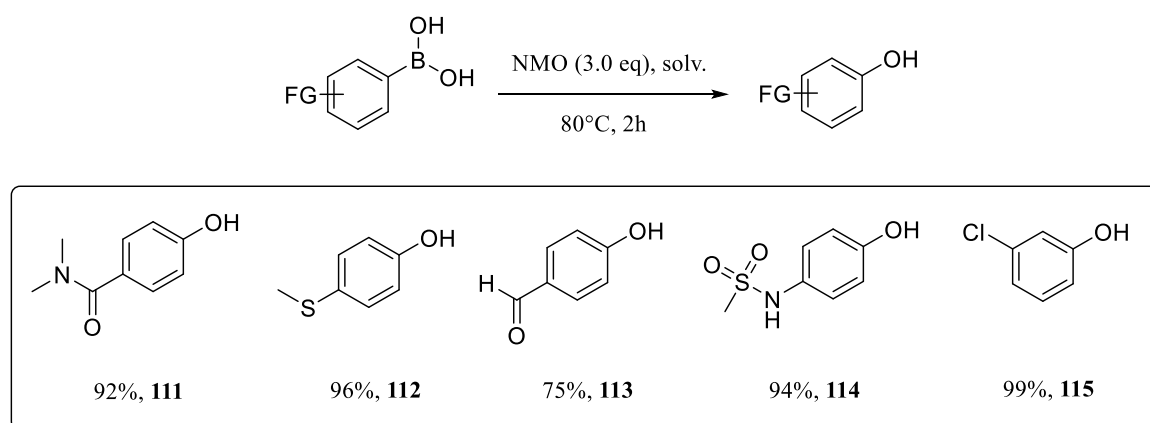
Mittels *Cope*-Eliminierung werden *N*-Oxide in Alkene und *N,N*-Dialkylhydroxylamine gespalten (s. **Schema 15**).^[107] Die Reaktion verläuft über einen planaren fünfgliedrigen Übergangszustand, über den die Produkte in einer stereoselektiven *syn*-Eliminierung gebildet werden.



Schema 15: Angewandte Cope-Eliminierung (umrandet) als Bestandteil der Synthese von α -D-Mannopyranosylamin-Imitator **110** als potenziellen Mannosidase-Inhibitor.^[107]

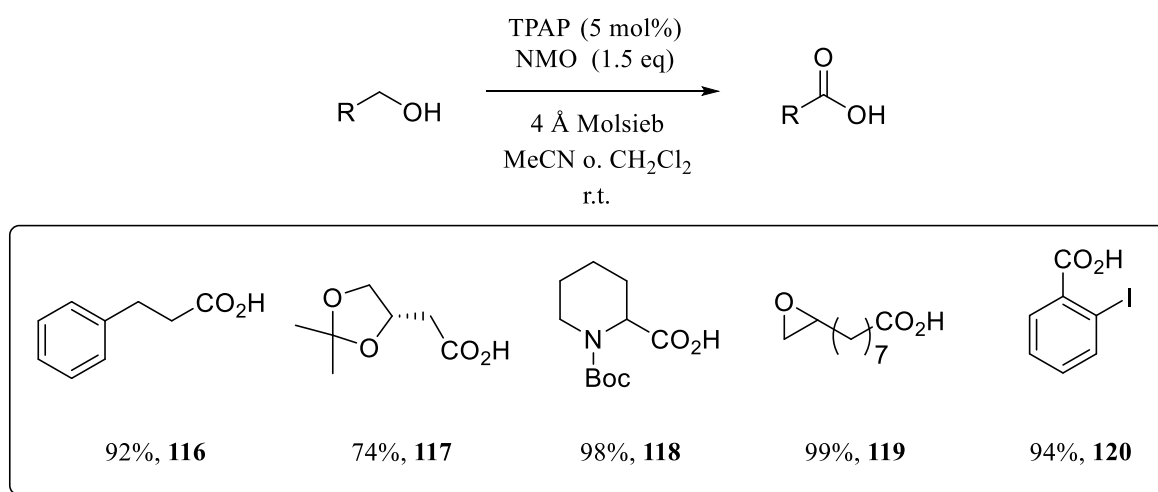
Die Cope-Reaktion hat einen hohen synthetischen Nutzen und ist gleichbedeutend mit der analogen Hofmann-Eliminierung, welche bei höheren Temperaturen abläuft.^[108]

Eine milde und substratschonende Methode, um Arylboronsäuren und -ester in die korrespondierenden Phenole umzuwandeln, wurde im Arbeitskreis Stark 2015 basierend auf der Verwendung von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (**102**) entwickelt.^[109] Die Reaktion konnte in teils ausgezeichneten Ausbeuten auch auf Substrate angewandt werden, die unter alkalischen Bedingungen in klassischen Reaktionen mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ normalerweise nicht stabil sind. NMO (**102**) agiert hierbei als mildes Oxidationsmittel, wobei nahezu keine unerwünschten Nebenprodukte gebildet wurden.



Schema 16: Oben: Methode zur Darstellung von Phenolderivaten aus Arylboronsäuren mittels NMO-Oxidation nach Stark et al.^[109]; Unten: Ausgewählte Produkte **111–115** der Methode.^[109]

Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP), auch als *Ley-Griffith-Salz* bezeichnet, wird in der Chemie als mildes Oxidationsmittel verwendet, um Alkohole in Carbonylverbindungen zu überführen.^[110] Die hohen Kosten von TPAP führen dazu, dass es normalerweise in katalytischen Mengen in Verbindung mit NMO als Co-Oxidationsmittel verwendet wird. Im Arbeitskreis *Stark* wurde hierzu die Methode von *Ley et al.* modifiziert, um eine direkte Oxidation primärer Alkohole zu den entsprechenden Carbonsäuren zu ermöglichen.^[14] NMO spielt dabei eine duale Rolle, indem es neben dessen Nutzen als Co-Oxidanz auch als Aldehyd-Hydrat-Stabilisator dient (s. **Schema 17**). Die Bildung von Aldehyd-Hydraten ist notwendig, um die weiterführende Oxidation zur Säure mit demselben elektrophilen Reagenz TPAP zu erreichen.



Schema 17: Oben: Methode zur direkten Oxidation von primären Alkoholen zu den korrespondierenden Carbonsäuren mittels TPAP/NMO nach *C. B. W. Stark et al.*^[14]; Unten: Ausgewählte Produkte der Methode.^[14]

1.1.4 Trihalogenmethylketone in der Chemie

1.1.4.1 Aufbau und chemische Eigenschaften

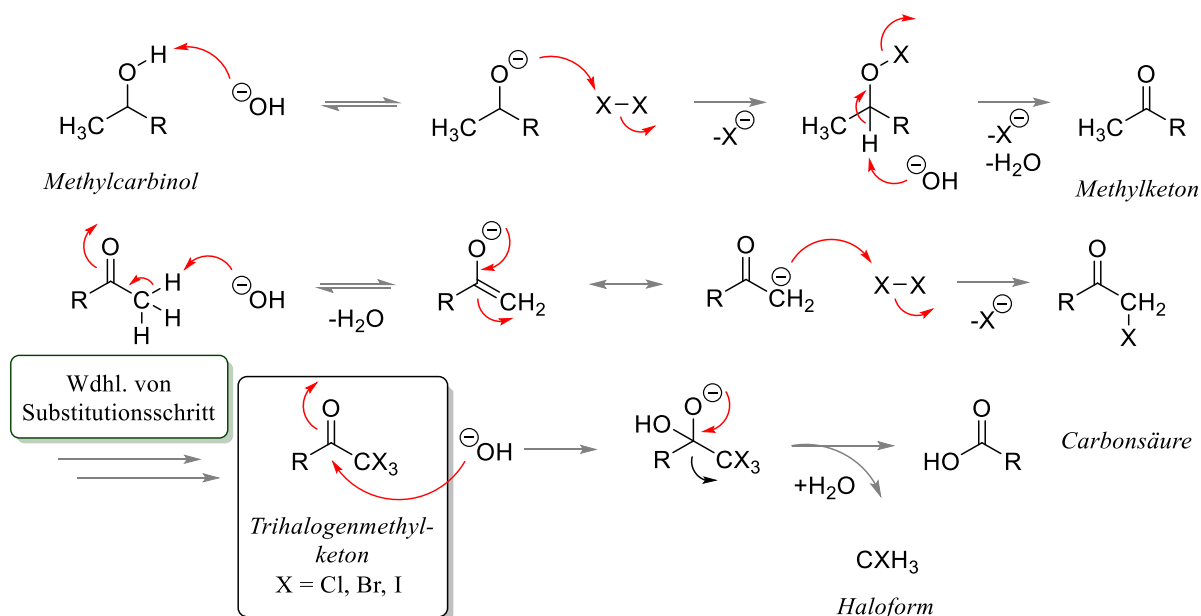
Trihalogenmethylketone sind Derivate von Ketonen mit der allgemeinen Summenformel RCOCX_3 , bei denen in α -Position zur Carbonylfunktion alle drei Wasserstoffatome durch Fluor-^[111], Chlor-, Brom- oder Iodatome substituiert sind. Die Stoffklasse wurde in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts von Justus von Liebig in Form von Trichloracetaldehyd (Chloral, **121**) entdeckt, welches bei der Reaktion mit Metallen der Alkali- bzw. Erdalkaligruppe zu Ameisensäure und Chloroform zerfällt.^[112] Bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts war das Interesse der Wissenschaft an den TCHK noch so gering, dass nur eine Handvoll Synthesen etabliert wurden.

Mittlerweile besitzen jedoch vor allen Dingen die Trichlormethylketone (TCMK) eine gewisse chemische Relevanz.

1.1.4.2 Relevanz für die Chemie

Trihalogenmethylketone werden in der Chemie vor allen Dingen als Substrate für Transformationen zu Carbonsäurederivaten genutzt. Die CX_3 -Funktion fungiert zudem bei Anwesenheit eines geeigneten Nucleophils als gute Abgangsgruppe, weshalb Trichlormethylketone sich leicht in andere Derivate überführen lassen.^[113]

Ein Beispiel für solche Transformationen zu Carbonsäurederivaten stellt die Haloform-Reaktion dar. Hierbei wird im basischen Milieu ausgehend von Methylketonen oder Methylcarbinolen unter Zugabe eines Halogens zunächst ein Trihalogenmethylketon als Intermediat gebildet, welches jedoch unter den Reaktionsbedingungen *in situ* weiter zur Carbonsäure umgesetzt wird. Der Ablauf der Hydrolyse zur Carbonsäure ist dabei stark von der sterischen Umgebung des Alkylrests (R in **Schema 18**) abhängig. Verzweigte Alkylreste führen zur Stagnation der Reaktion auf der Stufe der Trihalogenmethylketone. Sind diese jedoch hydrolysisierbar, kann in Gegenwart eines starken Nucleophils die CCl_3 -Gruppe als Anion in einer Additions-Eliminierung abgespalten und unter Reprotonierung als Haloform erhalten werden.

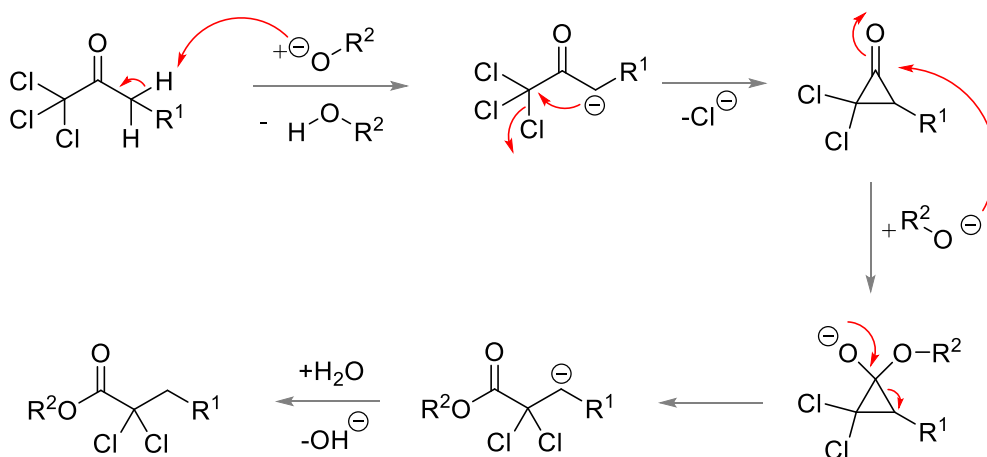


Schema 18: Mechanismus der Haloform-Reaktion zur Darstellung von Carbonsäure(derivate)n via Trihalogenmethylketonen.^[114]

Es können elementares Chlor, Brom und Iod verwendet werden. Eine Haloformreaktion mit molekularem Fluor ist hingegen aufgrund der hohen Reaktivität nicht möglich.

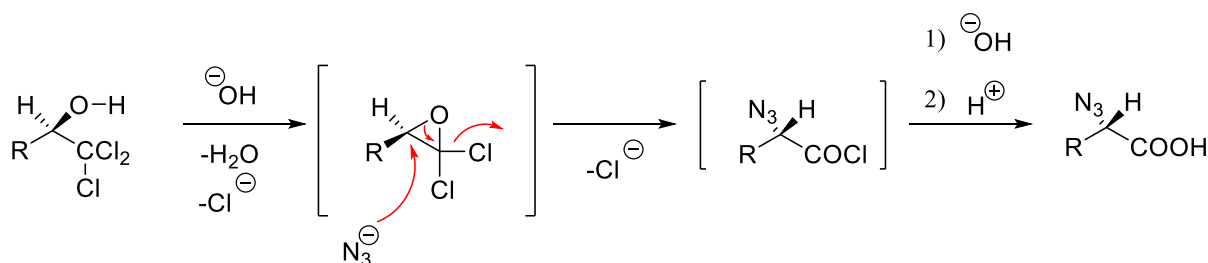
Eine bedeutende Rolle spielen Trihalogenmethylketone als Precursors bei der asymmetrischen Synthese von α -Aminosäuren.^[115] Die Ausgangsreaktion einer solchen Route stellt bspw. die Reduktion eines Trichlormethylketons mittels Catecholboran und eines chiralen (*S*)-Oxazaborolidin-Katalysators zum entsprechenden Trichlorcarbinol dar (vgl. *Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion*).^[116] Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion lieferten *Fox et al.*^[117] mittels asymmetrischer Transferhydrierung unter Verwendung von *Noyori*-^[118,119] und *Wills*-Katalysatoren.^[120]

Unter basischen Bedingungen können Trihalogenmethylketone auch in einer *Favorskii*-Reaktion zu Carbonsäuren oder Carbonsäureestern umgelagert werden.^[121]



Schema 19: *Favorskii*-Umlagerung an Trichlormethylketonen, mit Cyclopropanon-Zwischenstufe.^[122,123]

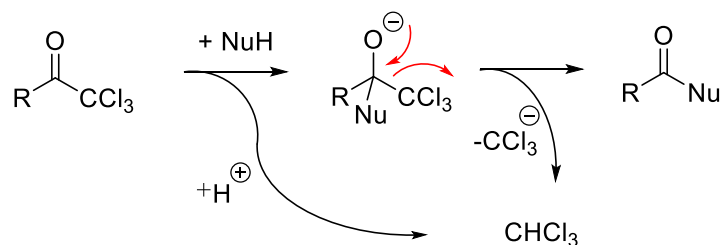
Handelt es sich bei der Base gleichzeitig um ein starkes Nucleophil (bspw. OH^-), findet konkurrierend eine *Jocicz*-Reaktion^[124] statt (s. **Schema 20**).



Schema 20: Mechanismus der *Jocicz*-Reaktion.^[124]

1.1.4.3 Darstellung von Carbonsäureestern und -amiden

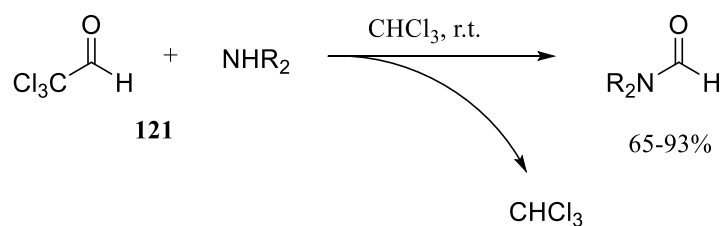
Trichlormethylketone eignen sich im Besonderen auch als Acyldonoren bei der Acetylierung von Alkoholen und Aminen.



Schema 21: Haloform-Analoge nucleophile Additions-Eliminierung an Trichlormethylcarbonylen unter CCl_3 -Abspaltung.

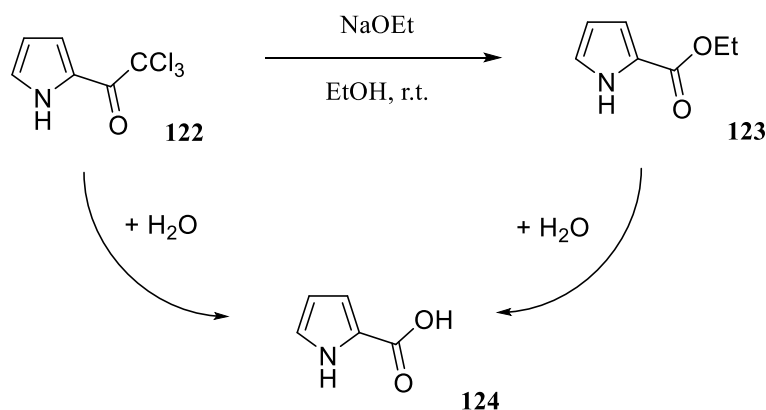
Durch den nucleofugen Charakter des CCl_3 -Anions aufgrund der induktiven Stabilisierung wird dieses eliminiert, wenn ein geeignetes Nucleophil wie z.B. ein Alkoholat vorhanden ist.^[113]

Die Acylierung von Aminen mittels Trichlormethylcarbonylen zu den entsprechenden Amiden findet ohne weitere Aktivierung bereits bei niedrigen Temperaturen statt. Die Formylierung diverser Amine mittels Chloral lieferte dabei beispielsweise ausgezeichnete Ausbeuten an Formamiden.^[125]



Schema 22: Formylierung von Aminen mittels Chlorals bei Raumtemperatur. Nach Blicke et al..^[125]

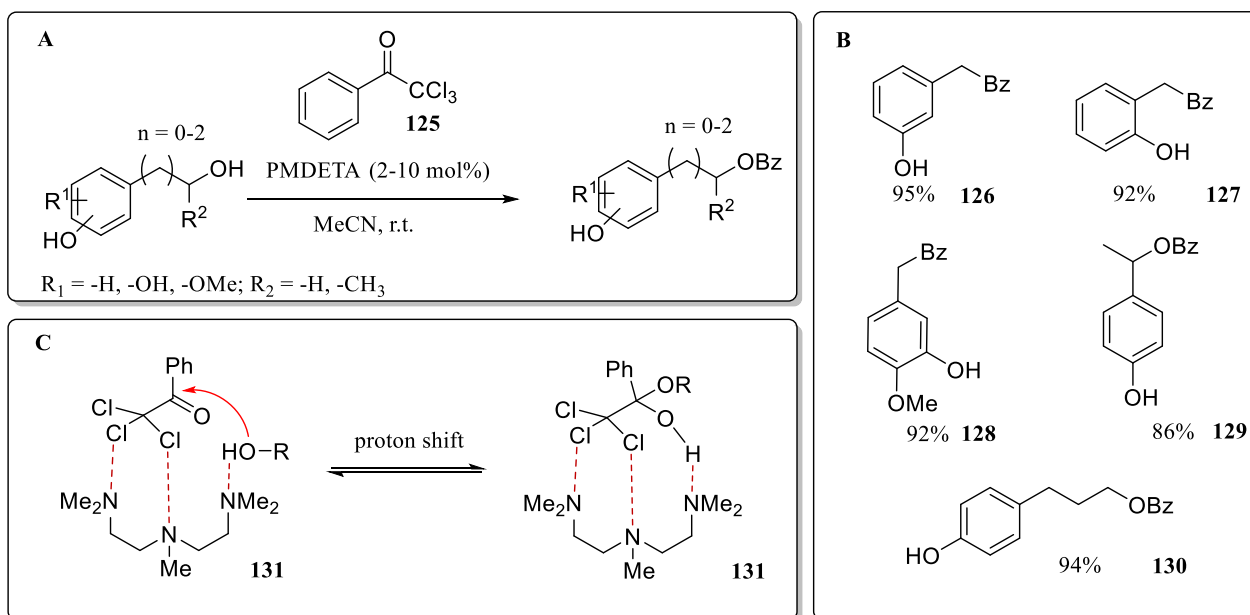
Für Alkohole hingegen ist normalerweise eine Aktivierung unter stark basischen Bedingungen notwendig^[126–129], wodurch das Spektrum auf basenstabile Substrate beschränkt wird. Die Methode nach *Albertson* et al. von 1971 findet bspw. unter Verwendung von NaOEt bei Raumtemperatur in Ethanol statt. In wasserhaltigem Ethanol kommt es jedoch konkurrierend durch Hydroxidionen zur Bildung der korrespondierenden Carbonsäure. Diese wird durch Ethanolat irreversibel deprotoniert, so dass durch den Verbrauch des Nucleophils die Veresterung inhibiert wird.^[128]



Schema 23: Veresterung von 2-Pyrrolyltrichlormethylketon **122** mittels NaOEt zu Ethylpyrrol-2-carboxylat (**123**). Bei Anwesenheit von Wasser findet die Hydrolyse zur Pyrrol-2-carbonsäure (**124**) statt.^[128]

Aromatische Trichlormethylketone wie 2,2,2-Trichloracetophenon (**125**) werden ebenfalls als Veresterungsreagenz genutzt. Unter Triethylamin-Katalyse wurden dabei gute Ausbeuten erzielt.^[130]

Eine selektive Benzoylierung von primären und sekundären Alkoholen sowie Aminoarylalkoholen und Phenolen mit primären Hydroxyfunktionen entwickelten *Ram et al.*^[131] Die Reaktion verläuft ähnlich zu den bisher genannten Alkoholveresterungen unter Verwendung eines basischen Katalysators, in diesem Fall mit 2-10 mol% Pentamethyldiethylentriamin (PMDETA, $pK_s = 9.1$, **131**). Es wird vermutet, dass die drei Chloratome der Trichlormethylgruppe einen synergetischen -I-Effekt auf die Stickstoffatome von PMDETA ausüben, wodurch es zu intermolekularen Wechselwirkungen und dirigierenden Effekten für die Benzoylierung kommt.^[131,132] Die Vorteile der Reaktion sind die milden Bedingungen sowie der geringe organische Abfall, der bei dieser durch den Verzicht von Lösemitteln entsteht. Des Weiteren waren auch sensitive Funktionsgruppen wie z.B. C-C-Doppel- und Dreifachbindungen sowie Epoxide unter den Reaktionsbedingungen stabil.^[131]



Schema 24: **A)** Benzoylierung von primären und sekundären Alkoholen nach Ram et al.^[131]; **B)** Ausgewählte Produkte; **C)** dirigierender Effekt durch Halogen-Stickstoff-Bindungen zwischen TCAP (**125**) und PMDETA (**131**).

Die Effektivität des Katalysators lässt sich darüber hinaus auch auf dessen Fähigkeit zur Ausbildung von koordinativen Halogen-Stickstoff-Bindungen zurückführen, welche das Intermediat zu stabilisieren scheinen.^[131,132]

1.2 Synthese und Anwendungen von Lactonen

1.2.1 Die Stoffklasse der Lactone

1.2.1.1 Chemische Eigenschaften und technische Anwendungsbereiche

Die intramolekularen, heterocyclischen Ester von Hydroxycarbonsäuren, welche man als Lactone bezeichnet, sind eine in der Natur weit verbreitete Stoffklasse. In der Nomenklatur werden dabei griechische Buchstaben als Präfixe zur Beschreibung der Ringgröße von Lactonen verwendet (s. **Abb. 14**).

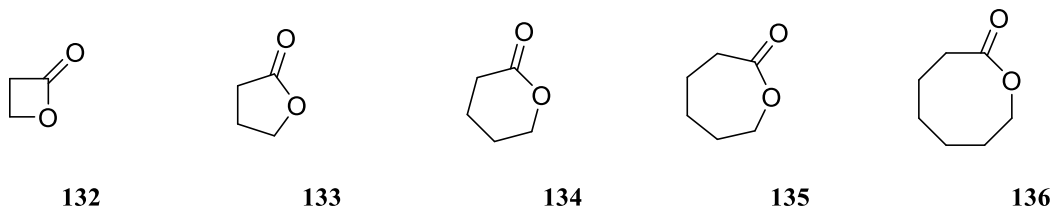


Abb. 14: Lactone mit verschiedenen Ringgrößen; v.l.n.r. β -, γ -, δ -, ϵ - und ζ -Lacton (**132–136**).

γ - und δ -Ringe stellen das Grundgerüst für die meisten natürlich vorkommenden Lactone dar, da die thermodynamische Stabilität von Fünf- bzw. Sechsringen, wie bei den Kohlenhydraten am höchsten ist. Durch ihren relativ unpolaren Charakter und die dadurch bedingten niedrigeren Siedepunkten sind Lactone vor allen Dingen als Geruchsstoffe in vielen Pflanzen und speziell in Obst zu finden (s. **Abb. 15**).^[133]

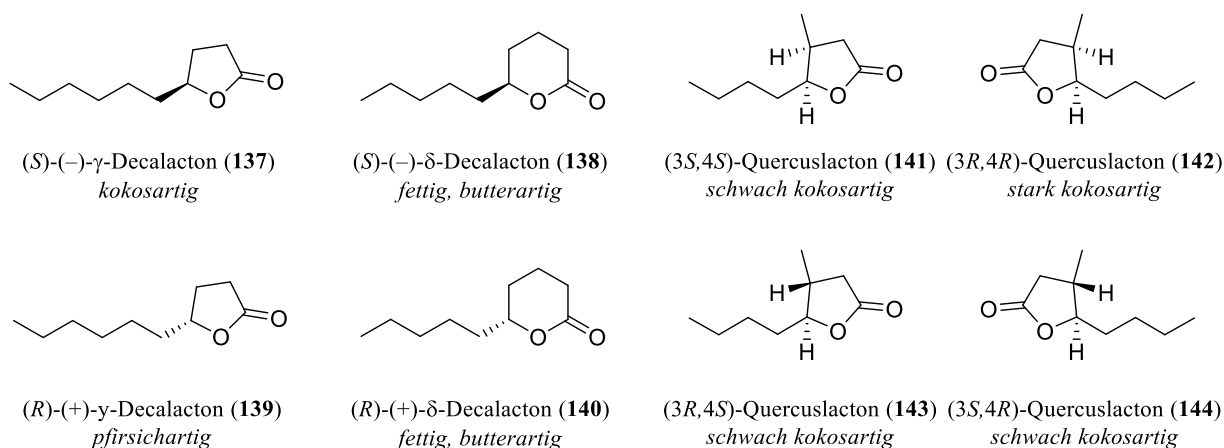


Abb. 15: Beispiele für Lactone, die als Geruchsstoffe in Obstsorten und alkoholischen Getränken vorkommen.^[133]

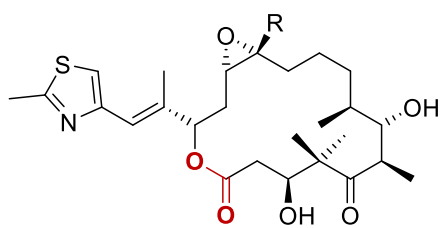
Auch die in Eichenfässern bei der Wein- und Whisk(e)y-Lagerung entstehenden Quercuslactone (**141–144**) tragen zum Aroma, in diesem Fall von alkoholischen Getränken, bei (s. **Abb. 15**).

In der technischen Chemie wird aus ϵ -Caprolacton (**135**) über eine ringöffnende Polymerisation der biologisch abbaubare Kunststoff Polycaprolacton gewonnen, welcher einerseits als Verpackungsmaterial zum Einsatz kommt und zudem in der medizinischen Chemie als Zusatzstoff in sogenannten „Retards“ und für Klebstoffe sowie synthetische Wundverbände Verwendung findet.^[134]

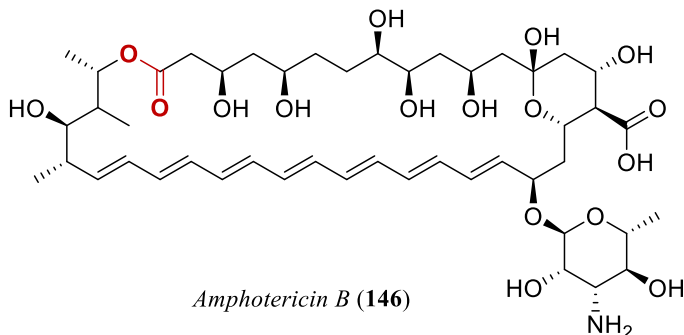
1.2.1.2 Makrolide als Wirkstoffe in der Medizin

Bestehen Lactone aus Ringen mit einer Größe von mehr als acht Atomen, spricht man von Makrolactonen oder Makroliden.^[135] Die Klasse der Makrolid-Antibiotika stellen hierbei eine Reihe von wichtigen pharmakologischen Verbindungen dar (s. **Abb. 16**). Die Entdeckung und erstmalige medizinische Verabreichung als Antibiotikum geht dabei bis in die 1950er Jahre auf die Entdeckung von Erythromycin A (**2**) zurück,^[136] welches ein Stoffwechselprodukt der grampositiven Bakteriengattung *Streptomyces erythreus* ist und 1981 das erste Mal durch Totalsynthese von Woodward et al. dargestellt werden konnte.^[6–8]

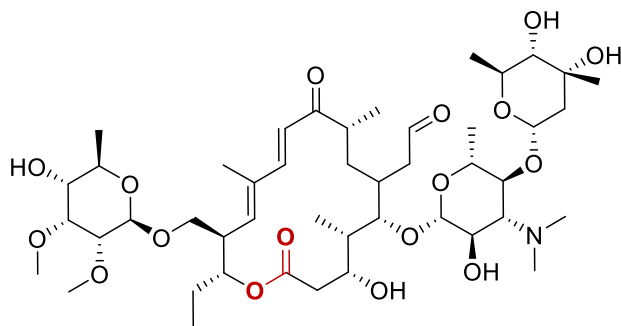
Abgesehen von ihrem Nutzen als Antibiotika sind Makrolide auch Bestandteile von Antimykotika,^[137] antitumoralen Medikamenten^[138,139] oder Immunsuppressiva^[140] von pharmakologischer Bedeutung. Darüber hinaus bilden sie eine Reihe von Mykotoxinen wie z.B. Zearalenon (**148**).



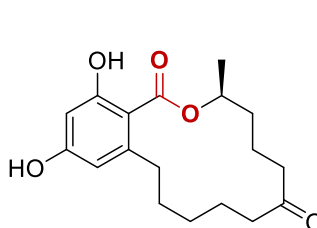
Epothilon A (R = H, **145a**) und *B* (R = CH₃, **145b**)



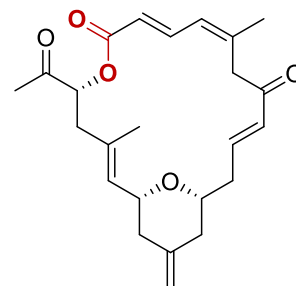
Amphotericin B (**146**)



Tylosin (**147**)



Zearalenon (**148**)



(+)-Dactylolid (**149**)

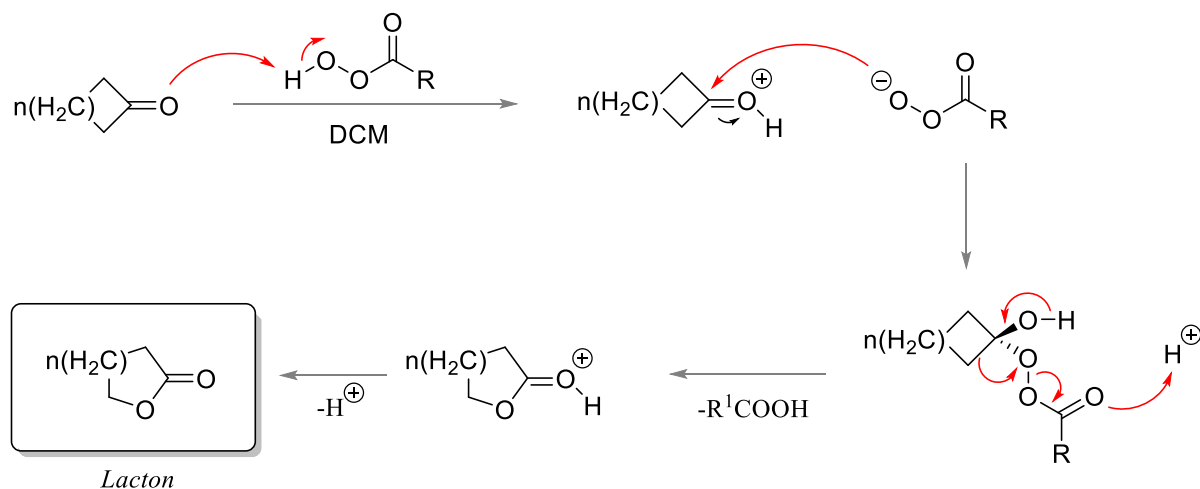
Abb. 16: Diverse pharmakologisch aktive Makrolid-Wirkstoffe. Antitumoral eingesetztes Epothilon A/B (**145a/b**), Antimykotikum Amphotericin B (**146**), Antibiotikum Tylosin (**147**) und Zearalenon (**148**) als ein Vertreter der Mykotoxine. Die jeweilige Lacton-Funktion ist **rot** hervorgehoben.

1.2.2 Synthesestrategien für Lactone

1.2.2.1 Synthesen kleiner und mittlerer Lactone

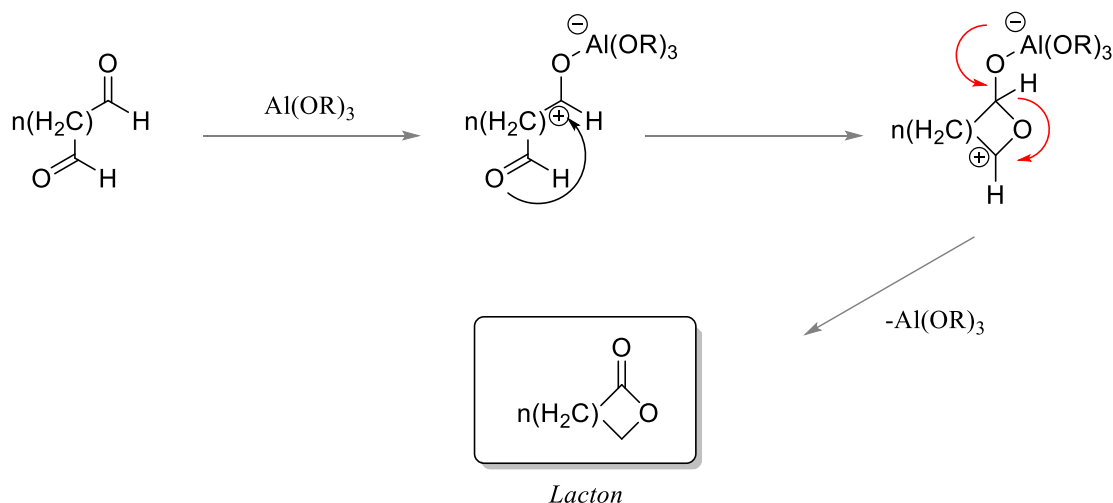
Die säurekatalysierte *Fischer*-Veresterung stellt auch bei der Lactonisierung die klassische Methode für die Synthese kleinerer Moleküle dar.^[141]

Einen anderen Ansatz bietet die *Baeyer-Villiger*-Oxidation, bei der Percarbonsäuren wie *m*CPBA cyclische Ketone unter Ringerweiterung zum Lacton oxidieren (s. **Schema 25**).



Schema 25: Mechanismus der intramolekularen Baeyer-Villiger-Oxidation an Hydroxycarbonsäuren.^[142]

Intramolekulare Redoxreaktionen, wie die Claisen-Tischtschenko-Reaktion liefern bei Einsatz von $\text{Al}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ hingegen Lactone aus nicht enolisierbaren Dialdehyden (s. **Schema 26**).

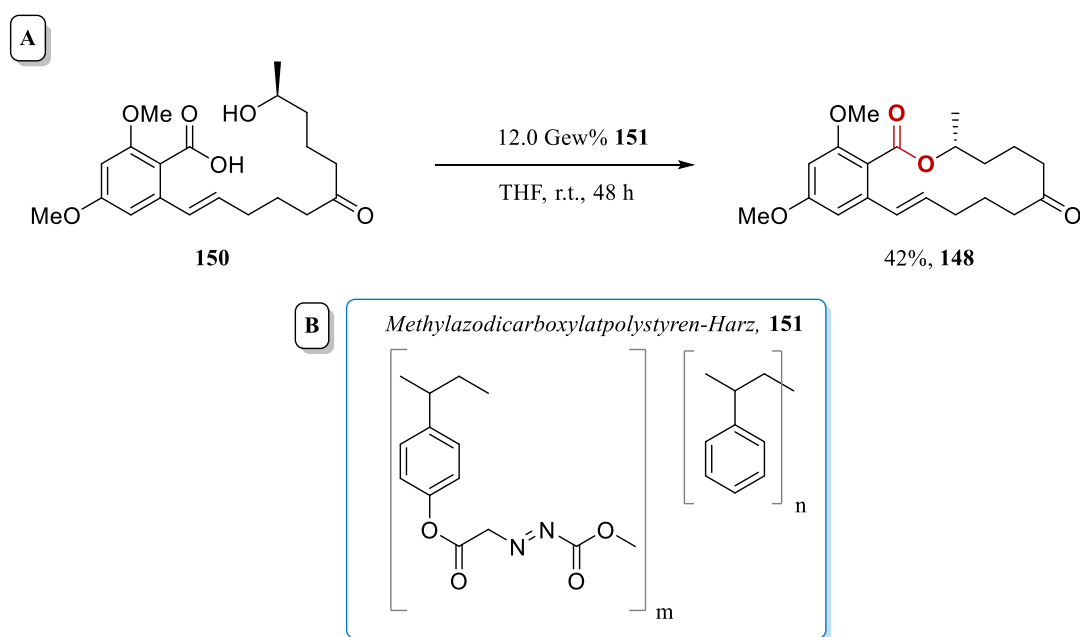


Schema 26: Claisen-Tischtschenko-Reaktion zur Lactonisierung von nicht enolisierbaren Dialdehyden.^[143]

Photochemisch können γ -Lactone mithilfe von Katalysatoren wie $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ radikalisch aus Alkenen und β -Iodessigsäure unter milden Reaktionsbedingungen dargestellt werden.^[144] Andere Übergangsmetallkatalysatoren wie $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ können bei der Synthese von mittelgroßen Lactonen (Ringgrößen = 7-13) aus ω -Hydroxycarbonsäuren und 1,2-Bisdimethylsilylbenzol eingesetzt werden.^[145]

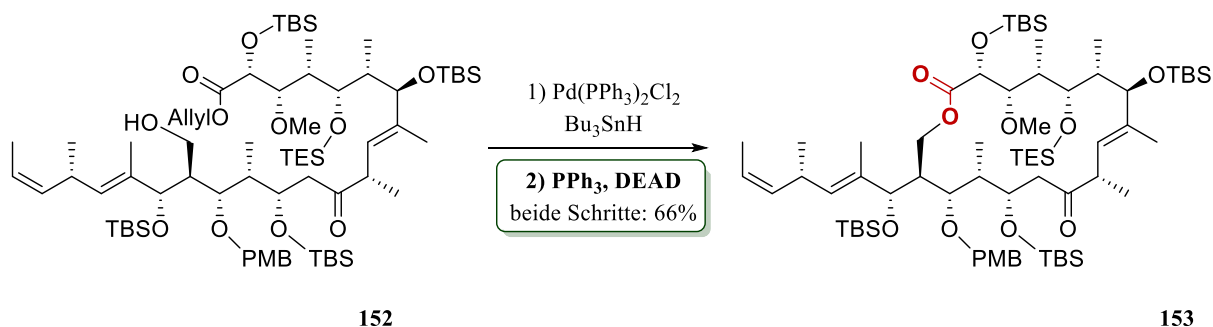
1.2.2.2 Synthesen von Makrolactonen

Auch mittels *Mitsunobu*-Reaktion können Lactone, sogar in Ringgrößen, die bereits als Makrolactone klassifiziert sind, unter Inversion des an die Hydroxyfunktion gebundenen Stereozentrums hergestellt werden. *Vederas et al.* war es hierdurch möglich, unter milden Bedingungen und der Verwendung eines Methylazodicarboxylatpolystyren-Harzes den Dimethyldiether von (*R*)-(-)-Zearalenon (**148**) in zufriedenstellenden Ausbeuten zu synthetisieren (s. **Schema 27**).



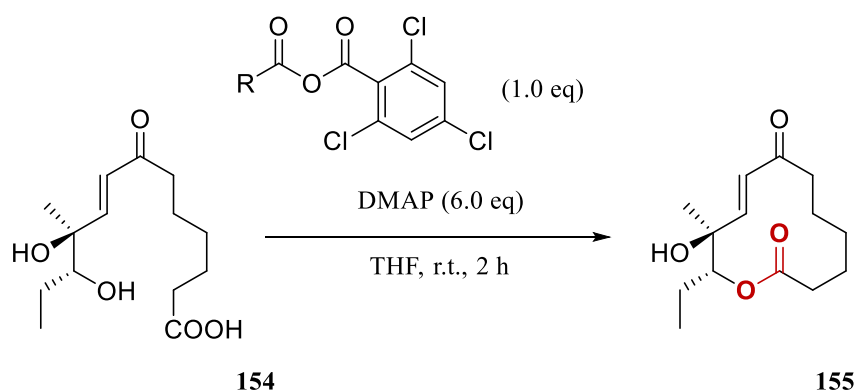
Schema 27: Schlüsselschritt bei der Synthese von Dimethoxy-(*R*)-(-)-Zearalenon (**148**) mittels *Mitsunobu*-Reaktion nach *Vederas et al.*.^[146]

Auch bei weiteren Naturstoffsynthesen wie der Darstellung von Pelorusid A^[147] und Verracurin A^[148] kam die *Mitsunobu*-Reaktion zum Einsatz.



Schema 28: *Mitsunobu*-Reaktionsschritt bei der Totalsynthese von (+)-Tedanolid nach *Kalesse et al.*.^[149]

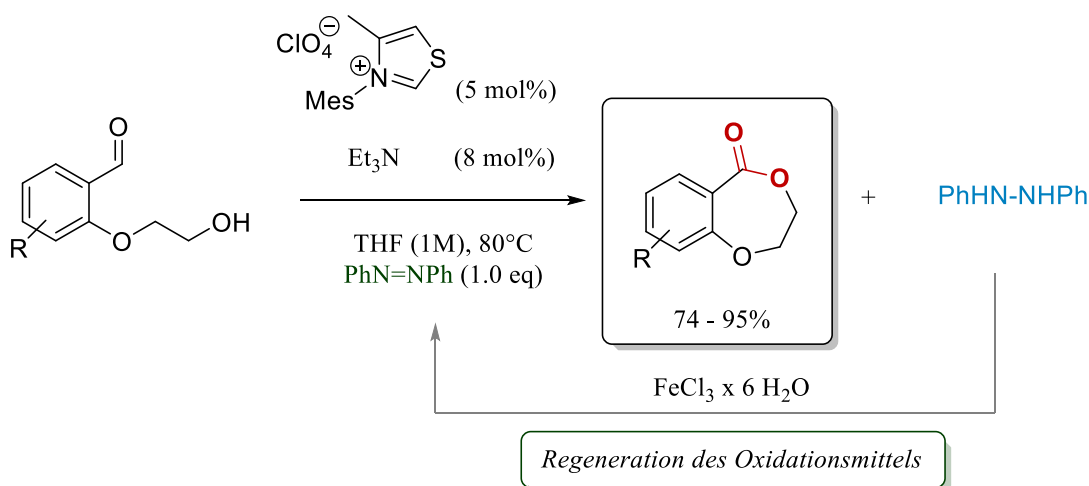
Auf Basis von Acyltransferreagenzien (**Kapitel 1.1.1.4**) konnten *Yamaguchi* et al. ein Versuchsprotokoll aufstellen, was den Einsatz von DMAP (**33**) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäureanhydrid bei der Macrolactonisierung vorsieht und bei ihrer Synthese von DL-2,4,6-Tridemethyl-3-deoxymethynolid (**155**) Anwendung fand.^[70] Mittlerweile hat sich das *Yamaguchi*-Verfahren zu einer gängigen Methode bei Macrolactonisierungen etabliert und kam unter anderem auch bei der Totalsynthese von Epothilon A (**145a**) zum Einsatz.^[150]



Schema 29: Darstellung von Makrolactonen nach *Yamaguchi* et al..^[70]

Eine Modifikation der *Yamaguchi*-Reaktion beschreibt die *Keck-Boden*-Macrolactonisierung durch eine Kombination aus DCC (**31**), DMAP (**33**) und DMAP-Hydrochlorid.^[151]

Der effiziente Zugang zu Benzodioxepinonen mittels NHC-katalysierter Lactonisierung konnte durch eine von *Zeitler* et al. entwickelte, nachhaltige Methode ermöglicht werden.



Schema 30: NHC-Katalysierte Lactonisierung von Benzodioxepinonen nach *Zeitler* et al..^[152]

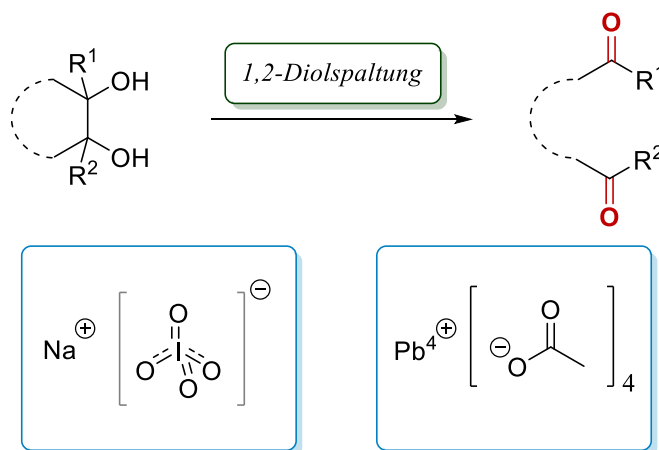
Unter sehr milden Bedingungen konnten somit ε -Lactone in ausgezeichneten Ausbeuten dargestellt werden.^[152] Diese Methode wurde unter anderem von *Hong* et al. als Schlüsselschritt zur Ringschlussreaktion bei der Totalsynthese von (+)-Dactylolid (**149**, s. **Abb. 16**) verwendet.^[153]

1.2.3 Darstellungen von Lactonen mittels oxidativer C-C-Spaltungen

1.2.3.1 Oxidative Reagenzien für C-C-Spaltungen

Die Bildung von Lactonen kann außer durch katalysierte Veresterungen, Umlagerungen, Oxidations- oder Photochemie auch mittels oxidativer C-C-Spaltungen von cyclischen β -Hydroxyethern stattfinden.

Die Grundlage für solche Oxidationen bilden die *Malaprade*- und *Criegee*-Reaktion, welche als die beiden komplementären Methoden zur Glykolspaltung von 1,2-Diolen anerkannt sind (s. **Schema 31**).^[154] Neben NaIO_4 bzw. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, welche in den beiden genannten Reaktionen verwendet werden, sind eine Reihe von Reagenzien mit ähnlichem C-C-Spaltungspotenzial bekannt.

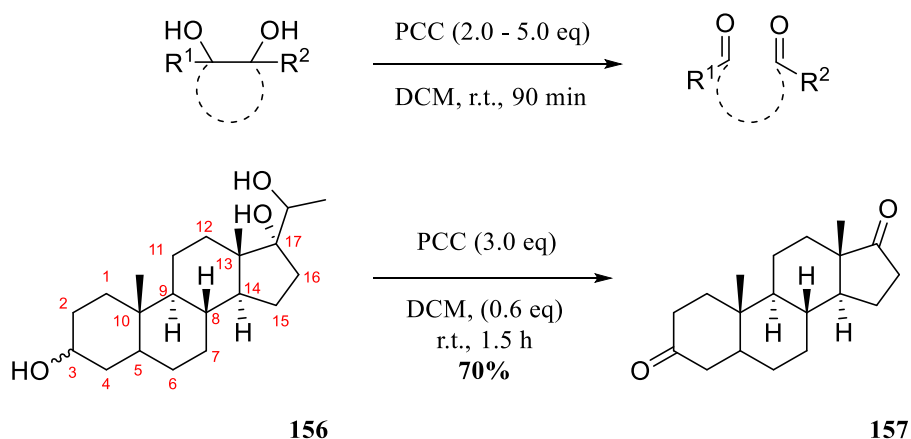


Schema 31: 1,2-Diolsplattung mit *Malaprade*- bzw. *Criegee*-Reagenz zur Darstellung von Dicarbonylverbindungen.^[154]

Dazu zählen unter anderem Metallsalze wie MnO_2 ^[155], BiO_2 ^[156] oder Reagenzien wie NIS ^[157] und O_2/Ru -Pyrochloroxid.^[158] Diese können 1,2-Diole unter Ausbildung von jeweils zwei Aldehyden bzw. Ketonen unter C-C-Bindungsbruch oxidieren. TPAP/NMO ^[159], oder $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ ^[160] sind ebenfalls in der Lage, gute Umsätze zu generieren, allerdings werden Aldehyde hierbei weiter zu den korrespondierenden Carbonsäuren oxidiert.

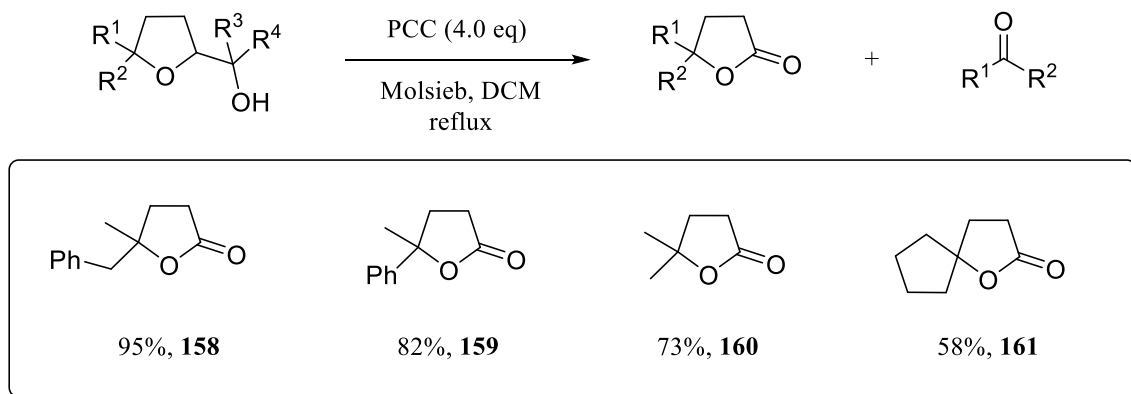
1.2.3.2 Chrom(VI)-Reagenzien bei C-C-Spaltungen

Der Einsatz von Chrom(VI)-Reagenzien in Glykolspaltungen wurde zum ersten Mal von *Hernández et al.* in Form von Pyridiniumchlorochromat (PCC) beschrieben.^[161] Es wurden mehrere sekundäre und tertiäre Diole unter milden Bedingungen mittels überstöchiometrischer Mengen PCC in DCM oxidativ in guten Ausbeuten gespalten. Auch komplexere Verbindungen wie 3,17,20-Trihydroxypregnan (**156**) konnten mit 70 % erhaltenem Diketon (**157**) erfolgreich umgesetzt werden. Dabei wurde eine erhöhte Menge PCC verwendet, um eine vollständige Oxidation der sekundären Hydroxyfunktion in C-3-Position zum Keton zu gewährleisten.^[154,161]



Schema 32: Oxidative C-C-Spaltung von 1,2-Diolen nach *Hernández et al.*^[161]

Auf diese Kenntnis stützend konnten *Chandrasekaran et al.* die PCC-Bedingungen modifizieren und auf die oxidative Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern anwenden.^[162] Die Verwendung von vier Äquivalenten PCC in Et₂O ermöglichte den Zugang zu verschiedenen einfachen Lactonen (**158–161**) aus den korrespondierenden primären, sekundären und tertiären Hydroxyethern.

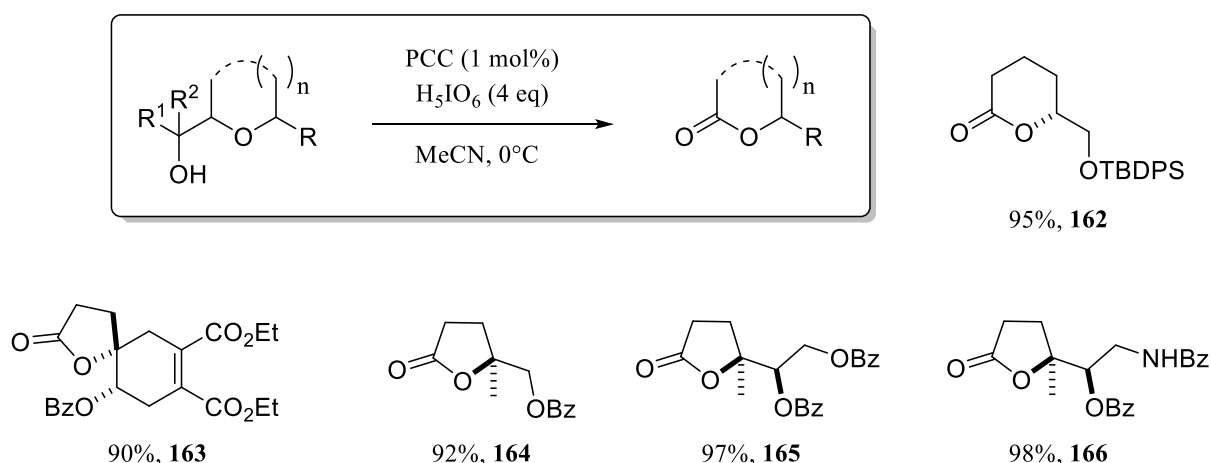


Schema 33: Oxidative C-C-Spaltung von β -Hydroxyethern nach *Chandrasekaran et al.*^[162]

Der Nachteil dieser Reaktionen liegt angesichts der Toxizität und Kanzerogenität von PCC auf der Hand, und insbesondere der überstöchiometrische Einsatz des Reagenzes macht eine Anwendung der Methode in Bereichen wie der Synthese von Wirkstoffen für die Pharmazie problematisch.

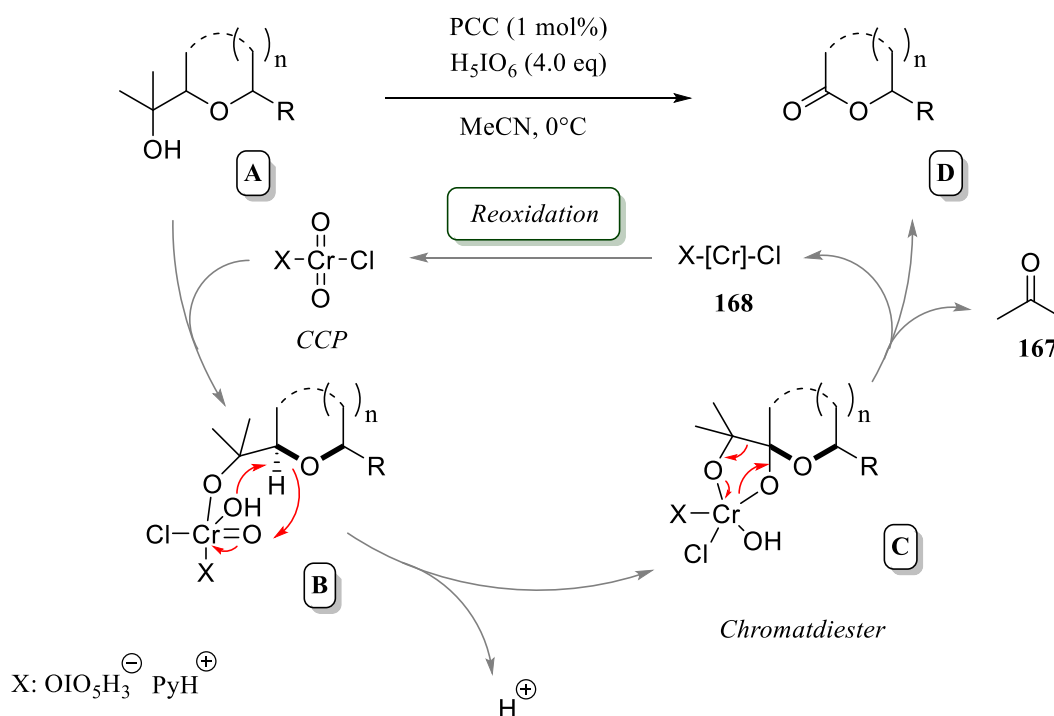
1.2.3.3 Vorarbeiten zum Thema Oxidative Spaltungsreaktionen aus der Arbeitsgruppe Stark

Eine nachhaltigere Modifikation der Reaktion (s. **Schema 33**) konnte von Stark et al.^[163] durch den Einsatz von geringen katalytischen Mengen an PCC (1 mol%) und überstöchiometrischen Mengen Periodsäure als Cooxidationsmittel etabliert werden. Mit diesem Protokoll konnten hohe Ausbeuten von THF- sowie THP-Substraten (**162–166**) unter milden Bedingungen und kurzen Reaktionszeiten zu den jeweiligen Lactonen umgesetzt werden, wobei auch die präparative Aufarbeitung durch einfache Filtration über Na₂S₂O₃ auf Silicagel einfacher ausfällt als bei vergleichbaren Reaktionen (s. **Schema 34**).



Schema 34: Oxidative PCC-Spaltung von β -Hydroxyethern nach Stark et al..^[163]

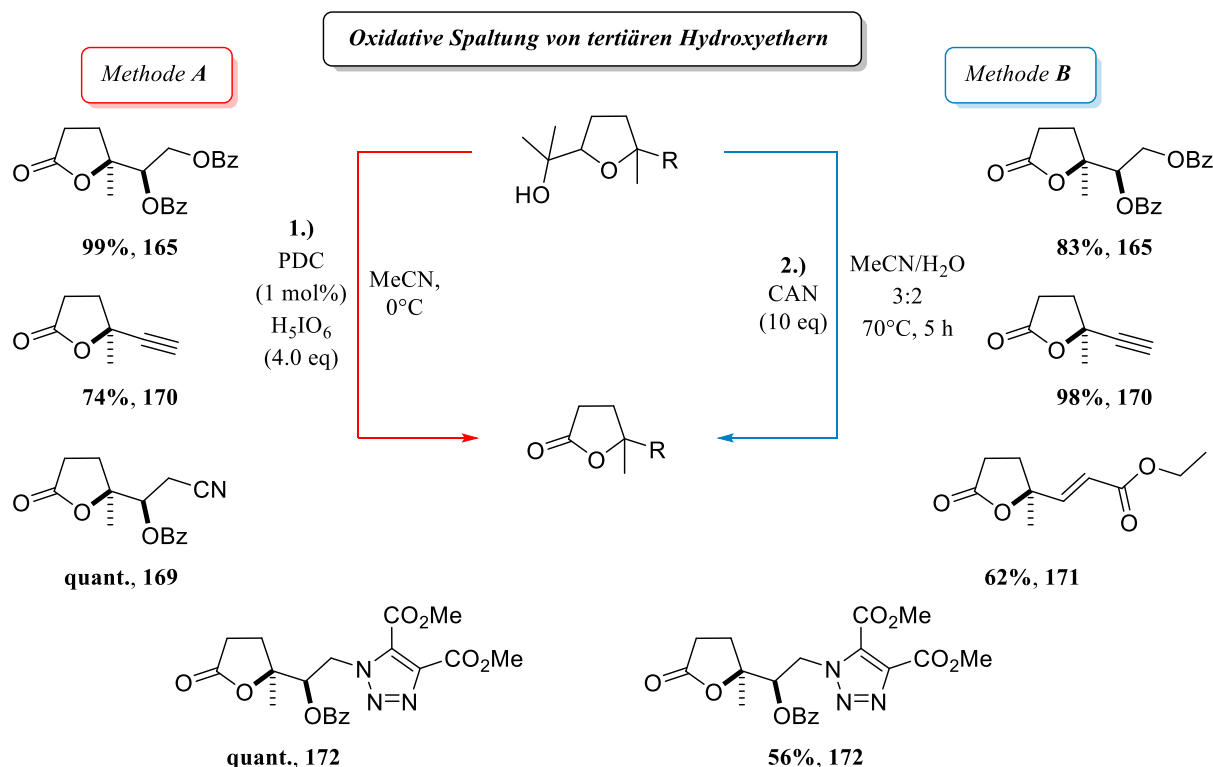
Vermutlich wird das durch PCC und H₅IO₆ *in-situ* gebildete Chlorochromatoperiodat (CCP) unter Ausbildung eines Chromatesters an die OH-Funktion des Substrats **A** angelagert (**B**, **Schema 35**). Die Oxidation des β -Hydroxyethers in C-2-Position führt zum Chromatdiester (**C**), welcher anschließend zum Lacton **D** und Aceton (**167**) unter Freisetzung des Katalysators **168** oxidativ gespalten wird.^[164]



Schema 35: Modifizierter postulierter Katalysezyklus der PCC-Spaltung nach Stark et al.^[164]

Es konnte gezeigt werden, dass verwandte Chrom(VI)-Reagenzien wie z.B. Pyridiniumdichromat (PDC) ebenfalls in der Lage sind, ähnlich gute Ausbeuten bei der oxidativen Spaltung zu γ -Lactonen zu generieren (s. **Schema 36, links**). Bei der stöchiometrischen Nutzung von PDC und dem Verzicht von Periodsäure fiel außerdem auf, dass sich die Reaktionslösungen im Gegensatz zu Systemen mit PCC pH-neutral verhalten und somit auch die Umsetzung von säurelabilen Verbindungen ermöglicht wird.^[164]

Um vollständig auf das toxische PCC als Oxidationsmittel zu verzichten, wurden weitere Reagenzien auf ihr Potenzial für oxidative Spaltungen an β -Hydroxyethern untersucht. Dabei fiel auf, dass Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) bei Anwendung auf ausgewählte Testsubstrate die Lactone **165** und **170–172** in guten Ausbeuten lieferte (s. **Schema 36, rechts**).



Schema 36: Oxidative Spaltungen von β -Hydroxyethern mit PDC und CAN nach Stark et al..^[164]

Es wird davon ausgegangen, dass die Reaktion über einen Ein-Elektronen-Mechanismus verläuft.

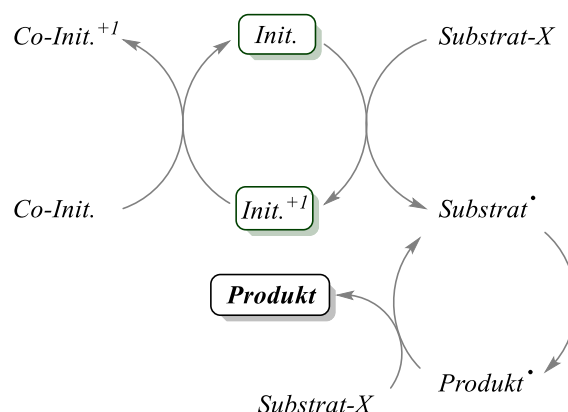
1.2.4 Radikalische Oxidationschemie

1.2.4.1 Allgemeine Hintergründe zur Radikalchemie

Die Radikalchemie fand Anfang der 1980er Einzug in den Alltag der organischen Synthese und wird seitdem häufig als Teil komplementärer Reaktionsschritte in Syntheseplanungen verwendet.^[165] Der Vorteil von *in-situ* generierten radikalischen Intermediaten sind dabei deren hohe Reaktivitäten und daraus resultierende kurze Reaktionszeiten. Die hohen Reaktivitäten können allerdings zum Problem werden, wenn Reaktionen wie beispielsweise Oxidationen selektiv verlaufen sollen. Das Resultat sind oftmals schlechte Ausbeuten im Vergleich zu ionischen Oxidationen.^[165] Die Herausforderung besteht demnach darin, durch geschicktes Generieren von Radikalen oder ein zeitlich optimiertes *radical-trapping* unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden.

1.2.4.2 Radikalinitiatoren

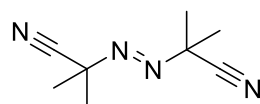
Der Start einer radikalischen Kettenreaktion setzt die Erzeugung von reaktiven Radikalen durch den Einsatz von Initiatoren bzw. Radikalstartern voraus. Die Initiation ist dabei jedoch nicht mit einem Katalyseschritt zu vergleichen, da bei der Initiation Energie für homolytische Spaltungen oder Oxidationen bzw. Reduktionen verbraucht wird. Es ist außerdem notwendig, zwischen Katalysezyklen und Initiationszyklen zu unterscheiden. Während Katalysatoren in den Kettenfortpflanzungsschritt einer radikalischen Reaktion direkt eingreifen, finden Initiationsreaktionen außerhalb des Zyklus zur Generierung von Radikalen statt.^[165]



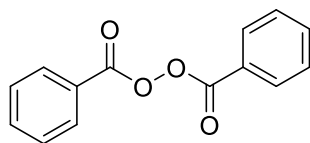
Schema 37: Ablauf einer radikalischen Reaktion mittels „smarter“ Initiation nach Studer et al..^[165]

Der Verlauf einer radikalischen Reaktion kann den Eindruck vermitteln, eine Radikalkatalyse vorliegen zu haben, wenn durch Zugabe eines Additivs (in katalytischen Mengen) schnellere Umsatzraten des Substrats beobachtet werden. Dabei hängen Kettenfortpflanzungsreaktionen auch maßgeblich von Faktoren wie Initiationsraten, Inhibitoren und Abbruchreaktionen ab.

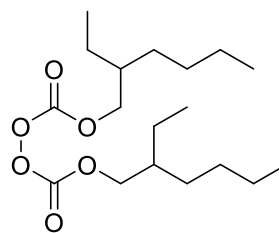
Um eine radikalische Reaktion optimieren zu können, ist es somit wichtig zu bestimmen, ob es sich bei einem Additiv um einen radikalischen Katalysator oder einen Initiator handelt. Als Beispiel sind Salze niedrig-valenter Metalle wie $\text{Fe}^{2+/3+}$, Cu^+ oder $\text{Ag}^{+/2+}$ genannt, welche Elektronenkatalysierte Reaktionen oder Atomtransfer-Ketten initiieren können. Sie erfüllen jedoch nicht die Kriterien eines klassischen Redox-Katalysators.^[165] Laut Studer et al. ist es zudem ein Indiz für die Bestimmung eines Initiators, wenn andere, chemisch und strukturell ähnliche Additive der gleichen Verbindungsklasse zu vergleichbaren Ergebnissen bei Kettenstartreaktionen führen. Ein weiterer Hinweis darauf, dass bspw. Salze wie Fe_3O_4 , Co_3O_4 oder CuO zu den Radikalinitiatoren gezählt werden sollten.



173



26



174

Abb. 17: Ausgewählte Radikalstarter, v.l.n.r.; AIBN (**173**), Dibenzoylperoxid (DBPO, **26**) und DEHPC (**174**)

Organische Verbindungen wie Azobis(isobutyronitril) (AIBN, **173**) oder Peroxide wie Bis(2-ethylhexyl)peroxydicarbonat (DEHPC, **174**) finden vor allen Dingen in Bereichen der Polymerchemie als Radikalinitiatoren Verwendung.

2. Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit wurde in zwei Projekte unterteilt. Als erstes Ziel wurde die Optimierung und Weiterführung einer von *A. J. K. Roth*^[166] und *B. Biermann*^[167] entwickelten NMO-vermittelten Methode zur Acetylierung von Methylglycosiden mithilfe von 1,1,1-Trichloracetone ausgegeben, die zu Beginn des **Kapitels 3.1.1.1** genauer erläutert werden. Hierzu sollte die Substratpalette auf weitere Verbindungsklassen ausgeweitet werden. Im Sinne der nachhaltigen Chemie wurde zudem die Entwicklung einer NMO-katalytischen Modifizierung in Angriff genommen, und sollte nach erfolgreichem Verlauf auf verschiedene Alkohole angewendet werden.

Darüber hinaus sollte ein Versuchsprotokoll zur *N*-Oxid gestützten Benzoylierung von Alkoholen mithilfe von 2,2,2-Trichloracetophenon erstellt und in analoger Weise zur bereits bekannten Acetylierung auf Polyole angewendet werden. Auch hierzu sollten Bestrebungen zur Entwicklung einer Modifikation mit katalytischen Mengen NMO unternommen werden.

Mit beiden Methoden sollte ein Beitrag zur regioselektiven Veresterung von anspruchsvollen Polyolen im Sinne der Schutzgruppenchemie geliefert werden.

Das zweite Projekt der Arbeit war auf die Optimierung und die allgemeingültige Anwendbarkeit der oxidativen Spaltung von β -Hydroxyethern zu den korrespondierenden Lactonen fokussiert, die bereits im Vorfeld im Arbeitskreis Stark entwickelt worden war.^[168] Hierzu war geplant, verschieden funktionalisierte, cyclische Hydroxyether mittels Oxone® und diversen Metallsalz-Initiatoren zu oxidieren, um eine möglichst generelle Aussage über die Effizienz und die Funktionsgruppentoleranz der Methode abzuleiten.

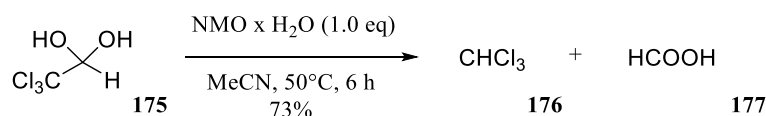
3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Regioselektive Veresterungen durch Trichlormethylketone und NMO

3.1.1 Hintergrund des Projekts und weiterführende Optimierungen

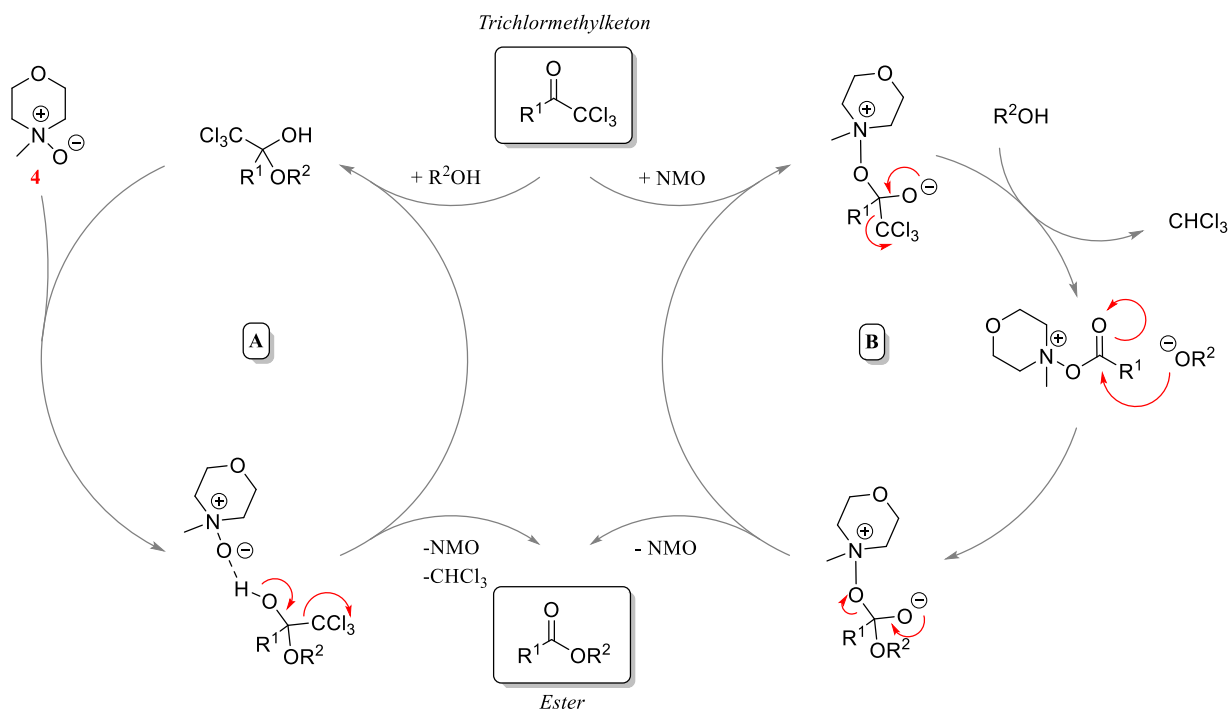
3.1.1.1 NMO-vermittelte Acylierungen durch Trichlormethylketone

Im Verlauf der mechanistischen Untersuchungen zur Aldehyd-Hydratstabilisierung bei Alkohol-Oxidationen durch *N*-Oxide im Rahmen der Doktorarbeit von A. J. K. Roth wurde herausgefunden, dass Chloralhydrat in MeCN oder DMSO unter Zugabe von NMO nach 3 Tagen fast vollständig zersetzt wurde. NMR-Spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass bei der Reaktion CHCl_3 (**176**) und Ameisensäure (**177**) entstanden sind, während in einem weiteren Versuch ohne Zugabe von NMO-Hydrat keine Reaktion stattfand.



Schema 38: Bildung von Chloroform (**176**) und Ameisensäure (**177**) bei der Umsetzung von Chloralhydrat mit $\text{NMO} \times \text{H}_2\text{O}$.^[166]

In weiteren Tests konnte das Potenzial von NMO-Hydrat (**102**) als nucleophiler Aktivator bei der hydrolytischen Umsetzung von Trichlormethylketon **122** zur Pyrrol-2-carbonsäure (**124**) in quantitativer Ausbeute bestätigt werden. Wird hingegen trockenes NMO (**102**) zu **122** in abs. MeOH hinzugegeben, findet bemerkenswerter Weise die Alkoholyse zu Verbindung **185** bei vollständigem Umsatz und mit 83% Ausbeute statt (s. **Schema 41**). Die Veresterung findet zwar auch statt, wenn auf trockenes NMO gänzlich verzichtet wird oder nur unterstöchiometrische Mengen verwendet werden, jedoch stagniert der Umsatz nach einiger Zeit und die Reaktion bleibt unvollständig.



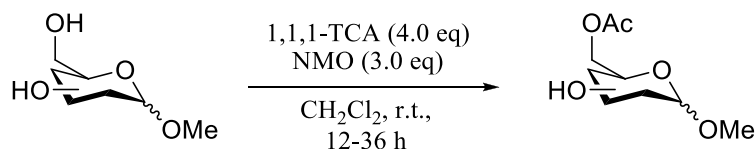
Schema 39: Von A. Roth vorgeschlagene Mechanismen für die NMO-vermittelte Umsetzung von Trichlormethylcarbonylen durch Alkohole.^[166]

Es sind zwei Möglichkeiten für den Mechanismus der vorliegenden Acylierung plausibel:

- A)** R^2OH addiert an das Carbonyl-Kohlenstoffatom des TCMK, während NMO (**102**) das entstehende Trichlormethyl-Hydrat über eine Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert. Unter Ausbildung der Ester-Funktion wird Chloroform (**176**) abgespalten und das NMO für eine erneute Reaktion freigegeben.
- B)** Durch den nucleophilen Angriff durch NMO (**102**) auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom TCMK entsteht unter Abspaltung des CCl_3 -Anions ein Aktivester, ähnlich zum *Steglich*-Intermediat (s. **Kapitel 1.1.1.4, Schema 6**). Durch die Aktivierung des Trichlormethylketons kann das Alkoholat R^2O^- nucleophil angreifen, und der Ester entsteht unter Freigabe von NMO (**102**).

Es wird bisher davon ausgegangen, dass der Mechanismus **A** wahrscheinlicher ist, da aufgrund der sterischen Hinderung der Aktivester-Zwischenstufe in Mechanismus **B** die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen günstiger erscheint.^[166]

Werden die Rollen der Substrate (Trichlormethylketon und Alkohol) vertauscht und ein geeignetes Lösungsmittel wie DCM verwendet, können unter milden Bedingungen auch komplexere Alkohole zu den jeweiligen Estern umgesetzt werden.^[167]



Schema 40: NMO-vermittelte Darstellung von primären Estern aus Methylpyranosiden mittels 1,1,1-Trichlorpropanon (**178**).^[167]

Unter Berücksichtigung der Vorkenntnisse wurde von *B. Biermann* zu dieser Reaktion ein Versuchsprotokoll etabliert, welches den Einsatz von 1,1,1-Trichloraceton (TCA, **178**) und überstöchiometrischen Mengen an *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (**102**) vorsieht. Dadurch ist es möglich, unter milden Bedingungen und bei Raumtemperatur eine Reihe von 6-*O*-acetylierten Methylpyranosiden (**43**, **44**, **179–183**) darzustellen.

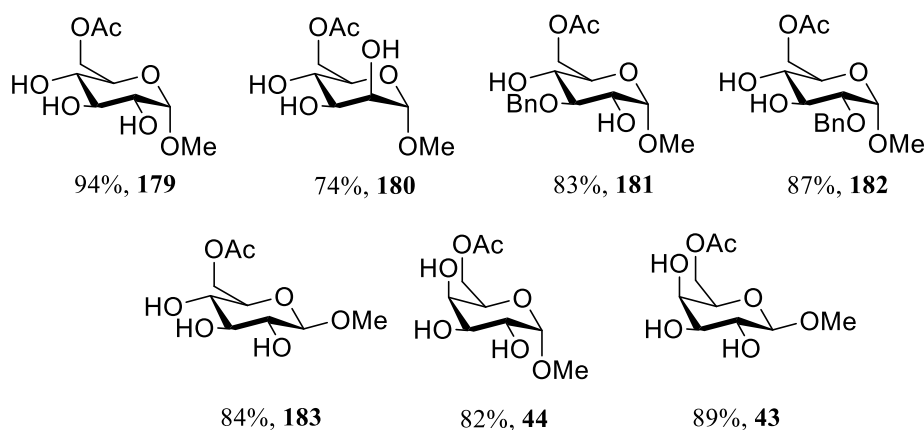
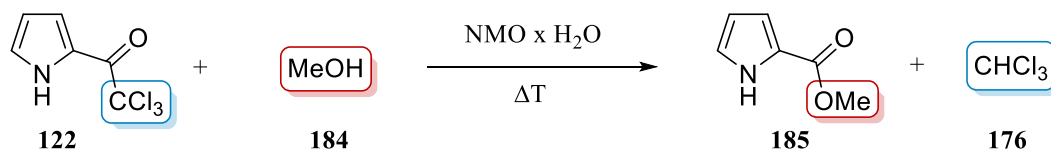


Abb. 18: Monoacetylierte Pyranosid-Derivate durch überstöchiometrischen Einsatz von NMO (**102**) und 1,1,1-TCA (**178**).^[167]

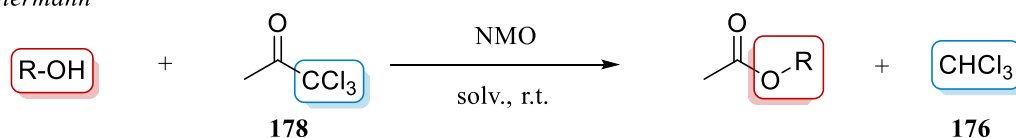
Auffallend sind dabei vor allen Dingen die hohen Ausbeuten und Regioselektivitäten. Während hauptsächlich die primäre C-6-Position acetyliert wird, bleiben die sekundären Hydroxyfunktionen bei C-2 bis C-4 weitgehend inaktiv. Betrachtet man die relativ geringen pK_s -Differenzen von OH-Funktionen bei Methylglycosiden (s. **Kapitel 1.1.2.5**, **Abb. 10**), so bestätigt sich die im Mechanismus aufgestellte Vermutung, dass die NMO-vermittelte Acetylierung nicht maßgeblich von den pK_s -Werten abzuhängen scheint.^[84] Eine sterische Abschirmung der schwerer zugänglichen sekundären Hydroxyfunktionen in C-2, -3 und -4-Position der jeweiligen Methylglycoside spricht wiederum für die Ausbildung eines NMO-TCMK-Aktivesters, entgegen der eingangs aufgestellten These zum Mechanismus (s. **Schema 39**)

Zu dieser neuartigen Methode zur Acetylierung von Polyolen wurden im Arbeitskreis *Stark* bereits ausführliche Experimente durchgeführt. Im Fokus standen dabei sowohl die Ausbeuten als auch die Regioselektivität bei der Einführung der Acetylschutzgruppe.

A. J. K. Roth^[166]

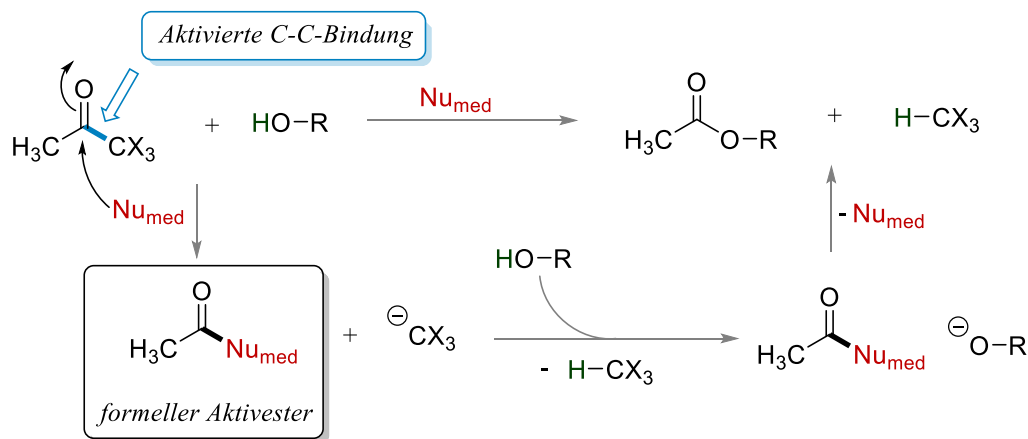


B. Biermann^[167]



Schema 41: Oben: Kombination von Trichlormethylketonen mit einfachen Alkoholen. Unten: Kombination von 1,1,1-Trichloracetone (**178**) mit komplexeren Polyolen.

Generell wird vermutet, dass NMO die Rolle eines nucleophilen Mediators einnimmt, welcher durch Addition an das Carbonylzentrum des Trichlormethylketons die Bindung zum CX₃-Kohlenstoffatom aktiviert. Das CX₃-Anion verfügt nun über einen nucleofugen Charakter und ist wiederum in der Lage, das Substrat zu deprotonieren und somit zu aktivieren.

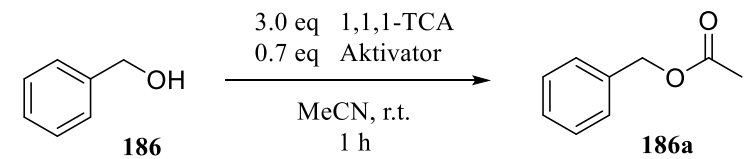
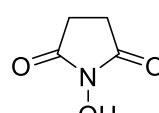
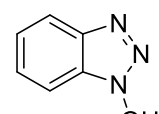
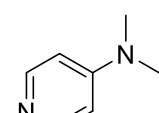
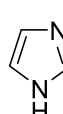
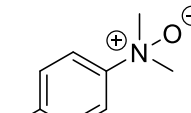
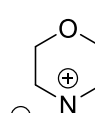
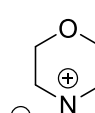


Schema 42: Generelles Reaktionsschema bei der C-C-Aktivierung durch Mediatoren (Nu_{med}) wie NMO. Die C-CX₃-Bindung ist dadurch leichter zu spalten und führt unter Einsatz von sterisch leicht zugänglichen Alkoholen zu den gewünschten Estern.

Das Alkoholat verfügt zusätzlich, bedingt durch den formell gebildeten Aktivester, über eine erhöhte Nucleophilie. In einer weiteren Additions-Eliminierung entsteht unter Freigabe des NMO-Moleküls der entsprechende Ester (s. **Schema 42**).

Da die Nutzung von 1,1,1-Trichloraceton (**178**) zum einen zu den präparativ vielseitigen Acetaten führt und außerdem kommerziell leichter zu erwerben ist, als weitere Analoga aus der Reihe der Trichlormethylketone, wurden von *Biermann* neben NMO (**102**) auch zusätzliche Acyltransferreagenzien kombinatorisch mit TCA (**178**) getestet (s. **Tab. 3**).

Tab. 3: Umsatzbestimmung bei der Acetylierung von BzOH durch verschiedene Aktivatoren.

 186 186a				
Nr.	Aktivator	Strukturformel	Verb.-Nr.	Umsatz nach 1 h
1 ^[a]	NHS		37	-
2 ^[a]	HOBt		35	-
3 ^[a]	DMAP		33	42 (80) ^[b]
4	Imidazol		187	-
5 ^[a]	DMTO		39	40
6 ^[a]	NMO		102	100
7 ^[a]	NMO/H ₂ O ^[c]		102	-

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.250 mmol BnOH (**186**), 3.0 eq 1,1,1-TCA (**178**), 0.7 eq Aktivator/Reagenz, 0.5 mL MeCN, r.t., Umsatzbestimmung via GC-MS 1 h nach Reaktionsstart. [a]^[167]; [b] Umsatz nach 2.5 h; [c] 4.5 eq H₂O (dest.).

Im Rahmen dieses Projekts wurde das Spektrum bei der Acetylierung von Benzylalkohol (**186**) um zusätzliche Reagenzien erweitert, welche in den **Tabellen 3** und **4** abgebildet sind.

Bei Zugabe von Imidazol (**187**) zur Reaktionslösung konnte auch nach 1 h keinerlei Umsatz per GC-MS detektiert werden. Wird Imidazol jedoch zunächst durch Natriumhydrid deprotoniert, so ist bereits nach 20 min ein erheblicher Umsatz von Benzylalkohol (**186**) zu Benzylacetat (**186a**) im Chromatogramm zu erkennen (s. **Abb. 19**).

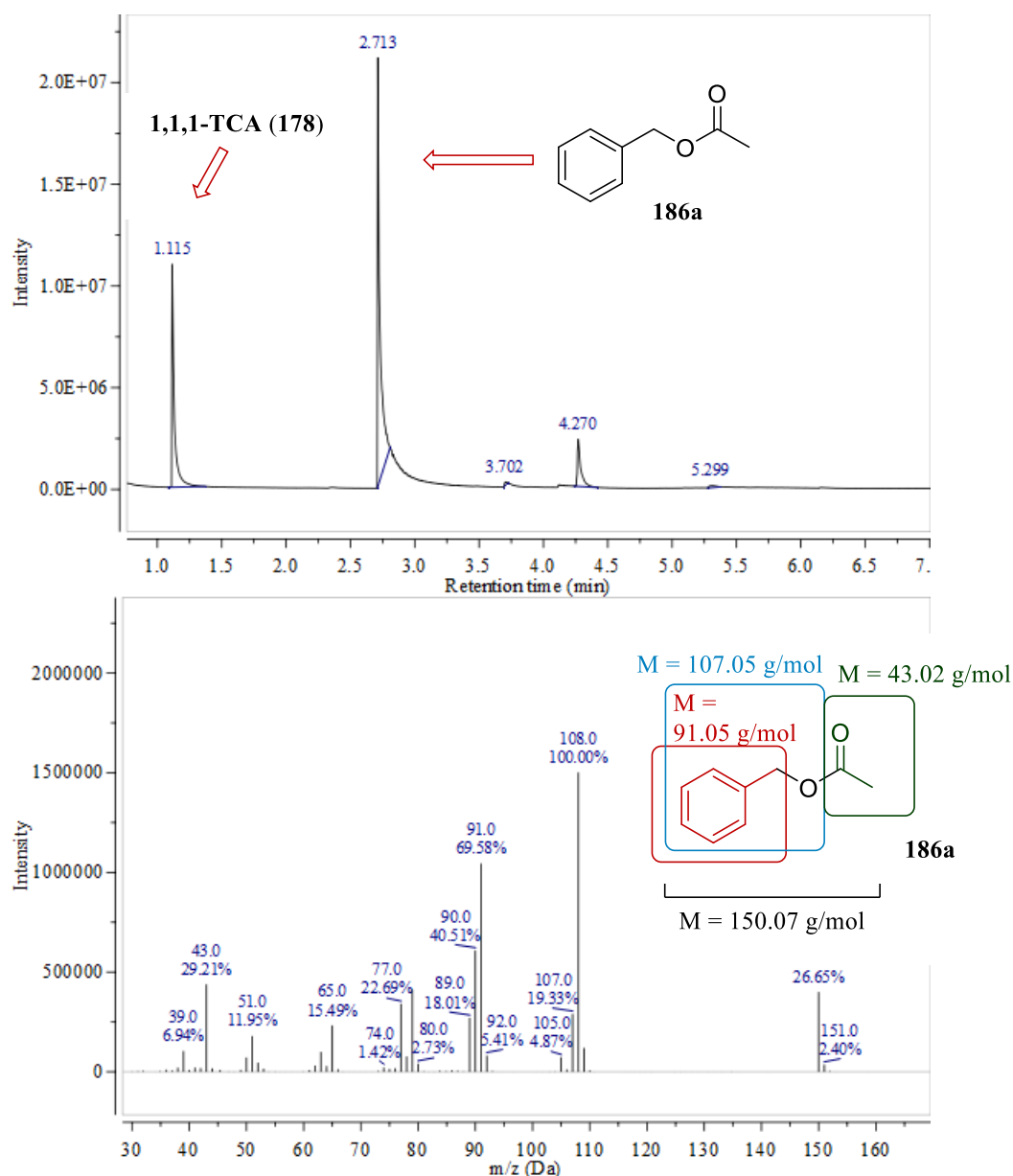
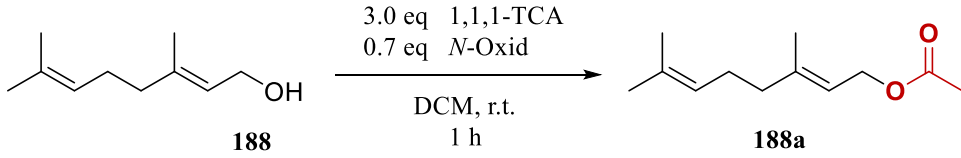
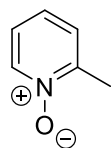
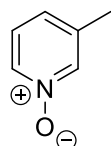
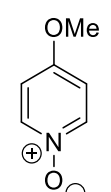
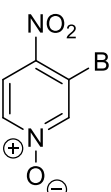
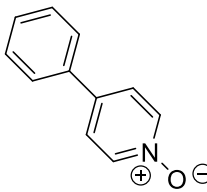


Abb. 19: GC-MS-Untersuchung der Reaktionslösung bei der Acetylierung von BnOH (**186**) mittels 1,1,1-TCA (**178**), NaH und Imidazol (**187**) nach 20 min.

Darüber hinaus wurden weitere *N*-Oxide in Verbindung mit 1,1,1-TCA (**178**) als potenzielle Mediatoren bei der Acylierung von Alkoholen getestet (s. **Tab.4**).

Tab. 4: Umsatzbestimmung bei der Acetylierung von BnOH durch verschiedene *N*-Oxide.

 <chem>CC(C)=CC/C=C\CO</chem> (188) $\xrightarrow[\text{DCM, r.t., 1 h}]{\text{3.0 eq 1,1,1-TCA, 0.7 eq N-Oxid}}$ <chem>CC(C)=CC/C=C\COCC(=O)C</chem> (188a)					
Nr.	Aktivator	Strukturformel	Verb.-Nr.	Löslichkeit in DCM	Umsatz nach 1 h
1	2-Picolin- <i>N</i> -oxid		189	löslich	gering
2	3-Picolin- <i>N</i> -oxid		190	löslich	gering
3	4-Methoxypyridin- <i>N</i> -oxid		191	löslich	gering
4	3-Brom-4-nitropyridin- <i>N</i> -oxid		192	schwer löslich	gering
5	4-Phenylpyridin- <i>N</i> -oxid		193	löslich	gering

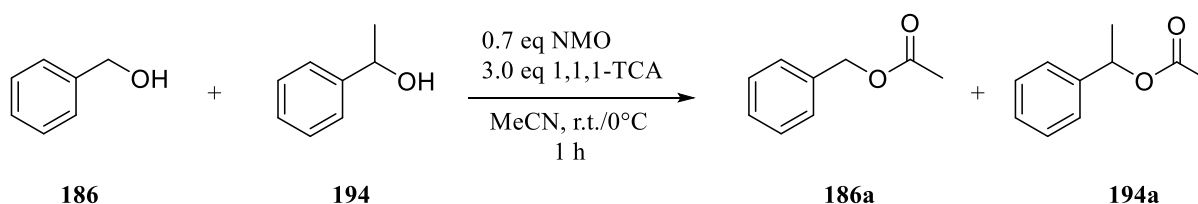
Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.500 mmol Geraniol (**188**), 3.0 eq 1,1,1-TCA (**178**), 0.7 eq *N*-Oxid, 0.75 mL DCM, r.t., Umsatzbestimmung via Dünnschichtchromatographie 1 h nach Reaktionsstart. Färbung durch KMnO₄.

Die Tests wurden qualitativ durch Detektion mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt und es wurde als Substrat Geraniol gewählt, welches durch die vorhandenen C-C-Doppelbindungen zu einer leichten Färbung mittels KMnO_4 führt.

Da nicht alle verwendeten *N*-Oxide (**189–193**) in Acetonitril löslich waren, wurde DCM als Lösungsmittel verwendet. Wie aus der **Tabelle 4** zu erkennen ist, konnte mit keinem der eingesetzten *N*-Oxide die Umsatzrate von NMO (**102**, s. **Tabelle 3**, Eintrag 6) erreicht werden. Eine genauere Betrachtung weiterer *N*-Oxide bietet sich für die Zukunft zwar grundlegend an, jedoch wurde für das vorliegende Projekt ausschließlich auf NMO (**102**) zurückgegriffen.

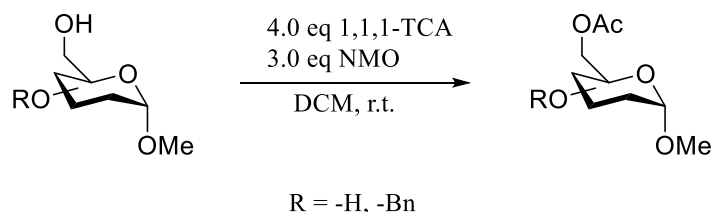
Darüber hinaus wurde von *Biermann*^[167] der Einfluss der NMO- und TCA-Mengen auf den Umsatz bei der Acetylierung von Benzylalkohol (**186**) untersucht. Dabei erwiesen sich 0.7 eq NMO und 3.0 eq 1,1,1-TCA als ausreichend, um einen vollständigen Umsatz zu Benzylacetat (**186a**) nach 60 min zu generieren.

Auch die Selektivität bei der Acetylierung von primären Alkoholen gegenüber sekundären und tertiären wurde im Experiment mit Benzylalkohol (**186**) bei gleichzeitiger Anwesenheit von α -Methylbenzylalkohol (**194**) und bei verschiedenen Temperaturen bestätigt.



Schema 43: Untersuchungen zur Selektivität bei der Acetylierung mittels 1,1,1-TCA (**178**) und NMO (**102**).^[167]

Bei 0°C findet die Reaktion langsamer statt als bei Raumtemperatur, führt allerdings auch zu einem höheren Anteil des primären Esters **186a**. Während bei Raumtemperatur ein Verhältnis der Produkte von 4:1 (**186a/194a**) vorlag, stieg dieses bei 0°C auf 9:1 zugunsten des primären Esters **186a**.



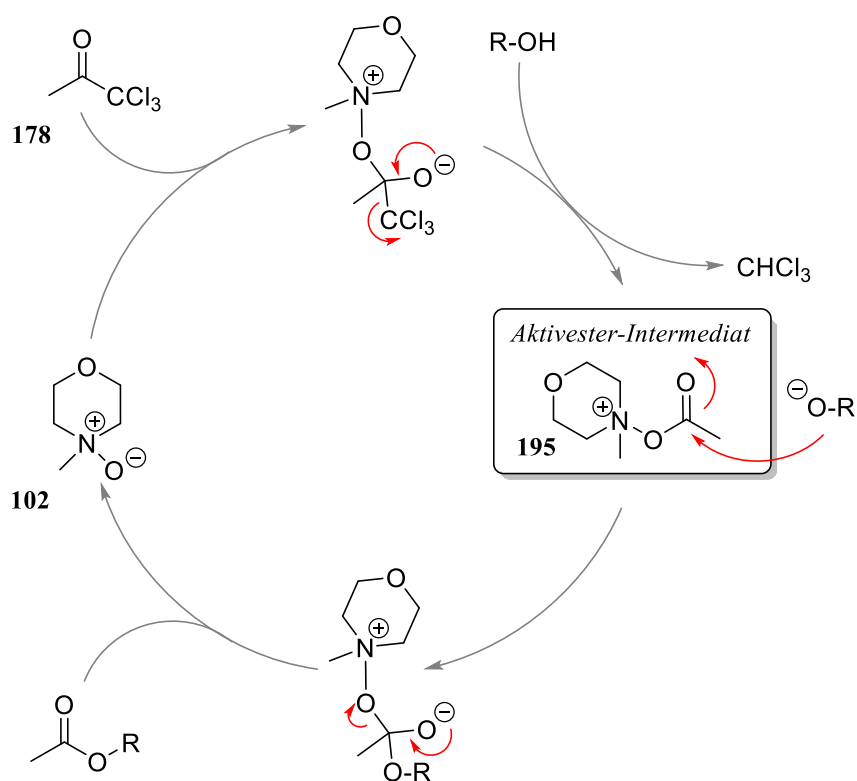
Schema 44: Optimierte Bedingungen für die NMO-vermittelte Acetylierung von Methylglycosiden nach *Biermann*.^[167]

Schlussendlich konnte die Methode auch auf Methyl- α -D-glycoside angewandt werden, indem überstöchiometrische Mengen 1,1,1-TCA (4.0 eq, **178**) sowie NMO (3.0 eq, **102**) implementiert wurden.

Da jedoch ungeachtet der sehr guten Ausbeuten und Regioselektivitäten der Einsatz von großen Mengen Reagenzien ökologische sowie ökonomische Nachteile mit sich zieht, wurden im Rahmen dieses Projekts Bemühungen nach effizienteren und nachhaltigeren Modifikationen der Methode angestrebt.

3.1.1.2 Experimente zum Mechanismus und zur Reaktionskinetik

Um die vorliegende Reaktion besser zu verstehen, wurden eine Reihe von mechanistischen Untersuchungen durchgeführt. Ob der mögliche NMO-TCMK-Aktivester (**195**, s. **Schema 45**) während der Reaktion gebildet wird, sollte in einem einfachen Experiment durch eine NMR-spektroskopische Untersuchung nachgewiesen werden.



Schema 45: Vorschlag B für den Mechanismus nach Roth^[166] (s. **Schema 39**, **Kap. 3.1.1.1**) mit Fokus auf der Bildung des intermediären Aktivesters **195**.

Es wurde als Lösungsmittel direkt Chloroform-*d* eingesetzt und je 1.0 eq NMO bzw. 1,1,1-Trichloracetone zugegeben. Nach 24 h wurde ein ^1H -NMR-Spektrum von der Reaktionslösung aufgenommen.

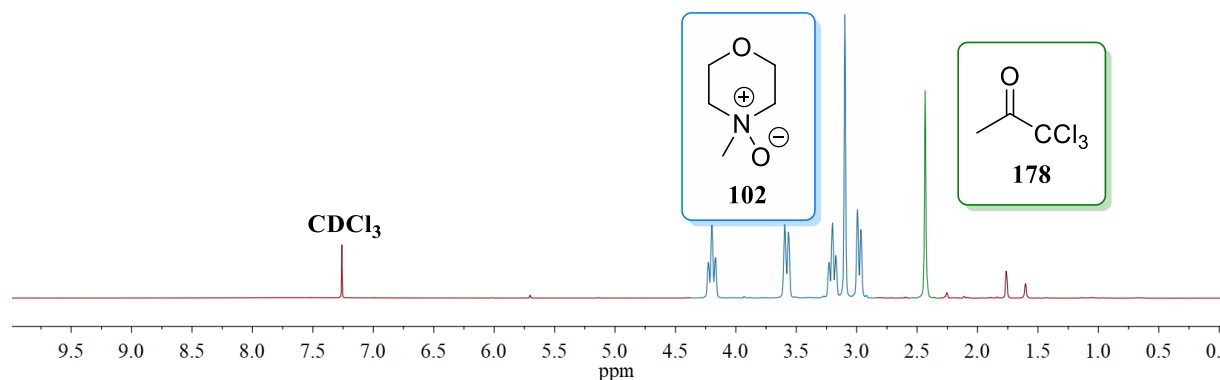


Abb. 20: Das ^1H -NMR-Spektrum zur postulierten Ausbildung eines NMO-TCA-Aktivesters zeigt, dass lediglich die beiden Edukte in unveränderter Form vorliegen. Ein Intermediat konnte mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden.

Der Aktivester, sofern entstanden, konnte im NMR nicht detektiert werden. Eventuell könnte aufgrund der schlechten Solvatisierung der CCl_3 -Anionen in Chloroform der nucleophile Angriff vom NMO auf 1,1,1-TCA nicht stattgefunden haben. Auch denkbar ist, dass die Wahl des Lösungsmittels einen inhibierenden Einfluss auf die Bildung des CCl_3 -Ions haben könnte.

Der Versuch wurde deshalb jeweils mit $\text{DMSO-}d_6$ und $\text{Aceton-}d_6$ als Lösungsmittel sowie je 1.0 eq NMO und 1,1,1-TCA wiederholt.

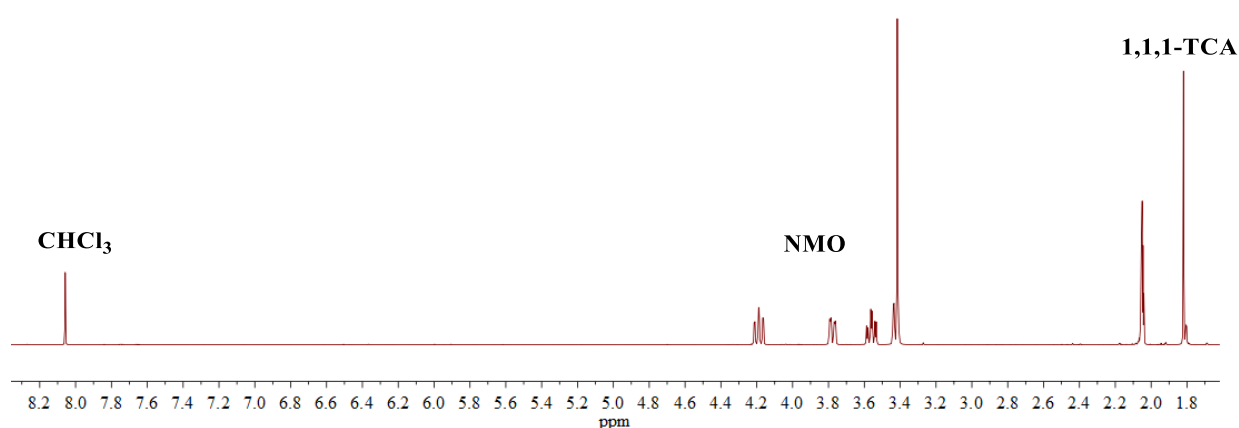


Abb. 21: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrum in $\text{Aceton-}d_6$. Die Abspaltung und anschließende Protonierung des CCl_3 -Anions zeigt, dass eine (unvollständige) Umsetzung von 1,1,1-TCA stattgefunden haben muss. Ein Aktivester-Intermediat konnte jedoch auch hier nicht nachgewiesen werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum in Aceton- d_6 (s. **Abb. 21**) konnte das Singulett bei $\delta = 8.06$ ppm dem Proton von Chloroform zugeordnet werden.^[169] Da in dem Experiment kein Nucleophil in Form eines Alkohols zugegeben wurde, liegt die Vermutung nahe, dass ein eventueller Restwassergehalt im hygroskopischen Aceton- d_6 für die Hydrolyse von TCA (**178**) und somit die Bildung von Chloroform und Essigsäure (**178a**) verantwortlich ist. Sollte sich konkurrierend zur Hydrolyse ein Intermediat aus NMO und TCA gebildet haben, so wurde dieses entweder in nur sehr geringen Mengen gebildet oder ist so kurzlebig, dass es unter den gegebenen NMR-Bedingungen nicht zu erkennen ist.

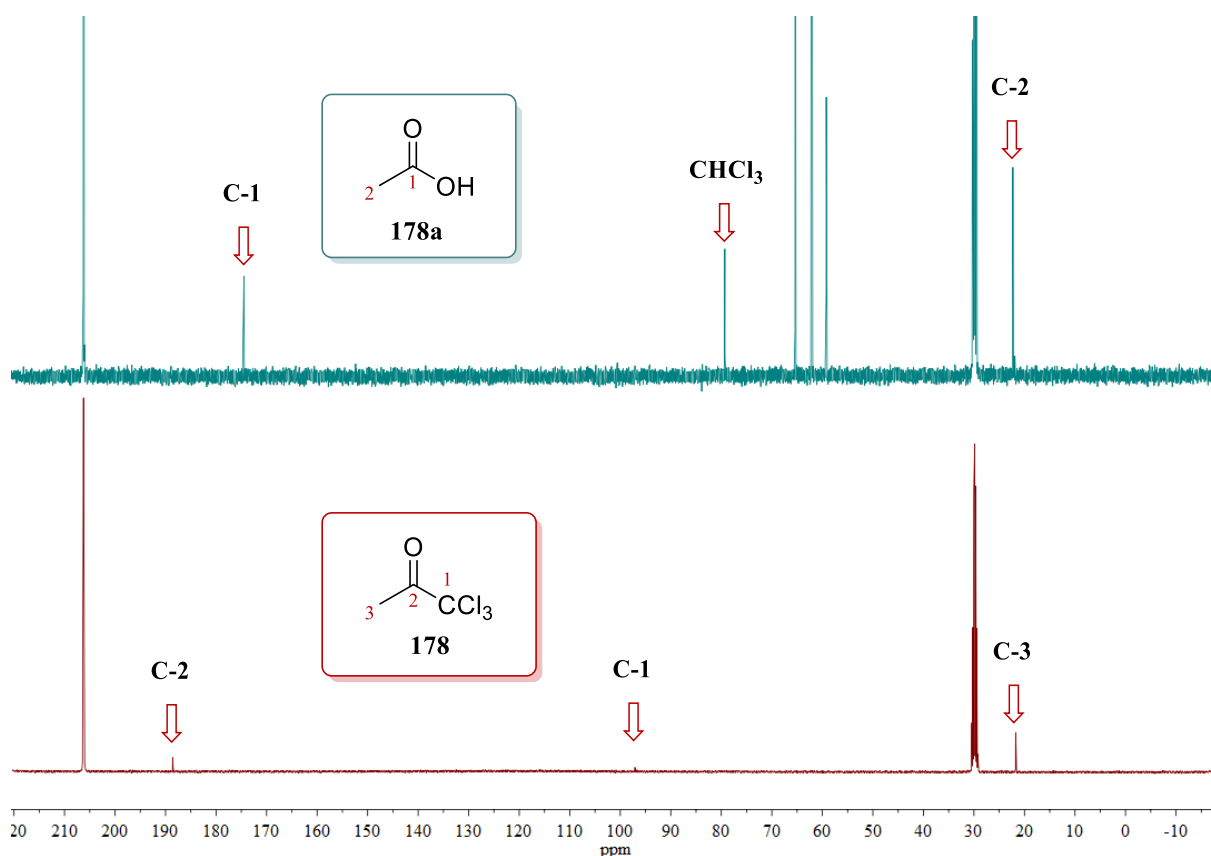
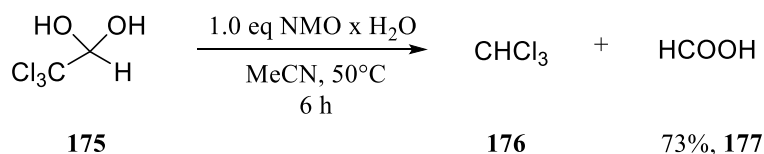


Abb. 22: ^{13}C -NMR-Spektren vom Experiment zum Nachweis des gebildeten Aktivester-Intermediats (**oben**) im Vergleich zu 1,1,1-Trichloracetone (**178**, **unten**) in Aceton- d_6 .

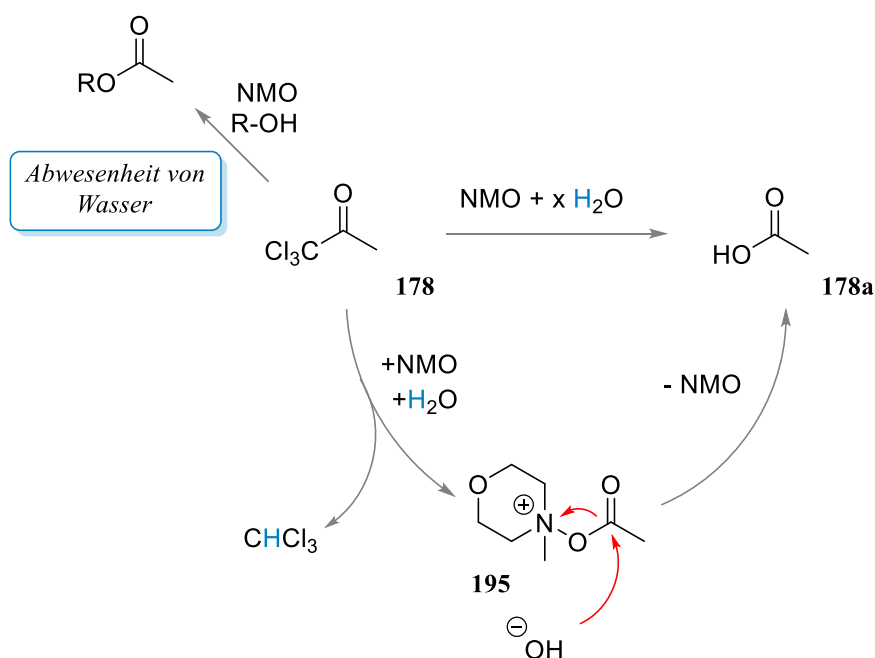
Der Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren vom Aceton-Experiment und 1,1,1-TCA bestätigte durch das Vorhandensein der Signale bei 174.5, 79.3 und 22.3 ppm die Bildung von Essigsäure (s. **Abb. 22**). Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren vom Experiment mit $\text{DMSO-}d_6$ ergaben ein vergleichbares Ergebnis. Auffällig war jedoch, dass 1,1,1-TCA scheinbar vollständig umgesetzt wurde. Da keine stöchiometrischen Mengen an Wasser zugesetzt wurden, liegt die Vermutung nahe, dass das verwendete Aceton- d_6 stark durch Wasser verunreinigt gewesen ist. Mittels NMR-Experiments konnte das vermutete Intermediat **195** somit nicht nachgewiesen werden.

Eine Reaktion zwischen NMO·H₂O (**102**) und Chloralhydrat (**175**) findet laut *Roth* in MeCN und DMSO unter Hydrolyse zu Chloroform (**176**) und Ameisensäure (**177**) statt.^[166]



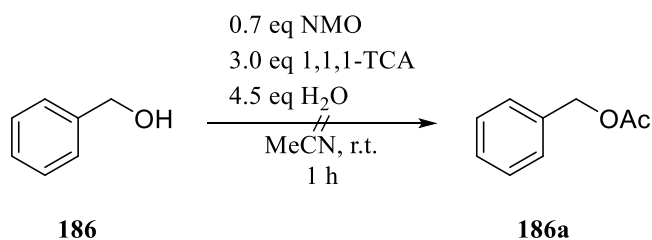
Schema 46: Bildung von Ameisensäure (**177**) und Chloroform (**176**) aus Chloralhydrat (**175**) nach *Roth*.^[166]

Es wird angenommen, dass auch Trichlormethylketone in analoger Weise zu Chloral (**121**) reagieren. Die entsprechende Reaktion ist in **Schema 47** wiedergegeben (hier mit R = H).



Schema 47: Mutmaßlicher Mechanismus der Bildung von Essigsäure durch Hydrolyse von 1,1,1-TCA (**178**) bei Anwesenheit von Wasser.

Ein Indiz für eine analoge Hydrolyse von Trichlormethylketonen lieferte bereits *Biermann*, da bei der Zugabe von Wasser zu der Acetylierung von Benzylalkohol nicht der gewünschte Ester gebildet wurde, sondern die Reaktion stagnierte.



Schema 48: Nicht stattfindende Acetylierung von Benzylalkohol (**186**) durch Zugabe von überstöchiometrischen Mengen Wasser.

Den Beweis für den konkurrierenden Effekt von Wasser sollte ein Kontrollexperiment bringen, bei dem zu Trichloraceton (**178**) und NMO (**102**) in DCM 1.5 eq dest. Wasser zugegeben wurden. Nach 24 h wurde eine ^1H -NMR-Messung in $\text{DMSO-}d_6$ durchgeführt, um die vorausgesagte Bildung von Essigsäure (**178a**) zu detektieren. Die Signale des Carboxylprotons oder der CH_3 -Gruppe konnten nicht detektiert werden. Jedoch war bei 8.32 ppm im ^1H -NMR-Spektrum ein Singulett zu sehen, welches dem Proton von Chloroform zugeordnet werden kann. Dies deutet auch hier darauf hin, dass eine Eliminierung des CCl_3 -Anions stattgefunden haben könnte, oder dass die Reaktion auf der Stufe des postulierten Aktivesters stehen geblieben ist.

Im gemessenen ^{13}C -NMR-Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ konnten wiederum bei 22.1 und 173.1 ppm Signale detektiert werden, welche zu der CH_3 -Gruppe bzw. dem Carboxylatom gehören könnten. Darüber hinaus wurde Chloroform ($\delta = 79.3 \text{ ppm}$) als Eliminierungsprodukt gemessen.

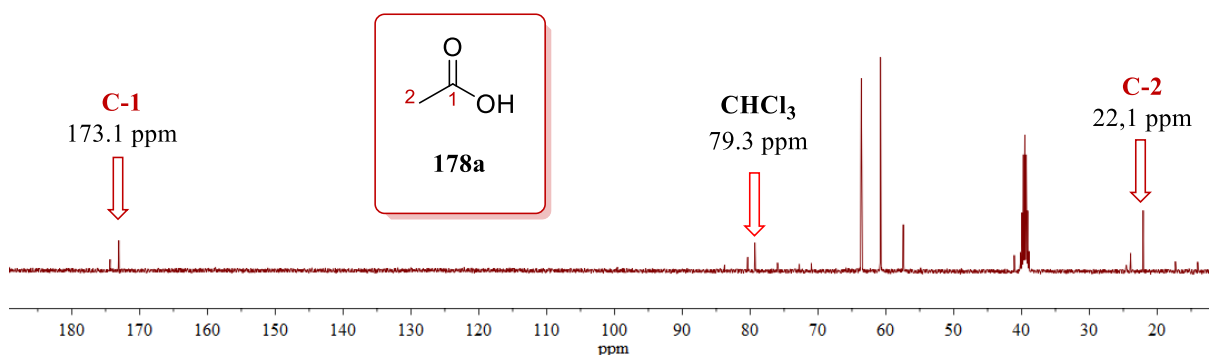


Abb. 23: Nachweis der durch Hydrolyse gebildeten Essigsäure (**178a**) und Eliminierung des CCl_3 -Anions in Form von Chloroform. Das Restsignal bei 174.3 ppm lässt sich dem verbliebenen TCA (**178**) zuordnen. ($\text{DMSO-}d_6$)

Neben der Hydrolyse der Trichlormethylketone könnte Wasser auch andere inhibierende Effekte mit sich ziehen. Denkbar ist, dass Wasser als protisch polares Lösungsmittel zu ausgeprägter Solvatisierung von NMO und 1,1,1-TCA und in Folge dessen zu einer Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit führen könnte.

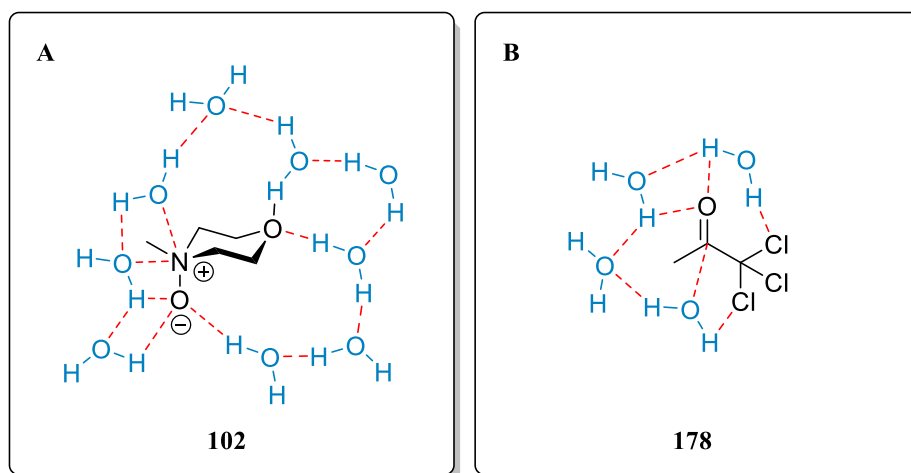


Abb. 24: Mögliches Hydratationsnetzwerk von **A)** *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (**102**) u. **B)** Trichloraceton (**178**) in H₂O.

Die Wahl des Lösungsmittels spielt bei der Reaktion aus diversen Gründen eine wichtige Rolle. Zum einen besitzt NMO in DCM und Chloroform eine höhere Löslichkeit als in Aceton und Acetonitril, kann allerdings in unpolaren Lösungsmitteln nicht oder nur schlecht solvatisiert werden. Dies schlägt sich wiederum auf die Reaktionsgeschwindigkeiten bei Acylierungen nieder, wie in **Kapitel 3.1.2.1** genauer erläutert wird.

Da NMO in der Lage ist, durch Bildung von Wasserstoffbrücken die Polarität eines Stoffes herabzusenken und somit die Löslichkeit von bspw. Glycosiden in DCM drastisch zu erhöhen^[167], ist für Substratklassen mit vielen Hydroxyfunktionen die Verwendung von überstöchiometrischen Mengen NMO in Veresterungen unumgänglich. Hierzu kann man die erforderlichen Äquivalente an NMO und TCMK nach empirischen Werten in etwa an die folgenden Gleichungen anpassen:

$$eq_{NMO} = (0.5 \cdot n_{OH}) + m \quad (1)$$

$$eq_{TCMK} = eq_{NMO} + m \quad (2)$$

n = Anzahl der Hydroxyfunktionen im Substrat; m = Wert zwischen 0.0 und 1.0

Für jede im Substrat enthaltene Hydroxyfunktion werden 0.5 Äquivalente NMO berechnet. Zusätzlich kommen bis zu 1.0 eq für die Reaktion hinzu. Die Menge an 1,1,1-TCA richtet sich nach den Äquivalenten an NMO, zuzüglich bis zu 1.0 eq wenn man davon ausgeht, dass im NMO enthaltenes Kristallwasser einen inhibierenden Effekt besitzt.

Der zeitliche Umsatz bei der Acetylierung von Benzylalkohol wurde in Anlehnung an die Experimente von *Biermann* unter quantitativer NMR-Analyse mit 1,4-Dibrombenzol (DBB, δ = s, 7.46, 4H) als internem Standard reproduziert. Es wurden direkt die deuterierten Lösungsmittel

CDCl₃, Aceton-*d*₆, MeCN-*d*₃ und DMSO-*d*₆ auf Grundlage praktischer Erwägungen eingesetzt. Darüber hinaus sollte der Unterschied der Kinetik bei verschiedenen Äquivalenten NMO (**102**) bzw. 1,1,1-TCA (**178**) ermittelt werden. Nach 20 min Reaktionszeit wurden jeweils 750 µL Reaktionslösung entnommen und ¹H-NMR-Spektren aufgenommen.

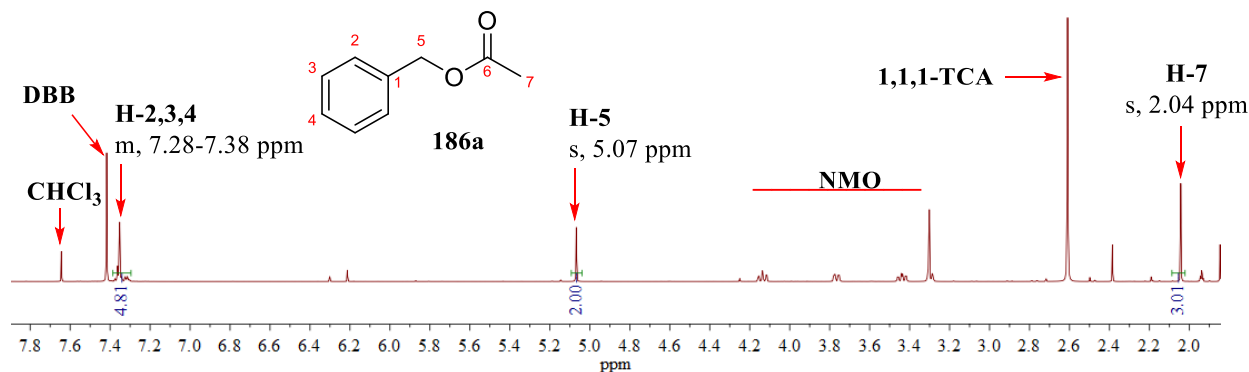


Abb. 25: ¹H-NMR-Spektrum von der quantitativen Umsatzbestimmung der Acetylierung von Benzylalkohol (**186**). Der Umsatz war nach 15 min vollständig. CHCl₃-Signal bei $\delta = 7.64$ ppm.

Erstaunlicherweise konnten für sämtliche Parameter ein vollständiger Umsatz des Substrats **186** nach 20 min festgestellt werden, was die Effizienz der NMO-vermittelten Acetylierung von primären Alkoholen weiter bestätigt.

Tab. 5: Umsatzbestimmung bei der NMO-vermittelten Acetylierung von Benzylalkohol (**186**) mittels ¹H-NMR-Spektroskopie

Nr.	TCA [eq]	NMO [eq]	Lösungsmittel	Umsatz [nach 20 min]
1	5.0	1.1	MeCN- <i>d</i> ₃	vollständig
2	3.0	1.1	MeCN- <i>d</i> ₃	vollständig
3	1.5	1.1	MeCN- <i>d</i> ₃	vollständig
4	3.0	0.7	MeCN- <i>d</i> ₃	vollständig
5	3.0	0.5	MeCN- <i>d</i> ₃	vollständig
6	3.0	1.1	Aceton- <i>d</i> ₆	vollständig
7	3.0	1.1	CDCl ₃	vollständig
8	3.0	1.1	DMSO- <i>d</i> ₆	vollständig

Alle Experimente wurden in ausgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ansatzgröße: 0.5 mmol BnOH (**186**), Lösungsmittel 750 µL. Interner ¹H-NMR-Standard 1,4-Dibrombenzol.

Interessant sind vor allen Dingen die Ergebnisse aus den Einträgen 4 und 5 aus **Tabelle 5**, die die Vermutung zulassen, dass die selektive Acetylierung auch mit unterstöchiometrischen oder katalytischen Mengen NMO durchgeführt werden kann.

3.1.1.3 Verwendung von NMO-Stammlösungen

Die bisher etablierte Methode sieht den Einsatz von nicht absoluten Lösungsmitteln bzw. Reagenzien (NMO) vor. Da in Experimenten bereits herausgefunden wurde, dass Wasser einen störenden Faktor für den Umsatz der Reaktion darstellt,^[167] ist ein Einsatz von überstöchiometrischen Mengen an 1,1,1-TCA (**178**) auch in Anbetracht der vorherrschenden Luftfeuchtigkeit obligatorisch. NMO kann zudem bis zu einem Äquivalent Kristallwasser aufnehmen^[101] und damit maßgeblich zu der Hydrolyse der Trichlormethylketone beitragen.

Aus diesem Grund wurde handelsübliches, annähernd wasserfreies NMO (97%, Sigma Aldrich) in einem ausgeheizten und evakuierten Schlenkrohr in Dichlormethan gelöst. Hierzu wurden mehrere Gramm aktiviertes Molsieb (3Å) gegeben. So sollte zum einen das Lösungsmittel vollständig absolutiert und zum anderen Kristallwasser aus dem NMO absorbiert werden.

Es wurden 4.00 g NMO (97%) in 30.0 mL Dichlormethan gelöst, was einer Konzentration von 1.15 mmol/mL der hergestellten Stammlösung entspricht. Wegen der hohen Löslichkeit von NMO in DCM werden diese NMO-Stammlösungen vor allen Dingen bei überstöchiometrischen Modifikationen der Methode angewendet.

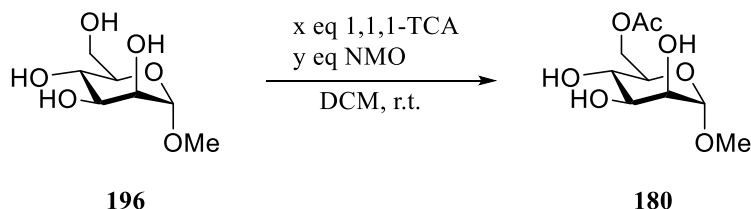
3.1.1.4 Verwendung von NMO-Lösungen bei der Acetylierung von Methyl- α -D-mannopyranosid

Zunächst wurde versucht, die bisherige Ausbeute von 74%^[167] bei der Acetylierung von Methyl- α -D-mannopyranosid (**196**) auch bei einer Verringerung der Mengen an 1,1,1-TCA (**178**) und NMO (**102**) zu erreichen. Das eingesetzte NMO wurde hierzu drei Tage im Hochvakuum getrocknet und anschließend unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Bei dem Einsatz von 1.0–1.7 eq 1,1,1-TCA fiel auf, dass die Ausbeute stieg, je mehr von dem Trichlormethylketon eingesetzt wurde (**Tab. 6** Einträge 2–5). Bei 2.0 eq von **102** kam es zu einem Rückgang der Ausbeute bei zeitgleicher Bildung eines unpolareren Nebenprodukts, welches vermutlich einem zweifach acetylierten Mannopyranosid entsprach (Eintrag 6). Insgesamt blieben die Ausbeuten aber deutlich unter der Referenz (Eintrag 1).

Wird hingegen NMO auf 1.0 eq reduziert, kommt es zur Ausbildung einer Suspension mit dem Substrat **196** und unvollständigem Umsatz.

Tab. 6: Optimierungen zur selektiven Acetylierung von Methyl- α -D-mannopyranosid (**196**) mittels NMO-Stammlösung (DCM) und 1,1,1-TCA (**102**).



Nr.	TCA [eq]	NMO [eq]	Stammlösung	Lösungsmittel	N ₂ -Atmosphäre	Umsatz	Ausbeute [%]
1	4.0	3.0	nein	DCM	nein	vollständig	74 ^[167]
2	1.0	3.0	nein	DCM	nein	vollständig	51
3	1.2	3.0	nein	DCM	nein	vollständig	54
4	1.5	3.0	nein	DCM	nein	vollständig	56
5	1.7	3.0	nein	DCM	nein	vollständig	59
6	2.0	3.0	nein	DCM	nein	vollständig	54
7	3.0	3.0 ^[a]	nein	DCM	nein	vollständig	37
8	4.0	3.0 ^[a]	nein	DCM	ja	vollständig	42
9	2.0	1.0	nein	DCM	nein	unvollständig, Suspension	-
10^[b]	1.1	2.4	ja	DCM	ja	vollständig	65
11^[b]	1.2	2.4	ja	DCM	ja	vollständig	64
12^[b]	1.5	2.4	ja	DCM	ja	vollständig	56
13	1.2	2.4	nein	DMF	nein	unvollständig	-

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße 0.5 mmol **196**; [a] ohne Trocknung unter Hochvakuum verwendet; [b] Versuch wurde in einem ausgeheiztem Schlenkrohr durchgeführt.

Mittels NMO-Lösung (DCM, 1.15 mmol/mL) konnte die für die Lösung von **196** benötigte Menge an NMO auf 2.0 eq gesenkt werden. In Kombination mit der Stammlösung reichten auch geringere Mengen an 1,1,1-TCA für einen vollständigen Umsatz des Glycosids **196**. Bereits mit 1.1 eq **178** (Eintrag 10) konnte eine Ausbeute von 65% Methyl-6-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (**180**) generiert werden, die folglich nur geringfügig unter der bisherigen Referenz (Eintrag 1) blieb. Bei

größeren Mengen 1,1,1-TCA (1.5 eq) wurde bereits eine deutlich erhöhte Bildung des zweifach acetylierten Esters unter Ausbeuteverringern von **180** beobachtet (Eintrag 12).

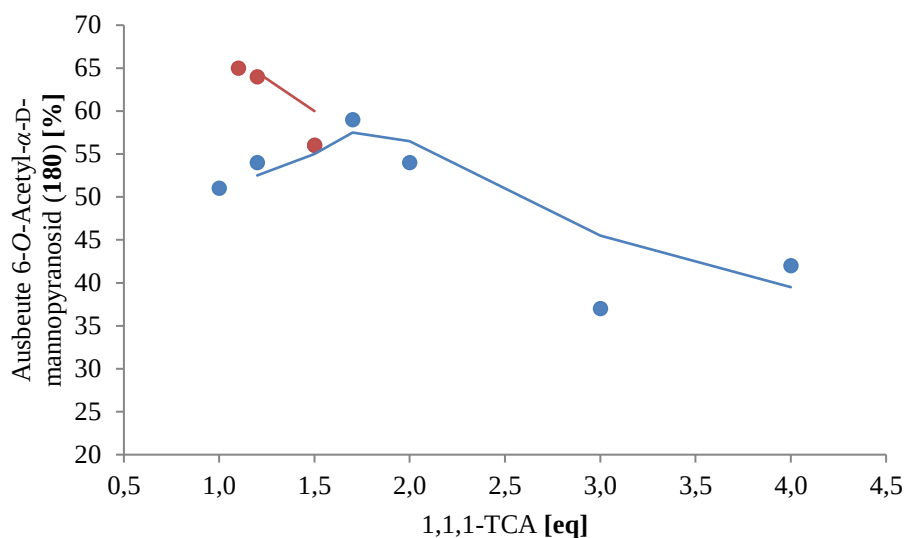
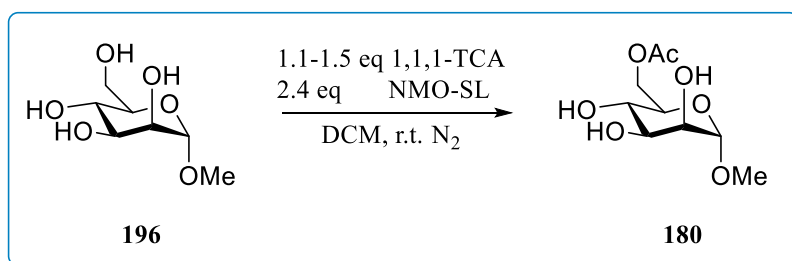


Abb. 26: Verhältnis der Ausbeute an Methyl-6-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (**180**) zu den eingesetzten Mengen 1,1,1-TCA (**178**); **rot** = 2.4 eq NMO-SL (DCM, $c = 1.15$ mmol/mL); **blau** = 3.0 eq NMO (97%).

DMF scheint als Lösungsmittel bei der Acetylierung nur wenig geeignet zu sein. Zwar kann durch dessen Einsatz das Löslichkeitsproblem von polaren Verbindungen wie den Methylglycosiden bei nur geringen Mengen an NMO umgangen werden, jedoch ist die Umsatzrate bei der Acetylierung im Gegensatz zu Reaktionen in DCM weitaus geringer, so dass auch nach mehreren Tagen Substrat **196** nicht vollständig umgesetzt war.

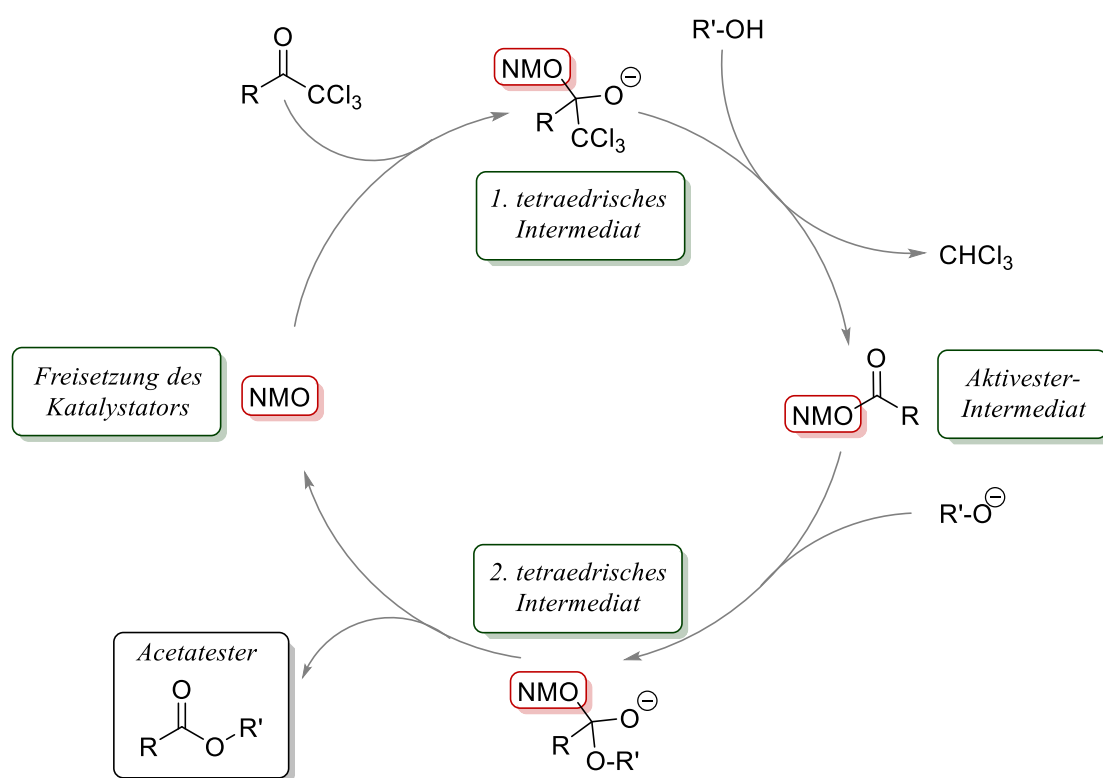
Für weitere Methylglycoside und ähnlich polare Kohlenhydratderivate, die im Rahmen dieses Projekts acyliert wurden, wurden somit die optimierten Bedingungen unter Verwendung einer absolutierten NMO-Lösung in DCM genutzt.



Schema 49: Optimierte Bedingungen zur NMO-vermittelten Acetylierung von Methylglycosiden.

3.1.2 Entwicklung einer katalytischen Methode zur selektiven Veresterung

Betrachtet man den postulierten Mechanismus zur Reaktion^[166], so stellt sich die Frage, ob bereits katalytische Mengen an NMO (**102**) für vollständige Umsätze und gute Reaktionszeiten ausreichen. Da die bisherigen Ergebnisse auf einem Syntheseprotokoll für die Veresterung von polaren Methylglycosiden basieren, welches den Einsatz von überstöchiometrischen Mengen an NMO vorsieht und dadurch nur bedingt nachhaltig erscheint, wurde an einer katalytischen Modifizierung für die Acetylierung von unpolaren Polyolen gearbeitet, die weniger vom Löslichkeitseffekt von NMO abhängig sind^[101].

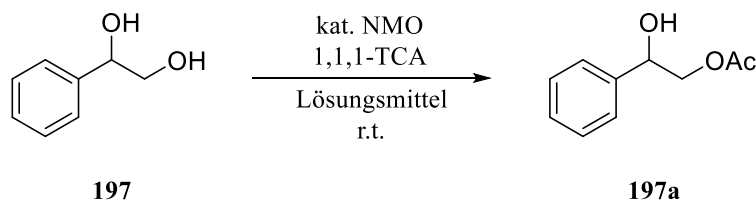


Schema 50: Postulierter schematischer Mechanismus der selektiven Acetylierung mittels katalytischer Mengen an NMO (**102**).

Im Fokus der Optimierungsexperimente standen dabei die Wahl des Lösungsmittels, variierende Mengen an NMO (**102**) und 1,1,1-TCA (**178**) sowie die Konzentration der verwendeten Stammlösungen.

3.1.2.1 Lösungsmittelscreening - Katalytische Acetylierung

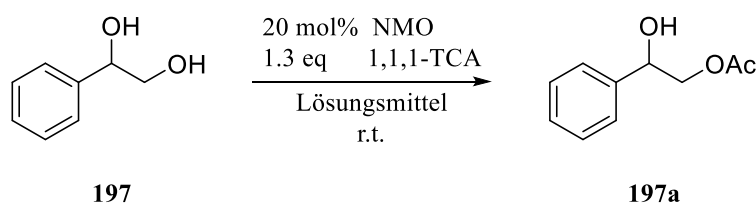
Als Testsubstrat für die Optimierungsreaktionen diente 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**), welches zu 1-Phenyl-2-acetoxy-1-ethanol (**197a**) verestert wurde.



Schema 51: Betrachtete Reaktion für die Optimierungen bei der katalytischen selektiven Veresterung durch NMO (**102**) und 1,1,1-TCA (**178**).

Zunächst wurde qualitativ der Umsatz der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie beim Einsatz diverser Lösungsmittel bestimmt. Das vorher verwendete Dichlormethan galt bislang als das Standardlösungsmittel für die NMO-vermittelten Acetylierungen, kommt jedoch mit einigen Gesundheitsrisiken daher.^[170] Zu diesem Zweck wurden auch unbedenklichere Verbindungen wie Aceton oder Diethylether getestet.

Da es im Sinne der Entwicklung einer katalytischen Methode war, die *turn over frequency* von NMO zu maximieren, wurde das Screening fortan mit 20 mol% NMO (**102**) und 1.3 eq 1,1,1-TCA (**178**) und den jeweiligen Lösungsmitteln getestet. Das Potenzial der betrachteten Lösungsmittel sollte somit direkt umrissen werden. Zudem wurde die Reaktion in Anbetracht der Energieeffizienz bei Raumtemperatur durchgeführt.



Schema 52: Parameter für das Lösungsmittelscreening bei der zu optimierenden katalytischen Acetylierung.

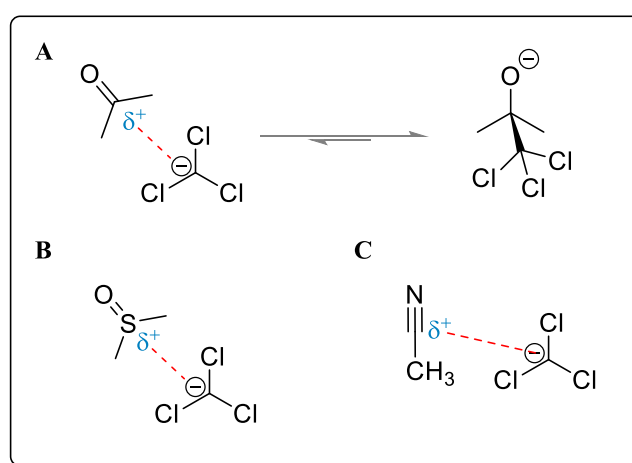
Die Umsätze wurden 1 h und 24 h nach Beginn der Reaktion qualitativ gegeneinander aufgetragen und verglichen. Bedingt durch den Phenylring der Ausgangsverbindung **197** und dem acetylierten Produkt **197a** war eine Detektion mittels UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) problemlos möglich (s. **Tab. 7**).

Unter den gegebenen Bedingungen war keine der Reaktionen nach 24 h vollständig abgeschlossen. Jedoch konnte bei den Ansätzen mit Aceton (s. **Tab. 7**, Eintrag 3) und DMSO (Eintrag 5) bereits nach 1 h Umsatz detektiert werden, während das Experiment in DCM ohne Umsatz blieb. Nach

24 h war der Umsatz bei Verwendung von Aceton (Eintrag 3) am weitesten fortgeschritten, gefolgt von MeCN (Eintrag 2) und DMSO (Eintrag 5) und in Spuren bei THF (Eintrag 6). Selbst nach 24 h konnte mit DCM erstaunlicherweise keinerlei Umsatz festgestellt, obwohl das Lösungsmittel bisher effektiv für die Acetylierung von Methylglycosiden eingesetzt wurde. Mit Et₂O (Eintrag 4) und 1,4-Dioxan (Eintrag 7) wurden zwei weitere aprotisch unpolare Lösungsmittel getestet, ohne jedoch zu dem gewünschten Produkt zu führen.

Tab. 7: Links: Qualitative Umsatzbestimmung zur Wahl des geeigneten Lösungsmittels für die katalytische, selektive Acetylierung. Rechts: Mögliche Stabilisierung des CCl₃-Anions durch Solvatisierung mittels **A)** Aceton (inkl. Addition an das carbonyle Zentrum); **B)** DMSO; **C)** MeCN.

Nr.	Lösungsmittel	Umsatz nach 1 h	Umsatz nach 24 h
1	DCM	-	-
2	MeCN	in Spuren	unvollständig
3	Aceton	ja	unvollständig
4	Et ₂ O	-	-
5	DMSO	ja	unvollständig
6	THF	-	in Spuren
7	1,4-Dioxan	-	-



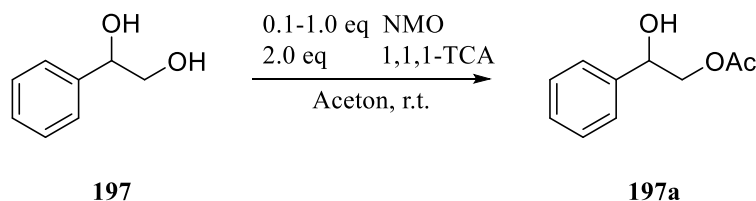
Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**), 0.65 mmol 1,1,1-TCA (**178**), 1.0 mL Lösungsmittel, Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE 1:1).

Es lässt sich erkennen, dass aprotisch polare Lösungsmittel wie Aceton, Acetonitril und DMSO zu kürzeren Reaktionszeiten führen als Dichlormethan oder Diethylether. Dies könnte man dadurch erklären, dass bei der Reaktion freiwerdende und solvatisierte CCl₃-Anionen von Lösungsmitteln mit einem Dipolmoment eher stabilisiert werden als von unpolaren Lösungsmitteln. Zudem ist denkbar, dass Chloroform-Anionen von den Lösungsmitteln protoniert und somit aus dem chemischen Gleichgewicht genommen werden.

Mit Aceton wurde das effizienteste Lösungsmittel für die darauffolgenden Experimente gefunden, um vollständige Umsätze bei der Reaktion zu generieren.

3.1.2.2 Optimierungen der Katalysatorbeladungen

Die Experimente zum Einsatz verschiedener Katalysatorbeladungen wurden ebenfalls in Reagenzgläsern unter normaler Atmosphäre durchgeführt. Dabei wurde zunächst das Substrat **197** in Aceton gelöst und in mehreren Ansätzen mit diversen Mengen an NMO (**102**) versetzt. Nach einer Rührzeit von 10 min wurde 1,1,1-TCA (**178**) über eine Einkanalpipette der Firma Eppendorf in sämtliche Ansätze gegeben und der Reaktionsverlauf Dünnschichtchromatographisch verfolgt.



Schema 53: Parameter für das Äquivalentenscreening (NMO) bei der zu optimierenden katalytischen Acetylierung.

Nach 1 h wurde der Verlauf der Reaktion das erste Mal verfolgt. Hier zeigte sich bereits der Trend, dass die Reaktion schneller verläuft, je mehr NMO zugesetzt wird. Bei 0.5-1.0 eq NMO war der Umsatz bereits weit fortgeschritten, während die Reaktion bei 30 mol% langsamer verlief und bei weniger als 30 mol% keinerlei Umsatz aufwies (s. **Tab. 8**).

Die Reaktion mit 1.0 eq NMO war schließlich nach 3 h bereits fast vollständig, und auch bei 30 mol% war in etwa die Hälfte des Umsatzes erreicht.

Tab. 8: Qualitative Umsatzbestimmung bei der Optimierung der eingesetzten NMO-Stoffmengen.

Nr.	NMO [eq]	NMO [n]	Umsatz nach 1 h	Umsatz nach 3 h	Umsatz nach 22 h	Umsatz nach 24 h
1	0.1	0.05 mmol	nein	gering	-	-
2	0.2	0.10 mmol	nein	gering	-	-
3	0.3	0.15 mmol	in Spuren	ja	fast vollständig	vollständig
4	0.5	0.25 mmol	ja	ja	vollständig	vollständig
5	0.7	0.35 mmol	ja	ja	vollständig	vollständig
6	1.0	0.50 mmol	ja	ja	vollständig	vollständig

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**), 1.0 mmol 1,1,1-TCA (**178**), 1.0 mL Aceton, Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE 1:1).

Unterhalb dieser Schwelle (0.1-0.2 eq NMO) stagnierte die Reaktion jedoch, so dass lediglich der Äquivalentbereich von 0.3-1.0 weiter in Betracht gezogen wurde.

Da nach 5 h kaum ein Reaktionsfortschritt bei den Einträgen 3-6 (s. **Tab. 8**) zu verzeichnen war, wurde die nächste Kontrolle erst nach 22 h durchgeführt. Bei den Ansätzen mit 0.5-1.0 eq NMO waren zu diesem Zeitpunkt die Reaktion bereits abgeschlossen und bei 30 mol% NMO noch Spuren des Edukts **197** zu erkennen. Nach 24 h war schließlich auch der Umsatz bei Ansatz 3 vollständig. Da lediglich im Bereich von 30 mol% schon von katalytischen Mengen gesprochen werden kann, wurden die Ansätze 4-6 nicht für die Modifikation der Acetylierung in Betracht gezogen.

Die Erkenntnisse aus den Versuchen deuten an, dass eine Mindestmenge an NMO erforderlich ist, um einen vollständigen Umsatz zu generieren. Da NMO in der Lage ist, intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden (s. **Kapitel 1.1.3.2, Abb. 13**), ist es möglich, dass ein Teil des NMO vom Aceton solvatisiert vorliegt und inhibiert wird (s. **Abb. 27**). Denkbar ist auch, dass die Hygroskopizität von Aceton zu einem erhöhten Wasseranteil in Lösung führt, welcher wiederum das TCMK inhibieren könnte.

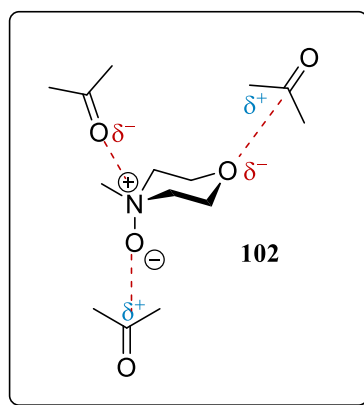
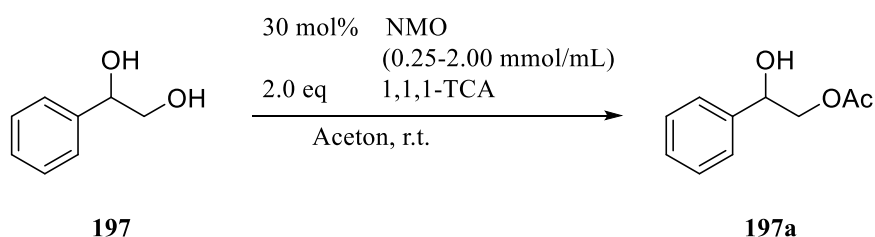


Abb. 27: Mögliche Solvatisierung von NMO (**102**) durch Aceton.

Während der Reaktion mit 1.0 eq NMO war über Nacht ein gewisses Volumen des Lösungsmittels verdampft, was zu einer Stagnation des Umsatzes führte. Erst als die NMO-Konzentration durch erneute Zugabe von Aceton auf 0.5 mmol/mL verdünnt wurde, kam es zu einem vollständigen Umsatz. Aus dieser Beobachtung entstehen zwei Hypothesen. Zum einen liegt die Vermutung nahe, dass der Umsatz der Reaktion mit 1.0 eq NMO bereits nach weniger als 22 h komplett war. Zum anderen hat die Konzentration des NMO in Lösung im Sinne einer bimolekularen Reaktion einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

3.1.2.3 Einfluss der Konzentration der NMO-Lösung auf die Umsatzrate

Da der Einsatz von 30 mol% NMO (**102**) mit 2.0 eq 1,1,1-TCA (**178**) ein gutes Verhältnis aus Ressourcenmanagement und vorteilhaften Reaktionszeiten darstellt, wurden die folgenden Konzentrationsoptimierungen mit den gleichen Bedingungen durchgeführt. Hierzu wurden 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**) und 18 mg trockenes NMO (**102**) in mit Stickstoff gespülten und vorgeheizten Schlenkrohren vorgelegt und in 0.25 mL, 0.5 mL, 1.0 mL, 1.5 mL bzw. 2.0 mL absolutiertem Aceton gelöst. Nach vollständigem Lösen und 5 min Rührzeit wurde jeder Ansatz mit der Zugabe von 1,1,1-TCA (**178**) vervollständigt.



Schema 54: Parameter für die Optimierung der NMO-Konzentration in Lösung bei der katalytischen Acetylierung.

Die Reaktionen wurden über Nacht gerührt und nach 25 h mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. In **Tabelle 9** sind die Ergebnisse der Experimente zu sehen.

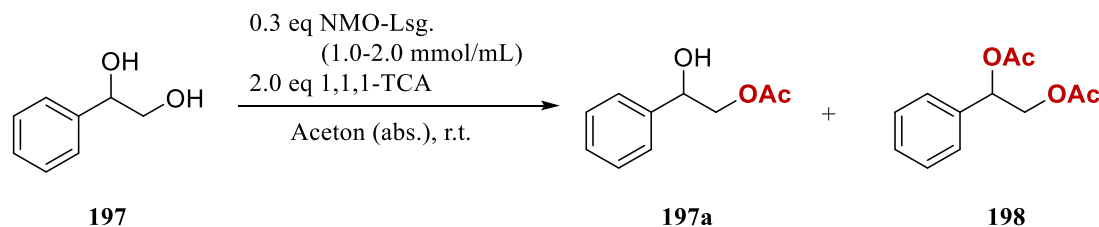
Tab. 9: Qualitative Umsatzbestimmung bei der Optimierung der NMO-Konzentrationen in Aceton.

Nr.	c_{NMO} [mmol/mL]	Aceton [mL]	Umsatz nach 25 h	Zweifach acetyliert
1	0.60	0.25	unvollständig	ja
2	0.30	0.50	unvollständig	ja
3	0.15	1.0	unvollständig	ja
4	0.10	1.5	vollständig	nein
5	0.075	2.0	vollständig	nein

Alle Experimente wurden in vorgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**), 1.0 mmol 1,1,1-TCA (**178**), Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE 1:1).

Es lässt sich der Trend verfolgen, dass die Reaktionszeiten umso länger ausfallen, je geringer die Konzentration des NMO in der Lösung ist. Dies kann man auch als Bestätigung der Ergebnisse aus **Tabelle 8** in **Kapitel 3.1.2.2** sehen.

Die Experimente mit 0.6 bzw. 0.3 mmol/mL NMO-Lösung zeigten, dass lediglich ein Teil des 1-Phenyl-1,2-ethandiols (**197**) umgesetzt wurde. Außerdem ist zeitgleich bereits das 1-Phenyl-1,2-diacetat (**198**) entstanden (s. **Schema 55**).



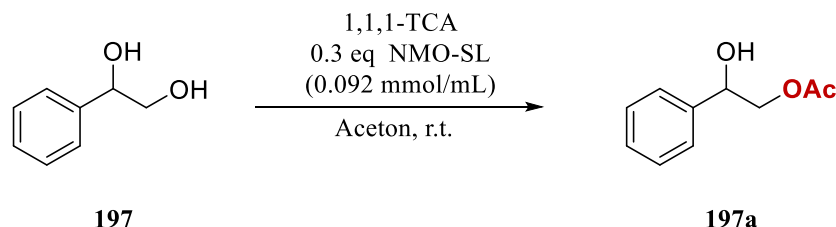
Schema 55: Beobachtete zweite Acetylierung der sekundären Hydroxyfunktion nach 25 h Reaktionszeit.

Durch die hohe Konzentration kommt es häufiger zu Teilchenkollisionen zwischen NMO und 1-Phenyl-2-benzoyl-1-ethanol (**197a**), was eine Acylierung der sekundären Hydroxyfunktion ungeachtet der sterischen Hinderung vereinfacht. Aus diesem Grund ist demnach auch die vollständige Acetylierung der primären OH-Funktion nicht möglich gewesen (Einträge 1-3).

Konzentrationen von 0.075 – 0.10 mmol/mL scheinen regioselektive Monoacetylierung des Alkohols **197** zu begünstigen. Der Umsatz bei 0.075 mmol/mL war nach 25 h vollständig und auch die Bildung vom Nebenprodukt **198** konnte nicht detektiert werden.

3.1.2.4 Äquivalentenscreening von 1,1,1-TCA – Katalytische Acetylierung

Um störende Faktoren wie Luftfeuchtigkeit, die einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausüben können (s. **Kapitel 3.1.1.2**), auszuschließen, wurde für die Ermittlung der optimalen Stoffmenge an 1,1,1-TCA unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet. Ferner wurde eine NMO-Stammlösung in Aceton mit $c = 0.092$ mmol/mL nach der Standardvorschrift (s. **Kapitel 3.1.1.3**) hergestellt.



Schema 56: Parameter für die Optimierung der 1,1,1-TCA-Stoffmengen bei der katalytischen Acetylierung.

Das Substrat wurde in Schlenkrohren vorgelegt und die NMO-Lösung zugegeben. Nach der Zugabe verschiedener Mengen Trichlormethylketon **178** wurden die Reaktionen nach insgesamt 72 h mittels Dünnschichtchromatographie untersucht.

Auch wenn durch den Einsatz der Stammlösung sowie durch Stickstoffatmosphäre gewährleistet werden sollte, dass die Reaktion unter wasserfreien Bedingungen verläuft, kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein bestimmter Anteil Restwasser in der Lösung verblieben ist und einen Einfluss auf die Reaktion genommen hat. Bemerkbar macht sich dies in den Einträgen 1 und 2 in **Tab. 10**, da auch nach 72 h kein vollständiger Umsatz zum Acetat **197a** stattgefunden hat.

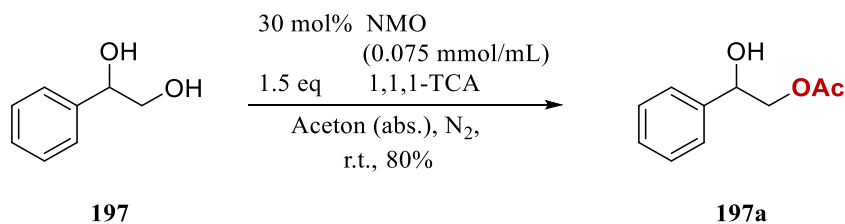
Tab. 10: Qualitative Umsatzbestimmung bei der Optimierung der 1,1,1-TCA-Stoffmengen.

Nr.	TCA [eq]	TCA [mmol]	Umsatz nach 72 h	Zweifach acetyliert	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
1	1.1	0.55	unvollständig	nein	-	-
2	1.3	0.60	unvollständig	nein	-	-
3	1.5	0.65	vollständig	nein	22.5	70
4 ^[a]	1.5	0.65	vollständig	nein	21	80

Alle Experimente wurden in vorgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**), 0.15 mmol NMO (**102**) in 2.0 mL Aceton (Stammlösung: $c = 0.092$ mmol/mL), Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE 1:1). [a] frisch angesetzte NMO-Stammlösung ($c = 0.075$ mmol/mL).

Die Hydrolyse oder Solvatisierung des 1,1,1-TCA (**178**) durch Wasser könnte dabei eine Ursache für die Stagnation der Reaktion sein. Werden 1.5 eq 1,1,1-TCA verwendet, so ist die Reaktion bereits nach 22.5 h abgeschlossen, was in 70% Ausbeute des Acetats **197a** resultierte. Es wird deshalb angenommen, dass unter den Bedingungen noch genügend reaktives 1,1,1-TCA in Lösung vorhanden war.

Zur Ausbeutenmaximierung wurden erneut 1.5 eq 1,1,1-TCA eingesetzt und eine neue NMO-Stammlösung mit 0.075 mmol/mL angesetzt.



Schema 57: Optimierte Bedingungen für die NMO-vermittelte katalytische Acetylierung durch TCA (**178**).

Mit den Reagenzien konnte die Ausbeute von **197a** auf 80% gesteigert werden. Neben der optimalen Katalysatorbeladung spielt eventuell auch das Alter der eingesetzten NMO-Stammlösung eine Rolle für die Ausbeute der Reaktion.

3.1.3 Entwicklung einer Methode zur Benzoylierung von Polyolen

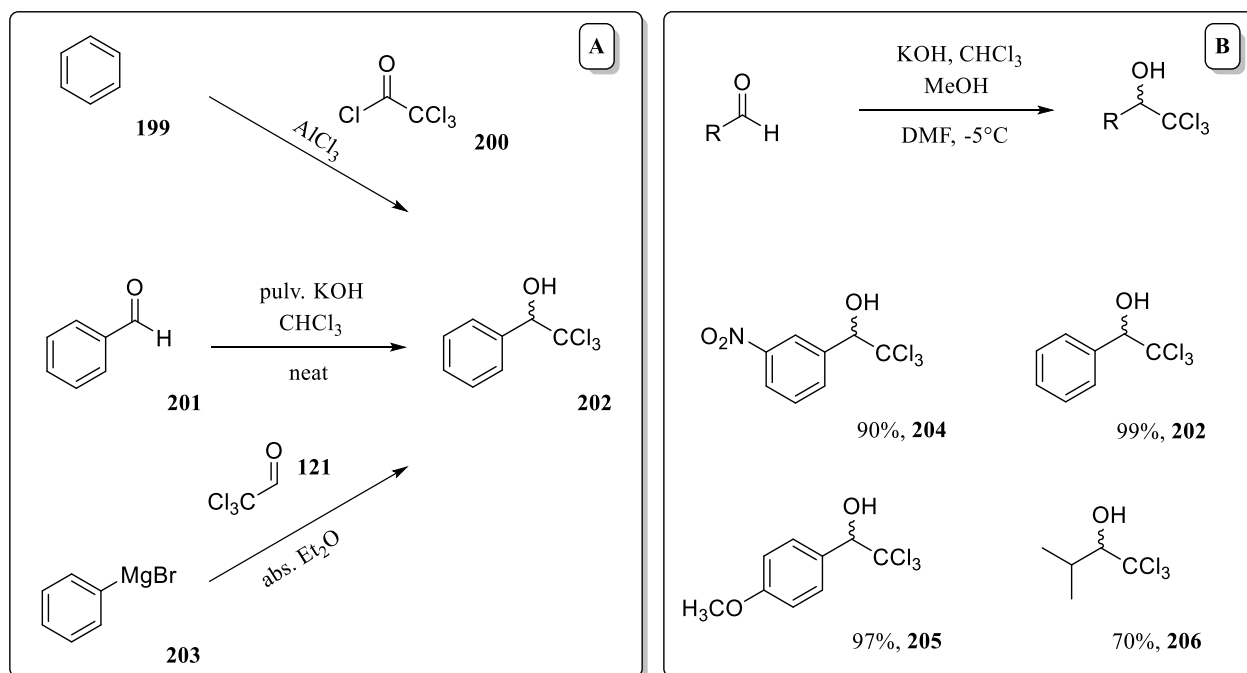
Neben den Acetaten spielen die Benzoate (besonders in der Kohlenhydratchemie) als Schutzgruppenfunktion eine herausragende Rolle. Daher war es sinnvoll, die bisherigen Erkenntnisse über die Acetylierung mittels 1,1,1-Trichloraceton auf eine Methode zur möglichst katalytischen Benzoylierung von Alkoholen auszuweiten.

Dazu war es zunächst notwendig, das erforderliche 2,2,2-Trichloracetophenon (**125**) als Reagenz darzustellen. Hierzu bot es sich an, eine etablierte Synthesevorschrift für die Darstellung von Trichlormethylketonen (TCMK) zu übernehmen. Das nachfolgende Kapitel bietet eine kurze Übersicht wichtiger TCMK-Synthesen.

3.1.3.1 Darstellungen von Trichlormethylketonen

Die wohl effizienteste Methode besteht darin, TCMK über einen Trichlormethylcarbinol-Zwischenstufe schrittweise aufzubauen. Für die Synthese von 1,1,1-Trichlor-3-phenyl-2-carbinol (**202**) bietet sich beispielsweise eine elektrophile aromatische Substitution unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen mit AlCl_3 als *Lewis*-Akzeptor an, wobei 85% des Carbinols **202** erhalten werden (s. **Schema 58**).^[171]

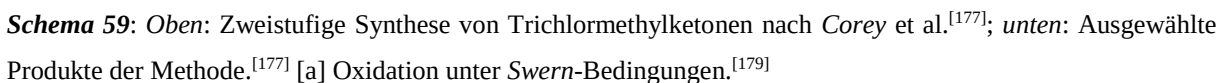
Eine weitere Möglichkeit bietet die nucleophile Addition von Chloroform an Benzaldehyd unter basischen Bedingungen. Die Reaktion konnte erfolgreich mit gemörsertem und getrocknetem KOH ^[172] oder Kalium-*tert*-butoxid in *tert*-Butanol^[173] (75%) durchgeführt werden. Während unter den genannten Bedingungen auch eine *Cannizzaro*-Reaktion stattfinden kann und zu Nebenprodukten führt, haben Wyvratt et al. berichtet, dass bei der Nutzung einer methanolischen KOH -Lösung in DMF bei niedrigen Temperaturen keine unerwünschten Nebenreaktionen stattfinden. Somit konnte die Ausbeute von **202** auf 99% gesteigert werden.^[174]



Schema 58: A) Möglichkeiten zur Darstellung von 1,1,1-Trichlor-3-phenyl-2-carbinol (**202**) als Precursor für die Oxidation zum Trichlormethylketon; B) Nucleophile Addition an Aldehyde nach Wyvratt et al. mit ausgewählten Produkten (**202**, **204–206**) der Reaktion.^[174]

Um von den Carbinolen zu den gewünschten Trichlormethylketonen zu kommen, ist eine Oxidation der Alkoholfunktion notwendig, bei der gängige Oxidationsmittel wie DMP^[175] oder PCC^[176] geeignet sind.

Corey et al. haben 1992 zwei effiziente und milde Methoden^[177] etabliert, um Trichlormethylketone darzustellen. Die erste Variante setzt ebenfalls zunächst die Synthese von Carbinolen voraus, wodurch eine Reihe von aliphatischen und aromatischen Aldehyden durch Addition vom aus Trichloressigsäure gebildeten Trichlormethylanion zu den entsprechenden Alkoholen mit guten Ausbeuten umgesetzt werden konnten (s. **Schema 59**). Die anschließende Oxidation der sekundären Alkohole zu den TCMK mit $H_2Cr_2O_7$ ^[177] oder $Na_2Cr_2O_7$ in Essigsäure/ H_2SO_4 nach Gallina et al.^[178] lieferte ebenfalls gute bis sehr gute Ausbeuten bei hoher Substrattoleranz.



3.1.3.2 Darstellung von 2,2,2-Trichloracetophenon (TCAP)

Für die Darstellung des 2,2,2-Trichloracetophenon (**125**) bot sich zunächst eine *Friedel-Crafts*-Acylierung^[181] ausgehend von Benzol (**199**) mittels Trichloracetylchlorid (TCAC) und Aluminium(III)-chlorid als Methode der Wahl an. Es wurde davon ausgegangen, dass die Trichlormethylgruppe, kombiniert mit der Carbonylfunktion einen verstärkten negativen M-Effekt auf den Aromaten ausübt und somit durch eine zusätzliche Desaktivierung eine Zweitsubstitution verhindert.



Aufgrund der gesundheitlichen Bedenken und der Flüchtigkeit von Benzol (**199**) war eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie problematisch und wurde stattdessen

durch GC-MS-Messungen ersetzt. Hierzu wurden Proben aus der Reaktionslösung entnommen und mit Dichlormethan verdünnt.

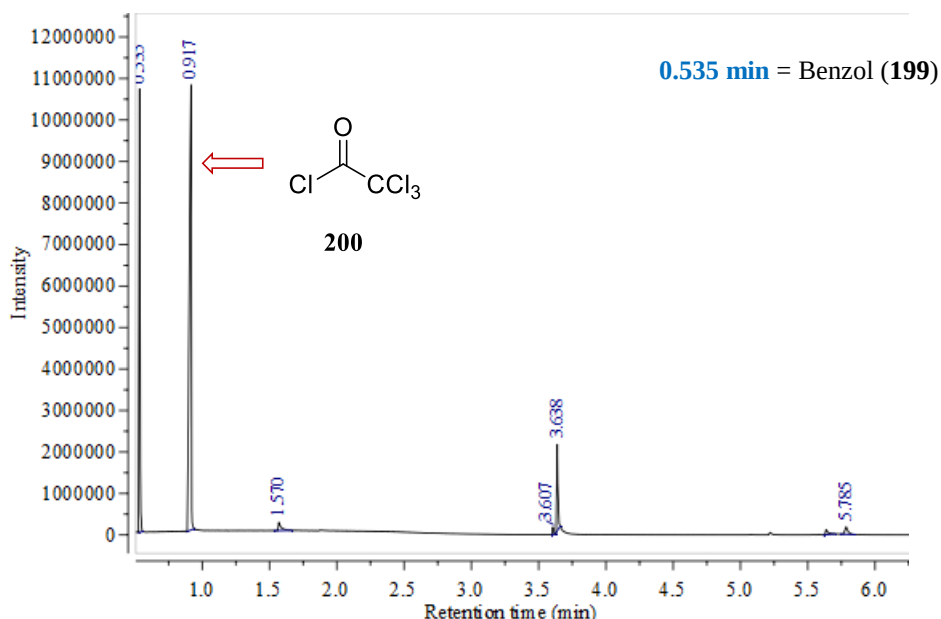
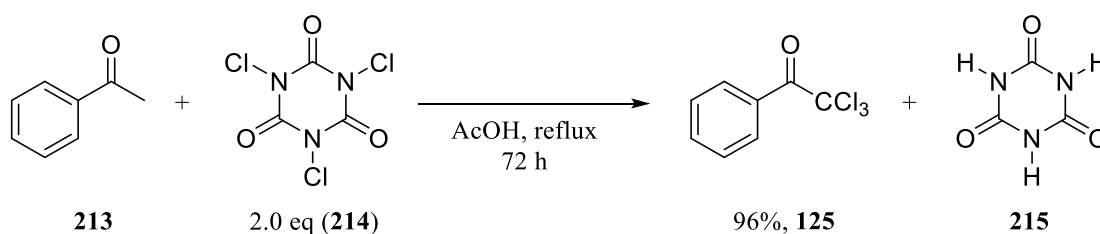


Abb. 28: GC-MS-Reaktionskontrolle der *Friedel-Crafts*-Acylierung nach 16 h.

Die erste Messung wurde 16 h nach Reaktionsbeginn durchgeführt (s. **Abb. 28**). Anhand der Fragmentierungsmuster der beiden intensivsten Peaks bei $t = 0.535$ min bzw. 0.917 min kann davon ausgegangen werden, dass es sich lediglich um das Substrat **199** und Trichloroacetylchlorid (**200**) handelte. Auch nach 48 h war keinerlei Umsatz zum Produkt **125** zu erkennen. Eine Erhöhung der Temperatur auf Siedetemperatur des DCM brachte ebenfalls keine Veränderung.

Für eine alternative Darstellung des Trichlormethylketons **125** wurde anschließend versucht, die Vorschrift von Peyton et al.^[182] zu reproduzieren. Dabei wurde Acetophenon (**213**) als Substrat und Trichlorisocyanursäure als Chlorquelle verwendet. Hier wurden sämtliche Wasserstoffatome der Methylgruppe in C-3-Position durch die Chloratome der Trichlorisocyanursäure (TCCA, **214**) substituiert (s. **Schema 61**).



Schema 61: Darstellung von Trichloracetophenon (**125**) durch Substitution nach Peyton et al..^[182]

Nach 72 h wurde mittels GC-Massenspektrometrie die Bildung eines einzigen Produkts bestätigt und bereits ein Hinweis auf dessen hohe Reinheit gegeben.

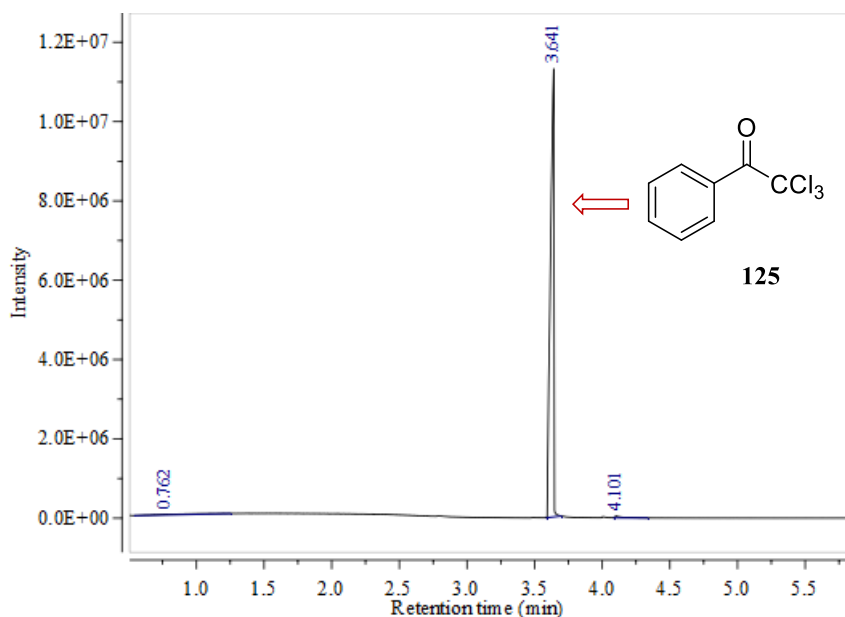


Abb. 29: Ausschnitt des Gaschromatogramms vom Rohprodukt bei der Reaktion zu **125**.

Das Trichlormethylketon **125** konnte durch Extraktion und darauffolgende Kugelrohrdestillation in 96% Ausbeute isoliert werden, was einer Steigerung von 15% im Vergleich zur angegebenen Literatur entspricht.

Die Auswertung des Chromatogramms und der Fragmentierung des Peaks bei $t = 3.64$ min (s. **Abb. 30**) lieferte in Kombination mittels ^{13}C -NMR-Spektrum den Beweis für die Bildung von **125**.

Die Auswertung der beiden ^{13}C -NMR-Spektren zeigte sowohl das Signal für den Carbonyl- (C-1) bei 181.4 ppm als auch das charakteristische Signal für den Trichlormethylkohlenstoff (C-2) bei 95.6 ppm chemischer Verschiebung.

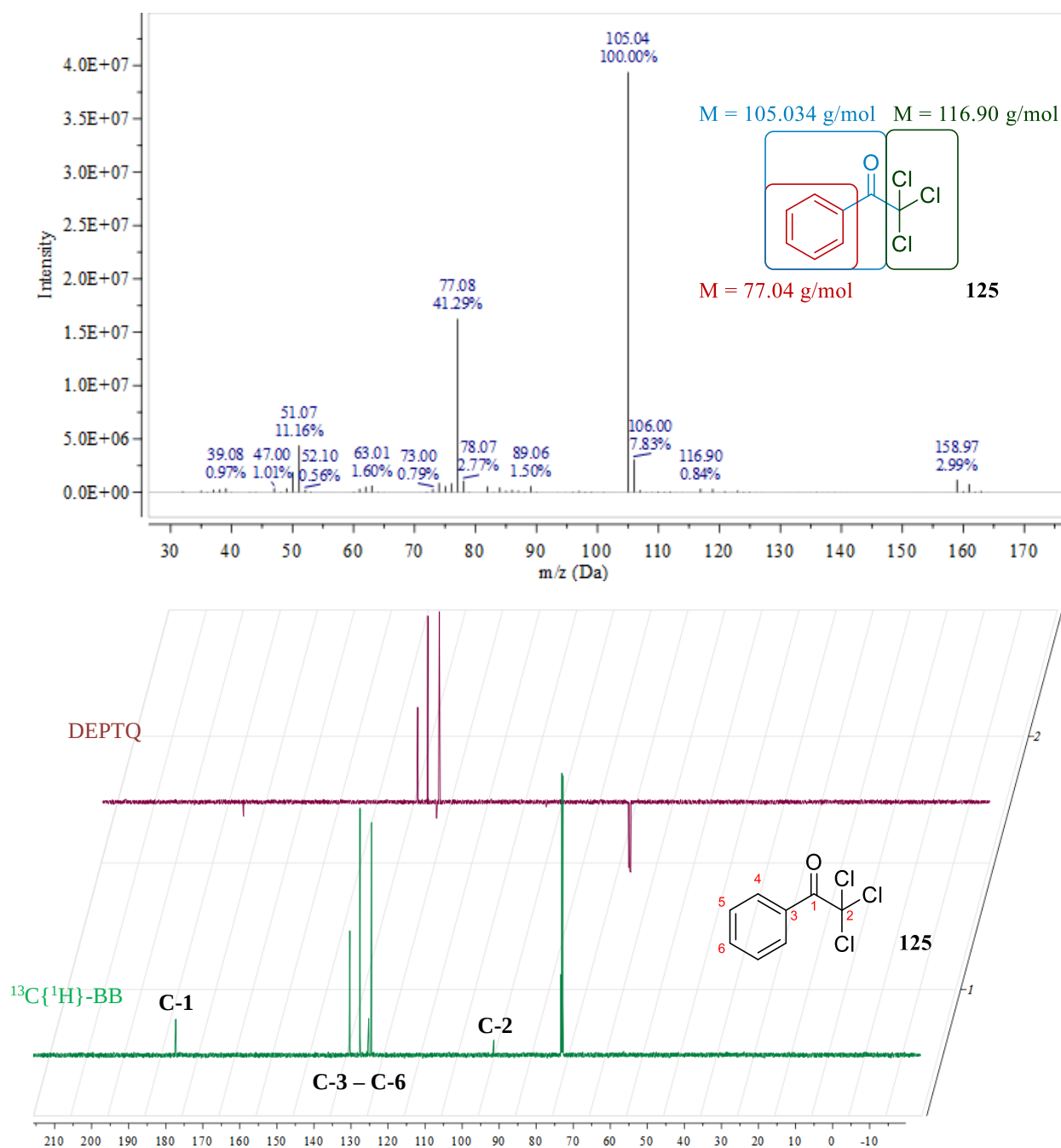


Abb. 30: Oben: Fragmentierungsmuster von 2,2,2-TCAP (**125**); unten: ^{13}C -NMR-Spektren zur Charakterisierung.

Die Synthese von **125** konnte außerdem mittels *scale-up* der Peyton-Methode auf Mengen von bis zu 100 mmol (22.35 g) erweitert werden.

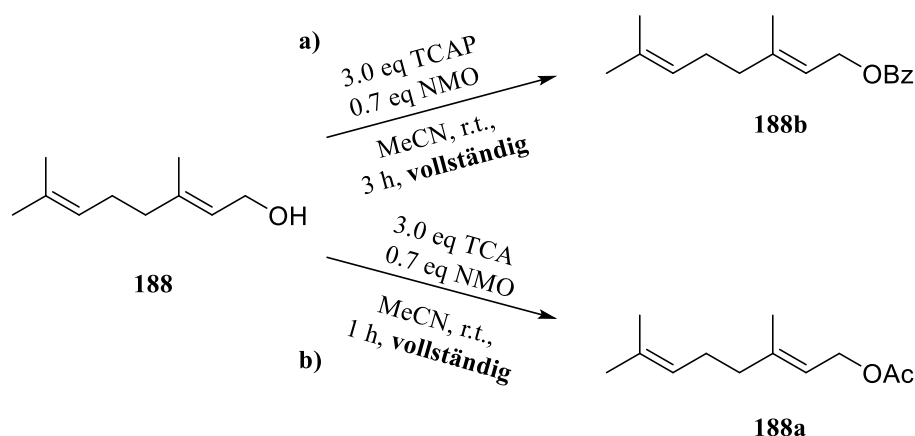
3.1.3.3 Entwicklung einer katalytischen Benzoylierung mittels TCAP

Analog zu der Optimierung der NMO-vermittelten Acetylierung (**Kapitel 3.1.2**) wurde nach einem ähnlich erfolgreichen Synthesekonzept für die Benzoylierung gesucht.

Hierzu wurden die bisher ermittelten, optimalen Parameter zunächst auf die Benzoylierung von Geraniol (**188**) angewendet. Dazu wurde Acetonitril als Lösungsmittel verwendet, um einen Vergleich mit der Umsatzrate bei der Acetylierung von Geraniol (**188**) nach der Vorschrift von *Biermann*^[167] zu ziehen (siehe **Schema 62**).

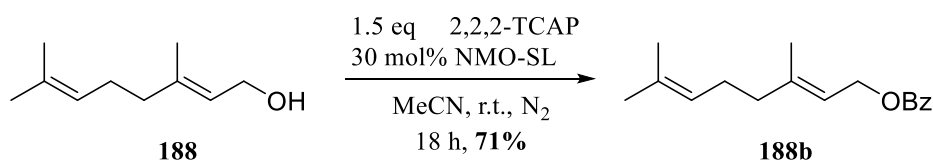
Es wurden 3.0 Äquivalente 1,1,1-TCA (**178**) sowie substöchiometrische Mengen NMO (**102**) verwendet. Nach 1 h wurde die Reaktion mittels GC-MS-Messung kontrolliert.

Für die Benzoylierung wurde lediglich das Reagenz zu 2,2,2-TCAP (**125**) bei andererseits konstanten Parametern gewechselt.



Schema 62: a) Anwendung der katalytischen Bedingungen bei der Benzoylierung von Geraniol im Vergleich mit b) der Acetylierung nach *Biermann*.^[167]

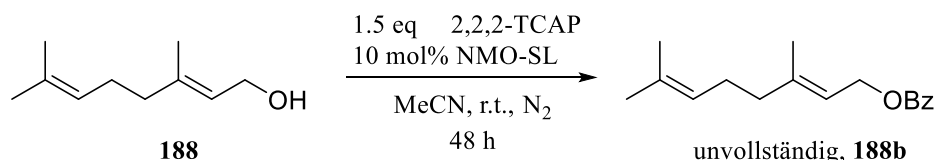
Da der Umsatz zu Geranylbenzoat (**188b**) bereits nach 3 h vollständig war, wurde die Katalysatorbeladung auf 30 mol% NMO reduziert um zu ermitteln, ob die NMO-vermittelte Benzoylierung mit der elektronischen Umgebung des 2,2,2-TCAP (**125**) schneller abgeschlossen ist als die Acetylierung mit 1,1,1-TCA (**178**).



Schema 63: Benzoylierung von Geraniol (**188**) mit 30 mol% NMO.

Wie in **Schema 63** ersichtlich wird, war das Edukt **188** nach 18 h vollständig umgesetzt und ergab **188b** in 71% Ausbeute. Es wurden mittels Dünnschichtchromatographie diverse Verunreinigungen detektiert, die vermutlich Isomerisierungsprodukten von Geraniol zugeordnet werden können, welche eine Verminderung der Ausbeute mit sich zogen.

Wird die NMO-Menge auf 10 mol% gesenkt, stagniert die Reaktion nach anfänglich signifikantem Umsatz, so dass auch nach 48 h kein vollständiger Umsatz erkennbar war. Die Zugabe von zusätzlichen 0.4 Äquivalenten 2,2,2-TCAP (**125**) hatte keinen weiteren Einfluss auf die Reaktion, weshalb davon ausgegangen wird, dass mehr als 10 mol% NMO für die Benzoylierung erforderlich sind.



Schema 64: Benzoylierung von Geraniol (**188**) mit 10 mol% NMO-Stammlösung.

Bei einem Vergleichsexperiment ohne NMO fand folglich keine Reaktion statt. Es konnten dagegen 86% Ausbeute an **188b** erhalten werden, wenn überstöchiometrische Mengen NMO eingesetzt wurden. Es zeigte sich außerdem, dass die Benzoylierung dabei in DCM langsamer verläuft als in Aceton oder MeCN.

Tab. 11: Experimente zur Benzoylierung von Geraniol (**188**) mittels 2,2,2-TCAP (**125**) und NMO (**102**)

Nr.	TCAP [eq]	NMO-SL [eq]	Lösungsmittel	Reaktionszeit [h]	Umsatz	Ausbeute [%]
1	1.7 ^[a]	0.7	MeCN	3	vollständig	n.b.
2	1.5 ^[a]	0.1	MeCN	48	unvollständig	-
3	1.7 ^[b]	0.3	MeCN	18	vollständig	71
4	3.0 ^[a]	-	MeCN	3	-	-
5	1.7 ^[a]	1.5	DCM	72	vollständig	86

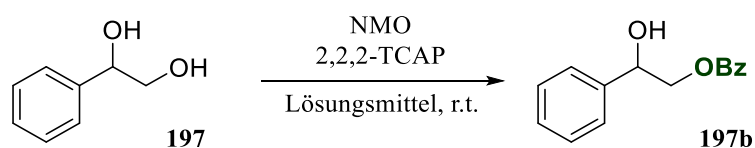
Alle Experimente wurden in evakuierten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ansatzgröße: [a] 0.25 mmol, [b] 0.50 mmol Geraniol (**188**).

Um darüber hinaus die Regioselektivität bei der Benzoylierung mit der Acetylierung zu vergleichen, wurde anhand von 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**) erneut ein Äquivalentenscreening mit NMO (**102**) durchgeführt. Ergänzend wurde das Protokoll von *Biermann* für die Acetylierung von Polyolen^[167] und die katalytische Acetylierung auf das Substrat und 2,2,2-TCAP (**125**) übertragen (s. **Tab. 12**).

Vergleicht man die Zeiten bis zur vollständigen Umsetzung des Substrats mit den Acetatschützungen, so ist auch hier die Reaktion in Aceton am schnellsten. Sogar mit 10 mol%

Katalysatormenge war nach 18 h das Edukt nicht mehr detektierbar. Eine quantitative Reproduktion des Ergebnisses konnte jedoch nicht wiederholt werden.

Tab. 12: Optimierung der NMO-vermittelten Benzoylierung anhand von 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**)



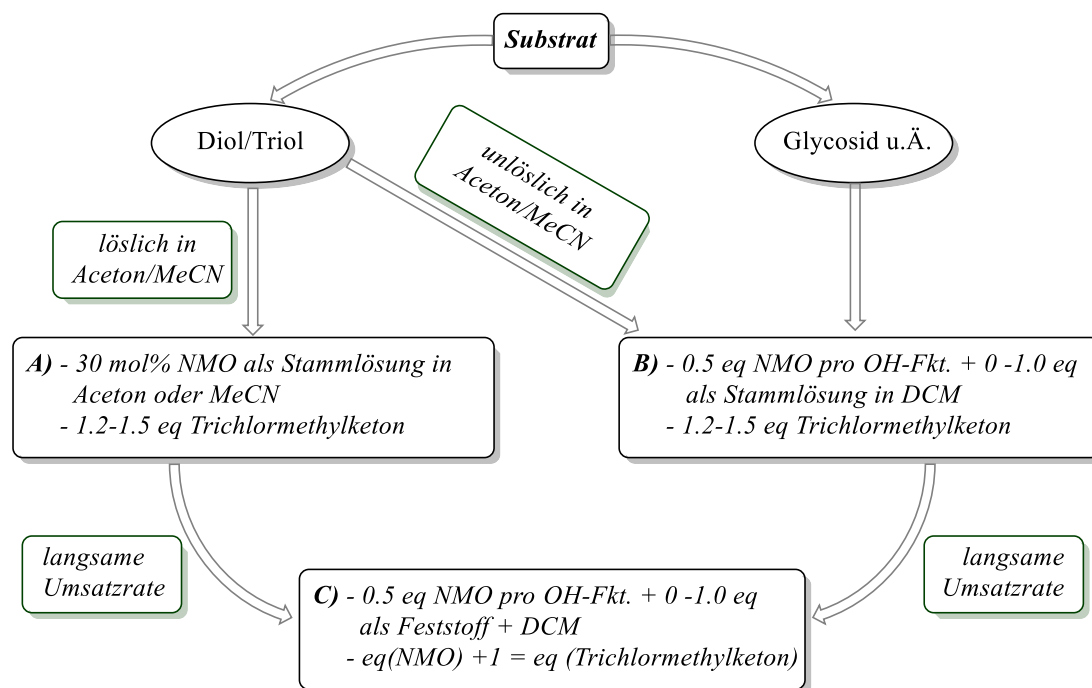
Nr.	TCAP [eq]	NMO-SL [eq]	Lösungsmittel	Reaktionszeit [h]	Umsatz	Ausbeute [%]
1	1.2	0.1	Aceton	18	vollständig	n.b.
2	1.2	0.2	Aceton	18	vollständig	n.b.
3	1.2	0.3	Aceton	18	vollständig	n.b.
4	2.2	2.0 ^[a]	DCM	48	vollständig	85
5	1.2	0.3	Aceton ^[b]	18	vollständig	quant.

Alle Experimente wurden entweder in [a] Reagenzgläsern oder [b] Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol 1-Phenyl-1,2-ethandiol (**197**), 2 mL Lösungsmittel.

Dagegen führte die Reaktion in DCM (Eintrag 4) zu 85 % Ausbeute des primär geschützten **197b**, und bei Anwendung der für die Acetylierung entwickelten katalytischen Methode konnte das gewünschte Produkt sogar in quantitativer Umsetzung und Regioselektivität dargestellt werden. Der hohe sterische Anspruch der Benzoatgruppe gegenüber der Acetylfunktion kann als eine Erklärung für die selektivere Schützungen in C-2-Position gelten.

3.1.4 Anwendung der entwickelten Veresterungen

Im folgenden Kapitel werden die durchgeführten Synthesen der Acetat- und Benzoatester durch die im Vorfeld entwickelten Methoden behandelt. Dabei gliedern sich die Substratklassen und die dazu passende Modifikation der NMO-vermittelten Veresterung wie im folgenden Fließschema dargestellt.



Schema 65: Verwendete Modifikationen der NMO-vermittelten selektiven Acylierung von Polyolen.

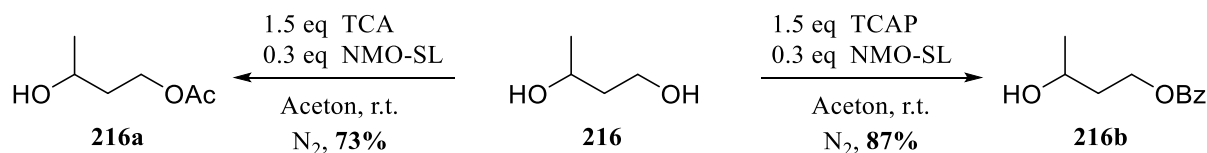
Im Fokus steht ein Substratspektrum von acylierbaren Alkoholen, welches von unpolaren Diolen bzw. Triolen bis hin zu schwer löslichen Kohlenhydrat-Derivaten reicht. Auch die Veresterung weiterer Substrate wie Terpene inklusive steroidal Verbindungen wurde in Angriff genommen, um so die breite Anwendbarkeit der Methoden für die Naturstoffsynthese zu demonstrieren.

3.1.4.1 NMO-vermittelte Acylierungen von Diolen und Triolen

Generell sollte die katalytische Acetylierung bzw. Benzoylierung (s. **Kapitel 3.1.2** u. **3.1.3**) aufgrund ihrer ökologischen Nachhaltigkeit als die erste Wahl bei den Acylierungen von apolaren einfachen Diolen und Triolen betrachtet werden. Kam es aufgrund von Löslichkeitsproblemen oder

hohen Reaktionszeiten zu Problemen, wurde auf eine andere Variante der Methode ausgewichen, die entweder größere Mengen NMO oder die Nutzung eines anderen Lösungsmittels vorsieht.

Um die Regioselektivitäten bei der Einführung der Acetat- bzw. Benzoatgruppe in primäre OH-Funktionen direkt zu vergleichen, wurde 1,3-Butandiol (**216**) bei Anwesenheit einer sterisch leicht zugänglichen sekundären Hydroxyfunktion getestet.



Schema 66: Acylierung von 1,3-Butandiol (**216**).

Die für beide Reaktionen jeweils angewandte katalytische Modifikation resultierte in unvollständigem Umsatz von **216**. Hierbei wurde das Acetat **216a** in 73% Ausbeute erhalten. Für 1-Benzoyl-3-butanol (**216b**) konnten wiederum 87% Ausbeute erzielt werden. Es wurde dabei auf eine Trocknung im Hochvakuum aufgrund der relativ geringen Siedetemperatur von **216b** ($T_b = 132\text{--}133^\circ\text{C}$, 4 mbar)^[183] verzichtet.

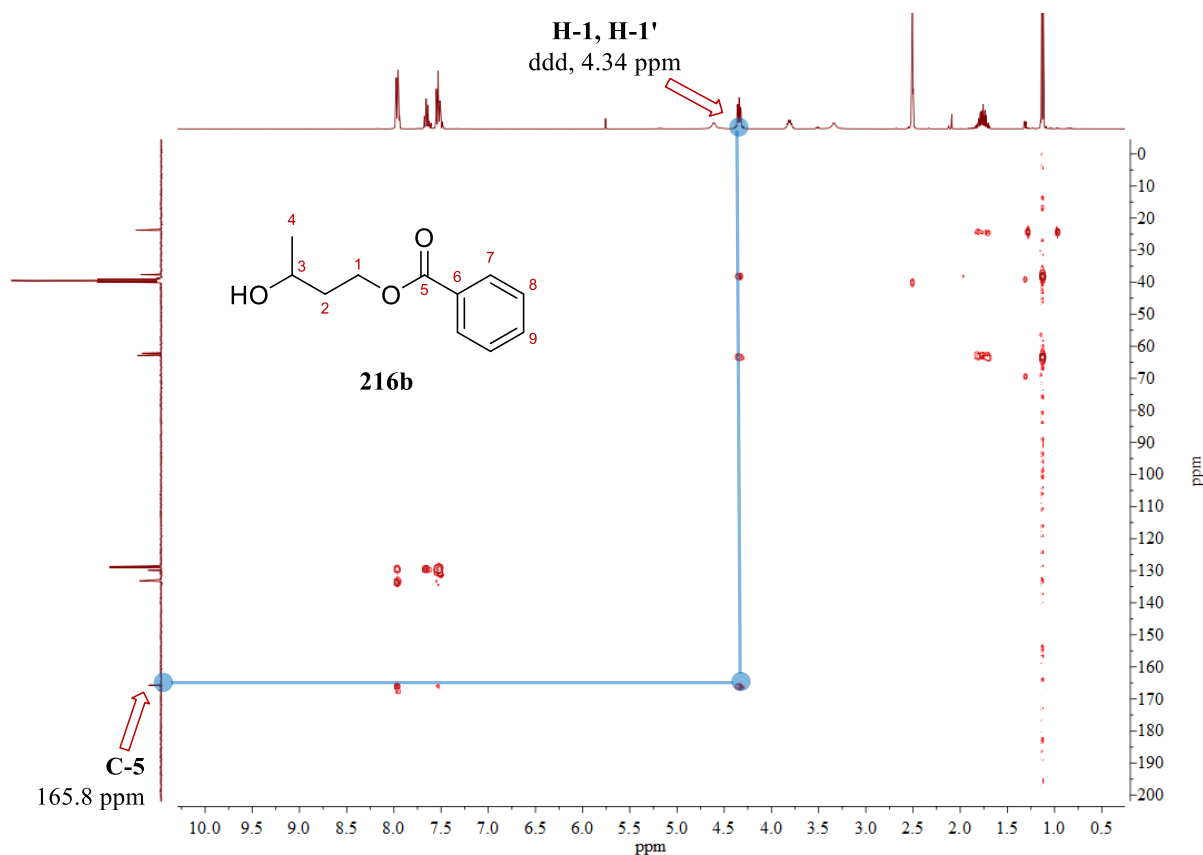
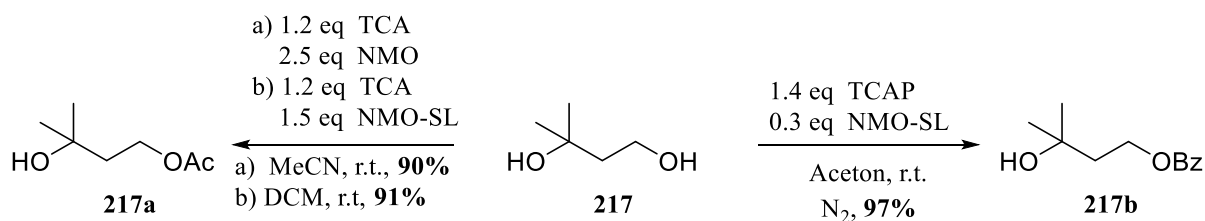


Abb. 31: Ausschnitt des HMBC-Spektrums von **216b** gemessen in DMSO-*d*₆.

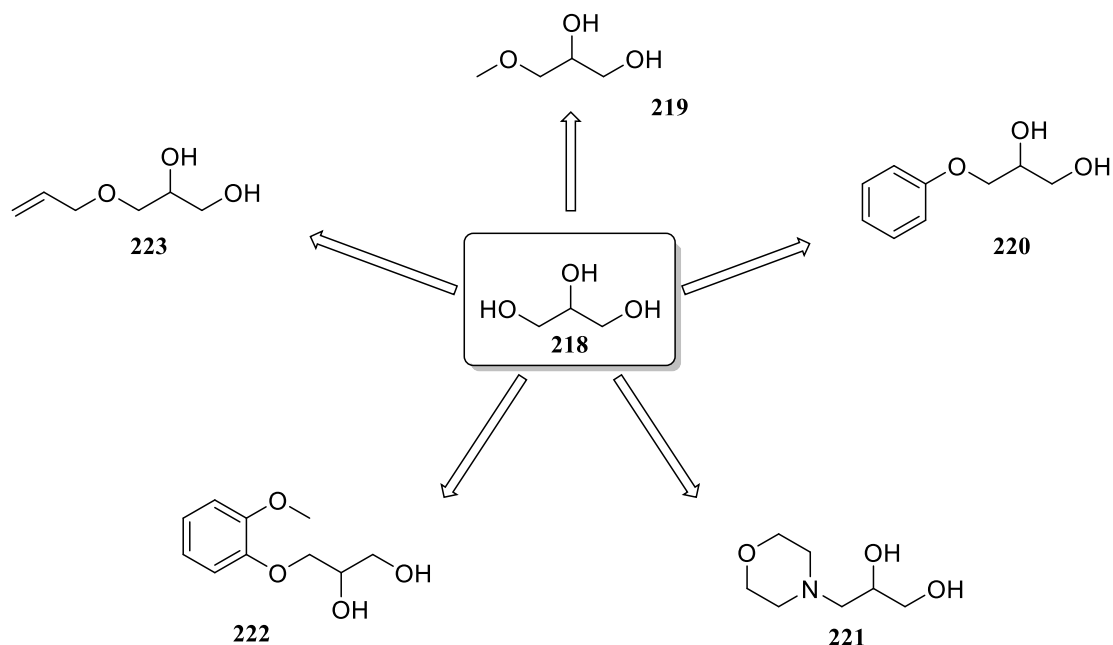
Aufgrund der ^3J -C-H-Kopplungen zwischen den H-1-Protonen und dem C-5-Atom für **216b** wurde im HMBC-Spektrum die 1-OH-Selektivität bei der Benzoylierung deutlich. Wird beim Substrat **216** eine Methylgruppe in C-3-Position eingeführt und somit ein tertiärer Alkohol erzeugt, steigen die Regioselektivitäten bei der primären Veresterung im Vergleich zu sekundären Alkoholen stark an. 3-Methyl-1,3-butandiol (**217**) lieferte als Ausgangsverbindung eine Ausbeute von 90% für 3-Methyl-1-acetyl-3-butanol (**217a**) und 97% für 3-Methyl-1-benzoyl-3-butanol (**217b**).



Schema 67: Acylierungen von 3-Methyl-1,3-butandiol (**217**).

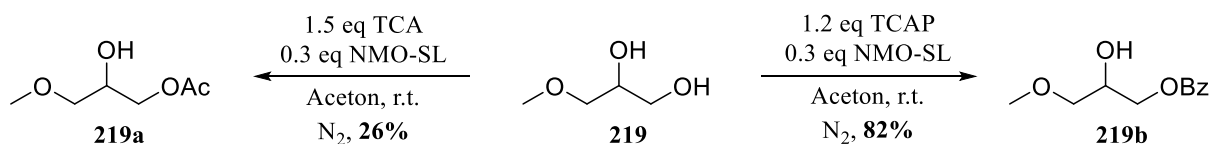
Auch hier konnte mittels 2D-NMR-Analyse die Korrelation zwischen H-1 und C-5 und somit die alleinige Bildung der primären Ester nachgewiesen werden.

Darüber hinaus wurde die Toleranz von verschiedenen Funktionsgruppen bei den milden Reaktionsbedingungen getestet. Es wurden z.B. verschiedene Diole in Form von C-1-substituierten Glycerin-Derivaten eingesetzt (s. **Schema 68**).



Schema 68: Derivate von Glycerol (**218**). Für die Acylierungen wurden die Substrate **219–223** kommerziell erworben.

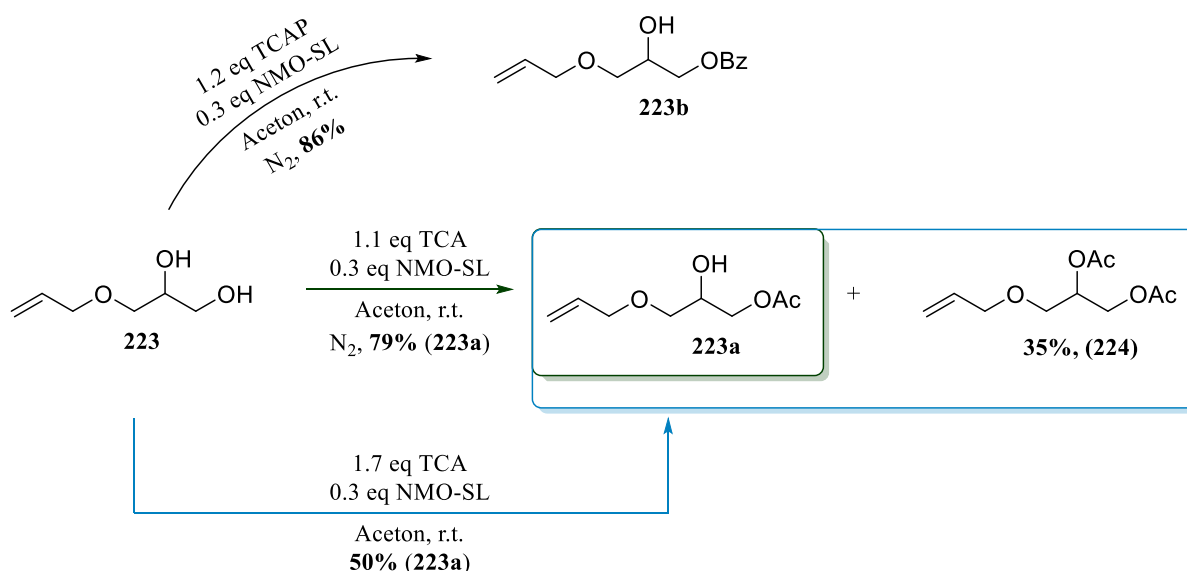
Die Erkenntnisse aus den Acylierungen von 3-Methoxy-1,2-propandiol (**219**) ähneln denen der Versuche mit 1,3-Butandiol (**216**) und zeigen eine weitaus höhere Selektivität bei der Benzoylierung (82% des monobenzoylierten Esters **219b**) der primären OH-Funktion im Vergleich zur Acetylierung. Auf beide Substrate wurde dabei die katalytische Variante mit 30 mol% NMO (in Aceton) angewandt.



Schema 69: Acylierungen von 3-Methoxy-1,2-propandiol (**219**) zu **219a** u. **219b**.

Die Reaktionskontrolle bei der Acetylierung zeigte mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE 2:1) die Bildung einer zweiten Verbindung ($R_f = 0.40$) oberhalb des monoacetylierten Produkts **219a** ($R_f = 0.23$), welche vermutlich dem peracetylierten 3-Methoxy-1,2-diacetat zugeordnet werden kann. Die gewünschten Monoester konnten in 26% (Acetat, **219a**) bzw. 82% (Benzoat, **219b**) Ausbeute dargestellt werden.

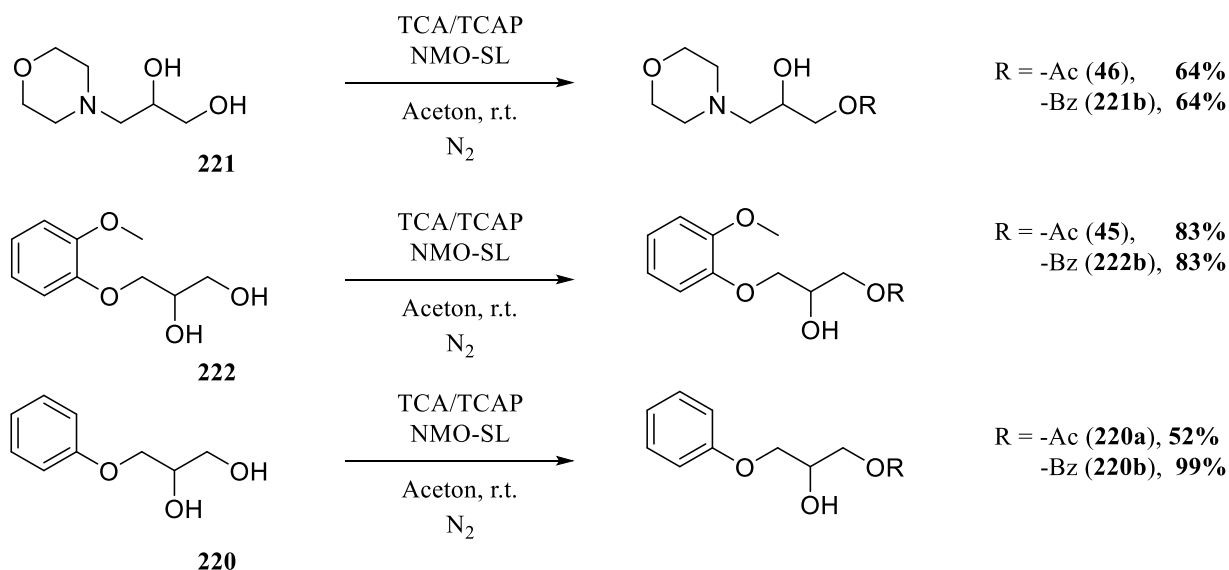
Der Anteil des primären Esters war dagegen bei der Acetylierung von 3-Allyloxy-1,2-propandiol (**223**) deutlich höher (79% Ausbeute, **223a**) wenn 1.1 eq 1,1,1-TCA (**178**) eingesetzt werden, was eventuell auf sterische Abschirmung des sekundären Alkohols durch die Allylfunktion zurückzuführen ist.



Schema 70: Acylierungen von 3-Allyloxy-1,2-propandiol (**223**). Werden 1.7 eq 1,1,1-TCA eingesetzt, kommt es bereits zu einer erheblichen Bildung des Diacetylierten Produkts **224**.

Wird jedoch ein Überschuss von TCA (1.7 eq) verwendet, kommt es bereits zu einem erheblich größeren Anteil von 3-Allyloxy-1,2-diacetat (**224**) (s. **Schema 69**). Daneben konnten bei der Benzoylierung von **223** 86% Ausbeute von 3-Allyloxy-1-benzoyl-2-propanol (**223b**) erhalten werden.

Die katalytischen Methoden zeigen darüber hinaus eine hohe Toleranz gegenüber tertiären Aminen (**46/221b**, 64%/64%) oder z. B. des phenylsubstituierten Glycerinderivates Guaifenesin (**45/222b**, 83%/83%) sowie ausgezeichnete Ausbeuten bei der Veresterung von anderen Arylsubstituierten Diolen (**220b**, 99%).

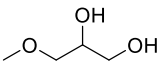
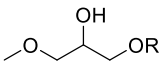
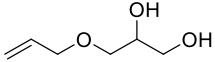
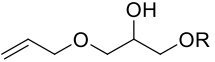
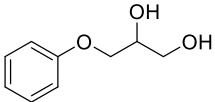
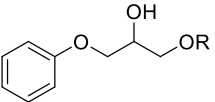
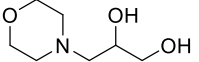
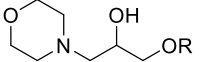
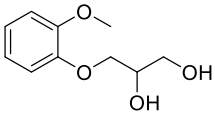
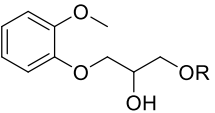


Schema 71: Darstellung weiterer Monoester.

Die Ergebnisse der vorangegangenen Acylierungen sind in **Tabelle 13** zusammengefasst.

Tab. 13: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den NMO-vermittelten Acylierungen von einfachen Diolen (**216**, **217**) und Glycerolderivaten (**219–223**).

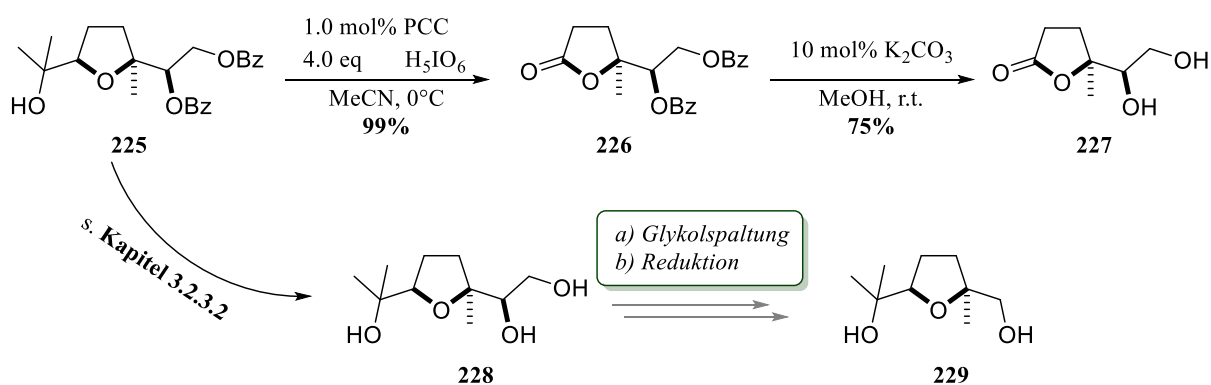
Nr.	Substrat	Verb.	Produkt	R (Verb.)	t [h]	TCMK [eq]	Ausbeute [%]
1		216		Ac (216a)	16	1.2	73
				Bz (216b)	72	1.5	87
2		217		Ac (217a)	17	1.2 ^[a]	91 (90) ^[b]
				Bz (217b)	22	1.4	97

Nr.	Substrat	Verb.	Produkt	R (Verb.)	t [h]	TCMK [eq]	Ausbeute [%]
3		219		Ac (219a)	24	1.5	26
				Bz (219b)	24	1.2	82
4		223		Ac (223a)	48	1.1	79
				Bz (223b)	24	1.2	86
5		220		Ac (45)	120	1.5	52
				Bz (220b)	45	1.4	99
6		221		Ac (46)	120	1.5	64
				Bz (221b)	48	1.1	64
7		222		Ac (222a)	17	1.5	83
				Bz (222b)	68	1.2	83

Alle Experimente wurden in ausgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 30 mol% einer NMO-Lösung (in Aceton) verwendet. [a] 1.5 eq NMO-SL (DCM); [b] 2.5 eq NMO-SL (MeCN).

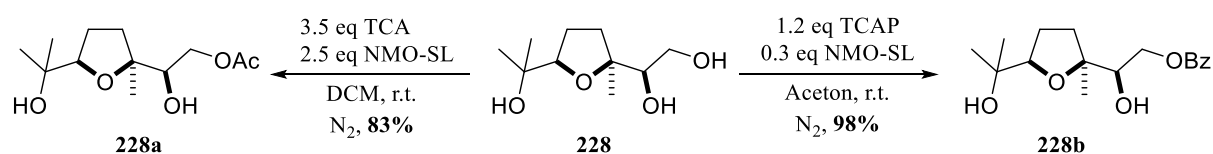
Ausgehend vom β -Hydroxyether **225** wurden zwei weitere Verbindungen synthetisiert, die über ein THF-Strukturmotiv verfügen. Die An- bzw. Abwesenheit der sekundären OH-Funktion in **228** und **229** stand in Bezug auf Ausbeute und Selektivität bei der Veresterung im Fokus (s. **Schema 72**).

Mit dem basenlabilen Lacton **227** sollten darüber hinaus die nahezu pH-neutralen Reaktionsbedingungen unter Beweis gestellt werden.



Schema 72: Darstellung der Substrate **227**–**229** ausgehend vom cyclischen β -Hydroxyether **225** mittels PCC-Spaltung nach Stark et al.^[163] und basischer Hydrolyse, sowie Malaprade-Glykolspaltung^[154] und Aldehyd-Reduktion (s. S. 161, **Kapitel 3.2.3.2**, **Schema 132**).

Der Versuch, das Triol **228** mittels NMO (97%) und TCMK in DCM zu acetylieren, verlief unvollständig, was eventuell an dem im NMO zurückgebliebenen Kristallwasser lag. Eine Wiederholung der Reaktion nach mehrtägiger Trocknung des NMO im Hochvakuum und Erhöhung der Äquivalente auf 2.5 eq ergab eine Ausbeute von **228a** in 83% sowie eine Reaktionszeit von 18 h bis zum vollständigen Umsatz. Eine katalytische Reaktion war aufgrund der Polaritäten des Eduktes sowie Produktes nicht durchführbar. Die Benzoylierung verlief dagegen mit der katalytischen 2,2,2-TCAP-Methode in nahezu quantitativer Ausbeute von 98%. Auch hier können sterische Gründe für die großen Ausbeutenunterschiede herangezogen werden.



Schema 73: Acylierungen von **228**.

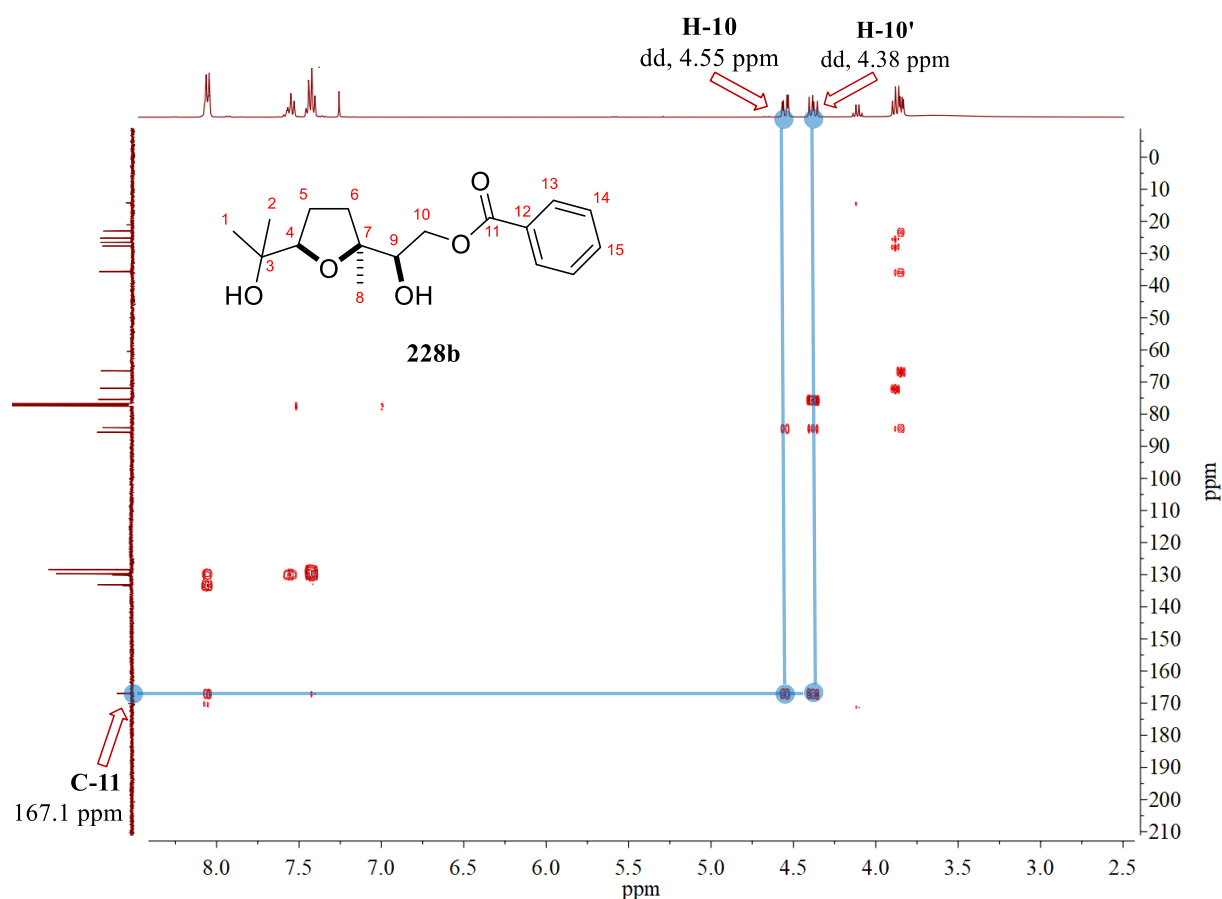
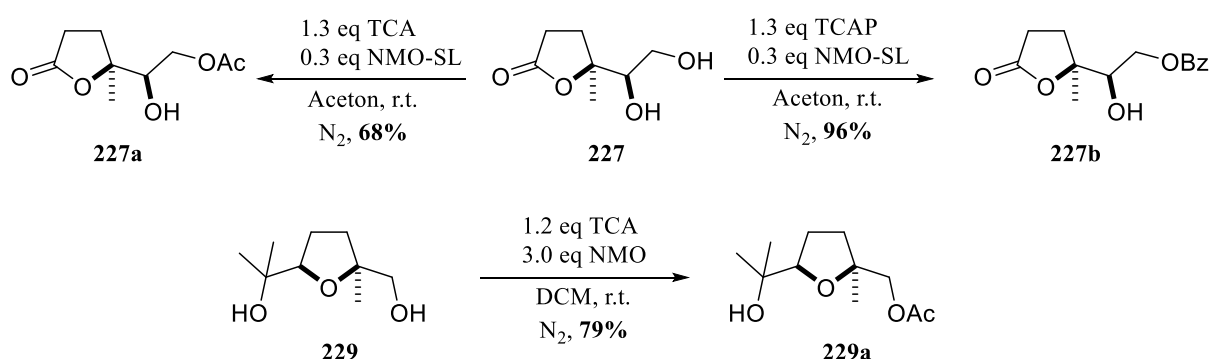


Abb. 32: Ausschnitt des HMBC-Spektrums vom benzoylierten THF-Triol **228b**. Die ³J_{C,H}-Kopplung zwischen C-11 u. beiden H-10-Protonen ist **blau** hervorgehoben.

In Anbetracht der bisherigen Ergebnisse zeigt sich die allgemeine Tendenz, dass Benzoylierungen gegenüber den Acetylierungen deutlich schneller verlaufen. Ein Grund hierfür könnte eine höhere Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatoms bei 2,2,2-TCAP gegenüber 1,1,1-TCA aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Umgebung sein, was wiederum zu einer schnelleren Ausbildung des mutmaßlichen NMO-Aktivesters führen könnte.

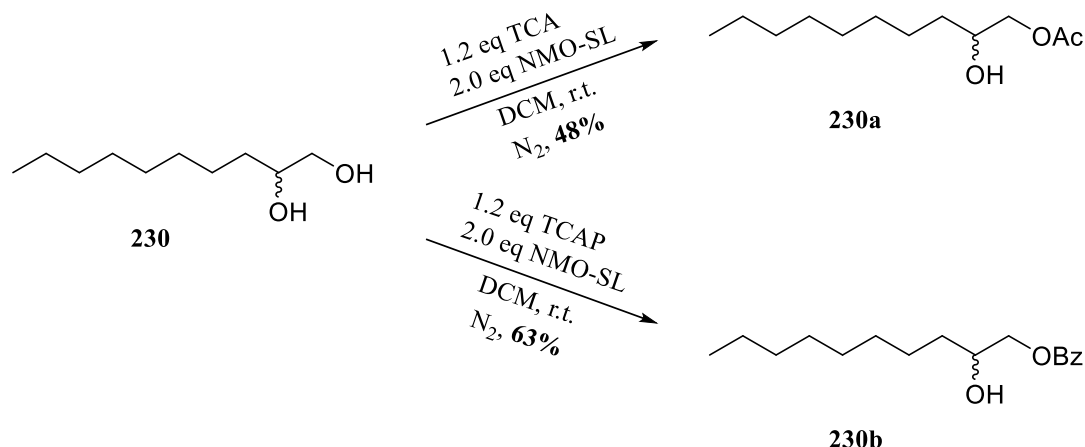
Das verwandte Diol **229** ergab eine Ausbeute von 79% des Acetats **229a**.

Das mittels oxidativer PCC-Spaltung^[163] dargestellte Lacton **226** wurde basisch zu **227** hydrolysiert. Die Ausbeute von 75% gibt einen Hinweis darauf, dass unter den Reaktionsbedingungen auch das Lacton teilweise hydrolysiert wurde (s. **Schema 72**). Die Produkte konnten sowohl per Acetylierung (**227a**) als auch durch Benzoylierung (**227b**) mit katalytischen Mengen NMO in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten dargestellt werden. Auffällig ist dabei die sehr gute Regioselektivität bei der Benzoatschätzung des primären Alkohols, wohingegen die analoge Acetylierung neben dem Monoacetat **227a** auch einen Anteil des Diacetats ergab. Eine Hydrolyse des Lactons und die Bildung der freien Säure wurde durch Dünnschichtchromatographie (PE:EE 1:1, Bromkresolgrün) nicht festgestellt, was für die Toleranz von bereits bestehenden Estern bei den milden Reaktionsbedingungen spricht.



Schema 74: Acylierungen vom Lacton **227** und dem THF-Diol **229**.

Es wurden zudem zwei Substrate (**230** u. **231**) verestert, die durch einen lipophilen Rest über eine sterische Differenzierung der Hydroxygruppen verfügen.



Schema 75: Acylierungen von 1,2-Decandiol (**230**).

Im Fall des 1,2-Decandiols (**230**) wurde zunächst die katalytische Variante eingesetzt, welche aber auch nach längeren Reaktionszeiten nicht zu vollständigen Umsätzen führte. Folglich wurde die Reaktion mittels NMO-Lösung (DCM, 1.15 mmol/mL) durchgeführt, lieferte aber auch unter Einsatz von überstöchiometrischen Mengen des jeweiligen TCMK keinen vollständigen Umsatz des Substrats. Es konnte für die Acetylierung eine Ausbeute von 48% **230a** und für die Benzoylierung 63% **230b** generiert werden. Eine Detektion per Dünnschichtchromatographie wies auch auf eine signifikante Bildung der peracylierten Produkte hin. Dabei fiel die mäßige 1-OH-Selektivität bei beiden Reaktionen auf. Eine Bevorzugung der primären Funktion fände bei der Acylierung somit nur noch im eingeschränkten Maße statt. Das frei rotierbare C-8-Gerüst könnte auch für eine Abschirmung des aktiven Zentrums (C-1 u. C-2) vom NMO-TCMK-Intermediat sorgen und somit lange Reaktionszeiten verursachen.

Denkbar wäre auch, dass sich in unpolaren Lösungsmitteln wie dem verwendeten DCM eine tensidartige inverse Mizellbildung einstellt, bei der die lipophilen Reste die OH-Funktionen abschirmen.

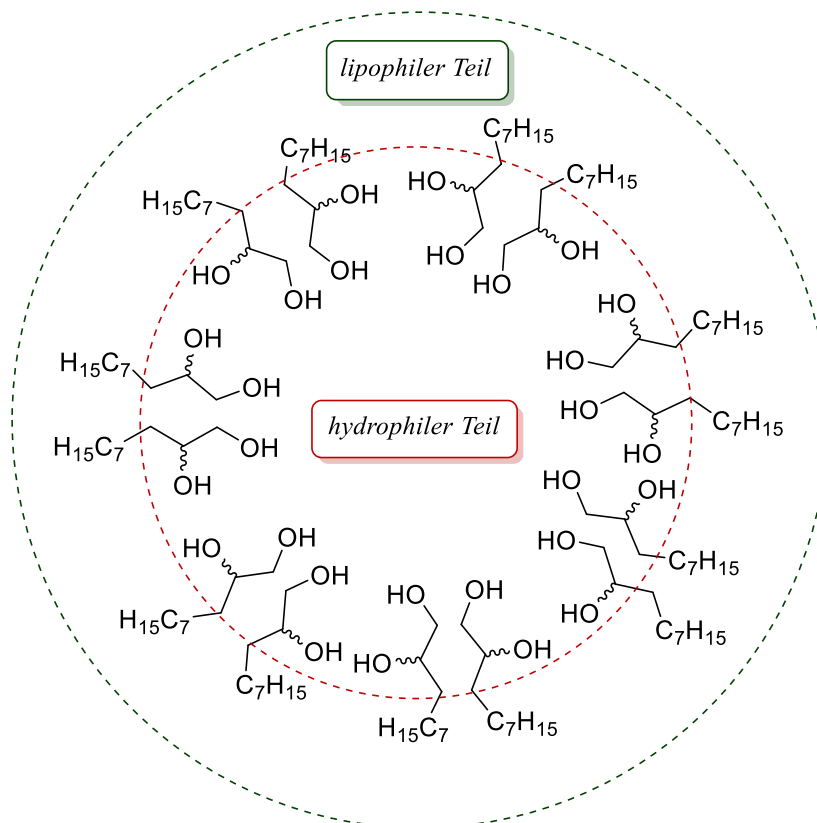
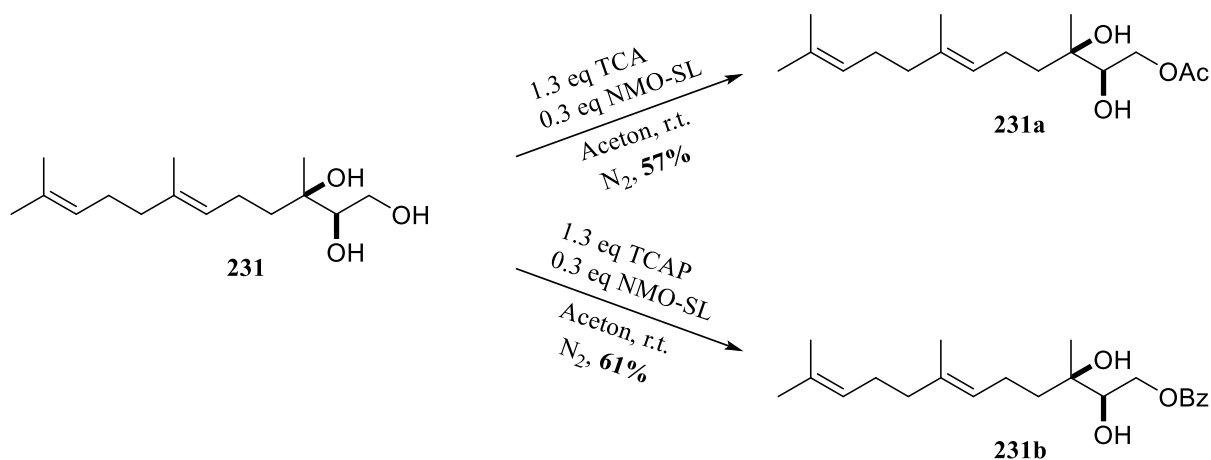


Abb. 33: Mögliche inverse Mizellbildung des amphiphilen 1,2-Decandiol (**230**) in Dichlormethan.

Das Farnesyltriol **231** weist eine ähnlich amphiphile Struktur auf, kann jedoch aufgrund der starren C-C-Doppelbindungen nicht frei rotieren. Ob dies trotzdem zu einer Abschirmung der drei Hydroxyfunktionen und einer langsamen Reaktion führt, sollte in weiteren Tests herausgefunden werden. Die zusätzliche OH-Funktion in C-3-Position sorgt darüber hinaus für eine höhere Polarität als bei 1,2-Decandiol (**230**) und höhere Löslichkeit in Lösungsmitteln wie Aceton.



Schema 76: Acylierungen von Farnesyl-1,2,3-triol (**231**).

Da jedoch mit 57% (**231a**) bzw. 61% (**231b**) Ausbeute ähnliche Resultate erzielt wurden wie bei 1,2-Decandiol (**230**), liegt die Vermutung nahe, dass auch hier die pK_s - sowie sterischen Unterschiede zwischen primärer und sekundärer OH-Funktion zu klein für eine ausreichende Selektivität sind. Der tertiäre Alkohol ging der Erwartung entsprechend keine Reaktion ein.

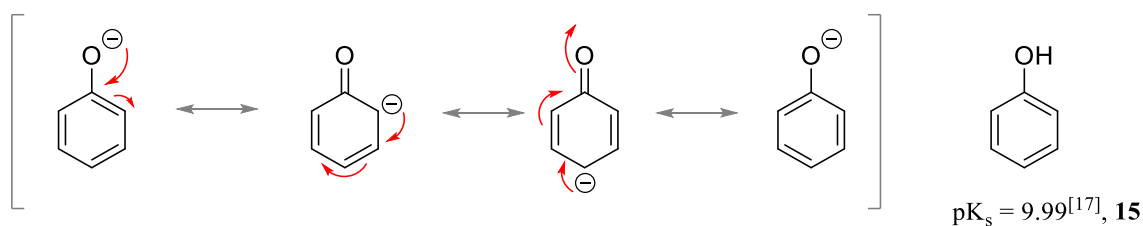
Tab. 14: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den NMO-vermittelten Acylierungen von weiteren Poyolen.

Nr.	Substrat	Verb.	Produkt	R (Verb.)	t [h]	TCMK [eq]	Ausbeute [%]
1		228		Ac (228a)	18	3.5 ^[a]	83
				Bz (228b)	19	1.2	98
2		229		Ac (229a)	192	1.2 ^[b]	79
3		227		Ac (227a)	18	1.3	68
				Bz (227b)	16	1.3	96
4		230		Ac (230a)	n.v.	1.2 ^[c]	48
				Bz (230b)	n.v.	1.2 ^[c]	63
5		231		Ac (231a)	n.v.	1.3	57
				Bz (231b)	n.v.	1.3	61

Alle Experimente wurden in ausgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 30 mol% einer NMO-Lösung (in Aceton) verwendet. [a] 2.5 eq NMO-SL (DCM); [b] 3.0 eq NMO trocken (DCM); [c] 2.0 eq NMO-SL (DCM).

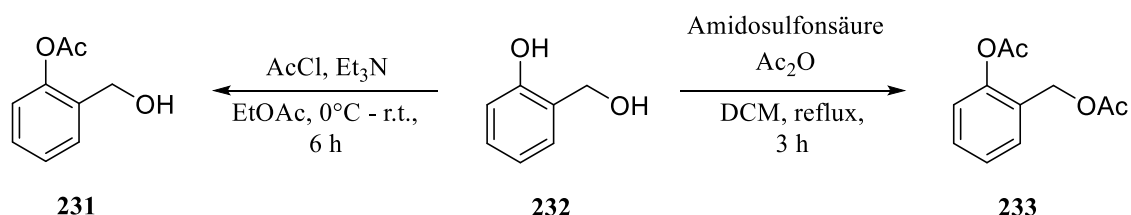
3.1.4.2 NMO-vermittelte Acylierung von Phenolen

Bei Phenolen handelt es sich aufgrund der mesomeriestabilisierenden Wirkung des Phenylrings um schwache organische Säuren.



Schema 77: Mesomeriestabilisierung von Phenol und pK_s -Wert.

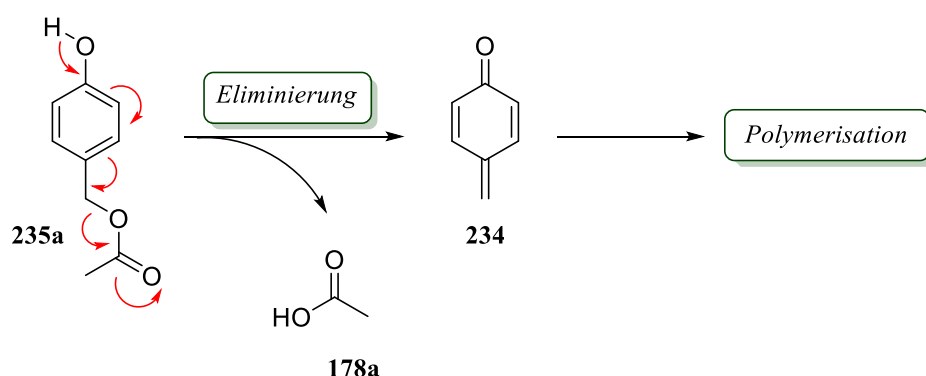
Dies führt dazu, dass phenolische OH-Funktionen weitaus niedrigere pK_s -Werte vorweisen als primäre Alkohole (s. **Schema 77**) und unter basischen Bedingungen leichter deprotonierbar sind. Betrachtet man beispielsweise eine klassische katalysierte Veresterung von Salicylalkohol (**232**) durch Acetylchlorid und Triethylamin, kommt es über eine Deprotonierung der phenolischen Hydroxyfunktion zu einer selektiven Bildung von 2-Acetoxybenzylalkohol (**231**). Die Bildung des benzylichen Esters wurde bei der Verwendung von stöchiometrischen Mengen des Acetylierungsreagenzes nicht beobachtet.^[184,185]



Schema 78: Basische Acetylierung zum Phenylester **231**^[184] und säurekatalysierte Peracetylierung (**233**).^[186]

Führt man die Veresterung dagegen säurekatalysiert mit Amidosulfonsäure durch, gelangt man zu dem peracetylierten 2-Acetoxybenzylacetylester (**233**).^[186] Eine Diskriminierung der benzylichen OH-Funktion findet unter den Bedingungen nicht statt.

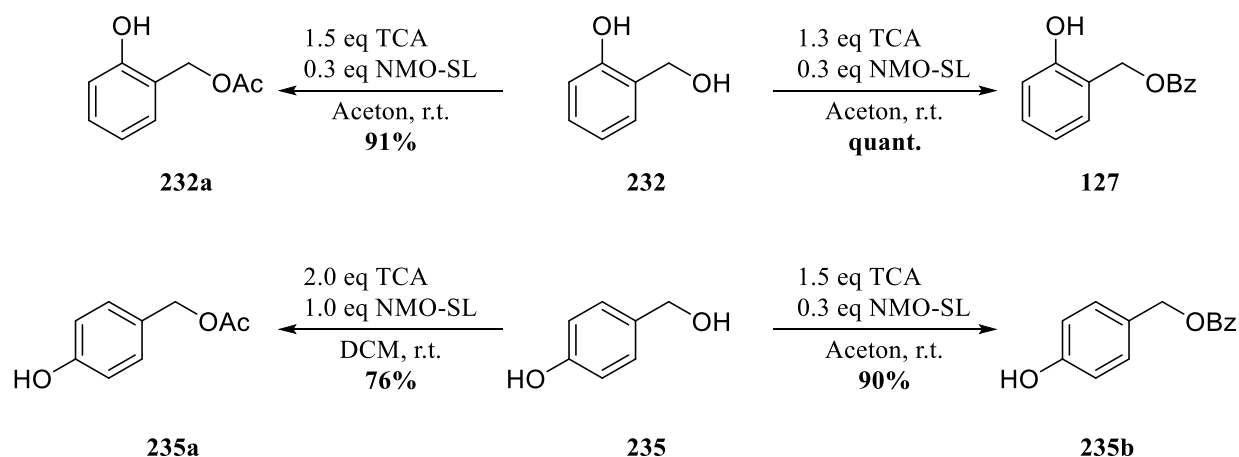
Phenolische Hydroxybenzylester sind Verbindungen, die unter Deprotonierung und Eliminierung von Essigsäure zur Bildung von reaktiven Chinonmethiden führen können.^[187] Dabei handelt es sich um eine Stoffklasse, die besonders als Precursors für Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen in der Naturstoffsynthese interessant ist.^[188]



Schema 79: Bildung von hochreaktiven Chinonmethiden mittels Eliminierung von Essigsäure (**178a**) aus 4-Hydroxybenzylacetat (**235a**).^[187]

Da Chinonmethide auch zur Bildung unerwünschter Polymere neigen, werden diese meist *in situ* erzeugt und eingesetzt. Bisher wurden solche reaktiven Intermediate allerdings entweder über

aufwändige Routen^[187] oder unter basischen Bedingungen^[188] dargestellt. Eine simple Methode wie die NMO-vermittelte Acylierung wäre aus diesem Grund ein Vorteil. Es wurde versucht, sowohl 2- (232) als auch 4-Hydroxybenzylalkohol (235) mittels katalytischer und milder NMO-vermittelter Veresterung in die jeweiligen Acetate (232a u. 235a) bzw. Benzoate (127 u. 235b) umzuwandeln.



Schema 80: Acylierung von 2- (231) und 4-Hydroxybenzylalkohol (235).

Hierbei wurden ausgezeichnete Ausbeuten bei der Darstellung beider 2-Hydroxybenzylester erhalten.

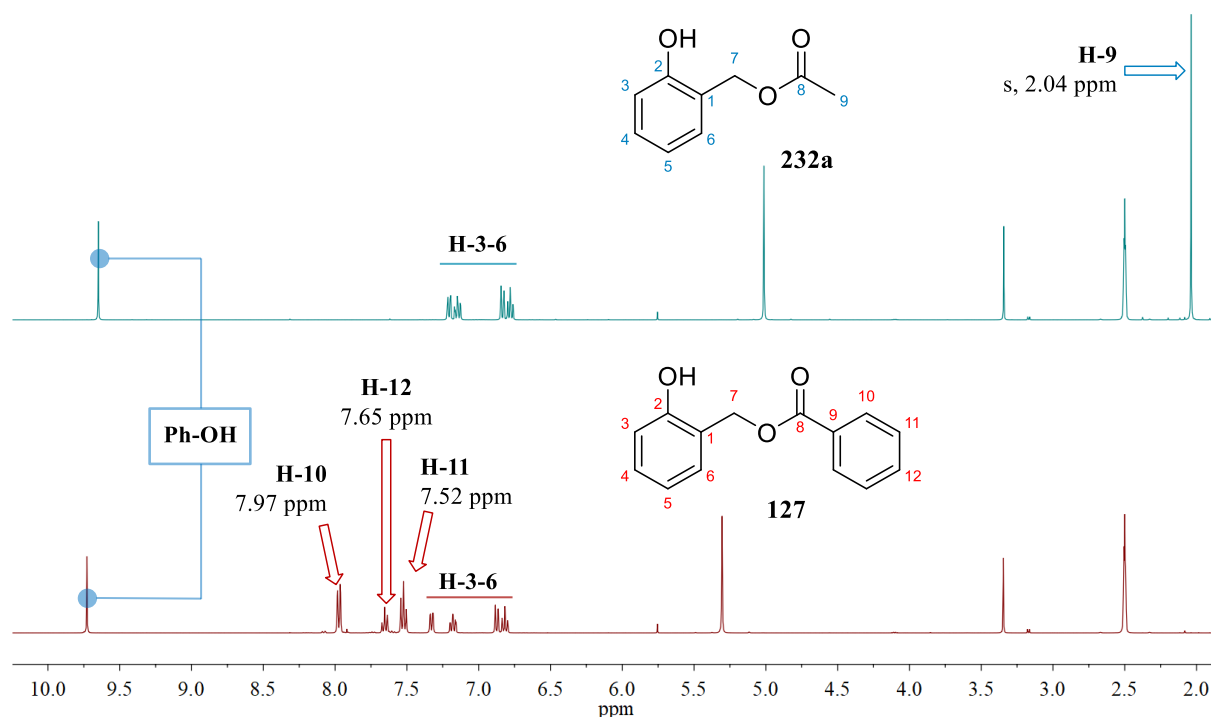


Abb. 34: ¹H-NMR-Spektren von 2-Hydroxybenzylacetat (232a) und 2-Hydroxybenzylbenzoat (127). Das Signal für die phenolischen OH-Protonen beweist hier die Regioselektivität der Veresterung in C-7-Position.

Eine ^1H -NMR-Analyse der Produkte **232a** und **127** belegte zudem durch die Anwesenheit der phenolischen OH-Signale bei $\delta = 9.65$ ppm (für **232a**) und 9.73 ppm (für **127**) die selektive Bildung der benzylichen Ester. Zudem bestätigte auch die $^3J_{\text{C-H}}$ -Kopplung der H-7-Protonen mit den C-8-Atomen im HMBC-Spektrum die Regioselektivität.

Für 4-Hydroxybenzylalkohol konnten Ausbeuten von 76% von **235a** und 90% von **235b** erhalten werden. Da bei der Acetylierung von **235** entsprechend der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie und Detektion im UV-Bereich keine aromatischen Nebenprodukte angezeigt wurden, wird nicht von der Acylierung der Phenolfunktion ausgegangen. Ob ein Teil des gebildeten 4-Hydroxybenzylacetats (**235a**) *in situ* zum entsprechenden Chinonmethid (**234**) weiter reagiert hat und durch Polymerisation zu einem Ausbeuteverlust führte, konnte nicht abschließend beurteilt werden.

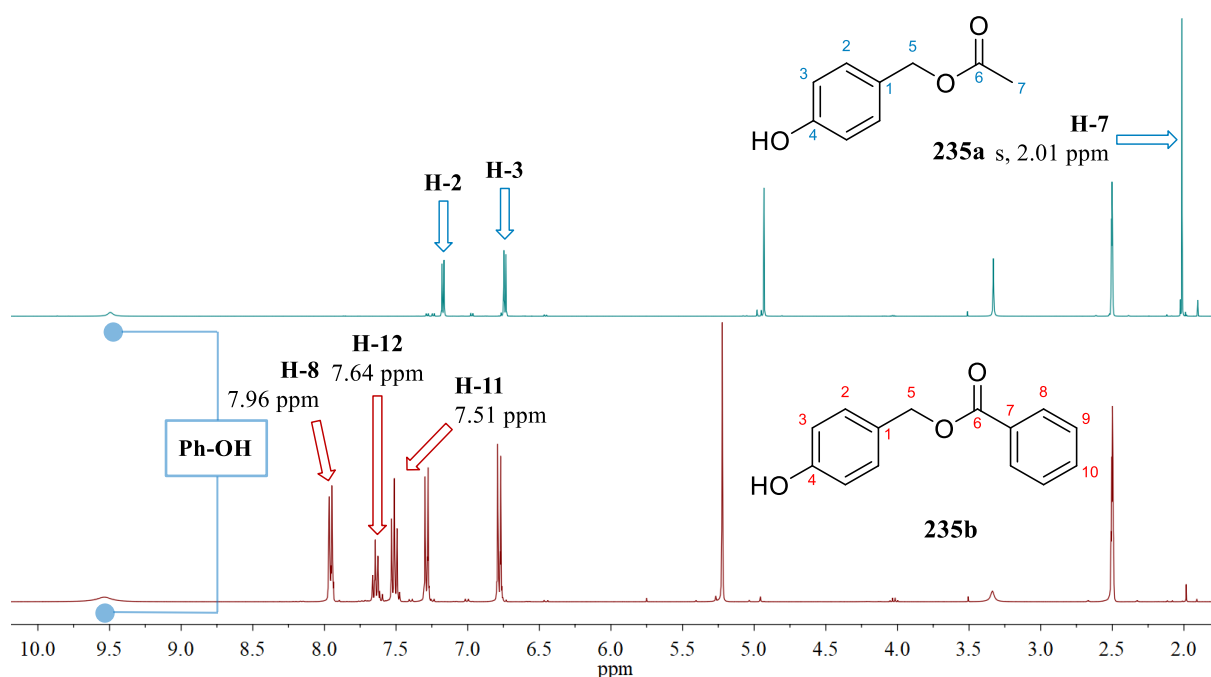
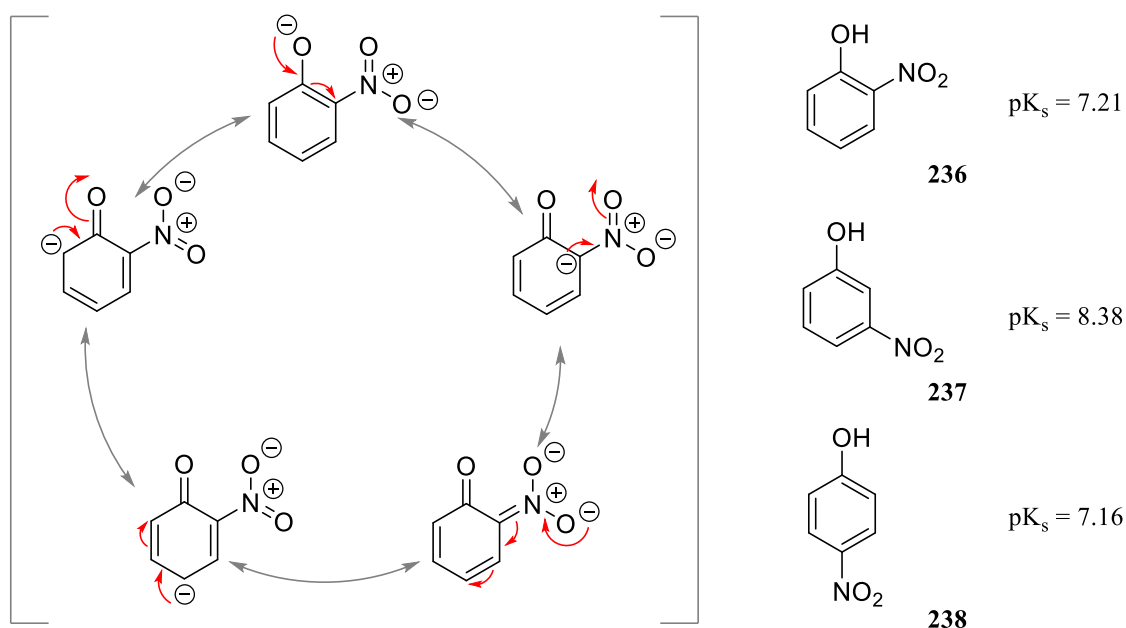


Abb. 35: ^1H -NMR-Spektren von 4-Hydroxybenzylacetat (**235a**) und 4-Hydroxybenzylbenzoat (**235b**). Das Signal für die phenolischen OH-Protonen beweist hier die Regioselektivität der Veresterung in C-5-Position.

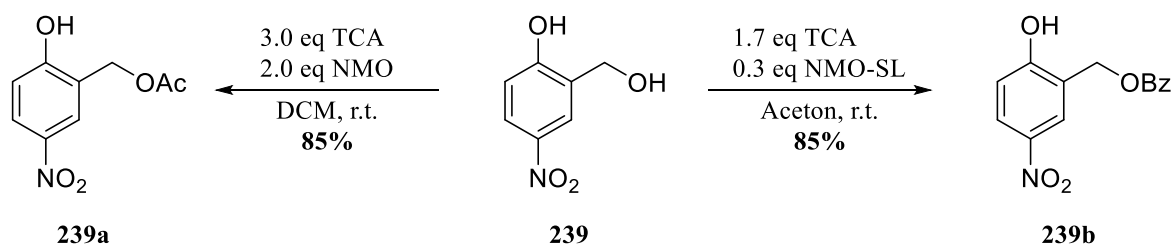
Entgegen der Literatur^[187] war interessanterweise auch eine mehrmonatige Lagerung der aufgereinigten Produkte bei tiefen Temperaturen ohne Qualitätsverlust möglich, wie die entsprechenden NMR-Untersuchungen nach dieser Zeit zeigten. Möglicherweise haben bei der Synthese der Hydroxybenzylester durch Baldwin et al.^[188] eventuelle Rückstände des verwendeten Triethylamins den Abbau der Produkte zu den Chinonmethiden katalysiert. Ein Umstand, der durch die basenfreie NMO-Methode umgangen werden kann.

Stark elektronenziehende Substituenten wie die NO₂-Funktion üben in Phenolen einen zusätzlichen mesomeren Effekt auf die OH-Funktion aus, weshalb die pK_s-Werte von 2- (236) bzw. 4-Nitrophenolen (238) deutlich unter denen von Phenol (237) liegen (s. **Schema 81**).



Schema. 81: Links: Mesomere Grenzformeln des 2-Nitrophenolats (236); rechts: pK_s-Werte der drei Nitrophenol-Isomere 236–238.^[17]

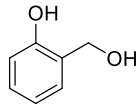
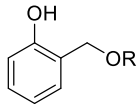
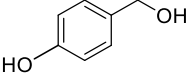
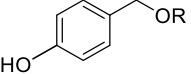
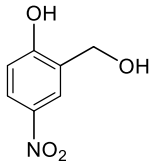
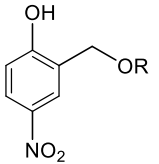
Ob die Erhöhung der Acidität einen Einfluss auf die Selektivität der Acylierungen mit 1,1,1-TCA (178) bzw. 2,2,2-TCAP (125) hat, wurde in weiteren Experimenten ermittelt.



Schema: 82: Acylierung von 2-Hydroxy-5-nitrobenzylalkohol (239).

In Anbetracht der sehr guten Ausbeuten von jeweils 85% der Benzylester 239a und b kann davon ausgegangen werden, dass die Erhöhung der Acidität der phenolischen OH-Funktion keinen maßgeblichen Einfluss bei dem nucleophilen Angriff auf das jeweilige TCMK hat. Ob eine sterische Abschirmung durch die benzyliche OH-Funktion eine Rolle spielt, müsste noch hinreichend geklärt werden.

Tab. 15: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den NMO-vermittelten Acylierungen von phenolischen Diolen.

Nr.	Substrat	Verb.	Produkt	R (Verb.)	t [h]	TCMK [eq]	Ausbeute [%]
1		232		Ac (232a)	26	1.5	91
				Bz (127)	21	1.3	quant.
2		235		Ac (235a)	17	2.0 ^[a]	76
				Bz (235b)	24	1.5	90
3		239		Ac (239a)	19	3.0 ^[b]	85
				Bz (239b)	26	1.7	85

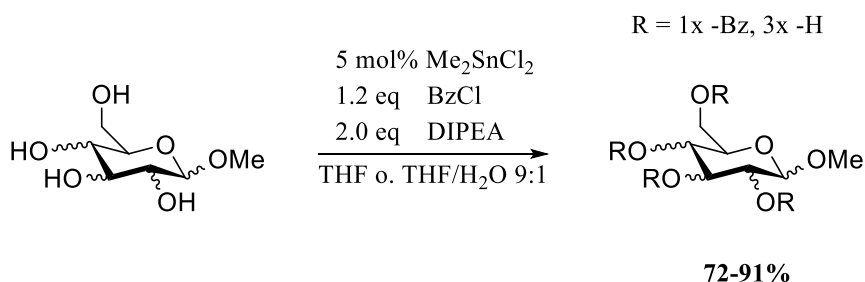
Alle Experimente wurden in ausgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 30 mol% einer NMO-Lösung (in Aceton) verwendet. [a] 1.0 eq NMO-SL (DCM); [b] 2.0 eq NMO (trocken) in DCM.

3.1.4.3 Acylierung von Glycosiden und anderen Kohlenhydratderivaten

Die regioselektive Veresterung von OH-Funktionen spielt, wie in **Kapitel 1.1.2.5** berichtet wurde, vor allen Dingen in der Kohlenhydratchemie eine tragende Rolle. Durch die Vorarbeit von *Biermann* wurden mit der NMO-vermittelten Veresterung bereits einige beeindruckende Ergebnisse bei der Acetylierung von Methylglycosiden erzielt.^[167]

Ziel dieser Arbeit war es zum einen, das Substratspektrum der Kohlenhydratderivate durch den direkten Einsatz von trockenem NMO (**102**) in DCM zu erweitern und darüber hinaus auch die Methodenerweiterung durch NMO-Stammlösungen (s. **Kapitel 3.1.1.4**) auf Polyole sowohl für die Acetylierung als auch die Benzoylierung anzuwenden.

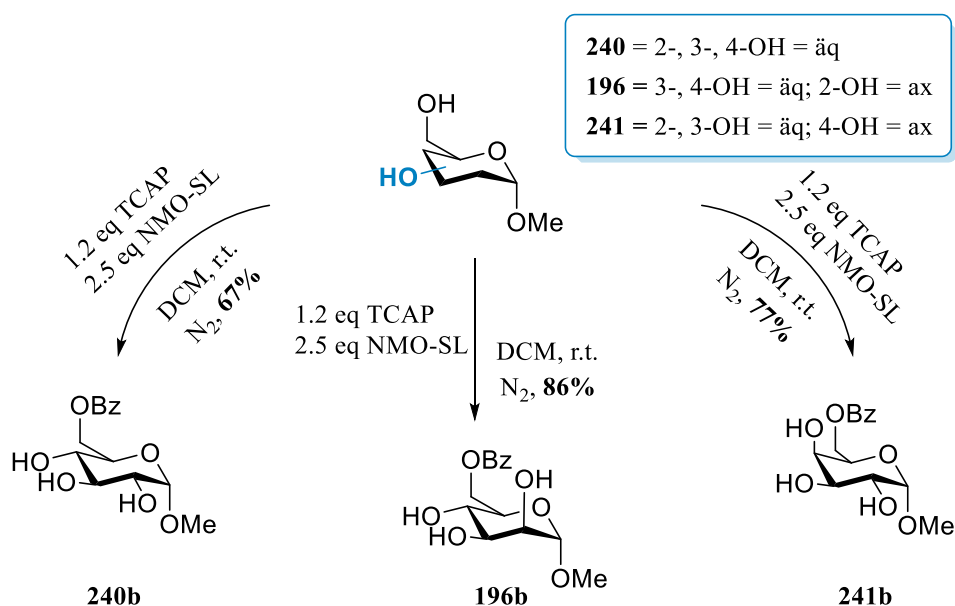
Eine Methode zur regioselektiven, substratspezifischen Benzoylierung von Methylglycosiden konnte von *Onomura et al.*^[189] mittels zinnorganischer Katalyse im basischen Milieu durchgeführt werden. Dabei wurden je nach eingesetztem Glycosid gemäß der Konfiguration der jeweils benachbarten OH-Funktionen unterschiedliche Benzoate erhalten (s. **Schema 83**).



Schema 83: Zinn-katalysierte Monobenzylierung von Methyl-D-glycosiden nach Onomura et al.^[189]

Ein Versuchsprotokoll zur regioselektiven, umfassenden Benzoylierung der C-6-Position an verschiedenen Monosacchariden wurde jedoch nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht etabliert.

Bei der 6-O-selektiven Acetylierung von Methyl- α -D-gluco- (**240**), Methyl- α -D-manno- (**196**) und Methyl- α -D-galactopyranosid (**241**) konnten mit der Methode nach *Biermann* sehr gute Ausbeuten erzielt werden.^[167] Ein Versuch, analoge Benzoate **240b**, **196b** und **241b** mit 1.2 Äquivalenten 2,2,2-TCAP (**125**) darzustellen, wurde mit einer NMO-Lösung (DCM, 1.15 mmol/mL) durchgeführt.



Schema 84: Benzoylierungen der Methyl- α -D-pyranoside **196**, **240** und **241**.

Für Methyl-6-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid (**240b**) wurden 67% Ausbeute erzielt. Da bei der Acetylierung nach *Biermann* 94% Ausbeute erreicht wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die erhöhte Elektrophilie des 2,2,2-TCAP (**125**) auch die Benzoylierung einer der sekundären OH-Funktionen begünstigt hat. Das Produkt konnte schließlich auch per Dünnschichtchromatographie während des Versuches nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde Methyl-

6-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosid (**196b**) in sehr guter Ausbeute synthetisiert (86%). Als Grund für die höhere Ausbeute sind hierbei sterische Effekte der axial ausgerichteten Hydroxyfunktion in C-2-Position denkbar. Aus dem Galactopyranosid **241** konnten wiederum 77% Ausbeute von **241b** erhalten werden.

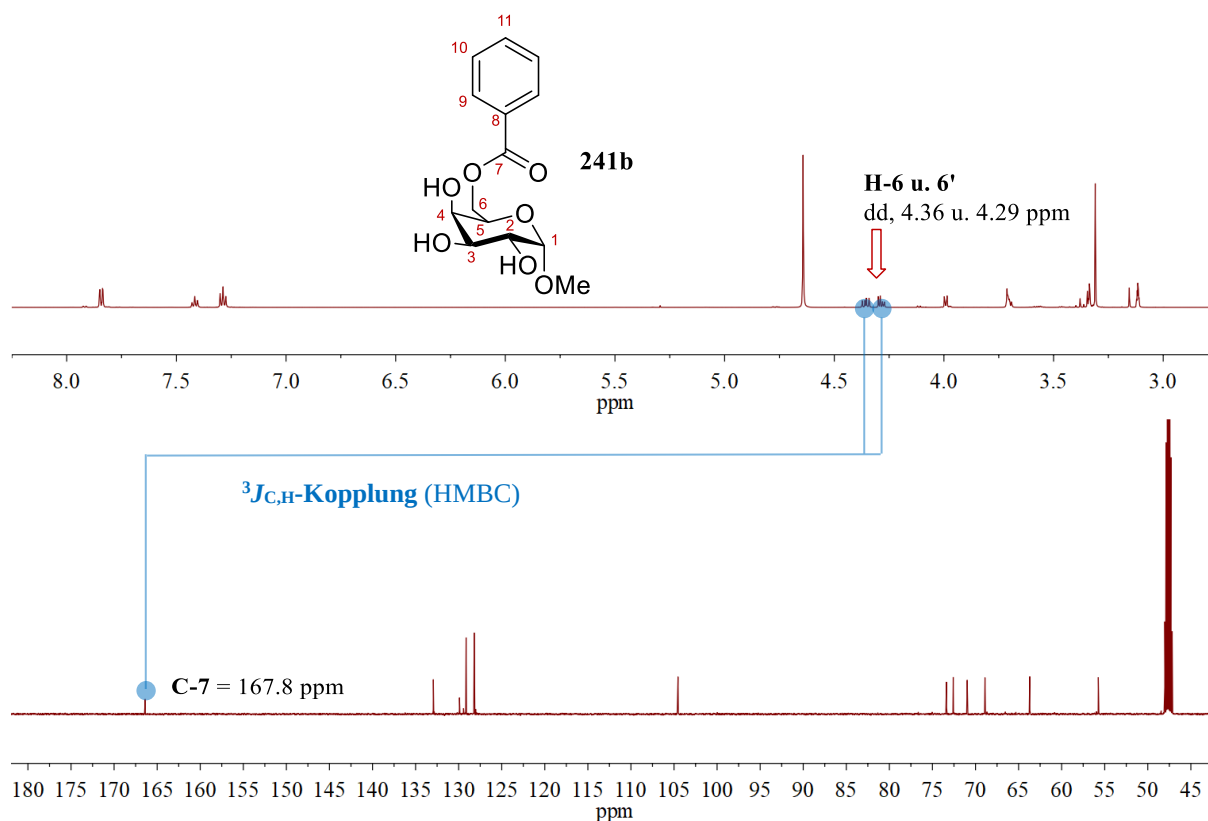
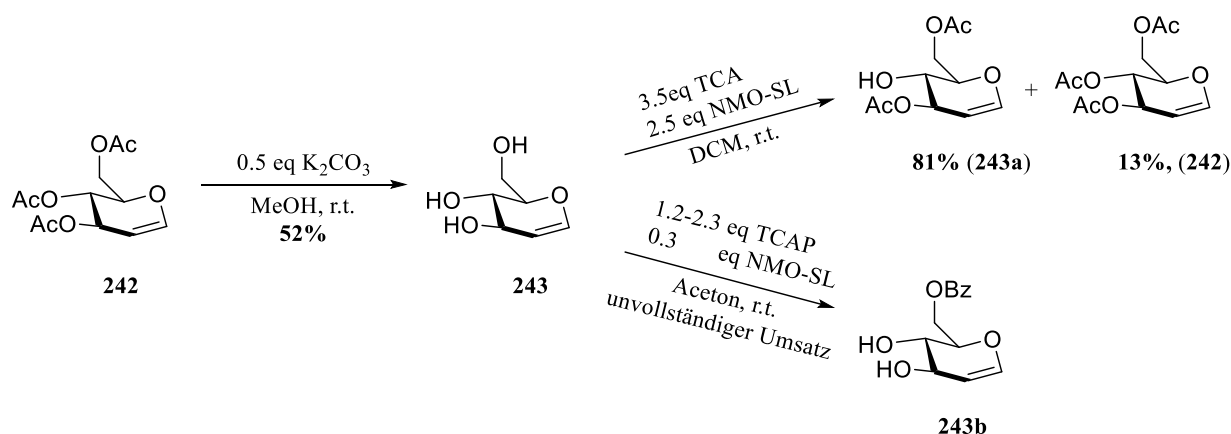


Abb. 36: Ausschnitte der ^1H - (oben) u. ^{13}C -NMR-Spektren (unten) von **241b**. Die Korrelation zwischen C-7 u. H-3 wurde mittels HMBC-Spektrum in $\text{MeOD-}d_4$ detektiert.

Um einen Effekt der C-1- und C-2-Substituenten auf die Acylierung auszuschließen, wurde ausgehend von Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**242**) das Triol **243** durch Entschützung dargestellt (s. **Schema 85**). Eine enzymatische Monoacetylierung von **243** mittels verschiedener *Candida*-Lipasen wurde bereits in der Literatur von Holla beschrieben.^[90]



Schema 85: Entschützung von Tri-O-acetyl-D-glucal (242) und Acylierungen des Triols 243.

Die NMO-vermittelte Acetylierung mit überstöchiometrischen Mengen 1,1,1-TCA (**178**) führte interessanterweise sowohl zu der Maskierung der OH-Funktion in C-6-Position als auch des allylischen Alkohols (C-3), was in 81% des 3,6-Di-O-acetyl-D-glucal (**243a**) resultierte. Außerdem wurden 13% des peracetylierten Tri-O-acetyl-D-glucals (**242**) erhalten. Da der pK_s -Wert der allylischen Hydroxyfunktion mit 15.5^[17] im Bereich der Acidität von Methanol und anderen primären Alkoholen liegt, wird offensichtlich eine parallel verlaufende Acetylierung beider OH-Funktionen begünstigt.

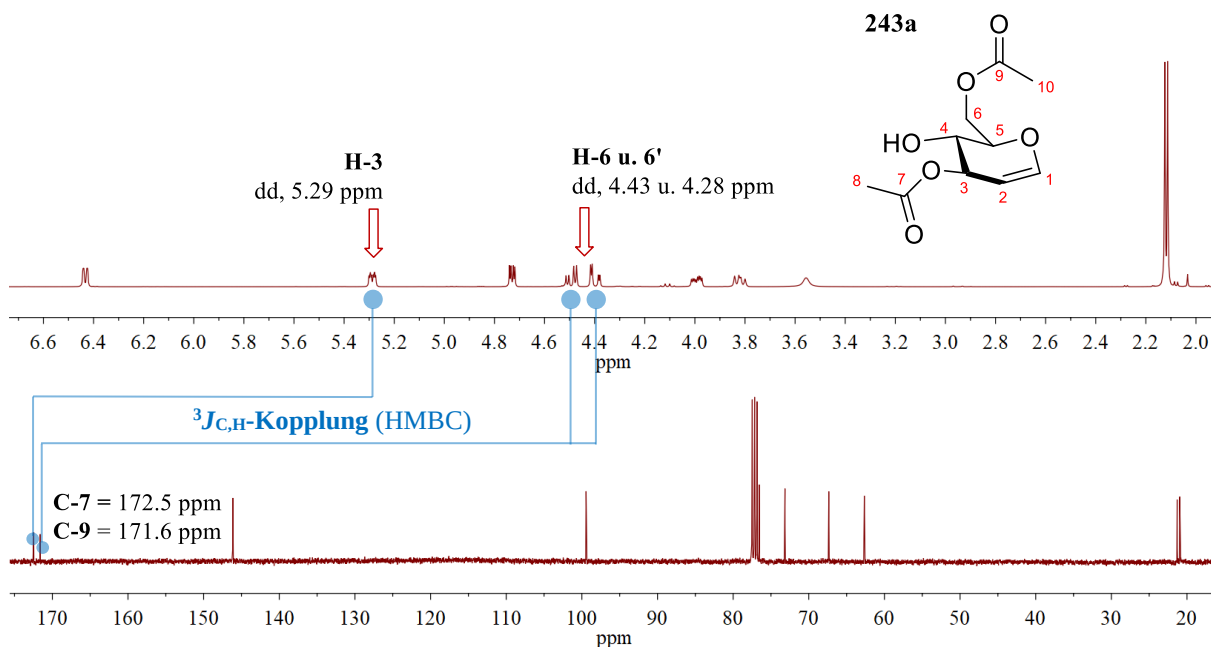
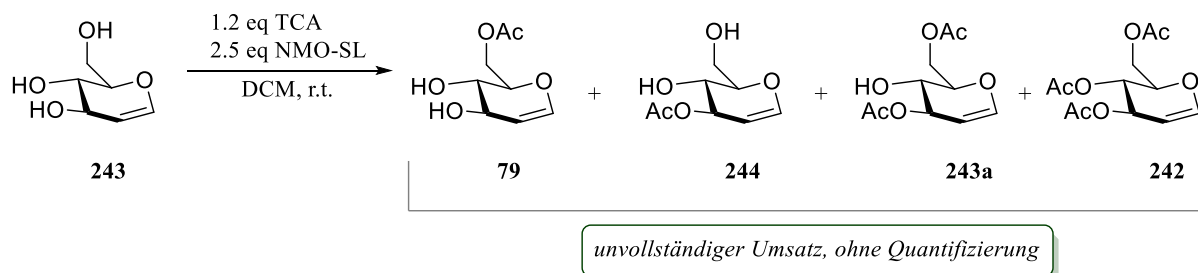


Abb. 37: Ausschnitte der ^1H - (oben) u. ^{13}C -NMR-Spektren (unten) von **243a**. Die Korrelation zwischen C-7 u. H-3 sowie C-9 und H-6 bzw. H-6' wurde mittels HMBC-Spektrums detektiert.

Die Analyse des HMBC-Spektrums zeigte die Korrelationen der Carbonylkohlenstoffatome beider Acetatgruppen mit den H-6- bzw. H-3-Protonen.

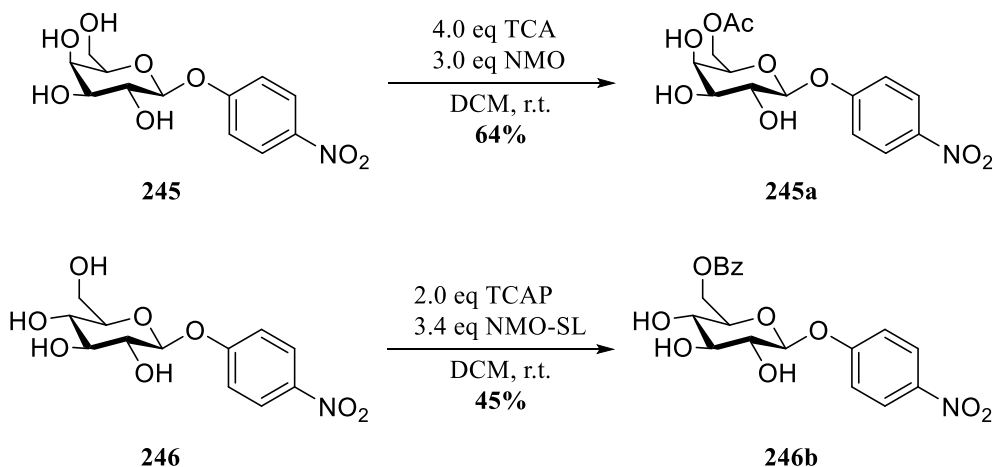
Der Einsatz geringerer Mengen 1,1,1-TCA (**178**, 1.2 eq) führte nicht selektiv zu einem der Monoacetate, sondern zu einem Produktgemisch aus den möglichen Estern, woraufhin der Umsatz in der Konsequenz unvollständig blieb.



Schema 86: Reaktion mit geringeren Mengen TCA und alle möglichen beobachteten Produkte – GC-Messung.

Die Benzoylierung von **243** verlief sowohl unter katalytischen als auch stöchiometrischen Reaktionsbedingungen (s. **Schema 85**) ohne vollständigen Umsatz zu **243b**.

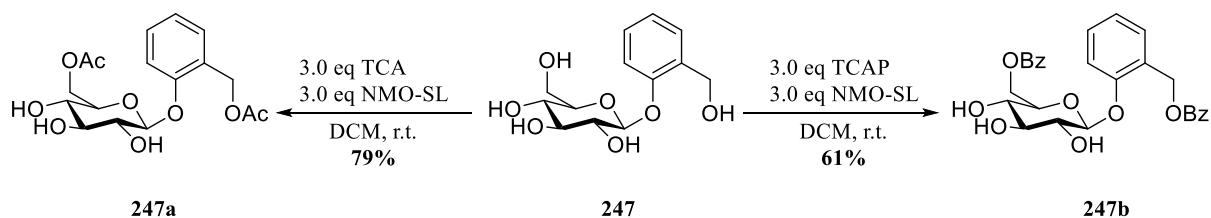
Andere anomer maskierte Zucker wie 4-Nitrophenylglycoside, welche häufig verwendete Glycosyldonoren darstellen^[190], konnten in moderaten Ausbeuten (s. **Schema 87**) acyliert werden. Auffallend war eine im Gegensatz zu der Veresterung von Methylglycosiden niedrigere Regioselektivität, welche neben der C-6-Acylierung zur partiellen Schützung der sekundären Reaktionszentren führte. Dies schlug sich folglich in den Ausbeuten von 64% für 4-Nitrophenyl-6-O-acetoxy- β -D-galactopyranosid (**245a**) und 45% für 4-Nitrophenyl-6-O-benzoyloxy- β -D-glucopyranosid (**246b**) nieder.



Schema 87: Acylierungen von 4-Nitrophenyl- β -D-glycosiden.

Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die elektronische Umgebung der 4-Nitrophenylgruppe und eine eventuelle sterisch anspruchsvollere Umgebung der Reaktionszentren.

Mit Salicin (**247**) und Arbutin (**248**) wurden zudem zwei weitere Wirkstoffe aus dem Bereich der aromatischen Glucopyranoside verestert. Bei Salicin (**247**) handelt es sich um das β -Glycosid des Salicylalkohols (**232**), welches industriell unter anderem durch Extraktion von Silberweidenrinde gewonnen wird und als Analgetikum^[191] oder Prodrug bei der Metabolisierung zu Salicylsäure^[192] Verwendung findet. Zur Verringerung von First-Pass-Effekten im Körper, bei denen Medikamente bereits einen Großteil ihrer pharmokologischen Wirkung verlieren, werden oftmals Prodrugs eingesetzt, die sich leicht zu den aktiven Metaboliten verstoffwechseln lassen.^[80] Neben der regioselektiven Aktivierung als Glycosyldonor hätte die Acylierung von Salicin hierbei den Effekt, dass die Polarität der Verbindung verringert und somit eine Resorption im Körper vereinfacht würde.

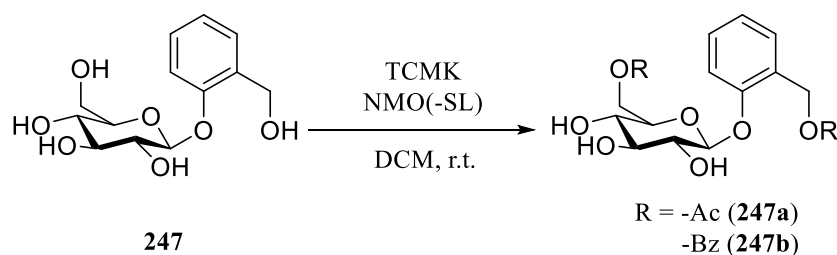


Schema 88: Acylierungen von Salicin (**247**).

Die Acetylierung mit 1.5 eq 1,1,1-TCA (**178**) ergab zunächst 77% einer Verbindung mit einem R_f -Wert von 0.40 (Aceton:PE 3:1). Die ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Auswertung zeigte jedoch, dass es sich hierbei um ein Produktgemisch aus 6-O-Acetylsalicin und 13-O-Acetylsalicin handelte (s. Eintrag 1, **Tab. 16**). Die geringen pK_s -Unterschiede zwischen beiden primären Hydroxyfunktionen führten scheinbar zu der geringen Regioselektivität bei der Schützung.

Auch mittels NMO-Stammlösung (2.5 eq, 1.15 mmol/mL, DCM) kam es zu einem Produktgemisch. Wird die Menge an eingesetztem 1,1,1-TCA (**178**) jedoch auf 3.0 eq erhöht, findet eine vollständige Acetylierung beider primärer OH-Funktionen zu **247a** in 79% Ausbeute statt (Eintrag 5).

Tab. 16: Optimierung der Acylierungen von Salicin (**247**)



Nr.	TCMK [eq]	[eq]	NMO [eq]	Stammlösung	Reaktionszeit	Umsatz	Ausbeute [%]
1	1,1,1-TCA	1.3	2.5	nein	3 d	vollständig	[a]
2	1,1,1-TCA	1.5	2.5	nein	24 h	vollständig	[b]
3	1,1,1-TCA	3.0	3.0	nein	18 h	vollständig	75 (247a)
4	1,1,1-TCA	2.0	3.0	ja	7 d	unvollständig	-
5	1,1,1-TCA	4.0	3.0	ja	4 d	vollständig	79 (247a)
6	2,2,2-TCAP	5.0	3.0	nein	5 d	vollständig	61 (247b)

Für Experimente mit festem NMO wurden Reagenzgläsern, für NMO-Stammlösungen ausgeheizte Schlenkrohre unter Inertgas verwendet. Es wurden je 0.5 mmol Salicin (**247**) eingesetzt. [a] 35% **247a**, 66% Produktgemisch aus Monoestern (R-6-O-Ac und R-BnOAc); [b] Produktgemisch, nicht aufgearbeitet.

Das ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektrum des Diacetats **247a** ist in **Abb. 38** zu sehen.

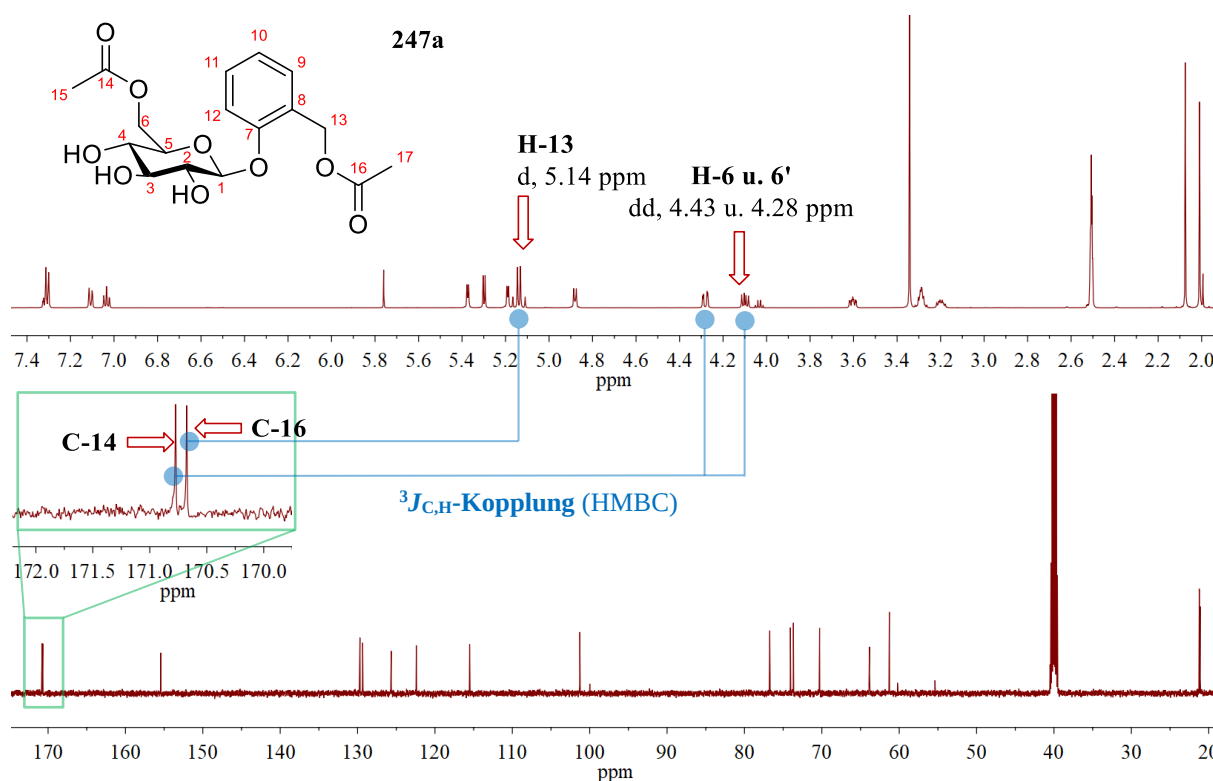
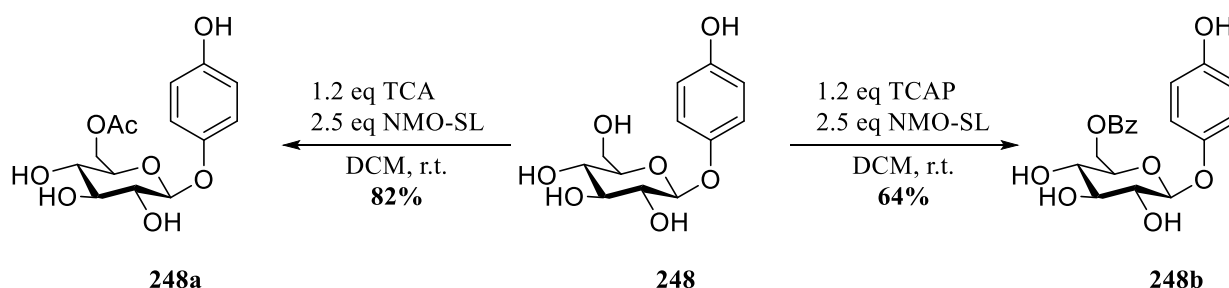


Abb. 38: ^1H - (oben) u. ^{13}C -NMR-Spektren (unten) von **247a**. Die Korrelation zwischen C-14 u. H-13 sowie C-16 und H-6 bzw. H-6' wurde mittels HMBC-Spektrums detektiert.

Die Benzoylierung verlief unter Einsatz desselben Protokolls, wobei eine Ausbeute von 61% 6,13-Dibenzoylsalicin (**247b**) erreicht wurde (s. Eintrag 6, **Tab. 16**).

Arbutin (**248**) findet in der Medizin vor allen Dingen als Prodrug zur Darstellung von Hydrochinon Verwendung, welches wiederum als Inhibitor für menschliche Tyrosinase und die damit zusammenhängende Bildung von Melanin fungiert.^[193,194] Da der menschliche Körper jedoch kaum dazu in der Lage ist, Arbutin (**248**) in freier Form zu resorbieren, wäre auch hier eine Senkung der Polarität durch die Einführung von Esterschutzgruppen wünschenswert.



Schema 89: Acylierungen von Arbutin (**248**).

Es wurde vermutet, dass die allylische OH-Funktion ähnlich wie bei dem freien Glucal **243** das reaktivste Zentrum bei der NMO-vermittelten Acylierung darstellt. Außerdem könnte auch die Konfiguration der Chiralitätszentren zueinander ausschlaggebend sein. Demnach wurden 2.2 eq 2,2,2-TCAP (**125**) und 1.5 eq einer NMO-Lösung (1.414 mmol/mL, DCM) verwendet. Trotz unvollständig verlaufender Reaktion wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der H-4-, H-5- und H-6-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum des Substrats **251** mit denen des erhaltenen Produkts **251b** zeigte, dass das Signal vom H-4-Proton bei $\delta = 5.84$ ppm (MeOD- d_4) in den Bereich der Verschiebungen von α -Protonen von Estern fällt. Die Benzoylierung fand folglich an der C-4-Position und somit am allylischen Alkohol in 44% Ausbeute statt.

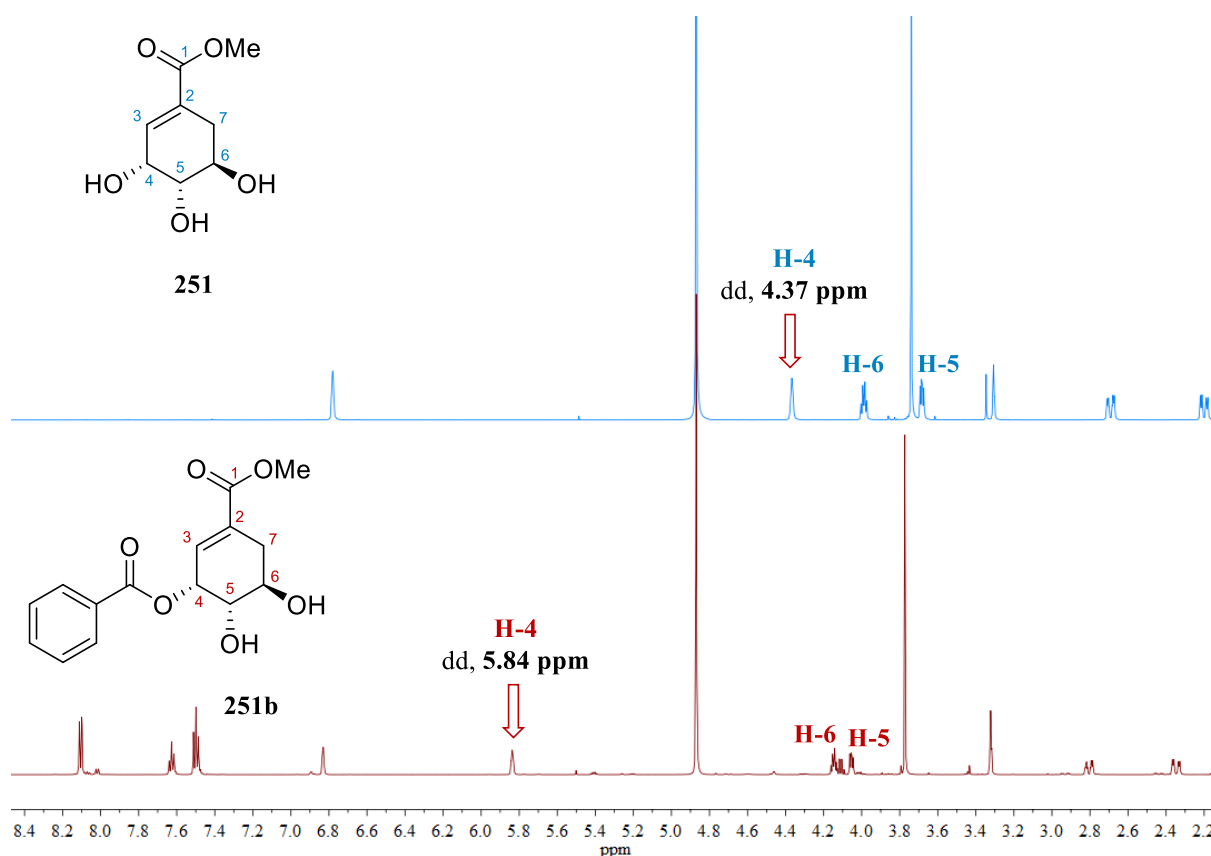
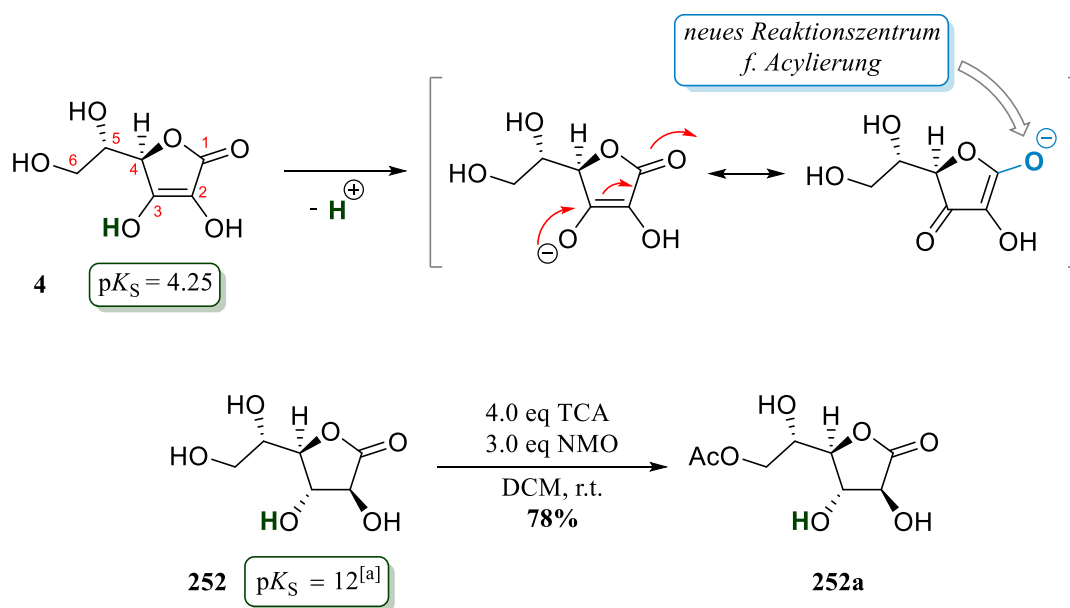


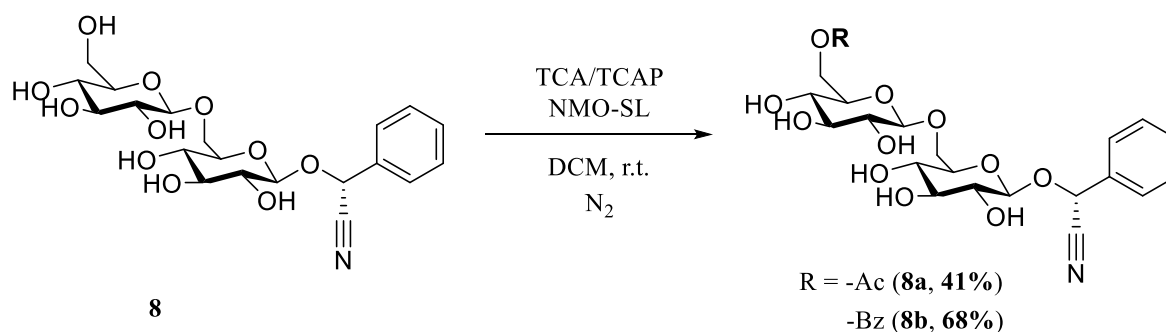
Abb. 39: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (MeOD- d_4) von **251** (oben) und **251b** (unten) mit Fokus auf den H-4-, H-5- und H-6-Protonen.

Die Veresterung von Ascorbinsäure (**4**) war weder mit 1,1,1-TCA (**178**) noch mit 2,2,2-TCAP (**125**) durchzuführen und führte zu einem per Dünnschichtchromatographie nachgewiesenen komplexen Produktgemisch. Die erfolgreiche Veresterung von L-Galactono-1,4-lacton (**252**) in 78% Ausbeute bestätigte die Vermutung, dass die vinyloge OH-Funktion (C-3) der Ascorbinsäure eine höhere Reaktivität besitzt und so für die geringe Selektivität verantwortlich sein könnte.



Schema 92: Oben: Vinylogie-Prinzip anhand der Ascorbinsäure (**4**). Bedingt durch Carboxylatstabilisierung ist der pK_S -Wert vergleichbar mit dem einer Carbonsäure. Unten: Acetylierung von L-Galactono-1,4-lacton (**252**). [a] vorausgesagt durch Berechnung mittels ACDLabs.

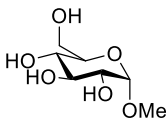
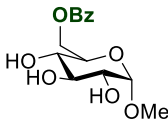
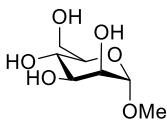
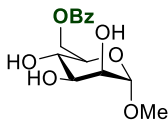
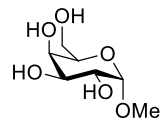
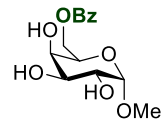
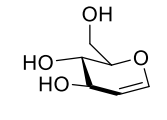
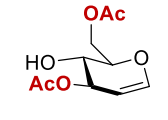
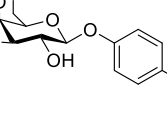
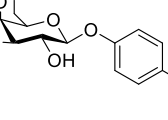
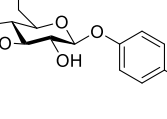
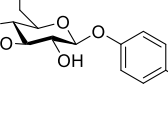
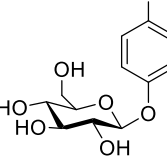
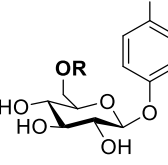
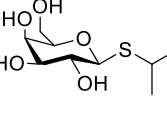
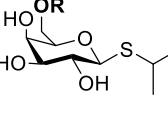
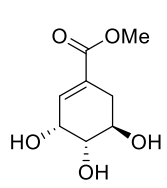
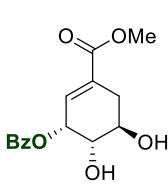
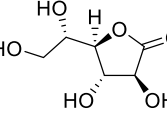
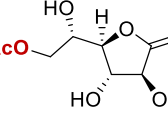
Zudem wurde versucht, diverse Disaccharide wie Saccharose, Lactose und Amygdalin (**8**) selektiv zu verestern. Während die Reaktionen mit Saccharose und Lactose unselektiv unter Ausbildung einiger Nebenprodukte verlief, konnten 41% Amygdalinacetat (**8a**) bzw. 68% des Benzoats **8b** synthetisiert werden (s. **Tab. 17**, Eintrag 12).



Schema 93: Acylierungen von Amygdalin (**8**).

Alle Ergebnisse zu den Synthesen der Kohlenhydratester sind in **Tabelle 17** zu finden.

Tab. 17: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den NMO-vermittelten Acylierungen von Kohlenhydratderivaten.

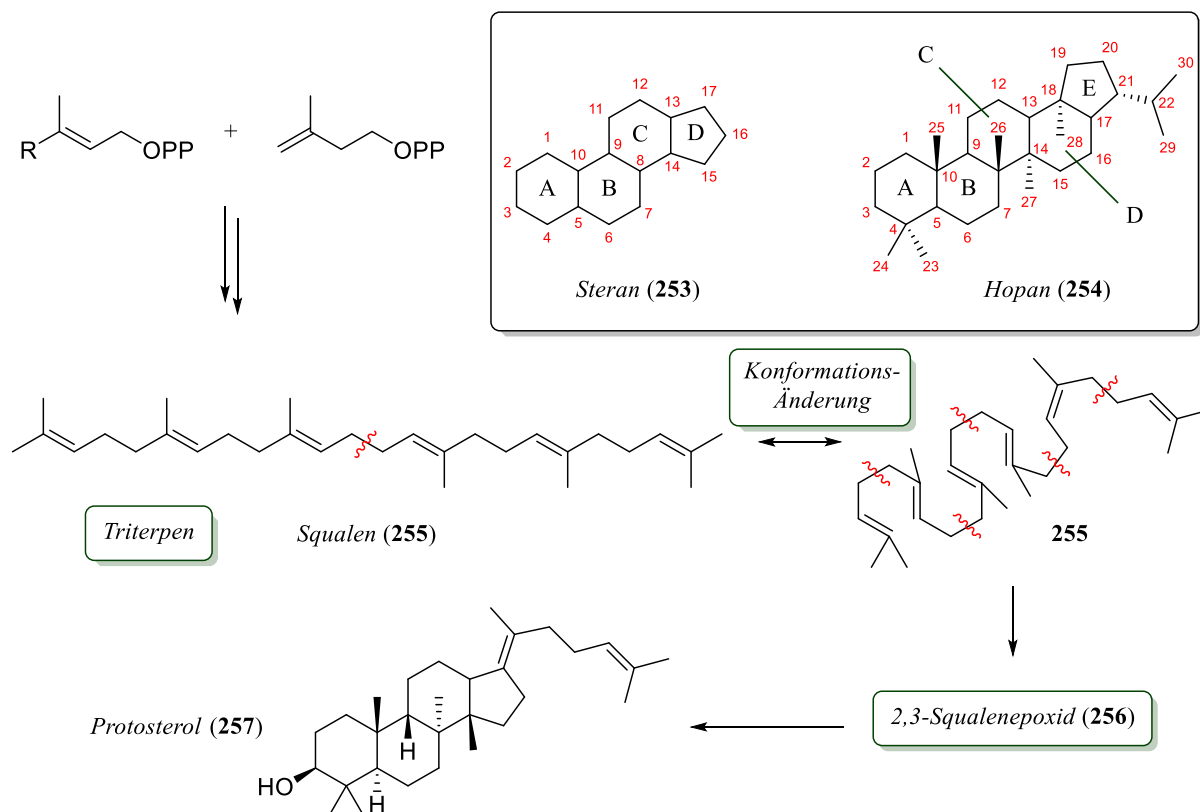
Nr.	Substrat	Verb.	Produkt	R (Verb.)	t [h]	TCMK [eq]	Ausbeute [%]
1		240		240b	24	1.2	67
2		196		196b	19	1.2	86
3		241		241b	120	1.2	77
4		243		243a	18	3.5	81
5		245		245a	20	4.0 ^[a]	64
6		246		246b	19	2.0	45
7		248		Ac (248a) Bz (248b)	48 68.5	1.2 1.2	82 64
8		249		Ac (249a) Bz (249b)	72 72	1.3 2.0	63 66
9		251		251b	72	2.2	44
10		252		252a	20	4.0 ^[a]	78

Nr.	Substrat	Verb.	Produkt	R (Verb.)	t [h]	TCMK [eq]	Ausbeute [%]
11		252b		252c	4	2.5	66
12		8		Ac (8a)	72	1.5	41
				Bz (8b)	24	1.5	68

Alle Experimente wurden in ausgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurde Methode **B** (s. **Schema 65, Kap. 3.1.4**) verwendet. [a] 3.0 eq NMO (trocken) in DCM.

3.1.4.4 Acylierung von Steroiden und Kojisäure

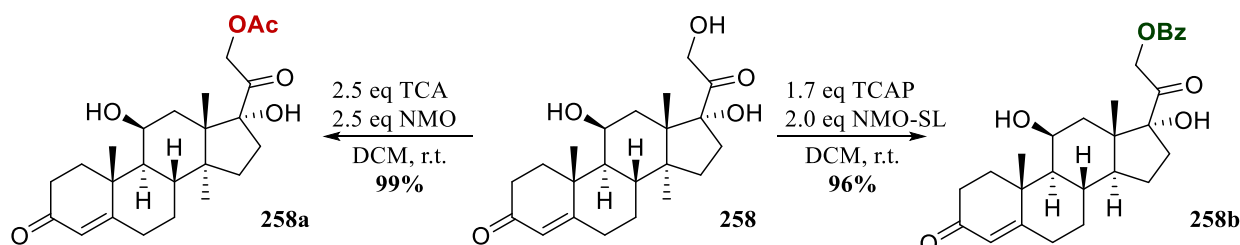
Eine weitere interessante und ubiquitäre Naturstoffklasse bilden die Terpenoide. Abgeleitet von der Basisstruktureinheit Isopren unterscheiden sie sich von den verwandten Terpenen durch das Vorhandensein von funktionellen Gruppen wie zum Beispiel Hydroxyfunktionen. Wichtige Vertreter der (Tri-)Terpenoide sind dabei die Steroide, welche in eukaryotischen Zellen vorkommen und vor allen Dingen als Hormone von Bedeutung sind, sowie die Hopanoide, welche als Membranverstärker in Bakterien zu finden sind.^[80]



Schema. 94: Vereinfachte Darstellung der Biosynthese von Steroiden (Triterpenoide) aus enzymatisch aktivierten Pyrophosphat-Isopreneinheiten.^[80] Oben rechts: Steran (253) und Hopan (254) als Grundgerüste von Steroiden und Hopanoiden. Die Nummerierung der C-Atome findet in Anlehnung an die Nomenklatur der Ringsysteme statt.

Beispiele für mehrwertige Alkohole innerhalb der Terpenoidklasse findet man in Hydrocortison (258) und Betulin (261), welche die Möglichkeit bieten, das Substratspektrum für die NMO-vermittelte Veresterung auszuweiten.

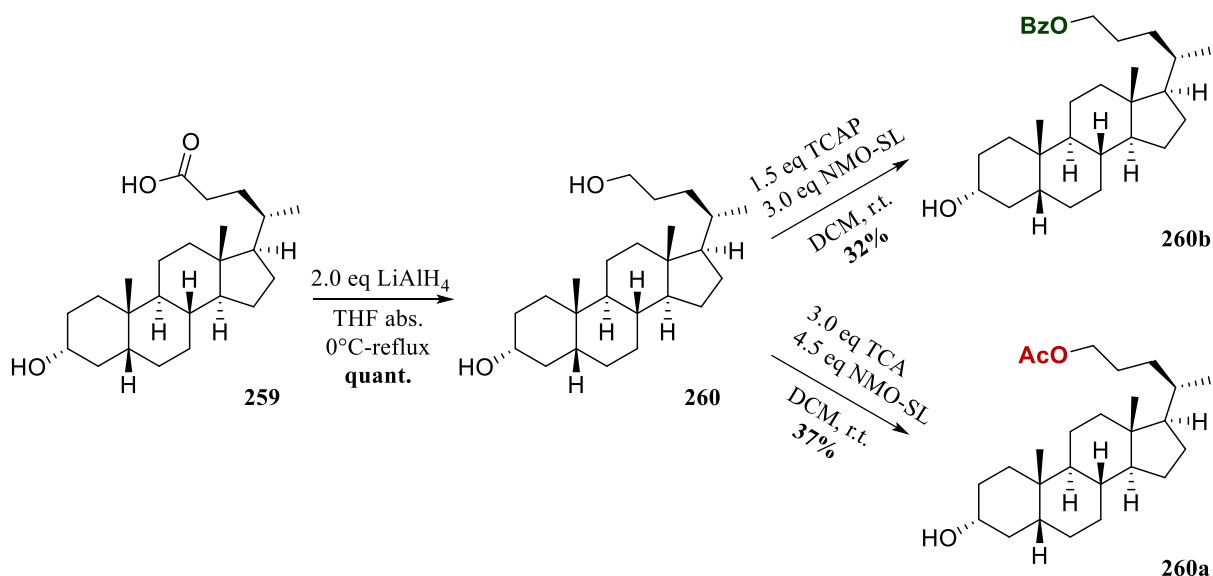
Da Hydrocortisonacetat (258a) eine pharmakologische Bedeutung als Glucocorticoid für die Behandlung von Juckreizen und allergischen Hautreaktionen besitzt^[198], wurde auch hier eine regioselektive Acylierung von Hydrocortison (258) zu dessen Darstellung angestrebt.



Schema 95: Acylierungen von Hydrocortison (258).

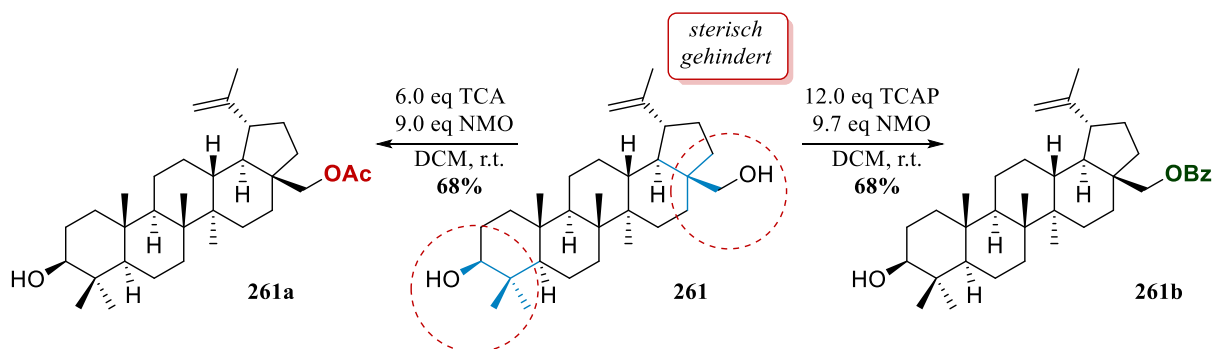
Das Acetat **258a** und das Benzoat **258b** konnten selektiv in ausgezeichneten Ausbeuten dargestellt werden, wobei die sekundäre und tertiäre OH-Funktion bei der Reaktion unreaktiv blieben.

Die Reduktion von Lithocholsäure (**259**) und die anschließende Benzoylierung brachten lediglich 32% des erwünschten Esters **260b**. Die Acetylierung lieferte unter erhöhtem Einsatz von NMO bzw. 1,1,1-TCA 37% des Acetats **260a**.



Schema 96: Reduktion von Lithocholsäure (**259**) und Acylierungen von Lithocholalkohol (**260**).

Betulin (**261**) wird aus dem Rindenholz von Weißbirken extrahiert und findet als Wirkstoff in Wundsalben (Episalvan®) Anwendung.^[199] Bei der Veresterung kam es zunächst zu Löslichkeitsproblemen in der verwendeten NMO-DCM-Lösung, weswegen insgesamt 9.0 eq NMO zur vollständigen Lösung von Betulin (**261**) eingesetzt werden mussten.



Schema 97: Acylierungen von Betulin (**261**). Die strukturellen Umgebungen beider Hydroxyfunktion entsprechen formal *neo*-Pentylalkoholen, wodurch eine hohe sterische Abschirmung verursacht wird und größere Mengen Reagenzien verwendet werden mussten.

Auch ein überstöchiometrischer Verbrauch der TCMK **125** und **178** durch zeitlich verzögerte Zugaben war notwendig, da die Reaktion im Verlauf mehrfach stagnierte.

Eine Erklärung hierfür lässt sich darin finden, dass es sich bei der primären OH-Funktion formal um einen *neo*-Pentylalkohol handelt, dessen starke sterische Abschirmung einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben könnte. Da sich dieses Strukturmotiv jedoch auch an der sekundären Hydroxyfunktion wiederfindet, und per Dünnschichtchromatographie kein Nebenprodukt erkennen ließ, liegt die Vermutung nahe, dass die C-3-Position im Vergleich zur C-28-Position noch schwerer zugänglich ist.

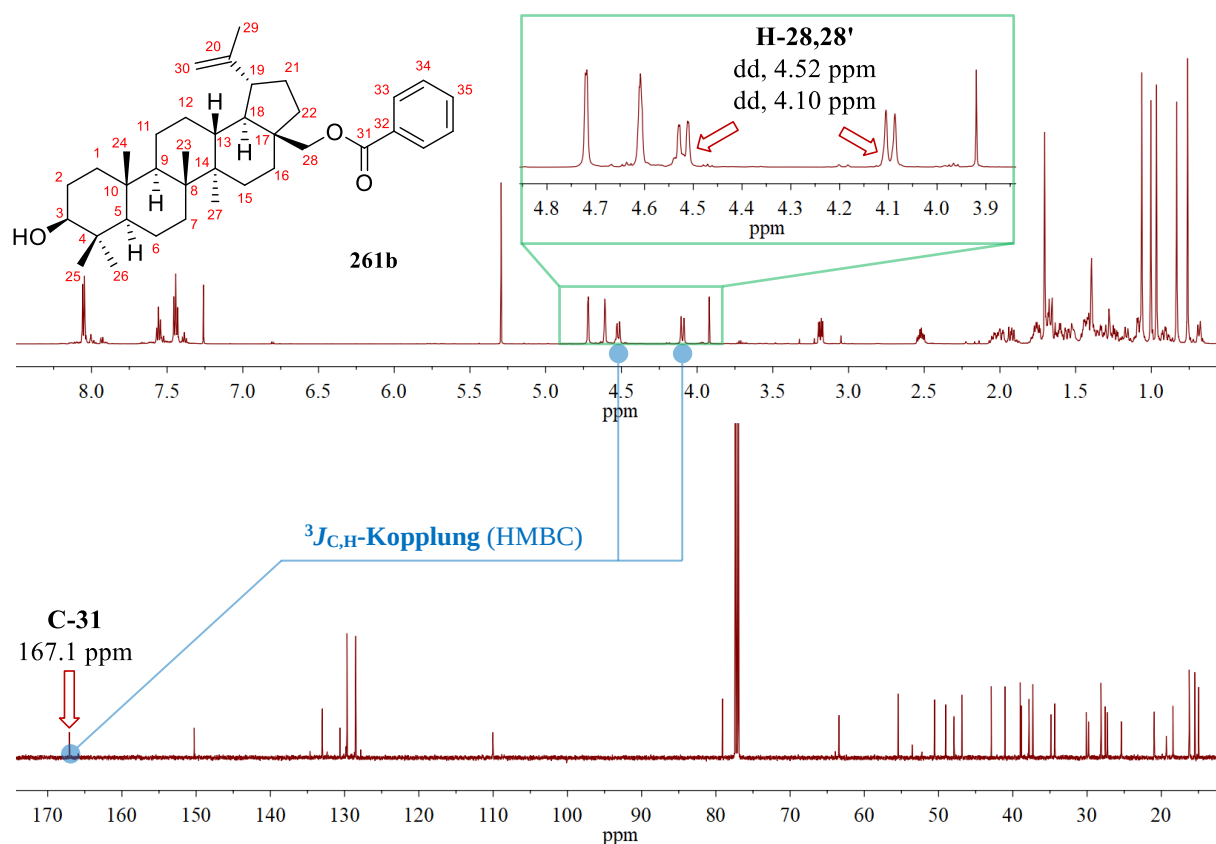
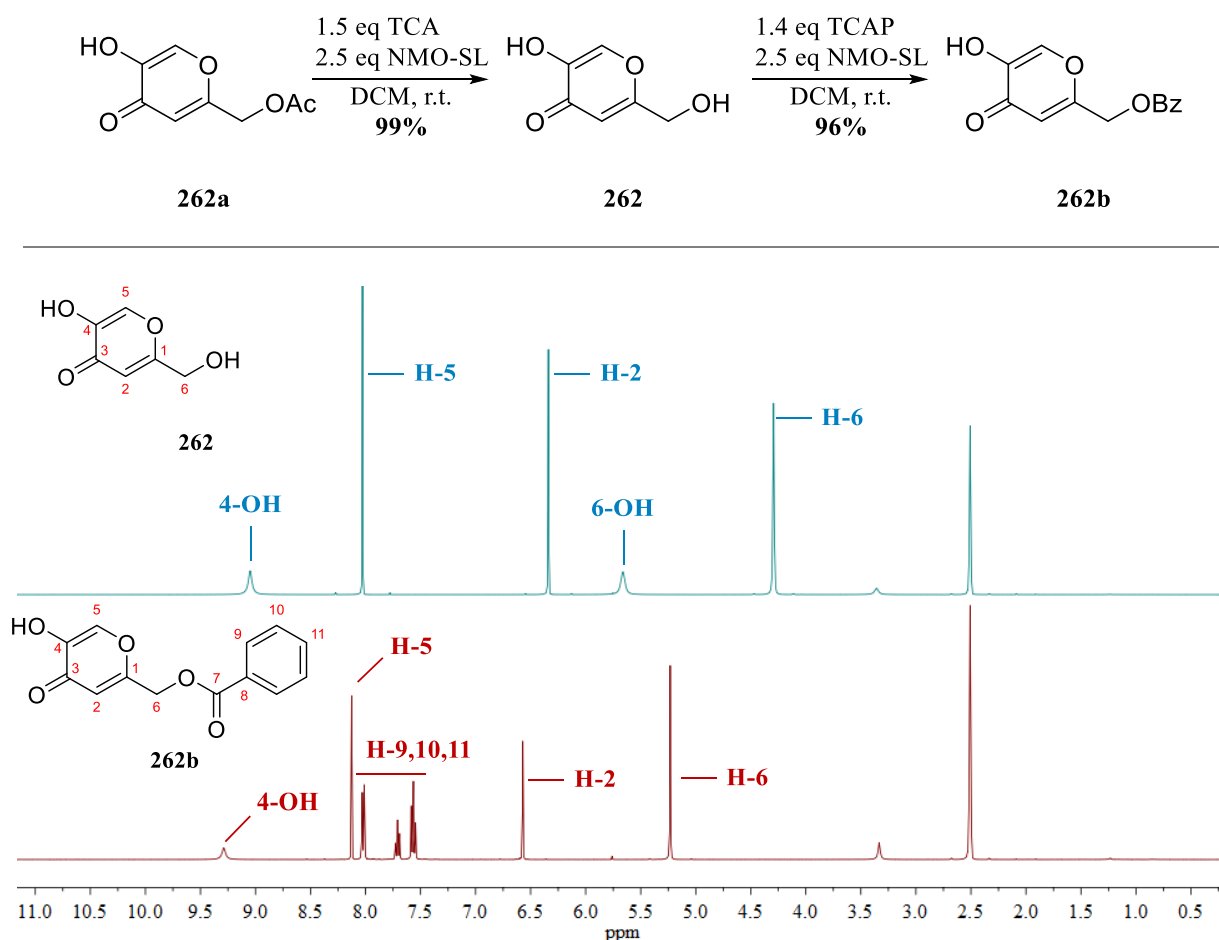


Abb. 40: ¹H- (oben) u. ¹³C-NMR-Spektren (unten) von **261b**. Die Korrelation zwischen C-31 und beiden H-28-Protonen wurde mittels HMBC-Spektrums ermittelt.

Eine Möglichkeit, den hohen NMO-Verbrauch zu umgehen, könnte die Nutzung einer NMO-Lösung in Chloroform sein, in welcher Betulin (**261**) eine höhere Löslichkeit besitzt.^[200]

Zuletzt konnte auch Kojisäure (**262**), ein Wirkstoff, der wie Arbutin (**248**) ebenfalls als Tyrosinasehemmer wirkt,^[201] erfolgreich in exzellenten Ausbeuten und Selektivitäten acyliert werden. Für die NMO-vermittelte Veresterung war hier vor allen Dingen interessant, ob sich die enolische Hydroxyfunktion an der Reaktion beteiligt.



Schema 98: Oben: Acylierungen von Kojisäure (262); Unten: ¹H-NMR-Spektrum von 262b (rot) im Vergleich zu Kojisäure (262, blau), in DMSO-*d*₆.

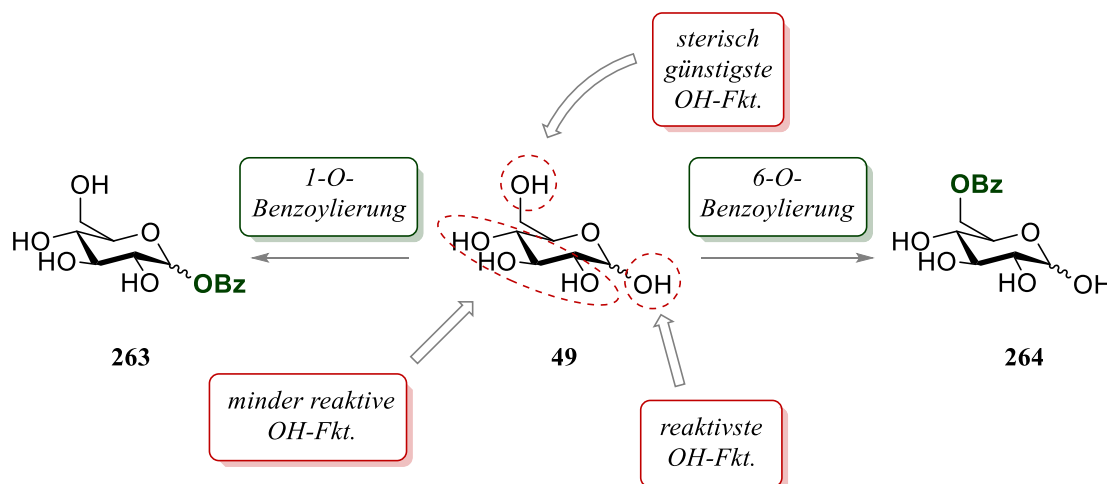
Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren des Eduktes 262 und 262b beweist, dass die 6-OH-Funktion benzyliert wurde (s. **Schema 98**). Somit scheinen auch enolische OH-Funktionen in α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen unter den Reaktionsbedingungen inert zu sein.

3.1.5 Selektive Benzoylierung von freien Monosacchariden

Bei der Acylierung bzw. Benzoylierung von anomer geschützten Glycosiden konnten bereits einige sehr gute Ergebnisse gezeigt werden (s. **Kapitel 3.1.4.3** und [167]). Daneben existieren zu den 6-O-Acylierungen diverse weitere Veresterungsmethoden, welche von *Minnaard* et al. zusammengefasst wurden.^[91] Sieht man jedoch einmal von der enzymatischen Acetylierung nach *Klibanov* et al.^[87] ab, existiert nach dem Stand der Kenntnis zurzeit keine effiziente Methode zur selektiven Acylierung anomer ungeschützter Monosaccharide.

3.1.5.1 6-O-Acylierungen diverser D-Hexoaldosen

Da die selektive 6-O-Acylierung von freien Kohlenhydraten im Sinne der Glykosylierungschemie einen enormen präparativen und ökonomischen Vorteil gegenüber orthogonalen Schutzgruppenstrategien bieten könnte, wurde der Versuch unternommen, mit den entwickelten und optimierten NMO-Methoden die Monosaccharide D-Glucose (**49**) und D-Mannose (**51**) zu verestern.

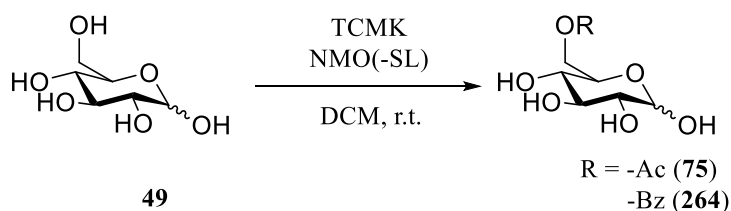


Schema 99: Vermutete Reaktivitäten der OH-Funktionen von D-Glucopyranose (**49**) und mögliche Benzoylierungen.

Es wurde zunächst unter qualitativer Umsatzbestimmung nach einer geeigneten Methode gesucht. Da D-Glucose (**49**) aufgrund der Polarität nicht in NMO-Aceton-Lösungen löslich ist, wurde DMF als Ersatz verwendet. Hierbei konnte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen jedoch auch nach 48 h kein vollständiger Umsatz generiert werden.

Wird stattdessen DCM als Lösungsmittel in Verbindung mit 1,1,1-TCA (**178**) und trockenem NMO (**102**) verwendet, so kommt es nach 24 h zu einem signifikanten Umsatz des Edukts. Laut Dünnschichtchromatographie verläuft die Reaktion jedoch unselektiv. Ein vollständiger Umsatz stellt sich auch unter diesen Bedingungen nicht ein (Eintrag 1, **Tab. 18**).

Tab. 18: Optimierungen zur Acylierung von α,β -D-Glucopyranose (**49**).

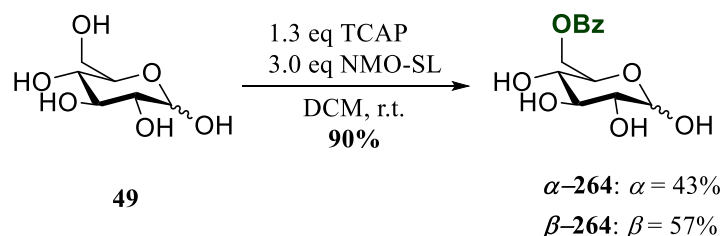


Nr.	TCMK	[eq]	NMO [eq]	Stammlösung	Reaktionszeit	Umsatz	Ausbeute [%]
1	1,1,1-TCA	1.5	3.0	nein	24 h	unvollständig	-
2	1,1,1-TCA	1.2	2.5	ja	26 h	unvollständig	-
3 ^[a]	2,2,2-TCAP	1.3	3.0	ja	21 h	vollständig	90
6 ^{[a][b]}	2,2,2-TCAP	1.5	5.0	ja	24 h	vollständig	88

Für Experimente mit festem NMO wurden Reagenzgläser, für NMO-Stammlösungen ausgeheizte Schlenkrohre unter Inertgas verwendet. Es wurden je 0.5 mmol Substrat (**49**) eingesetzt. [a] Substrat in NMO-Lösung für 1 h gerührt vor Zugabe von 2,2,2-TCAP (**125**); [b] Grammmaßstab, 1.00 g (5.55 mmol) D-Glucose (**49**).

Die Verwendung einer NMO-DCM-Stammlösung (1.15 mmol/mL) führt zu besseren Reaktionszeiten und vollständigem Umsatz (Eintrag 2) unter Ausbildung diverser Nebenprodukte mit 1,1,1-TCA (**178**) und 2,2,2-TCAP (**125**).

Um sicher zu stellen, dass sich das chemische Gleichgewicht bei der Halbacetalbildung der D-Glucose vollständig einstellen kann, wurde vor der Zugabe von 2,2,2-TCAP (**125**) zunächst 1 h nach dem Lösen des Zuckers in NMO-DCM gerührt. Die Reaktionskontrolle nach 21 h zeigte schließlich die Bildung eines einzigen Produkts unter vollständigem Umsatz von **49** an, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde.



Schema 100: Benzoylierung von D-Glucose (**49**) in C-6-Position (α,β -Verhältnis 0.43:0.57).

Eine vollständige Charakterisierung des Produkts mittels NMR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie ergab, dass die 6-O-Benzoyl-D-glucopyranose (α,β -264) als α,β -Anomeren-gemisch (0.43:0.57) in 90% Ausbeute gebildet wurde.

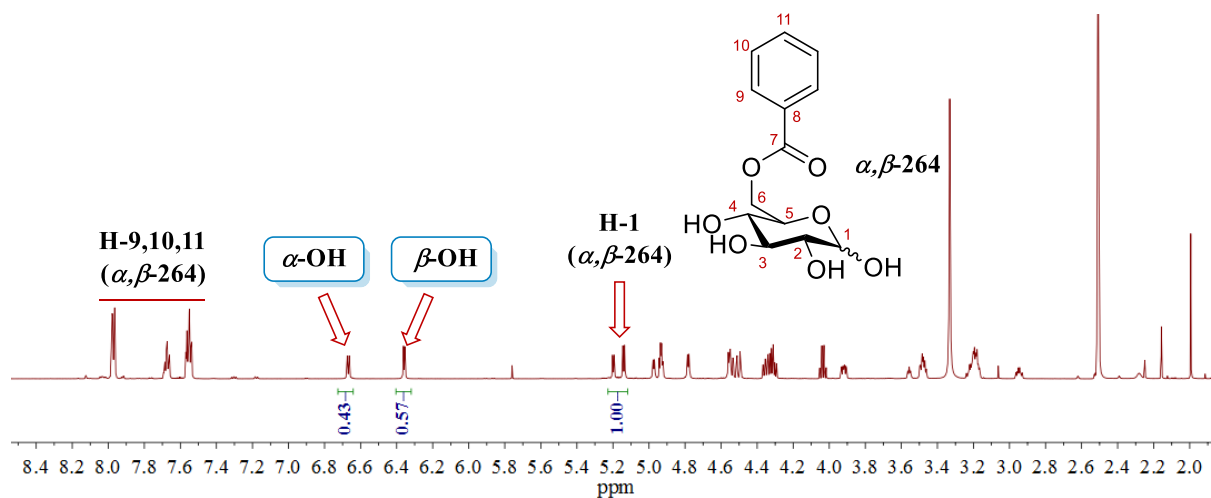


Abb. 41: ^1H -NMR-Spektrum von α,β -264 mit gezeigtem Anomerenverhältnis, aufgenommen in $\text{DMSO}-d_6$.

Neben der überzeugenden Ausbeute konnte mittels HMBC-Auswertung bestätigt werden, dass die selektive Maskierung der primären OH-Funktion und nicht am anomeren Zentrum stattfand. Im Spektrum sind zwei H-Signale bei 4.51 und 4.31 ppm zu finden, die mit dem C-7-Atom bei 166.0 ppm über eine ^3J -Kopplung korrelieren. Sowohl die chemische Verschiebung der H-6-Protonen als auch der dazu korrelierenden C-6-Atome (2×64.5 ppm) befinden sich im charakteristischen Bereich (s. **Abb. 42**).

Die Verbindung konnte darüber hinaus mithilfe eines hochauflösenden ESI-Massenspektrums verifiziert werden (s. **Abb. 43**).

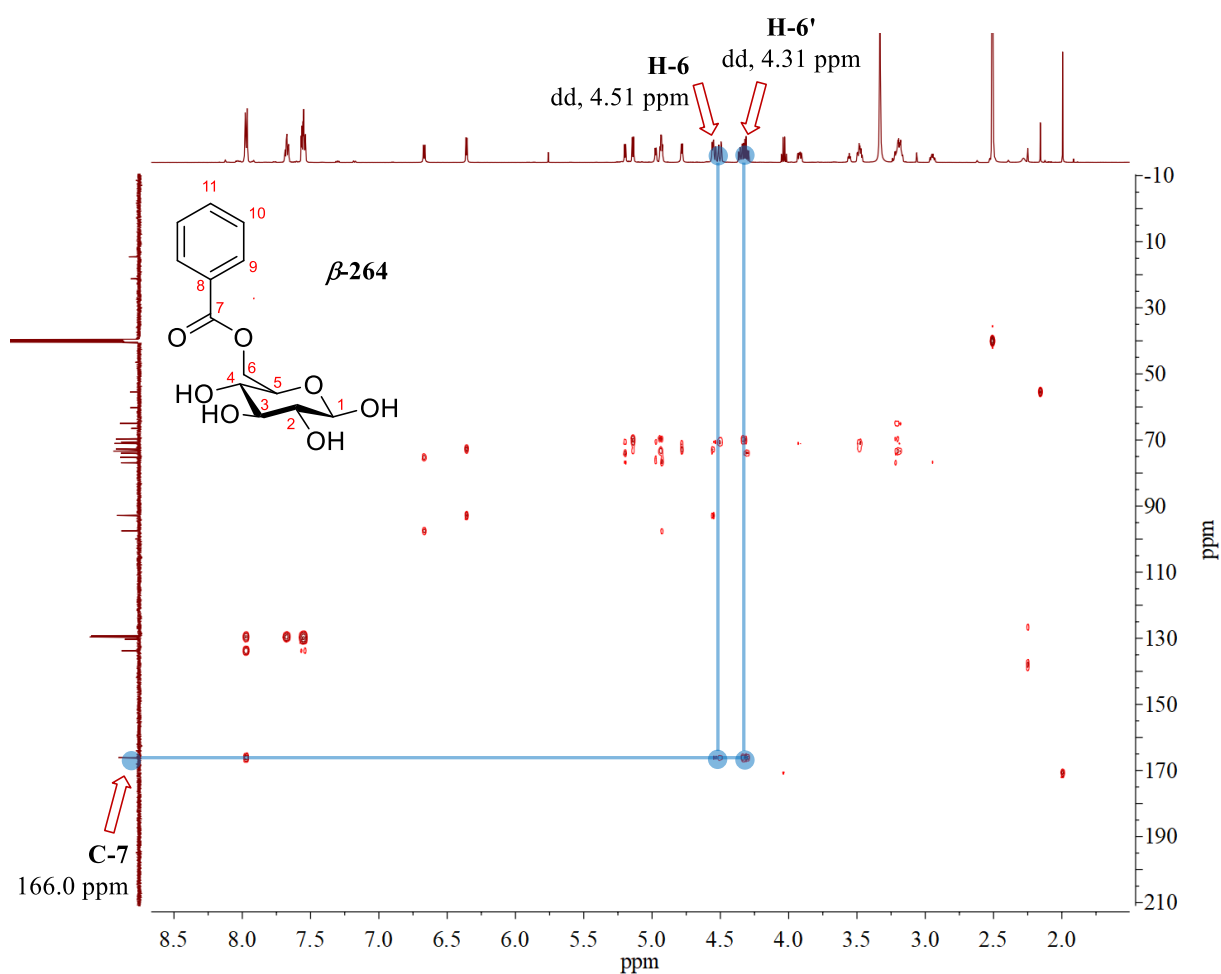


Abb. 42: Ausschnitt des HMBC-Spektrums von 6-O-Benzoyl- β -D-glucopyranose (β -264). Die $^3J_{C,H}$ -Kopplungen zwischen C-7 und beiden H-6-Protonen sind **blau** hervorgehoben.

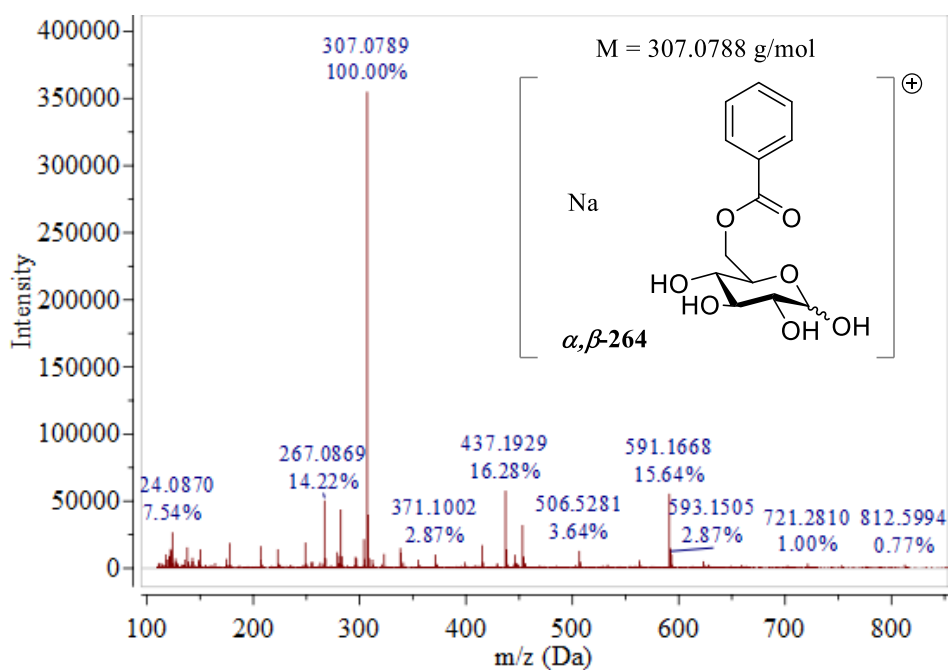
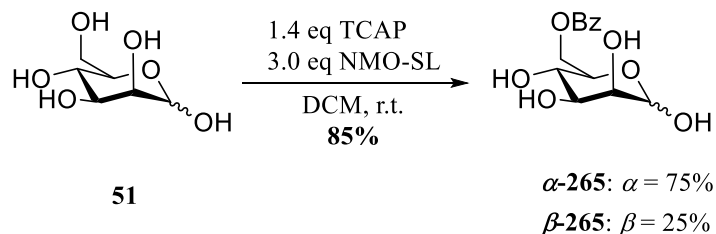


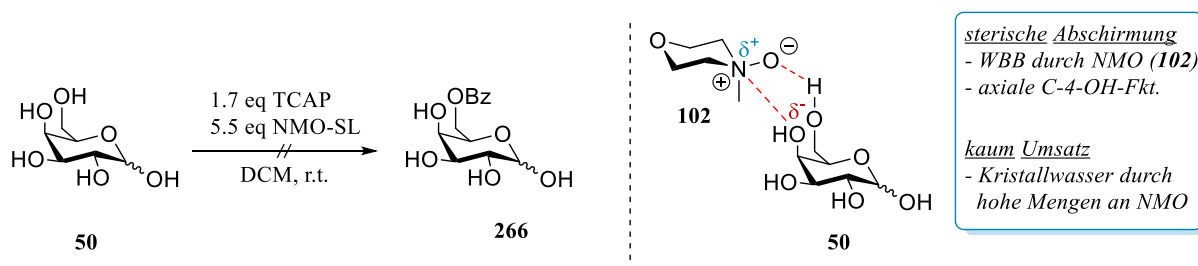
Abb. 43: ESI-HRMS-Spektrum von 6-O-Benzoyl-D-glucopyranose (α,β -264).

Die Reaktionsbedingungen wurden auch für die Benzoylierung von D-Mannose verwendet, wonach 6-O-Benzoyl-D-mannopyranose **265** als α,β -Anomerengemisch (3:1) in 85% Ausbeute isoliert werden konnten.



Schema 101: Oben: Benzoylierung von D-Mannose (**51**) in C-6-Position (α,β -Verhältnis 3:1).

Der Versuch, D-Galactose (**50**) zu verestern, war bezüglich der Löslichkeit des Zuckers in NMO-DCM problematisch, da erst nach der Zugabe von 8.0 eq NMO-SL eine homogene Lösung entstanden ist. Durch Zugabe von 1.4 eq 2,2,2-TCAP (**125**) und nach einer Reaktionszeit von 48 h wurde kaum Umsatz detektiert, was an mehreren Faktoren liegen könnte.



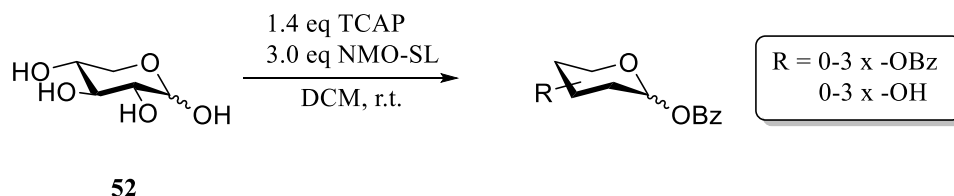
Schema 102: Links: Nicht erfolgreiche Benzoylierung der C-6-OH-Funktion von D-Galactose (**50**); rechts: Faktoren die zur Inhibition bei der Reaktion führen könnten.

Zum einen könnten die hohen Mengen an NMO für eine Inhibition der reaktiven Zentren im D-Galactosemolekül durch Wasserstoffbrückenbindungen sorgen, was einen nucleophilen Angriff auf das TCMK **125** erschweren würde. Nicht auszuschließen ist auch ein restlicher Kristallwassergehalt aus dem NMO, welcher wiederum für die Hydrolyse von 2,2,2-TCAP (**125**) sorgen könnte.

Auch die axiale OH-Funktion an C-4 könnte durch sterische Abschirmung eine Acylierung der C-6-Position verhindern. Darüber hinaus könnte zwischen dem formalen 1,3-Diol (s. **Schema 102**, rechts) eine bidentate, intermolekulare Wechselwirkung zum NMO und eine zusätzliche sterische Barriere ausgebildet werden.

3.1.5.2 Weitere Experimente zur 6-O-Acylierung von Monosacchariden

Es stellt sich die Frage, welche OH-Funktion nach der primären Hydroxygruppe die höchste Aktivität bei der NMO-vermittelten Veresterung besitzt. Zu diesem Zweck wurde D-Xylose (**52**) eingesetzt, welche als Aldopentose in der Pyranoseform keine primäre OH-Funktion besitzt.



Schema 103: Acylierung von D-Xylopyranose unter Ausbildung eines komplexen Produktgemisches. Eine Isolation war aufgrund der geringen R_f -Unterschiede der Produkte nicht möglich.

Die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Benzoylierung von D-Glucose (**49**) wurden angewandt, führten aber zu einem nicht isolierbaren, komplexen Produktgemisch. Es wird angenommen, dass die anomere OH-Funktion bei der NMO-vermittelten Benzoylierung von D-Xylose (**52**) gegenüber den drei sekundären OH-Funktionen nicht bevorteilt wird, entgegen der Tatsache, dass diese den niedrigsten pK_S -Wert aller beteiligten Hydroxyfunktionen besitzt. Da dieses Phänomen bereits bei der Acylierung von phenolischen Diolen (s. **Kapitel 3.1.4.2**) beobachtet werden konnte, könnten sterische Gründe für die Selektivität der Schützung ausschlaggebender als die Acidität sein.

D-Fructose (**267**) ergab mittels 1.4 eq TCAP und 3.0 eq NMO-SL (DCM, 1.15 mmol/mL) ein Produktgemisch mit einem gemeinsamen R_f -Wert (0.51, DCM:MeOH 5:1) in einer isolierten Ausbeute von 64%.

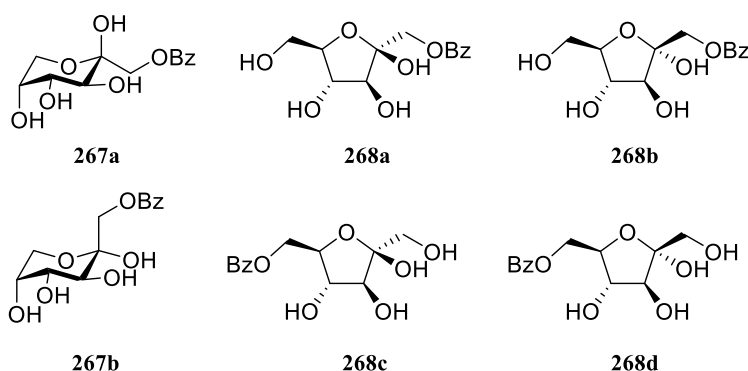


Abb. 44: Mögliche Produkte bei der Benzoylierung von D-Fructose (**267**). Es konnten 64% Gesamtausbeute isoliert werden. Die thermodynamisch stabileren Fructopyranosen (**267a** u. **267b**) sowie eine nicht bestimmbare Anzahl von furanosidischen Nebenprodukten wurden mittels ^1H -NMR-Spektroskopie detektiert.

Die $^3J_{\text{C-H}}$ -Korrelation des intensivsten Carbonylkohlenstoffs ($\delta = 165.9$ ppm) der Benzoatfunktion mit den beiden Protonen einer CH_2 -Funktion ($\delta = 4.23$ u. 4.13 ppm) deutet auf die Bildung eines primären Benzoats hin (s. **Abb. 45**). Eine eindeutige Zuordnung der Signale, sowie Trennung mittels Säulenchromatographie war jedoch nicht möglich.

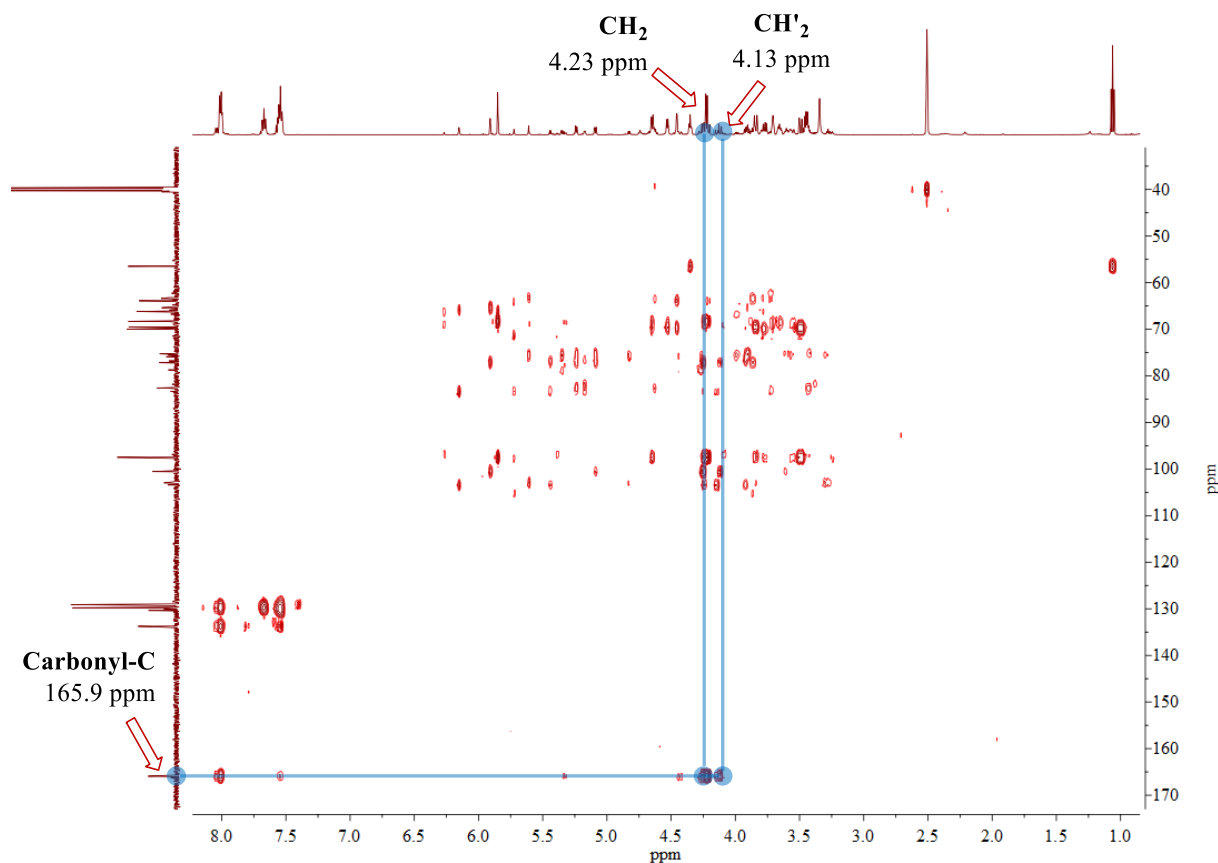
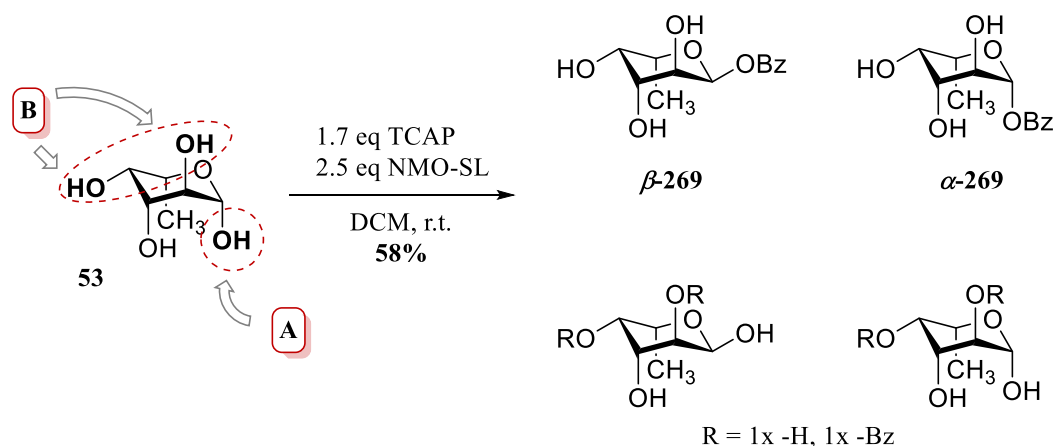


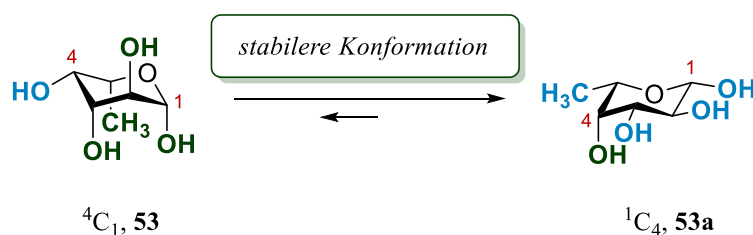
Abb. 45: HMBC-Spektrum vom resultierenden Produktgemisch der Benzoylierung von D-Fructose (**267**).

Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Benzoylierung von L-Fucose (**53**). Auch hier entstand zu 58% Ausbeute ein Isomerengemisch, zu welchem die beiden α - (**269**) und β -benzoylierten (**269**) Anomere gehören.



Schema 104: Benzoylierung von L-Fucose (**53**). Chemisches Gleichgewicht in Lösung führt zur Ausbildung von α - bzw. β -Benzoyl-L-fucopyranose (**269**) sowie einem Anteil C-2- oder C-4-benzoyliertem Produkt. Sterisch relativ günstige Positionen (**B**) könnten dabei in Konkurrenz zum anomeren Zentrum (**A**) stehen.

Darüber hinaus ist es aufgrund der axial ausgerichteten 2- u. 3-OH- und 5-Methylfunktion sowie dem anomeren Zentrum in **53** denkbar, dass es zu einer Inversion der ${}^4C_1$ - zur stabileren ${}^1C_4$ -Sesselkonformation kommen könnte, in der die genannten Substituenten äquatorial stehen (s. **Schema 105**).



Schema 105: Mögliche Inversion der Sesselkonformation von ${}^4C_1$ zum ${}^1C_4$ -Ring bei L-Fucose (**53**). Die vier **äquatorialen** Substituenten bei **53a** führen zu einer höheren Ringstabilisierung im Vergleich zu den vier **axial** ausgerichteten Substituenten in **53**.

Daneben wurden im NMR-Spektrum zwei weitere Isomere detektiert, welche ebenfalls monobenzoyliert vorliegen. Es bietet sich eventuell die Trennung per HPLC an, um die Isomere eindeutig zu bestimmen.

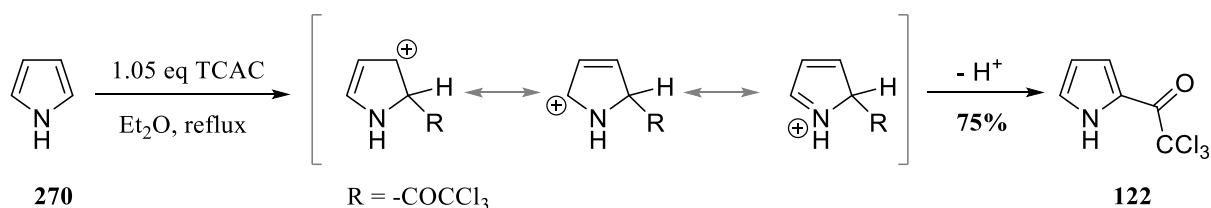
3.1.6 Darstellung anderer Trichlormethylketone und Nutzung von Additiven

Neben 1,1,1-TCA (**178**) und 2,2,2-TCAP (**125**) ist es wahrscheinlich, dass auch Trichlormethylketone mit komplexerer Struktur als Acyldonoren in Verbindung mit NMO (**102**) dienen können.

Darüber hinaus wurden Experimente mit *N,N'*-Dimethylthioharnstoff durchgeführt, um dessen Potenzial als *Lewis*-Säure-Additiv in Verbindung mit 1,1,1-Trichloraceton (**178**) bei der Acetylierung festzustellen.

3.1.6.1 Darstellung von 2,2,2-Trichlorethanoylpyrrolen und Anwendungen

Mit 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon (**122**) wurde von *Albertson et al.*^[161] ein ungewöhnliches Trichlormethylketon, ausgehend von Pyrrol (**270**), mittels elektrophiler aromatischer Substitution dargestellt. Der Frage folgend, ob auch heterocyclische Trichlormethylketone geeignete Acyldonoren darstellen, wurde im Rahmen dieses Projekts die Synthese mit dem Elektrophil Trichloracetylchlorid reproduziert.



Schema 106: Darstellung von 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon (**122**) nach der Vorschrift von *Albertson et al.*^[161]

Die Synthese verlief den Erwartungen gemäß gut und lieferte das Produkt in 75 % Ausbeute als violett-grauen Feststoff. Die Auswertung des ¹H-NMR- sowie ¹³C-NMR-Spektrums zeigte bei der Zuordnung der Signale die charakteristischen Verschiebungen.

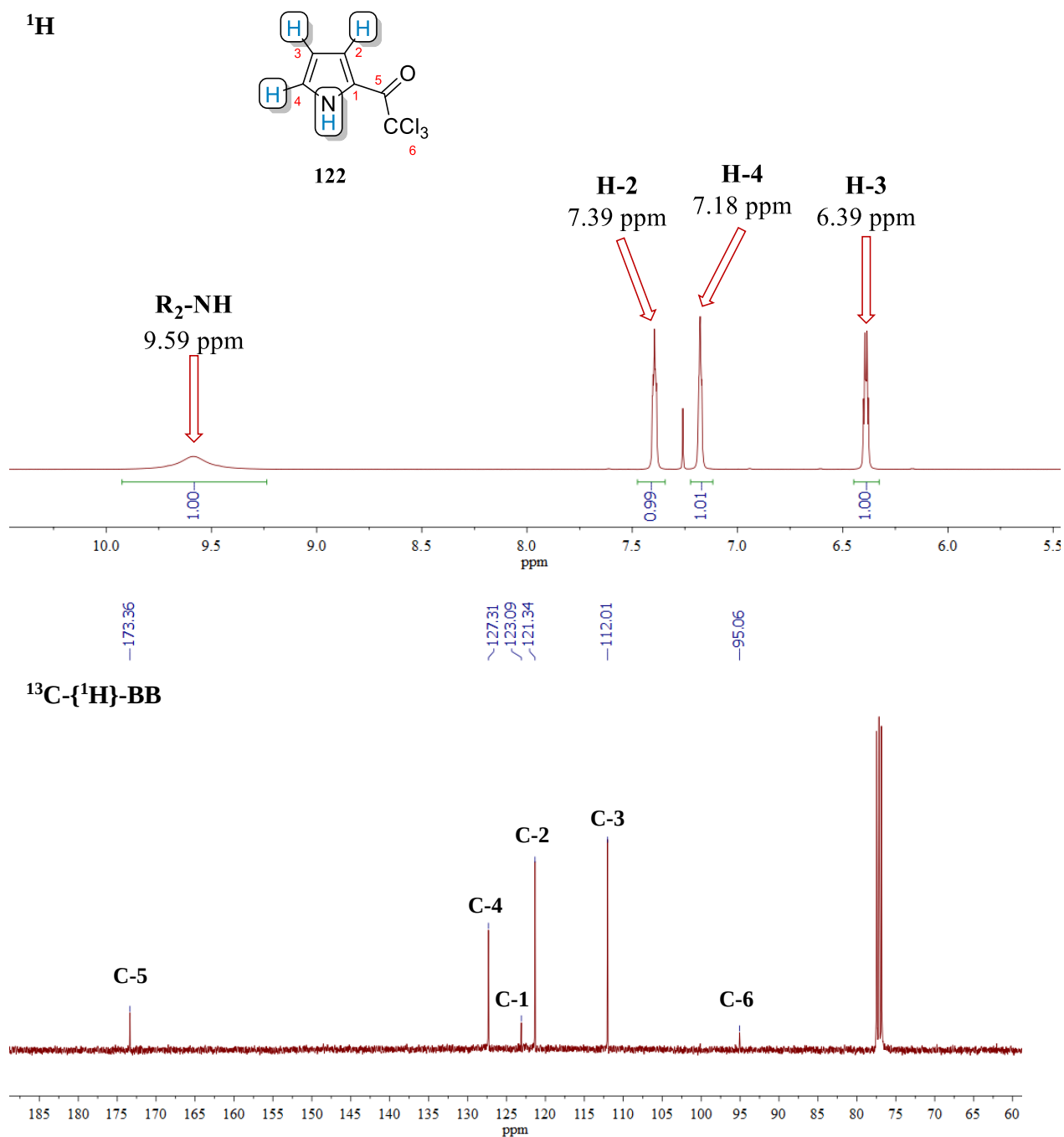
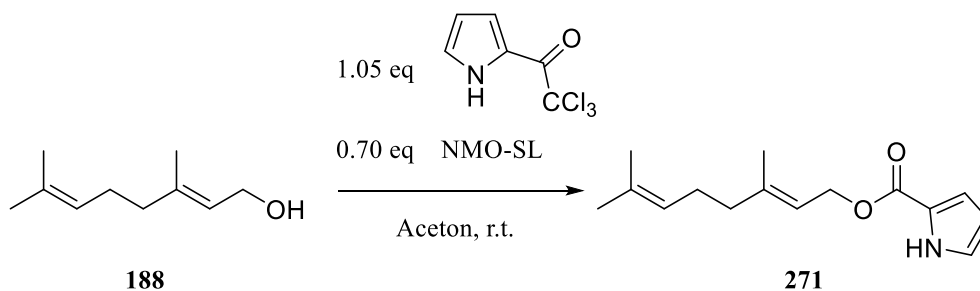


Abb. 46: NMR-Spektroskopische Auswertung zur Charakterisierung von 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon (**122**).

Im ^1H -NMR-Spektrum ist das Signal der drei aromatischen Protonen bei den charakteristischen Verschiebungen ($\delta = 6.39, 7.18$ u. 7.39 ppm) zu finden. Der Vergleich mit dem ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt zudem das Trichlormethylkohlenstoffatom (C-6, 95.1 ppm) sowie das Carbonyl- C-Atom (C-5, 173.4 ppm) an.

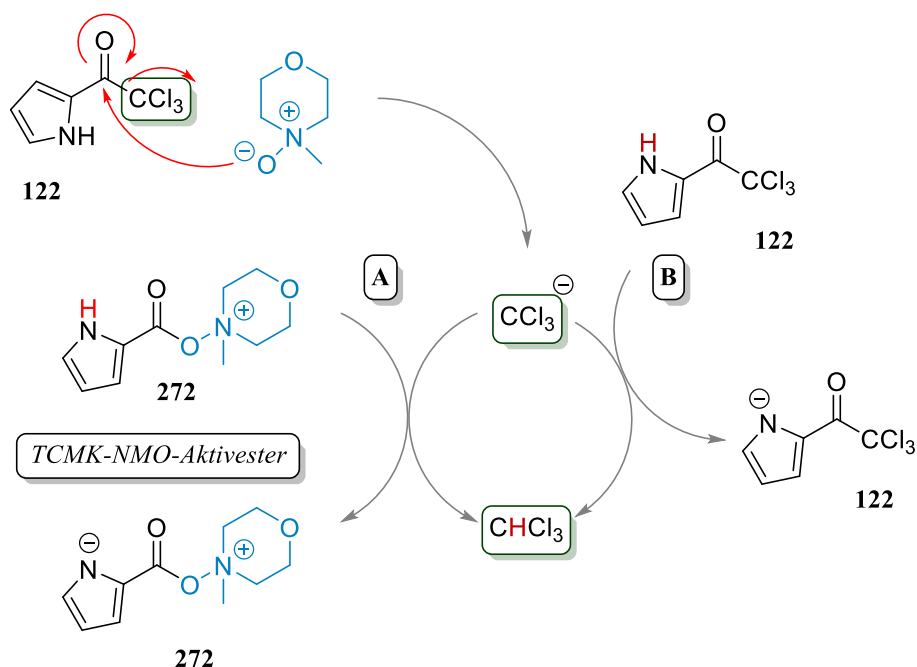
Anschließend wurde Geraniol (**188**) mit dem TCMK **122** eingesetzt, um den Ester **271** darzustellen.



Schema 107: Synthese des Esters **271** mittels 2,2,2-Trichlor-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanon (**122**).

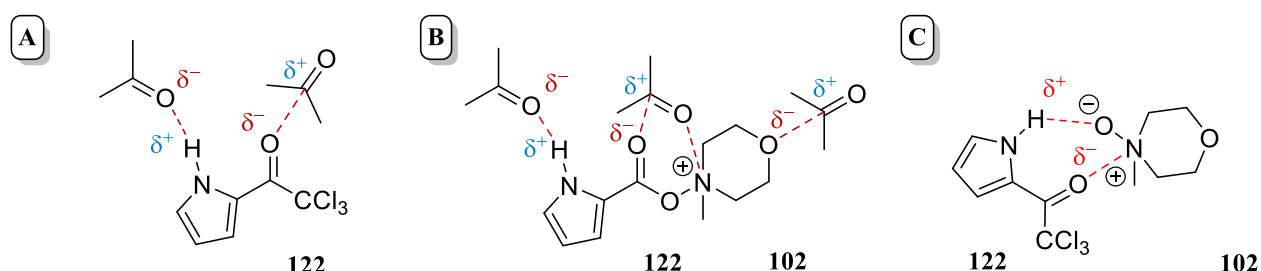
Nach 24 h zeigte sich keinerlei Umsatz des Edukts **188**. Eine Zugabe von weiteren 1.0 eq Trichlormethylketon (TCMK, **122**) und NMO (**102**) führte ebenfalls zu keiner Veränderung. Die erhöhten Donoreigenschaften des Pyrrolrings könnten dazu führen, dass der Carbonylkohlenstoff nicht elektrophil genug für einen nucleophilen Angriff des NMO ist.

Da Verbindung **122** bedingt durch Mesomeriestabilisierung des Pyrrolrings schwach acide Eigenschaften besitzt, ist es auch möglich, dass bei der Abspaltung des CCl_3 -Anions durch die Bildung des TCMK-NMO-Intermediats das Reagenz **122** anstelle des Alkohols (**188**) deprotoniert wird. Das Geraniol besäße in diesem Fall eine zu geringe Nucleophilie, um durch das Intermediat verestert zu werden (s. **Schema 108**).



Schema 108: Mögliche Protonierung des CCl_3 -Anions durch das Trichlormethylketon **122** bzw. das Aktivester-Intermediat (**272**). Der zu veresternde Alkohol bliebe in diesem Fall inaktiv.

Auch eine vollständige Solvatisierung des TCMK (**122**) und Desaktivierung durch Aceton ist denkbar, weshalb die Reaktion in trockenem Dichlormethan aufgrund der aprotisch, unpolaren Eigenschaften wiederholt wurde.

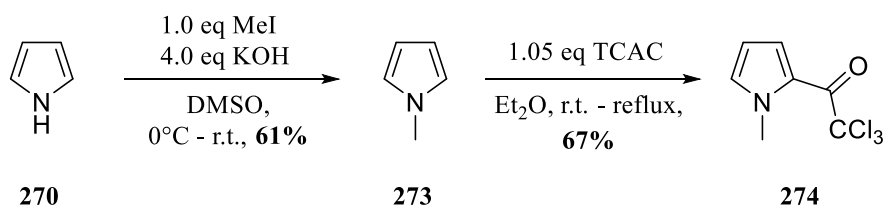


Schema 109: Mögliche Arten der intermolekularen Wechselwirkungen in **A**) u. **B**) aprotisch, polaren Lösungsmitteln und **C**) zwischen NMO (**102**) und TCMK **122**.

Im Versuch mit 2.0 eq TCMK **122** und 1.5 eq NMO (Stammlösung, 1.085 mmol/mL) in Dichlormethan konnte nach 24 h jedoch ebenfalls keine nennenswerte Bildung des Produkts **271** detektiert werden.

Darüber hinaus sind mögliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen NMO (**102**) und dem N-H-Proton des TCMK **122** eine Ursache für die Desaktivierung des NMO, weshalb die Reaktion kurz nach Beginn stagnieren könnte. Es ist auch denkbar, dass das TCMK **122** thermodynamisch zu stabil ist, was die Abspaltung der CCl_3 -Gruppe erschweren könnte.

Da das acide Proton des 2,2,2-Trichlor-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanon (**122**) möglicherweise einen inhibierenden Effekt auf die Veresterung mittels NMO (**102**) ausübt, wurde die Reaktion mit dem methylierten Derivat **274** (s. **Schema 110**) und Geraniol (**188**) wiederholt.



Schema 110: Darstellung von 2,2,2-Trichlor-1-(1-Methylpyrrol-2-yl)ethanon (**274**) mittels Methylierung von Pyrrol und anschließender elektrophiler aromatischer Substitution.

Dazu wurde zunächst das N-H-Proton durch einen Methylrest substituiert, um die Acidität und Polarität des Produkts (**273**) zu verringern. Die anschließende elektrophile aromatische Substitution lieferte das gewünschte TCMK **274** in 67% Ausbeute.

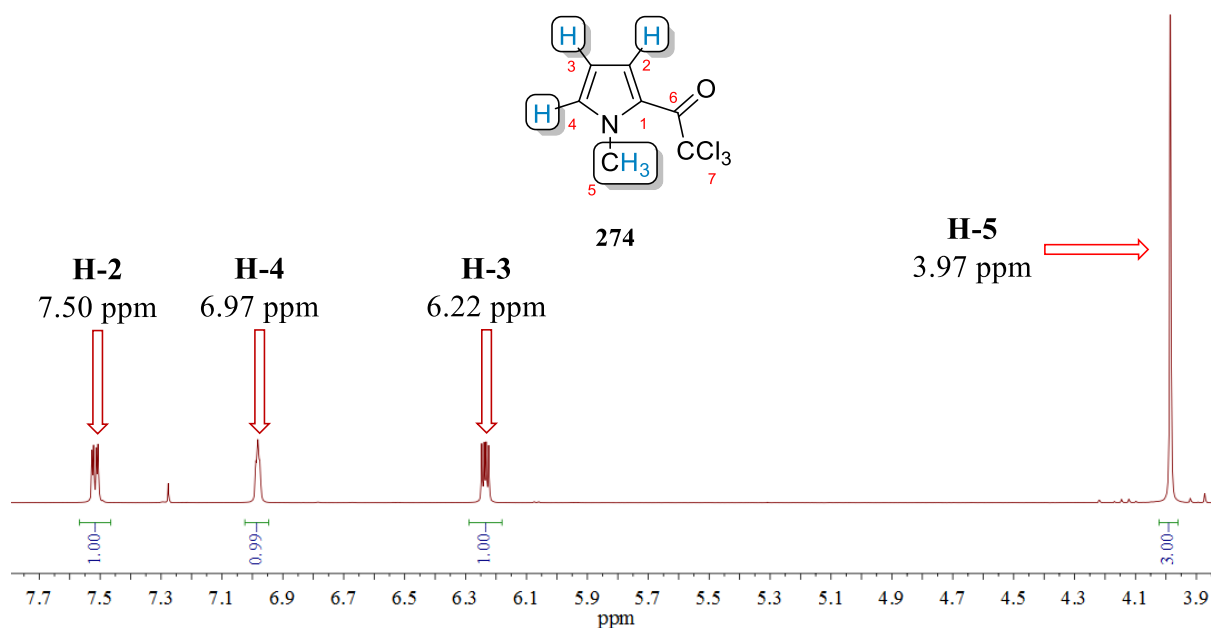


Abb. 47: ^1H -NMR-Spektrum von 2,2,2-Trichlor-1-(1-Methylpyrrol-2-yl)ethanon (**274**).

Im ^1H -NMR-Spektrum konnten alle signifikanten Signale zugeordnet werden (s. **Abb. 47**). Interessanterweise kann man den induktiven Einfluss der Trichlormethylgruppe besonders bei der chemischen Verschiebung des Protons in der H-2-Position (7.50 ppm) erkennen, wenn man diese mit dem Wert von 1-Methylpyrroloethan-2-on (**275**) vergleicht. Mit einer Verschiebung von 6.77 ppm^[202] unterliegt das H-2-Proton in **274** einer wesentlich höheren elektronischen Abschirmung, als in **275** (s. **Abb. 48**).

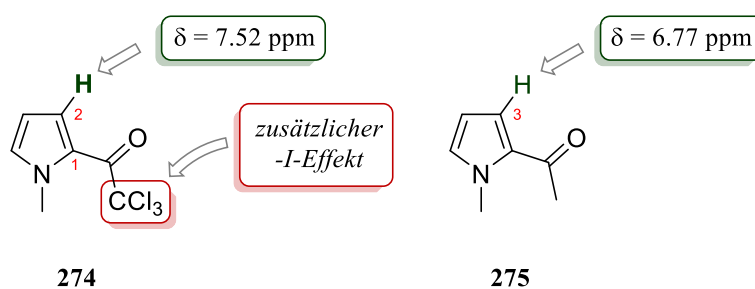
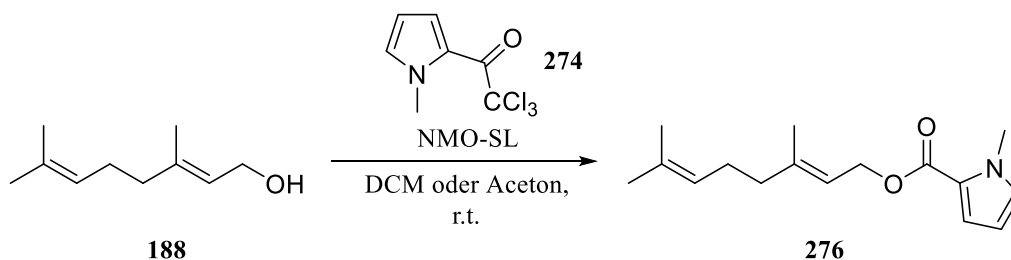


Abb. 48: Vergleich der chemischen Verschiebungen der H-2-Signale von 2,2,2-Trichlor-1-(1-Methylpyrrol-2-yl)ethanon (**274**) und 1-Methylpyrroloethan-2-on (**275**)^[202].

Mit dem neuen TCMK **274** wurde nun analog zur vorherigen Veresterung mit Geraniol (**188**) und NMO (**102**) der Einfluss der Methylgruppe in C-5-Position und der einhergehenden Verringerung der Polarität untersucht.

Tab. 19: Veresterung von Geraniol (**188**) mittels TCMK **274** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.



Nr.	TCMK [eq]	NMO-SL [eq]	Lösungsmittel	Reaktionszeit [h]	Umsatz	Ausbeute [%]
1	2.5	0.3 ^[a]	Aceton	96	wenig	-
2	2.0	2.0 ^[b]	DCM	72	mehr als Hälfte	43
3	2.0	2.0 ^[b]	DCM	72	nicht vollständig	n.b.

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol Geraniol (**188**), NMO-Stammlösung in [a] Aceton, 0.108 mmol/mL, [b] DCM, 0.85 mmol/mL.

Im Vergleich zur Veresterung mit TCMK **122** konnte mit **274** bereits nach kurzer Zeit ein Umsatz per Dünnschichtchromatographie detektiert werden. Im aprotisch polaren Aceton stagnierte die Reaktion jedoch und war auch nach vier Tagen nicht weiter fortgeschritten.

Mit dem Tausch des Lösungsmittels zu Dichlormethan und mit überstöchiometrischen Mengen des Trichlorketons **274** (1.2 eq) und NMO (in Stammlösung, 2.0 eq) war bereits nach kürzerer Reaktionszeit ein Umsatz detektierbar. Da die Reaktion allerdings nach einiger Zeit stagnierte, wurden in zwei Schritten 0.3 und 0.5 Äquivalente von **274** dazugegeben. Nach drei Tagen war bereits mehr als die Hälfte umgesetzt, jedoch blieb die Reaktion auf dieser Stufe stehen, so dass eine Aufarbeitung der Reaktion mittels Säulenchromatographie das Produkt **276** in 43% Ausbeute lieferte.

Bei dem Versuch, die Reaktion mit sofortigem Einsatz von 2.0 eq TCMK **274** zu reproduzieren, stagnierte der Umsatz auch hier nach einiger Zeit, weshalb auf eine erneute Aufarbeitung verzichtet wurde.

Es bleibt zusammenzufassen, dass die Einführung der Methylgruppe am Stickstoff zwar einen umsatzsteigernden Effekt mit sich brachte, der zum einen auf den starken Donoreigenschaften des Pyrrols und zum anderen eventuell auf der Inhibition der intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Reagenz und Lösungsmittel beruht. Jedoch musste auch hier festgestellt werden, dass vermutlich die elektronische Struktur des Pyrrol-Rings einen deaktivierenden Effekt auf das Carbonylzentrum (C-6) in Bezug auf die Ausbildung eines Aktivester-Intermediats ausübt.

3.1.6.2 Einfluss von *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (DMTU)

Da die Wahl des Lösungsmittels sowie die strukturelle Beschaffenheit des verwendeten Trichlormethylketons einen Einfluss auf die intermolekularen Wechselwirkungen in Lösung und somit auf die Kinetik bei der NMO-vermittelten Veresterung zu haben scheint, wurde der Einfluss von *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (**277**) auf die Reaktion getestet.

Disubstituierte Thioharnstoffe finden in der Chemie z.B. als wasserstoffbrückenbildende (Co-)Katalysatoren bei Ringöffnungs-Polymerisationen von Lactonen^[203,204] oder für Cyclisierungen zur Darstellung von *trans*-Dihydropyrimidinen^[205] Verwendung.

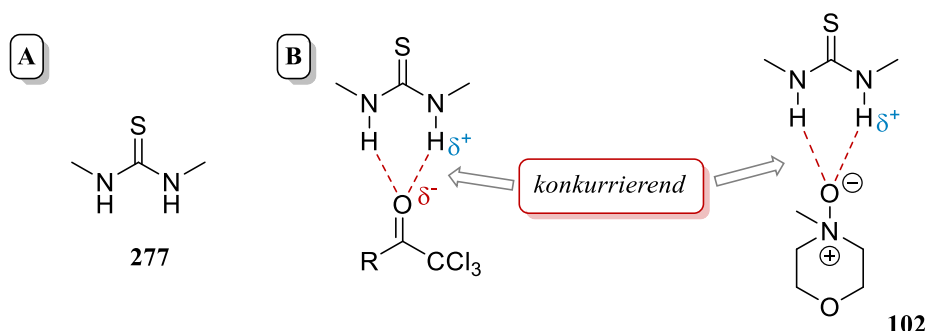
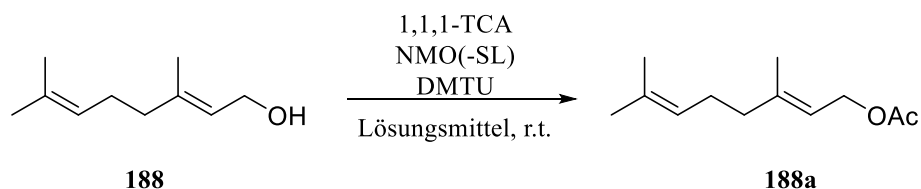


Abb. 49: A) *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (**277**), B) mögliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen DMTU und Trichlormethylketonen bzw. NMO (**102**).

Für den konkreten Fall der NMO-vermittelten Veresterung wird postuliert, dass es zwischen DMTU (**277**) und einem oder mehreren Reaktionspartnern zu intermolekularen Wechselwirkungen in Lösung kommt (s. **Abb. 49**). DMTU würde in Verbindung mit Trichlormethylketonen als Elektronenpaarakzeptor dienen und könnte somit zu einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeiten beitragen. Demgegenüber ist allerdings auch eine zumindest partielle Inhibierung des NMO durch Wasserstoffbrückenbildung zum DMTU denkbar. Folglich sollte anhand der Umsatzzeiten bei der Acetylierung von Geraniol (**188**) der Einfluss von DMTU auf die Reaktion ermittelt werden.



Schema 111: Betrachtete Reaktion zur NMO- und DMTU-vermittelten Acetylierung von Geraniol (**188**) mittels 1,1,1-TCA (**178**).

Zunächst wurden hierzu drei Experimente mit variierenden Zusammensetzungen von NMO und DMTU zeitgleich begonnen. Es wurde mit 0.6 eq einer NMO-Lösung in Aceton im ersten Test eine formelle „Blind-Probe“ durchgeführt. Vergleichend wurden der Reaktionslösung (**Tab. 20**, Eintrag 2) das Additiv **277** in 20 mol% zugesetzt. Im letzten Test wurde ein Experiment ohne NMO und mit 20 mol% DMTU (**277**) gestartet.

Tab. 20: Experimente zur NMO-vermittelten Acetylierung durch 1,1,1-TCA (**178**) mit DMTU (**277**) als Additiv.

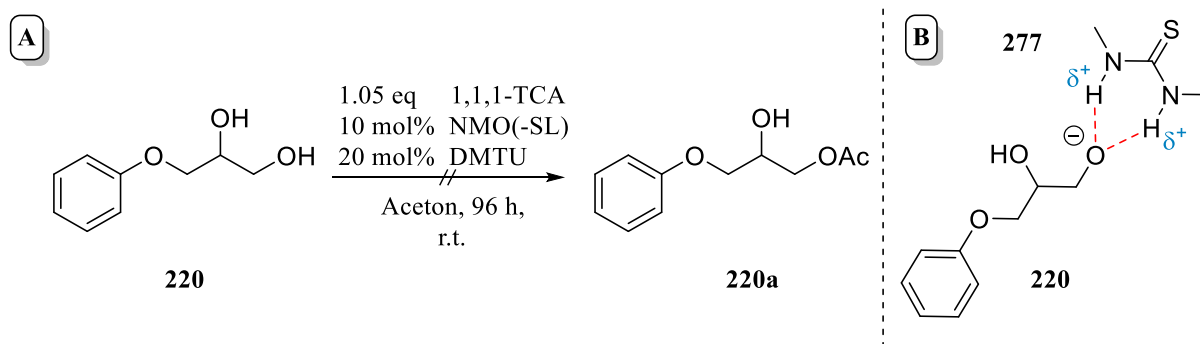
Nr.	1,1,1-TCA [eq]	NMO [eq] ^[a]	DMTU [eq]	Lösungsmittel	Umsatz	nach t [h]
1	1.05	0.60	-	Aceton	unvollständig	1
2	1.05	0.60	0.200	Aceton	vollständig	1
3	1.05	-	0.200	Aceton	kein Umsatz	1
4	1.05	20 mol%	0.200	Aceton	vollständig	1.5
5	1.05	1 mol%	0.200	Aceton	unvollständig	66
6	1.05	5 mol%	0.200	Aceton	unvollständig	66
7	1.05	10 mol%	0.200	Aceton	vollständig	66

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol Geraniol (**188**), [a] NMO in Aceton (0.108 mmol/mL), insg. je 1.0 mL Lösungsmittel. Detektion erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie.

Erwartungsgemäß kam es bei Eintrag 3 ohne NMO zu keinem Umsatz des Substrats (**188**). Bei dem Vergleich von den Experimenten 1 u. 2 konnte man erstaunlicherweise feststellen, dass das Substrat in Verbindung mit NMO und DMTU nach 60 min und somit schneller als ohne Additiv bereits vollständig umgesetzt war. Das ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung sowie der Vergleich des R_f-Werts mit Geranylacetat (**188a**) per Dünnschichtchromatographie wiesen außerdem auf die alleinige Bildung des Produkts **188a** hin.

Auch eine weitere Verringerung der Katalysatorbeladung (NMO) auf 20 mol% (Eintrag 4) bzw. 10 mol% (Eintrag 7) führte zu vollständigem Umsatz nach 90 min bzw. 66 h. Wird die Menge an NMO jedoch weiter gesenkt, findet eine Stagnation der Reaktion statt.

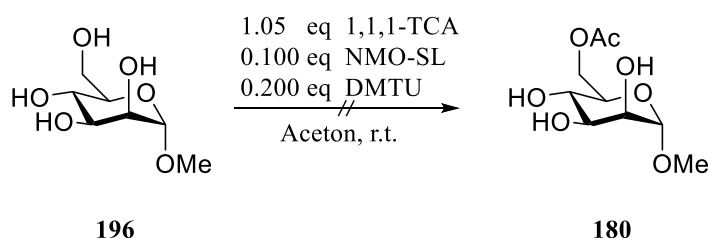
Die Reaktionsbedingungen wurden danach auf die Acetylierung von 3-Phenoxy-1,2-propandiol (**220**) übertragen (s. **Schema 112**), um Schlüsse auf die Selektivität und Reaktionszeiten bei mehrwertigen Alkoholen zu ziehen.



Schema 112: a) Darstellung von 3-Phenoxy-1-acetoxypropan-2-ol (**220**) mittels NMO-vermittelter Acetylierung und DMTU (**277**) als Additiv; b) Mögliche Inhibition des primären Alkohols durch DMTU (**277**).

Es konnte hierbei nach vier Tagen kein vollständiger Umsatz detektiert werden, weswegen das Experiment abgebrochen wurde. Die Vermutung besteht, dass DMTU (**277**) die beiden Hydroxyfunktionen des Substrats **220**, welche die aktiven Zentren darstellen, mittels Wasserstoffbrückenbildung blockieren und deaktivieren könnte.

Der Versuch sollte direkt mit der Acetylierung von Methyl- α -D-mannopyranosid (**196**) wiederholt werden, scheiterte jedoch zunächst unter den gegebenen Umständen an der schlechten Löslichkeit des Zuckers in der NMO-Aceton-Lösung. Zu diesem Zweck wurde DMF als Lösungsmittel getestet.

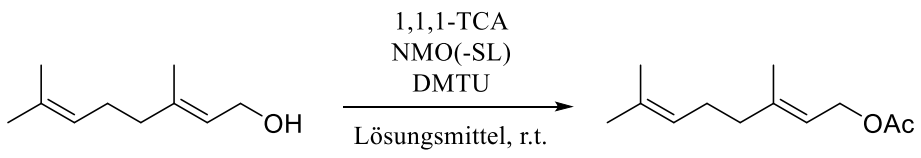


Schema 113: Synthese von Methyl-6-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (**196**) durch NMO-vermittelte Veresterung mit 1,1,1-TCA (**178**) und DMTU (**277**). Aufgrund der Unlöslichkeit von **196** fand keinerlei Reaktion statt.

Mit Geraniol wurde eine Reihe von Experimenten zur Acetylierung in DMF durchgeführt, deren Ergebnisse in **Tabelle 21** (Einträge 1-3) zu sehen sind. Die Erkenntnisse aus **Kapitel 3.1.1.4** konnten insoweit bestätigt werden, dass DMF im Gegensatz zu DCM und Aceton als Lösungsmittel zu generell höheren Reaktionszeiten führt. Es konnten auch im Test mit Methyl- α -D-mannopyranosid (Einträge 4-5, **Tab. 21**) in DMF keine Verbesserungen der Reaktionszeiten zu dem bisherigen optimierten Acetylierungsprotokoll entdeckt werden, weshalb die Versuchsreihe nicht weitergeführt wurde.

Es bleibt festzuhalten, dass die Zugabe von DMTU (**277**) bei der Acetylierung von Geraniol einen Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausgeübt hat, dieses Ergebnis jedoch bei den Veresterungen von 3-Phenyl-1,2-propandiol (**220**) und Methyl- α -D-mannopyranosid (**196**) auch mit einer Variation des Lösungsmittels sowie der Stoffmengen der eingesetzten Reagenzien nicht reproduziert werden konnte. Für zukünftige Experimente bietet es sich somit an, das Additiv DMTU (**277**) durch weitere Thioharnstoffe auszutauschen, welche längerkettige oder aromatische *N*-gebundene Substituenten und somit eine andere elektronische Umgebung besitzen.

Tab. 21: Experimente zur NMO-vermittelten Acetylierung durch 1,1,1-TCA (**178**) mit DMTU (**277**) als Additiv in DMF.

 1,1,1-TCA NMO(-SL) DMTU Lösungsmittel, r.t. 188 188a						
Nr.	1,1,1-TCA [eq]	NMO [eq]	DMTU [eq]	Lösungsmittel	Umsatz	nach t [h]
1 ^[a]	1.3	0.10	0.20	DMF	unvollständig	43
2 ^[a]	1.3	0.20	0.20	DMF	unvollständig	43
3 ^[a]	1.3	0.30	0.20	DMF	unvollständig	43
4 ^[b]	1.8	0.20	0.20	DMF	unvollständig	17
5 ^[b]	1.8	0.30	0.20	DMF	unvollständig	24

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol [a] Geraniol (**188**), [b] Methyl- α -D-mannopyranosid (**196**), [c] NMO in Aceton (0.108 mmol/mL), insg. je 1.0 mL Lösungsmittel. Detektion erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie.

3.1.6.3 Verwendung von Trichlormethylketonen mit lipophilen Resten

Die selektive Einführung von Acetat- bzw. Benzoatfunktionen in die C-6-Position bei Glycosiden bietet nicht nur in Anbetracht der Schutzgruppenchemie einen enormen Vorteil. Zusätzlich resultiert aus der Maskierung des primären Alkohols eine Verringerung der Polarität des gesamten Moleküls und somit eine Steigerung der Löslichkeit auch in unpolaren Lösungsmitteln als Wasser oder DMSO.

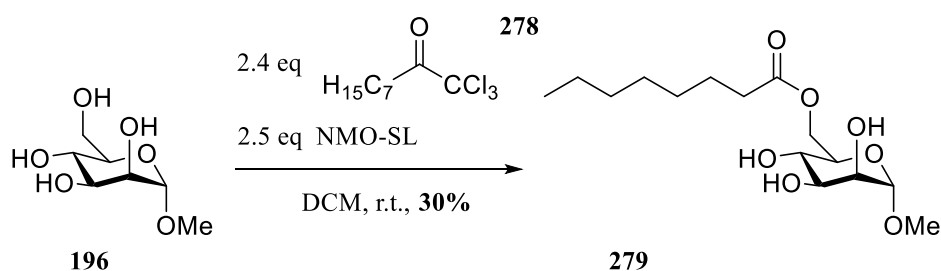
Tab. 22: Löslichkeiten verschiedener Methylglycoside in gängigen Lösungsmitteln

Nr.	Ester	Verbindungs-Nr.	H ₂ O	DCM	Aceton
1		196	löslich	unlöslich	unlöslich
2		180	löslich	löslich	löslich
3		196b	schwer löslich	löslich	löslich

Alle Löslichkeitsversuche wurden mit 0.03 mmol des entsprechenden Glycosids in 0.1 mL des angegebenen des Lösungsmittels durchgeführt.

Die Unterschiede der Löslichkeiten hängen, wie in **Tabelle 22** zu sehen ist, stark von der eingeführten Schutzgruppe ab, was die Frage aufwirft, ob die Maskierung durch Ester mit größeren aliphatischen Resten wie z.B. 1-Octanoaten zu einer weiteren Erhöhung der Löslichkeit führen. Dies wäre im Hinblick auf potentielle Glycosylierungen in apolaren Medien von besonderem Interesse.

Zu diesem Zweck wurde 1,1,1-Trichlornonan-2-on (**278**) verwendet, um Methyl- α -D-mannopyranosid (**196**) NMO-vermittelt zu acylieren.



Schema 114: Synthese von Methyl-6-O-octanoyl- α -D-mannopyranosid (**279**) durch NMO-vermittelte Veresterung mit 1,1,1-Trichlornonan-2-on (**278**).

Der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt, jedoch stellte sich auch nach fünf Tagen kein vollständiger Umsatz ein, so dass der bereits entstandene Ester isoliert und charakterisiert wurde.

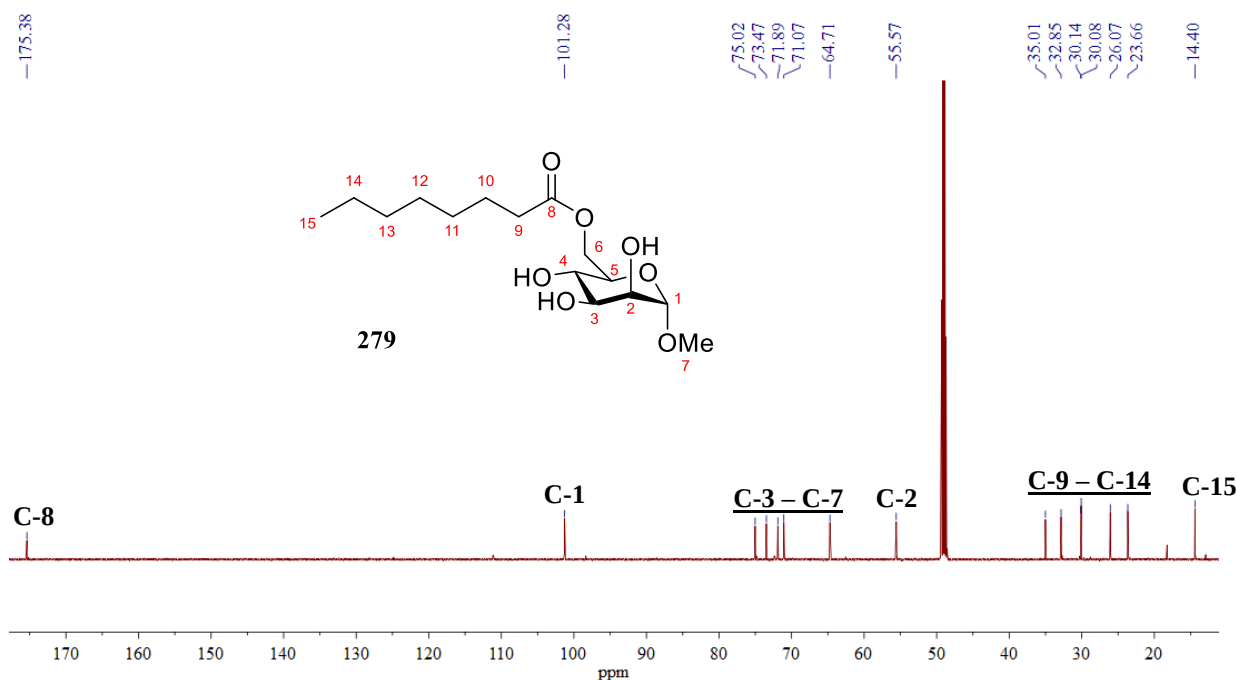


Abb. 50: Ausschnitt des ^{13}C -NMR- $\{^1\text{H}\}$ -BB-Spektrums von Methyl-6-*O*-octanoyl- α -D-mannopyranosid (**279**) in $\text{MeOH-}d_4$.

Methyl-6-*O*-octanoyl- α -D-mannopyranosid (**279**) wurde in 30% Ausbeute erhalten. Die Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums (s. **Abb. 50**) konnten der Verbindung **279** vollständig zugeordnet werden. Ein Vergleich der Korrelation der ^1H - und ^{13}C -Signale im HMBC-Spektrum beweist zudem die Regioselektivität der Veresterung in C-6-Position. Die Wechselwirkung des Carbonylkohlenstoffs C-8 ($\delta = 174.2$ ppm) mit beiden H-6-Protonen ($\delta = 4.10$ ppm, 4.31 ppm) ist in **Abbildung 51** als $^3J_{\text{C-H}}$ -Kopplungen angezeigt.

Es wurden 6.5 mg **279** in eine Eppendorf Tube[®] gegeben. Mit 0.1 mL DCM (abs.) konnte bereits eine vollständige Lösung des Produkts erzielt werden. Gibt man stattdessen 0.1 mL dest. H_2O hinzu, entsteht eine trübe Suspension.

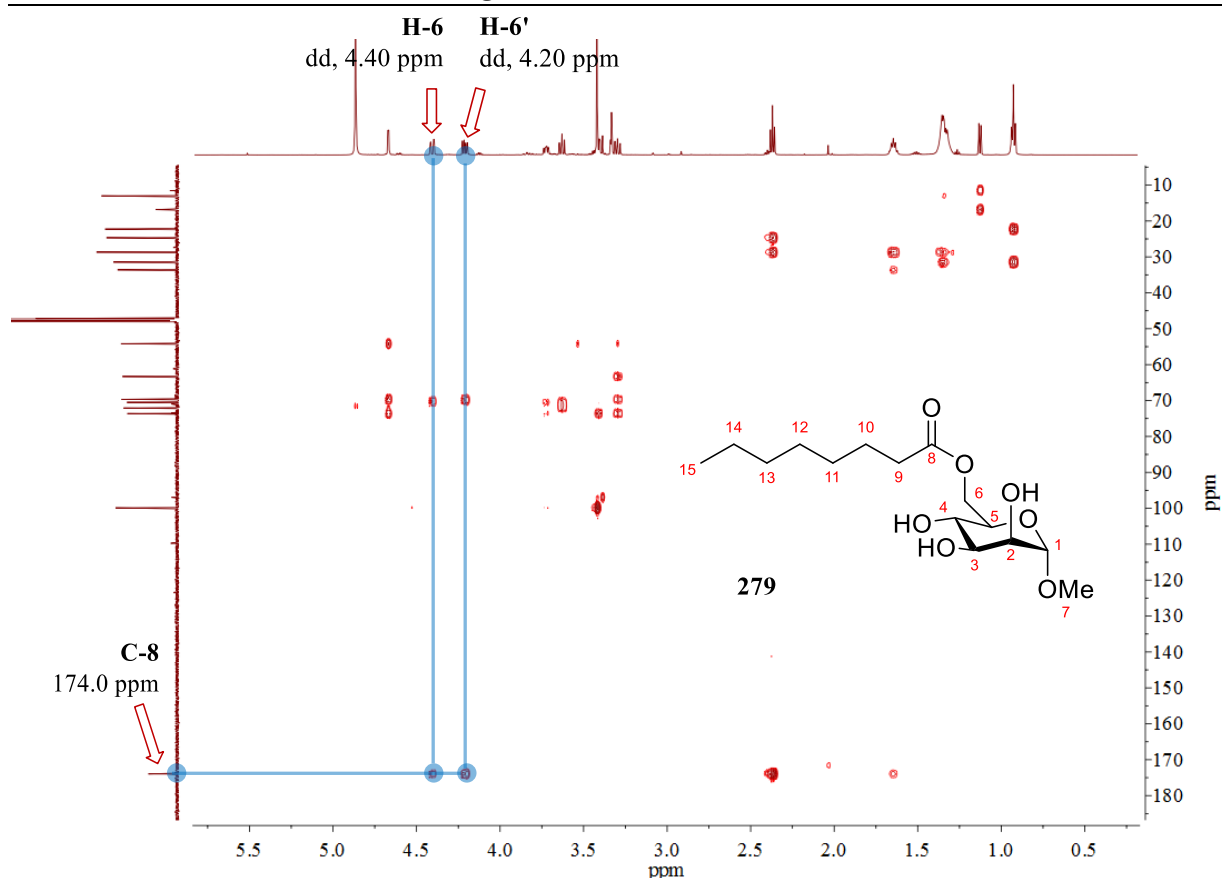


Abb. 51: HMBC-Spektrum von Methyl-6-O-octanoyl- α -D-mannopyranosid (**279**) in MeOH- d_4 .

Ein Grund für die unvollständig verlaufende Reaktion könnte die langkettige, hydrophobe Struktur von 1,1,1-Trichlornonan-2-on (**278**) sein. Der Octylrest könnte durch Konformationsänderung der frei drehbaren C-C-Bindungen zwischen den CH₂-Gruppen eine sterische Abschirmung des Carbonylkohlenstoffs verursachen, welche den nucleophilen Angriff durch NMO (**102**) inhibieren könnte. Dies würde einen Angriff des polaren NMO (**102**) auf das Reaktionszentrum des TCMK erschweren.

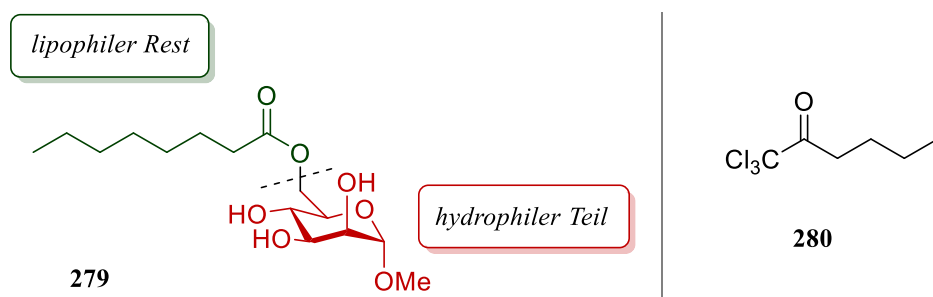


Abb. 52: Links: Tensidartige Struktur von Methyl-6-O-octanoyl- α -D-mannopyranosid (**279**) mit **lipo**- und **hydrophile**m Teil; rechts: 1,1,1-Trichlorhexan-2-on (**280**)

Auch könnte der mögliche amphiphile Charakter von **279** ein Grund für den unvollständigen Umsatz sein (s. **Abb. 52**).

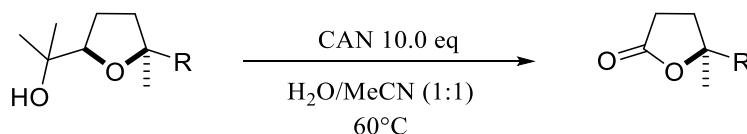
Um diese Abschirmung zu umgehen, wäre die Verwendung von TCMK mit kürzeren aliphatischen Resten wie z.B. 1,1,1-Trichlorhexan-2-on (**280**) von Vorteil und könnte Bestandteil zukünftiger Forschungsarbeiten sein.

3.2 Synthesen von Lactonen mittels oxidativer C-C-Spaltung

3.2.1 Synthesen von β -Hydroxyethern

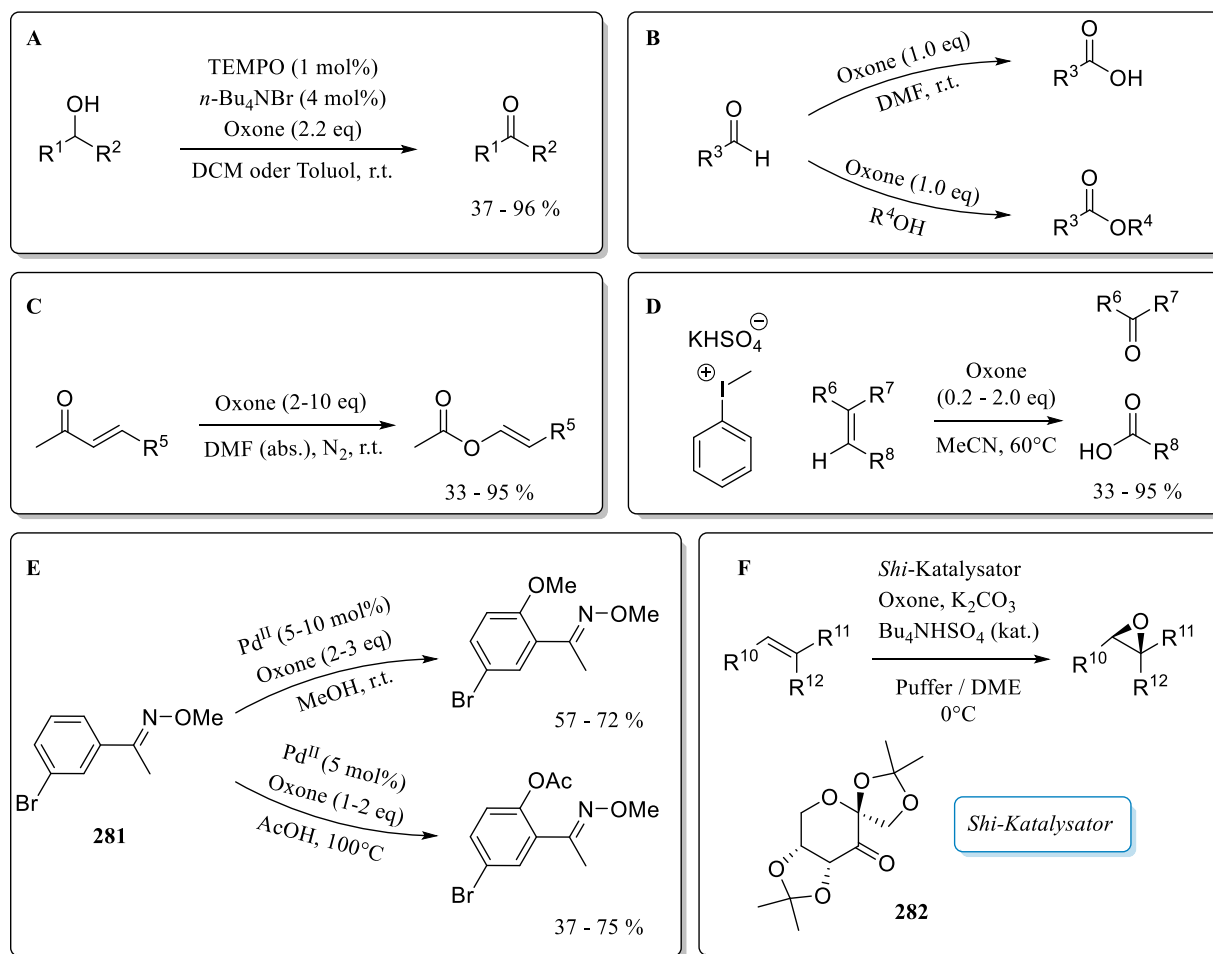
3.2.1.1 Anwendungen von Oxone[®] als Oxidationsmittel

Die in **Kapitel 1.2.3.3** (s. **Schema 36**, S. 45) beschriebene oxidative Spaltung mittels Cer(IV)-ammoniumnitrat bietet einen neuartigen und interessanten Zugang zur Synthese von γ -Lactonen.



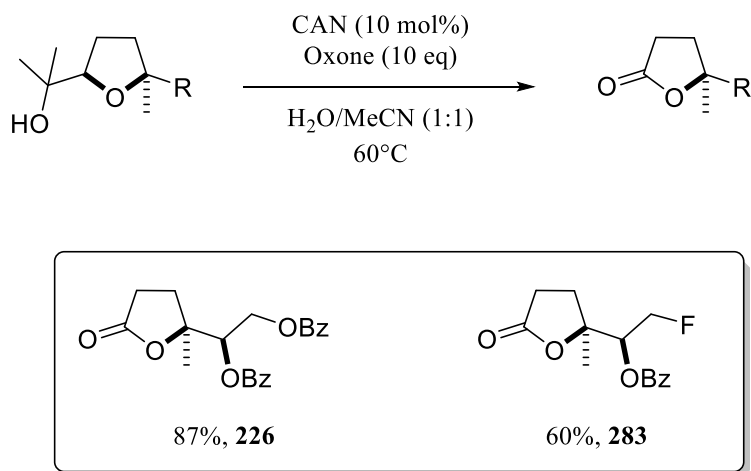
Schema 115: Oxidative C-C-Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern mittels CAN zur Darstellung von γ -Lactonen.^[164]

Der Vorteil des verwendeten CAN besteht dabei hauptsächlich in der gegenüber PCC weitaus geringeren Toxizität, was die Methode interessant für die Verwendung als nachhaltige Synthesemöglichkeit machen könnte. Um eine katalytische Variante der Reaktion mit CAN zu entwickeln, wurden in der Arbeitsgruppe Stark mehrere Co-Oxidationsmittel wie NaBrO₄, NaIO₄ oder H₅IO₆ getestet, die eine Reoxidation des Cer(IV)-Reagenzes ermöglichen sollten. Da die Reaktionen in allen Fällen zwar zu dem gewünschten Lacton führten, jedoch unvollständig und langsam verliefen, wurde auch das peroxidische Mischsalz Oxone[®] (Kaliumperoxomonosulfat, KHSO₅ · 0.5 KHSO₄ · 0.5 K₂SO₄) verwendet. Oxone[®] stellt ein starkes Oxidationsmittel dar, welches vielseitige Anwendung in der organischen Synthesechemie findet. Es wird unter anderem bei Oxidationen von Alkoholen^[206] und (als Co-Oxidanz bei) Alkenen^[207] zu Carbonylverbindungen und Carbonsäuren oder von Aldehyden zu Carbonsäuren und Estern^[208] verwendet. Außerdem können in einer *Baeyer-Villiger*-verwandten Reaktion α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Estern oxidiert werden.^[209] Des Weiteren ist Oxone[®] auch in der Lage, C-H-Oxygenierung an Aromaten^[210] zu bewirken und ist für die *in-situ*-Generierung der reaktiven *Shi*-Dioxiranspezies bei der Epoxidierung von Alkenen verantwortlich^[211] (s. **Schema 116**).



Schema 116: Anwendungen von Oxone als (Co)-Oxidationsmittel in der organischen Chemie. **A)** Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen^[206]; **B)** Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäure/-estern^[208]; **C)** Oxidation von α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zu Carbonsäureestern^[209]; **D)** Oxidation von Alkenen zu Ketonen und Carbonsäuren^[207]; **E)** C-H-Oxygenierung von substituierten Aromaten^[210]; **F)** Shi-Epoxidierung.^[211]

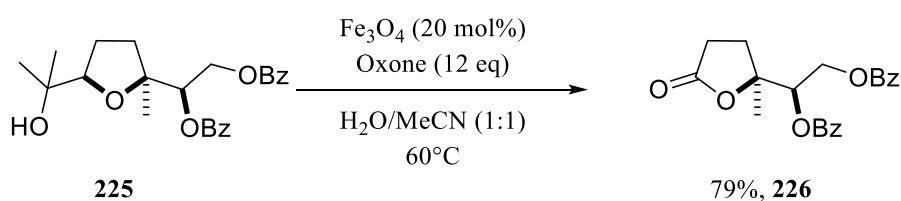
Mit Oxone[®] war es in Kombination mit katalytischen Mengen Cer(IV)-ammoniumnitrat und erhöhter Reaktionstemperatur letztendlich möglich, das Testsubstrat **225** in sehr guter Ausbeute zum gewünschten Lacton **226** zu oxidieren (s. **Schema 117**).



Schema 117: CAN-katalysierte oxidative Spaltung von β -Hydroxyethern mittels Co-Oxidationsmittel Oxone[®].

Das Oxidationssystem konnte außerdem auf ein monofluoriertes Substrat angewendet werden.

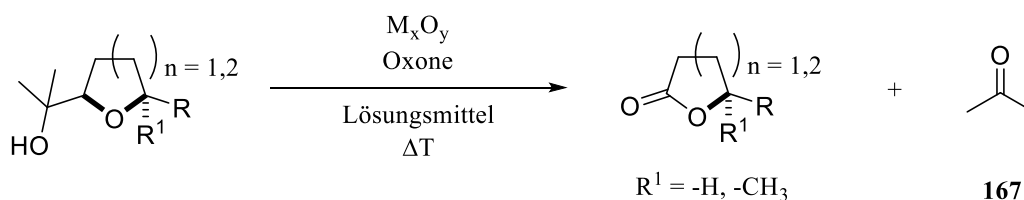
Der vollständige Verzicht auf toxische Chrom(VI)-reagenzien oder schwerer zugängliche Seltenerdmetalle wie Cer^[212] wäre von Vorteil, ist jedoch nur möglich, wenn andere effektive Oxidationsmittel bzw. Radikalinitiatoren gefunden würden. Oxone[®] kann radikalisch mit einer Reihe SET-Reagenzien bzw. Initiatoren in eine aktivierte Spezies überführt werden, was dessen Potenzial für Oxidationen weiter erhöht.^[213] Mithilfe von Co_3O_4 bzw. Fe_3O_4 wurden zwei solcher Initiatoren eingesetzt, mit denen das Oxidationssystem CAN/Oxone[®] ersetzt und auf das Testsubstrat **225** angewendet werden konnte (s. **Schema 118**).^[168]



Schema 118: Oxidative Spaltung eines β -Hydroxyethers (**225**) mittels Fe_3O_4 und Oxone[®].^[168]

3.2.1.2 Synthesestrategie zur Darstellung von Hydroxyethern

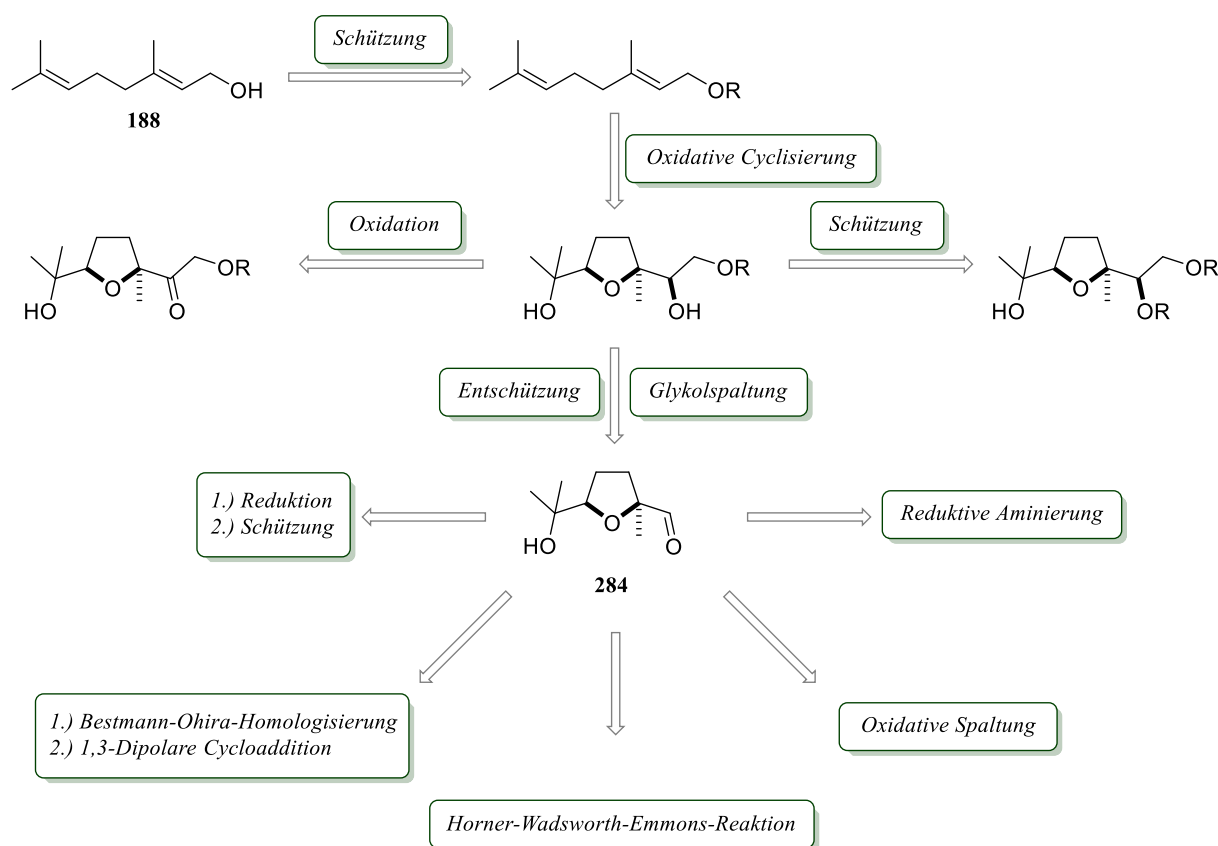
Das im zweiten Teil dieser Arbeit behandelte Projekt umfasst die Optimierung einer Metalloxid-initiierten oxidativen Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern mittels Oxone[®]. Darüber hinaus soll die Anwendbarkeit der Methode auf diverse synthetisierte Substrate bestätigt werden.



Schema 119: Grundlegendes Reaktionsschema zur oxidativen Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern.

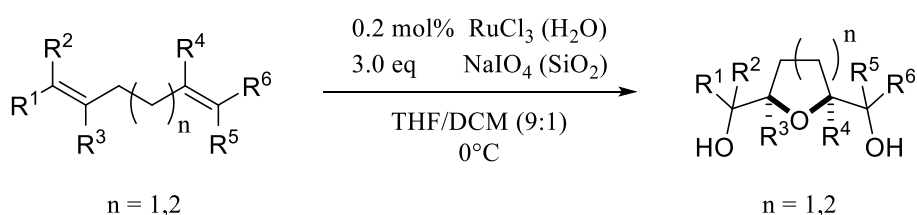
Die Wahl und Darstellung der β -Hydroxyether kann dabei grob in Anlehnung an die von *S. L. Schreiber* et al. entwickelte diversitätsorientierte Synthesestrategie (DOS)^[214] verstanden werden. Demzufolge wurde vom einfach zugänglichen Startmolekül Geraniol (**188**) ausgehend eine Reihe von chemisch diversen, substituierten THF-Derivaten synthetisiert. Das zugrundeliegende Synthesekonzept ist in **Schema 120** veranschaulicht.

Schützungsreaktionen der Hydroxyfunktion von Geraniol (**188**) können in vielen Fällen mit nahezu quantitativen Ausbeuten mit gängigen Reagenzien (vgl. dazu **Kapitel 1.1.1.3**) durchgeführt werden. Im zweiten Schritt werden die geschützten Geranylderivate dann mittels oxidativer Cyclisierung in cyclische β -Hydroxyether umgewandelt und anschließend derivatisiert.



Schema 120: Übersicht über die geplante Darstellung von tertiären β -Hydroxyethern.

Oxidative Cyclisierungen von 1,5- bzw. 1,6-Dienen sind bereits seit den 1960er Jahren bekannt und wurden z.B. an Geraniol (**188**) mittels KMnO_4 durchgeführt.^[215] Das von Sharpless et al.^[216] in katalytischen Mengen eingesetzte RuO_4 konnte in Verbindung mit NaIO_4 als Co-Oxidationsmittel sowohl Geranyl- (**188a**) als auch Nerylacetat in eine Reihe von Stereoisomere der entsprechenden Hydroxyether oxidieren. Im Arbeitskreis Stark wurde 2005 eine hocheffiziente Modifikation des Sharpless-Protokolls entwickelt, mit dem eine Reihe von 1,5- und 1,6-Dienen in die jeweiligen Cyclisierungsprodukte mit ausgezeichneten Ausbeuten und Stereoselektivitäten überführt werden konnten. Das reaktive RuO_4 wird hierbei *in-situ* aus RuCl_3 mittels NaIO_4 auf Silicagel gebildet und am Ende der Katalyse-Kreislaufes regeneriert.^[217]



Schema 121: Oxidative Cyclisierung von 1,5- u. 1,6-Dienen nach Stark et al.^[217]

Die Methode wurde auch im Rahmen dieses Projekts als Ausgangsreaktion für die Cyclisierungen verwendet und lieferte allgemein gute Ausbeuten.

3.2.1.3 Synthese eines β -Hydroxyethers als geeignetes Testsubstrat

Für die Optimierung der oxidativen Spaltung wurde zunächst das Testsubstrat **225** ausgehend von Geraniol (**188**) über drei Reaktionsschritte synthetisiert (siehe **Schema 122**). Die Ausgangsverbindung sollte dabei eine Reihe von chemischen sowie strukturellen Voraussetzungen erfüllen.

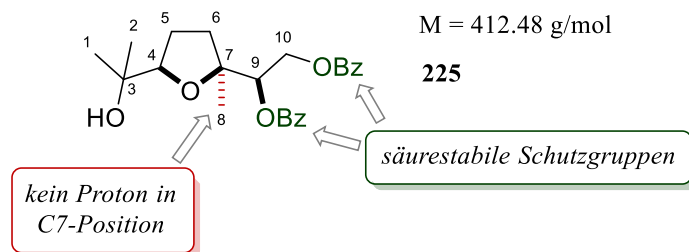
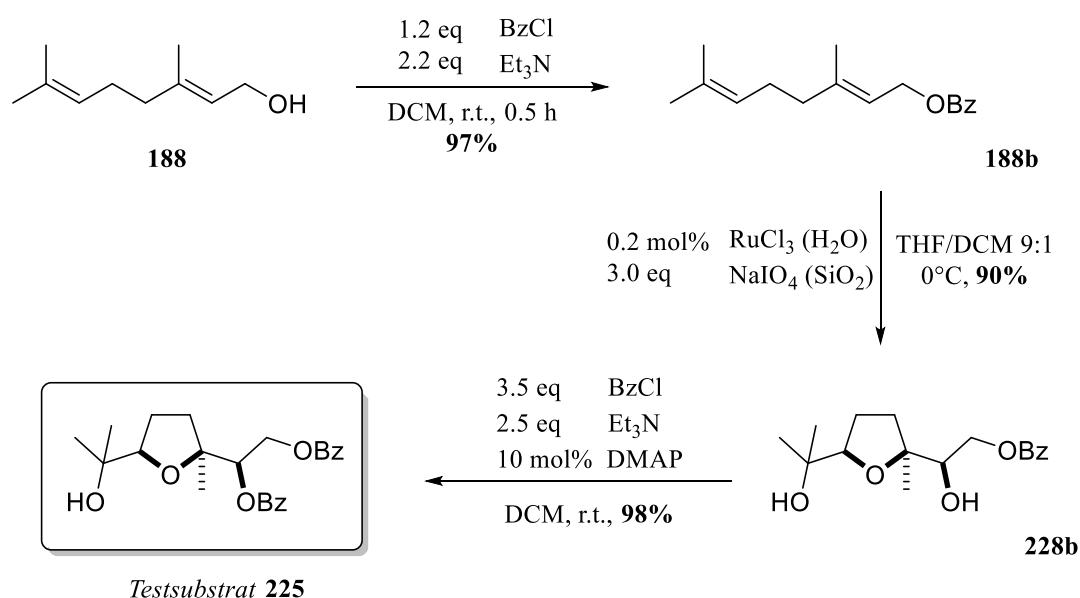


Abb. 53: Strukturformel und Eigenschaften des Testsubstrats **225**.

Zum einen bietet es sich prinzipiell an, für grundlegende Optimierungsexperimente ein thermodynamisch stabiles Substrat zu verwenden, weshalb die primäre u. sekundäre Hydroxyfunktion bei Verbindung **225** mit der säure- bzw. oxidationsstabilen Benzoatschutzgruppe maskiert wurden.

Eine grundlegende Schützung der freien OH-Funktionen ist erforderlich, um unerwünschte Nebenreaktionen bei der oxidativen Cyclisierung und der abschließenden Spaltungsreaktion wie z.B. direkte Alkoholorxidationen oder eine Glykolspaltung zwischen der C-9- und C-10-Position zu vermeiden. Die hohen Molmassen der Benzoate tragen zudem dazu bei, dass die bei kleineren Lactonen typischen niedrigen Siedepunkte deutlich erhöht werden und so eine einfachere Handhabung bei der präparativen Aufarbeitung gewährleistet wird. Außerdem ist die UV-Aktivität ($\lambda = 254 \text{ nm}$) der aromatischen Benzoate bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle von Vorteil.



Schema 122: Synthese der doppelt benzozylierten Testverbindung **225** für die oxidative Spaltung in Anlehnung an die Literatur.^[218]

Die beiden in Geraniol (**188**) *cis*-ständigen Methylgruppen in C-3- und C-7-Position, sowie die *trans*-CH₃-Gruppe in C-7-Position bilden im Testsubstrat (**225**) den Bestandteil des endständigen tertiären Alkohols sowie die direkt an den THF-Ring gebundene CH₃-Gruppe. Die Abwesenheit des Protons in C-7-Position soll radikalische Nebenreaktionen und somit Ausbeuteverluste bei der oxidativen Spaltung mit Oxone[®] verhindern.

Zunächst wurde die OH-Funktion von Geraniol (**188**) mittels BzCl in 97 % Ausbeute geschützt, um diese während der folgenden oxidativen Cyclisierung zu deaktivieren.

Die Cyclisierung wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DCM (9:1) mittels 1.0 mol% RuCl_3 (0.01 M in H_2O) und NaIO_4 auf Silicagel durchgeführt. Um Überoxidation des dabei entstehenden sekundären Alkohols (C-9) zu vermeiden, wurde die Reaktionstemperatur bei 0°C gehalten und die Reaktion nach 1 h durch die Neutralisation des Oxidationsmittels mittels Zugabe von 2-Propanol beendet. Verbindung **228b** konnte, wie auch in der Literatur^[218] beschrieben, in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden.

Die sterisch abgeschirmte sekundäre OH-Funktion wurde mittels des Acyltransferreagenzes DMAP (**33**) und überstöchiometrischen Mengen BzCl basisch in den Benzoatester **225** in nahezu quantitativer Ausbeute überführt. Die schwerere Zugänglichkeit dieses Alkohols mit einem *neo*-Pentyl-verwandten Strukturmotiv sorgte zudem für eine ungewöhnlich lange Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz.

3.2.2 Weiterentwicklung einer Übergangsmetall-induzierten oxidativen Spaltung mittels Oxone[®]

Für die zugrundeliegende Methode zur Eisen-induzierten oxidativen Spaltung mittels Oxone[®]^[168] wurden bisher große Mengen des Oxidationsmittels (12.0-14.0 Äquivalente) sowie des Initiators (20 mol%) verwendet. Durch Optimierungen der Reaktion anhand des Testsubstrats **225** war es das Ziel, die Nachhaltigkeit der Reaktion zu verbessern.

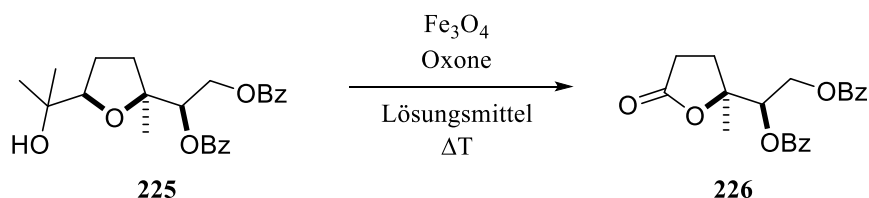
3.2.2.1 Lösungsmittelscreening

Einleitend für die Optimierung der Methode wurden verschiedene Lösungsmittel auf ihre Eignung in Verbindung mit dem Oxidationssystem $\text{M}_x\text{O}_y/\text{Oxone}^{\text{®}}$ und Testsubstrat **225** überprüft. Da es sich bei Oxone[®] um ein starkes und vielseitig einsetzbares Oxidationsmittel handelt,^[206–211] kommen bspw. oxidierbare Lösungsmittel wie MeOH oder EtOH unter den Reaktionsbedingungen nicht in Frage. Ergänzend zu den bereits durchgeführten Experimenten^[168] wurden neben den bereits getesteten MeCN, EtOAc, DCM, Aceton und H_2O , weitere Lösungsmittel in Verbindung mit der Fe_3O_4 -induzierten oxidativen Spaltung von **225** eingesetzt. Eine Übersicht der Experimente ist in **Tabelle 23** zu sehen.

Die Ergebnisse des Screenings lassen die generelle Aussage zu, dass die Zugabe von Wasser essentiell für die Reaktion ist. In sämtlichen Tests ohne einen Wasseranteil in den

Lösungsmittelgemischen reagierten die Komponenten entweder gar nicht, oder die Reaktion stagnierte nach kürzester Zeit. Der geringe Umsatz bei Eintrag 1 (**Tab. 23**) ist vermutlich auf Restwassergehalte im Lösungsmittel zurückzuführen.

Tab. 23: Lösungsmittelscreening zur oxidativen Spaltung des Testsubstrats **225** mit Fe₃O₄/Oxone®



Nr.	Lösungsmittel	Verhältnis (solv./H ₂ O)	Temp. [°C]	Umsatz	vollständig nach t [h]	detektierbares Produkt
1	MeCN	-	60	kaum	-	ja
2	MeCN/H ₂ O	1:1	60	ja	19	ja ^[a]
3	MeCN/H ₂ O	1:3	60-80	ja	24.5	ja ^[b]
4	Aceton/H ₂ O	1:1	50	ja	-	nein
5	Dioxan	-	60	nein	-	-
6	Dioxan/H ₂ O	1:1	60	ja	72	Zersetzung
7	EtOAc	-	60	nein	-	-
8	EtOAc/H ₂ O	1:1	60-80	nein	-	-
9	THF	-	60	nein	-	-
10	THF/H ₂ O	1:1	60-80	ja	-	ja
11	Toluol/H ₂ O	1:1	60	ja	26	Zersetzung
12	DMF/H ₂ O	1:1	60	ja	-	Zersetzung
13	AcOH/H ₂ O	1:1	60	ja	-	nein
14	DMSO/H ₂ O	1:1	60	ja	26	Zersetzung

Alle Experimente wurden in 2 mL Eppendorfer Tubes® in einem ThermoMixer® der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.05 mmol **225**, 20 mol% Fe₃O₄, 12.0 eq Oxone®, 1.5 mL Lösungsmittel. [a] Ausbeute = 77%, **226** (mit optimierten Bedingungen s. **Kap. 3.2.2.4**).

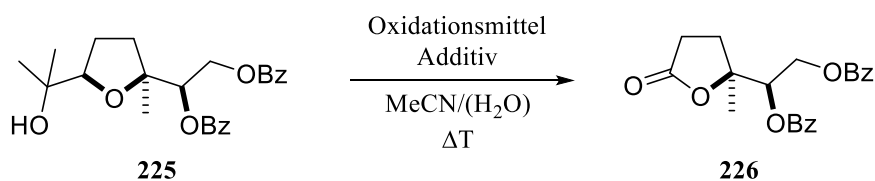
In Ethylacetat/H₂O (1:1) konnte selbst bei einer Temperaturerhöhung auf 80°C und einer Reaktionszeit von 72 h keinerlei Umsatz des Substrats **225** detektiert werden. Eine vollständige Zersetzung von **225** findet dagegen in 1,4-Dioxan/H₂O (1:1) statt. Da Oxone® acide Eigenschaften in H₂O besitzt, ist es denkbar, dass Dioxan gespalten^[2] und in eine reaktive radikalische Spezies

überführt werden könnte, welche **225** zersetzt. DMSO/H₂O sowie das zweiphasige Gemisch Toluol/H₂O führen nach 24 h ebenfalls zu vollständiger Zersetzung des Startmaterials. Bei DMF/H₂O und AcOH/H₂O war der Umsatz zu dem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen, allerdings konnte weder per DC- noch GC-MS-Kontrolle die Bildung Produkts nachgewiesen werden. Einzig bei der Verwendung von THF/H₂O wurde **226** in signifikanten Mengen nachgewiesen. Jedoch war im Gegensatz zu MeCN/H₂O die Reaktion selbst nach 72 h nicht abgeschlossen. Die Erhöhung der Temperatur auf 80°C führte dabei zwar zu einer Umsatzsteigerung aber auch zu einer höheren oxidativen Zersetzung von **225**. Bei einem 1:3 Gemisch von MeCN/H₂O (Eintrag 3) fand die Reaktion langsamer statt als bei MeCN/H₂O und führte zu 62% Ausbeute des Produkts (**226**).

Auch eine vollständige Betrachtung der gängigen Lösungsmittel (s. **Tab. 23**) führt zu dem Schluss, dass das bereits etablierte System aus MeCN/H₂O (1:1) die effizienteste Kombination für den Einsatz von Oxone[®] ist. Neben der relativ kurzen Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz von **225** kam es außerdem zum vergleichsweise geringsten Anteil an gebildeten Nebenprodukten bzw. oxidativen Zerfall, so dass für die nächsten Optimierungen weiterhin dieses Lösungsmittelgemisch eingesetzt wurde. Da Oxone[®] zudem als anorganisches Salz nahezu unlöslich in gängigen organischen Lösemitteln ist, spielt das Wasser neben der mechanistischen Notwendigkeit für die Löslichkeit eine wichtige Rolle.

3.2.2.2 Weitere getestete Oxidationsmittel

Neben Oxone[®] wurden in MeCN/H₂O (1:1) eine Reihe weiterer Oxidationsmittel auf ihre Anwendbarkeit als Spaltungsreagenz getestet. NaIO₄, welches auf SiO₂ immobilisiert und zuerst von Zhong et al.^[219] dargestellt wurde, findet als modifiziertes Reagenz in der *Malaprade*-Reaktion Verwendung. Als Oxidationsmittel für oxidative Spaltungen in überstöchiometrischen Mengen (3.0 eq) eingesetzt, konnte im Testsystem jedoch auch nach 72 h bei erhöhter Temperatur kein Umsatz des Startmaterials (**225**) detektiert werden. Auch Experimente mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (**102**), *m*CPBA oder elementarem O₂ führten nicht zum gewünschten Lacton **226**.



Schema 123: Betrachtete Reaktion anhand derer verschiedene Oxidationsmittel getestet wurden.

Wasserstoffperoxid (10.0 eq) wurde in Verbindung mit Co_3O_4 und Fe_3O_4 als Oxidationsmittel getestet und führte nach wenigen Stunden zu einem oxidativen Zerfall des Substrats, ohne dass dieses jedoch vollständig umgesetzt wurde. Weitere metallische Radikalinitiatoren wurden ebenfalls mit H_2O_2 getestet und werden in **Kapitel 3.2.2.3** beschrieben.

Tab. 24: Getestete Oxidationsmittel für die oxidative Spaltung von Testsubstrat **225**.

Nr.	Lösungsmittel	Oxidationsmittel [eq]	Additiv / Co-Oxidationsmittel / Initiator [eq]	Temp. [°C]	Umsatz	Zersetzung
1	MeCN	NaIO_4 (3.0)	auf SiO_2 ^[a]	60	nein	-
2	MeCN/ H_2O (1:1)	NMO (12.0)	-	75	nein	-
3	MeCN	TPAP (0.2)	NMO (20.0)	0 – r.t.	nein	-
4	DCM	TPAP (0.2)	NMO (20.0)	0 – r.t.	ja	vollständig
5	DCM	TPAP (0.05)	NMO (10.0)	0	mäßig	vollständig
6	MeCN/ H_2O (4:1)	TBHP (3.0)	TBAI (0.01)	r.t.	gering	vollständig
7	MeCN/ H_2O (4:1)	TBHP (3.0)	TBAI (0.1)	60	gering	vollständig
8	MeCN/ H_2O (4:1)	TBHP (3.0)	Co_3O_4 (0.2)	60	nein	-
9	MeCN	TEMPO	NaClO (4.0)	60	nein	-
10	MeCN/ H_2O (1:1)	H_2O_2 (10.0)	Fe_3O_4 (0.2)	60	gering	vollständig
11	MeCN/ H_2O (1:1)	H_2O_2 (10.0)	Co_3O_4 (0.2)	60	gering	vollständig
12	MeCN/ H_2O (3:2)	<i>m</i> CPBA	-	60	nein	-
13	MeCN/ H_2O (3:2)	<i>m</i> CPBA	Fe_3O_4 (0.2)	40–60	ja	vollständig
14	MeCN/ H_2O (1:1)	O_2	-	60	nein	-
15	MeCN/ H_2O (1:1)	Periodsäure	-	60	nein	-

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.25 mmol **225**, 1.5 mL Lösungsmittel; [a] Molalität: *b* = 0.64 mmol/g.

Unter Verwendung von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) in Verbindung mit Co_3O_4 als Initiator kam es nach kürzester Zeit zu einer vollständigen oxidativen Degenerierung des Edukts. Eine Reaktion durch das radikalische Oxidationsmittel 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) in Verbindung mit Natriumhypochlorit, wie es vor allen Dingen bei direkten Oxidationen von Alkoholen eingesetzt wird^[220], fand dagegen nicht statt. Auch der Katalysator Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP), welcher in Verbindung mit überstöchiometrischen Mengen an NMO (**102**) eine potente Kombination von Reagenzien zur Oxidation von Alkoholen^[14],

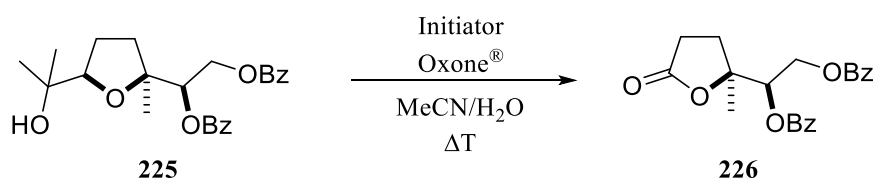
bzw. zur oxidativen Glykolspaltung^[159] darstellt, ist im Rahmen der gewählten Versuchsbedingungen nicht für die oxidative Spaltung von **225** geeignet.

In Anbetracht der getesteten Oxidationsmittel verbleibt folglich Oxone[®] in Verbindung mit einem metallischen Radikalinitiator als das effizienteste Reagenz und wurde somit bei den folgenden Optimierungsschritten weiter eingesetzt.

3.2.2.3 Weitere getestete Radikalinitiatoren

Es wurde eingangs erwähnt (s. **Kapitel 1.2.4.2**), dass Radikalinitiatoren oftmals in Form von niedervalenten Übergangsmetallen verwendet werden, welche in der Lage sind, eingesetzte Oxidationsmittel in Radikale zu überführen.

Tab. 25: Getestete Radikalinitiatoren in Verbindung mit Oxone[®] und dem Testsubstrat **225**.



Nr.	Radikalinitiator	Menge [mol%]	Temp. [°C]	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]	Ausbeute [%]
1	-	-	80	nein	-	-
2	FeSO ₄	13.0	80	ja	20	47
3	Fe ₂ O ₃	10.0	60	nein	-	-
4	CuO	10.0	60	ja	19	n.b. ^[a]
5	CuSO ₄	10.0	60	ja	24	n.b.
6	Cu ₂ O	10.0	60	ja	23	n.b.
7	CuO(Ac) ₂	10.0	60	ja	23	n.b.
8	Ag ₂ O	10.0	60	nein	-	-
9	Aktivkohle	50.0 Gew%	r.t. - 80	nein	-	-

Alle Experimente wurden in 2 mL Eppendorfer Tubes[®] in einem ThermoMixer[®] der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.25 mmol **225**, 14.0 eq Oxone[®], 1.5 mL Lösungsmittel; n.b. = nicht bestimmt, [a] quantitativ wiederholt in **Tabelle 26**.

Des Weiteren wird angenommen, dass, je mehr Vertreter einer Verbindungsklasse (in diesem Fall die Metallsalze) in der Lage sind eine bestimmte Reaktion zu „katalysieren“, desto größer die

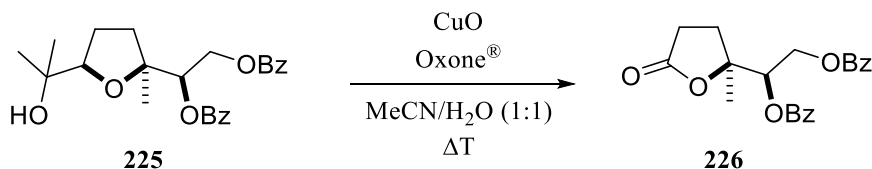
Wahrscheinlichkeit ist, dass es sich bei dem Reagenz um einen Initiator und nicht um einen Katalysator handelt.^[165]

Neben den bereits etablierten Fe₃O₄ und Co₃O₄ als Aktivatoren für Oxone[®]^[168,213] sollte diese These durch den Einsatz weiterer Übergangsmetallsalze überprüft werden. Im ersten Test wurde Oxone[®] ohne radikalische Aktivierung als Oxidationsmittel getestet. Die Reaktion blieb jedoch auch nach 72 h ohne vollständigen Umsatz, weshalb angenommen wird, dass die Reaktivitätssteigerung von Oxone[®] durch metallische Additive für eine oxidative Spaltung essentiell ist.

Tabelle 25 gibt eine Übersicht über die eingesetzten Reagenzien in Verbindung mit Oxone[®]. Co₃O₄ erscheint zwar als das reaktivste Reagenz, da bereits nach 1.5 h ein vollständiger Umsatz des Startmaterials erreicht wurde, jedoch ist der Einsatz von cobalthaltigen Reagenzien aus gesundheitlichen Gründen und deren Kanzerogenität ähnlich bedenklich wie die Nutzung von PCC.^[221]

Fe₃O₄, FeSO₄ und CuO zeigen untereinander vergleichbare Reaktivitäten und führen nach 19 h zu vollständigen Umsätzen von **225**. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen konnte mittels FeSO₄ eine Ausbeute von 47% von **226** erreicht werden.

Tab. 26: Kupfer(II)-oxid in Verbindung mit Oxone[®] und dem Testsubstrat **225**.



Nr.	CuO [mol%]	Ox. [eq]	Temp. [°C]	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]	Ausbeute [%]
1	25.0	Oxone [®] (14.0)	60	ja	< 16	n.b.
2	25.0	Oxone [®] (14.0)	80	ja	5	starke Zersetzung
3	1.25 eq	Oxone [®] (14.0)	80	ja	16	Zersetzung
4	2.5 eq	-	60	nein	-	-
5	25.0	H ₂ O ₂ (10.0)	60	nein	-	-
6	10.0	Oxone [®] (7.0)	60	ja	15.5	63%

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.25 mmol **225**, 4 mL Lösungsmittel. n.b. = nicht bestimmt.

Bei Erhöhung der Menge an Oxone[®] auf 14 Äquivalente wurde mittels katalytischer Mengen CuO bereits ein vollständiger Umsatz nach 16 h erreicht. Eine Erhöhung der Temperatur auf 80°C führt zu erheblicher Zersetzung von **225**, weshalb 60°C als Standardtemperatur eingehalten werden sollte.

Unter den angegebenen Versuchsbedingungen konnte mit CuO schließlich eine Ausbeute von 63% von **226** generiert werden. Auch H₂O₂ wurde als Oxidationsmittel in Kombination mit CuO getestet. Produkt **226** konnte unter den Bedingungen (s. Eintrag 5, **Tabelle 26**) zwar in Spuren detektiert, jedoch nicht isoliert werden.

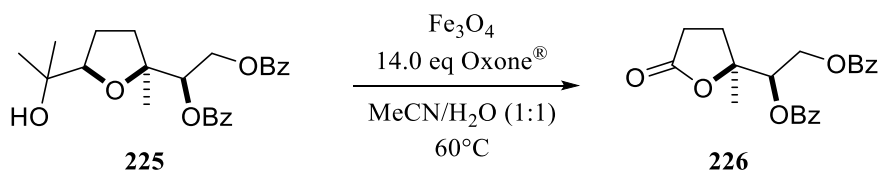
Tests mit Ag₂O und Fe₂O₃ zeigten zwar einen nachweisbaren Umsatz, blieben jedoch nach 72 h unvollständig, weshalb auf weitere Experimente verzichtet wurde. Granulöse Aktivkohle findet als Aktivator für Oxone[®] bei der Zersetzung von Farbstoffen Verwendung,^[222] weshalb auch hier ein Experiment mit dem Oxidationssystem durchgeführt wurde. Nach 72 h Reaktionszeit bei 25°C wurde die Temperatur auf 80°C erhöht, jedoch konnte auch nach weiteren 24 h keinerlei Umsatz von **225** festgestellt werden.

Da neben Fe₃O₄ und Co₃O₄ diverse weitere Vertreter metallischer Reagenzien in der Lage sind, Oxone[®] für die oxidative Spaltung zu aktivieren, kann dies als Indiz betrachtet werden, dass es sich bei den genannten Metallsalzen um radikalische Initiatoren handelt und ein klassisches Katalysekonzept in diesem Fall nicht angewandt werden kann.

3.2.2.4 Optimierung der eingesetzten Mengen an Fe₃O₄ und Oxone[®]

Radikalinitiatoren unterscheiden sich von Katalysatoren im Weiteren durch ihre Eigenschaft, dass größere Beladungen nicht zwangsläufig auch zu höheren Umsatzraten führen.^[165] In diesem Sinne wurden eine Reihe von Tests durchgeführt, in denen verschiedene Mengen an Fe₃O₄ in Verbindung mit Oxone[®] und **225** eingesetzt wurden.

Tab. 27: Einfluss der Initiatormenge (Fe_3O_4) auf die Reaktionszeiten mit Oxone[®] und dem Testsubstrat **225**.



Nr.	Fe_3O_4 [eq]	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]
1	0.10	ja	27.5
2	0.25	ja	23
3	0.50	ja	22
4	1.0	ja	22
5	-	nein	-

Alle Experimente wurden in 2 mL Eppendorfer Tubes[®] in einem ThermoMixer[®] der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol **225**, 1.5 mL Lösungsmittel. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE/EE 2:1).

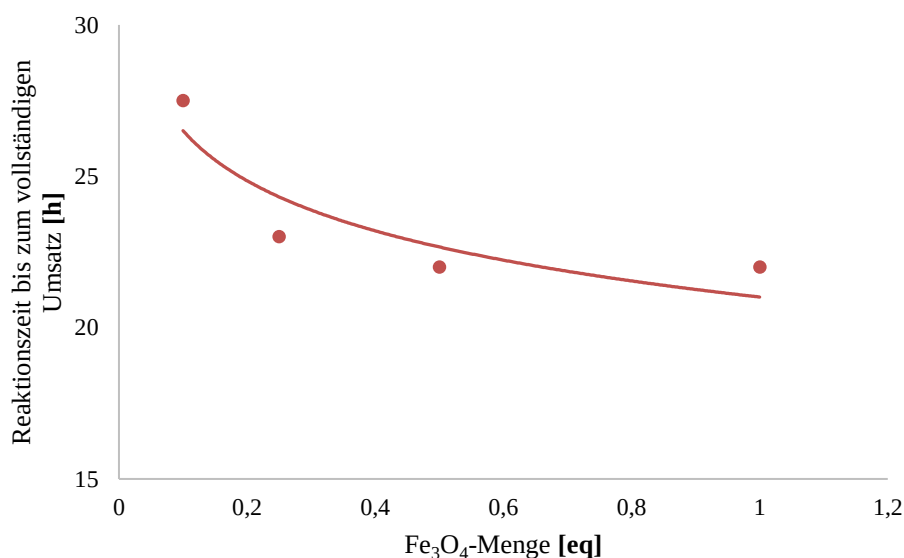


Abb. 54: Grafische Darstellung des Einflusses von Fe_3O_4 auf die Geschwindigkeit der Reaktion bis zum vollständigen Umsatz vom Testsubstrat **225**.

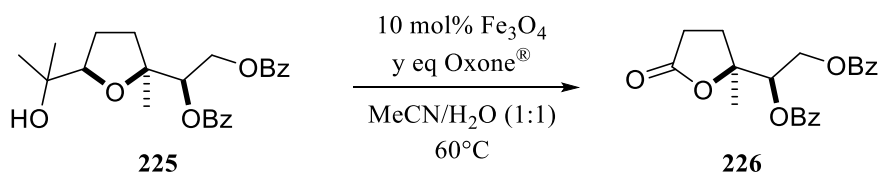
Bei Betrachtung der Ergebnisse aus **Tabelle 27** fällt auf, dass eine Erhöhung der Additivmengen nur marginal erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten nach sich zieht. Eine 10-fach erhöhte Menge Fe_3O_4 (vgl. Einträge 1 u. 4) macht lediglich einen Unterschied von 5.5 h bis zum vollständigen Umsatz von **225** aus, während zwischen 0.5 und 1.0 Äquivalenten Fe_3O_4 keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit nachweisbar waren. Dies deckt sich mit der Definition

von *Studer et al.* getätigten Aussage zur Differenzierung von radikalischen Katalysatoren und Initiatoren (s. **Kapitel 1.2.4.2**)^[165] und ist ein weiteres Indiz dafür, dass es sich bei Fe₃O₄ vermutlich um einen radikalischen Initiator handelt.

Im Gegenzug wurde getestet, inwieweit sich unterschiedliche Mengen an Oxone[®] auf die Umsatzraten der Reaktion auswirken. Es wurden zwischen 1.0 und 7.0 Äquivalente eingesetzt, während der Reaktionsfortschritt bis zum vollständigen Umsatz dünnschichtchromatographisch in bestimmten Zeitintervallen verfolgt wurde.

Im Gegensatz zu den Radikalinitiatoren hat die Menge an eingesetztem Oxone[®] einen starken Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Während die Reaktionszeiten bis zum vollständigen Umsatz von **225** bei 5.0 – 7.0 eq Oxone[®] in einem vergleichbaren Bereich liegen, steigen diese bei weniger als 5.0 eq rapide an (**Tab. 28**, Einträge 2 u. 3). Um eine Balance zwischen einer nachhaltigen Ressourcennutzung und optimalen Reaktionszeiten zu finden, wurden 6.0 – 7.0 eq Oxone[®] als Standardbedingungen für weitere Experimente gewählt.

Tab. 28: Einfluss der Oxone[®]-Menge auf die Reaktionszeiten bei der oxidativen Spaltung von **225**.



Nr.	Oxone [®] [eq]	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]
1	1.0	nein	-
2	2.0	ja	175
3	4.0	ja	96
4	5.0	ja	44
5	6.0	ja	27.5
6	7.0	ja	19

Alle Experimente wurden in 2 mL Eppendorfer Tubes[®] in einem ThermoMixer[®] der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol **225**, 1.5 mL Lösungsmittel. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE/EE 2:1).

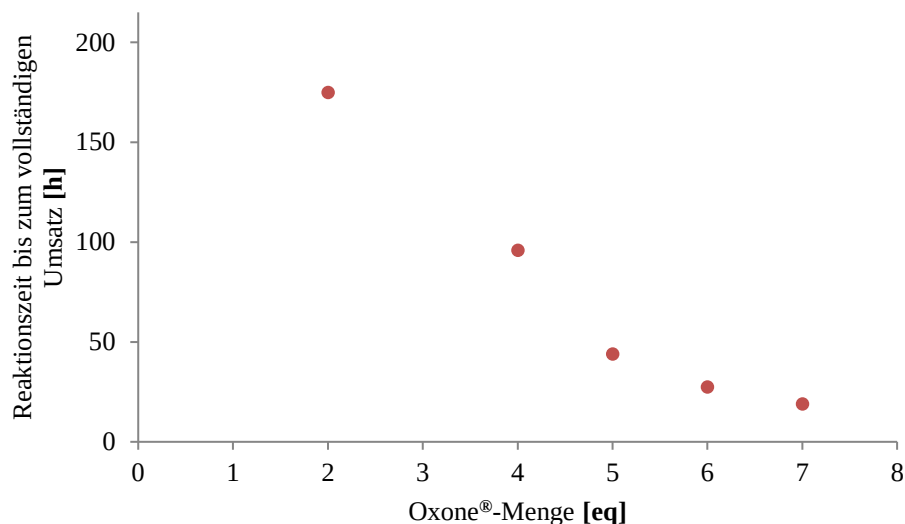
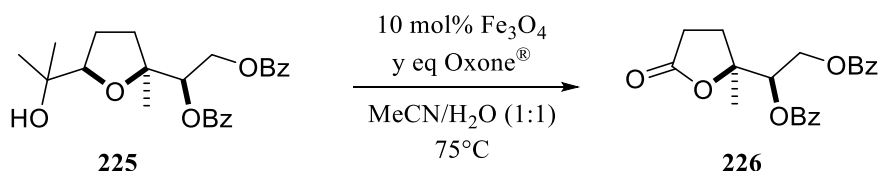


Abb. 55: Grafische Darstellung des Einflusses der Oxone®-Menge auf die Geschwindigkeit der Reaktion bis zum vollständigen Umsatz vom Testsubstrat **225**.

Die Versuchsreihe wurde bei 75°C erneut durchgeführt, um herauszufinden, inwieweit die Umsatzraten gemäß der RGT-Regel erhöht werden können. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 29** zusammengefasst dargestellt.

Tab. 29: Einfluss der Oxone®-Menge auf die Reaktionszeiten bei der oxidativen Spaltung von **225** bei 75°C.



Nr.	Oxone® [eq]	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]
1	2.0	nein	-
2	4.0	ja	17
3	6.0	ja	7
4	7.0	ja	4.5

Alle Experimente wurden in 2 mL Eppendorfer Tubes® in einem ThermoMixer® der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol **225**, 1.5 mL Lösungsmittel. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE/EE 2:1).

Es stellten sich zwar weitaus kürzere Reaktionszeiten bis zum vollständigen Umsatz auch bei geringeren Mengen Oxone[®] ein, jedoch führte die hohe Temperatur auch zu einem größeren Anteil an Zerfallsprodukten und folglich zu einem Ausbeuteverlust.

Zudem wurde **225** in MeCN/H₂O (1:1) unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionskontrolle der Oxidation fand dabei in Form von Dünnschichtchromatographie und in Intervallen von 15 min statt, bis nach 2.5 h ein vollständiger Umsatz des Substrats erreicht war. Die direkte Aufarbeitung lieferte anschließend das Produkt **226** in 41% Ausbeute. Die oxidative Degenerierung findet vermutlich bei hohen Temperaturen zeitgleich und konkurrierend zur oxidativen Spaltung statt, so dass die Einstellung niedrigerer Temperaturen (60°C) für die Ausbeute von Vorteil ist.

Temperaturen unterhalb von 60°C führen jedoch zu impraktikablen und viel längeren Reaktionszeiten, während bei 0°C die Reaktion komplett zum Erliegen kommt.

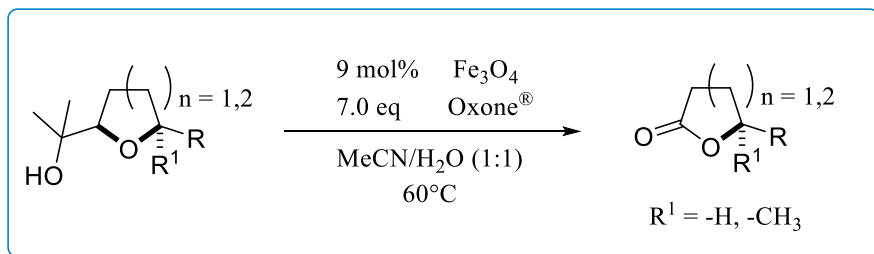
In der Radikalchemie werden standardgemäß entgaste Lösungsmittel eingesetzt, um zu verhindern, dass elementarer Sauerstoff Bestandteil von Radikalkettenreaktionen wird und zu unerwünschten Nebenoxidationen führt. Um einen negativen Effekt des atmosphärischen Sauerstoffs auf die Reaktion auszuschließen, wurde dazu ein Ansatz unter Argonatmosphäre und mittels *Freeze-Pump-Thaw*-Technik entgastem MeCN/H₂O (1:1) durchgeführt. Aus **Tabelle 30** (Eintrag 2) ist zu entnehmen, dass bei Abwesenheit von Sauerstoff kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Aufgrund der Notwendigkeit von Wasser für die Reaktion sowie der Unerheblichkeit, ob eine Sauerstoffatmosphäre während dieser vorhanden ist, können sämtliche oxidativen Spaltungen ohne Luft- bzw. Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt werden.

Tab. 30: Variation weiterer Parameter und Einfluss auf die Reaktionszeiten bei der oxidativen Spaltung von **225**.

Nr.	Fe ₃ O ₄ [eq]	Ox. [eq]	Temp. [°C]	Zusatz	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]	Ausbeute [%]
1	0.1	6.0	reflux	-	ja	22	41
2	0.1	7.0	60	entgast	nein	-	-
3	0.1	7.0	0	-	kein Umsatz	-	-
4	0.1	7.0	60	nanoporöses Fe ₃ O ₄	nein	-	-

Alle Experimente wurden in 2 mL Testtubes in einem ThermoMixer[®] der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.50 mmol **225**, 1.5 mL Lösungsmittel. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE/EE 2:1) bis 24 h nach Reaktionsbeginn.

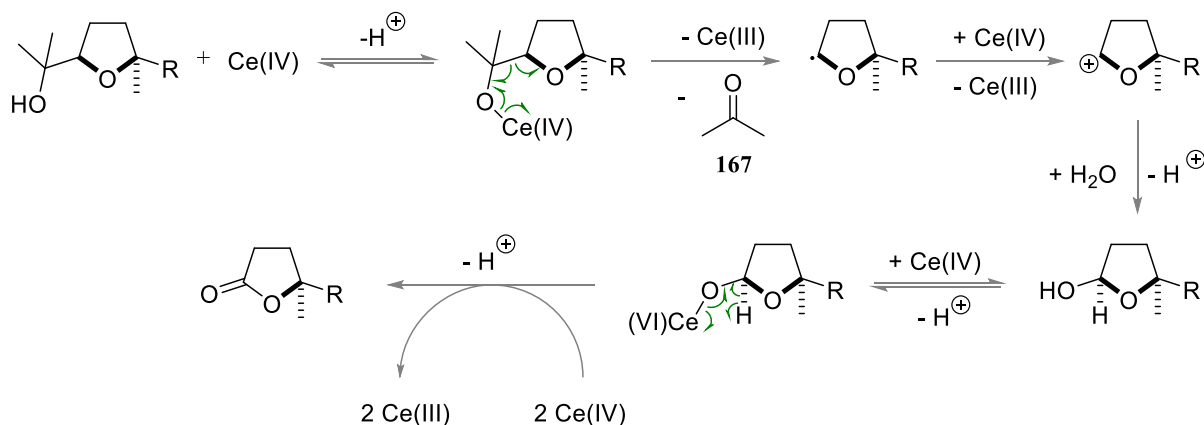
Mit den experimentell ermittelten Ergebnissen konnte ein optimiertes Versuchsprotokoll für die oxidative Spaltung aufgestellt werden, welches in **Schema 124** dargestellt ist und mit dem eine Ausbeute von 77% des Lactons **226** ausgehend vom Testsubstrat **225** erhalten wurde.



Schema 124: Optimierte Reaktionsbedingungen für die oxidative Spaltung von tertiären β -Hydroxyethern.

3.2.2.5 Thesen zum Mechanismus der radikalischen oxidativen Spaltung

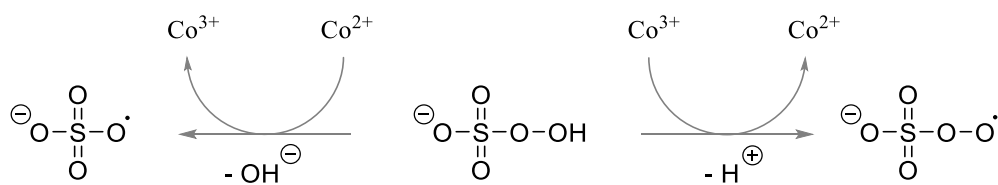
Im Arbeitskreis *Stark* wurde bereits in Bezug auf die CAN-vermittelte oxidative Spaltung ein Radikalmechanismus postuliert.^[164] Dieser basiert auf den Studien von *Trahanovsky* et al.^[223] zum Thema radikalischer Oxidationen und Glycolspaltungen. Es wird angenommen, dass sowohl der Mechanismus von *Trahanovsky* als auch der von *Holstein* und *Stark* für die Spaltung von Hydroxyethern vorgeschlagene einer Art Typ-IIa-Mechanismus nach *Stark* et al.^[154] entspricht.



Schema 125: Postulierter Mechanismus zur Cer(IV)-vermittelten oxidativen Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern nach *Holstein* und *Stark*.^[164]

Die Oxone[®]-Reaktion verläuft höchstwahrscheinlich über einen SET-Mechanismus, wobei das Hydrogenperoxymonosulfat-Ion (HSO_5^-) in Radikale überführt wird und so an der Reaktion teilnimmt. Die Darstellung dieser Radikale (bzw. Radikalanionen) durch die in organischen

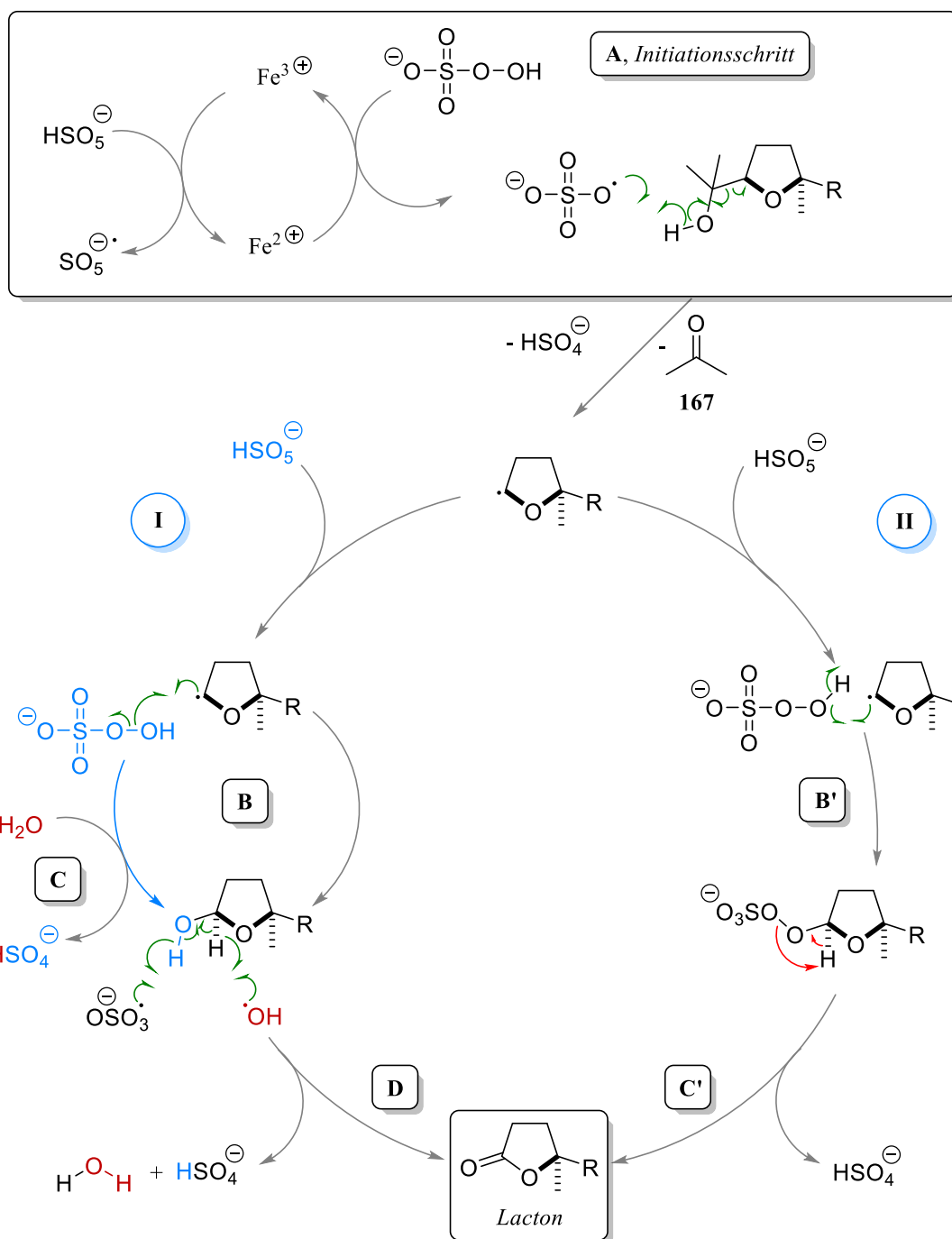
Lösungsmitteln unlöslichen Übergangsmetalloxide findet vermutlich durch eine heterogene Reaktion statt. Dabei werden nach *Dionysiou et al.*^[213] zwei verschiedene Radikalspezies gebildet, das Sulfat- und das Peroxysulfat-Radikal (s. **Schema 126**).



Schema 126: Generierung der aktiven Sulfat- (links) bzw. Peroxysulfat-Radikale (rechts) mittels Übergangsmetalloxidierung nach *Dionysiou et al.*^[213]

Das aktive Sulfat-Radikalanion abstrahiert zunächst das Wasserstoffatom des tertiären Alkohols des Hydroxyethers, wobei durch Homolyse und Abspaltung von Aceton ein ungepaartes Elektron am THF-Ring zurückbleibt (s. **Schema 127, A**).

Nun bieten sich prinzipiell zwei mechanistische Pfade für den relevanten Oxidationsschritt zum Lacton. Über Mechanismus **I** entstünde in Schritt **B** durch Kombination eines Peroxomonosulfations und dem THF-Radikal ein Lactol unter Abspaltung eines Hydrogensulfat-Radikalanions. Dieses abstrahiert in einer weiteren Kettenreaktion in Schritt **C** von Wasser ein Wasserstoffatom unter Abspaltung eines Hydroxylradikals.



Schema 127: Zwei mögliche Mechanismen für die oxidative Spaltung über einen Radikalkettenmechanismus.

Das Hydroxylradikal und ein weiteres Sulfat-Radikalanion bilden unter homolytischer Bindungsbildung am Lactol und zum α -Proton die C-O-Doppelbindung in Schritt **D** und letztendlich das Lacton aus, und werden in Form von Hydrogensulfat und Wasser freigesetzt.

In Mechanismus **II** reagiert ein Peroxomonosulfation in **B'** durch homolytische Bindungsbildung mit dem THF-Radikal. Durch eine Deprotonierung des α -Protons durch den Peroxysulfatsauerstoff

und konzertiert verlaufender Ausbildung der C-O-Doppelbindung in Schritt **C'** würde auch hier das gewünschte Lacton unter Abspaltung eines Hydrogensulfats entstehen.

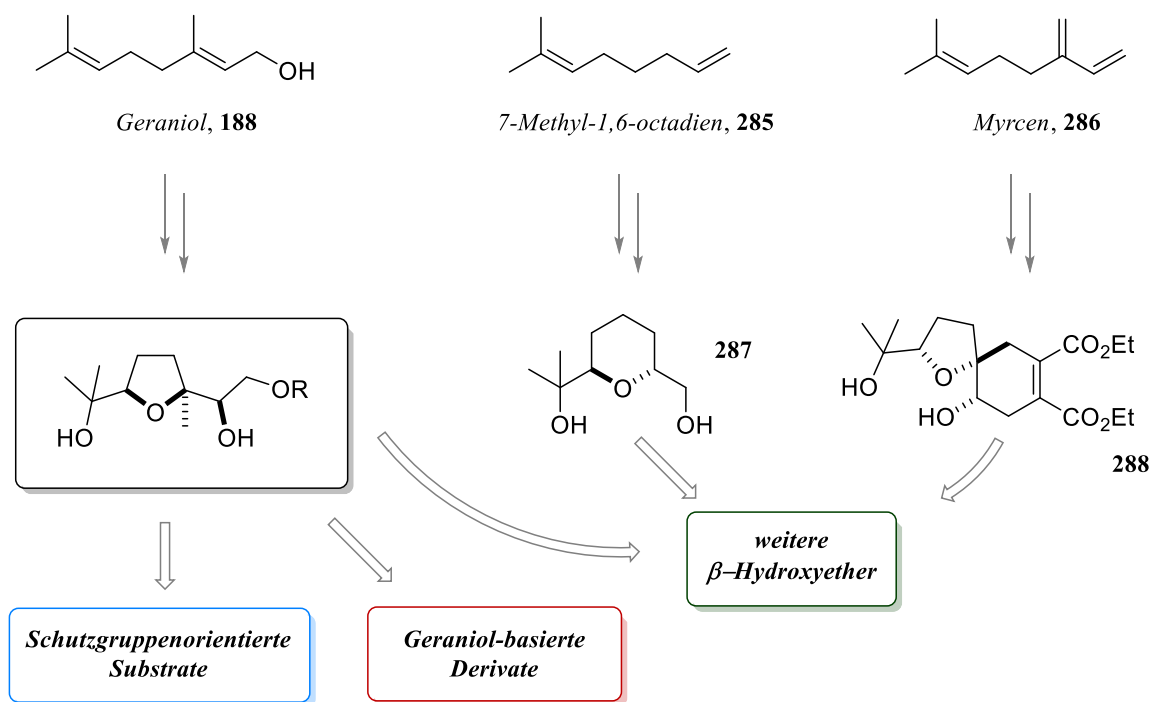
Es stellt sich die Frage, ob das für die Reaktion notwendige Wasser (s. **Kapitel 3.2.2.1**) wie in Mechanismus **I** aktiv am Mechanismus beteiligt, oder ob lediglich die dadurch verbundene höhere Löslichkeit des Oxones® für die vollständigen Umsätze bei der Lacton-Bildung verantwortlich ist.

3.2.3 Synthese weiterer tertiärer β -Hydroxyether

3.2.3.1 Syntheseplanungen

Um eine umfassende und aussagekräftige Einschätzung über die Anwendbarkeit der entwickelten oxidativen Methode zu gewinnen, wurden verschiedene tertiäre β -Hydroxyether synthetisiert. Der Anspruch lag hierbei auf einer möglichst hohen Diversität bezüglich der Grundstruktur sowie der Funktionalisierung. Zu diesem Zweck wurden einige der Synthesekonzepte aus den Dissertationsschriften von S. Roth^[224] von D. Holstein^[164] übernommen.

Das generelle **Schema 128** dient zur Übersicht über die durchgeführten Syntheseschritte ausgehend von Geraniol (**188**) und Myrcen (**286**).



Schema 128: Geplante Synthese von in drei Gruppen unterteilter β -Hydroxyether.

Die Substratpalette kann dabei grob in drei Bereiche aufgeteilt werden.

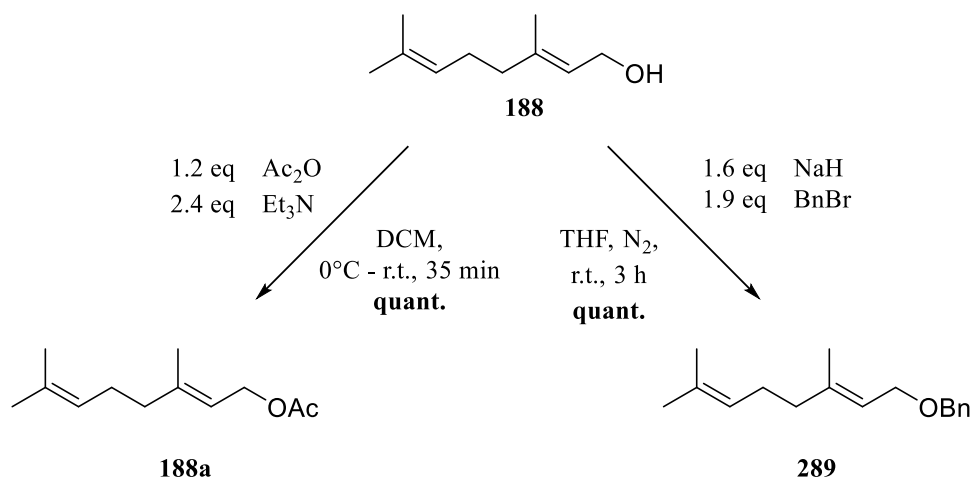
1. Schutzgruppenorientierte Verbindungen
2. Derivate ausgehend von Geraniol (**188**)
3. sonstige β -Hydroxyether

Das Synthesekonzept zur Einführung weiterer Schutzgruppen basiert dabei hauptsächlich auf der Route für das doppelt benzylierte Tests substrat **225** (siehe **Kapitel 3.2.1.3**). Verbindungen mit lediglich einer Schutzgruppe werden dagegen ausgehend von **228b** zunächst durch eine Entschützung der Benzoylgruppe und anschließender Glycolspaltung zum Aldehyd sowie dessen Reduktion zum Alkohol dargestellt (s. S.141, **Schema 120**).

Die Derivatisierung findet aufgrund der vielseitigen Anwendbarkeit von Carbonylverbindungen ausgehend von Aldehyd **284** statt.

3.2.3.2 Synthese von Verbindungen mit verschiedenen Schutzgruppen

Da das benzylierte Tests substrat unter den optimierten Versuchsbedingungen ausreichend stabil ist, bestand die Frage, ob die oxidative Spaltung auch in Gegenwart säurelabilerer Esterschutzgruppen stattfinden kann. Zu diesem Zweck wurden die Acetate **290** und **229a** und der Pivaloyl ester **295** synthetisiert. Außerdem wurde mittels Benzylschutzgruppen ein Ether **292** und durch CDI (**40**) ein Carbonat **293** dargestellt.

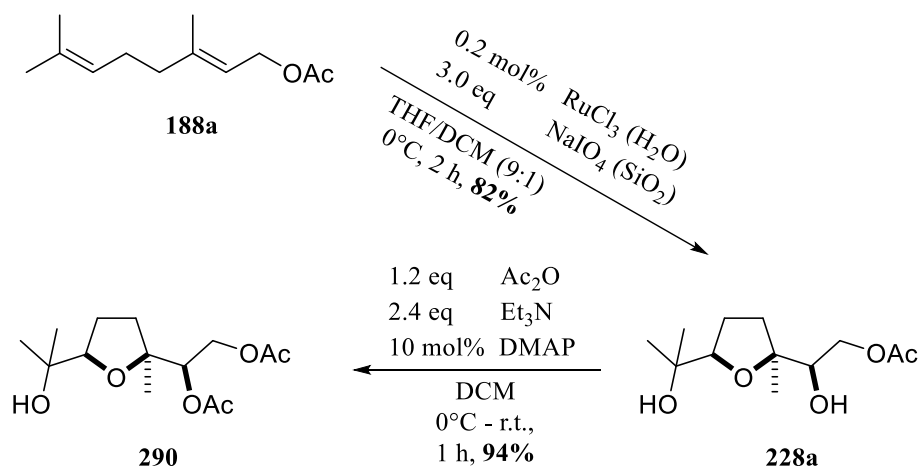


Schema 129: Schützungen von Geraniol.

Die Schützungen der Hydroxyfunktion von **188** konnten ausnahmslos in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Geranylacetat (**188a**) wurde mittels Ac_2O und Et_3N in quantitativer Ausbeute

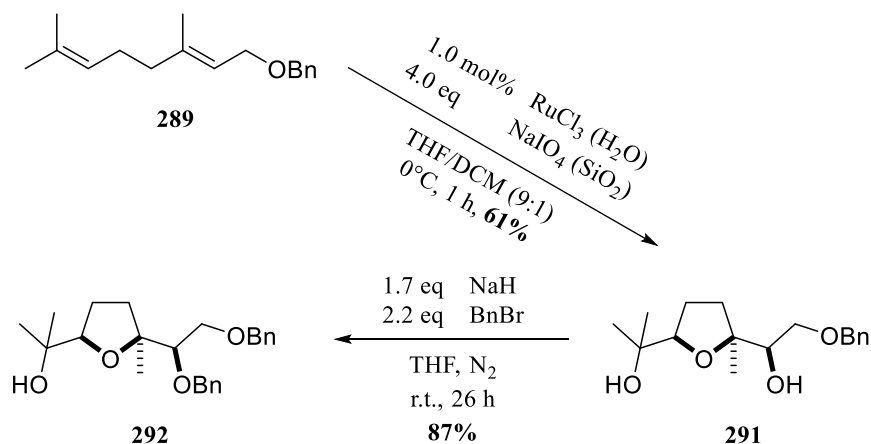
erhalten, ebenso wie der Benzylether **289**, welcher durch Deprotonierung von **188** und Benzylbromid dargestellt wurde.

Die anschließende oxidative Cyclisierung von Geranylacetat (**188a**) fand mittels katalytischer oxidativer Cyclisierung nach Stark et al.^[217] statt und lieferte stereoselektiv den acetylierten β -Hydroxyether **228a** in 82% Ausbeute. Um den β -Hydroxyether **290** darzustellen, musste schließlich noch die zweite Hydroxyfunktion acyliert werden, was in 94% Ausbeute von **290** gelang.



Schema 130: Cyclisierung und zweite Schützung ausgehend von Geranylacetat (**188a**) zur Darstellung eines doppelt acetylierten β -Hydroxyethers **290**.

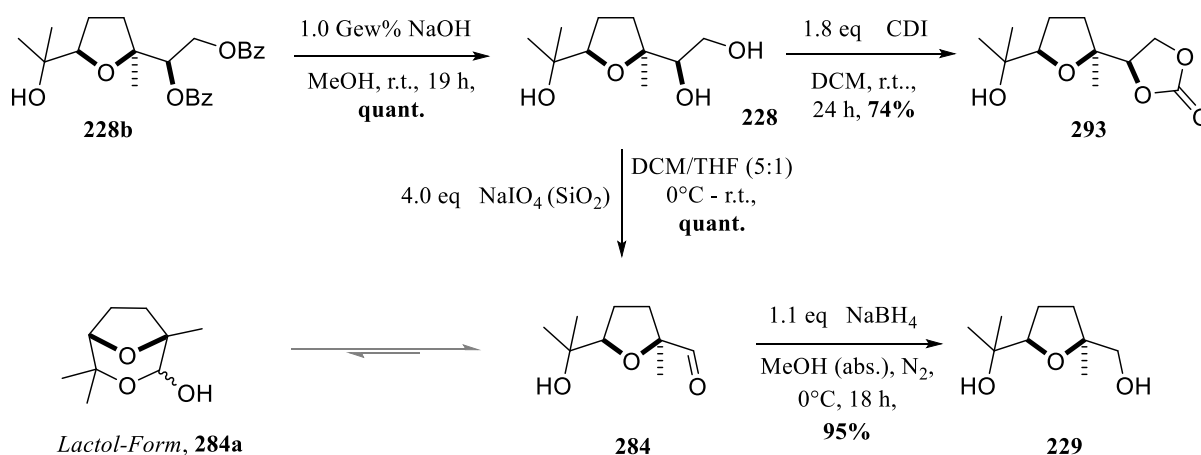
Die oxidative Cyclisierung von **289** liefert das benzylierte Produkt **291** in 61%. Eine Bildung von verschiedenen Konfigurationsisomeren könnte der Grund für die ungewöhnlich niedrige Ausbeute sein. Auch ist eine Überoxidation der sekundären OH-Funktion zum α -Benzyloxyketon denkbar, wenn der Ru-Katalysator und das NaIO_4 mittels 2-Propanol zu spät neutralisiert werden.



Schema 131: Cyclisierung und zweite Benzylierung ausgehend von Geranylbenzylether **289** zur Darstellung eines doppelt benzylierten β -Hydroxyethers **292**.

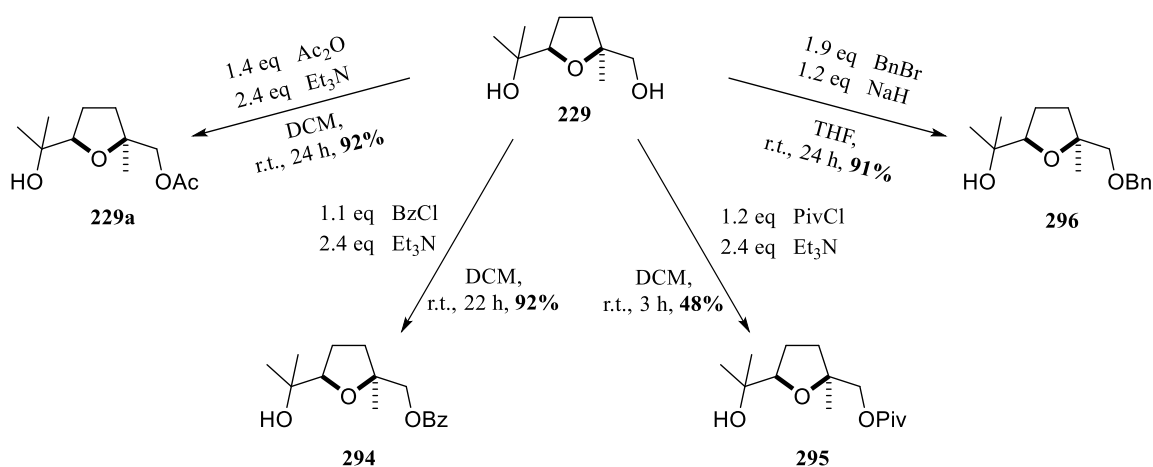
Eine zweite Benzylierung lieferte dann das Produkt **292** in 87% Ausbeute.

Eine alternative Reihe an β -Hydroxyethern wurde über den in **Schema 132** und **133** dargestellten Syntheseweg erhalten. Verbindung **228** wird zunächst mittels Hydrolyse des Benzoyl- **228b** oder des Acetylesters **228a** in quantitativer Ausbeute erhalten. Eine Glycolspaltung mittels $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$ liefert den Aldehyd **284** wiederum in quantitativer Ausbeute. Es könnte sein, dass sich durch die irreversible Reduktion des Aldehyds **284** zum Alkohol **229** das Gleichgewicht kontinuierlich zugunsten der offenkettigen Form einstellt.



Schema 132: Weitere Syntheseroute zur Darstellung vom THF-Diol **229**.

Das entstandene Diol **229** diente als Ausgangsverbindung für eine Reihe von Estern (**229a**, **294–296**) für die oxidative Spaltung. Die Darstellung des Acetats **229a** sowie des Benzoats **294** fand in guten Ausbeuten statt, auch das Pivaloat **295** konnte mit 48% Ausbeute generiert werden. Des Weiteren konnte auch der Monobenzylether **296** in 91% Ausbeute dargestellt werden.



Schema 133: Schützungen des primären Alkohols von Precursor **229**.

Ausgehend vom Triol **228** wurde zudem durch Carbonatbildung mittels Carbonyldiimidazol (CDI, **40**) ein weiterer geschützter β -Hydroxyether **293** in 74% Ausbeute hergestellt (s. **Abb. 56**).

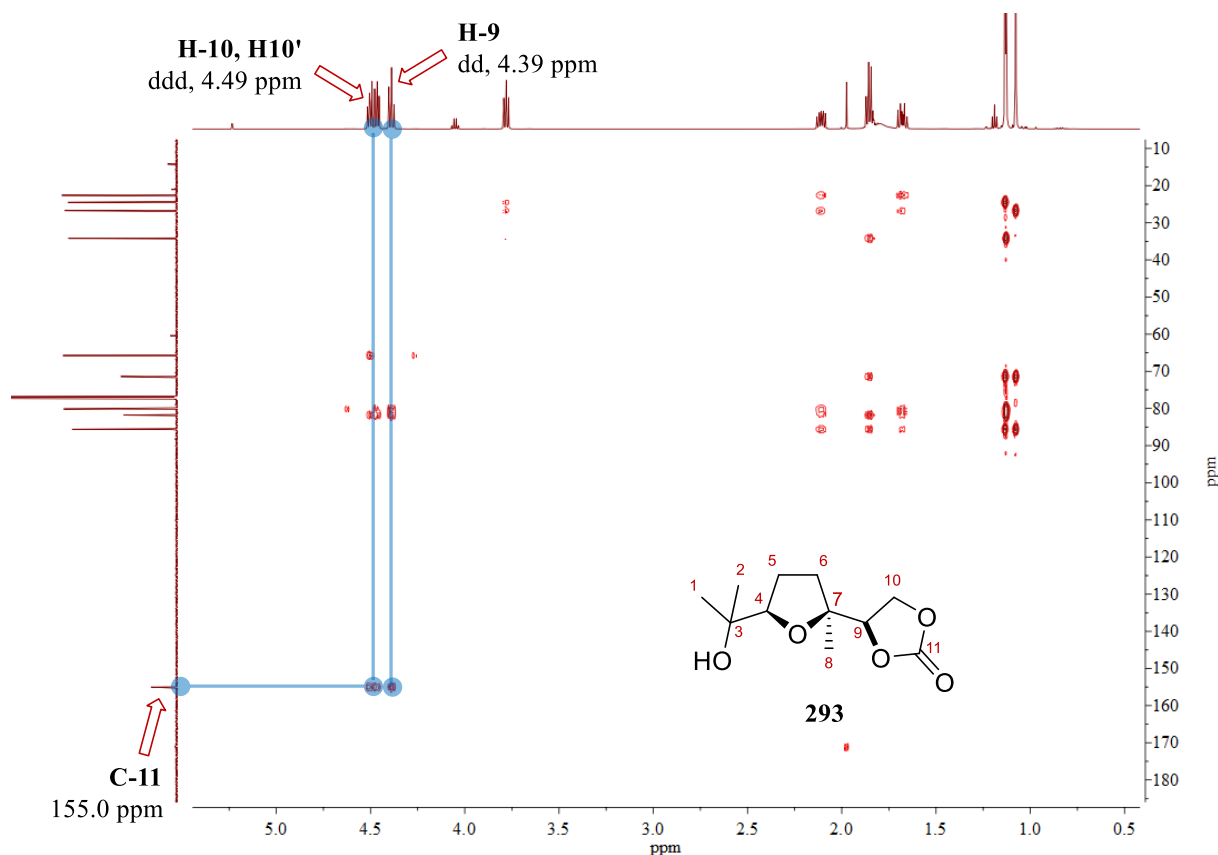
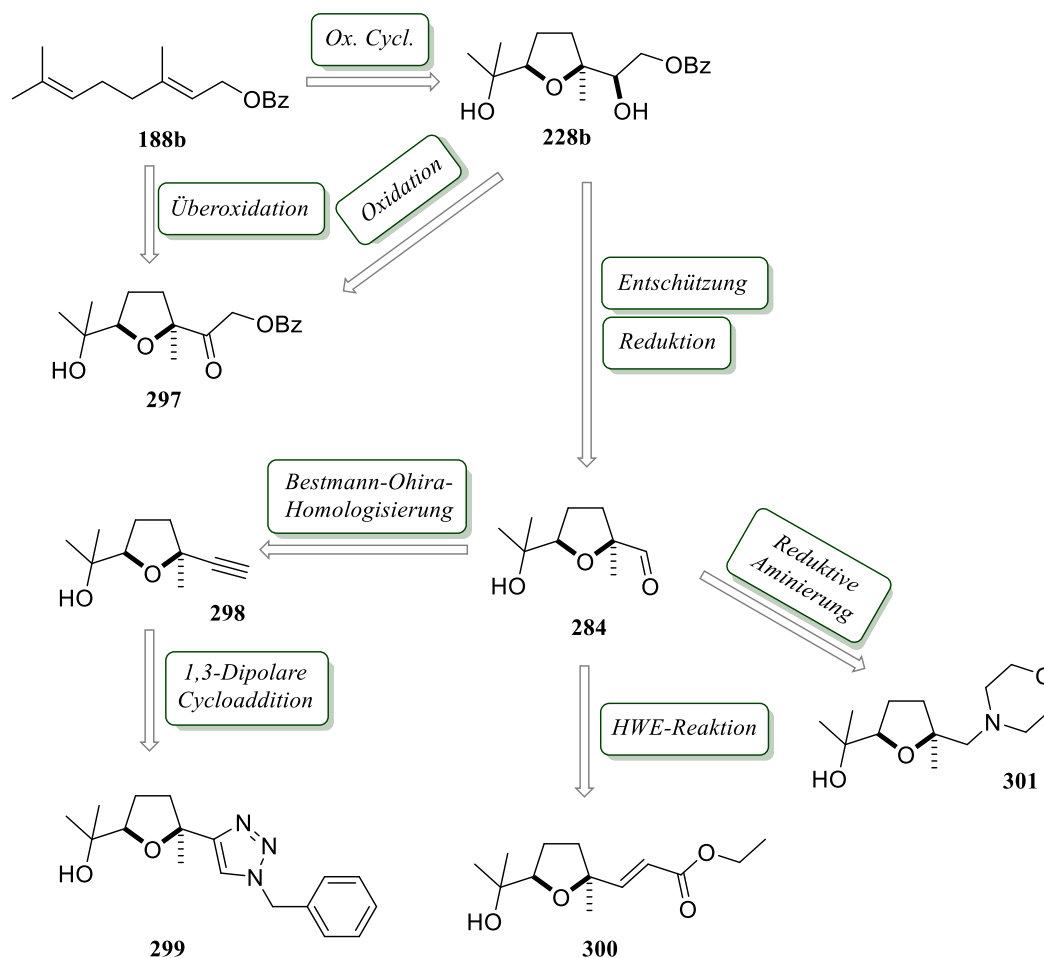


Abb. 56: Ausschnitt des HMBC-Spektrums vom Carbonatgeschützten **293**.

3.2.3.3 Synthesen von β -Hydroxyethern mittels Derivatisierungen ausgehend von Geraniol

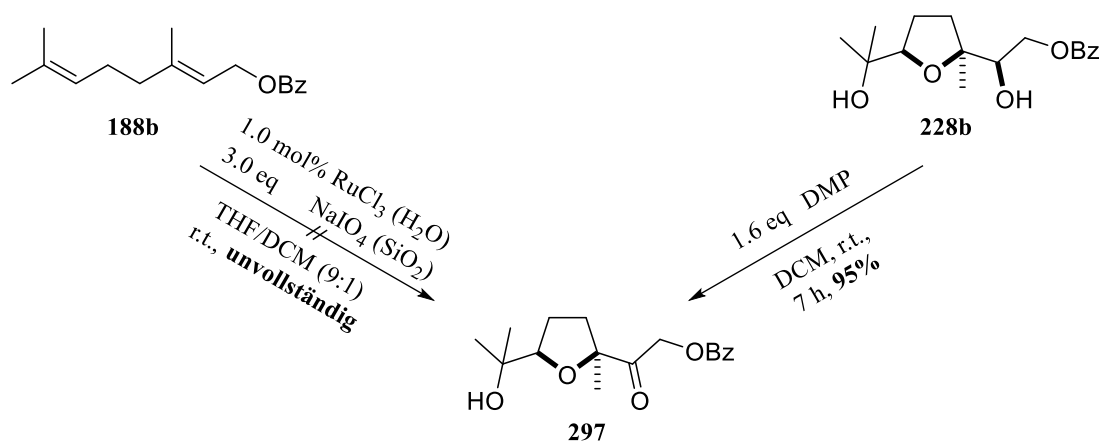
Abgesehen von den beschriebenen Substraten mit diversen Schutzgruppen wurden weitere funktionalisierten Derivate hergestellt, welche in **Schema 134** als Produkte **297–301** der Syntheseroute dargestellt sind.

Zunächst bestand der Plan, mittels gezielter Überoxidation durch lange Reaktionszeiten sowie höheren Temperaturen während der oxidativen Cyclisierung von **188b** das Keton **297** darzustellen. Zwar konnte **297** tatsächlich in signifikanten Mengen während der Reaktion detektiert werden, jedoch blieb die Oxidation vom Alkohol zum Keton unter den gegebenen Bedingungen unvollständig. Demzufolge wurde eine alternative Synthese durch direkte Oxidation^[175] mittels *Dess-Martin*-Periodinan (DMP) durchgeführt, was in 95% Ausbeute des Produkts **297** resultierte.



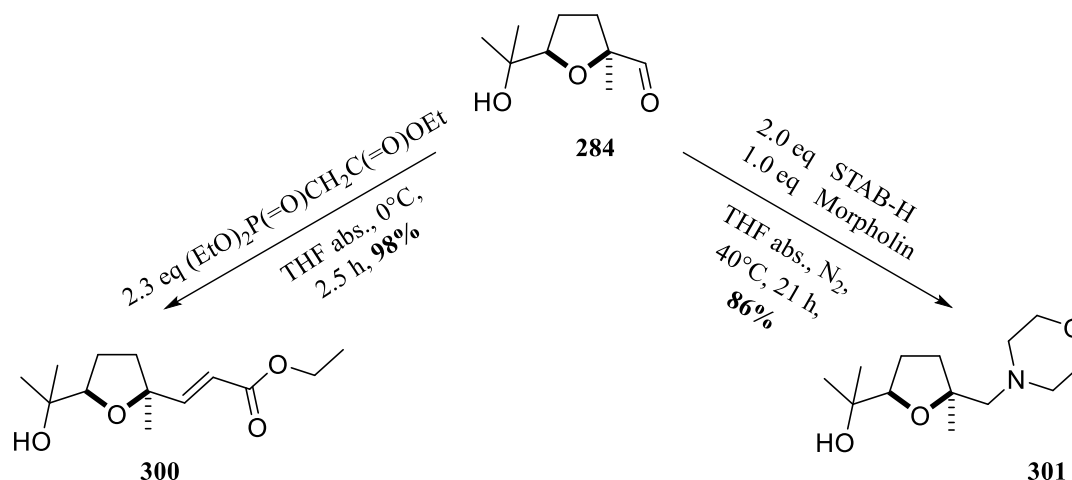
Schema 134: Syntheseroute für die Darstellung von Derivaten von **284** und des benzoylierten Ketons **297**.

Das Substrat **228b** für die Oxidation wurde hierbei entweder bei der Synthese des Testsubstrats **225** (s. **Kapitel 3.2.1.3**) abgezweigt oder mittels optimierter selektiver Benzoylierung (s. **Kapitel 3.1.4.1**) durch 2,2,2-TCAP/NMO in nahezu quantitativer Ausbeute aus dem Triol **228** erhalten.



Schema 135: Zwei Konzepte zur Darstellung des Ketons **297**.

Die Grundlage für die geplante Darstellung der weiteren β -Hydroxyether (**298–301**) bildete Aldehyd **284**.



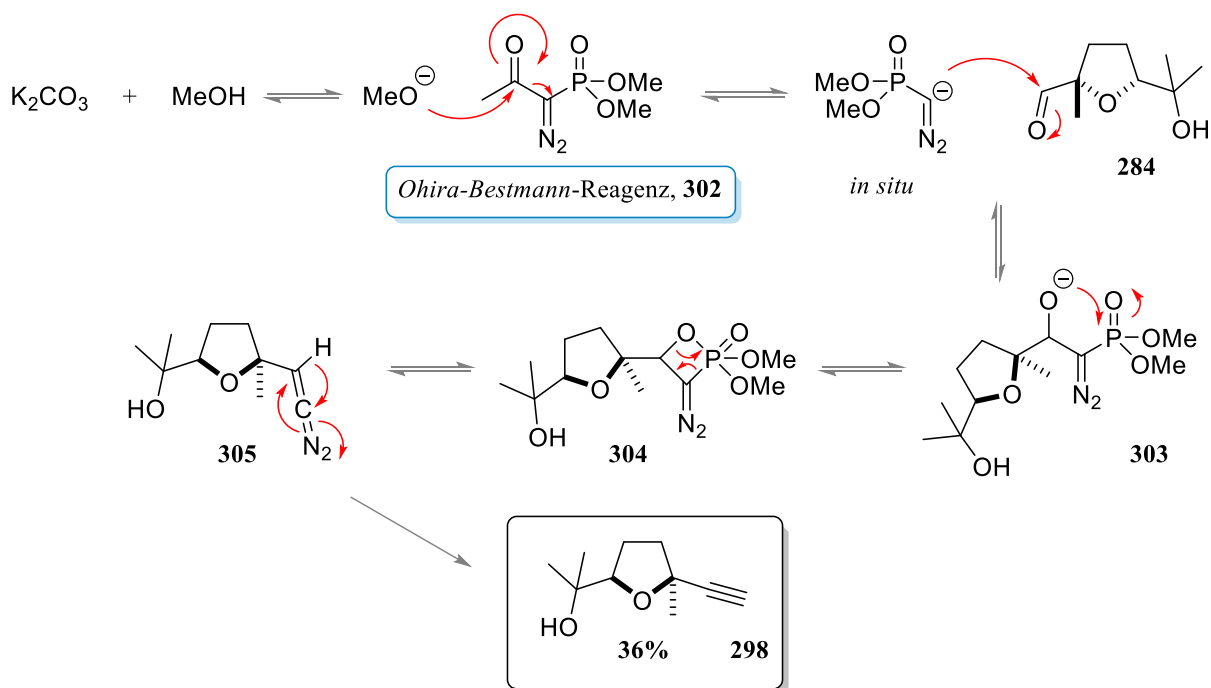
Schema 136: Links: HWE-Reaktion zu **300**; rechts: Reduktive Aminierung zu **301**.

Da normalerweise Doppelbindungen durch Oxone[®] oxidiert bzw. epoxidiert werden können,^[211] sollte mit dem ungesättigten Ester **300** eine Verbindung dieser Art synthetisiert und unter oxidativen Spaltungsbedingungen getestet werden. Interessant ist, dass das entsprechende Lacton unter PCC-Bedingungen nicht erhalten werden konnte.^[164]

Mittels *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion^[225] gelang die Darstellung von **300** in nahezu quantitativer Ausbeute. Das *trans*-Produkt wurde bei der Reaktion laut NMR-spektroskopischen Untersuchungen wie erwartet selektiv gebildet.

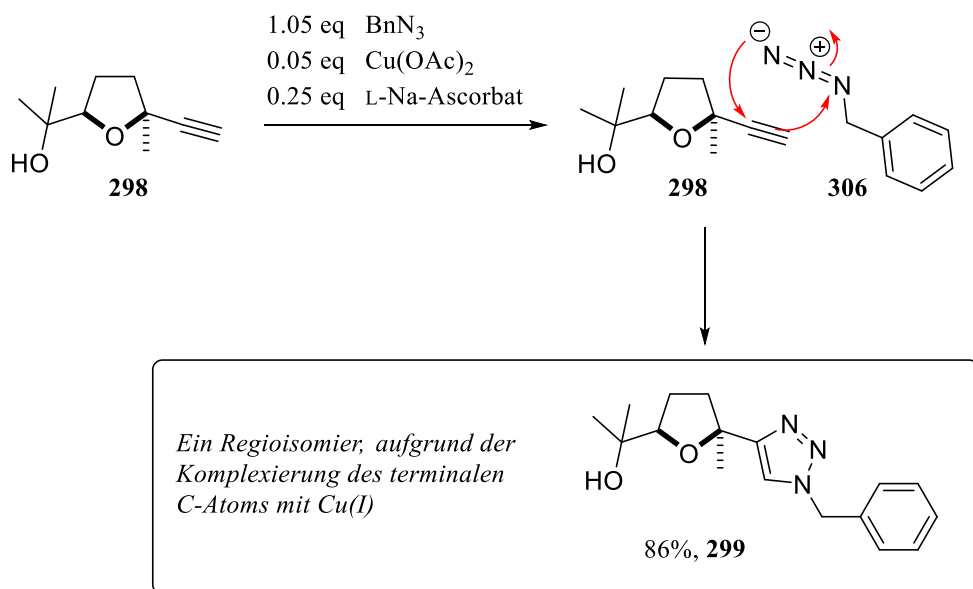
Die reduktive Aminierung von **284** zum Amin **301** gelang mit Morpholin in Kombination mit insgesamt 4.5 eq des Reduktionsmittels Natriumtriacetoxyborhydrid (STAB-H, 49%). In einem weiteren Ansatz wurde die Reaktion mit fabrikneuem STAB-H durchgeführt und führte zu 86% Ausbeute nach 21 h. Die Haltbarkeit von STAB-H scheint somit ein maßgeblicher Faktor bei der Reduktion zu sein.

Das Alkin **298** wurde mittels *Seyferth-Gilbert*-Homologisierung^[226,227] unter Verwendung des *Ohira-Bestmann*-Reagenzes^[228,229] (**302**) erhalten.



Schema 137: Mechanismus der Seyferth-Gilbert-Homologisierung mit Ohira-Bestmann-Modifikation zur Darstellung des THF-Alkins **298**.

Ein Teil des erhaltenen Produkts **298** wurde daraufhin durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition mittels Benzylazid **306** unter Verwendung von L-Natriumascorbat und Kupfer(II)-acetat regioselektiv in das Triazol **299** in 86% Ausbeute überführt.^[230]

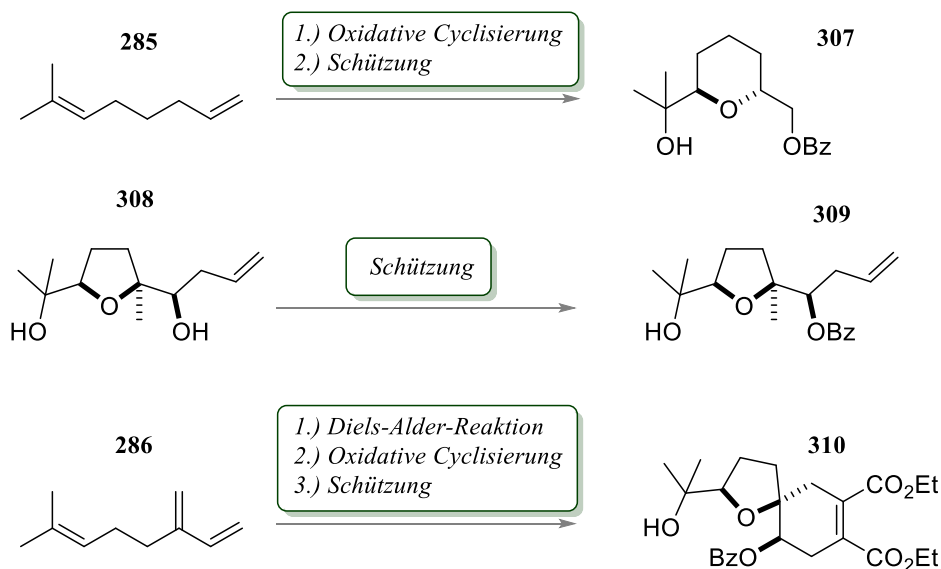


Schema 138: 1,3-Dipolare Cycloaddition des Alkins **298** mit Benzylazid (**306**).

Benzylazid (**306**) wurde dabei zunächst aus der Umsetzung von Benzylbromid mit Natriumazid gewonnen.

3.2.3.4 Synthesen von weiteren β -Hydroxyethern

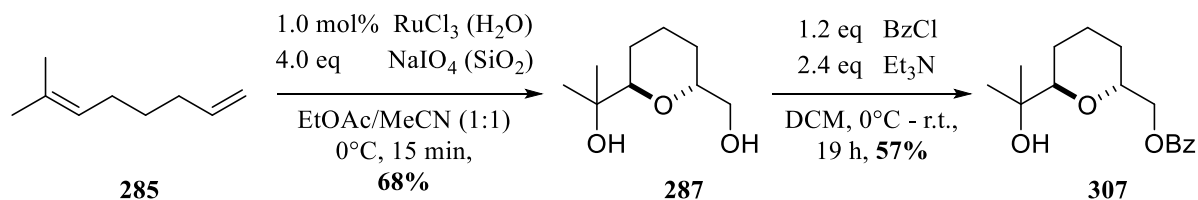
Es wurden drei weitere β -Hydroxyether (**307**, **309**, **310**) mit verschiedenen Strukturmotiven synthetisiert.



Schema 139: Syntheseplan zur Darstellung weiterer β -Hydroxyether.

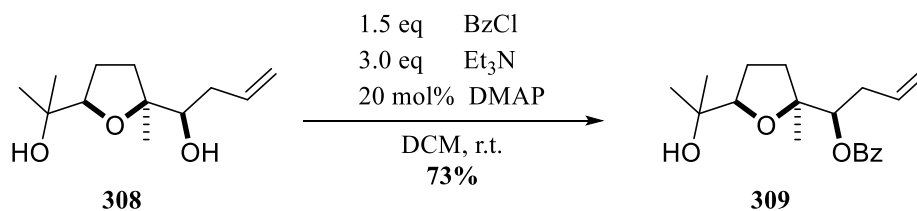
Vor allen Dingen die Darstellung des THP-Derivats **307** war dabei aufgrund der Abkehr vom klassischen THF-Strukturmotiv von Interesse für die Anwendbarkeit der Oxidationsmethode.

Die oxidative Cyclisierung von 7-Methyl-1,6-octadien (**285**) wurde nach einer Synthesevorschrift aus dem AK Stark^[218] in EtOAc/MeCN (1:1) durchgeführt. Bei Zugabe von 1 mol% einer RuCl₃-Lösung (0.01 M) war die Reaktion bereits nach 15 min laut DC-Kontrolle beendet. Aufgrund der Polarität des Produkts und den einhergehenden Schwierigkeiten bei der Säulenchromatographischen Trennung wurde zunächst EtOAc (100%) als Eluent verwendet und graduell auf EtOAc/EtOH (5:1) erhöht. Die Ausbeute von **287** betrug 68%. Die anschließende Benzoylierung mittels BzCl lieferte **307** in 57% Ausbeute.



Schema 140: Darstellung des THP-Derivats **307**.

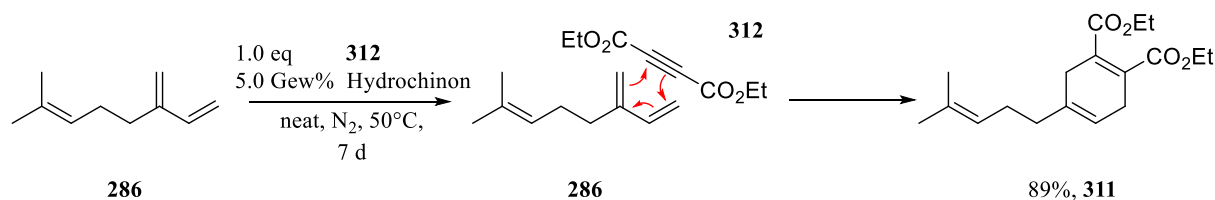
Die bereits vorliegende Verbindung **308**^[164] wurde ebenfalls mittels BzCl unter Standardbedingungen^[2] zum Benzoylester **309** in 73% Ausbeute umgesetzt.



Schema 141: Benzoylschützung zur Darstellung von **309**.

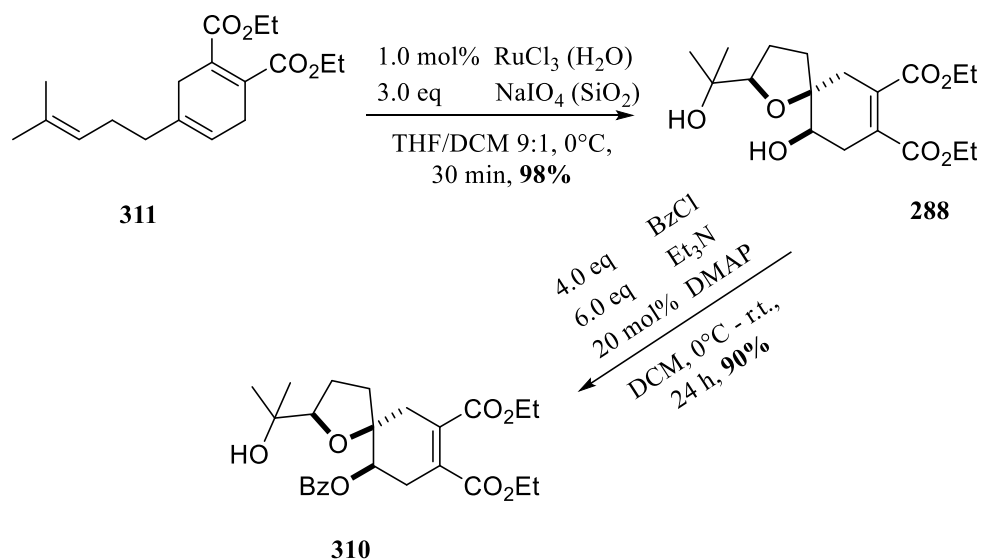
Der von Roth^[224] dargestellte Spirohydroxyether **310** wurde ausgehend von Myrcen (**286**) in einer Gesamtausbeute von 78% im Rahmen dieses Projekts über drei Syntheseschritte reproduziert (**Schema 142** u. **143**).

Im ersten Schritt wurde Verbindung **311** durch eine *Diels-Alder*-Cycloaddition aus Myrcen (**286**) Diethylacetylendicarboxylat (**312**) in 89% Ausbeute generiert.



Schema 142: Reaktion von Myrcen (**286**) zum *Diels-Alder*-Produkt **311**.

Eine im Anschluss durchgeführte oxidative Cyclisierung mittels 1.0 mol% RuCl₃ und 3.0 eq NaIO₄ lieferte nahezu quantitativ die Spiroverbindung **288**.

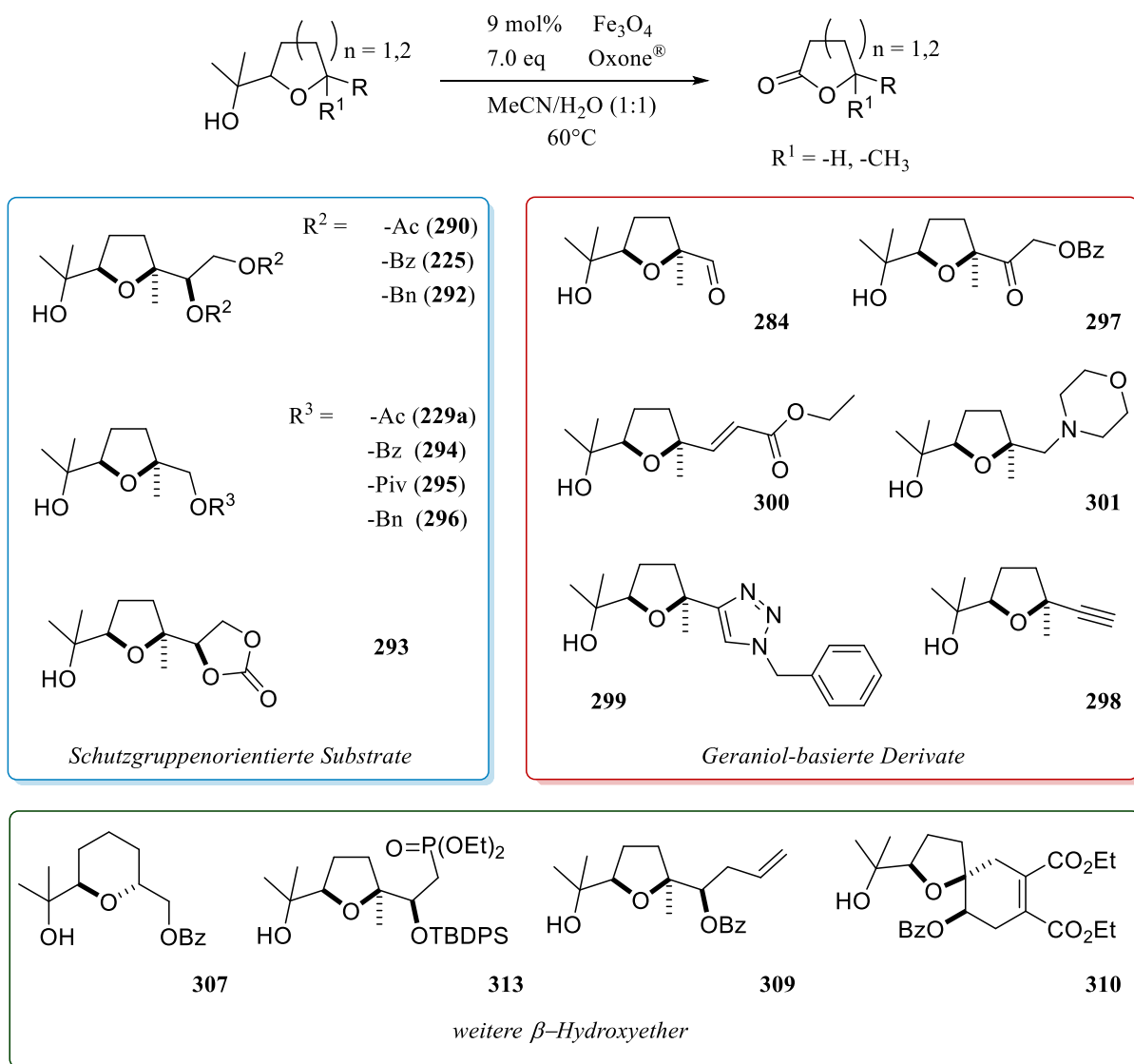


Schema 143: Darstellung der Spirohydroxyethers **310** mittels oxidativer Cyclisierung und Schützung.

Der sterisch abgeschirmte sekundäre Alkohol in **288** konnte dann unter Einsatz von 20 mol% DMAP (**33**) und 4.0 eq BzCl verestert werden und lieferte 90% des gewünschten Benzoats **310**.

3.2.4 Synthesen von Lactonen durch metallinduzierte oxidative Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern

Mit den synthetisierten cyclischen β -Hydroxyethern, welche als Übersicht in **Schema 144** dargestellt sind, wurden die oxidativen Spaltungsreaktionen unter den hierfür optimierten Reaktionsbedingungen zur Herstellung von Lactonen mittels $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Co}_3\text{O}_4$ und Oxone[®] durchgeführt.



Schema 144: Substratspektrum im Rahmen der optimierten oxidativen C-C-Spaltung.

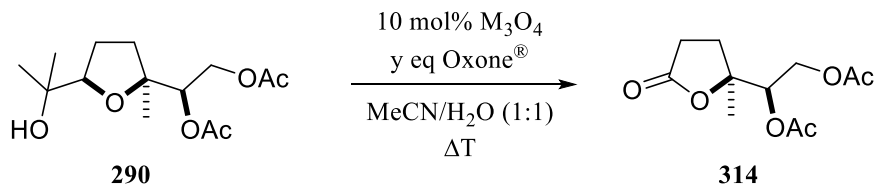
Die Reaktionen zur Ausbeutebestimmung wurden hierbei ausschließlich in Reagenzgläsern mit Druckausgleich im Ölbad durchgeführt, während qualitative Experimente zur Optimierung im ThermoMixer® der Firma Eppendorf abgelaufen sind.

3.2.4.1 Oxidative Spaltungen von Schutzgruppenfokussierten Hydroxyethern und Funktionsgruppentoleranz

In früheren Tests^[168] konnte das Lacton **314** bereits in 45% Ausbeute unter Einsatz von $\text{Co}_3\text{O}_4/\text{Oxone}^\text{®}$ erhalten werden, weshalb zunächst versucht wurde, diese Ergebnisse im Rahmen

dieser Arbeit zu reproduzieren. Eine Anwendung auf das Syntheseprotokoll mit Fe₃O₄/Oxone[®] war der weiterführende Plan.

Tab. 31: Optimierungen der oxidativen C-C-Spaltung von **314**.



Nr.	Initiator	Ox. [eq]	Temp. [°C]	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]	Ausbeute [%]
1	Co ₃ O ₄	12.0	r.t.	ja	24	45 ^[168]
2	Fe ₃ O ₄	2.0	60	ja	24	Zersetzung
3	Fe ₃ O ₄	4.0	60	ja	24	Zersetzung
4	Fe ₃ O ₄	6.0	60	ja	24	Zersetzung
5	Fe ₃ O ₄	7.0	60	ja	24	Zersetzung
6	Fe ₃ O ₄	7.0	0	kein Umsatz	-	-
7	Fe ₃ O ₄	7.0	40	nein	-	-
8	Co ₃ O ₄	6.0	r.t.	nein	-	Zersetzung
9	Co ₃ O ₄	6.0	40.	ja	20	n.b. (z.T. Zersetzung)
10	Co ₃ O ₄	6.0	40	ja	18.5	18

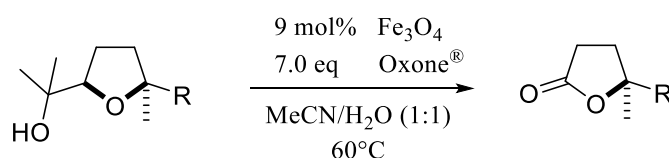
Alle Experimente wurden in einem ThermoMixer[®] der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.25 mmol **290**, 1.5 mL Lösungsmittel. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE/EE 2:1).

Da bereits bekannt war, dass Acetatfunktionen unter den Reaktionsbedingungen leichter hydrolysierbar sind als Benzoatschutzgruppen,^[168] wurden zunächst verschiedene Mengen Oxone[®] in Gegenwart von 10 mol% Fe₃O₄ getestet. Nach 1 h wurde per Dünnschichtchromatographie lediglich bei 7.0 eq Oxone[®] in Spuren ein Umsatz von **290** nachgewiesen. Bei den Experimenten mit 6.0 bzw. 4.0 eq Oxone[®] folgte der nachweisbare Start der Reaktion nach 3 h. Nach 5 h konnte bereits die Entstehung von oxidativen Zerfallsprodukten bei allen Experimenten nachgewiesen werden, während der Umsatz noch nicht vollständig abgeschlossen war. Nach insgesamt 24 h konnte keinerlei Produkt mehr nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass eine Nebenreaktion auch am Lacton stattzufinden scheint, legt die Vermutung nahe, dass die Acetylgruppen unter den sauren

Bedingungen der Reaktion abgespalten und das dabei entstehende Diol oxidativ angegriffen werden könnte.

Eine Wiederholung der Reaktion mit Co_3O_4 lieferte nach 18.5 h das acetylierte Lacton **314** in 18% Ausbeute. Die weitaus geringe Ausbeute ist vermutlich auf die höhere Reaktivität von $\text{Co}^{2+/3+}$ als Initiator zurückzuführen, was ebenfalls zu einem schnelleren oxidativen Zerfall des Startmaterials **290** führen könnte. Als Begründung kann hier das wesentlich höhere Redox-Standardpotential von $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{2+}$ ($E^\circ = +1.808 \text{ V}$) im Vergleich zu $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ ($E^\circ = +0.771 \text{ V}$) angegeben werden.^[231] Geringere Temperaturen (r.t.) verlängern die Reaktionszeit, erhöhen jedoch nicht die Ausbeute des Produkts.

Tab. 32: Lactone, die mittels oxidativer Spaltung durch Oxone[®] dargestellt wurden. (Teil I)



Nr.	Substrat	Verb.	t [h]	Produkt	Verb.	Ausbeute [%]
1		290	24		314	45 ^[a]
2		225	19		165	77
3		292	3		315	7 ^[b] /4 ^[c]
4		229a	10		316	27
5		294	16		164	83
6		296	28		317	-

Nr.	Substrat	Verb.	t [h]	Produkt	Verb.	Ausbeute [%]
7		295	24		318	69
8		293	17		319	62

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.250 mmol Substrat, 0.0225 mmol Fe_3O_4 , 1.75 mmol Oxone[®], 4 mL MeCN/H₂O (1:1). [a] 0.1 eq Co_3O_4 ^[168]; [b] 4.0 eq Oxone[®]^[232]; [c] 8.0 eq Oxone[®]^[232].

Der monoacetylierte Hydroxyether **229a** war bereits nach 5 h vollständig sowohl mit Fe_3O_4 als auch Co_3O_4 als Initiator umgesetzt. Es konnten im Falle von Fe_3O_4 27% des Lactons **316** isoliert werden. Nach Detektion via Dünnschichtchromatographie wird davon ausgegangen, dass sich durch Hydrolyse der Acetatgruppe das freie Diol **229** zurückgebildet hat. Dies wurde durch Vergleich des R_f -Werts (0.20 in PE:EE 2:1) zwischen der Reaktionslösung und einer Referenzprobe bestätigt.

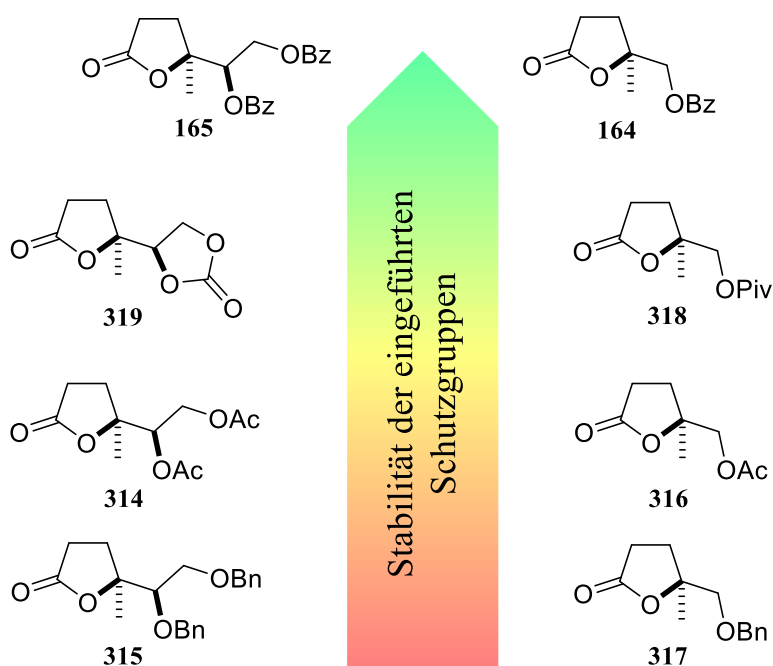


Abb. 57: Tendenz der Stabilität der Ester-, Ether und Carbonatschutzgruppen bei der oxidativen Spaltung.

Das Pivaloat **295** erscheint unter den Reaktionsbedingungen stabiler zu sein und wurde mit 69% Ausbeute des Lactons **318** umgesetzt, wohingegen das Monobenzoat **294** sogar mit einer sehr guten Ausbeute von 83% in das korrespondierende Lacton **164** oxidiert werden konnte.

Diese Ergebnisse entsprechen in etwa den Erwartungen bezüglich der Stabilität von Esterfunktionen unter sauren bzw. oxidativen Bedingungen, welche in **Kapitel 1.1.1.3** bereits beschrieben wurden.

Die Umsetzung von **293** in das Lacton **319** war ebenfalls mit 62% Ausbeute erfolgreich und kann als Indiz dafür betrachtet werden, dass säurestabile Carbonate eine geeignete Schutzgruppe für die C-C-Spaltung darstellen (s. **Abb. 57**).

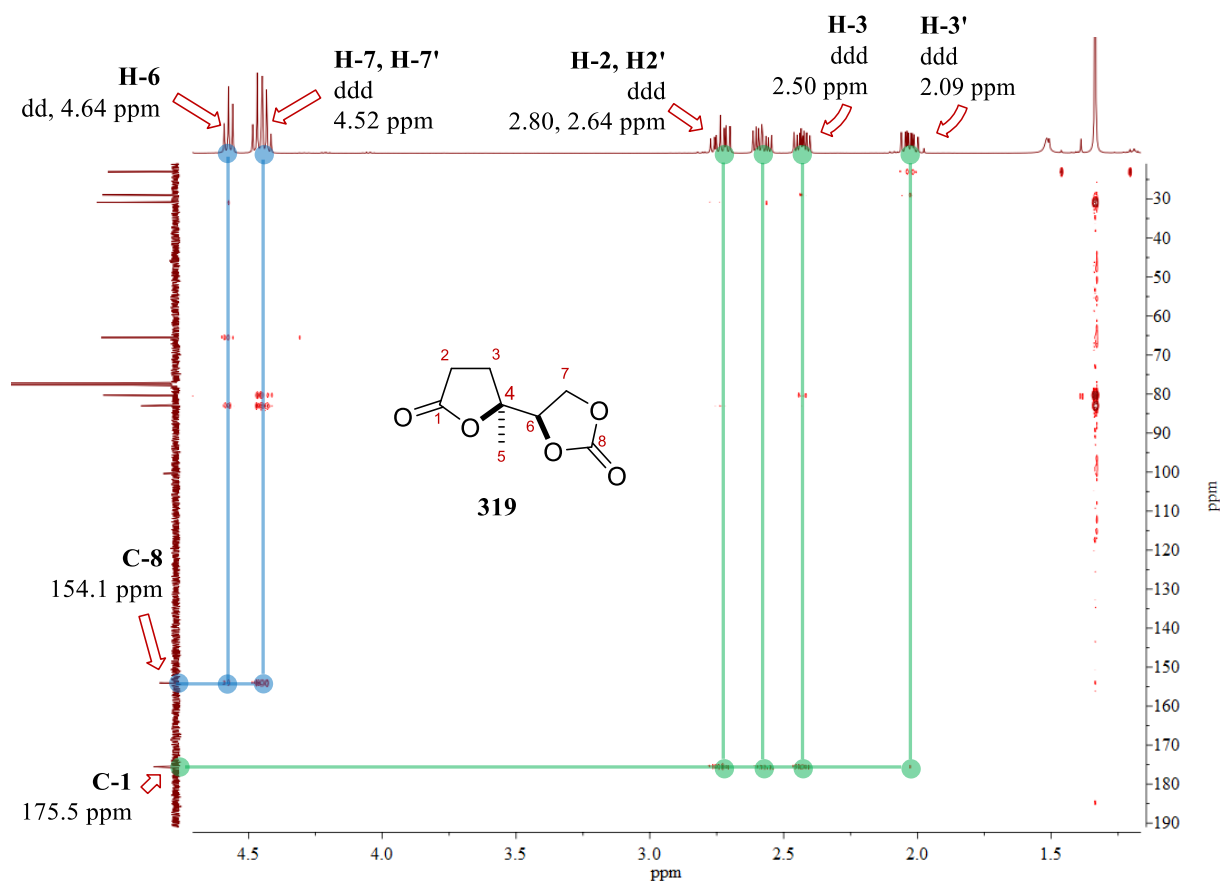


Abb. 58: Ausschnitt vom HMBC-Spektrum des Carbonat-geschützten Lacton **319**.

Bei den beiden eingesetzten Ethern **315** und **317** wird die Limitierung der Methode auf bestimmte Schutzgruppen anhand der Reaktionskontrollen deutlich. Für Fe_3O_4 und Co_3O_4 stellte sich direkt nach Reaktionsbeginn ein Umsatz bei parallel ablaufendem Zerfall des Startmaterials ein. Das Produkt **315**, welches sich im frühen Verlauf der Reaktion in Spuren bildete und später nach Isolation und Charakterisierung mittels ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestätigt wurde, war nach 24 h bereits vollständig zerfallen.

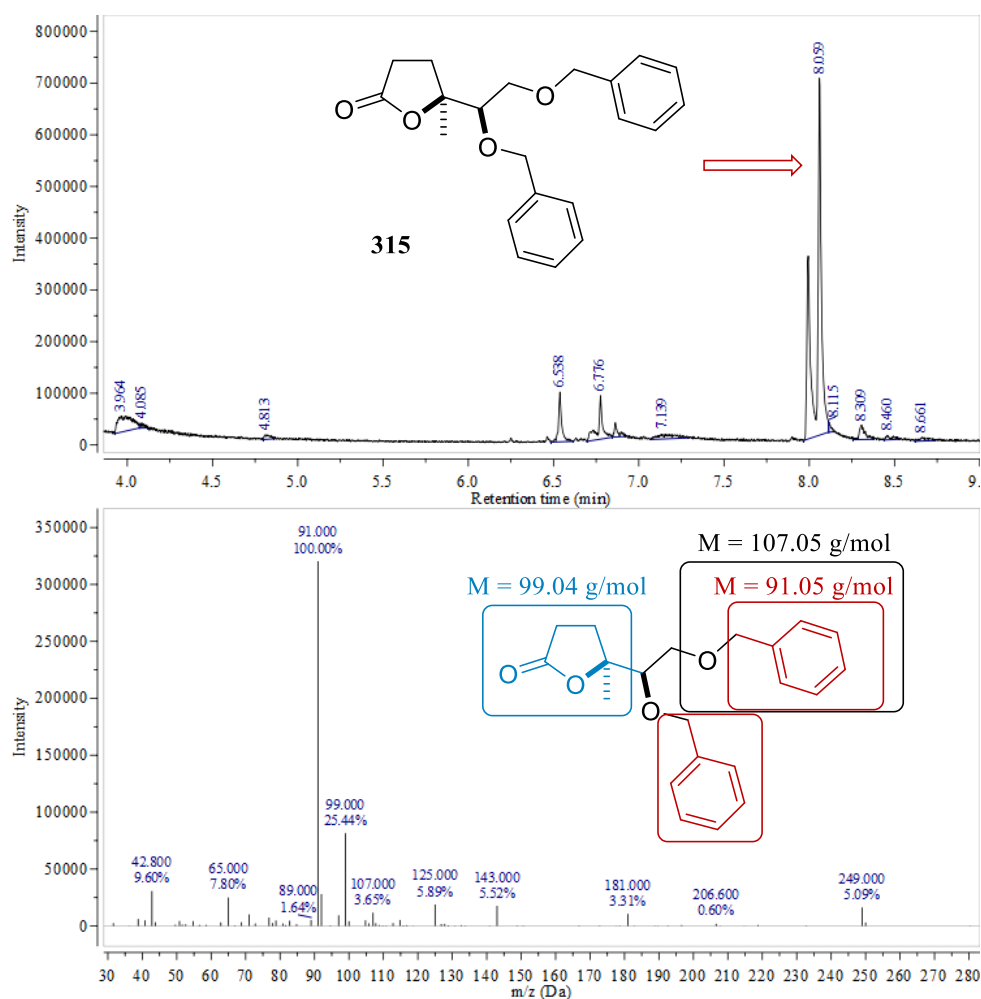
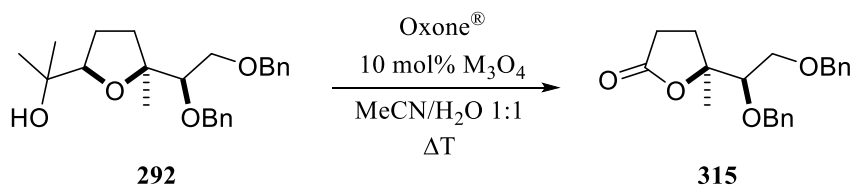


Abb. 59: Aufgenommenes Roh-GC-MS-Spektrum bei der Darstellung vom zweifach benzylierten **315**. Die Aufnahme des Spektrums erfolgte durch Entnahme von 100 μ L Reaktionslösung nach 72 h und anschließender Filtration über Na_2SO_4 und SiO_2 . Ansatzgröße: 0.50 mmol **292**, 10 mol% Co_3O_4 , 4.0 eq Oxone[®], 40°C.

Sowohl die Oxone[®]-Mengen als auch die Temperaturen wurden in zwei weiteren Ansätzen reduziert, um eine kontrolliertere Entstehung des Produkts **315** zu ermöglichen. Eine Reaktionskontrolle des Co_3O_4 -Experiments (s. **Tab. 33** Eintrag 3 und **Abb. 59**) durch GC-MS-Spektrometrie konnte jedoch selbst nach 72 h keinen vollständigen Umsatz bestätigen. Allerdings konnte das Produkt **315** anhand des Aufspaltungsmusters des Massenpeaks bei $t = 8.10$ min sowie das Edukt **292** bei $t = 7.99$ min bestätigt werden.

Tab. 33: Oxidative Spaltung des zweifach benzylierten β -Hydroxyethers **292**.



Nr.	Initiator	Ox. [eq]	Temp. [°C]	vollständiger Umsatz	vollständig nach t [h]	Ausbeute [%]
1 ^[a]	Fe ₃ O ₄	12.0	60	ja	2	Zersetzung
2 ^[a]	Co ₃ O ₄	12.0	60	ja	2	Zersetzung
3 ^[b]	Co ₃ O ₄	4.0	60	ja	3	7
4 ^[b]	Co ₃ O ₄	8.0	60	ja	3	4
5 ^[a]	Fe ₃ O ₄	4.0	40	nein	-	sign. Umsatz ^[c]
6 ^[a]	Co ₃ O ₄	4.0	40	nein	-	sign. Umsatz ^[c]

[a] Rkt im ThermoMixer der Firma Eppendorf; Ansatzgröße: 0.05 mmol **292**; [b] Rkt. im Reagenzglas; Ansatzgröße: 0.05 mmol **292**; [c] Qualitative Bestimmung des Produkts **315** via GC-MS. Alle Experimente wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit im Arbeitskreis Stark durchgeführt.^[232]

Die Isolation des Produkts (s. **Tab. 33**, Eintrag 3) lieferte nach vollständigem Umsatz lediglich eine Ausbeute von 7%.

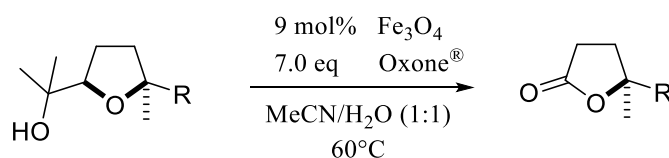
Benzylether können bereits unter relativ milden Bedingungen radikalisch mittels Triarylaminen^[233] oder durch den Einsatz von Ozon^[234] gespalten werden. Es ist somit denkbar, dass auch Oxone[®] in diesem Fall sowohl für die Entschützung des Substrats als auch zu dessen oxidativem Zerfall führt. Tests mit dem Monobenzylether **296** resultierten in vergleichbaren Erkenntnissen, wobei hier jedoch weder eine Detektion noch eine Isolation des gewünschten Lactons **317** in Spuren möglich war.

3.2.4.2 Weitere derivatisierte Hydroxyether und Grenzen der Anwendbarkeit

Da Alkene in Anwesenheit von Oxone[®] instabil sind und vornehmlich zu Epoxiden oxidiert werden können,^[260] wurden drei Verbindungen unter oxidativen Bedingungen getestet, die eine terminale (**309**) und eine *endo*-cyclische (**310**) Doppelbindung tragen. Zudem wurde mit **300** auch ein ungesättigter Carbonsäureester verwendet.

Das terminale Alken **309** wurde sowohl mit 10 mol% Fe_3O_4 als auch mit Co_3O_4 unter Standardbedingungen getestet. Nach 3 h konnte zwar ein vollständiger Umsatz des Substrats **309**, jedoch nicht die Bildung des Lactons **320** detektiert werden. Bei einer Analyse per GC-MS-Spektrometrie konnte die Bildung des Epoxids in der Reaktionslösung nicht festgestellt werden, weshalb angenommen wird, dass das Substrat oxidativ zerfallen ist.

Tab. 34: Lactone, die mittels oxidativer Spaltung durch Oxone[®] dargestellt wurden. (Teil II)



Nr.	Substrat	Ver.	t [h]	Produkt	Ver.	Ausbeute [%]
1		284	0.5		321	-
2		297	2		322	27/29 ^[a]
3		300	48/4.5 ^[a]		171	31/41 ^[a]
4		301	1		323	[c]
5		298	24		170	-
6		299	26		324	-

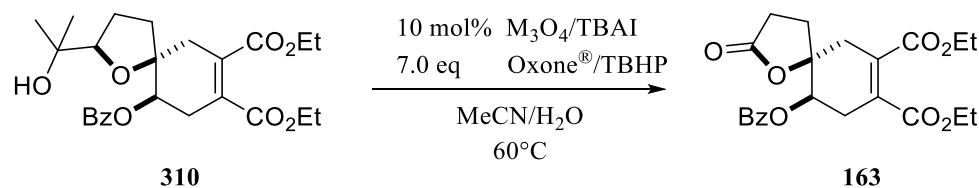
Nr.	Substrat	Ver.	t [h]	Produkt	Ver.	Ausbeute [%]
7		313	1		325	-
8		309	3		320	-
9		310	22/6 ^[a]		163	62/56 ^[a]

Alle Experimente wurden in Reagenzgläsern durchgeführt. Ansatzgröße: 0.250 mmol Substrat, 0.0225 mmol Fe₃O₄, 1.75 mmol Oxone[®], 4 mL MeCN/H₂O (1:1). [a] 0.1 eq Co₃O₄^[168]; [c] Detektion via GC-MS-Analyse (M = 199 g/mol).

Die durch Konjugation stabilisierte, elektronenarme Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters **300** war unter den Reaktionsbedingungen ausreichend inaktiv, so dass 31% (Fe₃O₄, **Tab. 34**, Eintrag 3) bzw. 41% (Co₃O₄, Eintrag 3^[a]) des Lactons **171** generiert werden konnten.

Eine höhere Ausbeute konnte noch bei der Lactonisierung der Spiroverbindung **310** festgestellt werden. Zunächst wurden Fe₃O₄, Co₃O₄ und TBHP qualitativ in Verbindung mit Oxone[®] bzw. TBAI getestet.

Tab. 35: Oxidative Spaltung von Substrat **310** mittels Oxone[®] und TBHP.



Nr.	Initiator	Ox.	Lösungsmittel	vollständiger Umsatz nach 24 h	vollständig nach t [h]
1	Fe ₃ O ₄	Oxone [®]	MeCN/H ₂ O (1:1)	nein	-
2	Co ₃ O ₄	Oxone [®]	MeCN/H ₂ O (1:1)	ja	17
3	TBAI	TBHP	MeCN/H ₂ O (3:1)	kein Umsatz	-

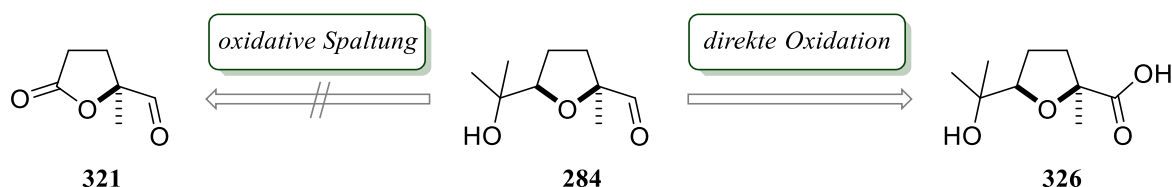
Alle Experimente wurden in einem ThermoMixer[®] der Firma Eppendorf durchgeführt. Ansatzgröße: 0.25 mmol **310**, 1.5 mL Lösungsmittel. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (PE/EE 2:1).

Nach 17 h war die Cobalt-induzierte Reaktion abgeschlossen, während der Ansatz mit Fe_3O_4 etwa zur Hälfte vollständig war. Kein Umsatz des Edukts war bei dem Experiment mit TBHP zu erkennen.

Zwei Versuche zur quantitativen Bestimmung des Lactons **163** ergaben für Co_3O_4 56% und für Fe_3O_4 62% Ausbeute. Da die *endo*-cyclische Doppelbindung scheinbar durch die elektronenziehenden Substituenten ($-\text{CO}_2\text{Et}$), sowie eine sterische Abschirmung stabilisiert werden könnte, lässt sich vermuten, dass der Grad des oxidativen Zerfalls von Alkenen durch radikalisch aktiviertes Oxone[®] von der strukturellen und elektronischen Peripherie dieser abhängig ist.

Mit Verbindung **297** wurde zudem die Stabilität eines Ketons unter Oxone[®]-Bedingungen getestet.^[236] Da in beiden Fällen (s. **Tab. 34**, Eintrag 2) vollständiger Umsatz und Ausbeuten von 27% bzw. 29% erreicht wurden, lässt sich feststellen, dass eine oxidative Spaltung in Gegenwart von Ketonen zwar möglich ist, aber auch in diesen Fällen zu einem erheblichen Anteil von Zerfallsprodukten führt.

Im Gegenzug hierzu führte eine analoge Reaktion mit dem Aldehyd **284** nicht zum gewünschten Lacton, sondern ergab einen vollständigen Abbau zu diversen, nicht isolierbaren Nebenprodukten. Ob die korrespondierende Carbonsäure **326** im Verlauf der Reaktion gebildet wurde, konnte jedoch weder mit NMR-Spektroskopischer Analyse noch dem Anfärben der Reaktionslösung mittels Bromkresolgrün nachgewiesen werden.



Schema 145: Theoretisch mögliche oxidative Spaltung am Aldehyd **284** und direkte Oxidation zur Carbonsäure **326** als Konkurrenzreaktion.

Beim tertiären Amin **301** (s. **Tab. 34**, Eintrag 4) wurde für Fe_3O_4 und Co_3O_4 bereits nach 2 h ein vollständiger Umsatz detektiert. Die GC-MS-Spektren von beiden Ansätzen zeigten jeweils einen Molekülpeak mit einer Retentionszeit von $t = 3.91$ min und einer Masse von $M = 199$ g/mol, der auch vom Aufspaltungsmuster dem Lacton **323** zugeordnet werden konnte. Eine Isolation des Produkts in Folge eines weiteren Ansatzes war jedoch aufgrund der Instabilität bei der säulenchromatographischen Reinigung nicht erfolgreich und muss im Rahmen der Quantifizierung des Produkts nachgeholt werden.

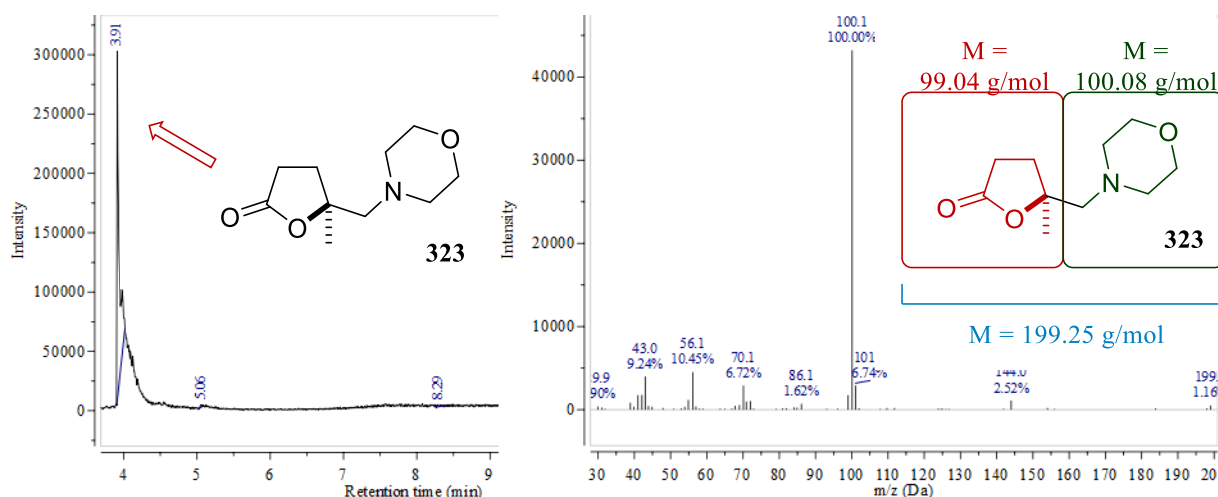
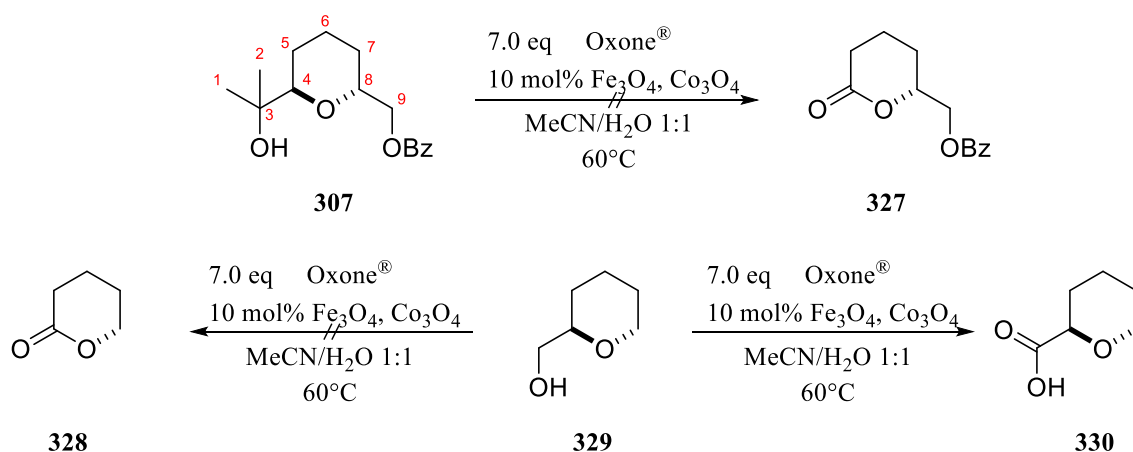


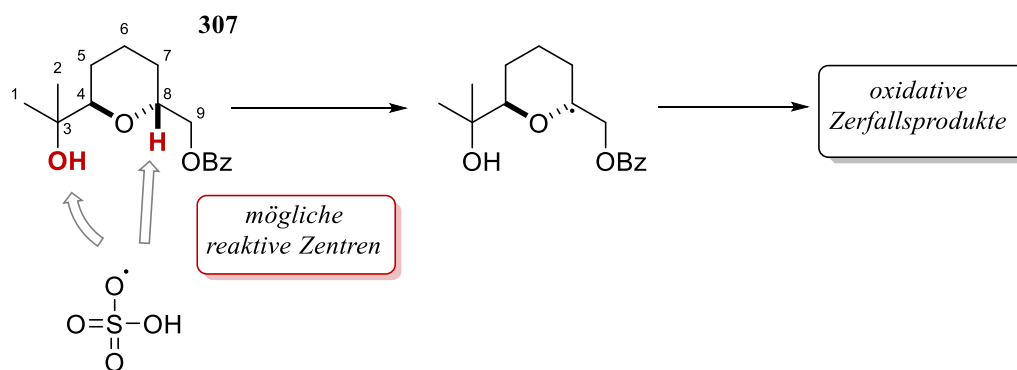
Abb. 60: Aufgenommenes Roh-GC-MS-Spektrum bei der Darstellung vom Morpholinlacton **323**. Die Aufnahme des Spektrums erfolgte durch Entnahme von 100 μ L Reaktionslösung nach 2 h und anschließender Filtration über Na_2SO_4 und SiO_2 .

Dass die Methode auf die Verwendung von C-7-methylierten, tertiären β -Hydroxyethern beschränkt bleibt, machen zwei Experimente an den THP-Derivaten **307** und **329** deutlich.



Schema 146: Oben: nicht erfolgreiche oxidative Spaltung zum δ -Lacton **327**. Unten: nicht erfolgreiche Spaltung zu δ -Lacton **328** und vermutete tatsächliche direkte Oxidation zur Carbonsäure **330**.

Die Reaktion mit beiden verwendeten Initiatoren (s. **Schema 146**) zeigte nach 1 h noch keinerlei Umsatz. Im 15-min-Intervall durchgeführte Reaktionskontrollen per DC zeigten einen graduellen Abbau des Substrats **307** zu polaren Zerfallsprodukten. Bei dem THP-Hydroxyether **307** ist die in den bisherigen Substraten am Ring substituierte Methylgruppe in C-8-Position durch ein Proton substituiert. Dieses könnte durch das radikalisch aktivierte Oxone[®] leichter homolytisch spaltbar sein, wobei ein THP-Radikal entstünde, welches eine Reihe von unerwünschten Nebenreaktionen eingehen könnte (s. **Schema 147**).



Schema 147: Mögliche Reaktionsweg zu oxidativen Spaltungsprodukten, im Falle der Anwesenheit eines Protons in C-8-Position.

Auch primäre β -Hydroxyether scheinen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht für die oxidative Spaltung geeignet zu sein, da vermutlich die direkte Oxidation zur Carbonsäure **330** konkurrierend stattfindet. Ein Indiz für die Entstehung der Säure lieferte eine Analyse per Dünnschichtchromatographie und Färbung durch Bromkresolgrün.

Alkine, Triazole und silylierte Phosphonate (s. **Tab. 34**, Einträge 5-7) scheinen unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht zu den Lactonen zu führen und resultierten im vollständigen Zerfall der Startmaterialien.

Der Nutzung der ökologisch nachhaltigen Reagenzien Fe_3O_4 und Oxone[®] in der angewandten Methode und einigen sehr interessanten Ergebnissen steht somit eine Einschränkung auf bestimmte Funktionsgruppen sowie Strukturmerkmale gegenüber.

4. Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

Die Themen dieser Arbeit sind zwei separat zu betrachtende Teilprojekte gewesen. Im ersten Projekt stand die NMO-vermittelte Acylierung von Polyhydroxyverbindungen durch Trichlormethylketone (TCMK) im Fokus, welche basierend auf den Forschungen von A. J. K. Roth^[166] und B. Biermann^[167] optimiert und modifiziert, sowie auf komplexere Substrate angewendet wurde.

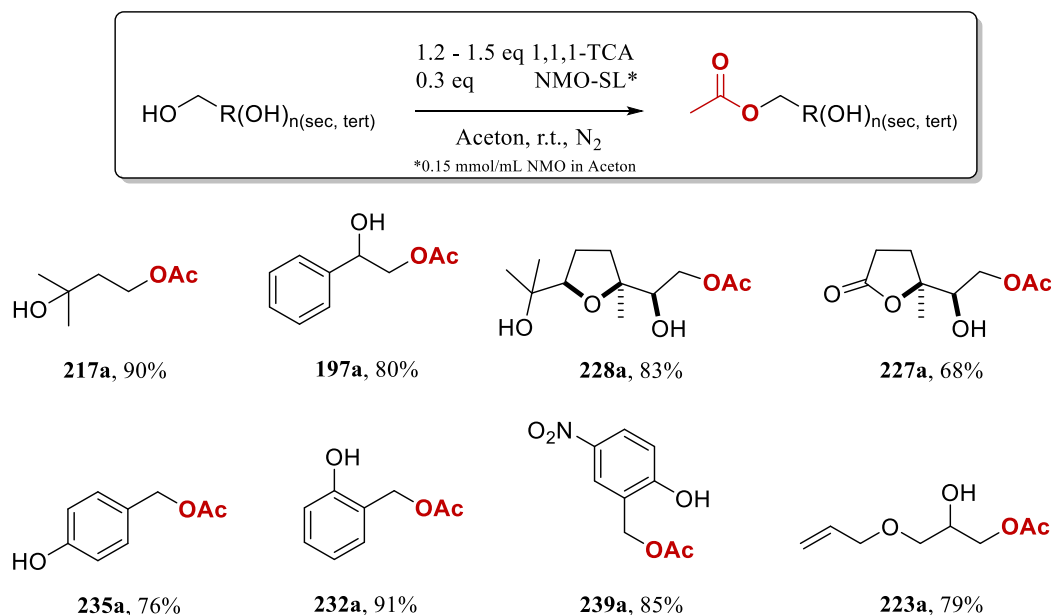
Das zweite Projekt umfasste die Optimierung und Etablierung einer Metalloxid-initiierten oxidativen Spaltung von cyclischen, tertiären β -Hydroxyethern mittels Oxone[®].

4.1.1 NMO-vermittelte Acylierung von Polyhydroxyverbindungen

Die Ergebnisse aus der Masterarbeit von Biermann^[167] wurden zum Anlass genommen, die regioselektive Acetylierung von Polyolen mit dem kombinatorischen Einsatz von NMO und 1,1,1-Trichloraceton genauer zu betrachten und weiter zu optimieren.

Da es sich bei *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid um ein mildes, nicht toxisches sowie kostengünstiges Oxidationsmittel handelt, wurden Optimierungen zur Entwicklung einer katalytischen Modifikation durchgeführt, um die Nachhaltigkeit der Reaktion weiter zu erhöhen. Hierzu wurden die idealen Rahmenbedingungen des Reaktionsprotokolls durch ein ausgedehntes Lösungsmittel-, NMO/TCA-Äquivalenten- und Konzentrationsscreening ermittelt. Bezüglich optimaler Reaktionsgeschwindigkeiten haben sich aprotisch polare Lösungsmittel wie Aceton und Acetonitril aufgrund von solvatisierenden Wechselwirkungen mit NMO als effizienteste Wahl herausgestellt. Zudem wurden NMO-Lösungen (in absolutem Aceton und Acetonitril) verwendet, welche zusätzlich durch Molsieb getrocknet wurden.

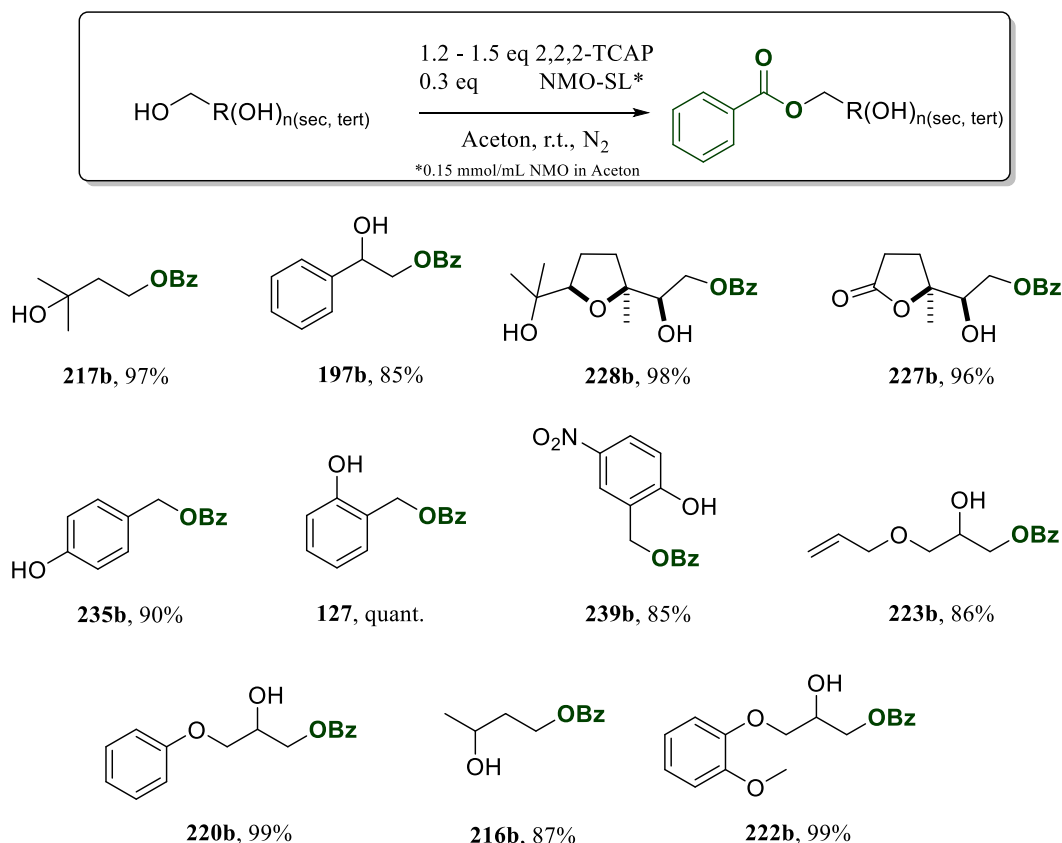
Die optimierten Reaktionsbedingungen für die katalytische Acetylierung von Alkoholen konnten auf einige gemäßigt polare Substrate in teils ausgezeichneten Ausbeuten angewendet werden, von denen ausgewählte Ergebnisse in **Schema 148** gezeigt sind.



Schema 148: NMO-vermittelte Acetylierung von Diolen und Triolen. *Oben:* Optimale Reaktionsbedingungen; *unten:* ausgewählte Produkte.

Mit den Erkenntnissen aus der katalytischen Acetylierung wurde in analoger Weise eine Möglichkeit für die regioselektive Darstellung von primären Benzoaten aus Polyolen gesucht. Dazu wurde zunächst das benötigte Acylierungsreagenz 2,2,2-Trichloacetophenon mittels Reaktion von Acetophenon mit Symclosen dargestellt. Die Optimierung der Reaktionsparameter führte zu den Reaktionsbedingungen für die Benzoylierung (s. **Schema 149**) die in analoger Weise zur Acetylierung an verschiedenen funktionalisierten Substraten fast durchgehend in guten Ausbeuten durchgeführt wurde.

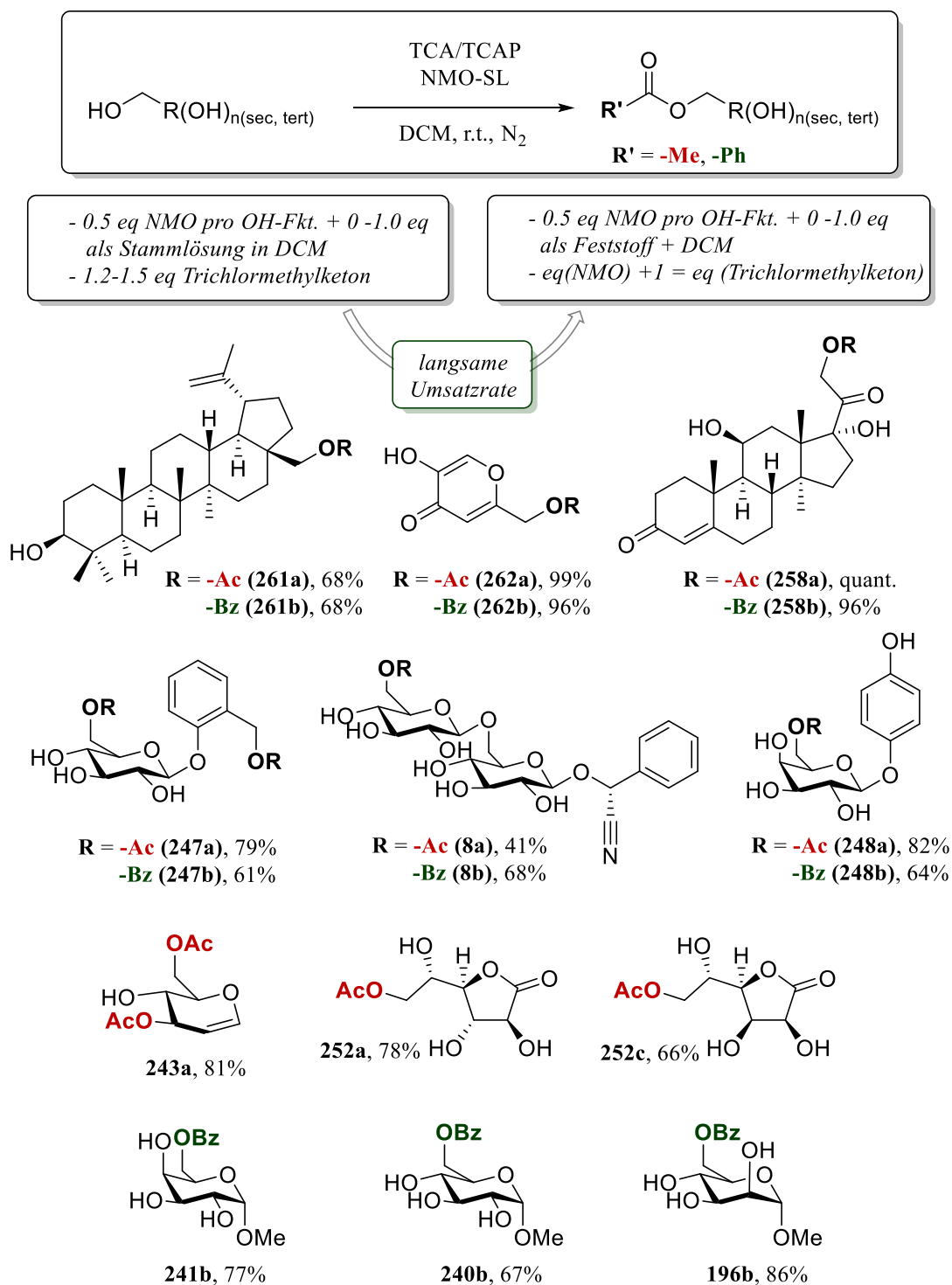
Es fiel auf, dass die Umsatzraten bei den Benzoylierungen im Vergleich zu der Darstellung der Acetate deutlich höher ausfielen, was vermutlich auf die höhere Reaktivität von 2,2,2-TCAP zurückzuführen ist.



Schema 149: NMO-vermittelte Benzoylierung von Diolen und Triolen. *Oben:* Optimale Reaktionsbedingungen; *unten:* ausgewählte Produkte.

Auch die Selektivitäten sind bei der Benzoylierung von primären Alkoholen aufgrund des sterischen Anspruchs der Benzoyloxygruppe im Allgemeinen höher als bei der Acetylierung, was sich in den Ausbeuten widerspiegelt (vgl. **Schema 148** u. **149**).

Die Acylierung von polaren, schwer löslichen Polyhydroxyverbindungen wie z.B. Methylglycosiden setzt die Wahl anderer Lösungsmittel voraus. Da *N*-Oxide durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu Hydroxyfunktionen die Löslichkeit von Polyolen erhöhen kann, mussten für die Acylierungen von komplexeren Alkoholen größere Mengen NMO zur Darstellung einer homogenen Reaktionslösung eingesetzt werden. NMO besitzt in Aceton und Acetonitril selbst nur eine mäßige Löslichkeit, weshalb Stammlösungen stattdessen in DCM hergestellt und genutzt wurden.

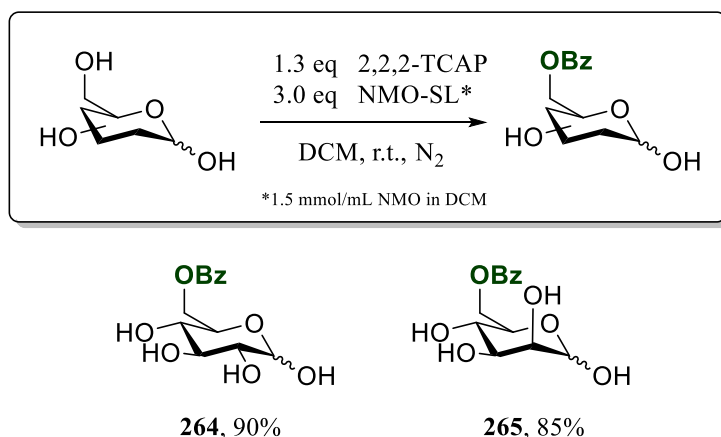


Schema 150: NMO-vermittelte Acylierung von diversen Naturstoffen. Oben: Optimale Reaktionsbedingungen; unten: ausgewählte Produkte.

Es konnten zum Teil ausgezeichnete Ausbeuten und Selektivitäten bei der Veresterung der primären Hydroxyfunktionen von komplexeren Polyolen erhalten werden (s. **Schema 150**). Die Substratbreite umfasste dabei neben den bereits bei der Acetylierung erfolgreich umgesetzten Methylglycosiden^[167] weitere Saccharidderivate, sowie Vertreter anderer Verbindungsklassen wie

z.B. Terpene. Auch das schwierige, hochfunktionalisierte Amygdalin (**8**) konnte in zufriedenstellenden Ausbeuten verestert (**8a** u. **8b**) werden. Die Methode besitzt somit großes Potenzial, in der Naturstoffsynthese bei der regioselektiven Einführung von Estergruppen eine effiziente Ergänzung für die Schutzgruppenchemie zu spielen.

Mit der Benzoatschutzung von D-Glucose und D-Mannose wurden zudem zwei anomer ungeschützte Monosaccharide selektiv in sehr guten Ausbeuten in 6-O-Position acyliert.



Schema 151: NMO-vermittelte 6-O-Benzoylierung von D-Glucose- (**49**) und D-Mannosopyranose (**51**).

Eine Veresterung des anomeren Zentrums findet indessen nicht statt, was das Potenzial der Reaktion für die Schutzgruppenplanung in der Kohlenhydratchemie in besonderem Maße hervorheben könnte.

Auch wurden Experimente mit weiteren Trichlormethylketonen (s. **Abb. 61**) durchgeführt, um zusätzliche Aussagen über die allgemeine Anwendbarkeit der Methoden zulassen zu können.

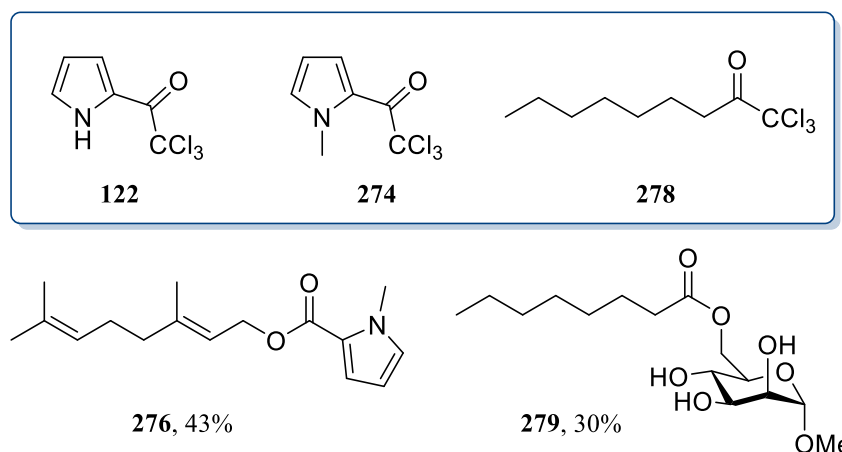


Abb. 61: Oben: Weitere synthetisierte Trichlormethylketone; unten: davon ausgehende Produkte durch Veresterung.

Die Synthese des vermutlich amphiphilen Methyl-6-*O*-Octanoyl- α -D-mannopyranosids (**279**) wurde im Hinblick auf das Löslichkeitsverhalten von derivatisierten Glycosiden durchgeführt. Generell kann jedoch die Aussage getroffen werden, dass komplexere TCMK aufgrund des eigenen sterischen Anspruchs zu langsameren Reaktionszeiten bei Acylierungen führen. Darüber hinaus könnten Additive wie *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (**277**) aufgrund von intermolekularen Wechselwirkungen zu wasserstoffbrückenbildenden Reagenzien wie NMO eine Rolle bei der Kinetik der Acylierungen spielen.

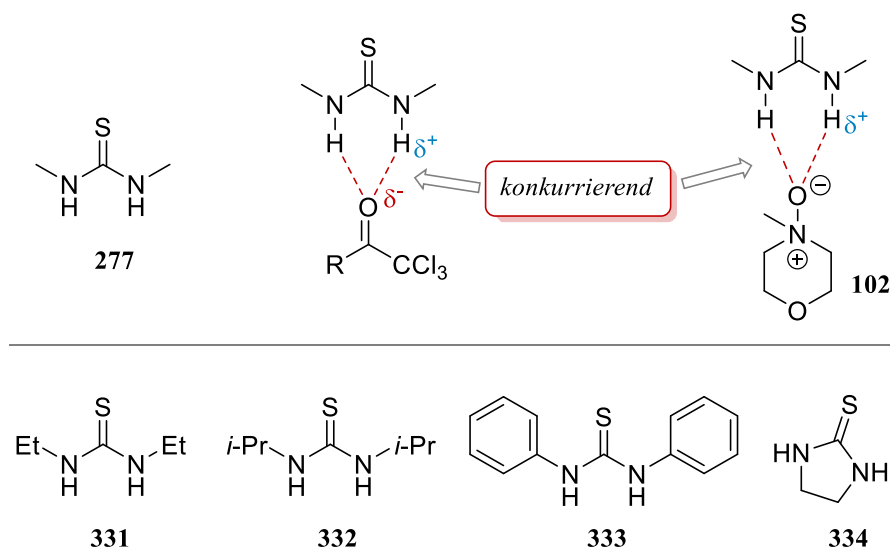


Abb. 62: Oben: Einfluss von DMTU (**277**) auf die Bildung von Wasserstoffbrücken; unten: weitere mögliche Thioharnstoff-Additive.

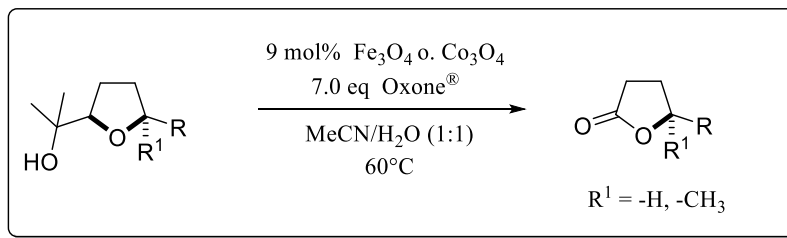
Bei der Veresterung von Geraniol konnten so bei Zugabe von DMTU (**277**) schnellere Reaktionszeiten bis zum vollständigen Umsatz beobachtet werden, als bei Versuchen ohne Additiv.

4.1.2 Oxidative C-C-Spaltungen von cyclischen β -Hydroxyethern mittels Oxone[®]

Auf dem Gebiet der oxidativen Spaltungsreaktionen zur Darstellung von Lactonen mittels Oxone[®] konnten bereits einige interessante Erkenntnisse gesammelt werden.^[164,168] Mithilfe von Metall-Oxiden wie Fe₃O₄ und Co₃O₄ als Radikalinitiatoren, kann Oxone[®] radikalisch aktiviert und als Oxidationsmittel eingesetzt werden.

Hierzu wurden in Optimierungsbemühungen verschiedene Metallsalze als potenzielle Initiatoren getestet und auch andere Parameter wie Äquivalenten, Lösungsmittel, Temperatureinflüsse sowie

verschiedene Oxidationsmittel einem Screening unterzogen. Die optimalen Reaktionsbedingungen zur oxidativen Spaltung sind in **Schema 152** zusammengefasst.



Schema 152: Optimierte Reaktionsbedingungen für die oxidative Spaltung von cyclischen β -Hydroxyethern.

Ein Lösungsmittelsystem aus MeCN/H₂O im Verhältnis 1:1 sowie 7.0 eq Oxone[®] und katalytische Mengen Fe₃O₄ haben sich bei 60°C als die idealen Bedingungen herausgestellt. Wird die Oxone[®]-Menge verringert, sinkt auch die Umsatzrate der Reaktion. Eine Temperaturerhöhung erzeugt im Gegenzug allerdings auch einen größeren Anteil an oxidativen Zerfallsprodukten, so dass die Balance zwischen den Parametern gefunden werden musste. Der Einfluss der Mengen an Fe₃O₄ wirkt sich nur marginal auf die Reaktionszeiten aus, was ein Anzeichen dafür ist, dass es sich bei den verwendeten Metalloxiden um Initiatoren und nicht um Katalysatoren handelt (vgl. *Studer et al.*^[165]).

Mit der entwickelten Methode können somit einige interessante, funktionalisierte γ -Lactone in zufriedenstellenden bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden.

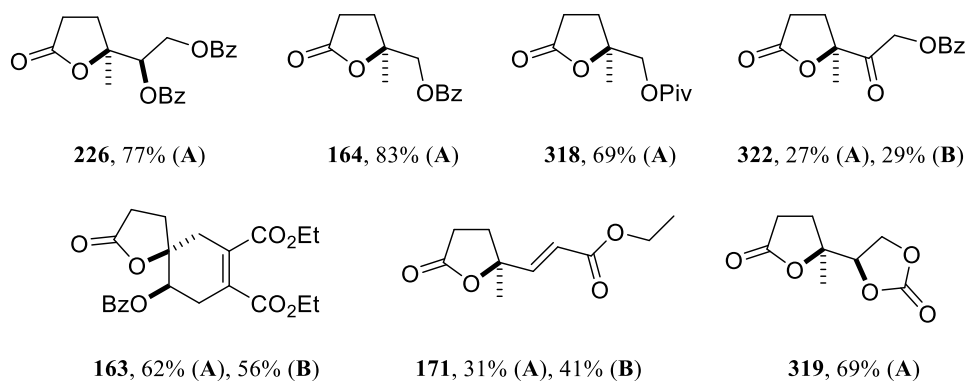


Abb. 63: Ausgewählte Produkte der oxidativen Spaltung mittels Oxone[®] und Fe₃O₄ (A) bzw. Co₃O₄ (B).

Vorzüge dieser Reaktion sind unter anderem auch die nicht toxischen Reagenzien sowie die kostengünstigen Lösungsmittel, was die Methode auch für die Natur- und Wirkstoffsynthese interessant machen könnte.

4.2 Ausblick

4.2.1 NMO-vermittelte Acylierung von Polyhydroxyverbindungen

4.2.1.1 Mechanistische Untersuchungen

Der Einfluss von Wasser auf die Reaktion, sowie die mögliche Bildung eines Aktivesterintermediats aus NMO und den Trichlormethylketonen wurden bereits in einigen Experimenten untersucht. Weiterführende mechanistische Untersuchungen, um ein besseres Verständnis von der Ausbildung des Netzwerks aus Wasserstoffbrückenbindungen zwischen NMO und den jeweiligen Substraten bzw. dem TCMK zu erlangen⁴ stehen allerdings noch aus. Der Einfluss von sterischen Effekten auf die Regioselektivität konnte bereits anhand der Acylierungen von einigen ausgewählten Substraten (s. **Schema 150**, S. 184) verdeutlicht werden, müsste allerdings noch weiterführend erforscht werden, um allgemeingültige Erkenntnisse zu sammeln.

4.2.1.2 Verwendung weiterer *N*-Oxide

Abgesehen von den mechanistischen Untersuchungen bietet es sich auch an, weitere *N*-Oxide auf ihre Reaktivität als Katalysatoren zu testen. Bereits in dieser Arbeit und der Masterarbeit von *Biermann*^[167] wurden diverse Mediatoren getestet, allerdings mit gegenüber NMO untergeordnetem Erfolg. Die Verwendung von *N*-Oxiden mit abweichender elektronischer Struktur und Funktionalisierungen könnte dabei zu besseren Resultaten führen.

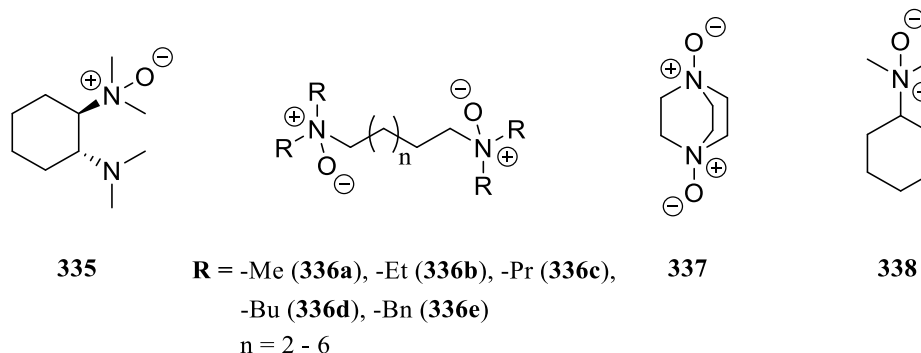


Abb. 64: Beispiele weiterer *N*-Oxide, die im Rahmen der Acylierungen getestet werden können.^[166,236]

Die während der Dissertation von *A. J. K. Roth*^[166] synthetisierten *N*-Oxide könnten hierzu bspw. als geeignete Katalysatoren dienen (s. **Abb. 64**).

Ein weiteres wichtiges Gebiet in der organischen Chemie ist die asymmetrische Katalyse zur Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen. Für die Einführung der Stereoinformation könnten chirale *N*-Oxide (s. **Abb. 65**) eingesetzt werden.

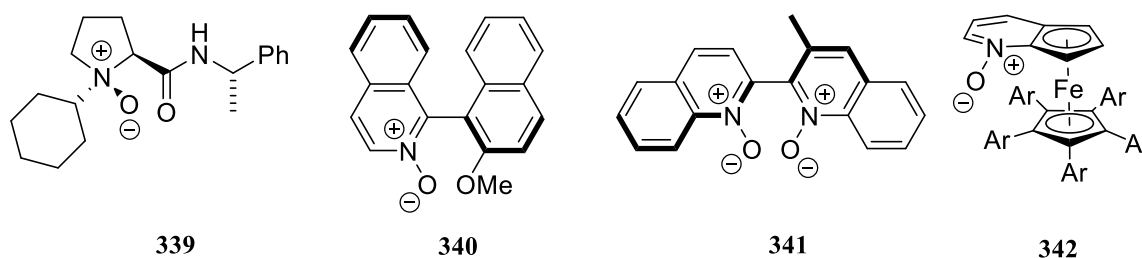
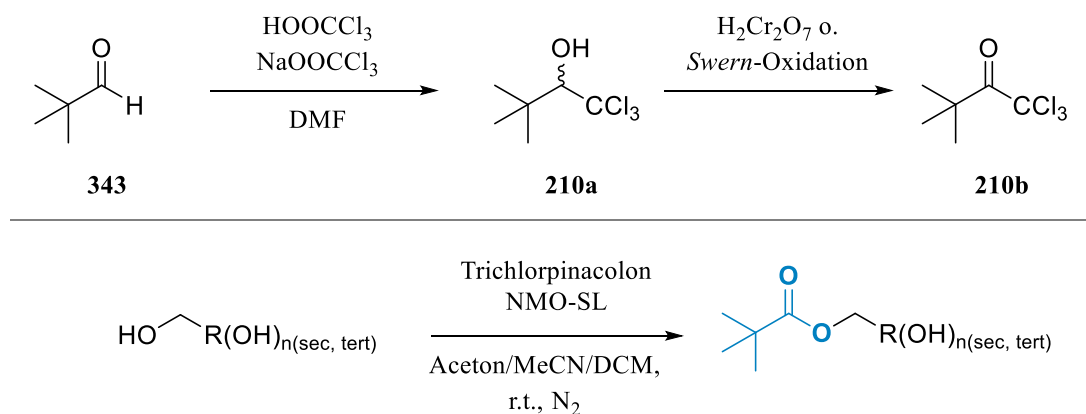


Abb. 65: Beispiele von chiralen *N*-Oxiden, die in der asymmetrischen Synthese Verwendung finden.^[237]

Diese wurden bisher unter anderem für asymmetrische Aldolreaktionen^[238], Allylierungen von Aldehyden^[239] oder enantioselektive Öffnung von *meso*-Epoxiden^[240] verwendet.

4.2.1.3 Verwendung von 1,1,1-Trichlorpinacolon

Neben den Acetaten und Benzoaten spielen allen voran die Pivaloate als Schutzgruppen in der Kohlenhydratchemie eine herausragende Rolle. So liegt es nahe, dass auch eine erfolgreiche regioselektive Pivaloylierung durch NMO und dem entsprechenden Trichlormethylketon **210b** erstrebenswert ist.



Schema 153: Oben: Darstellung von Trichlorpinacolon nach Corey et al.^[177]; unten: Mögliche Pivaloylschätzung von Polyhydroxyverbindungen mit dem etablierten Versuchsprotokoll.

Eine Synthese von Trichlorpinacolon (**210b**) könnte dabei bspw. durch die Methode von Corey et al.^[177] geschehen, mit der im Arbeitskreis Stark bereits einige interessante Trichlormethylketone synthetisiert werden konnten.^[241]

4.2.2 Oxidative C-C-Spaltungen von cyclischen β -Hydroxyethern mittels Oxone[®]

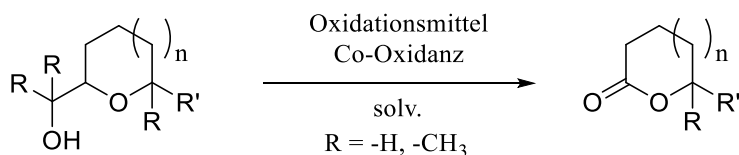
4.2.2.1 Mechanistische Untersuchungen

Die Metallinduzierte oxidative Spaltung mittels Oxone[®] läuft nach den bisherigen Erkenntnissen über einen SET-Mechanismus ab, der bereits in **Kapitel 3.2.2.5** mit zwei möglichen Varianten postuliert wurde (s. S. 157, **Schema 127**). Ausführliche mechanistische Untersuchungen müssten hierzu allerdings durchgeführt werden, um sowohl die Reaktivitäten und Selektivitäten der entstehenden Radikale als auch die Kinetik der Reaktion bspw. mittels Radical Clock Methode besser verstehen zu können.^[245]

4.2.2.2 Anwendung auf primäre und sekundäre cyclische β -Hydroxyether und größere Ringsysteme

Eine oxidative Spaltung mit Oxone[®] und Fe₃O₄ hat bisher nur bei tertiären β -Hydroxyethern zum Erfolg geführt. Die Verwendung von Substraten mit primären und sekundären OH-Funktionen führte unter den Reaktionsbedingungen (s. S.179, **Schema 146**) stets zur direkten Oxidation unter Erhalt des Ketons bzw des Aldehyds oder der Carbonsäure.

Bei der Nutzung von PCC als Oxidationsmittel konnten jedoch bereits einige wenige primäre und sekundäre Hydroxyether^[189] umgesetzt werden. Auch δ -Lactone konnten durch die von Stark et al.^[190] entwickelte Methode hergestellt werden. Ein universell anwendbares Reaktionsprotokoll für alle Substratklassen existiert jedoch noch nicht und wäre folglich für die Zukunft durchaus erstrebenswert.



Schema 154: Ausstehendes, universelles Konzept zur Darstellung von Lactonen mit unbestimmten Ringgrößen durch oxidative Spaltung von β -Hydroxyethern.

Hierzu wäre auch besonders eine mögliche Anwendung zur Darstellung von Makrocyclen interessant.

5. Experimentalteil

5.1 Allgemeine Angaben zu Ressourcen und Gerätschaften

Allgemeines

Sofern es bei den Reaktionsvorschriften nicht abweichend angegeben ist, bezieht sich die Bezeichnung Raumtemperatur auf 22°C. Der Raumdruck beträgt dabei standardgemäß 1013 hPa. Reaktionen mit Feuchtigkeits- sowie sauerstoffempfindlichen Substanzen und Reagenzien wurden in vorher im Hochvakuum ausgeheizten Glasgeräten unter N₂- bzw. Ar-Atmosphäre durchgeführt.

Reagenzien

Alle eingesetzten Chemikalien wurden wie vom Hersteller erhalten eingesetzt und entsprechend der Empfehlungen gelagert. Vorschriften für die Herstellung der Reagenzien, die im Labormaßstab eigens synthetisiert wurden, sind in **Kapitel 5.2** zu finden und wurden analog gelagert. Die Chemikalien wurden von den Firmen Acros Organics, Alfa Aesar, abcr Chemicals, Sigma Aldrich und Merck in der höchsten verfügbaren Qualität und Reinheit bezogen.

Lösungsmittel

Vor der Nutzung in feuchtigkeitsstabilen Reaktionen wurden die gängigen Lösungsmittel (Ethanol, Methanol, Aceton, n-Hexan, Dichlormethan, Ethylacetat, Tetrahydrofuran) durch einfache Destillation gereinigt oder wie vom Hersteller erhalten eingesetzt (Acetonitril, Dioxan, 2-Propanol, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, *tert*-Butanol, Toluol mit H₂O ≤ 0.01 %).

Trockene Lösungsmittel

Die für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen eingesetzten Lösungsmittel wurden entweder aus vom Hersteller erworbenen Gebinden mit Septum und Molsieb (3-4 Å) über eine vorher konditionierte Spritze oder über einen Solvent Dispenser MB SPS-800 der Firma MBraun entnommen. Manuell getrocknete Lösungsmittel wurden über Molsieb unter Argonatmosphäre gelagert.

Dünnschichtchromatographie

Kontrollen zum Reaktionsverlauf erfolgten mittels Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von mit Kieselgel beschichteten Aluminiumplatten (Merck Kieselgel 60 F254). Die Aufarbeitung bzw. Visualisierung erfolgte entweder mittels Bestrahlung durch UV-Licht [$\lambda = 254 \text{ nm}$ (KW), 365 nm (LW)] oder durch das Anfärben mittels folgender Färbereagenzien:

1. Cer-Molybdän-Reagenz (10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 25 g Phosphormolybdänsäure, 60 mL H_2SO_4 konz., 940 mL H_2O)
2. Vanillin-Reagenz (8.6 g Vanillin, 2.5 mL H_2SO_4 konz., 200 mL EtOH)
3. Kaliumpermanganat-Reagenz (2.4 g KMnO_4 , 16 g K_2CO_3 , 4 mL NaOH (5 %), 240 mL H_2O)
4. Ninhydrin-Reagenz (0.8 g Ninhydrin, 200 mL Ethanol)
5. H_2SO_4 -EtOH-Gemisch (1:10)

Die Detektion erfolgte durch das Erwärmen der angefärbten DC-Platten im Heißluftstrom. Als Elutionsmittel dienten Lösungsmittelgemische, deren Zusammensetzung in den jeweiligen Versuchsvorschriften angegeben sind.

Säulenchromatographie

Rohprodukte wurden mittels Flash-Säulenchromatographie über Silicagel (Korngrößen 0.040 – 0.063 mm) der Firma Fluka und einem geeigneten Eluenten (siehe jeweilige Versuchsvorschrift) gereinigt.

Nomenklatur und Nummerierung der Verbindungen

Die Benennung der Verbindungen erfolgte nach den Bestimmungen der IUPAC. Bei der Nummerierung der Kohlenstoffatome wurde aus praktikablen Gründen ein von der IUPAC abweichendes Prinzip verwendet, bei dem die größtmögliche Übereinstimmung zwischen Substrat und Produkt gewährleistet ist.

NMR-Spektroskopie

Sämtliche ^1H -, ^{13}C - ($^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -BB, DEPTQ), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -BB sowie 2D-NMR-Spektren (COSY, HSQC, HMBC) wurden mit folgenden Messgeräten aufgenommen:

„Bruker FT 300“ 300 MHz ^1H -NMR und 75 MHz- ^{13}C -NMR

„Bruker AVANCE I-400	400 MHz ^1H -NMR und 101 MHz- ^{13}C -NMR
„Bruker AVANCE II-400	400 MHz ^1H -NMR und 101 MHz- ^{13}C -NMR
„Bruker DRX-500“	500 MHz ^1H -NMR und 125 MHz- ^{13}C -NMR
„Bruker AVANCE III-600“	600 MHz ^1H -NMR und 150 MHz- ^{13}C -NMR

^1H -NMR-Spektren:

Als Referenzsignal dient das jeweilige Restprotonensignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels (Aceton- d_6 : $\delta = 2.05$ ppm; CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm; DMSO- d_6 : $\delta = 2.50$ ppm; MeOH- d_4 : $\delta = 3.31$ ppm; MeCN- d_3 : $\delta = 1.94$ ppm) oder Tetramethylsilan (TMS: $\delta = 0.00$ ppm). Die chemischen Verschiebungen sind in parts per million (ppm) angegeben und wie folgt definiert:

$$\frac{(\nu_s - \nu_{\text{ref}}[\text{Hz}])}{\nu_{\text{ref}}[\text{MHz}]} = \delta \cdot \text{ppm}$$

Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Integration der Spektren sowie die Bestimmung der Multiplizitäten erfolgten mit der Software MestReNova v.10.0. Die Multiplizitäten der Signale sind als Singulets (s), Dubletts (d), Triplets (t), Quartetts (quart), Quintetts (quin), Sextetts (se), Septetts (sept), Multipletts (m), breite Singulets (bs) sowie Kombinationen aus diesen (z.B. „dt“) angegeben.

^{13}C -NMR-Spektren:

Sämtliche ^{13}C -NMR-Spektren sind Breitband entkoppelt. Als Referenzsignal dient das jeweilige Restprotonensignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels (Aceton- d_6 : $\delta = 29.8$ ppm, CDCl_3 : $\delta = 77.2$ ppm; DMSO- d_6 : $\delta = 39.5$ ppm; MeOH- d_4 : $\delta = 49.0$ ppm; MeCN- d_3 : $\delta = 118.3$ ppm) oder Tetramethylsilan (TMS: $\delta = 0.00$ ppm). Die Anzahl der Kohlenstoffatome, deren Zuordnungen per Nummerierungen sowie die chemischen Verschiebungen (in ppm) sind den jeweiligen Versuchsvorschriften zu entnehmen.

Massenspektrometrie

Von den Verbindungen wurden hochaufgelöste ESI-Massenspektren an einem Massenspektrometer „6224 ESI-TOF“ der Firma Agilent (Messbereich 110-3200 m/z) im positiven sowie negativen Ionenmodus, EI-Massenspektren an einem „Thermo ISQ LT EI“ der Firma Thermo

Scientific sowie GC-MS-Massenspektren an einem „agilent Technologies 6890N Network GC-System“ der Firma Agilent gemessen.

Analytische Gaschromatographie

Zur Reaktionskontrolle mittels Gaschromatographie wurden die Methoden DB-50_S und DB-50_E verwendet. (HP-5MS Kapillarsäule ($l = 30$ m), Trägergas = Helium, 59755 VL massensensitiver Detektor. Gemessen wurden die jeweiligen Retentionszeiten und erhaltenen m/z-Verhältnisse mithilfe der Software MestReNova v.10.0 und ChemDraw v.13.0.

IR-Spektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem ATR-FT-IR Spektrometer „ALPHA Platinum“ der Firma Bruker gemessen. Die Auswertung wurde mithilfe der Software OPUS v.6.7 durchgeführt.

Drehwertbestimmung

Die optischen Drehwerte wurden mithilfe eines Polarimeters P8000 der Firma A. Krüss GmbH gemessen. Die Umrechnung der Rohdaten in die jeweiligen spezifischen Drehwerte wurde mittels der folgenden Gleichung durchgeführt:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

α = optischer Drehwert, c = Konzentration (g/100 mL), l = Küvettenlänge.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunktbestimmungen wurden mithilfe eines „BÜCHI M-565“ der Firma Büchi durch automatische Funktionsweise aufgenommen.

5.2 Darstellung von Reagenzien und Katalysatoren

NaIO₄ auf Silicagel

16.1 g NaIO₄ werden in einem 500 mL Rundkolben mit 37.5 mL dest. H₂O am Rotationsverdampfer bei 70°C gelöst. Anschließend werden schnell 62.5 g Silicagel in der Hitze zugegeben und das Gemisch solange vermischt, bis ein homogenes Pulver ($c = 0.64 \text{ mmol}_{[\text{NaIO}_4]}/\text{g}_{[\text{SiO}_2]}$) entsteht.

Na₂S₂O₃ auf Silicagel

Es werden 50 mL einer bei Raumtemperatur gesättigten Natriumthiosulfatlösung unter Rühren in 50 g Silicagel in einem 250 mL Rundkolben überführt. Die Abtrennung des überschüssigen Wassers geschieht im Hochvakuum, ebenfalls bei Raumtemperatur.

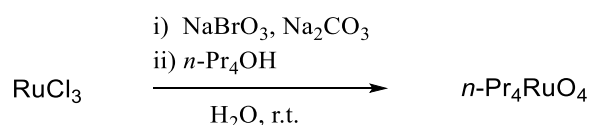
Absolute *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Lösung in Aceton

Es werden zunächst 5 g Molsieb (4 Å) im Hochvakuum bei 300-400 °C ausgeheizt und anschließend unter Stickstoffatmosphäre gelagert. In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden unter Stickstoffatmosphäre 500 mg (4.27 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (97 %) in 30 mL abs. Aceton unter Rühren gelöst. Zu der homogenen Lösung wird das getrocknete Molsieb gegeben und die Lösung bei 4–8 °C gelagert.

Absolute *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Lösung in Dichlormethan

Es werden zunächst 5 g Molsieb (4 Å) im Hochvakuum bei 300-400 °C ausgeheizt und anschließend unter Stickstoffatmosphäre gelagert. In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden unter Stickstoffatmosphäre 5.50 g (46.9 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (97 %) in 30 mL abs. Dichlormethan unter Rühren gelöst. Zu der homogenen Lösung wird das getrocknete Molsieb gegeben und die Lösung bei 4–8 °C gelagert.

Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP)



Es werden 36.2 g NaBrO_3 (240 mmol, 40 eq) und 19.1 g Na_2CO_3 (180 mmol, 30 eq), in 240 mL dest. Wasser gelöst und anschließend 1.62 g Ruthenium(III)chlorid (6.00 mmol, 35 %, 1.0 eq) dazu gegeben. Es wird 1 h bei r.t. gerührt und dann 6.00 mL einer wässrigen Tetrapropylammoniumhydroxid-Lösung (1.0 M, 6.00 mmol, 1.0 eq) per Spritze zugegeben. Dabei fällt ein dunkelgrüner Feststoff aus, der mehrmals mit Dichlormethan (4x 200 mL) gelöst und extrahiert wird. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen wobei erneut ein dunkelgrüner Feststoff ausfällt. Dieser wird filtriert, mit etwas Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es entstehen 1.85 g eines dunkelgrünen Feststoffs (5.26 mmol, 88 %).

5.3 Allgemeine Versuchsvorschriften (AVV)

AVV 1: Acetatschützungen von Alkoholen mittels Acetanhydrid

Der zu schützende Alkohol (1.0 eq) wird in einem Rundkolben in Dichlormethan gelöst und auf 0°C mittels Eisbad gekühlt. Anschließend werden 2.4 eq Triethylamin hinzuge tropft und gewartet, bis die Temperatur der Lösung konstant bei 0°C ist. Über einen Tropftrichter oder eine Spritze werden 1.2 eq Acetanhydrid langsam zur Lösung zugegeben und bei vollständiger Zugabe das Eisbad entfernt. Bei der Schützung von sterisch anspruchsvollen, sekundären Hydroxyfunktionen werden zusätzlich 10–30 mol% DMAP eingesetzt. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und bei vollständigem Umsatz des Substrates gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzugegeben. Nach Ausbildung der zwei Phasen wird die Reaktionslösung noch 10 min weiter gerührt ehe weiteres Dichlormethan hinzugesetzt und eine Phasentrennung mittels Scheidetrichter durchgeführt wird. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, gefiltert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts geschieht mittels säulenchromatographischer Reinigung und anschließender Trocknung im Hochvakuum.

AVV 2: Benzoatschützungen von Alkoholen mittels Benzoylchlorid

Der zu schützende Alkohol (1.0 eq) wird in einem Rundkolben in Dichlormethan gelöst und auf 0°C mittels Eisbad gekühlt. Anschließend werden 2.4 eq Triethylamin hinzuge tropft und gewartet, bis die Temperatur der Lösung konstant bei 0°C ist. Über einen Tropftrichter oder eine Spritze

werden 1.2 eq Benzoylchlorid langsam zur Lösung zugegeben und bei vollständiger Zugabe das Eisbad entfernt. Bei der Schützung von sterisch anspruchsvollen, sekundären Hydroxyfunktionen werden zusätzlich 10–30 mol% DMAP eingesetzt. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und bei vollständigem Umsatz des Substrates gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzugegeben. Nach Ausbildung der zwei Phasen wird die Reaktionslösung noch 10 min weiter gerührt ehe weiteres Dichlormethan hinzugesetzt und eine Phasentrennung mittels Scheidetrichter durchgeführt wird. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, gefiltert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts geschieht mittels säulenchromatographischer Reinigung und anschließender Trocknung im Hochvakuum.

AVV 3: Benzylschützungen von Alkoholen mittels Benzylbromid

In einen ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkkolben werden 1.0–2.0 eq NaH (in Paraffin) in absolutem Tetrahydrofuran unter Rühren und Raumtemperatur gelöst. Der zu schützende Alkohol (1.0 eq) wird dann in THF (abs.) gelöst und mittels Tropftrichter vorsichtig zur Lösung hinzugegeben (Gasentwicklung). Die Reaktion wird anschließend durch die tropfenweise Zugabe von 1.5–2.5 eq Benzylbromid gestartet. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und bei vollständigem Umsatz des Substrates durch die Zugabe von dest. Wasser beendet. Die Reaktionslösung wird in Petrolether aufgenommen. Im Scheidetrichter wird je zweimal mit Petrolether und Dichlormethan extrahiert, ehe die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet werden. Die org. Ph. werden am Rotationsverdampfer eingeeengt, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt und im Hochvakuum getrocknet.

AVV 4: Oxidative Cyclisierungen von 1,5-Dienen mittels RuCl_3 und $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$

Es werden 1.0 eq des 1,5-Diens in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DCM 9:1 in einem Rundkolben gelöst und auf 0°C mittels Eisbad gekühlt. Nach 5-10 min wird unter Rühren Natriumperiodat auf feuchtem Silicagel (3.0 eq) zugegeben. Es wird weitere 5 min gewartet, ehe 0.2–1.0 mol% einer RuCl_3 -Lösung in H_2O (0.01 M) langsam zugetropft werden. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und bei vollständigem Umsatz wird 2-Propanol der Reaktionslösung zugesetzt. Die Eisbadkühlung wird entfernt und die Lösung weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Feststoffe unter Vakuum abfiltriert, der Filterkuchen gründlich mit Ethylacetat gewaschen und die Reaktionslösung bei

vermindertem Druck eingengt. Die Aufarbeitung des Rohprodukts geschieht mittels säulenchromatographischer Reinigung und anschließender Trocknung im Hochvakuum.

AVV 5: Oxidative Spaltungen von β -Hydroxyethern mittels $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Co}_3\text{O}_4$ und Oxone

In einem Reagenzglas werden 1.0 eq des β -Hydroxyethers in einem Lösungsmittelgemisch aus MeCN/ H_2O 1:1 gelöst und im Ölbad erhitzt. Dazu werden zunächst 7.0 eq Oxone und anschließend 9.0–10.0 mol% Fe_3O_4 bzw. Co_3O_4 gegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wird das heterogene Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und die Feststoffe abfiltriert. Der Filterkuchen wird gründlich mit Dichlormethan gewaschen und die Reaktionslösung über MgSO_4 getrocknet und anschließend abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch gereinigt. Die Trocknung erfolgt unter Hochvakuum.

AVV 6: Oxidative Spaltungen von β -Hydroxyethern mittels PCC und Periodsäure

Es werden 4.0 eq Periodsäure in Acetonitril in einem Rundkolben vorgelegt und unter Rühren mittels Eisbad auf 0°C gekühlt. Dazu werden 1.0 mol% einer Stammlösung von Pyridiniumchlorochromat in Acetonitril (0.01 M) zugegeben und kurze Zeit verrührt. Nach 5 min werden 1.0 eq des β -Hydroxyethers zugegeben und der Reaktionsverlauf dünn-schichtchromatographisch kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz werden einige mL Ethanol zu der Reaktionslösung zugegeben. Das Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend über eine kurze Säule mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ auf Silicagel filtriert. Anschließend erfolgt das Entfernen des Eluenten unter vermindertem Druck. Eine säulenchromatographische Reinigung ist meist nicht notwendig.

AVV 7: Hydrolyse von Esterschutzgruppen mittels K_2CO_3 oder NaOH

Der zu entschützende Ester (1.0 eq) wird in einem Rundkolben vorgelegt und unter Rühren in Methanol gelöst. Bei Raumtemperatur werden 0.3–1.0 eq K_2CO_3 oder 1.00 Gew% NaOH zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Substrates werden 1.00 g/mmol_{Prod.} Silicagel zur Reaktionslösung zugegeben, welche im Anschluss am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit wird. Das auf dem Silicagel immobilisierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und unter Hochvakuum getrocknet.

AVV 8: Selektive katalytische Acylierungen von primären Alkoholen mit NMO-Stammlösungen in Aceton/MeCN

Der zu veresternde Polyol (1.0 eq) wird in ein ausgeheiztes Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre gegeben und mit einer Stammlösung von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in abs. Aceton/MeCN (30 mol%; $c_{\text{NMO-SL}} = 0.0750\text{--}1.50\text{ M}$) unter Rühren gelöst. Zu der Lösung werden anschließend 1.2–1.5 eq Trichormethylketon gegeben und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird das Rohprodukt direkt auf eine Säule mit Silicagel aufgetragen und chromatographisch gereinigt. Das Elutionsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet.

AVV 9: Selektive Acylierungen von primären Alkoholen mit NMO-Stammlösungen in DCM

Der zu veresternde Polyol (1.0 eq) wird in ein ausgeheiztes Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre gegeben und mit einer Stammlösung von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in abs. Dichlormethan (0.5-eq/OH-Fkt. im Polyol + 0.0–1.0 eq; $c_{\text{NMO-SL}} = 1.15\text{ M}$) unter Rühren gelöst. Zu der Lösung werden anschließend 1.2–1.5 eq Trichlormethylketon gegeben und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird das Rohprodukt direkt auf eine Säule mit Silicagel aufgetragen und chromatographisch gereinigt. Das Elutionsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet.

AVV 10: Selektive Acylierungen von primären Alkoholen mit NMO in DCM

Der zu veresternde Polyol (1.0 eq) wird in ein ausgeheiztes Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre gegeben und in abs. DCM gelöst. Dazu wird unter Hochvakuum getrocknetes, wasserfreies *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid (0.5-eq/OH-Fkt. im Polyol + 0.0–1.0 eq) unter Rühren zugefügt. Zu der Lösung wird anschließend das Trichlormethylketon ($\text{eq}_{\text{TCMK}} = \text{eq}_{\text{NMO}} + 1.0$) gegeben und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird das Rohprodukt direkt auf eine Säule mit Silicagel aufgetragen und chromatographisch gereinigt. Das Elutionsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet.

AVV 11: Selektive Acylierungen von freien Monosacchariden mit NMO-Stammlösungen in DCM

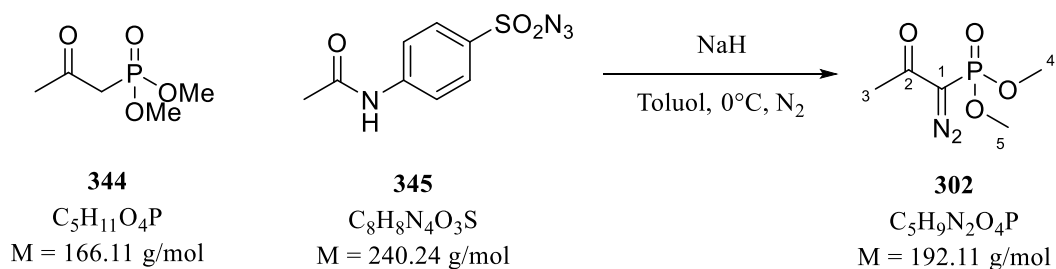
Der zu veresternde anomerisch ungeschützte Zucker (1.0 eq) wird in ein ausgeheiztes Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre gegeben und mit einer Stammlösung von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid

in abs. Dichlormethan (0.5-eq/OH-Fkt. im Polyol + 0.0–1.0 eq; $c_{\text{NMO-SL}} = 1.15 \text{ M}$) unter Rühren gelöst. Es wird 30–60 min bei Raumtemperatur gerührt, ehe zu der Lösung 1.2–1.5 eq Trichlormethylketon gegeben werden. Der Reaktionsverlauf wird anschließend dünnschicht-chromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird das Rohprodukt direkt auf eine Säule mit Silicagel aufgetragen und chromatographisch gereinigt. Das Elutionsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet.

5.4 Synthesen

5.4.1 Synthese von Reagenzien

Synthese von Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (Ohira-Bestmann-Reagenz, **302**)



In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter werden 9.50 mL (11.2 g, 68.0 mmol, 1.08 eq) Dimethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat (**344**) in 60 mL Toluol (abs.) gelöst und für 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend werden 2.74 g (63.0 mmol, 1.00 eq) Natriumhydrid (60 Gew% in Paraffin) portionsweise und vorsichtig unter Rühren hinzugegeben. Nach abgeklungener Wasserstoffentwicklung werden 15.1 g (63.0 mmol, 1.00 eq) 4-Acetamido-benzensulfonylazid (**345**) in 30 mL absolutem THF hinzutropft. Anschließend wird für weitere 18 h bei 0°C mittels Kryostaten gerührt. Es wird mit Petrolether verdünnt und im Anschluss die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert. Nach mehrmaligem Waschen des Filtrerrückstands mittels Diethylether wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und insgesamt 9.06 g (47.2 mmol) Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (**302**) als leicht gelbliches Öl in 75% Ausbeute erhalten.

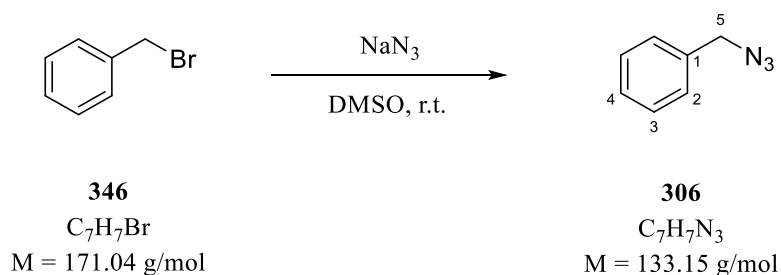
¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 3.83$ (2x s, 3H, H-4, H-5), 2.26 (s, 3H, H-3) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (126 MHz): $\delta = 189.9$ (C-2), 129.1 (C-5), 128.3 (C-4), 53.7 (C-1), 27.2 (C-3) ppm. (CDCl_3)

^{31}P -NMR (126 MHz): $\delta = 15.5$ ppm

Das ^1H -, ^{13}C - bzw. ^{31}P -NMR-Spektrum entspricht den Daten der Literatur^[242], weswegen auf eine weitere Charakterisierung verzichtet wurde.

Synthese von Benzylazid (**306**)

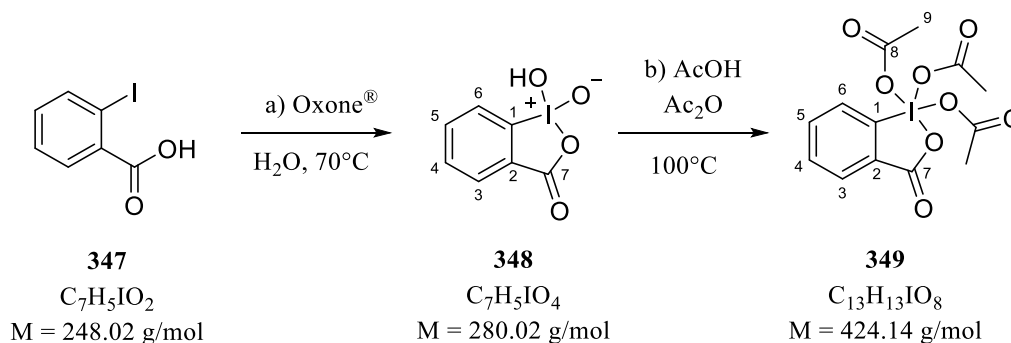


Es werden 2.00 mL (2.88 g, 17.5 mmol, 1.00 eq) Benzylbromid (**346**) und 1.48 g (22.8 mmol, 1.30 eq) Natriumazid in 20 mL DMSO gelöst und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von überstöchiometrischen Mengen Wasser beendet. Das Reaktionsgemisch wird drei Mal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die Trocknung findet über Na_2SO_4 statt, wonach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Das Produkt **306** wird als farbloses Öl in 62% (1.44 g, 10.8 mmol) Ausbeute erhalten.

^1H -NMR (400 MHz): $\delta = 7.42\text{--}7.29$ (m, 5H, H-2, H-3, H-4), 4.34 (s, 2H, H-5) ppm. (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum entspricht den Daten der Literatur^[242], weswegen auf eine weitere Charakterisierung verzichtet wurde.

Synthese von 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin-Periodinan, 349)



a) Die Synthese von 2-Iodoxybenzoesäure (**348**) erfolgt nach der Vorschrift von *Santagostino et al.*^[270] Es werden zu einer Suspension von 130.0 g (209.0 mmol, 1.3 eq) Oxone[®] in 530 mL dest. Wasser 40.00 g (0.1600 mol, 1.0 eq) 2-Iodbenzoesäure (**347**) gegeben und für 3 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und mehrfach mit dest. Wasser und Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 39.00 g (139.2 mmol, 87%) eines weißen Feststoffes erhalten. **348** wird trocken und lichtgeschützt im Eisschrank aufbewahrt.

¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 8.13$ (dd, 1H, $J = 1.0, 8.1$ Hz, H-3), $8.06\text{--}7.84$ (m, 2H, H-4, H-6), 7.83 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.3$ Hz, H-5) ppm (DMSO- d_6)

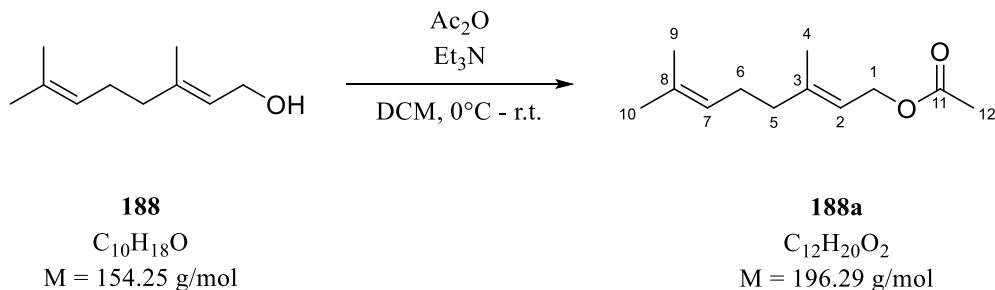
¹³C-NMR (101 MHz): $\delta = 167.5$ (C-7), 146.6 (C-2), 133.4 (C-1), 133.0 (C-3), 131.5 (C-6), 130.1 (C-4), 125.0 (C-5) ppm. (DMSO- d_6)

b) Die Synthese von **349** erfolgt nach der Originalvorschrift von *Dess und Martin*.^[175] Es werden 25.0 g (0.0890 mmol, 1.0 eq) 2-Iodoxybenzoesäure in 85 mL Acetanhydrid und 75 mL Essigsäure suspendiert und auf 100°C erhitzt. Nach 1 h und vollständiger Lösung des Feststoffes wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur entfernt, bis ein verdickter Rückstand übrigbleibt. Vakuumfiltration des Rückstandes und mehrmaliges Waschen mit Diethylether ergeben 30.2 g (0.0710 mmol, 80%) eines weißen Feststoffes. Das Produkt **349** wird kühl und trocken gelagert um eine Hydrolyse zu verhindern.

Aufgrund der Instabilität des Produkts wurde auf eine spektroskopische Analyse verzichtet. Die Löslichkeit der Verbindung in Dichlormethan gab einen entscheidenden Hinweis darauf, dass **349** gebildet wurde.

5.4.2 Synthese von Vorläuferverbindungen für die oxidativen Cyclisierungen

Synthese von 1-Acetoxy-4,9-dimethylocta-2,7-dien (Geranylacetat, **188a**)



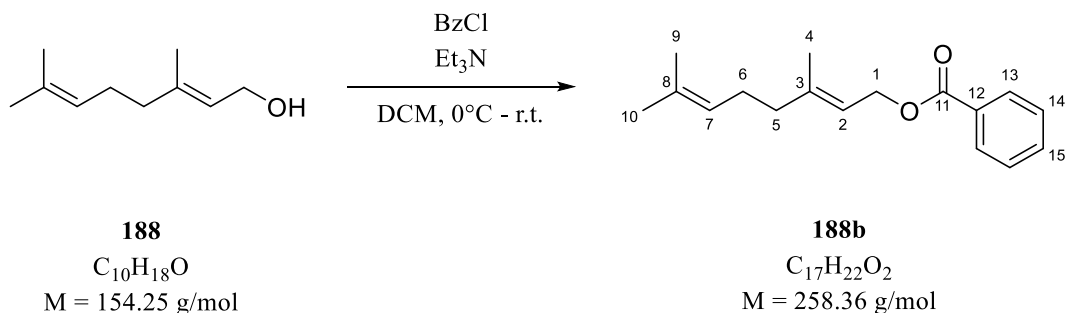
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 1**.

Ansatzgröße: 2.60 mL (15.0 mmol, 1.0 eq) Geraniol, 1.80 mL (1.84 g, 18.0 mmol, 1.2 eq) Acetanhydrid, 5.00 mL (3.64 g, 36.0 mmol, 2.5 eq) Triethylamin, 25 mL DCM; Reaktionszeit: 35 min; Extraktion: NH_4Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl -Lsg. (sat.), 2x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 20:1.

Ausbeute: 2.94 g (15.0 mmol, quant.) **188a** als farbloses Öl.

R_f:	0.81 (PE:EE 10:1)
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 5.32$ (dt, 1H, $J = 1.3, 7.1$ Hz, H-2), 5.06 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.0$ Hz, H-7), 4.57 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-1), 2.05 – 2.12 (m, 2H, H-6), 2.02 – 2.04 (m, 2H, H-5), 2.03 (s, 3H, H-12), 1.68 (s, 3H, H-4), 1.66 (s, 3H, H-9), 1.58 (s, 3H, H-10) ppm. (CDCl_3)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 171.0$ (C-11), 142.1 (C-8), 131.7 (C-3), 123.6 (C-7), 118.2 (C-2), 61.3 (C-1), 39.4 (C-5), 26.2 (C-6), 25.6 (C-9), 20.9 (C-12), 17.6 (C-10), 16.3 (C-4) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 2968, 2918, 2857, 1737, 1671, 1443, 1366, 1377, 1227, 1106, 1021, 953, 829, 779, 745, 607, 453, 423 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (5.814 min) = 43.0 (36%, $[\text{CH}_3\text{C}=\text{O}]^+$), 69.1 (100%, $[\text{Me}_2\text{-C}=\text{CHCH}_2]^+$), 137.1 (3%, $[\text{M} - \text{OAc}]^+$).

Synthese von 1-Benzoyloxy-4,9-dimethylocta-2,7-dien (Geranylbenzoat, 188b)



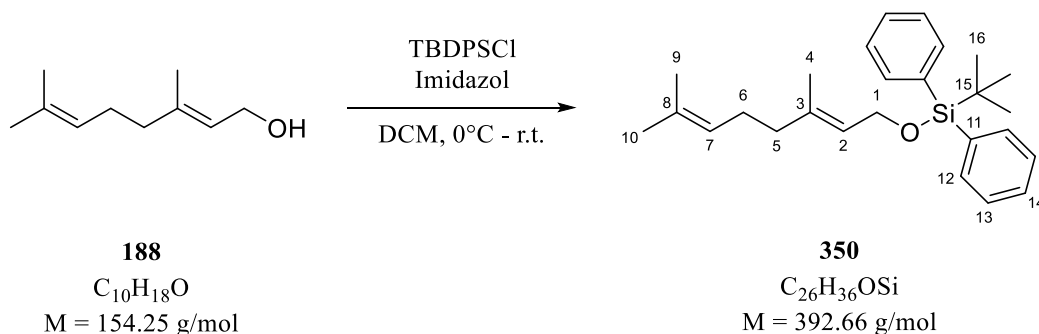
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 2**.

Ansatzgröße: 2.60 mL (2.30 g, 15.0 mmol, 1.0 eq) Geraniol, 2.10 mL (2.56 g, 18.0 mmol, 1.2 eq) Benzoylchlorid, 5.10 mL (3.72 g, 33.0 mmol, 2.2 eq) Triethylamin, 30 mL DCM; Reaktionszeit: 0.5 h; Extraktion: NH_4Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 20:1.

Ausbeute: 3.77 g (14.6 mmol, 97%) **188b** als farbloses Öl.

R_f:	0.56 (PE:EE 20:1)
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz):	$\delta = 8.06$ (dd, 2H, $J = 1.4, 8.5 \text{ Hz}$, H-13), 7.54 (m, 1H, H-15), 7.43 (m, 1H, H-14), 5.48 (t, 1H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H-2), 5.10 (t, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-7), 4.85 (2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H-1), 2.02–2.21 (m, 4H, H-5, H-6), 1.77 (s, 3H, H-4), 1.68 (s, 3H, H-9), 1.61 (s, 3H, H-10) ppm. (CDCl_3)
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz):	$\delta = 166.8$ (C-11), 142.5 (C-3), 132.8 (C-8), 130.6 (C-12), 132.0 (C-15), 129.6 (C-13), 128.3 (C-14), 128.3 (C-14), 123.9 (C-7), 118.5 (C-2), 62.0 (C-1), 39.6 (C-5), 26.5 (C-10), 25.8 (C-6), 17.8 (C-9), 16.7 (C-4), ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 2967, 2916, 2855, 1715, 1671, 1600, 1584, 1450, 1377, 1340, 1314, 1266, 1223, 1175, 1106, 1097, 1069, 1026, 1005, 934, 849, 823, 805, 778, 748, 709, 687, 652, 452 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (12.443 min) = 69.1 (76%, $[\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2]^+$), 105.0 (100%, $[\text{PhC}=\text{O}]^+$), 121.0 (28%, $[\text{PhC}(=\text{O})\text{O}]^+$), 137.1 (3%, $[\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{C}_2\text{H}_4)\text{C}(\text{Me})=\text{CHCH}_2]^+$).

Synthese von 1-*tert*-Butyldiphenylsilyl-4,9-dimethylocta-2,7-dien (350)



Es werden 1.50 mL (1.32 g, 5.10 mmol, 1.0 eq) Geraniol in einem Rundkolben vorgelegt und in 15 mL DCM gelöst. Die Lösung wird mittels Eisbades auf 0°C gekühlt und mit 0.760 g (11.2 mmol, 2.2 eq) Imidazol versehen. Unter Rühren werden 1.60 mL (1.68 g, 6.12 mmol, 1.2 eq) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE 10:1) verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Substrats (48 h) mittels Zugabe einer gesättigten NH_4Cl -Lsg. beendet. Die Phasen werden mittels Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten org. Ph. werden dreimal mit einer gesättigten NaCl -Lsg. extrahiert und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:EE 40:1) gereinigt und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.99 g (5.10 mmol) eines leicht gelblichen Öles (quant.) erhalten.

R_f: 0.54 (PE:EE 40:1)

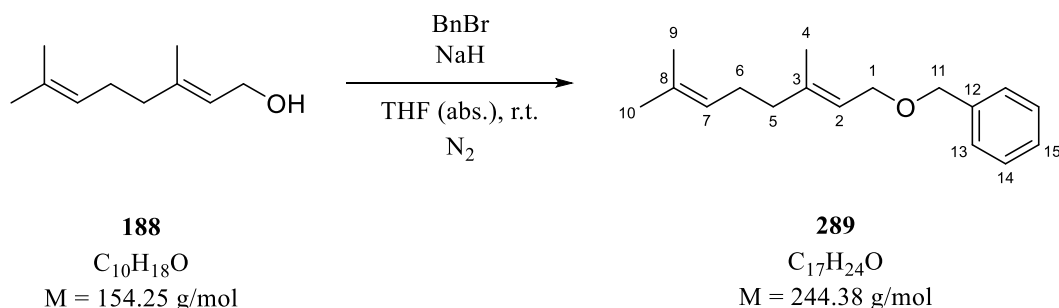
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz): $\delta = 7.71$ (d, 4H, $J = 6.5$ Hz, H-12), 7.42 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-14), 7.39 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz, H-13), 5.40 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-2), 5.12 (dd, 1H, $J = 5.6, 7.0$ Hz, H-7), 4.24 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, H-1), 2.08 (m, 2H, H-6), 2.00 (dd, 2H, $J = 6.4, 9.0$ Hz, H-5), 1.70 (s, 3H, H-9), 1.62 (s, 3H, H-10), 1.46 (s, 3H, H-4), 1.06 (s, 9H, H-16) ppm. (CDCl_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz): $\delta = 137.2$ (C-3), 135.8 (C-12), 134.3 (C-11), 131.6 (C-8), 129.6 (C-14), 127.7 (C-13), 124.3 (C-7), 124.2 (C-2), 61.3 (C-1), 39.6 (C-5), 27.0 (C-16), 26.5 (C-6), 25.9 (C-9), 19.3 (C-15), 17.9 (C-10), 16.5 (C-4) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 3049, 2960, 2929, 2856, 1670, 1589, 1472, 1462, 1446, 1427, 1380, 1361, 1262, 1189, 1109, 1055, 1007, 998, 939, 822, 775, 737, 699, 688, 612, 503, 487, 422 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $C_{26}H_{36}OSiNa^+$ $[M + Na]^+$: 415.2433; gef.: 415.2435.

Synthese von 3,7-Dimethylocta-2,6-dienyl-1-benzylether (Geranylbenzylether, 289)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 3**.

Ansatzgröße: 2.24 mL (2.00 g, 12.9 mmol, 1.0 eq) Geraniol, 2.15 mL (3.10 g, 18.1 mmol, 1.2 eq) Benzylbromid, 0.624 g (15.6 mmol, 1.2 eq) Natriumhydrid (60 Gew%, Paraffin), 30 mL THF (abs.); Reaktionszeit: 3 h; Extraktion: dest. H_2O (quenchen), 4x wäss. Ph. mit PE; Säulenchromatographie: PE:EE 40:1.

Ausbeute: 3.14 g (12.9 mmol, quant.) **289** als farbloses Öl.

R_f : 0.95 (PE:EE 4:1)

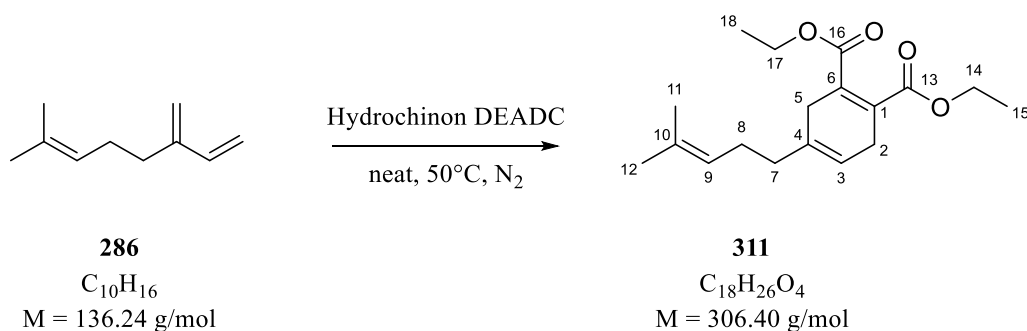
^1H -NMR (600 MHz): δ = 7.11–7.36 (m, 5H, H-13, H-14, H-15), 5.32 (ddq, 1H, J = 1.3, 5.4, 6.8 Hz, H-2), 5.02 (dddd, 1H, J = 1.5, 2.9, 5.6, 7.0 Hz, H-7), 4.41 (s, 2H, H-11), 3.95 (dd, 2H, J = 1.1, 6.7 Hz, H-1), 2.02 (m, 2H, H-5), 1.96 (dd, 2H, J = 6.1, 9.0 Hz, H-6), 1.59 (s, 3H, H-4), 1.56 (s, 3H, H-9), 1.52 (s, 3H, H-10) ppm. ($CDCl_3$)

^{13}C -NMR (151 MHz): δ = 140.5 (C-3), 138.7 (C-12), 131.8 (C-8), 128.9 (C-14), 128.5 (C-13), 128.0 (C-15), 124.2 (C-7), 121.0 (C-2), 72.1 (C-11), 66.7 (C-1), 39.8 (C-5), 26.5 (C-6), 25.8 (C-4), 17.8 (C-10), 16.6 (C-9) ppm. ($CDCl_3$)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3030, 2966, 2922, 2853, 1736, 1670, 1496, 1453, 1377, 1363, 1228, 1202, 1158, 1067, 1028, 942, 827, 734, 695, 606, 568, 547, 453 cm^{-1} .

MS (EI): m/z (11.286 min) = 69.1 (79%, $[\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2]^+$), 91.1 (100%, $[\text{M} - \text{Bn}]^+$), 121.1 $[\text{Bn}-\text{O}-\text{CH}_2]^+$, 123.1 (34%, $[\text{M} - \text{Bn}-\text{O}-\text{CH}_2]^+$), 244.2 (1%, $[\text{M}]$).

Synthese von 4-(4-Methylpent-3-enyl)-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonsäurediethylester (311)^[224]



Es werden 2.78 mL (2.20 g, 16.2 mmol, 1.1 eq) Myrcen werden in einem ausgeheizten und mit Schutzgas gefluteten Schlenkkolben vorgelegt und mit 2.23 mL (2.50 g, 14.7 mmol, 1.0 eq) Diethylacetylendicarboxylat versehen. Dazu werden 100 mg (5.00 Gew%) Hydrochinon gegeben und die Reaktionslösung auf 50°C unter Rühren erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständigem Umsatz des DEADC (7 d) direkt säulenchromatographisch (PE:EE 10:1) gereinigt. Anschließende Trocknung am Hochvakuum ergaben 4.00 g (14.7 mmol, 89%) **311** als farbloses Öl.

R_f: 0.72 (PE:EE 8:1)

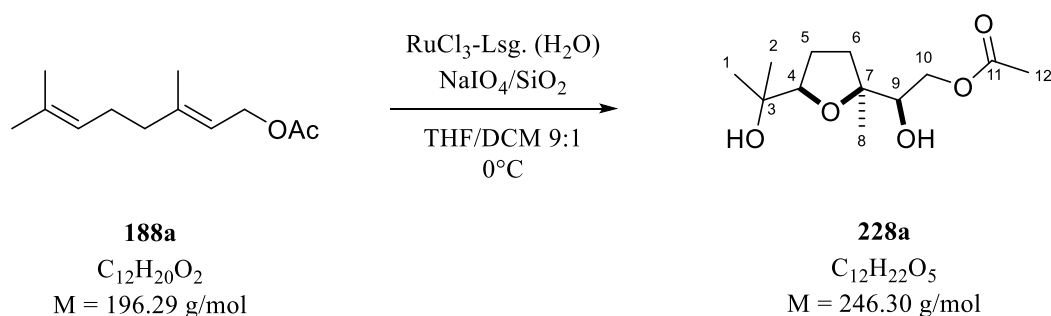
¹H-NMR (600 MHz): δ = 5.41 (dd, 1H, J = 1.7, 3.3 Hz, H-9), 5.07 (ddt, 1H, J = 1.4, 5.5, 6.9 Hz, H-3), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-14), 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-17), 3.01 (tdd, 2H, J = 1.3, 3.3, 8.1 Hz, H-2), 2.91 (m, 2H, H-5), 2.10 (m, 2H, H-7), 2.01 (tt, 2H, J = 1.5, 7.3 Hz, H-8), 1.68 (s, 3H, H-11), 1.60 (s, 3H, H-12), 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-15), 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-18) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (151 MHz): δ = 168.3 (C-16), 168.2 (C-13), 133.5 (C-4), 132.8 (C-10), 132.6 (C-1), 132.1 (C-6), 123.8 (C-9), 116.5 (C-3), 61.2 (C-14, C-17), 36.7 (C-7), 30.8 (C-5), 28.7 (C-8), 26.0 (C-2), 25.8 (C-12), 17.9 (C-11), 14.2 (C-15, C-18) ppm. (CDCl₃)

Da die ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[224] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

5.4.3 Synthese von cyclischen β -Hydroxyethern durch oxidative Cyclisierungen

Synthese von 2-Hydroxy-2-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-ethylacetat (**228a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 4**.

Ansatzgröße: 2.18 mL (2.00 g, 10.2 mmol, 1.0 eq) Geranylacetat, 10 mL (1.00 mol%) RuCl-Lsg., 48.1 g (30.5 mmol, 0.64 mmol/g, 4.0 eq) NaIO₄/SiO₂, 220 mL THF/DCM (9:1); Reaktionszeit: 45 min; Extraktion: 2-Propanol (quenchen); Säulenchromatographie: PE:EE 1:2.

Ausbeute: 1.60 g (6.50 mmol, 64%) **228a** als farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.72 (PE:EE 8:1)

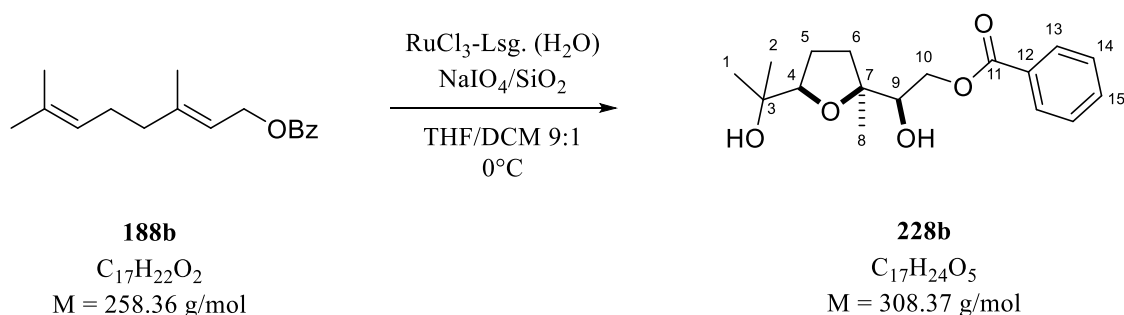
Smp: 90.0°C

^1H -NMR (300 MHz): δ = 4.29 (dd, 1H, J = 3.0, 11.6 Hz, H-10), 4.09 (dd, 1H, J = 8.5, 11.6 Hz, H-10'), 3.85 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H-4), 3.67 (dd, 1H, J = 2.9, 8.5 Hz, H-9), 3.29 (bs, 1H, 9-OH), 2.62 (bs, 1H, 3-OH), 2.15 (dt, 1H, J = 5.3, 12.3 Hz, H-5), 2.08 (s, 3H, H-12), 1.82–2.04 (m, 2H, H-6, H-6'), 1.66 (dt, 1H, J = 8.2, 12.3 Hz, H-5'), 1.25 (s, 3H, H-8), 1.20 (s, 3H, H-1), 1.11 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 171.6 (C-11), 85.5 (C-4), 84.3 (C-7), 75.5 (C-9), 72.1 (C-3), 65.9 (C-10), 35.6 (C-6), 27.5 (C-1), 26.5 (C-5), 24.9 (C-12), 22.6 (C-8), 21.0 (C-2) ppm. (CDCl₃)

Da die ¹H- bzw. ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[243] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

Synthese von 2-Hydroxy-2-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-ethylbenzoat (**228b**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 4**.

Ansatzgröße: 2.00 g (7.70 mmol, 1.0 eq) Geranylbenzoat, 7.75 mL (1.00 mol%) RuCl₃-Lsg., 36.3 g (23.2 mmol, 0.64 mmol/g, 3.0 eq) NaIO₄/SiO₂, 100 mL THF/DCM (9:1); Reaktionszeit: 1 h; Extraktion: 2-Propanol (quenchen); Säulenchromatographie: PE:EE 1.5:1 → 1:1 → 1:1.5 → 1:2.

Ausbeute: 2.15 g (6.97 mmol, 90%) **228b** als gelbliches Öl.

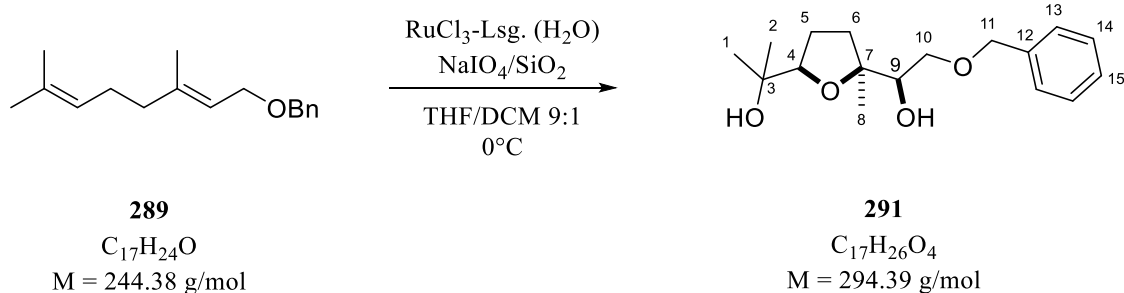
R_f: 0.53 (DCM:MeOH 20:1)

[α]_D²⁰: +11.4° (c = 0.63, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz): δ = 8.06 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-13), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-15), 7.43 (dd, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-14), 4.55 (dd, 1H, *J* = 3.1, 11.6 Hz, H-10), 4.38 (dd, 1H, *J* = 8.1, 11.6 Hz, H-10'), 3.23–3.99 (bs, 2H, 3-OH, 9-OH), 3.89 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-4), 3.85 (dd, 1H, *J* = 3.3, 8.3 Hz, H-9), 2.24 (ddd, 1H, *J* = 5.2, 9.0, 12.4 Hz, H-5), 2.01 (m, 1H, H-6), 1.95 (m, 1H, H-6'), 1.71 (dt, 1H, *J* = 8.2, 12.3 Hz, H-5'), 1.28 (s, 3H, H-1), 1.27 (s, 3H, H-2), 1.13 (s, 3H, H-8) ppm. (DMSO-*d*₆)

^{13}C-NMR (101 MHz):	$\delta = 167.1$ (C-11), 133.2 (C-15), 130.2 (C-12), 129.8 (C-13), 128.5 (C-14), 85.8 (C-7), 84.4 (C-4), 75.6 (C-3), 72.1 (C-9), 66.7 (C-10), 35.8 (C-5), 27.8 (C-2), 26.7 (C-6), 25.4 (C-8), 23.2 (C-1) ppm. (DMSO- d_6)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3303, 3071, 2971, 2938, 1712, 1603, 1585, 1452, 1377, 1351, 1327, 1316, 1275, 1214, 1180, 1151, 1121, 1098, 1081, 1055, 1028, 994, 971, 946, 905, 884, 839, 780, 764, 706, 681, 663, 596, 546, 508, 487, 410\text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 331.1521; \text{gef.: } 331.1524.$

Synthese von 2-Hydroxy-2-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-ethylbenzylether (291)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 4**.

Ansatzgröße: 2.00 g (8.13 mmol, 1.0 eq) Geranylbenzylether, 1.55 mL (0.200 mol%) RuCl-Lsg., 16.4 g (24.6 mmol, 1.50 mmol/g, 3.0 eq) NaIO₄/SiO₂, 100 mL THF/DCM (9:1); Reaktionszeit: 1 h; Extraktion: 2-Propanol (quenchen); Säulenchromatographie: PE:EE 1:1.

Ausbeute: 1.47 g (4.99 mmol, 61%) **291** als farbloses Öl.

R_f: 0.59 (PE:EE 1:1)

[α]_D²⁰: -5.9° ($c = 0.425$, DCM).

^1H -NMR (600 MHz): $\delta = 7.30\text{--}7.42$ (m, 5H, H-13, H-14, H-15), 4.60 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, H-11, H-11'), 3.87 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-4), 3.77 (dd, 1H, $J = 3.4, 8.5$ Hz, H-9), 3.69 (dd, 1H, $J = 3.3, 9.6$ Hz, H-10), 3.60 (dd, 1H, $J = 8.5, 9.5$ Hz, H-10'), 2.83 (bs, 2H, 3-OH, 9-OH), 2.26 (ddd, 1H,

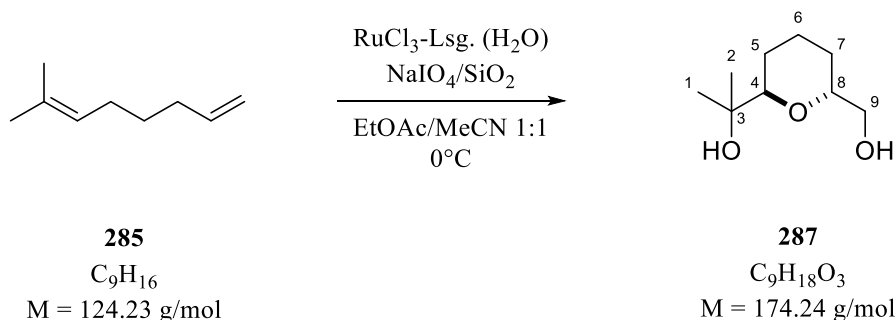
$J = 6.1, 9.1, 12.4$ Hz, H-6), 2.03 (ddd, 1H, $J = 7.0, 9.1, 12.5$ Hz, H-5), 1.93 (ddd, 1H, $J = 6.1, 8.5, 12.4$ Hz, H-5'), 1.64 (ddd, 1H, $J = 7.0, 8.6, 12.4$ Hz, H-6'), 1.25 (s, 3H, H-1), 1.18 (s, 3H, H-8), 1.11 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 138.0$ (C-12), 128.6 (C-14), 128.0 (C-15), 127.9 (C-13), 86.0 (C-4), 84.0 (C-7), 75.6 (C-9), 73.6 (C-11), 71.8 (C-3), 71.2 (C-10), 35.3 (C-6), 27.9 (C-1), 26.4 (C-5), 25.1 (C-2), 23.4 (C-8) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3371, 3063, 3031, 2970, 2928, 2871, 1737, 1497, 1453, 1375, 1338, 1240, 1205, 1182, 1068, 1027, 992, 950, 913, 890, 841, 787, 735, 697, 611, 464$ cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): $m/z =$ ber. für C₁₇H₂₆O₄Na⁺ [M + Na]⁺: 317.1729; gef.: 317.1730.

Synthese von 3-(8-Hydroxymethyltetrahydropyran-2-yl)-propan-3-ol (**287**)^[218]

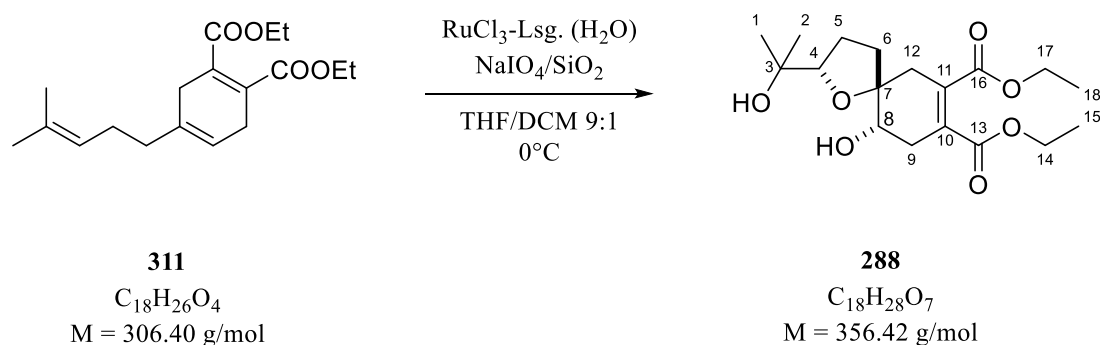


Es werden 1.33 mL (1.00 g, 9.07 mmol, 1.0 eq) des 1,6-Diens **285** in 100 mL EtOAc/MeCN (1:1) in einem Rundkolben gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren werden 24.2 g (36.3 mmol, 1.50 mmol/g, 4.0 eq) NaIO₄/SiO₂ zugegeben. Zu der Suspension werden langsam 9.60 mL (97.0 µmol, 1.00 mol%) RuCl-Lsg. zugetropft. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und bei vollständigem Umsatz durch Zugabe von 2-Propanol beendet. Die Eisbadkühlung wird entfernt und die Lösung weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Feststoffe unter Vakuum abfiltriert, der Filterkuchen gründlich mit Ethylacetat gewaschen und die Reaktionslösung bei vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts geschieht mittels säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc 100% → EtOAc:EtOH 5:1) und anschließender Trocknung im Hochvakuum. Es werden 1.08 g (6.21 mmol) **287** als farbloses Öl erhalten.

R_f:	0.35 (PE:EE 1:6)
¹H-NMR (400 MHz):	δ = 4.37 (bs, 1H, 9-OH), 3.78 (td, 1H, J = 4.7, 6.9 Hz, H-8), 3.57 (dd, 1H, J = 6.6, 10.8 Hz, H-9), 3.49 (dd, 1H, J = 7.1, 10.8 Hz, H-9'), 3.33 (bs, 1H, 3-OH), 3.18 (dd, 1H, J = 2.0, 11.2 Hz, H-4), 1.41–1.69 (m, 5H, H-5, 2x H-6, 2x H-7), .17 (dd, 1H, J = 6.4, 7.8 Hz, H-5'), 1.03 (s, 3H, H-1), 0.99 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (101 MHz):	δ = 76.6 (C-4), 73.0 (C-8), 70.7 (C-3), 59.9 (C-9), 26.6 (C-1), 24.7 (C-2, C-5, C-7), 18.4 (C-6) ppm. (CDCl ₃)

Da die ¹H- bzw. ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[218] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

Synthese von 8-Hydroxy-3-(2-hydroxy-2-methyl)-7-oxaspiro[4.5]dec-10-en-10,11-dicarbonsäureethylester (**288**)^[224]



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 4**.

Ansatzgröße: 0.500 g (1.63 mmol, 1.0 eq) **311**, 1.60 mL (1.00 mol%) RuCl-Lsg., 7.64 g (4.89 mmol, 0.640 mmol/g, 3.0 eq) NaIO₄/SiO₂, 60 mL THF/DCM (9:1); Reaktionszeit: 30 min; Extraktion: 2-Propanol (quenchen); Säulenchromatographie: PE:EE 1:1 → 1:1.5 → 1:2.

Ausbeute: 0.568 g (1.59 mmol, 98%) **288** als weißer, kristalliner Feststoff.

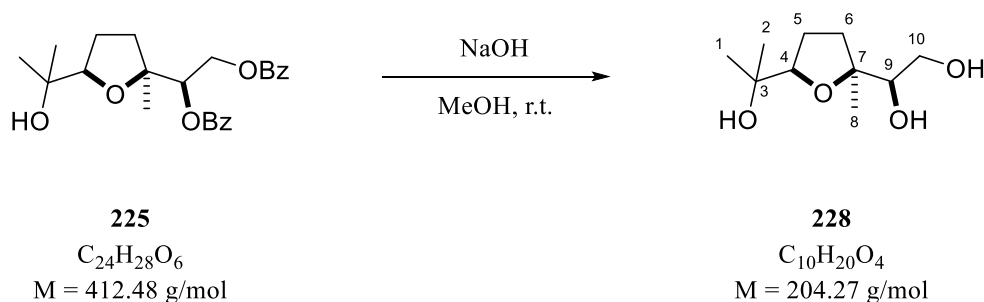
R_f:	0.42 (PE:EE 1:1)
Smp:	102°C

¹H-NMR (300 MHz):	δ = 4.20 (q, 4H, J = 7.1 Hz, H-14, H-17), 3.85 (dd, 1H, J = 6.8, 8.1 Hz, H-4), 3.68 (dd, 1H, J = 6.0, 7.7 Hz, H-8), 2.39–2.71 (m, 4H, H-9, H-12), 2.13 (ddd, 1H, J = 3.6, 8.5, 12.4 Hz, H-6), 2.04 (m, 1H, H-5), 1.93 (ddd, 1H, J = 2.4, 7.3, 11.0 Hz, H-5'), 1.76 (dd, 1H, J = 8.8, 11.6 Hz, H-6'), 1.28 (s, 3H, H-1), 1.28 (t, 6H, H-15, H-18), 1.12 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (101 MHz):	δ = 167.7 (C-16), 167.6 (C-13), 133.4 (C-10), 132.2 (C-11), 85.6 (C-4), 82.6 (C-7), 72.1 (C-3), 70.8 (C-8), 2x 61.1 (C-14, C-17), 38.3 (C-12), 34.5 (C-6), 33.0 (C-9), 27.9 (C-1), 25.4 (C-2), 13.8 (C-15) ppm. (CDCl ₃)

Da die ¹H- bzw. ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[224] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

5.4.4 Synthese von derivatisierten Cyclisierungsprodukten

Synthese von 3-Hydroxy-3-methylpropan-3-(7-methyltetrahydrofuran-7-yl)ethyl-9,10-diol (**228**) durch Hydrolyse des Dibenzoats **225**



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 7**.

Ansatzgröße: 2.02 g (4.90 mmol, 1.0 eq) **225**, 50.0 mg (0.0490 mmol) NaOH, 10 mL MeOH;

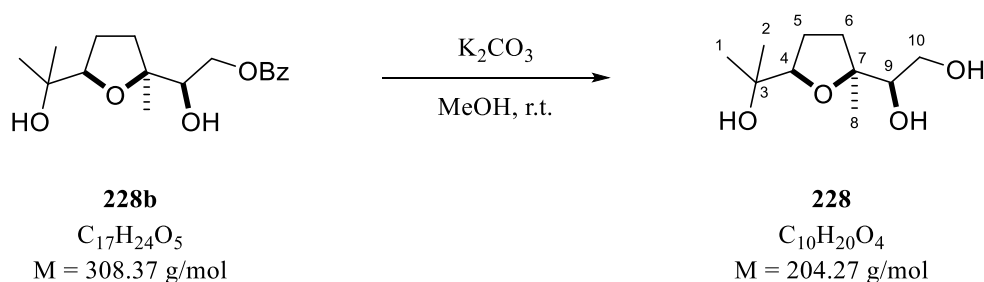
Reaktionszeit: 19 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 2.15 g (1.59 mmol, quant.) **228** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.41 (DCM:MeOH, 20:1)

Smp:	96°C
$[\alpha]_D^{20}$:	+8.1° ($c = 0.24$, CHCl_3).
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz):	$\delta = 4.57$ (bs, 1H, 10-OH), 4.32 (bs, 1H, 9-OH), 3.99 (s, 1H, 3-OH), 3.65 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-4), 3.50 (dd, 1H, $J = 3.2, 10.5$ Hz, H-10), 3.31 (dd, 1H, $J = 7.4, 10.5$ Hz, H-10'), 3.31 (dd, 1H, $J = 3.2, 7.4$ Hz, H-9), 1.96 (ddd, 1H, $J = 6.6, 8.0, 12.3$ Hz, H-6), 1.77 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 1.46 (dt, 1H, $J = 8.0, 12.3$ Hz, H-6'), 1.07 (s, 6H, H-1, H-2), 0.99 (s, 3H, H-8) ppm. ($\text{DMSO-}d_6$)
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz):	$\delta = 84.5$ (C-4), 84.1 (C-7), 76.8 (C-9), 70.2 (C-3), 62.7 (C-10), 34.0 (C-6), 26.7 (C-1), 26.1 (C-8), 26.0 (C-5), 23.2 (C-2) ppm. ($\text{DMSO-}d_6$)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3674, 3241, 2971, 2941, 2900, 2873, 2109, 1718, 1454, 1433, 1404, 1379, 1361, 1341, 1418, 1244, 1207, 1182, 1160, 1129, 1076, 1055, 1040, 1023, 995, 981, 949, 909, 888, 871, 833, 782, 762, 669, 558, 546, 523, 486, 418, 394 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	m/z : ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 227.1254; gef.: 227.1258.

Synthese von 3-Hydroxy-3-methylpropan-3-(7-methyltetrahydrofuran-7-yl)ethyl-9,10-diol (228) durch Hydrolyse des Monobenzoats 228b



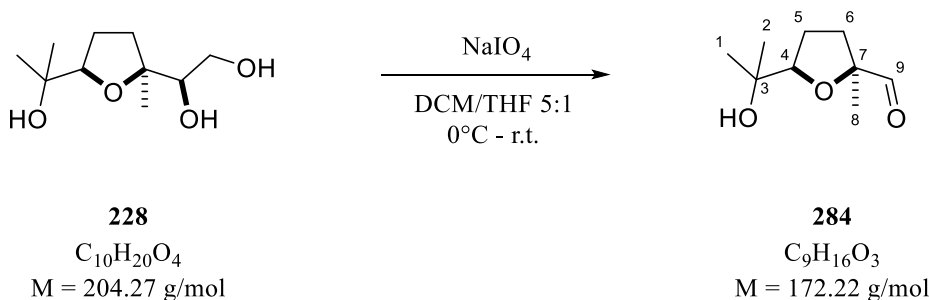
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 7**.

Ansatzgröße: 3.00 g (9.73 mmol, 1.0 eq) **228b**, 207 mg (1.95 mmol, 0.2 eq) K_2CO_3 , 25 mL MeOH;
Reaktionszeit: 72 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 1.51 g (7.39 mmol, 75%) **228** als weißer, kristalliner Feststoff.

Die spektroskopischen Daten des Hydrolyseproduktes **228** können der Auswertung auf S. 213 entnommen werden.

Synthese von 3-Hydroxy-3-methylpropan-3-(7-methyltetrahydrofuran-7-yl)-9-al (284)

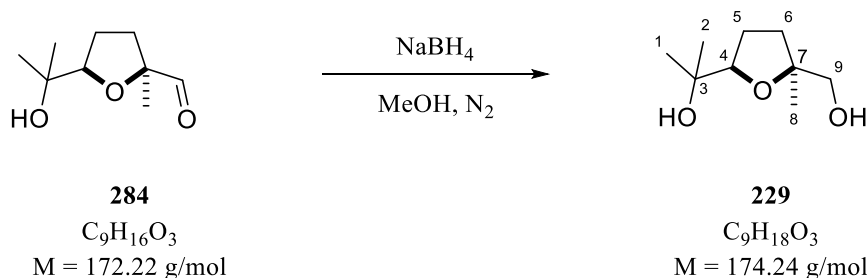


Es werden 2.00 g (9.80 mmol, 1.0 eq) **228** in einem Rundkolben vorgelegt und in 60 mL DCM/THF (5:1) gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und für 10 min gerührt. Anschließend werden 16.8 g (78.4 mmol, 8.0 eq) NaIO₄ zu der Lösung hinzugegeben. Unter weiterem Rühren wird die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur gebracht und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch (PE:EE 3:1) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Substrats (48 h) wird der Feststoff unter vermindertem Druck abfiltriert und der Filtrerrückstand vorsichtig mit EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch (PE:EE 3:1) gereinigt und unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.69 g (9.80 mmol, quant.) **284** als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f:	0.26 (PE:EE 3:1)
Smp:	77.0°C
[α]²⁰_D:	−2.3° (c = 0.3, CHCl ₃)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 9.53 (s, 1H, H-9), 3.76 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-4), 3.01 (bs, 1H, 3-OH), 2.10 (m, 2H, H-5, H-6), 1.88 (m, 1H, H-5'), 1.39 (s, 3H, H-1), 1.34 (m, 1H, H-6'), 1.29 (s, 3H, H-8), 1.12 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 195.3 (C-9), 81.7 (C-7), 81.1 (C-4), 77.7 (C-3), 27.8 (C-6), 25.7 (C-5), 25.5 (C-2), 23.2 (C-1), 20.4 (C-8) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3320, 2991, 2975, 2945, 2866, 1473, 1457, 1438, 1388, 1371, 1316, 1286, 1240, 1212, 1180, 1133, 1120, 1100, 1042, 1021, 1012, 987, 954, 937, 886, 866, 840, 824, 809, 719, 643, 606, 547, 506, 483, 457, 421 cm ^{−1} .

MS (EI): m/z (3.780 min) = 59.0 (35%, $[\text{CH}_3\text{CH}(-\text{OH})\text{CH}_3]^+$), 143.1 (50%, $[\text{M} - (\text{C}=\text{O})]^+$).

Synthese von 3-Hydroxy-3-methylpropan-3-(7-methyltetrahydrofuran-7-yl)methyl-9-ol (229)



Es werden 1.06 g (6.16 mmol, 1.0 eq) **284** in einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkkolben vorgelegt und in 5 mL Methanol (abs.) gelöst. Die Lösung wird mittels Eisbad auf 0°C gekühlt, ehe vorsichtig, unter Rühren 256 mg (6.78 mmol, 1.1 eq) NaBH_4 (Aufschäumen!) zugegeben werden. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 2:1) verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Substrats (1 h) mittels vorsichtiger Zugabe einer gesättigten NaCl -Lsg. beendet. Die wäss. Ph. wird dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 2:1 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ 1:2) gereinigt und schließlich unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.02 g (5.85 mmol, 95%) **229** als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f : 0.30 (PE:EE 2:1)

Smp: 39.9°C

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +4.8° ($c = 0.495$, CHCl_3)

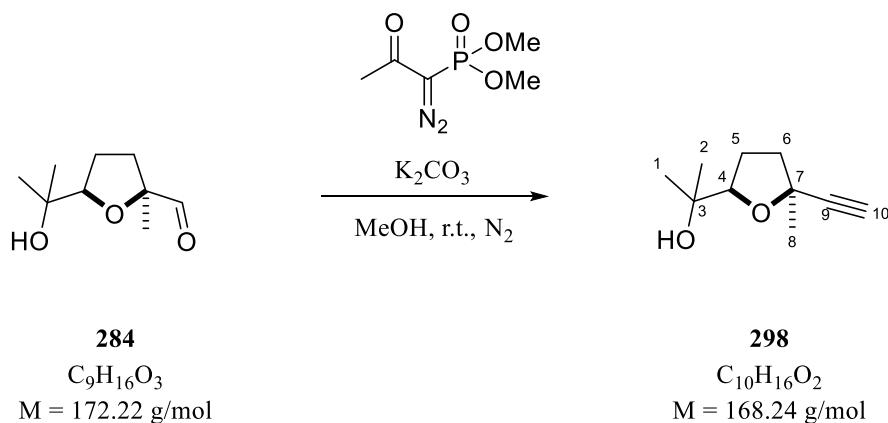
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): $\delta = 3.84$ (dd, 1H, $J = 6.9, 8.0$ Hz, H-4), 3.55 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, H-9), 3.42 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, H-9'), 2.82 (bs, 2H, 3-OH, 9-OH), 2.04 (m, 1H, H-6), 1.84–2.01 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.65 (dt, 1H, $J = 8.3, 11.9$ Hz, H-6'), 1.26 (s, 3H, H-1), 1.18 (s, 3H, H-8), 1.12 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz): $\delta = 85.6$ (C-4), 83.7 (C-7), 71.9 (C-3), 69.5 (C-9), 34.3 (C-6), 27.8 (C-1), 27.2 (C-5), 25.3 (C-2), 24.1 (C-8) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3313, 2972, 2935, 2868, 1457, 1406, 1376, 1363, 1308, 1256, 1243, 1184, 1156, 1114, 1068, 1051, 1018, 990, 974, 949, 892, 844, 803, 772, 659, 573, 508, 487, 436, 400 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₉H₁₈O₃Na⁺ [M + Na]⁺: 197.1154; gef.: 197.1156.

Synthese von 2-(5-Ethynyl-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)propan-2-ol (**298**)



Es werden 1.02 g (5.95 mmol, 1.0 eq) **284** und 1.23 g (8.93 mmol, 1.50 eq) K₂CO₃ in einem ausgeheizten und durch Stickstoff gefluteten Schlenkkolben vorgelegt und in 50 mL Methanol (abs.) gelöst. Daraufhin werden 2.86 g (14.9 mmol, 2.50 eq) Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 4:1) verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Substrats durch Zugabe einer gesättigten NaCl-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 4:1) gereinigt und unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 0.359 g (2.14 mmol, 36%) **298** als farbloses Öl erhalten.

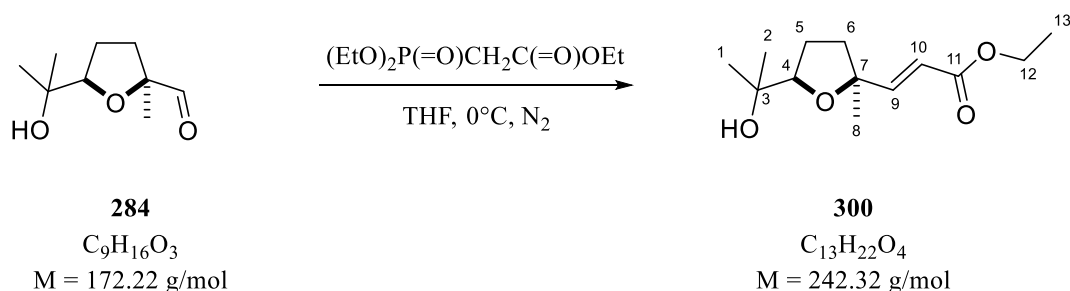
R_f: 0.49 (PE:EE 4:1)

¹H-NMR (400 MHz): δ = 3.88 (dd, 1H, J = 5.6, 9.5 Hz, H-4), 2.47 (s, 1H, H-10), 2.13–2.30 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.82–1.95 (m, 2H, H-6, H-6'), 1.55 (s, 3H, H-8), 1.24 (s, 3H, H-1), 1.12 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 88.0 (C-9), 87.3 (C-4), 71.7 (C-3), 70.7 (C-10), 41.4 (C-6), 28.4 (C-1), 28.0 (C-2), 27.0 (C-5), 24.3 (C-8) ppm. (CDCl₃)

Da die ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[164] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

Synthese von (*E*)-Ethyl-3-(5-2(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)acrylat (**300**)



Es werden 0.808 g (4.69 mmol, 1.0 eq) Aldehyd **284** in einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkrohr vorgelegt und mit 10 mL THF (abs.) gelöst. Die Lösung wird unter Rühren mittels Eisbades auf 0°C gekühlt und 0.431 g (10.8 mmol, 2.3 eq) Natriumhydrid (60 Gew%, Paraffin) zugegeben. Zu der nun bläulichen Suspension werden 2.10 mL (2.42 g, 10.8 mmol, 2.3 eq) Triethylphosphonoacetat [in 5 mL THF (abs.)] vorsichtig zugetropft (Aufschäumen!). Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 2:1) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Substrats (2.5 h) wird die Reaktionslösung mit Diethylether verdünnt und mit einer gesättigten NH_4Cl -Lsg. versetzt. Die organische Phase wird im Scheidetrichter abgetrennt und erst zweimal mit verd. HCl (2 M) und schließlich mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 und Abtrennen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 3:1) gereinigt und anschließend unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.11 g (4.58 mmol, 98%) **300** als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.60 (PE:EE 3:1)

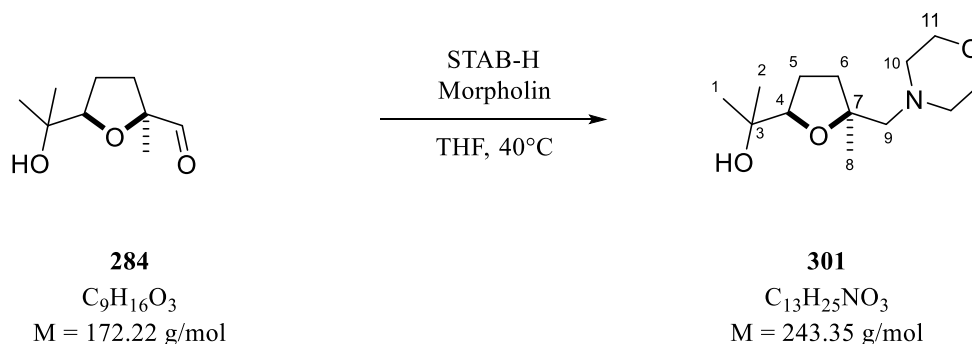
^1H -NMR (600 MHz): $\delta = 6.99$ (d, 1H, $J = 15.7 \text{ Hz}$, H-9), 5.97 (d, 1H, $J = 15.7 \text{ Hz}$, H-10), 4.18 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H-12), 3.87 (t, 1H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H-4), 1.78 – 1.97 (m, 4H, H-5, H-6), 1.33 (s, 3H, H-8), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H-13), 1.23 (s, 3H, H-1), 1.14 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl_3)

^{13}C -NMR (151 MHz): $\delta = 166.9$ (C-11), 152.8 (C-9), 118.3 (C-10), 85.8 (C-4), 82.2 (C-7), 71.4 (C-3), 60.6 (C-12), 38.0 (C-6), 27.3 (C-1), 26.2 (C-5), 26.0 (C-2), 24.7 (C-8), 14.4 (C-13) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3361, 2972, 2937, 2901, 1712, 1656, 1604, 1452, 1367, 1300, 1278, 1178, 1120, 1097, 1083, 1053, 1030, 985, 948, 892, 867, 840, 781, 707, 680, 663, 633, 577, 540, 509, 487 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₁₃H₂₂O₄Na⁺ [M + Na]⁺: 265.1416; gef.: 265.1411.

Synthese von 2-(5-Methyl-5-(morpholinomethyl)tetrahydrofuran-2-yl)propan-2-ol (**301**)



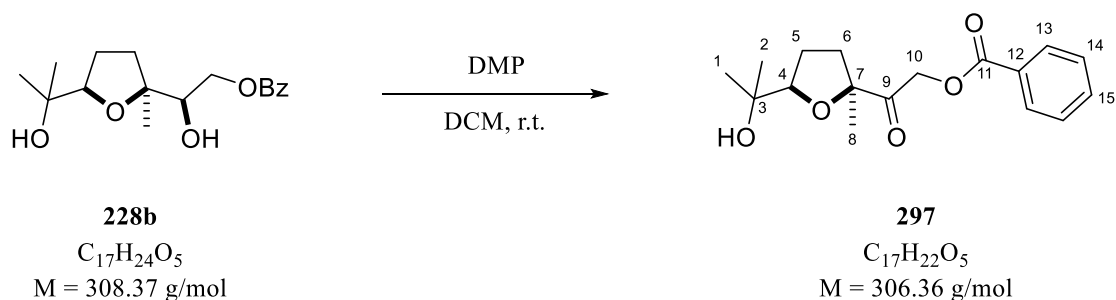
Es werden 0.700 g (4.06 mmol, 1.0 eq) **284** in einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkrohr vorgelegt und in 15 mL THF (abs.) gelöst. Dazu werden unter Rühren 390 µL (4.47 mmol, 1.1 eq) Morpholin zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur zur Bildung des Imin-Zwischenprodukts gerührt. Anschließend werden 1.72 g (8.12 mmol, 2.0 eq) STAB-H vorsichtig dazugegeben (Aufschäumen!) und die entstandene, weiße Suspension auf 40°C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 1:2.5) verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Substrats (21 h) durch die vorsichtige Zugabe einer gesättigten NaHCO₃-Lsg. beendet. Nach 20 min Rühren werden die zwei Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wäss. Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (DCM:EtOH:Et₃N 10:1:5 Vol%) gereinigt und unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 0.851 g (3.50 mmol, 86%) **301** als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.46 (DCM:EtOH:Et₃N 10:1:5 (Gew%))

¹H-NMR (600 MHz): δ = 3.87 (dd, 1H, J = 3.8, 8.0 Hz, H-4), 3.72 (ddd, 4H, J = 2.3, 3.6, 5.9 Hz, H-10), 2.74 (m, 2H, H-11), 2.59 (dq, 2H, J = 4.0, 4.7, 11.6 Hz, H-11'), 2.50 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H-9), 2.43 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H-9'), 2.08–2.14 (m, 1H, H-6), 1.94–2.06 (m, 2H, H-5,

	H-6'), 1.54 (ddd, 1H, $J = 3.7, 7.7, 11.3$ Hz, H-5'), 1.23 (s, 3H, H-1), 1.16 (s, 3H, H-8), 1.10 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 86.3$ (C-4), 83.0 (C-3), 82.9 (C-7), 66.7 (C-9), 66.7 (C-10), 56.0 (C-11), 35.6 (C-5), 28.2 (C-1), 26.7 (C-8), 25.9 (C-6), 25.2 (C-2) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 2970, 2819, 1717, 1559, 1453, 1375, 1326, 1303, 1243, 1180, 1149, 1116, 1083, 1069, 1055, 1031, 1012, 994, 949, 912, 885, 864, 832, 808, 776, 716, 654, 612, 447$ cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } C_{13}H_{26}NO_3^+ [M + H]^+ : 244.1913; \text{gef.: } 244.1926;$ $m/z = \text{ber. für } C_{13}H_{24}NO_2^+ [M - OH]^+ : 226.1802; \text{gef.: } 226.1806.$

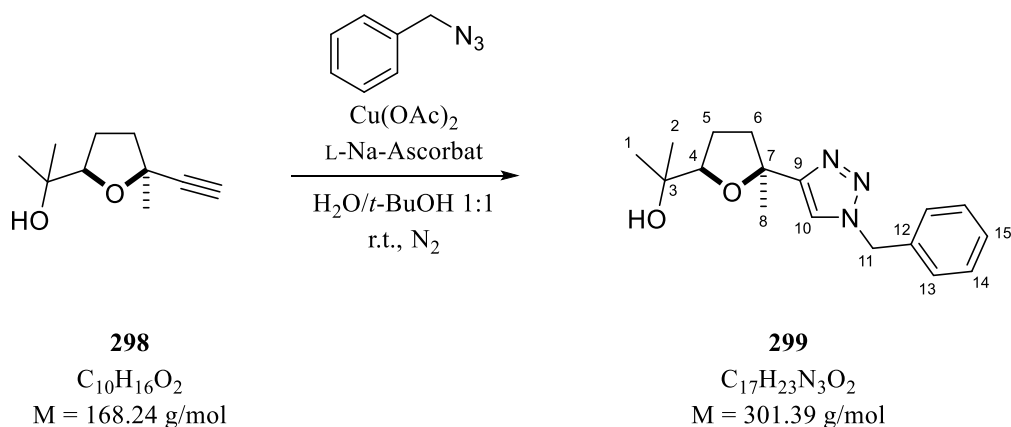
Synthese von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-2-benzoyloxy-1-on (297)



Es werden 0.715 g (0.300 mmol, 1.0 eq) **228b** in einem Rundkolben 40 mL DCM gelöst und zu der Lösung 1.56 g (3.68 mmol, 1.6 eq) DMP unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 1:1) verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Substrats (7 h) werden 20 mL einer NaHCO₃/Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1) zur Reaktionslösung zugegeben. Es wird für weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt, ehe die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase mehrmals mit einer gesättigten NaCl-Lsg. gewaschen wird. Die wässrigen Phasen werden mehrmals mit DCM extrahiert und die vereinten org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 0.678 g (2.23 mmol, 95%) **297** als gelbliches Harz erhalten.

R_f:	0.46 (PE:EE 1:1)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 7.99 (dd, 2H, J = 1.4, 8.4 Hz, H-13), 7.69 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H-15), 7.55 (dd, 2H, J = 7.4, 8.3 Hz, H-14), 5.60 (d, 1H, J = 17.9 Hz, H-10), 5.34 (d, 1H, J = 17.9 Hz, H-10'), 4.45 (s, 1H, 3-OH), 3.86 (dd, 1H, J = 6.7, 7.9 Hz, H-4), 2.22 (ddd, 1H, J = 5.0, 8.1, 12.6 Hz, H-6), 1.79–1.90 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.75 (dt, 1H, J = 8.2, 12.3 Hz, H-6'), 1.31 (s, 3H, H-8), 1.20 (s, 3H, H-1), 1.07 (s, 3H, H-2) (DMSO- <i>d</i> ₆)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 207.4 (C-9), 165.2 (C-11), 133.6 (C-15), 2x 129.3 (C-12, C-13), 128.8 (C-14), 87.8 (C-7), 86.6 (C-4), 69.8 (C-3), 66.9 (C-10), 35.5 (C-6), 26.8 (C-2), 26.7 (C-1), 25.3 (C-5), 23.6 (C-8) ppm. (DMSO- <i>d</i> ₆)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3468, 2975, 1718, 1602, 1584, 1451, 1408, 1367, 1316, 1274, 1177, 1116, 1056, 1023, 985, 952, 914, 892, 846, 823, 791, 709, 687, 578, 492 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₇ H ₂₂ O ₅ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 329.1359; gef.: 329.1365.

Synthese von 2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-methyltetrahydrofuran (299)^[246]



Es werden 0.359 g (2.14 mmol, 1.0 eq) **298** in einem Rundkolben vorgelegt und durch Zugabe von je 10 mL dest. Wasser und *tert*-Butanol gelöst. Unter Rühren werden 0.300 mL (0.318 g, 2.25 mmol, 1.05 eq) Benzylazid und 20.0 mg (0.110 mmol, 0.05 eq) Kupfer(II)-acetat gegeben. Nach Blaufärbung der Reaktionslösung werden 0.107 g (0.540 mmol, 0.25 eq) L-Natriumascorbat

hinzugegeben, was zu einer Trübung der Lösung führt. Die Reaktion wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Grünfärbung der Lösung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 1:1) gereinigt. Nach Trocknung unter Hochvakuum werden 0.551 g (1.83 mmol, 86%) **299** als gelblicher, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f:	0.20 (PE:EE 1:1)
Smp:	89.1°C
¹H-NMR (400 MHz):	δ = 7.24–7.30 (m, 3H, H-13, H-15), 7.21 (s, 1H, H-10), 7.14–7.18 (m, 2H, H-14), 5.38 (s, 2H, H-11), 3.88 (dd, 1H, J = 6.1, 7.8 Hz, H-4), 2.75 (bs, 1H, OH), 2.22–2.29 (m, 1H, H-6), 1.82–2.04 (m, 3H, H-5, H-5', H-6'), 1.48 (s, 3H, H-8), 1.18 (s, 3H, H-1), 1.00 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (101 MHz):	δ = 155.3 (C-9), 134.7 (C-12), 129.3 (C-14), 128.9 (C-15), 128.3 (C-13), 119.5 (C-10), 87.1 (C-4), 79.9 (C-7), 71.4 (C-3), 54.4 (C-11), 40.1 (C-6), 28.0 (C-1), 27.9 (C-2), 26.6 (C-3), 25.2 (C-8) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3257, 3120, 2977, 2931, 2857, 1496, 1458, 1429, 1406, 1376, 1358, 1340, 1314, 1286, 1226, 1182, 1162, 1129, 1113, 1097, 1059, 1030, 1014, 988, 956, 913, 885, 837, 821, 787, 724, 698, 666, 588, 579, 564, 514, 471, 458, 420 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ ⁺ [M + H] ⁺ : 302.1869; gef.: 302.1874.

5.4.5 Synthese von Hydroxylgeschützten Cyclisierungsderivaten

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)(ethan-1,2-diyl)diacetat (**290**)



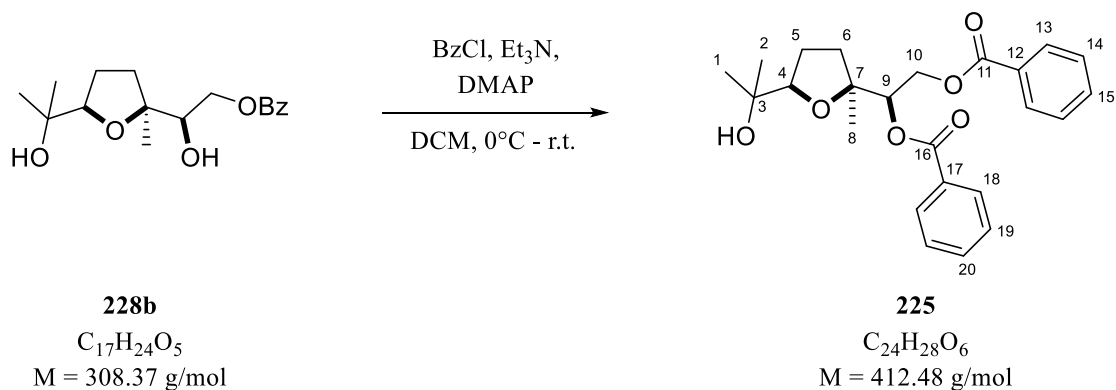
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 1**.

Ansatzgröße: 1.60 g (6.59 mmol, 1.0 eq) **228a**, 2.46 mL (2.28 g, 26.0 mmol, 4.0 eq) Acetanhydrid, 2.24 mL (1.64 g, 16.2 mmol, 2.5 eq) Triethylamin, 79.0 mg (0.650 mmol, 0.1 eq) 4-(Dimethylamino)-pyridin, 25 mL DCM; Reaktionszeit: 1 h; Extraktion: NH₄Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 2x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 1:1.

Ausbeute: 1.76 g (6.10 mmol, 94%) **290** als farbloses Öl.

R_f:	0.45 (PE:EE 2:1)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 5.12 (dd, 1H, J = 2.6, 8.7 Hz, H-9), 4.38 (dd, 1H, J = 2.6, 12.0 Hz, H-10), 4.06 (dd, 1H, J = 8.7, 12.0, H-10'), 3.80 (dd, 1H, J = 6.4, 8.2 Hz, H-4), 2.81 (bs, 1H, OH), 2.11 (s, 3H, H-14), 2.03 (s, 3H, H-12), 1.95–2.02 (m, 2H, H-5, H-6), 1.83–1.90 (m, 1H, H-5'), 1.64–1.75 (m, 1H, H-6'), 1.24 (s, 3H, H-8), 1.20 (s, 3H, H-1), 1.08 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 171.2 (C-13), 171.0 (C-11), 86.0 (C-4), 83.1 (C-7), 76.4 (C-9), 70.8 (C-3), 63.5 (C-10), 35.7 (C-6), 28.0 (C-1), 26.3 (C-5), 24.9 (C-2), 23.3 (C-8), 21.2 (C-14), 20.9 (C-12) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3675, 3503, 2974, 2901, 1739, 1450, 1370, 1221, 1144, 1052, 992, 953, 891, 845, 798, 633, 602, 525, 491, 444 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₄ H ₂₄ O ₆ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 311.1471; gef.: 311.1440.

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-dioldibenzoat (225)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 2**.

Ansatzgröße: 2.10 g (6.81 mmol, 1.0 eq) **228b**, 2.80 mL (3.35 g, 23.8 mmol, 3.5 eq) Benzoylchlorid, 2.50 mL (1.72 g, 17.0 mmol, 2.5 eq) Triethylamin, 0.083 g (0.680 mmol, 0.10 eq) 4-(Dimethylamino)-pyridin, 25 mL DCM; Reaktionszeit: 42 h; Extraktion: NH_4Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1.

Ausbeute: 2.75 g (6.67 mmol, 98%) **225** als gelblicher, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.57 (PE:EE 3:1)

Smp: 116.0°C

[α]²⁰_D: +73.5° ($c = 0.48$, $CHCl_3$)

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 8.09$ (m, 2H, H-18), 7.94 (dd, 2H, $J = 1.4, 8.3$ Hz, H-13), 7.55 (m, 1H, H-20), 7.51 (m, 1H, H-15), 7.44 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-19), 7.37 (dd, 2H, $J = 7.4, 8.3$ Hz, H-14), 5.59 (dd, 1H, $J = 2.7, 8.6$ Hz, H-9), 4.68 (dd, 1H, $J = 2.7, 12.0$ Hz, H-10), 4.55 (dd, 1H, $J = 8.6, 12.0$ Hz, H-10'), 3.83 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.1$ Hz, H-4), 2.88 (bs, 1H, OH), 2.18 (ddd, 1H, $J = 3.3, 9.0, 12.4$ Hz, H-6), 2.08 (ddd, 1H, $J = 9.1, 12.3$ Hz, H-5), 1.90 (dddd, 1H, $J = 3.2, 5.9, 8.3, 12.1$ Hz, H-5'), 1.82 (ddd, 1H, $J = 8.3, 9.5, 12.6$ Hz, H-6'), 1.41 (s, 3H, H-8), 1.18 (s, 3H, H-1), 1.12 (s, 3H, H-2) ppm. ($CDCl_3$)

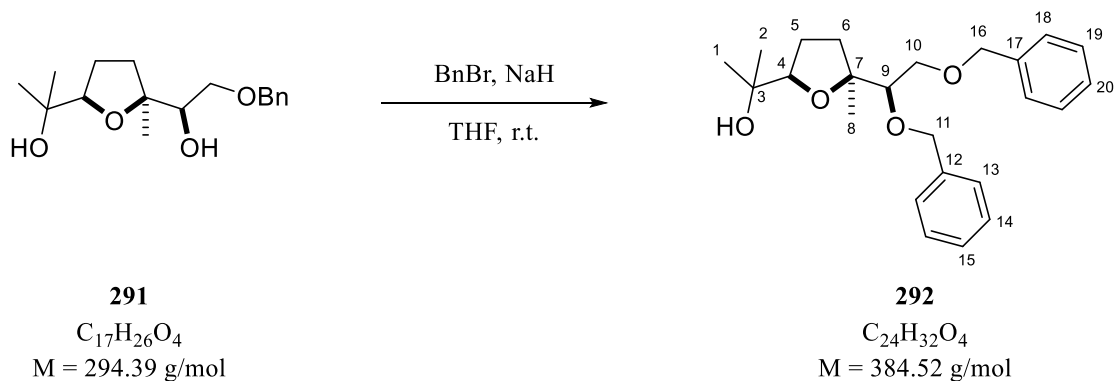
¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 166.9$ (C-16), 166.5 (C-11), 133.4 (C-20), 133.2 (C-15), 130.1 (C-17), 130.0 (C-18), 129.8 (C-13), 129.7 (C-12), 128.6 (C-19),

128.5 (C-14), 86.1 (C-4), 83.3 (C-7), 77.0 (C-9), 70.7 (C-3), 64.1 (C-10), 35.9 (C-6), 27.9 (C-1), 26.6 (C-5), 24.9 (C-2), 23.4 (C-8) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3675, 3650, 2987, 2971, 2901, 1734, 1717, 1451, 1437, 1406, 1394, 1381, 1250, 1242, 1232, 1066, 1056, 1028, 892, 880 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₂₄H₂₈O₆Na⁺ [M + Na]⁺: 435.1784; gef.: 435.1782.

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxpropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diylldibenzylether (292)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 3**.

Ansatzgröße: 0.750 g (2.54 mmol, 1.0 eq) **291**, 0.600 mL (0.860 g, 5.08 mmol, 2.0 eq) Benzylbromid, 0.172 g (4.30 mmol, 1.7 eq) Natriumhydrid (60 Gew%, Paraffin), 15 mL THF (abs.); Reaktionszeit: 26 h; Extraktion: dest. H₂O (quenchen), in PE aufgenommen, 2x wäss. Ph. mit PE; 2x mit DCM, Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 0.870 g (2.26 mmol, 87%) **292** als farbloses Öl.

R_f: 0.25 (PE:EE 20:1)

[α]²⁰_D: -68.0° (c = 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (600 MHz): δ = 7.27–7.37 (m, 10H, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19, H-20), 4.82 (d, 1H, J = 11.8 Hz, H-11), 4.68 (d, 1H, J = 11.8 Hz, H-11'), 4.54 (d, 1H, J = 12.0 Hz, H-16), 3.79–3.86 (m, 2H, H-4, H-10), 3.68 (dd, 1H, J = 6.2, 10.5 Hz, H-10'), 3.53 (dd, 1H, J = 3.6, 6.1 Hz, H-9), 2.67 (bs, 1H, 3-OH), 2.04 (ddd, 1H, J = 6.5, 9.5, 12.2 Hz, H-6), 1.94

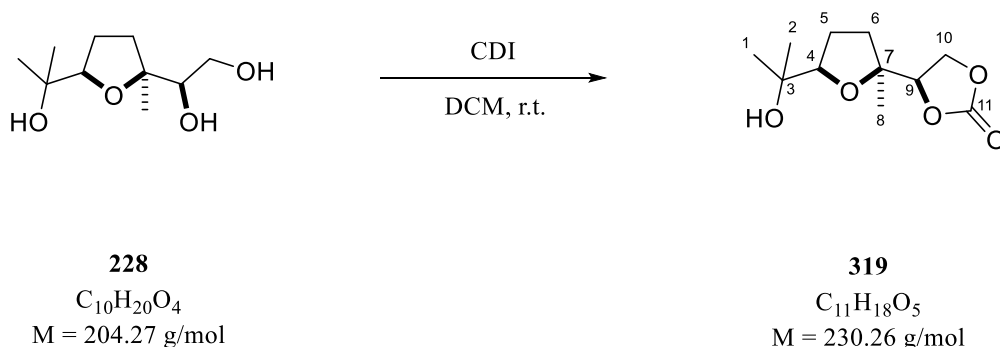
(ddt, 1H, $J = 6.5, 9.5, 12.9$ Hz, H-5), 1.86 (dddd, 1H, $J = 6.5, 7.3, 8.7, 12.4$ Hz, H-5'), 1.55 (ddd, 1H, $J = 6.2, 8.6, 12.2$ Hz, H-6'), 1.21 (s, 3H, H-1), 1.21 (s, 3H, H-8), 1.07 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 138.5$ (C-12), 138.4 (C-17), 128.5 (C-14), 2x 128.4 (C-13, C-19), 128.3 (C-18), 127.7 (C-15, C-20), 85.4 (C-4), 85.0 (C-7), 83.6 (C-9), 73.7 (C-11), 73.5 (C-16), 71.9 (C-10), 71.6 (C-3), 35.0 (C-6), 27.9 (C-1), 26.2 (C-5), 25.0 (C-2), 24.1 (C-8) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3442, 3063, 3030, 2971, 2930, 2870, 1497, 1454, 1365, 1339, 1316, 1207, 1179, 1071, 1026, 991, 949, 909, 891, 841, 792, 733, 696, 606, 462$ cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } C_{24}H_{32}O_4Na^+ [M + Na]^+ : 407.2198; \text{gef.: } 407.2196.$

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxpropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-carbonat (319)



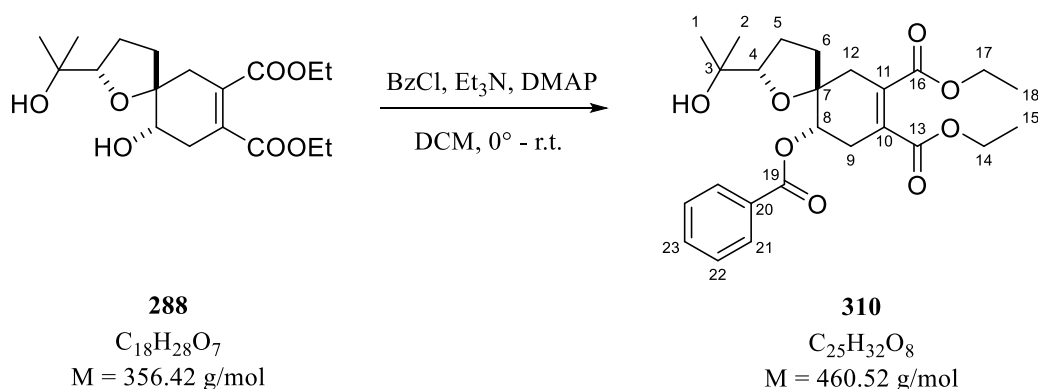
Es werden 700 mg (3.43 mmol, 1.0 eq) Triol **228** in einem Rundkolben vorgelegt und in 14 mL eines DCM/THF-Gemisches (5:2) gelöst. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 1.02 g (6.30 mmol, 1.8 eq) 1,1-Carbonyldiimidazol zu der Lösung zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 3:2) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Substrats (48 h) wird ein Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer eingeeengt und das zurückbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 1:1) gereinigt. Es werden 573 mg (2.49 mmol, 74%) **319** als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.33 (PE:EE, 3:2)

[α]_D²⁰: +8° ($c = 0.5$, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz):	δ = 4.54 (ddd, 2H, J = 6.0, 8.3, 22.3 Hz, H-10), 4.45 (t, 1H, J = 8.3 Hz, H-9), 3.84 (dd, 1H, J = 7.0, 8.1 Hz, H-4), 2.17 (ddd, 1H, J = 5.8, 8.0, 12.6 Hz, H-6), 1.91 (m, 2H, H-5), 1.91 (bs, 1H, OH), 1.73 (dt, 1H, J = 8.3, 12.5 Hz, H-6'), 1.19 (s, 3H, H-2), 1.18 (s, 3H, H-8), 1.13 (s, 3H, H-1) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (126 MHz):	δ = 155.2 (C-11), 85.7 (C-4), 81.9 (C-7), 80.3 (C-10), 71.5 (C-1), 65.9 (C-9), 34.3 (C-6), 26.9 (C-2), 26.9 (C-5), 24.6 (C-3), 22.7 (C-8) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3491, 2975, 2877, 1783, 1476, 1380, 1332, 1242, 1165, 1127, 1081, 1055, 991, 947, 916, 894, 876, 843, 770, 727, 634, 565, 519, 429 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₁ H ₁₈ O ₅ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 253.1052; gef.: 253.1052; m/z = ber. für C ₁₁ H ₁₇ O ₄ ⁺ [M – OH] ⁺ : 213.1121; gef.: 213.1119.

Synthese von 8-Benzoyloxy-3-(2-hydroxy-2-methyl)-7-oxaspiro[4.5]dec-10-en-10,11-dicarbonsäureethylester (310)^[224]



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 2**.

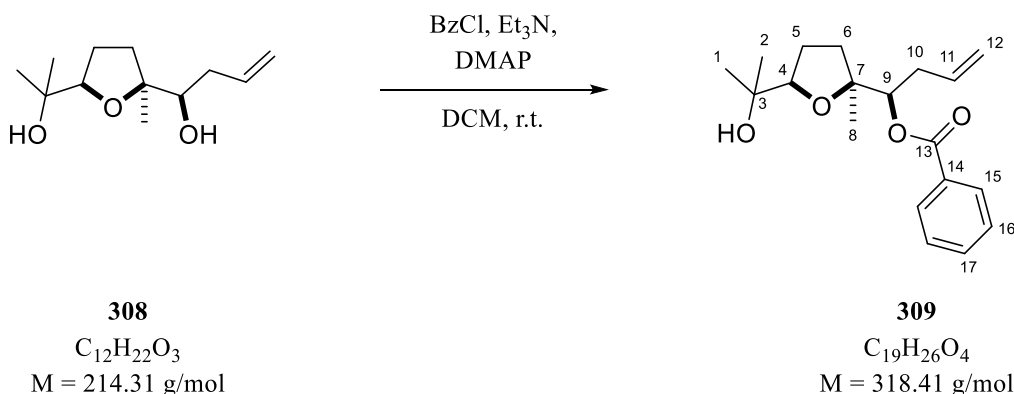
Ansatzgröße: 0.540 g (1.51 mmol, 1.0 eq) **288**, 0.700 mL (0.860 g, 6.10 mmol, 4.0 eq) Benzoylchlorid, 0.630 mL (0.460 g, 4.55 mmol, 3.0 eq) Triethylamin, 0.0360 g (0.300 mmol, 0.20 eq) 4-(Dimethylamino)-pyridin, 5 mL DCM; Reaktionszeit: 24 h; Extraktion: NH₄Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1 → 2.5:1 → 2:1 → 1.5:1 → 1:1.

Ausbeute: 0.625 g (1.35 mmol, 90%) **310** als farbloses Harz.

R_f:	0.67 (PE:EE 1:1)
¹H-NMR (400 MHz):	δ = 8.07 (dd, 2H, J = 1.5, 8.4 Hz, H-21), 7.57 (m, 1H, H-23), 7.45 (t, 2H, J = 7.7 Hz, H-22), 5.34 (t, 1H, J = 5.5 Hz, H-8), 4.24 (q, 2x 2H, J = 7.1 Hz, H-14, H-17), 3.87 (dd, 1H, J = 5.9, 8.5 Hz, H-4), 2.72–2.92 (m, 3H, H-9, H-9', H-12), 2.51 (d, 1H, J = 17.9 Hz, H-12'), 2.00–2.17 (m, 2H, H-5, H-6), 1.76–1.97 (m, 2H, H-5', H-6'), 1.31 (t, 2x 3H, J = 7.1 Hz, H-15, H-18), 1.20 (s, 3H, H-1), 1.13 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (101 MHz):	δ = 167.7 (C-16), 167.1 (C-13), 166.7 (C-19), 134.3 (C-11), 133.7 (C-23), 131.3 (C-10), 2x 130.0 (C-20, C-21), 128.7 (C-22), 86.5 (C-4), 81.5 (C-7), 72.5 (C-8), 70.7 (C-3), 2x 61.5 (C-14, C-17), 37.5 (C-12), 35.0 (C-6), 31.2 (C-9), 28.0 (C-2), 26.4 (C-5), 24.8 (C-1), 14.2 (C-15), 2x 14.2 (C-15, C-18) ppm. (CDCl ₃)

Da die ¹H- bzw. ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[224] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxpropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)but-3-en-1-benzoat (309)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 2**.

Ansatzgröße: 0.307 g (1.43 mmol, 1.0 eq) **308**, 0.250 mL (0.300 g, 2.15 mmol, 1.5 eq) Benzoylchlorid, 0.600 mL (0.434 g, 4.29 mmol, 3.0 eq) Triethylamin, 0.0350 g (0.286 mmol, 0.20 eq) 4-(Dimethylamino)-pyridin, 7 mL DCM; Reaktionszeit: 7 d; Extraktion: NH₄Cl

(quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 6:1.

Ausbeute: 0.333 g (1.05 mmol, 73%) **309** als farbloses Öl.

R_f: 0.69 (PE:EE, 4:1)

[α]²⁰_D: +2.6° (c = 0.5, CHCl₃)

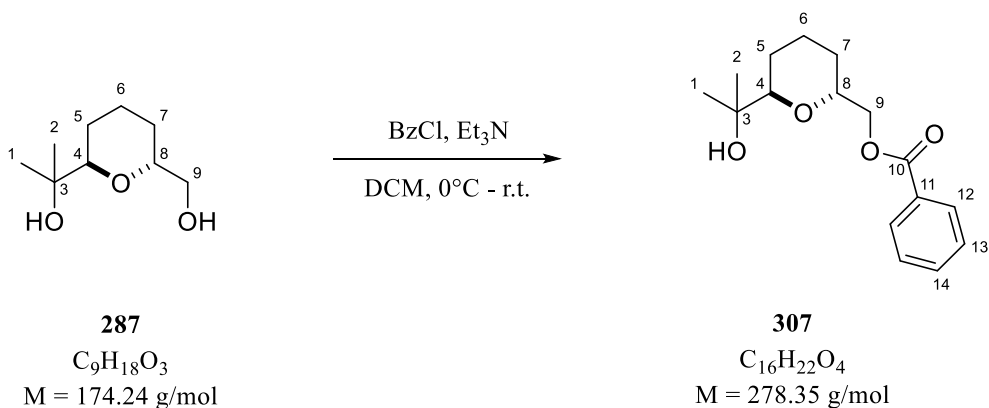
¹H-NMR (600 MHz): δ = 8.07 (dd, 2H, J = 1.4, 8.3 Hz, H-15), 7.54 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-17), 7.43 (m, 1H, H-16), 5.78 (ddt, 1H, J = 6.9, 10.2, 17.1 Hz, H-11), 5.24 (dd, 1H, J = 1.6, 17.1 Hz, H-12), 5.00 (dd, 1H, J = 1.5, 10.2 Hz, H-12'), 3.79 (dd, 1H, J = 6.0, 8.5 Hz, H-4), 3.13 (bs, 1H, OH), 2.45 (ddd, 2H, J = 2.6, 6.1, 8.6 Hz, H-10), 1.99–2.09 (m, 2H, H-5, H-6), 1.81–1.89 (m, 1H, H-5'), 1.69–1.78 (m, 1H, H-6'), 1.32 (s, 3H, H-8), 1.15 (s, 3H, H-1), 1.09 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (151 MHz): δ = 167.2 (C-13), 134.1 (C-11), 133.1 (C-17), 130.5 (C-14), 129.9 (C-15), 128.5 (C-16), 117.8 (C-12), 86.1 (C-4), 84.6 (C-7), 78.5 (C-9), 70.5 (C-3), 35.8 (C-6), 35.3 (C-10), 28.0 (C-1), 26.4 (C-5), 25.0 (C-2), 22.6 (C-8) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3675, 3492, 2973, 2901, 1704, 1644, 1602, 1451, 1406, 1378, 1349, 1314, 1267, 1177, 1144, 1114, 1068, 1026, 991, 954, 914, 890, 840, 802, 789, 709, 687, 632, 582, 546, 471 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₁₉H₂₆O₄Na⁺ [M + Na]⁺: 341.1729; gef.: 341.1724.

Synthese von 3-(8-methylbenzoyloxytetrahydropyran-2-yl)-propan-3-ol (**307**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 2**.

Ansatzgröße: 0.820 g (4.71 mmol, 1.0 eq) **287**, 0.650 mL (0.800 g, 5.65 mmol, 1.2 eq) Benzoylchlorid, 1.57 mL (1.14 g, 11.3 mmol, 2.4 eq) Triethylamin, 20 mL MeCN; Reaktionszeit: 19 h; Extraktion: NH₄Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 3.5:1.

Ausbeute: 0.752 g (2.70 mmol, 57%) **307** als farbloses Öl.

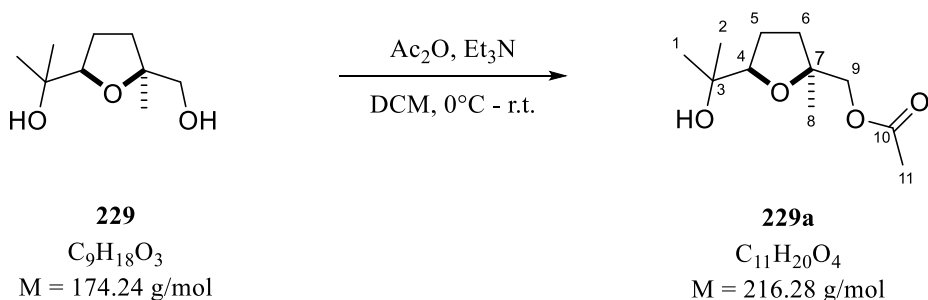
R_f: 0.63 (PE:EE 3:1)

¹H-NMR (400 MHz): δ = 8.04 (dd, 2H, J = 1.4, 8.4 Hz, H-12), 7.54 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H-14), 7.43 (dd, 2H, J = 7.1, 8.4 Hz, H-13), 4.77 (dd, 1H, J = 8.9, 11.4 Hz, H-9), 4.34 (m, 1H, H-8), 4.27 (dd, 1H, J = 5.1, 11.4 Hz, H-9'), 3.46 (dd, 1H, J = 2.2, 11.7 Hz, H-4), 1.72–1.88 (m, 2H, H-6, H-7), 1.55–1.70 (m, 3H, H-5, H-6', H-7'), 1.41 (m, 1H, H-5'), 1.14 (s, 3H, H-1), 1.12 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 166.6 (C-10), 133.1 (C-14), 130.2 (C-11), 129.7 (C-12), 128.5 (C-13), 76.3 (C-4), 72.0 (C-3), 71.1 (C-8), 62.8 (C-9), 26.3 (C-1), 2x 25.3 (C-5, C-7), 24.1 (C-2), 18.9 (C-6) ppm. (CDCl₃)

Da die ¹H- bzw. ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[224] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methylacetat (**229a**)



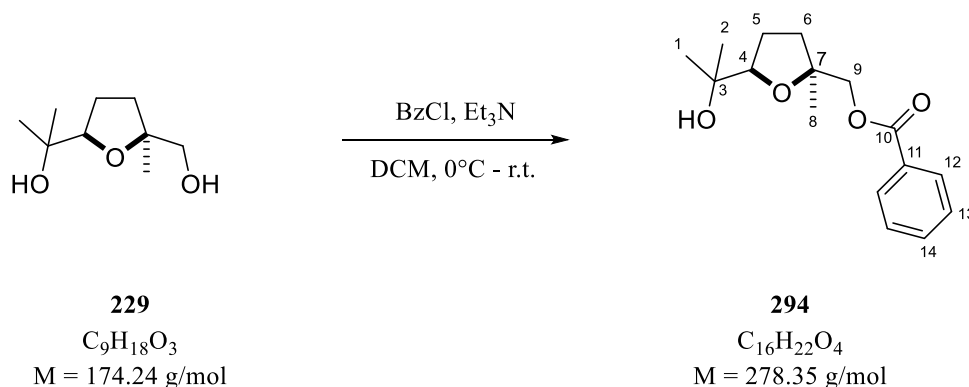
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 1**.

Ansatzgröße: 0.306 g (1.75 mmol, 1.0 eq) **229**, 0.233 mL (0.251 g, 2.45 mmol, 1.4 eq) Acetanhydrid, 0.580 mL (0.425 g, 4.21 mmol, 2.4 eq) Triethylamin, 5 mL DCM; Reaktionszeit: 5 h; Extraktion: NH₄Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 2x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1 → 1:1.

Ausbeute: 0.348 g (1.61 mmol, 92%) **229a** als farbloses Öl.

R_f:	0.73 (PE:EE, 1:1)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 4.16 (d, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz, H-9), 3.89 (d, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz, H-9'), 3.83 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.4, 8.3 Hz, H-4), 2.15 (bs, 1H, OH), 2.09 (s, 3H, H-11), 1.91–2.00 (m, 2H, H-5, H-6), 1.87 (m, 1H, H-5'), 1.71 (m, 1H, H-6'), 1.25 (s, 3H, H-8), 1.22 (s, 3H, H-1), 1.10 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 171.3 (C-10), 86.1 (C-4), 81.8 (C-7), 71.0 (C-3), 69.9 (C-9), 35.0 (C-6), 27.9 (C-1), 26.7 (C-5), 24.6 (C-2), 24.4 (C-8), 21.1 (C-11) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3493, 2974, 2875, 1739, 1457, 1372, 1231, 1183, 1144, 1038, 993, 952, 891, 844, 797, 774, 651, 605, 576, 554, 503, 473, 455, 409 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₁₁ H ₂₀ O ₄ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 239.1259; gef.: 239.1253.

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxpropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methylbenzoat (294)



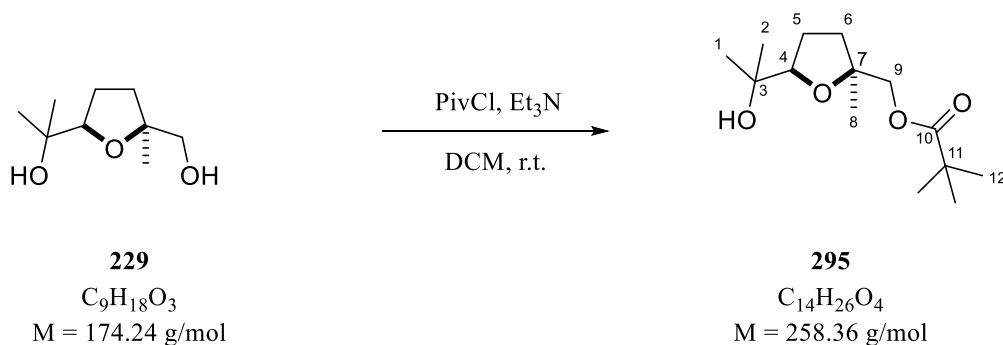
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 2**.

Ansatzgröße: 0.352 g (2.02 mmol, 1.0 eq) **229**, 0.260 mL (0.320 g, 2.22 mmol, 1.1 eq) Benzoylchlorid, 0.680 mL (0.490 g, 4.83 mmol, 2.4 eq) Triethylamin, 5 mL DCM; Reaktionszeit: 22 h; Extraktion: NH₄Cl (quenchen), 3x org. Ph. mit NaCl-Lsg. (sat.), 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 10:1.

Ausbeute: 0.517 g (1.86 mmol, 92%) **294** als farbloses Öl.

R_f:	0.35 (PE:EE, 10:1)
[α]²⁰_D:	+3.6° (c = 0.5, CHCl ₃)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.07 (dd, 2H, J = 1.4, 8.4 Hz, H-12), 7.55 (m, 1H, H-14), 7.45 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-13), 4.41 (d, 1H, J = 11.2 Hz, H-9), 4.13 (d, 1H, J = 11.2 Hz, H-9'), 3.86 (dd, 1H, J = 6.0, 9.1 Hz, H-4), 2.61 (bs, 1H, OH), 1.95–2.11 (m, 2H, H-5, H-6), 1.89 (m, 1H, H-5'), 1.78 (ddd, 1H, J = 7.9, 9.3, 11.8 Hz, H-6'), 1.35 (s, 3H, H-8), 1.21 (s, 3H, H-1), 1.12 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 166.8 (C-10), 133.2 (C-14), 130.2 (C-11), 129.8 (C-12), 128.6 (C-13), 86.1 (C-4), 82.0 (C-7), 70.8 (C-3), 70.2 (C-9), 35.2 (C-6), 27.9 (C-1), 26.7 (C-5), 24.6 (C-2), 24.5 (C-8) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3689, 3675, 2987, 2972, 2901, 1734, 1507, 1473, 1454, 1406, 1394, 1382, 1250, 1242, 1230, 1075, 1066, 1056, 892, 880, 419 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₆ H ₂₂ O ₄ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 301.1416; gef.: 301.1423.

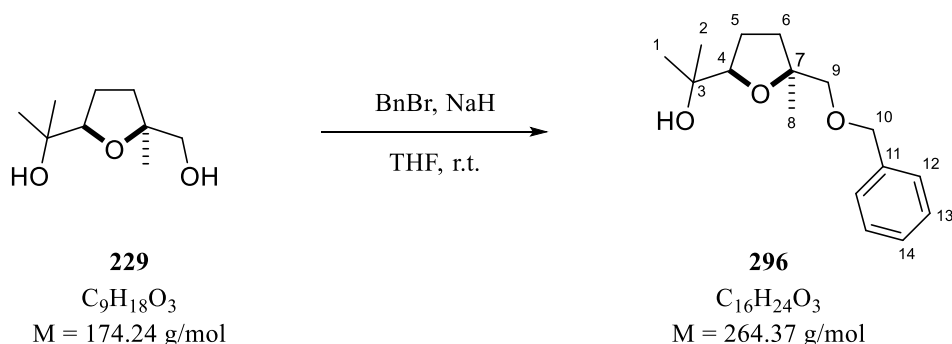
Synthese von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methylpivaloat (295)



Es werden 200 mg (1.15 mmol, 1.0 eq) Diol **229** in einem Rundkolben vorgelegt und in 10 mL DCM gelöst. Die Lösung wird mittels Eisbad auf 0°C gekühlt, und nach mehrminütigem Rühren mit 380 µL (277 mg, 2.75 mmol, 2.4 eq) Triethylamin versetzt. Im Anschluss werden 452 µL (443 mg, 3.67 mmol, 3.2 eq) Pivaloylchlorid zugegeben und die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 3:1) verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Substrats (3 h) durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lsg. beendet. Die Phasen werden mittels Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 3:1) und unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 141 mg (0.547 mmol, 48%) **295** als farbloses Öl erhalten.

R_f:	0.60 (PE:EE, 3:1)
[α]²⁰_D:	+3.3° (c = 0.3, CHCl ₃)
¹H-NMR (500 MHz):	δ = 4.20 (d, 1H, J = 11.2 Hz, H-9), 3.81 (dd, 1H, J = 5.9, 8.9 Hz, H-4), 3.80 (d, 1H, J = 11.2 Hz, H-9'), 2.45 (bs, 1H, OH), 1.90–2.01 (m, 2H, H-5, H-6), 1.85 (m, 1H, H-5'), 1.71 (m, 1H, H-6'), 1.27 (s, 3H, H-2), 1.22 (s, 9H, H-12), 1.21 (s, 3H, H-8), 1.10 (s, 3H, H-1) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (126 MHz):	δ = 178.8 (C-10), 86.1 (C-4), 81.9 (C-7), 70.6 (C-3), 69.6 (C-9), 39.1 (C-11), 35.0 (C-6), 27.9 (C-8), 27.4 (C-12), 26.6 (C-5), 24.6 (C-1), 24.5 (C-2) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3675, 3566, 3486, 2972, 2901, 1727, 1451, 1481, 1457, 1395, 1380, 1340, 1284, 1250, 1231, 1154, 1100, 1057, 994, 954, 981, 788, 772, 585, 433 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₄ H ₂₆ O ₄ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 281.1729; gef.: 281.1727.

Synthese von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methylbenzylether (296)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 3**.

Ansatzgröße: 190 mg (1.09 mmol, 1.0 eq) **229**, 0.205 mL (0.295 g, 1.71 mmol, 1.6 eq) Benzylbromid, 64.0 mg (2.62 mmol, 2.4 eq) Natriumhydrid (60 Gew%, Paraffin), 10 mL THF (abs.); Reaktionszeit: 48 h; Extraktion: dest. H₂O (quenchen), in PE aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit PE; Säulenchromatographie: PE:EE 6:1.

Ausbeute: 0.240 g (0.908 mmol, 91%) **296** als farbloses Öl.

R_f: 0.69 (PE:EE, 4:1)

[α]²⁰_D: +4.5° (c = 0.4, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz): δ = 7.27–7.39 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.60 (d, 1H, J = 12.4 Hz, H-10), 4.54 (d, 1H, J = 12.4 Hz, H-10'), 3.85 (t, 1H, J = 6.9 Hz, H-4), 3.44 (d, 1H, J = 9.4 Hz, H-9), 3.30 (d, 1H, J = 9.4 Hz, H-9'), 2.53 (bs, 1H, OH), 2.14 (ddd, 1H, J = 6.2, 8.7, 12.0, H-6), 2.02 (m, 1H, H-5), 1.90 (dddd, 1H, J = 6.1, 7.1, 8.4, 12.4 Hz, H-5'), 1.60 (ddd, 1H, J = 6.9, 8.3, 12.0 Hz, H-6'), 1.24 (s, 3H, H-1), 1.19 (s, 3H, H-8), 1.09 (s, 3H, H-2) ppm. (CDCl₃)

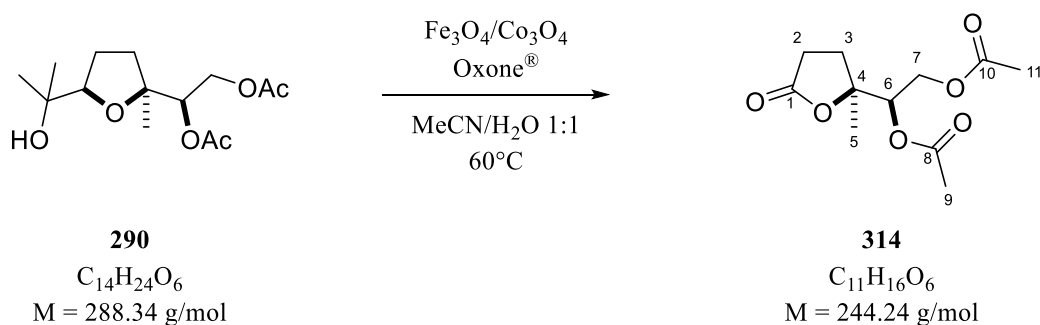
¹³C-NMR (101 MHz): δ = 138.1 (C-11), 128.6 (C-12), 127.8 (C-13), 127.8 (C-14), 86.0 (C-4), 82.9 (C-7), 76.2 (C-9), 73.5 (C-10), 71.6 (C-3), 34.5 (C-6), 28.1 (C-1), 26.7 (C-5), 24.9 (C-2), 24.8 (C-8) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3675, 3457, 2971, 2901, 1497, 1454, 1406, 1394, 1373, 1338, 1319, 1251, 1230, 1182, 1077, 1057, 950, 891, 735, 697, 607, 464, 435, 419, 406 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $C_{16}H_{24}O_3Na^+$ $[M + Na]^+$: 287.1623; gef.: 287.1623.

5.4.6 Synthese von γ -Lactonen mittels oxidativer Spaltungsreaktionen

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diyl diacetat (**314**) im ThermoMixer®



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 70.0 mg (0.240 mmol, 1.0 eq) **290**, 5.00 mg (24 μ mol, 9.00 mol%) Co_3O_4 , 515 mg (1.68 mmol, 7.0 eq) Oxone®, 1.4 mL $MeCN/H_2O$ (1:1); Reaktionszeit: 18.5 h; Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 1:1.

Ausbeute: 11.0 mg (45.0 μ mol, 18%) **314** als farbloses Öl.

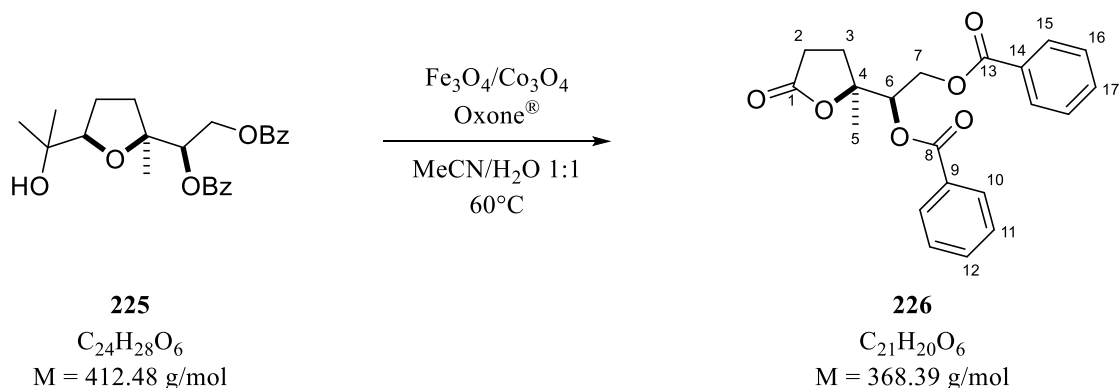
R_f: 0.69 (PE:EE, 4:1)

¹H-NMR (400 MHz): δ = 5.20 (dd, 1H, J = 3.0, 8.2 Hz, H-6), 4.51 (dd, 1H, J = 3.0, 12.0 Hz, H-7), 4.06 (dd, 1H, J = 8.2, 12.0 Hz, H-7'), 2.51–2.66 (m, 2H, H-2), 2.16–2.34 (m, 1H, H-2), 2.12 (s, 3H, H-9), 2.03 (s, 3H, H-11), 1.98 (m, 1H, H-2'), 1.49 (s, 3H, H-5) ppm. ($CDCl_3$)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 176.4 (C-1), 172.3 (C-8), 171.5 (C-10), 85.2 (C-4), 74.9 (C-6), 62.2 (C-7), 31.1 (C-3), 28.7 (C-2), 23.7 (C-5), 20.8 (C-9), 20.7 (C-11) ppm. ($CDCl_3$)

Da die ¹H- bzw. ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[168] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diylidibenzoat (**226**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 100 mg (0.240 mmol, 1.0 eq) **225**, 5.00 mg (24 μmol , 9.00 mol%) Fe_3O_4 , 515 mg (1.68 mmol, 7.0 eq) Oxone®, 10 mL MeCN/ H_2O (1:1); Reaktionszeit: 19 h; Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1.

Ausbeute: 67.5 mg (0.183 mmol, 77%) **226** als weißer kristalliner Feststoff.

R_f: 0.69 (PE:EE, 4:1)

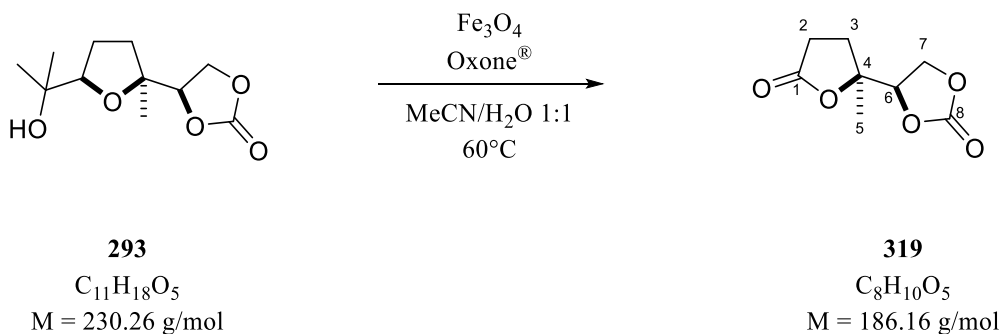
¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 8.04$ (dd, 2H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, H-10), 7.92 (dd, 2H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, H-15), 7.59 (dd, 1H, $J = 1.4, 7.5$ Hz, H-12), 7.52 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.5$ Hz, H-17), 7.46 (dd, 2H, $J = 7.4, 8.3$ Hz, H-11), 7.37 (dd, 2H, $J = 7.4, 8.3$ Hz, H-16), 5.65 (dd, 1H, $J = 3.2, 8.3$ Hz, H-6), 4.85 (dd, 1H, $J = 3.3, 12.0$ Hz, H-7), 4.53 (dd, 1H, $J = 8.3, 12.1$ Hz, H-7'), 2.61 (dd, 2H, $J = 7.8, 9.4$ Hz, H-2, H-2'), 2.37 (dt, 1H, $J = 7.9, 13.5$ Hz, H-3), 2.09 (dt, 1H, $J = 9.4, 13.5$ Hz, H-3'), 1.66 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 176.0$ (C-1), 166.2 (C-13), 165.5 (C-8), 133.7 (C-12), 133.2 (C-17), 129.9 (C-10), 129.7 (C-15), 129.4 (C-9), 129.0 (C-14), 128.7 (C-11), 128.4 (C-16), 85.2 (C-4), 75.6 (C-6), 62.8 (C-7), 31.6 (C-3), 29.0 (C-2), 24.2 (C-5) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3675, 2987, 2972, 2901, 1734, 1507, 1489, 1473, 1454, 1406, 1394, 1382, 1250, 1242, 1230, 1075, 1066, 1056, 892, 880, 419 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $C_{14}H_{15}O_4^+$ $[M - OBz]^+$: 247.0965; gef.: 247.0969;
 m/z = ber. für $C_{21}H_{20}O_6Na^+$ $[M + Na]^+$: 391.1158; gef.: 391.1155.

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-carbonat (319)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 46.0 mg (0.200 mmol, 1.0 eq) **293**, 5.00 mg (20.0 μmol , 10.0 mol%) Fe_3O_4 , 430 mg (1.40 mmol, 7.0 eq) Oxone®, 5 mL MeCN/ H_2O (1:1); Reaktionszeit: 18 h; Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 1:3.

Ausbeute: 23.0 mg (0.124 mmol, 62%) **319** als farbloses Öl.

R_f: 0.27 (PE:EE, 1:3)

$[\alpha]^{20}_D$: +26.1° ($c = 0.28$, $CHCl_3$)

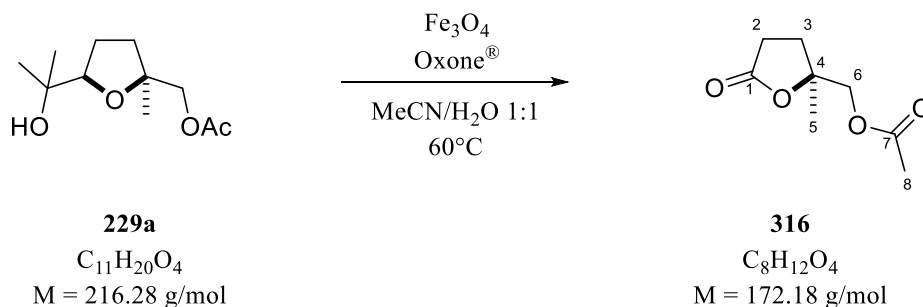
^1H -NMR (500 MHz): $\delta = 4.64$ (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-6), 4.52 (m, 2H, H-7), 2.80 (ddd, 1H, $J = 7.4, 10.6, 18.1$ Hz, H-2), 2.64 (ddd, 1H, $J = 5.8, 10.5, 18.3$ Hz, H-2'), 2.50 (ddd, 1H, $J = 5.8, 10.6, 13.3$ Hz, H-3), 2.09 (ddd, 1H, $J = 7.4, 10.5, 13.2$ Hz, H-3'), 1.40 (s, 3H, H-5) ppm. ($CDCl_3$)

^{13}C -NMR (126 MHz): $\delta = 175.3$ (C-1), 153.8 (C-8), 82.8 (C-4), 80.0 (C-6), 65.3 (C-7), 30.6 (C-3), 28.7 (C-2), 22.8 (C-5) ppm. ($CDCl_3$)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2988, 1772, 1544, 1479, 1458, 1401, 1364, 1345, 1288, 1239, 1177, 1158, 1130, 1113, 1083, 1049, 1016, 996, 951, 901, 869, 798, 772, 728, 655, 605, 572, 544, 514, 386 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $C_8H_{10}O_5Na^+$ $[M + Na]^+$: 209.0426; gef.: 209.0418.

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methylacetat (**316**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 61.3 mg (0.283 mmol, 1.0 eq) **229a**, 5.00 mg (25.0 μmol , 9.0 mol%) Fe_3O_4 , 606 mg (1.98 mmol, 7.0 eq) $\text{Oxone}^{\text{®}}$, 5 mL $\text{MeCN/H}_2\text{O}$ (1:1); Reaktionszeit: 10 h; Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1.

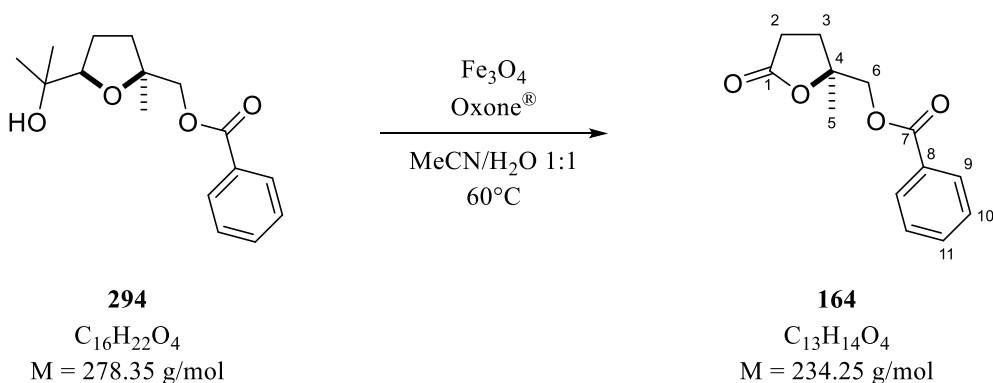
Ausbeute: 12.9 mg (74.9 μmol , 27%) **316** als farbloses Öl.

R_f: 0.37 (PE:EE, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 4.15$ (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, H-6), 4.06 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, H-6'), $2.54\text{--}2.74$ (m, 2H, H-5), 2.25 (ddd, 1H, $J = 6.1, 9.9, 13.1$ Hz, H-3), 2.09 (s, 3H, H-8), 2.02 (ddd, 1H, $J = 7.9, 10.0, 13.1$ Hz, H-3'), 1.44 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz): $\delta = 176.3$ (C-1), 170.5 (C-7), 83.8 (C-4), 69.1 (C-6), 30.6 (C-3), 29.3 (C-2), 23.9 (C-5), 20.9 (C-8) ppm. (CDCl_3)

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methylbenzoat (**164**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 106 mg (0.381 mmol, 1.0 eq) **294**, 5.00 mg (25.0 μmol , 9.0 mol%) Fe_3O_4 , 819 mg (2.67 mmol, 7.0 eq) Oxone[®], 5 mL MeCN/ H_2O (1:1); Reaktionszeit: 16 h; Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 2.5:1.

Ausbeute: 73.7 mg (0.314 mmol, 83%) **164** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.66 (PE:EE, 2:1)

Smp: 47.6°C

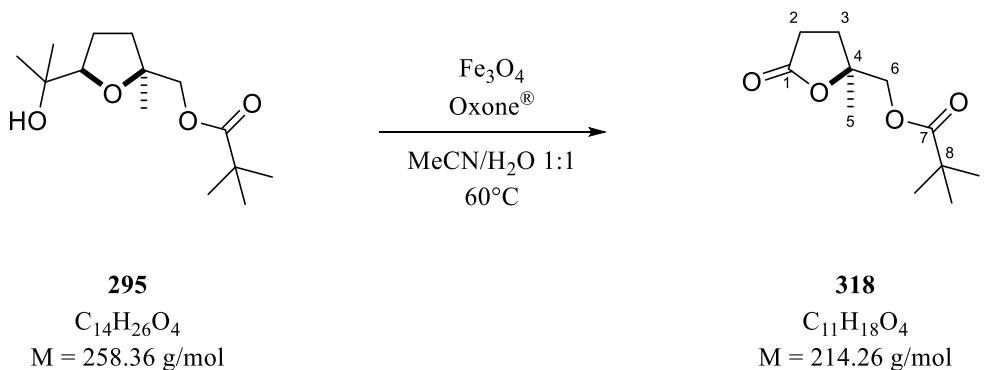
¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 8.01$ (m, 2H, H-9), 7.58 (m, 1H, H-11), 7.46 (m, 2H, H-10), 4.41 (d, 1H, $J = 11.8 \text{ Hz}$, H-6), 4.35 (d, 1H, $J = 11.8 \text{ Hz}$, H-6'), 2.70 (m, 2H, H-2, H-2'), 2.34 (ddd, 1H, $J = 5.9, 10.2, 13.2 \text{ Hz}$, H-3), 2.09 (ddd, 1H, $J = 7.8, 10.3, 13.2 \text{ Hz}$, H-3') ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 176.3$ (C-1), 166.2 (C-7), 133.6 (C-11), 129.8 (C-9), 129.5 (C-8), 128.8 (C-10), 84.1 (C-4), 69.4 (C-6), 30.7 (C-3), 29.4 (C-2), 24.0 (C-5) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2987, 2901, 1770, 1719, 1653, 1602, 1584, 1559, 1541, 1491, 1454, 1420, 1384, 1372, 1315, 1275, 1251, 1198, 1175, 1155, 1115, 1095, 1070, 1025, 991, 956, 933, 891, 858, 820, 805, 774, 703, 687, 659, 535, 465, 434, 403 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 257.0790; \text{gef.: } 257.0791$.

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methylpivaloat (318)



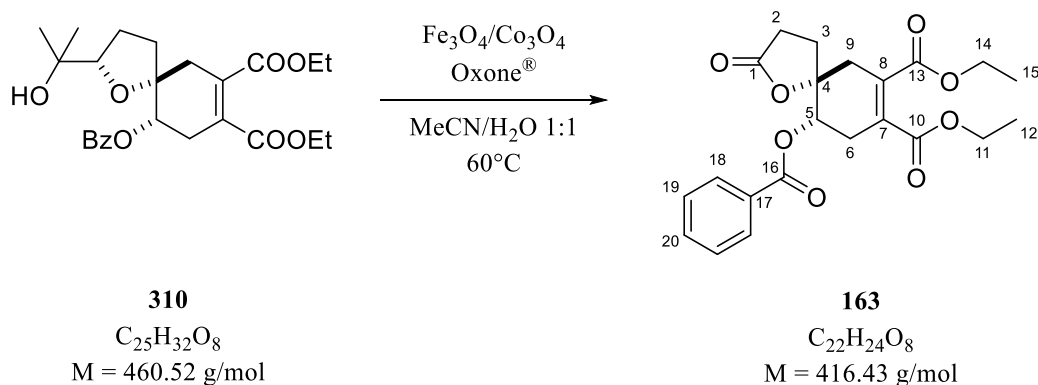
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 52.0 mg (0.200 mmol, 1.0 eq) **295**, 5.00 mg (20.0 μmol , 10.0 mol%) Fe_3O_4 , 430 mg (1.40 mmol, 7.0 eq) Oxone[®], 3 mL MeCN/ H_2O (1:1); Reaktionszeit: 24 h; Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 29.5 mg (0.138 mmol, 69%) **318** als farbloses Öl.

R_f:	0.45 (PE:EE 4:1)
¹H-NMR (400 MHz):	$\delta = 4.16$ (d, 1H, $J = 11.8 \text{ Hz}$, H-6), 4.02 (d, 1H, $J = 11.8 \text{ Hz}$, H-6'), $2.53\text{--}2.80$ (m, 2H, H-2), 2.25 (ddd, 1H, $J = 6.1, 10.0, 13.1 \text{ Hz}$, H-3), 2.03 (m, 1H, H-3'), 1.45 (s, 3H, H-5), 1.21 (s, 9H, H-9) ppm. (CDCl_3)
¹³C-NMR (101 MHz):	$\delta = 178.1$ (C-7), 176.3 (C-1), 84.0 (C-4), 69.1 (C-6), 39.0 (C-8), 30.5 (C-3), 29.3 (C-2), 27.3 (C-9), 24.0 (C-5) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3688, 3675, 2987, 2971, 2901, 1473, 1454, 1406, 1394, 1382, 1250, 1242, 1230, 1075, 1066, 1056, 892, 880 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 237.1103; \text{gef.: } 237.1105;$ $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4^+ [\text{M} + \text{H}]^+ : 215.1283; \text{gef.: } 215.1278.$

Synthese von 5-Benzoyloxy-1-oxo-4-oxaspiro[4.5]dec-7-en-7,8-dicarbonsäureethylester (163)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 102 mg (0.221 mmol, 1.0 eq) **310**, 5.00 mg (22.1 μmol , 10.0 mol%) $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Co}_3\text{O}_4$, 509 mg (1.66 mmol, 7.0 eq) Oxone®, 5 mL MeCN/ H_2O (1:1); Reaktionszeit: 6 h (Co), 22 h (Fe); Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1.

Ausbeute: Co = 51.2 mg (0.123 mmol, 56%); Fe = 56.8 mg (0.138 mmol, 62%) **163** als farbloses Öl.

R_f: 0.52 (PE:EE 2:1)

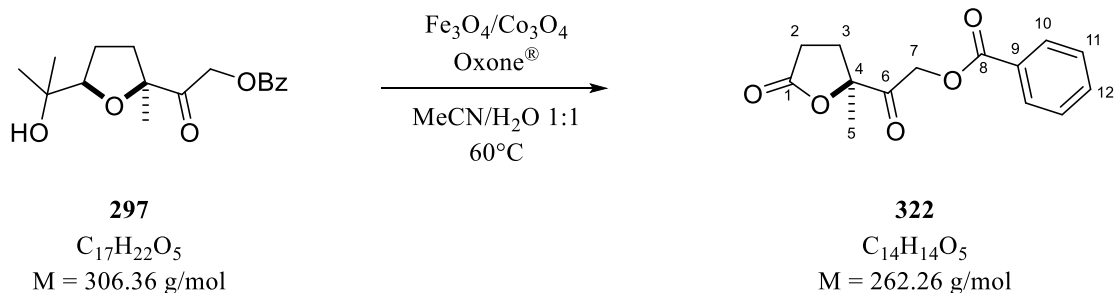
¹H-NMR (600 MHz): δ = 8.00 (m, 2H, H-18), 7.60 (m, 1H, H-20), 7.47 (m, 2H, H-19), 5.33 (dd, 1H, J = 6.1, 8.9 Hz, H-5), 4.23 (q, 4H, J = 7.3 Hz, H-11, H-14), 2.94 (m, 2H, H-6, H-9), 2.82 (m, 2H, H-6', H-9'), 2.64 (m, 2H, H-2), 2.32 (ddd, 1H, 5.5, 9.5, 13.4 Hz, H-3), 2.13 (m, 1H, H-3'), 1.30 (d, 6H, J = 7.2 Hz, H-12, H-15) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (151 MHz): δ = 175.9 (C-1), 166.7 (C-10), 166.5 (C-13), 165.5 (C-16), 134.0 (C-20), 133.5 (C-8), 130.3 (C-7), 129.9 (C-18), 129.1 (C-17), 128.9 (C-19), 82.8 (C-4), 72.6 (C-5), 61.7 (C-11), 61.7 (C-14), 38.4 (C-9), 30.1 (C-3), 29.7 (C-6), 29.1 (C-), 14.1 (C-12, C-15) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3675, 2987, 2901, 1782, 1771, 1705, 1653, 1602, 1489, 1451, 1407, 1394, 1381, 1314, 1251, 1188, 1133, 1107, 1057, 1027, 936, 924, 901, 877, 802, 774, 751, 712, 688, 668, 636, 616 cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 439.1369; gef.: 439.1346;
 m/z = ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_7^+$ $[\text{M} - \text{OEt}]^+$: 371.1125; gef.: 371.1132.

Synthese von 1-2Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethan-2-benzoyloxy-1-on (322)



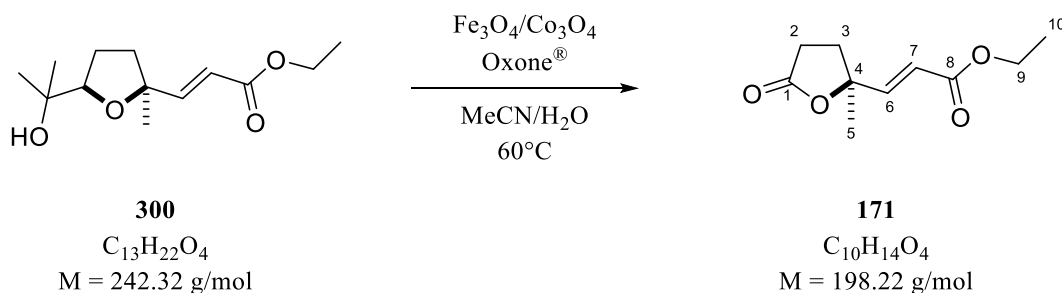
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 92.0 mg (0.300 mmol, 1.0 eq) **297**, 5.00 mg (22.1 μmol , 9.00 mol%) $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Co}_3\text{O}_4$, 644 mg (2.10 mmol, 7.0 eq) Oxone[®], 5 mL MeCN/ H_2O (1:1); Reaktionszeit: 2 h (Co), 1.5 h (Fe); Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1.

Ausbeute: Co = 16.9 mg (64.4 μmol , 21%); Fe = 21.4 mg (81.5 mmol, 27%) **322** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.52 (PE:EE 2:1)
Smp:	92.6°C
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 8.08$ (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-10), 7.60 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-12), 7.47 (dd, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-11), 5.18 (s, 2H, H-7), 2.62–2.71 (m, 3H, H-2, H-2', H-3), 2.17 (m, 1H, H-3'), 1.64 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl_3)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 203.0$ (C-6), 175.2 (C-1), 165.9 (C-8), 133.5 (C-12), 129.8 (C-10), 128.9 (C-9), 128.4 (C-11), 88.7 (C-4), 65.6 (C-7), 31.2 (C-3), 27.8 (C-2), 23.7 (C-5) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 2981, 2952, 2851, 1783, 1744, 1716, 1599, 1584, 1559, 1541, 1521, 1507, 1491, 1451, 1416, 1370, 1317, 1275, 1258, 1230, 1198, 1180, 1151, 1120, 1091, 1056, 1025, 1012, 1002, 978, 938, 895, 826, 789, 738, 707, 687, 677, 652, 617, 572, 537, 503, 474, 410 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } C_{14}H_{14}O_5Na^+ [M + Na]^+ : 285.0739; \text{gef.: } 285.0731.$

Synthese von (*E*)-Ethyl-3-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)acrylat (**171**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 5**.

Ansatzgröße: 100 mg (0.414 mmol, 1.0 eq) **300**, 9.00 mg (0.373 mmol, 9.00 mol%) $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Co}_3\text{O}_4$, 890 mg (2.90 mmol, 7.0 eq) Oxone[®], 5 mL MeCN/ H_2O (1:1); Reaktionszeit: 4.5 h (Co), 48 h (Fe); Extraktion: in DCM aufgenommen, 3x wäss. Ph. mit DCM; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1 → 2:1.

Ausbeute: Co = 33.3 mg (0.168 mmol, 41%); Fe = 25.3 mg (0.128 mmol, 31%) **171** als farbloses Öl.

R_f: 0.63 (PE:EE 2:1)

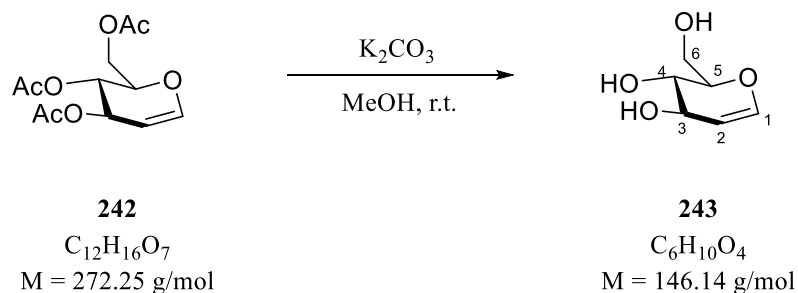
¹H-NMR (400 MHz): δ = 6.89 (d, 1H, J = 15.6 Hz, H-6), 6.03 (d, 1H, J = 15.6 Hz, H-7), 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-9), 2.56 (ddd, J = 2.8, 7.2, 9.3 Hz, H-5), 2.06–2.33 (m, 3H, H-5', H-6, H-6'), 1.54 (s, 3H, H-5), 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-10) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 175.7 (C-1), 165.9 (C-8), 148.0 (C-6), 120.0 (C-7), 84.2 (C-4), 60.7 (C-9), 33.6 (C-2), 28.4 (C-3), 26.1 (C-5), 14.0 (C-10) ppm. (CDCl_3)

Da die ¹H- bzw. ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Auswertung mit denen der Literatur^[164] übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

5.4.7 Synthese von Polyolen für NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von 1,5-Anhydro-2-deoxy-D-glucohex-1-enitol (**243**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 7**.

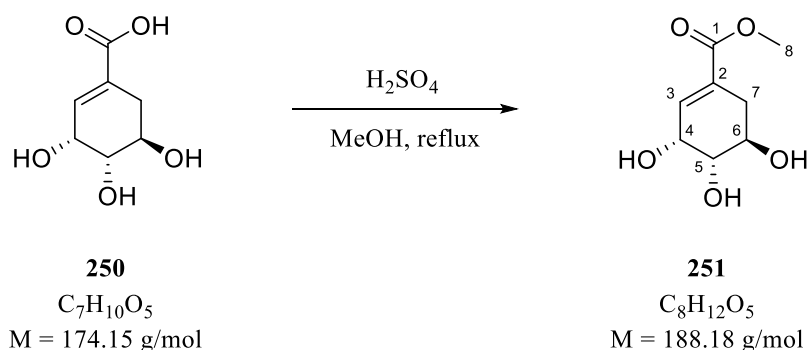
Ansatzgröße: 4.00 g (14.6 mmol, 1.0 eq) **242**, 1.00 g (0.700 mmol, 0.5 eq) K_2CO_3 , 20 mL MeOH;

Reaktionszeit: 4 d; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 1.12 g (7.66 mmol, 52%) **243** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.32 (DCM:MeOH, 10:1)
Smp:	58°C
[α]²⁰_D:	−7.3° (c = 0.6, MeOH)
¹H-NMR (500 MHz):	δ = 6.34 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H-1), 4.68 (dd, 1H, J = 2.3, 6.1 Hz, H-2), 4.12 (dd, 1H, J = 2.0, 7.1, H-3), 3.88 (dd, 1H, J = 2.5, 12.1 Hz, H-6), 3.79 (dd, 1H, J = 5.4, 12.0 Hz, H-6'), 3.72 (ddd, 1H, J = 2.5, 5.4, 9.8 Hz, H-5), 3.57 (dd, 1H, J = 7.1, 9.7 Hz) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
¹³C-NMR (126 MHz):	δ = 144.9 (C-1), 104.5 (C-2), 80.3 (C-5), 70.9 (C-4), 70.5 (C-3), 62.2 (C-6) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3254, 2970, 2950, 29113, 2895, 2686, 1646, 1465, 1437, 1415, 1394, 1372, 1360, 1298, 1269, 1234, 1146, 1121, 1087, 1059, 1040, 1021, 957, 904, 866, 826, 781, 757, 659, 596, 489, 474, 451, 439 cm ^{−1} .
MS (EI):	m/z (5.899 min) = 115.0 (1%, [M − MeOH] ⁺), 146.1 (4%, [M] ⁺).

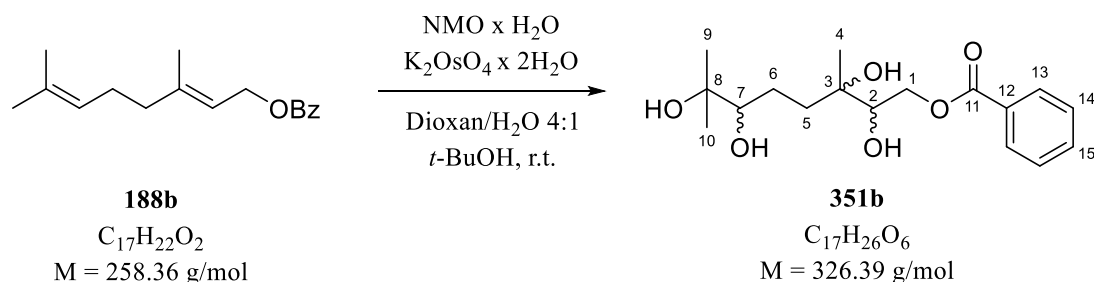
Synthese von 4,5,6-Trihydroxycyclohex-2-encarbonsäuremethylester (251)



Es werden 3.00 g (17.2 mmol, 1.0 eq) Shikimisäure in einem Rundkolben vorgelegt und in 50 mL Methanol gelöst. Zu der Lösung werden 100 μL konz. H_2SO_4 gegeben und anschließend unter Rückfluss und Rühren erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (DCM:MeOH 5:1) bis zum vollständigen Umsatz des Substrats verfolgt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und säulenchromatographisch (DCM:MeOH 20:1) gereinigt. Nach Trocknung unter Hochvakuum werden 992 g (5.27 mmol, 66%) **251** als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f:	0.49 (DCM:MeOH 5:1)
[α]_D²⁰:	−129.1° ($c = 0.45$, MeOH)
Smp:	122.0°C
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 6.78$ (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H-3), 4.37 (dd, 1H, $J = 1.7, 3.9$ Hz, H-4), 3.99 (dt, 1H, $J = 5.2, 7.3$ Hz, H-6), 3.68 (dd, 1H, $J = 4.1, 7.4$ Hz, H-5), 2.69 (dd, 1H, $J = 5.1, 18.2$ Hz, H-7), 2.20 (dd, 1H, $J = 5.5, 18.2$, H-7') ppm. (MeOD- d_4)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 168.7$ (C-1), 139.1 (C-3), 130.2 (C-2), 72.6 (C-5), 68.4 (C-6), 67.2 (C-4), 52.4 (C-8), 30.5 (C-7) ppm. (MeOD- d_4)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3297, 2955, 2901, 1716, 1656, 1432, 1367, 1339, 1283, 1239, 1184, 1127, 1092, 1063, 1052, 1039, 951, 930, 900, 859, 841, 785, 746, 670, 608, 576, 552, 486, 422 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (10.096 min) = 129.1 (36%, $[\text{M} - \text{MeOC}(=\text{O})]^-$), 157.0 (21%, $[\text{M} - \text{MeO}]^-$).

Synthese von 2,3,7,8-tetrahydroxy-3,8-dimethyloctylbenzoat (**351b**)^[244]



Es werden 631 mg (2.44 mmol, 1.0 eq) **188b** in einem Rundkolben vorgelegt und mit 100 mL eines Dioxan/H₂O-Gemisches (4:1) unter Rühren gelöst. Bei Raumtemperatur werden danach 1.13 mL *tert*-Butanol und 794 mg (5.87 mmol, 2.4 eq) NMO-Hydrat zugegeben und verrührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von 92.4 mg (0.251 mmol, 10 mol%) K₂OsO₄ · 2 H₂O gestartet. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (DCM:MeOH 10:1) verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Substrats (23 h) durch Zugabe von 30 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung beendet. Es wird 30 min gerührt, ehe die Reaktionslösung viermal mit DCM extrahiert und die vereinten org. Ph. über MgSO₄ getrocknet werden. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (DCM:MeOH 15:1) gereinigt und unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 409 mg (1.25 mmol, 51%) **351b** als farblose Kristalle erhalten.

R_f: 0.38 (DCM:MeOH 10:1)

¹H-NMR (400 MHz): δ = 8.09–8.12 (m, 2H, H-13), 7.62–7.65 (m, 1H, H-15), 7.49–7.54 (m, 2H, H-14), 4.62 (dd, 1H, $J = 2.7, 11.4 \text{ Hz}$, H-1), 4.32 (dd, 1H, $J = 8.6, 11.5 \text{ Hz}$, H-1'), 3.83 (ddd, 1H, $J = 5.2, 8.0 \text{ Hz}$, H-2), 3.28 (ddd, 1H, $J = 6.1, 10.5 \text{ Hz}$, H-7), 1.89 (ddd, 1H, $J = 11.4, 13.2 \text{ Hz}$, H-5), 1.77–1.84 (m, 1H, H-6), 1.66–1.71 (m, 1H, H-5'), 1.41–1.49 (m, 1H, H-6'), 1.27 (s, 3H, H-5'), 1.22 (s, 3H, H-9), 1.19 (s, 3H, H-10) ppm. (MeOD-*d*₄)

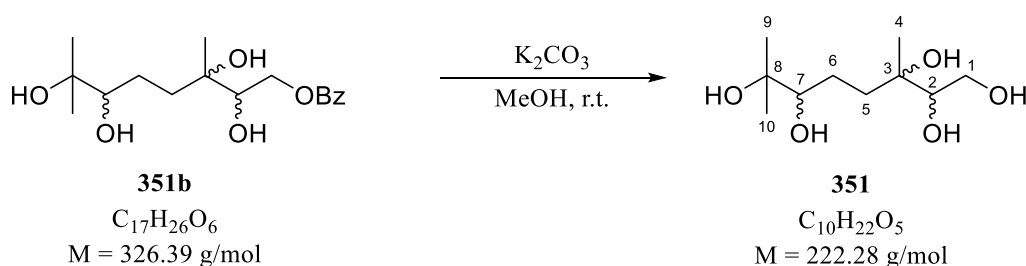
¹³C-NMR (101 MHz): δ = 168.3 (C-11), 134.1 (C-15), 131.6 (C-12), 130.6 (C-13), 129.5 (C-14), 80.2 (C-7), 76.4 (C-2), 74.6 (C-3), 73.9 (C-8), 67.5 (C-1), 36.5 (C-5), 26.1 (C-6), 25.7 (C-9), 25.0 (C-10), 23.3 (C-4) ppm. (MeOD-*d*₄)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3364, 3335, 3310, 2967, 2936, 2864, 2475, 2461, 2214, 2202, 2163, 2151, 2033, 2015, 2008, 1999, 1972, 1713, 1600, 1496, 1449,

1348, 1359, 1313, 1291, 1267, 1174, 1152, 1115, 1079, 1068, 1043, 1026, 993, 933, 871, 819, 805, 785, 770, 706, 680, 660, 651, 643, 600, 573, 563, 545, 515, 500, 489, 475, 453, 434, 411, 394, 380 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₁₇H₂₆O₆Na⁺ [M + Na]⁺: 349.1622; gef.: 349.1630.

Synthese von 2,3,7,8-Tetrahydroxy-3,8-dimethyl-1-octanol (351)^[244]



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 7**.

Ansatzgröße: 408 mg (1.24 mmol, 1.0 eq) **351b**, 42.6 mg (0.308 mmol, 0.25 eq) K₂CO₃, 20 mL MeOH; Reaktionszeit: 120 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 275 mg (1.24 mmol, quant.) **351** als farbloses Öl.

R_f: 0.28 (DCM:MeOH 10:1)

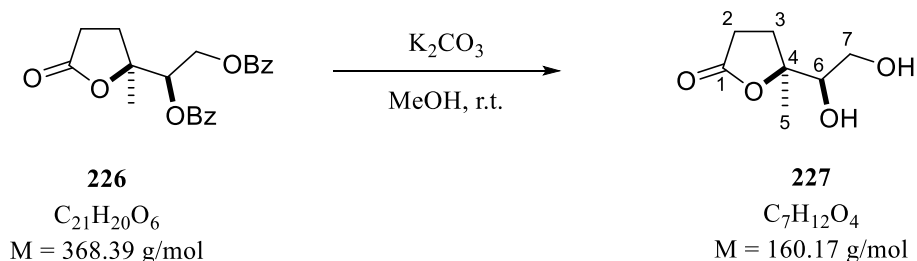
¹H-NMR (400 MHz): δ = 3.75 (dt, 1H, J = 3.1, 11.0 Hz, H-2), 3.44–3.57 (m, 2H, H-1), 3.19–3.25 (m, 1H, H-7), 1.68–1.91 (m, 2H, H-6, H-6'), 1.28–1.60 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.17 (m, 3H, H-4), 1.14 (s, 3H, H-9), 1.13 (s, 3H, H-10) ppm. (MeOD-*d*₄)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 80.3 (C-7), 78.8 (C-2), 74.9 (C-3), 73.8 (C-8), 63.9 (C-1), 36.7 (C-5), 26.1 (C-6), 25.7 (C-9), 25.1 (C-10), 23.2 (C-4) ppm. (MeOD-*d*₄)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3317, 2969, 2935, 1450, 1375, 1316, 1270, 1225, 1152, 1116, 1067, 1017, 948, 881, 805, 775, 707, 649, 602, 546, 490, 476, 420, 401, 388 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₁₀H₂₂O₅Na⁺ [M + Na]⁺: 245.1359; gef.: 245.1373.

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diol (227)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 7**.

Ansatzgröße: 1.00 g (2.72 mmol, 1.0 eq) **226**, 38.0 mg (0.272 mmol, 0.1 eq) K₂CO₃, 10 mL MeOH;

Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 323 mg (2.02 mmol, 75%) **227** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.76 (DCM:MeOH 4:1)

Smp: 68.6°C

[α]²⁰_D: +4.4° (c = 0.45, MeOH)

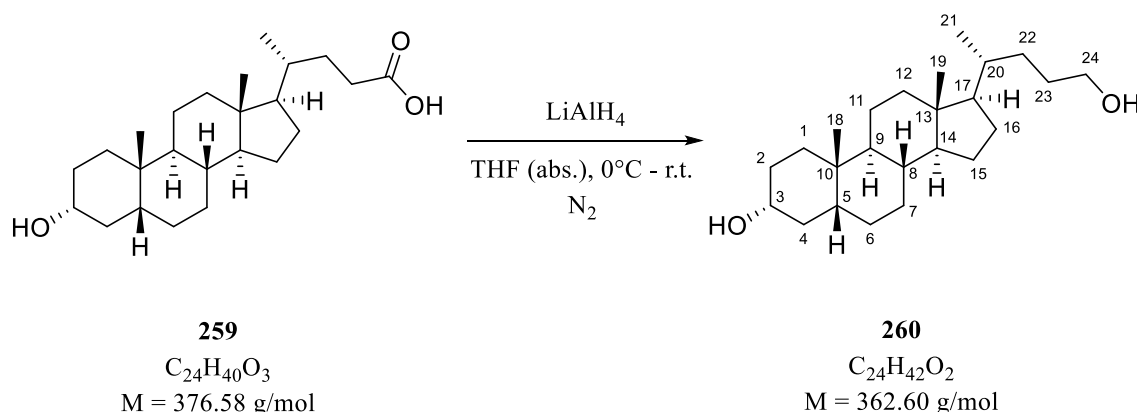
¹H-NMR (400 MHz): δ = 3.52–3.69 (m, 5H, H-6, H-7, 6-OH, 7-OH), 2.61 (ddd, 1H, J = 6.3, 10.2, 17.1 Hz, H-2), 2.46 (ddd, 1H, J = 6.0, 10.1, 17.5 Hz, H-2'), 2.34 (td, 1H, J = 6.2, 10.6, 11.4 Hz, H-3), 1.81 (ddd, 1H, J = 6.2, 10.0, 12.7 Hz, H-3'), 1.27 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 178.0 (C-1), 87.5 (C-4), 76.6 (C-6), 62.1 (C-7), 31.3 (C-3), 29.4 (C-2), 22.9 (C-5) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3309, 2988, 2970, 2947, 2917, 1759, 1446, 1417, 1390, 1314, 1291, 1242, 1226, 1192, 1160, 1242, 1226, 1192, 1160, 1134, 1100, 1087, 1072, 1032, 1009, 983, 938, 914, 869, 806, 796, 696, 643, 596, 573, 544, 521, 420 cm⁻¹.

MS (EI): m/z (11.232 min) = 99.0 (100%, [M – CHOCH₂OH]⁺), 129.0 (4%, [M – CH₂OH]⁺).

Synthese von 3 α -Hydroxy-5 β -cholan-24-ol (Lithocholalkohol, 260)



Es werden 300 mg (8.00 mmol, 3.0 eq) $LiAlH_4$ in einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkkolben vorgelegt und in 25 mL THF (abs.) unter Rühren suspendiert. Die Suspension wird auf 0°C mittels Eisbad gekühlt und mehrere Minuten gerührt. Es werden 1.00 g (2.65 mmol, 1.0 eq) Lithocholsäure (**259**) in 25 mL THF (abs.) gelöst und mittels Tropftrichter vorsichtig der Suspension zugefügt. Nach 10 min Rühren wird auf Rückfluss erhitzt und der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie (DCM:MeOH 20:1) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Substrats wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von dest. Wasser beendet. Es werden 40 mL verd. HCl (1 M) dazugegeben und für 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Ph. dreimal mit Chloroform gewaschen. Die vereinten org. Ph. werden zweimal mit verd. HCl gewaschen, schließlich über $MgSO_4$ getrocknet und säulenchromatographisch (DCM:MeOH 20:1) gereinigt. Nach Trocknung unter Hochvakuum werden 963 mg (2.65 mmol, quant.) **260** als weißer, pulveriger Feststoff erhalten.

R_f: 0.31 (DCM:MeOH 4:1)

Smp: 175.0°C

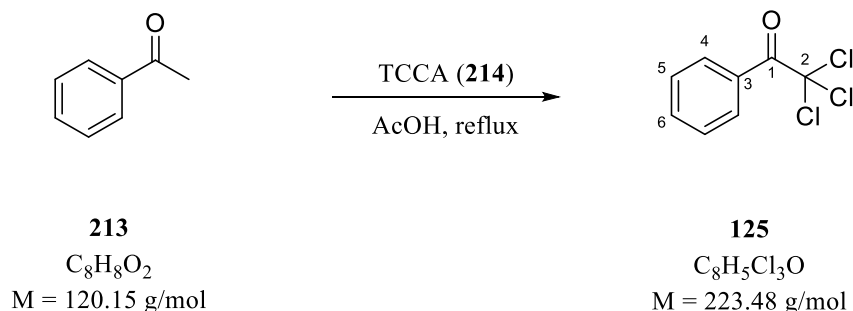
[α]_D²⁰: -22.4° ($c = 0.5$, DCM)

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 3.58\text{--}3.65$ (m, 2H, H-24, H-24'), 3.61 (m, 1H, H-3), 1.96 (dt, 1H, $J = 3.3, 12.5$ Hz, H-12), 1.85 (dt, 1H, $J = 4.6, 14.4$ Hz, H-6), 1.77–1.83 (m, 2H, H-1, H-16), 1.76 (dd, 1H, $J = 1.9, 13.1$ Hz, H-4), 1.63–1.68 (m, H-2, H-23), 1.56 (ddd, 1H, $J = 3.2, 5.0, 9.9$ Hz, H-15), 1.50 (dtd, 1H, $J = 2.3, 4.3, 12.6$ Hz, H-4'), 1.42–1.45 (m, 2H, H-22, H-23'), 1.35–1.41 (m, 6H, H-5, H-7, H-8, H-9, H-11, H-20), 1.32 (td, 1H, $J = 2.1, 13.4$ Hz, H-2'), 1.21–1.27 (m, 3H, H-6', H-11',

	H-16'), 1.15 (dd, 1H, $J = 3.8, 12.7$ Hz, H-12'), 1.10 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-17), 1.01–1.09 (m, 4H, H-7', H-14, H-15', H-22'), 0.96 (td, 1H, $J = 3.4, 14.2$ Hz, H-1'), 0.91 (s, 3H, H-18), 0.91 (s, 3H, H-18), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, H-21), 0.64 (s, 3H, H-19) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 72.0$ (C-3), 63.8 (C-24), , 56.7 (C-14), 56.3 (C-17), 42.9 (C-13), 42.3 (C-5), 40.6 (C-9), 40.3 (C-12), 36.6 (C-4), 36.0 (C-8), 35.7 (C-20), 35.5 (C-1), 34.7 (C-10), 32.0 (C-22), 30.7 (C-2), 29.6 (C-23), 28.7 (C-16), 27.4 (C-6), 26.6 (C-7), 24.4 (C-15), 23.5 (C-18), 21.0 (C-11), 18.8 (C-21), 12.2 (C-19), ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3282, 2924, 2881, 2860, 2849, 1465, 1447, 1375, 1335, 1304, 1171, 1109, 1090, 1067, 1049, 1015, 965, 944, 926, 899, 935, 746, 654, 614, 604, 481$ cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } C_{24}H_{41}O^+ [M - OH]^+ : 345.3152; \text{gef.: } 345.3158.$

5.4.8 Synthese von Trichlormethylketonen

Synthese von 2,2,2-Trichloracetophenon (**125**)^[182]

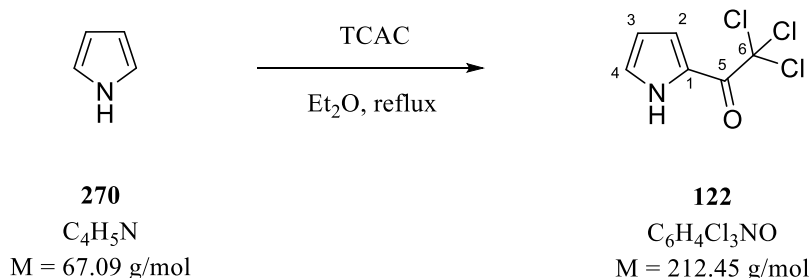


Es werden 11.7 mL (12.0 g, 100 mmol, 1.0 eq) Acetophenon (**213**) in einem 250-mL-Rundkolben vorgelegt und in 150 mL Eisessig gelöst. Dazu werden 46.5 g (200 mmol, 2.0 eq) Symclosen (**214**) unter Rühren gegeben und die Reaktionslösung unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (PE:EE 4:1, UV-Detektion) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Substrats wird der Reaktionskolben abgekühlt und ein Überschuss dest. Wasser und Petrolether zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wäss. Ph. dreimal mit PE extrahiert. Die vereinten org. Ph. werden noch einmal mit dest. H₂O gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch (PE:EE 10:1, UV-Det.) oder

durch Kugelrohrdestillation. Es werden 21.5 g (96.0 mmol, 96%) 2,2,2-Trichloracetophenon (**125**) als schwach gelbliches Öl erhalten.

R_f:	0.67 (PE:EE 10:1)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.26 (dd, 2H, J = 1.3, 8.6 Hz, H-4), 7.64 (ddt, 1H, J = 1.3, 7.3, 8.7 Hz, H-6), 7.50 (dd, 2H, J = 7.4, 8.4 Hz, H-5) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 181.4 (C-1), 134.4 (C-6), 131.7 (C-4), 129.3 (C-3), 128.7 (C-5), 95.6 (C-2) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3065, 1709, 1596, 1579, 1489, 1448, 1323, 1304, 1221, 1188, 1162, 1103, 1080, 1035, 1005, 935, 848, 820, 775, 685, 649, 515, 416 cm ⁻¹ .
MS (EI):	m/z (6.572 min) = 77.0 (44%, [Ph] ⁺), 105.0 (100%, [Ph-C(=O)] ⁺), 187.0 (1%, [M-Cl] ⁺).

Synthese von 2,2,2-Trichlor-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanon (**122**)

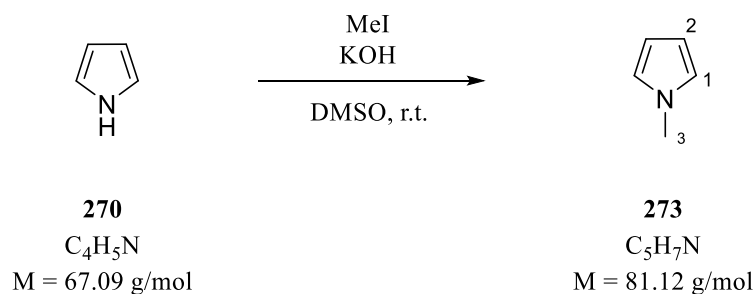


In einem dreifach ausgeheizten Schlenk Kolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 2.70 mL (4.30 g, 23.5 mmol, 1.05 eq) Trichloracetylchlorid in 15.0 mL Diethylether (abs.) gelöst und unter Rühren auf 0°C mittels Eisbad gekühlt. Zu der Lösung werden über den Tropftrichter 1.55 mL (1.50 g, 22.4 mmol, 1.00 eq) frisch destilliertes Pyrrol (**270**) in 5.00 mL Diethylether (abs.) gelöst und langsam zu der Lösung im Kolben getropft. Die Reaktionslösung, welche sich durch die freiwerdende Enthalpie unter Rückfluss des Ethers erhitzt, wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Bei vollständigem Umsatz des Substrats wird die Reaktion durch die langsame Zugabe von 2.00 g K₂CO₃ (in 10 mL H₂O) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Anschließend werden die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das

Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE:EE 15:1, SiO₂) gereinigt. Entfernen des Eluenten am Rotationsverdampfer, sowie die Trocknung im Hochvakuum ergibt eine Ausbeute von 75% (3.59 g, 16.8 mmol) 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon (**122**) als grauvioletten Feststoff.

Smp:	75.8°C
¹H-NMR (400 MHz):	δ = 9.59 (bs, 1H, N-H), 7.39 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H-2), 7.18 (d, 1H, J = 3.9 Hz, H-4), 6.39 (dt, 1H, J = 2.5, 4.1 Hz, H-3) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (101 MHz):	δ = 173.4 (C-5), 127.3 (C-4), 123.1 (C-1), 121.3 (C-2), 112.0 (C-3), 95.1 (C-6) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3319, 1651, 1534, 1462, 1423, 1382, 1353, 1317, 1263, 1194, 1135, 1110, 1062, 1034, 931, 841, 807, 754, 728, 685, 594, 557 cm ⁻¹ .

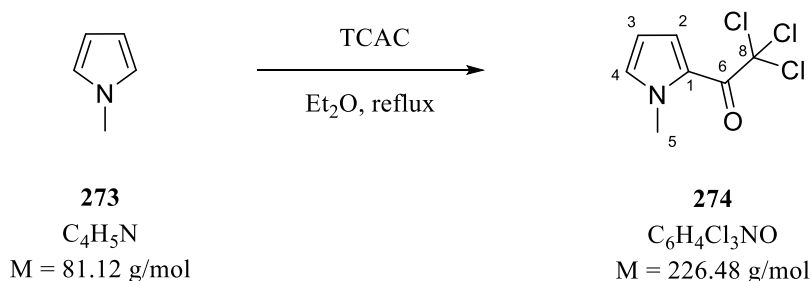
Synthese von 1-Methylpyrrol (**273**)



Es werden 4.30 mL (4.17 g, 61.6 mmol, 1.0 eq) frisch dest. Pyrrol (**270**) in einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkkolben vorgelegt und in 20 mL DMSO unter Rühren gelöst. Dazu werden 13.8 g (246 mmol, 4.0 eq) gemörstertes KOH gegeben und eingerührt. Es werden 3.84 mL (7.77 g, 61.6 mmol, 1.0 eq) Methyljodid vorsichtig zugetropft. Nach 2 h wird vorsichtig dest. H₂O zur Neutralisation zugegeben wobei sich der gebildete Niederschlag löst. Es wird DCM dazugesetzt und die org. Ph. solange mit H₂O gewaschen, bis sämtliches DMSO aus der Phase abgezogen ist. Die org. Ph. wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt und unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 3.07 g (37.8 mmol, 61%) **273** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz):	δ = 6.64 (m, 2H, H-1), 6.17 (m, 2H, H-2), 3.69 (s, 3H, H-3) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3649, 3137, 3119, 2953, 1652, 1559, 1541, 1521, 1508, 1474, 1456, 1436, 1425, 1399, 1385, 1357, 1330, 1243, 1205, 1157, 1099, 1066, 1043, 979, 893, 881, 842, 805, 739, 683, 597, 527, 434, 401 cm ⁻¹ .
MS (EI):	m/z (7.558 min) = 80.1 (8%, [M – H] ⁺).

Synthese von 2,2,2-Trichlor-1-(1-Methylpyrrol-2-yl)ethanon (**274**)



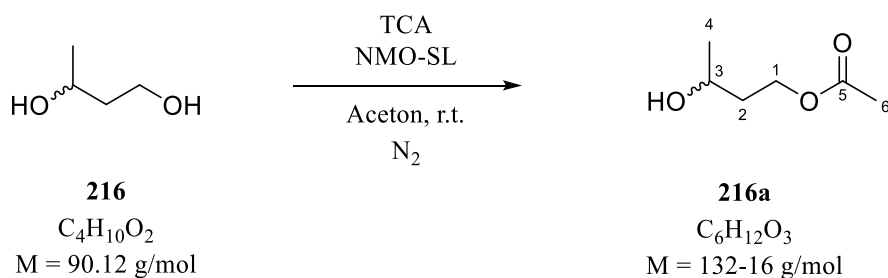
In einem dreifach ausgeheizten Schlenkkolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 870 μ L (1.41 g, 7.76 mmol, 1.05 eq) Trichloracetylchlorid in 10.0 mL Diethylether (abs.) gelöst und unter Rühren auf 0°C mittels Eisbad gekühlt. Zu der Lösung werden über den Tropftrichter 600 mg (7.39 mmol, 1.00 eq) 1-Methylpyrrol (**273**) in 5.00 mL Diethylether (abs.) gelöst und langsam zu der Lösung im Kolben getropft. Die Reaktionslösung, welche sich durch die freiwerdende Enthalpie unter Rückfluss des Ethers erhitzt, wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Bei vollständigem Umsatz des Substrats wird die Reaktion durch die langsame Zugabe von 2.00 g K₂CO₃ (in 10 mL H₂O) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Dann werden die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE:EE 15:1, SiO₂) gereinigt. Entfernen des Eluenten am Rotationsverdampfer, sowie die Trocknung im Hochvakuum ergibt eine Ausbeute von 67% (1.12 g, 4.95 mmol) 2,2,2-Trichlor-1-(1-Methylpyrrol-2-yl)ethanon (**274**) als grau violetten Feststoff.

Smp:	65.8°C
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 7.50 (d, 1H, J = 4.4 Hz, H-2), 6.97 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H-4), 6.22 (dd, J = 2.42, 4.41 Hz, H-3), 3.97 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl ₃)

^{13}C-NMR (151 MHz):	$\delta = 173.0$ (C-6), 133.8 (C-4), 124.2 (C-2), 122.0 (C-1), 109.0 (C-3), 96.4 (C-7), 38.7 (C-5) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3137, 3119, 1652, 1521, 1482, 1456, 1436, 1425, 1400, 1385, 1357, 1331, 1243, 1205, 1100, 1066, 1042, 979, 881, 842, 805, 739, 683, 598, 527, 402 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (7.555 min) = 108.0 (100%, $[\text{M} - \text{CCl}_3]^+$).

5.4.9 Synthese von acetylierten Diolen und Triolen durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von (*R,S*)-1-Acetoxybutan-3-ol (**216a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

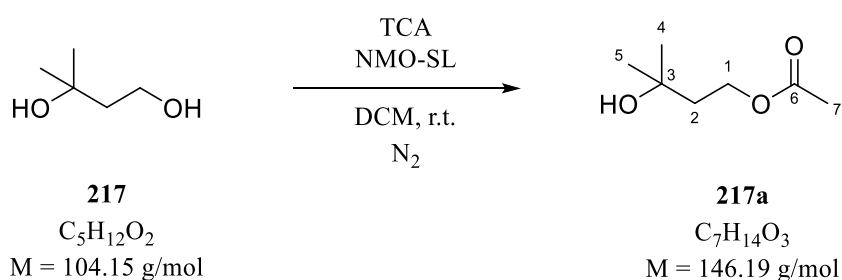
Ansatzgröße: 682 mg (7.57 mmol, 1.0 eq) **216**, 16.2 mL (2.27 mmol, 0.3 eq, 0.140 M) NMO-SL (Aceton), 1.13 mL (1.60 g, 9.84 mmol, 1.3 eq) 1,1,1-TCA,; Reaktionszeit: 16 h; Säulenchromatographie: PE:EE 2.5:1.

Ausbeute: 734 mg (0.259 mmol, 73%) **216a** als farbloses Öl.

R_f:	0.46 (PE:EE 1:1)
$[\alpha]_D^{20}$:	+0.2° ($c = 0.585$, CHCl_3)
^1H-NMR (600 MHz):	$\delta = 4.28$ (ddd, 1H, $J = 5.4, 8.3, 11.2 \text{ Hz}$, H-1), 4.10 (dt, 1H, $J = 5.8, 11.4 \text{ Hz}$, H-1'), 3.86 (dq, 1H, $J = 4.0, 6.2, 8.6 \text{ Hz}$, H-3), 2.38 (bs, 1H, 3-OH), 2.03 (s, 3H, H-6), 1.75 (m, 1H, H-2), 1.68 (ddt, 1H, $J = 5.5, 8.6, 14.2 \text{ Hz}$, H-2'), 1.20 (d, 1H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, H-4) ppm. (CDCl_3)

^{13}C-NMR (151 MHz):	δ = 171.6 (C-5), 64.9 (C-3), 61.9 (C-1), 38.1 (C-2), 23.6 (C-4), 21.1 (C-6) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3420, 2971, 2936, 1736, 1721, 1469, 1366, 1235, 1155, 1069, 1032, 970, 940, 878, 816, 765, 725, 645, 608, 531, 473, 446 cm^{-1} .
MS (EI):	m/z (4.957 min) = 43.0 (100%, $[\text{Ac}]^+$), 59.0 (80%, $[\text{AcO}]^-$), 73.0 (2%, $[\text{AcOCH}_2]^-$), 131.1 (1%, $[\text{M} - \text{Ac}]^-$).

Synthese von 1-Acetoxy-3-methylbutan-3-ol (**217a**)



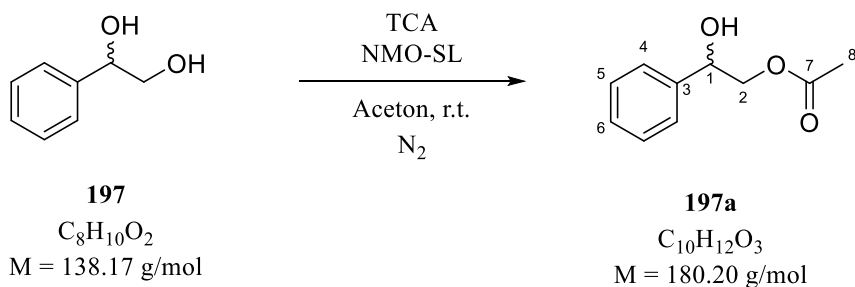
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 54.0 μL (52.1 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq) **217**, 460 μL (0.500 mmol, 1.0 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM), 67.0 μL (94.5 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 1,1,1-TCA, +550 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1.

Ausbeute: 66.3 mg (0.454 mmol, 91%) **217a** als farbloses Öl.

R_f:	0.43 (PE:EE 3:1)
^1H-NMR (400 MHz):	δ = 4.24 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-1), 2.05 (s, 3H, H-7), 1.83 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-2), 1.26 (s, 6H, H-4, H-5) ppm. (CDCl_3)
^{13}C-NMR (101 MHz):	δ = 171.2 (C-6), 70.2 (C-3), 61.6 (C-1), 41.6 (C-2), 29.8 (C-7), 21.2 (C-4, C-5) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3409, 2972, 2937, 1721, 1468, 1367, 1236, 1155, 1070, 1032, 970, 940, 878, 854, 819, 802, 766, 646, 608, 535, 478, 445 cm^{-1} .
MS (EI):	m/z (5.637 min) = 43.0 (58%, $[\text{CH}_3\text{C(=O)}]^+$), 87.0 (4%, $[\text{CH}_3\text{-C(=O)O-CH}_2\text{CH}_2]^+$), 129.1 (38%, $[\text{M-OH}]^+$).

Synthese von (*R,S*)-1-Phenyl-2-acetoxyethan-1-ol (**197a**)



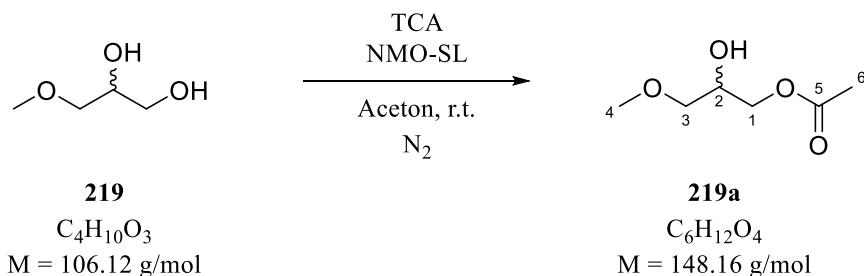
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 69.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **197**, 1.75 mL (0.125 mmol, 0.3 eq, 0.075 M) NMO-SL (Aceton), 86 μL (121 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 1,1,1-TCA, ; Reaktionszeit: 21 h; Säulenchromatographie PE:EE 3:1.

Ausbeute: 72.1 mg (0.400 mmol, 80%) **197a** als farbloses Öl.

R_f:	0.38 (PE:EE 3:1)
[α]²⁰_D:	+45.7° (<i>c</i> = 0.5, CHCl ₃)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 7.30–7.37 (m, 5H, H-4, H-5, H-6), 4.97 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 8.5 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 11.6 Hz, H-2), 4.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.5, 11.6 Hz, H-2'), 2.49 (bs, 1H, OH), 2.11 (s, 3H, H-8) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 171.3 (C-7), 139.9 (C-3), 128.8 (C-5), 128.4 (C-4), 126.3 (C-6), 72.6 (C-1), 69.5 (C-2), 21.1 (C-8) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3675, 3587, 3421, 2987, 2972, 2901, 1719, 1653, 1507, 1494, 1453, 1406, 1393, 1379, 1312, 1228, 1066, 1039, 981, 899, 820, 758, 699, 647, 628, 605, 532, 440 cm ⁻¹ .
MS (EI):	<i>m/z</i> (6.763 min) = 43.0 (27%, [CH ₃ C=O] ⁺), 77.0 (22%, [Ph] ⁺), 107.0 (100%, [Ph-CH(-OH)] ⁺).

Synthese von (R,S)-1-Acetoxy-3-methoxypropan-2-ol (**219a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 47.4 μL (53.1 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq) **219**, 1.75 mL (0.250 mmol, 0.5 eq, 0.140 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 86.0 μL (121 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 19.2 mg (0.130 mmol, 26%) **219a** als farbloses Öl.

R_f: 0.35 (PE:EE 4:1)

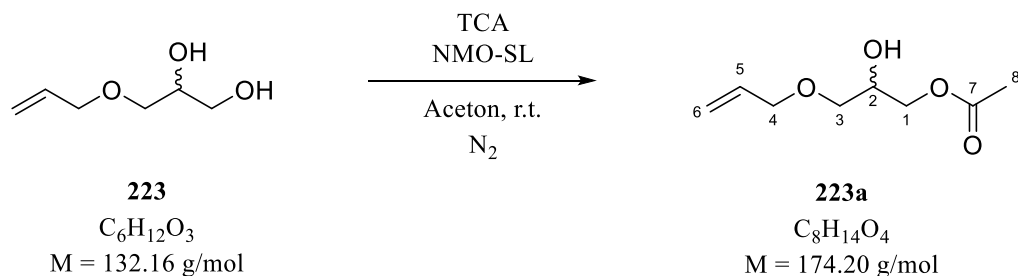
¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 4.16$ (dd, 1H, $J = 4.2, 11.6$ Hz, H-1), 4.11 (dd, 1H, $J = 6.4, 11.6$ Hz, H-1'), 4.00 (tt, 1H, $J = 4.2, 6.3$ Hz, H-2), 3.46 (dd, 1H, $J = 4.1, 9.7$ Hz, H-3), 3.40 (dd, 1H, $J = 6.3, 9.7$ Hz, H-3'), 3.39 (s, 3H, H-4), 2.50 (bs, 1H, 2-OH), 2.09 (s, 3H, H-6) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 171.3$, (C-5), 73.5 (C-3), 68.9 (C-2), 65.7 (C-1), 59.4 (C-4), 21.0 (C-6) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3433, 2926, 1734, 1454, 1373, 1232, 1197, 1095, 1041, 964, 846, 606, 504, 450 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI): m/z (5.395 min) = 43.0 (100%, $[\text{Ac}]^+$), 45.0 $[\text{CH}_3\text{-O-CH}_2]^+$, 75.0 (20%, $[\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CHOH}]^+$), 103.0 (55%, $[\text{M} - \text{CH}_3\text{-O-CH}_2]^+$).

Synthese von (R,S)-3-Allyloxy-1-acetoxypentan-2-ol (223a)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 66.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **223**, 975 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.154M) NMO-SL (Aceton), 67.0 μL (94.5 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 1,1,1-TCA, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 48 h; Säulenchromatographie: PE:EE 2.5:1.

Ausbeute: 68.5 mg (0.393 mmol, 79%) **223a** als farbloses Öl.

R_f: 0.36 (PE:EE 2.5:1)

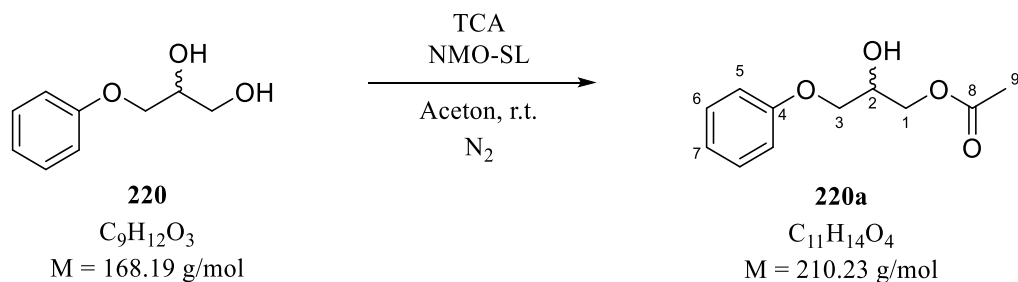
¹H-NMR (600 MHz): δ = 5.89 (ddt, 1H, J = 5.7, 10.4, 17.3 Hz, H-5), 5.27 (dq, 1H, J = 1.6, 17.2 Hz, H-6_{cis}), 5.20 (dq, 1H, J = 1.4, 10.4 Hz, H-6_{trans}), 4.17 (dd, 1H, J = 4.2, 11.6 Hz, H-1), 4.12 (dd, 1H, J = 6.3, 11.6 Hz, H-1'), 4.02 (m, 1H, H-2), 4.02 (m, 2H, H-4), 3.52 (dd, 1H, J = 4.2, 9.7 Hz, H-3), 3.54 (dd, 1H, J = 6.3, 9.7 Hz, H-3'), 2.09 (s, 3H, H-8) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (151 MHz): δ = 171.2 (C-7), 134.2 (C-5), 117.5 (C-6), 72.4 (C-4), 70.8 (C-3), 68.8 (C-2), 65.6 (C-1), 20.8 (C-8) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3433, 2901, 1723, 1647, 1408, 1372, 1327, 1232, 1041, 931, 811, 606, 560, 496, 439 cm⁻¹.

MS (EI): m/z (4.106 min) = 41.0 (45%, [CH₂=CHCH₂]⁺), 43.0 (100%, [CH₃C=O]⁺), 71.0 (21%, [CH₂=CHCH₂-O-CH₂]⁺), 103.0 (24%, [CH₃C(=O)O-CH₂CH(-OH)]⁺), 117.0 (29%, CH₃C(=O)O-CH₂CH(-OH)CH₂]⁺), 165.1 (29%, [Ph-C(=O)O-CH₂CH(-OH)]⁺).

Synthese von (R,S)-3-Phenoxy-1-acetoxypentan-2-ol (220a)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 84.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **220**, 975 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.154M) NMO-SL (Aceton), 86.0 μL (121 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 1,1,1-TCA, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 5 d; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1.

Ausbeute: 54.8 mg (0.261 mmol, 52%) **220a** als farbloses Öl.

R_f: 0.36 (PE:EE 1:1)

[α]_D²⁰: +14.3° ($c = 0.61$, CHCl_3)

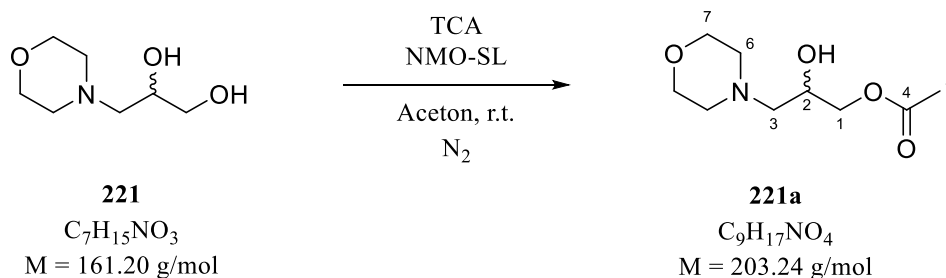
¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 7.30$ (dd, 2H, $J = 7.3, 8.8$ Hz, H-6), 6.98 (tt, 1H, $J = 1.1, 7.4$ Hz, H-7), 6.92 (dt, 2H, $J = 1.1, 7.8$ Hz, H-5), $4.21\text{--}4.34$ (m, 3H, $J = \text{H-1, H-1'}$, H-2), 4.04 (dd, 2H, $J = 4.1, 9.8$ Hz, H-3, H-3'), 2.61 (s, 1H, 2-OH), 2.11 (s, 3H, H-9) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 171.3$ (C-8), 158.4 (C-4), 129.7 (C-6), 121.5 (C-7), 114.7 (C-5), 2×68.7 (C-2, C-3), 65.5 (C-1), 21.0 (C-9) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3435, 2931, 1735, 1599, 1588, 1495, 1457, 1372, 1332, 1225, 1173, 1154, 1127, 1079, 1042, 982, 940, 885, 813, 753, 691, 605, 509, 469 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI): m/z (9.096 min) = 43.0 (67%, $[\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})]^+$), 77.0 (22%, $[\text{Ph}]^+$), 117.1 (100%, $[\text{M-PhO}]^+$), 210.1 (11%, $[\text{M}]$).

Synthese von (R,S)-3-Morpholino-1-acetoxypentan-2-ol (**221a**)



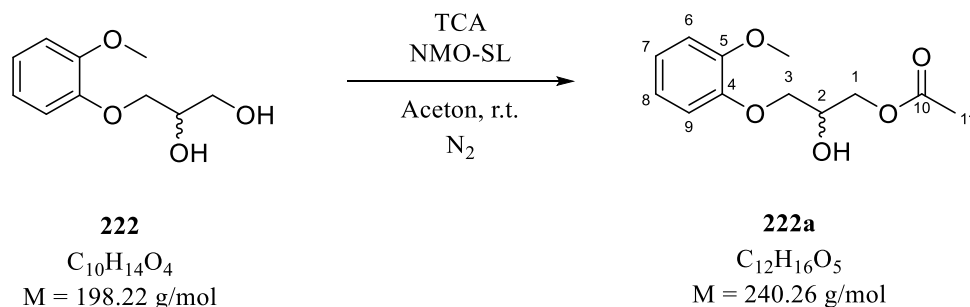
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 80.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **221**, 1.75 mL (0.250 mmol, 0.5 eq, 0.141 M) NMO-SL (Aceton), 101 μL (121 mg, 1.00 mmol, 1.75 eq) 1,1,1-TCA; Reaktionszeit: 5 d; Säulenchromatographie: DCM:MeOH:Et₃N 40:1:5(Gew%).

Ausbeute: 64.3 mg (0.316 mmol, 64%) **221a** als rötliches Öl.

R_f:	0.42 (PE:EE 1:1)
[α]²⁰_D:	+6.3° ($c = 0.3$, CHCl ₃)
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 4.17$ (dd, 1H, $J = 3.5, 11.4$ Hz, H-1), 4.00 (dd, 1H, $J = 6.1, 11.4$ Hz, H-1'), 3.95 (ddt, $J = 3.5, 5.2, 6.1$ Hz, H-2), $3.67\text{--}3.76$ (m, 4H, H-7), 3.27 (bs, 1H, 2-OH), $2.62\text{--}2.67$ (m, 2H, H-6), $2.38\text{--}2.47$ (m, 4H, H-3, H-6), 2.09 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 171.2$ (C-4), 67.0 (C-3), 66.6 (C-1), 64.9 (C-2), 60.8 (C-7), 53.8 (C-6), 21.0 (C-5) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3688, 3675, 3436, 2971, 2901, 1733, 1455, 1406, 1394, 1377, 1229, 1113, 1067, 1044, 1010, 942, 911, 865, 798, 631, 606, 507, 458, 433 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4^+ [\text{M} + \text{H}]^+ : 204.1236; \text{gef.: } 204.1238.$

Synthese von (R,S)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-acetoxypentan-2-ol (222a)



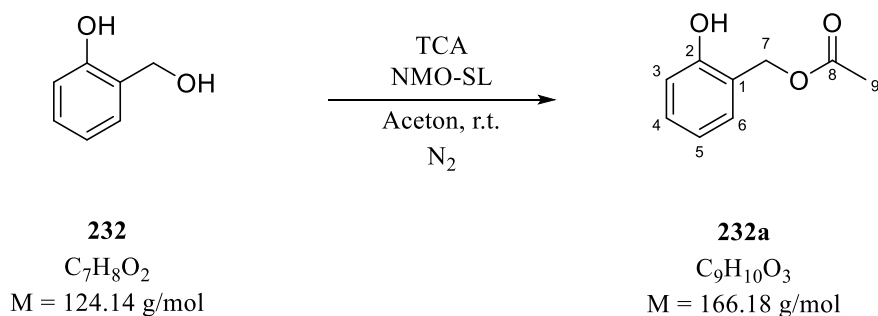
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 595 mg (2.00 mmol, 1.0 eq) **222**, 7.00 mL (1.00 mmol, 0.5 eq, 0.141M) NMO-SL (Aceton), 343 μL (484 mg, 3.00 mmol, 1.5 eq) 1,1,1-TCA; Reaktionszeit: 48 h; Säulenchromatographie: PE:EE 1:1 $\rightarrow$ 1:2.

Ausbeute: 400 mg (1.66 mmol, 83%) **222a** als farbloses Öl.

R_f:	0.35 (PE:EE 1:1)
[α]²⁰_D:	+4.0 ($c = 0.6$, CHCl_3)
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 6.97$ (dt, 1H, $J = 1.7, 7.3$ Hz, H-7), 6.94 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.3$ Hz, H-6), $6.88\text{--}6.91$ (m, 2H, H-8, H-9), 4.27 (dd, 1H, $J = 7.0, 13.3$ Hz, H-1), 4.23 (dd, 1H, $J = 5.8, 13.5$ Hz, H-1'), 4.22 (m, 1H, H-2), 4.08 (dd, 1H, $J = 3.8, 9.9$ Hz, H-3), 4.01 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.9$ Hz, H-3'), 3.84 (s, 3H, H-10), 3.34 (bs, 1H, OH), 2.08 (s, 3H, H-12) ppm. (CDCl_3)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 171.2$ (C-11), 150.1 (C-5), 148.1 (C-4), 122.6 (C-7), 121.2 (C-8), 115.8 (C-6), 112.2 (C-9), 71.5 (C-3), 68.5 (C-2), 65.3 (C-1), 55.9 (C-10), 20.9 (C-12) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 2958, 2838, 1737, 1593, 1504, 1455, 1370, 1329, 1213, 1179, 1125, 1098, 1044, 1034, 962, 910, 876, 827, 743, 603, 580, 456, 419 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (14.932 min) = 43.0 (42%, $[\text{Ac}]^+$), 117.1 (100%, $[\text{AcO-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2]^+$), 240.2 (8%, $[\text{M}]$).

Synthese von 2-Hydroxybenzylacetat (232a)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 62.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **232**, 970 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.155M) NMO-SL (Aceton), 74.0 μL (105 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 1,1,1-TCA, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 26 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 75.3 mg (0.453 mmol, 91%) **232a** als farbloses Öl.

R_f: 0.57 (PE:EE 4:1)

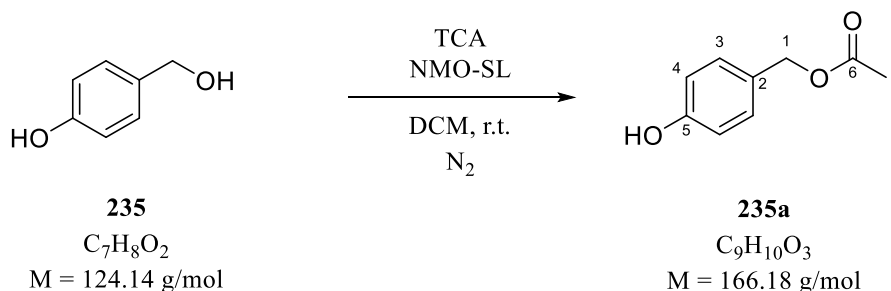
¹H-NMR (400 MHz): δ = 9.65 (s, 1H, PhOH), 7.21 (dd, 1H, J = 1.7, 7.5 Hz, H-6), 7.15 (dd, 1H, J = 1.8, 7.7 Hz, H-4), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, H-3), 6.78 (dd, J = 1.2, 7.4 Hz, H-5), 5.01 (s, 2H, H-7), 2.04 (s, 3H, H-9) ppm. (DMSO- d_6)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 170.3 (C-8), 155.4 (C-2), 129.8 (C-6), 129.3 (C-4), 122.1 (C-1), 118.8 (C-5), 115.1 (C-3), 61.2 (C-7), 20.8 (C-9) ppm. (DMSO- d_6)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3689, 3675, 3649, 3333, 2971, 2901, 1733, 1704, 1612, 1598, 1507, 1490, 1456, 1382, 1363, 1232, 1182, 1155, 1107, 1075, 1066, 1045, 1027, 943, 856, 753, 611 cm^{-1} .

MS (EI): m/z (23.952 min) = 107.0 (71%, $[\text{M} - \text{OAc}]^+$).

Synthese von 4-Acetoxymethylphenol (235a)



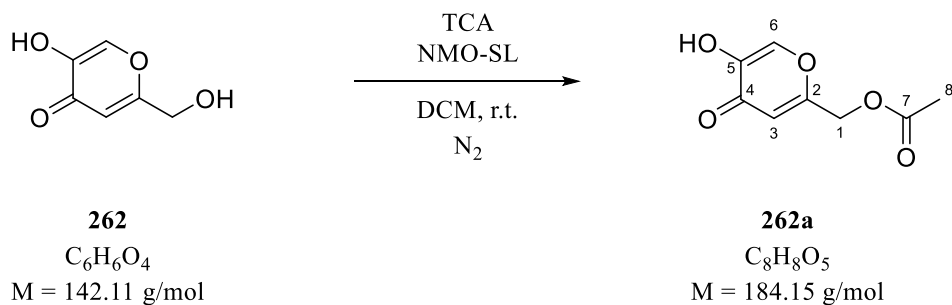
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 62.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **235**, 650 μL (0.500 mmol, 1.0 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM), 73.0 μL (102 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 1,1,1-TCA, +600 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: 17 h; Säulenchromatographie: PE:EE 5:1.

Ausbeute: 63.1 mg (0.380 mmol, 76%) **235a** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.8 (PE:EE 3:1)
Smp:	43.7°C
¹H-NMR (400 MHz):	$\delta = 9.49$ (s, 1H, PhOH), 7.17 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3), 6.74 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2), 4.93 (s, 2H, H-5), 2.01 (s, 3H, H-7) ppm. (DMSO- d_6)
¹³C-NMR (101 MHz):	$\delta = 170.3$ (C-6), 157.4 (C-4), 130.1 (C-2), 126.3 (C-1), 115.1 (C-3), 65.5 (C-5), 20.8 (C-7) ppm. (DMSO- d_6)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3348, 2955, 1692, 1655, 1615, 1599, 1518, 1448, 1386, 1359, 1264, 1229, 1215, 1173, 1107, 1051, 1025, 984, 961, 916, 850, 831, 779, 721, 628, 555, 501, 459, 437, 420 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (11.388 min) = 78.1 (50%), 107.0 (86%, $[\text{CH}_2\text{PhOH}]^+$), 123.0 (8%, $[\text{M} - \text{Ac}]^+$), 166.1 (56%, $[\text{M}]^+$).

Synthese von 5-Hydroxy-2-(acetoxymethyl)-4-pyron (262a)



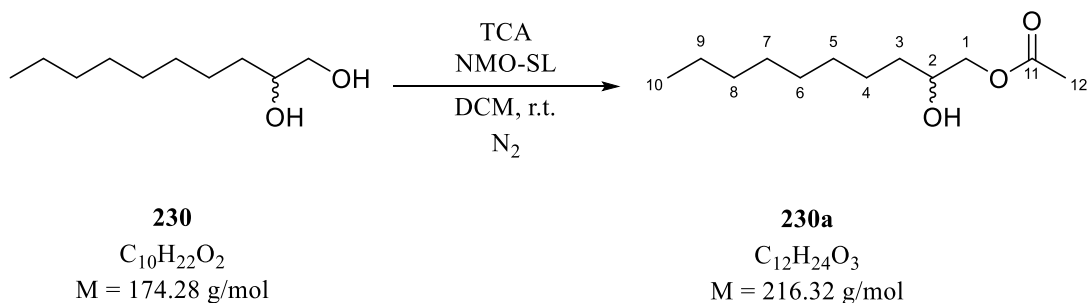
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 71.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **262**, 2.30 mL (1.25 mmol, 2.5 eq, 0.55 M) NMO-SL (DCM), 69.0 μL (97 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 1,1,1-TCA; Reaktionszeit: 46 h; Säulenchromatographie: PE:EE 5:1.

Ausbeute: 91.5 mg (0.497 mmol, 99%) **262a** als oranger, pulveriger Feststoff.

R_f:	0.56 (DCM:MeOH 20:1)
Smp:	133.0°C
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 9.23$ (s, 1H, OH), 8.08 (s, 1H, H-6), 6.47 (s, 1H, H-3), 4.93 (s, 1H, H-1), 2.11 (s, 3H, H-8) ppm. (DMSO- <i>d</i> ₆)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 173.6$ (C-4), 169.8 (C-7), 161.6 (C-2), 146.0 (C-5), 139.9 (C-6), 112.5 (C-3), 61.3 (C-1), 20.4 (C-8) ppm. (DMSO- <i>d</i> ₆)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3245, 3108, 3055, 3019, 2961, 1731, 1685, 1655, 1626, 1596, 1559, 1541, 1522, 1508, 1489, 1473, 1454, 1383, 1363, 1339, 1251, 1229, 1208, 1170, 1141, 1034, 974, 932, 913, 887, 866, 794, 767, 750, 676, 642, 606, 593, 539, 478, 449, 421 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_8\text{H}_9\text{O}_5^+ [\text{M} + \text{H}]^+ 185.0450, \text{gef.: } 185.0447.$

Synthese von (R,S)-1-Acetoxydecan-2-ol (**230a**)



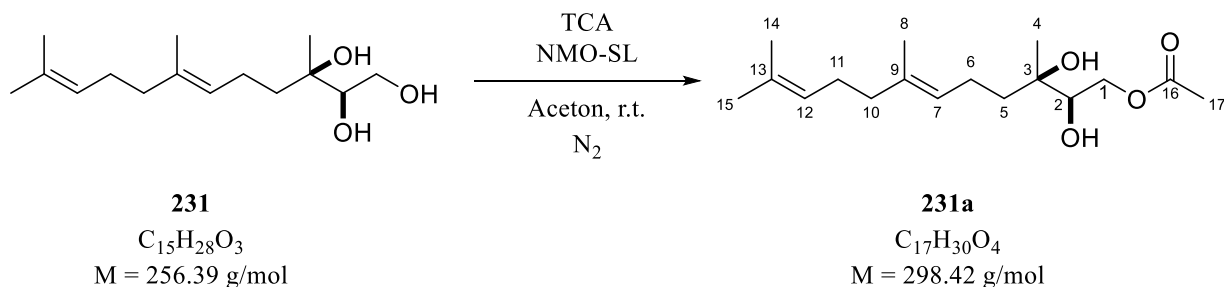
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 87.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **230**, 870 μL (1.25 mmol, 2.5 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM), 69.0 μL (97.3 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 1,1,1-TCA, +200 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: n.v.; Säulenchromatographie: PE:EE 4.5:1.

Ausbeute: 52.3 mg (0.242 mmol, 48%) **230a** als farbloses Öl.

R_f:	0.76 (PE:EE 4.5:1)
[α]²⁰_D:	+20.4° ($c = 0.55$, CHCl_3)
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 4.14$ (dd, 1H, $J = 3.0, 11.4 \text{ Hz}$, H-1), 3.94 (dd, 1H, $J = 7.4, 11.4 \text{ Hz}$, H-1'), 3.83 (tdd, 1H, $J = 2.9, 4.9, 7.3 \text{ Hz}$, H-2), 2.09 (s, 3H, H-12), $1.20\text{--}1.53$ (m, 15H, H-3 – H-9), 0.87 (t, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-10) ppm. (CDCl_3)
¹³C-NMR (126 MHz):	$\delta = 171.4$ (C-11), 70.1 (C-2), 68.9 (C-1), 33.5 (C-3), 32.0 (C-4), 29.7 (C-5), 29.6 (C-6), 29.4 (C-7), 25.5 (C-8), 22.8 (C-9), 21.0 (C-12), 14.2 (C-10) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3434, 2924, 2855, 1740, 1723, 1458, 1368, 1231, 1134, 1040, 978, 921, 722, 606, 514, 455 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$: 239.1623; gef.: 239.1607; $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2^+ [\text{M} - \text{OH}]^+$: 199.1693; gef.: 199.1690.

Synthese von 1-Acetoxy-2,3-dihydroxy-3,9,13-trimethyldodecan-7,12-dien (231a)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 128 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **231**, 1.10 mL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.140 M) NMO-SL (Aceton), 75.0 µL (105 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 1,1,1-TCA; Reaktionszeit: n.v.; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 84.5 mg (0.283 mmol, 57%) **231a** als farbloser, niedrigschmelzender Feststoff.

R_f: 0.45 (PE:EE 2:1)

[α]²⁰_D: +12.3° (c = 0.13, MeOH)

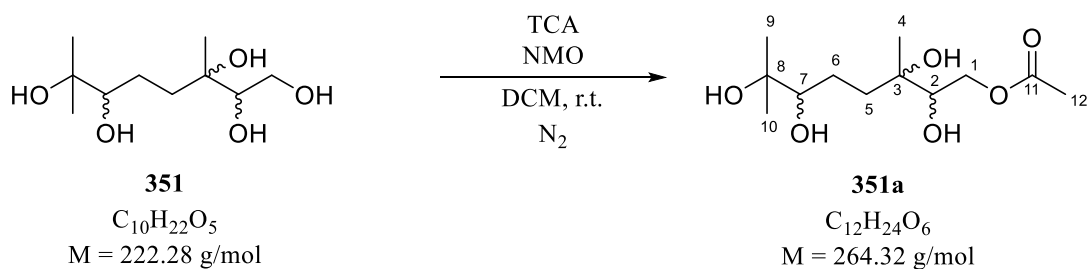
¹H-NMR (500 MHz): δ = 5.13 (t, 1H, J = 6.9 Hz, H-7), 5.07 (ddt, 1H, J = 2.5, 11.6 Hz, H-12), 4.31 (dd, 1H, J = 2.5, 11.6 Hz, H-1), 4.07 (dd, 1H, J = 8.5, 11.6 Hz, H-1'), 3.67 (dd, 1H, J = 2.5, 8.5 Hz, H-2), 2.40 (bs, 2H, 2x OH), 1.94–2.18 (m, 4H, H-6, H-11), 2.10 (s, 3H, H-17), 1.97 (dd, 2H, J = 6.1, 9.0 Hz, H-5), 1.67 (s, 3H, H-14), 1.64 (m, 1H, H-10), 1.61 (s, 3H, H-8), 1.59 (s, 3H, H-15), 1.40 (ddd, 1H, J = 5.7, 10.5, 13.9 Hz, H-10'), 1.23 (s, 3H, H-4) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (126 MHz): δ = 171.6 (C-16), 136.0 (C-9), 131.6 (C-13), 124.3 (C-12), 124.1 (C-7), 75.9 (C-2), 73.8 (C-3), 66.0 (C-1), 39.8 (C-5), 37.2 (C-10), 25.8 (C-14), 23.4 (C-4), 21.1 (C-17), 17.8 (C-15), 16.2 (C-8), 22.0, 26.8 (C-6, C-11) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3435, 2970, 2926, 1720, 1448, 1370, 126, 1070, 1036, 976, 928, 606, 527, 455 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₁₇H₃₀O₄Na⁺ [M + Na]⁺: 321.2042; gef.: 321.2024.

Synthese von 2,3,7,8-Tetrahydroxy-3,8-dimethyl-octylacetat (**351a**)^[244]



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 42.0 mg (0.189 mmol, 1.0 eq) **351**, 305 μL (0.633 mmol, 3.0 eq, 1.97 M) NMO-SL (DCM, abs.), 68.0 μL (95.9 mg, 0.800 mmol, 3.0 eq) 1,1,1-TCA, 700 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: 18 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 10:1.

Ausbeute: 26.0 mg (98.5 μmol , 52%) **351a** als farbloses Öl.

R_f: 0.57 (DCM:MeOH 10:1)

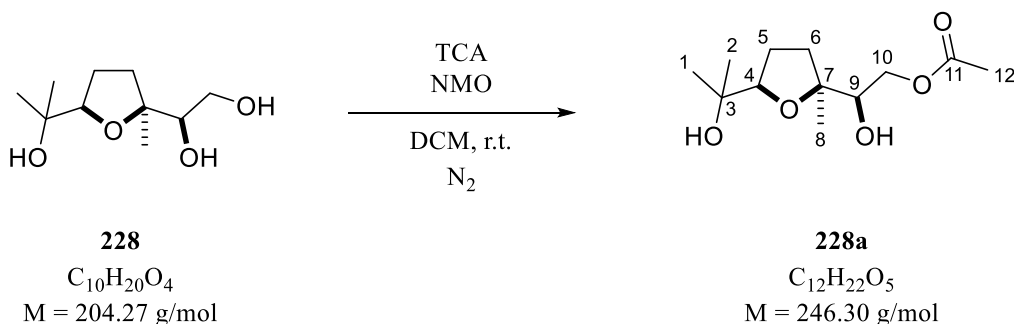
¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 4.31\text{--}4.38$ (m, 1H, H-2), 4.06 (dd, 1H, $J = 8.8, 11.5$ Hz, H-1'), 3.66 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-1'), 3.21–3.29 (m, 1H, H-7), 2.09 (s, 3H, H-12), 1.83–1.98 (m, 1H, H-5), 1.69–1.82 (m, 1H, H-5'), 1.29–1.55 (m, 2H, H-6), 1.20 (s, 3H, H-4), 1.19 (s, 3H, H-9), 1.18 (s, 3H, H-10) ppm. (MeOD- d_4)

¹³C-NMR (101 MHz): $\delta = 173.1$ (C-11), 80.2 (C-7), 76.2 (C-2), 74.5 (C-3), 73.9 (C-8), 67.0 (C-1), 36.5 (C-5), 26.1 (C-6), 25.7 (C-9), 25.0 (C-10), 23.2 (C-4), 20.9 (C-12) ppm. (MeOD- d_4)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3394, 2971, 2935, 2512, 1718, 1456, 1369, 1237, 1166, 1076, 1030, 976, 924, 799, 652, 580, 525, 505, 447 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 287.1465; \text{gef.: } 287.1477.$

Synthese von 2-Hydroxy-2-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-ethylacetat (228a**)^[168]**



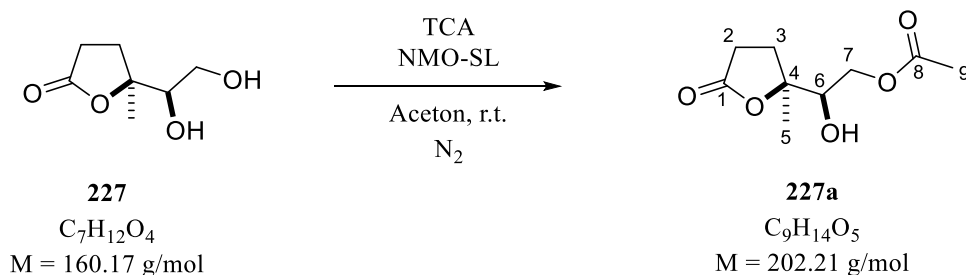
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

Ansatzgröße: 71.9 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **228**, 103 mg (0.880 mmol, 2.5 eq) NMO, 139 µL (200 mg, 1.23 mmol, 3.5 eq) 1,1,1-TCA, 750 µL DCM (abs.); Reaktionszeit: 18 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 20:1.

Ausbeute: 71.8 mg (0.292 mmol, 83%) **228a** als weißer kristalliner Feststoff.

Die spektroskopischen Daten des Acetats **228a** können der Auswertung auf S. 208–209 entnommen werden und stimmen darüber hinaus mit den Daten der Literatur^[243] überein.

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethan-1-hydroxy-2-acetat (227a**)**



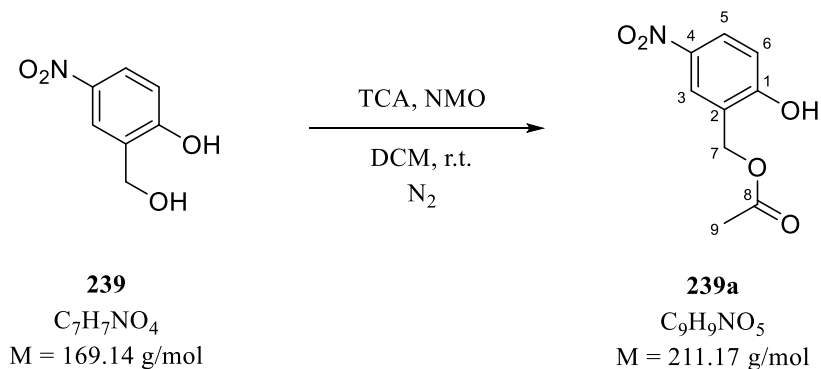
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 80.0 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **227**, 1.10 mL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.140 M) NMO-SL (Aceton), 86.0 µL (121 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 1,1,1-TCA; Reaktionszeit: 18 h; Säulenchromatographie: PE:EE 1:1.

Ausbeute: 69.0 mg (0.341 mmol, 68%) **227a** als farbloses Öl.

R_f:	0.35 (PE:EE 1:1)
[α]²⁰_D:	+37.0° (c = 0.5, CHCl ₃)
¹H-NMR (500 MHz):	δ = 4.32 (dd, 1H, J = 2.9, 11.8 Hz, H-7), 4.12 (dd, 1H, J = 8.0, 11.9 Hz, H-7'), 3.80 (dd, 1H, J = 3.0, 8.0 Hz, H-6), 2.70 (ddd, 1H, J = 6.5, 10.5, 18.1 Hz, H-2), 2.68 (bs, 1H, OH), 2.58 (ddd, 1H, J = 6.6, 10.3, 18.0 Hz, H-2'), 2.43 (ddd, 1H, J = 6.6, 10.5, 12.9 Hz, H-3), 2.10 (s, 3H, H-9), 1.94 (ddd, 1H, J = 6.5, 10.3, 12.9 Hz, H-3'), 1.41 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (126 MHz):	δ = 176.9 (C-1), 171.5 (C-8), 86.6 (C-4), 75.3 (C-6), 64.9 (C-7), 31.2 (C-3), 29.2 (C-2), 22.8 (C-5), 21.0 (C-9) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3430, 2978, 1733, 1655, 1454, 1420, 1369, 1225, 1158, 1088, 1037, 982, 943, 802, 643, 606, 532, 460 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₉ H ₁₄ O ₅ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 225.0739, gef.: 225.0736.

Synthese von 2-Methylacetoxo-4-nitrophenol (**239a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

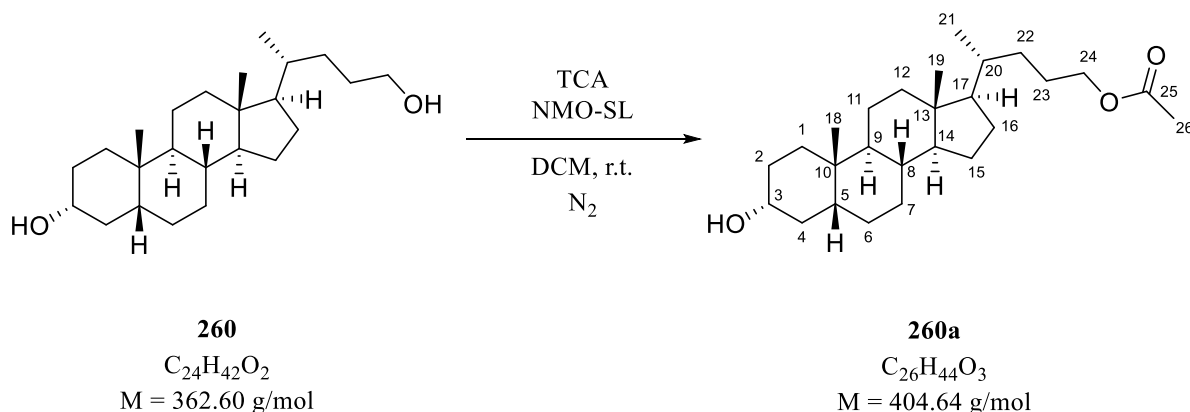
Ansatzgröße: 84.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **239**, 117.2 mg (1.00 mmol, 2.0 eq) NMO, 170 µL (242 mg, 1.50 mmol, 3.0 eq) 1,1,1-TCA, 750 µL DCM (abs.); Reaktionszeit: 19 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 89.3 mg (0.423 mmol, 85%) **239a** als gelber, pulveriger Feststoff.

R_f:	0.51 (PE/EE; 4:1)
Smp:	102.4°C
¹H-NMR (400 MHz):	δ = 8.81 (s, 1H, PhOH), 8.23 (d, 1H, J = 2.7 Hz, H-3), 8.18 (dd, J = 2.8, 9.0 Hz, H-5), 7.02 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-6), 5.15 (s, 2H, H-7), 2.16 (s, 3H, H-9) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (101 MHz):	δ = 174.4 (C-8), 161.6 (C-1), 141.2 (C-4), 128.6 (C-3), 127.2 (C-5), 122.1 (C-2), 118.6 (C-6), 62.5 (C-7), 20.9 (C-9) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3368, 3083, 2937, 1713, 1624, 1598, 1524, 1496, 1456, 1433, 1366, 1337, 1278, 1253, 1225, 1121, 1085, 1043, 948, 918, 826, 806, 751, 713, 646, 634, 603, 559, 497, 436 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, neg.):	m/z = ber. für C ₉ H ₈ NO ₅ ⁻ [M - H] ⁻ : 210.0408, gef.: 210.0383.

5.4.10 Synthese von acetylierten, steroidalen Polyolen durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von 3 α -Hydroxy-5 β -cholan-24-acetat (Lithocholacetat, **260a**)



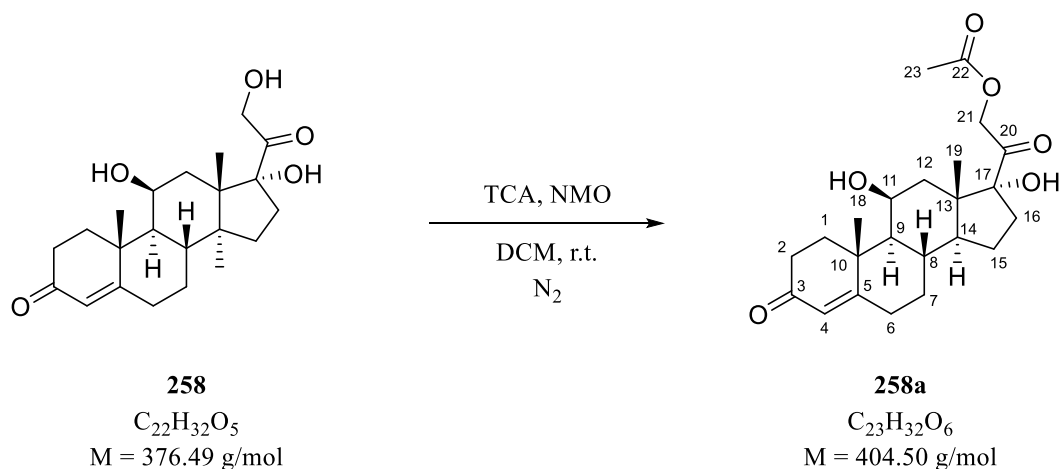
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 181 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **260**, 1.65 mL (2.25 mmol, 4.5 eq, 1.41 M) NMO-SL (DCM), 172 μ L (276 mg, 1.50 mmol, 3.0 eq) 1,1,1-TCA, +1.00 mL DCM (abs.); Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: DCM:EtOH 25:1.

Ausbeute: 74.0 mg (0.185 mmol, 37%) **260a** als gelbliches, viskoses Öl.

R_f:	0.44 (DCM:EE; 15:1)
[α]²⁰_D:	+26.7° (c = 2.75, DCM)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 3.97–4.07 (m, 2H, H-24, H-24'), 3.62 (tt, 1H, J = 4.7, 11.1 Hz, H-3), 2.04 (s, 3H, H-26), 1.96 (dt, 1H, J = 3.2, 12.4 Hz, H-12), 1.85 (dt, 1H, J = 4.5, 14.0 Hz, H-6), 1.77–1.83 (m, 2H, H-1, H-16), 1.76 (dd, 1H, J = 1.7, 12.9 Hz, H-4), 1.63–1.71 (m, 2H, H-2, H-23), 1.56 (ddd, 1H, J = 3.1, 4.9, 9.9 Hz, H-15), 1.48–1.53 (m, 2H, H-4', H-23'), 1.42 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H-22), 1.35–1.44 (m, 6H, H-5, H-7, H-8, H-9, H-11, H-20), 1.32 (td, 1H, J = 5.0, 12.3 Hz, H-2'), 1.19–1.27 (m, 3H, H-6', H-11', H-16'), 1.14 (dd, 1H, J = 3.8, 12.7 Hz, H-12'), 1.09 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-17), 1.02–1.09 (m, 4H, H-7', H-14, H-15', H-22'), 0.96 (td, 1H, J = 3.5, 14.2 Hz, H-1'), 0.91 (s, 3H, H-18), 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H-21), 0.64 (s, 3H, H-19) ppm. (CDCl₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 171.4 (C-25), 72.0 (C-3), 65.3 (C-24), 56.7 (C-14), 56.3 (C-17), 42.9 (C-13), 42.3 (C-5), 40.6 (C-9), 40.3 (C-12), 36.6 (C-4), 36.0 (C-8), 35.6 (C-20), 35.5 (C-1), 34.7 (C-10), 32.1 (C-22), 30.7 (C-2), 28.4 (C-16), 27.4 (C-6), 26.6 (C-7), 25.4 (C-23), 24.4 (C-15), 23.5 (C-18), 21.2 (C-26), 21.0 (C-11), 18.7 (C-21), 12.2 (C-19) ppm. (CDCl₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3301, 2926, 2851, 2862, 2257, 2206, 2122, 2046, 2017, 1737, 1465, 1446, 1364, 1334, 1308, 11236, 1170, 1109, 1089, 1068, 1039, 977, 965, 944, 928, 918, 897, 853 788, 736, 703, 635, 606, 542, 512, 476, 421 cm⁻¹.
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C₂₆H₄₄O₃Na⁺ [M + Na]⁺ : 427.3188, gef.: 427.3183.

Synthese von 11 β -17 α -Dihydroxy-21-acetoxypregn-4-en-3,20-dion (258a)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

Ansatzgröße: 181 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **258**, 146 mg (1.25 mmol, 2.5 eq) NMO, 141 μ L (202 mg, 1.25 mmol, 2.5 eq) 1,1,1-TCA, 750 μ L DCM (abs.); Reaktionszeit: 21 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 30:1.

Ausbeute: 200 mg (0.494 mmol, 99%) **258a** als weißer, pulveriger Feststoff.

R_f: 0.71 (DCM/MeOH; 8:1)

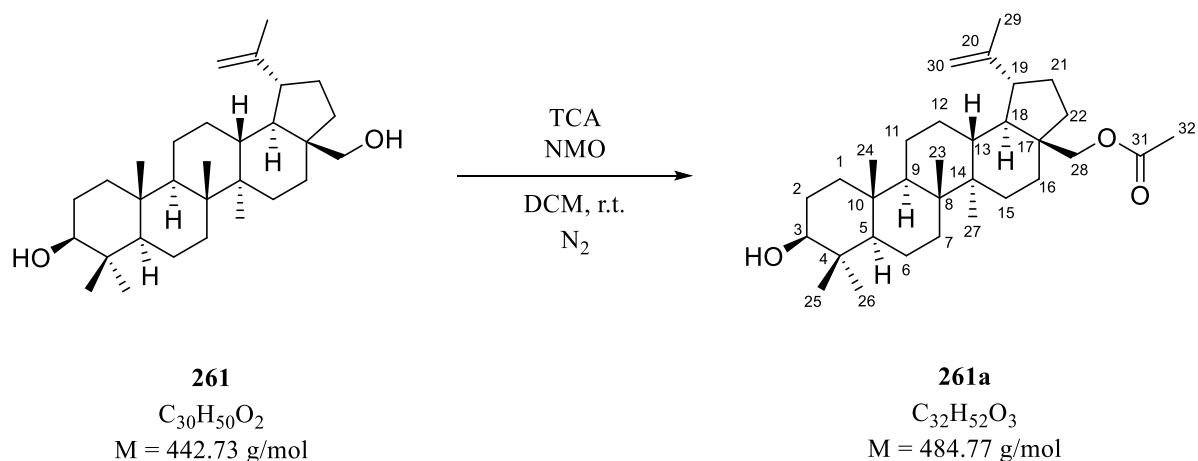
[α]²⁰_D: +167.4° ($c = 0.095$, DCM)

Smp: 217.5°C

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 5.56$ (s, 1H, H-4), 5.39 (s, 1H, 17-OH), 5.08 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-21), 4.74 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-21'), 4.34 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, 11-OH), 4.26 (p, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-11), 2.52 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-16), 2.43 (ddd, 1H, $J = 1.3, 5.4, 15.4$ Hz, H-6), 2.38 (ddd, 1H, $J = 4.9, 13.7, 16.4$ Hz, H-2), 2.20 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-6'), 2.17 (q, 1H, $J = 3.0, 4.4$ Hz, H-2'), 2.10 (m, 1H, H-1), 2.09 (s, 3H, H-23), 1.88–1.96 (m, 3H, H-7, H-8, H-12), 1.78 (dt, 1H, $J = 4.4, 13.6$ Hz, H-1'), 1.60–1.70 (m, 3H, H-12', H-14, H-15), 1.44 (ddd, 1H, $J = 6.1, 8.9, 14.8$ Hz, H-16'), 1.36 (s, 3H, H-18), 1.27 (s, 3H, H-15'), 1.00 (ddd, 1H, $J = 4.6, 12.8, 13.7$ Hz, H-7'), 0.87 (dd, 1H, $J = 3.4, 11.0$ Hz, H-9), 0.76 (s, 3H, H-19) ppm. (DMSO- d_6)

^{13}C-NMR (151 MHz):	δ = 205.2 (C-20), 198.0 (C-3), 172.3 (C-5), 169.7 (C-22), 121.5 (C-4), 88.6 (C-17), 67.5 (C-21), 66.3 (C-11), 55.5 (C-9), 51.6 (C-14), 46.8 (C-13), 38.9 (C-12), 38.8 (C-10), 34.0 (C-1), 33.5 (C-2), 33.1 (C-16), 32.8 (C-7), 31.4 (C-6), 31.1 (C-8), 23.3 (C-15), 20.7 (C-18), 20.4 (C-23), 16.5 (C-19) ppm. (DMSO- d_6)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3419, 3325, 2987, 2941, 2909, 2873, 1743, 1721, 1626, 1455, 1444, 1430, 1407, 1374, 1356, 1327, 1268, 1229, 1191, 1161, 1131, 1114, 1087, 1046, 1029, 984, 969, 948, 937, 915, 900, 879, 862, 844, 801, 786, 743, 708, 670, 644, 604, 555, 527, 485, 455, 421, 393 cm^{-1} .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_6^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 405.2272, gef.: 405.2241.

Synthese von (3 β)-Lup-20(29)-en-28-acetoxy-3-ol (**261a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

Ansatzgröße: 221 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **261**, 570 mg (4.85 mmol, 9.7 eq) NMO, 345 μL (486 mg, 3.00 mmol, 6.0 eq) 1,1,1-TCA, 4.00 mL DCM (abs.); Reaktionszeit: 43.5 h; Säulenchromatographie: DCM/EtOH 40:1.

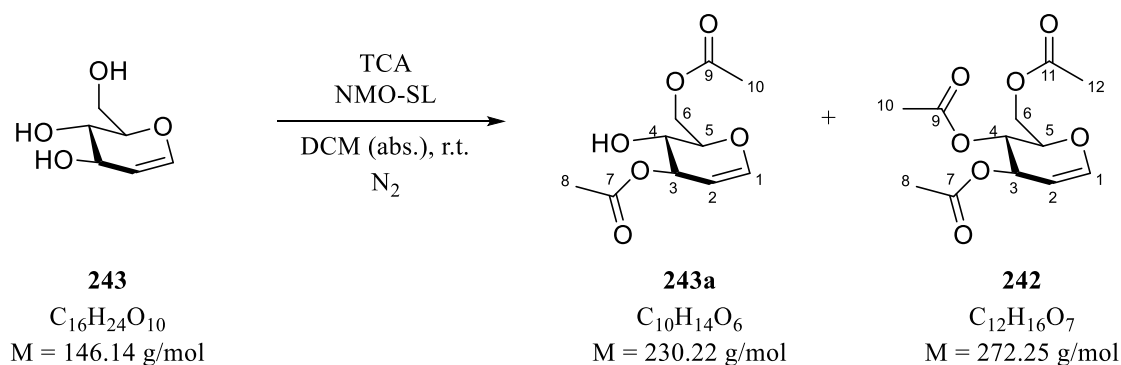
Ausbeute: 164.7 mg (0.340 mmol, 68%) **261a** als weißer, pulveriger Feststoff.

R_f:	0.68 (DCM/EtOH; 40:1)
$[\alpha]_D^{20}$:	+7.0° ($c = 0.5$, CHCl_3)
Smp.:	212.0°C

¹H-NMR (600 MHz):	δ = 4.69 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H-30 _{cis}), 4.59 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H-30 _{trans}), 4.24 (d, 1H, J = 11.1 Hz, H-28), 3.86 (d, 1H, J = 11.1 Hz, H-28'), 3.18 (dd, 1H, J = 4.8, 11.5 Hz, H-3), 2.44 (td, 1H, J = 5.8, 11.2 Hz, H-19), 2.07 (s, 3H, H-32), 1.96 (dtd, 1H, J = 8.5, 10.6, 14.1 Hz, H-21), 1.84 (ddd, 1H, J = 2.5, 4.5, 13.4 Hz, H-16), 1.77 (ddd, 1H, J = 1.3, 8.5, 12.4 Hz, H-22), 1.68 (s, 3H, H-29), 1.62–1.67 (m, 4H, H-1, H-12, H-12', H-13), 1.58–1.62 (m, 2H, H-2, H-18), 1.50–1.58 (m, 2H, H-2', H-6), 1.34–1.44 (m, 6H, H-6', H-7, H-7', H-11, H-15, H-21'), 1.16–1.29 (m, 4H, H-9, H-11', H-15', H-16'), 1.04–1.11 (m, 1H, H-22'), 1.03 (s, 3H, H-23), 0.97 (s, 3H, H-27), 0.96 (s, 3H, H-25), 0.89 (dd, 1H, J = 4.2, 13.2 Hz, H-1'), 0.82 (s, 3H, H-24), 0.76 (s, 3H, H-26), 0.68 (dd, 1H, J = 2.3, 8.9 Hz, H-5) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 171.8 (C-31), 150.3 (C-20), 110.0 (C-30), 79.1 (C-3), 63.0 (C-28), 55.5 (C-5), 50.5 (C-9), 48.9 (C-18), 47.8 (C-19), 46.5 (C-17), 42.9 (C-14), 41.0 (C-8), 39.0 (C-1), 38.9 (C-4), 37.7 (C-13), 37.3 (C-10), 34.7 (C-22), 34.4 (C-7), 29.9 (C-16), 29.8 (C-21), 28.1 (C-25), 27.6 (C-2), 27.2 (C-15), 25.4 (C-12), 21.2 (C-32), 21.0 (C-11), 19.3 (C-29), 18.4 (C-6), 2x 16.2 (C-23, C-24), 15.5 (C-26), 14.9 (C-27), ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3561, 2964, 2938, 2868, 1720, 1685, 1646, 1507, 1452, 1388, 1367, 1312, 1259, 1141, 1127, 1107, 1067, 1043, 1016, 983, 943, 913, 887, 860, 835, 796, 743, 684, 631, 610, 576, 546, 526, 494, 480, 455, 434, 423, 408 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₃₂ H ₅₁ O ₂ ⁺ [M – OH] ⁺ : 467.3884; gef.: 467.3876; m/z = ber. für C ₃₀ H ₄₉ O ⁺ [M – OBz] ⁺ : 425.3778; gef.: 425.3774; m/z = ber. für C ₃₂ H ₅₂ O ₃ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 507.3814; gef.: 507.3805.

5.4.11 Synthese von derivatisierten Kohlenhydratmonoacetaten durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von 3,6-Di-O-acetyl-D-glucal (**243a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 73.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **243**, 870 μL (1.25 mmol, 2.5 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM), 200 μL (283 mg, 1.75 mmol, 3.5 eq) 1,1,1-TCA, +250 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: 18 h; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1.

Ausbeute: 93.1 mg (0.404 mmol, 81%) **243a** als farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.70 (PE:EE 1:1)

[α]²⁰_D: -36.2° ($c = 0.5$, MeOH)

Smp: 68.5°C

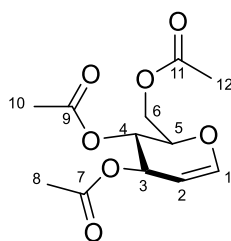
¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 6.43$ (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-1), 5.29 (dd, 1H, $J = 2.5, 6.9$ Hz, H-3), 4.73 (dd, 1H, $J = 2.5, 6.1$ Hz, H-2), 4.49 (dd, 1H, $J = 4.6, 12.4$ Hz, H-6), 4.40 (dd, 1H, $J = 2.5, 12.4$ Hz, H-6'), 3.99 (ddd, 1H, $J = 2.5, 4.6, 9.9$ Hz, H-5), 3.82 (dd, 1H, $J = 6.8, 9.9$ Hz, H-4), 3.56 (bs, 1H, -OH), 2.12 (s, 3H, H-10), 2.11 (s, 3H, H-8) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (101 MHz): $\delta = 172.5$ (C-7), 171.6 (C-9), 146.1 (C-1), 99.4 (C-2), 76.6 (C-5), 73.2 (C-3), 67.4 (C-4), 62.7 (C-6), 21.3 (C-8), 21.0 (C-10) ppm. (CDCl₃)

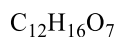
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3493, 2964, 1724, 1710, 1657, 1465, 1431, 1408, 1374, 1345, 1334, 1279, 1218, 1149, 1115, 1073, 1064, 1024, 999, 984, 948, 918, 838, 823, 750, 673, 646, 609, 590, 489, 418 cm⁻¹.

MS (EI): m/z (9.429 min) = 43.0 (100%, [Ac]⁺).

Charakterisierung des Nebenprodukts Tri-*O*-acetyl-D-glucal (242)



242

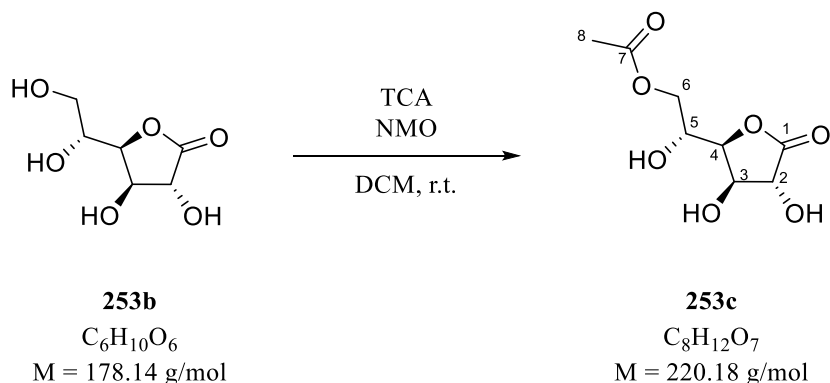


M = 272.25 g/mol

Das Nebenprodukt wurde in einer Ausbeute von 17.7 mg (65.0 μmol, 13%) als weißer, kristalliner Feststoff gebildet.

¹H-NMR (600 MHz): δ = 6.60 (d, 1H, J = 6.1 Hz, H-1), 5.26 (dd, J = 3.4, 5.6 Hz, H-3), 5.08 (dd, 1H, J = 5.7, 7.5 Hz, H-4), 4.82 (dd, 1H, J = 3.2, 6.1 Hz, H-2), 4.35–4.40 (m, 1H, H-5), 4.33 (dd, 1H, J = 5.9, 12.2 Hz, H-6), 4.14 (dd, 1H, J = 2.8, 12.2 Hz, H-6'), 2.04 (s, 3H, H-12), 2.03 (s, 3H, H-10), 2.00 (s, 3H, H-8) ppm. (DMSO-*d*₆)

Synthese von (2*R*,3*R*,4*R*)-4-[(1*R*)-2-Acetoxy-1-hydroxyethyl]-2,3-dihydroxy-1(2*H*)-furanon (253c)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

Ansatzgröße: 53.4 mg (0.300 mmol, 1.0 eq) **253b**, 105 mg (0.900 mmol, 3.0 eq) NMO, 135 μL (194 mg, 1.20 mmol, 4.0 eq) 1,1,1-TCA, 750 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: 20 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 20:1.

Ausbeute: 51.7 mg (0.235 mmol, 78%) **253c** als gelbliches Öl.

R_f: 0.25 (DCM:MeOH 20:1)

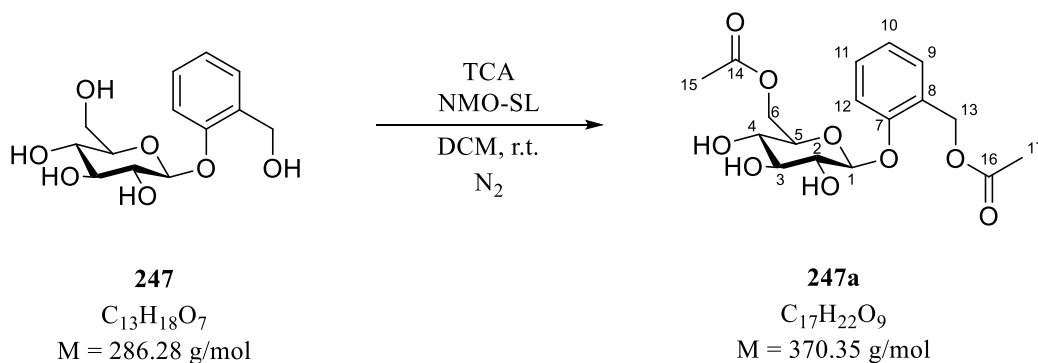
[α]_D²⁰: +42.7° ($c = 0.45$, MeOH)

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 4.88$ (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, 2-OH), 4.61 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, 3-OH), 4.58 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 5-OH), 4.35 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.6$ Hz, H-2), 4.03 (m, 1H, H-6), 3.95 (dd, 1H, $J = 5.8, 10.8$ Hz, H-6'), 3.90 (m, 1H, H-5), 3.80 (ddd, 1H, $J = 1.7, 8.7, 10.0$ Hz, H-3), 3.41 (ddd, 1H, $J = 1.4, 8.0, 9.6$ Hz, H-4), 2.01 (s, 3H, H-8) ppm. (DMSO- d_6)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 174.3$ (C-1), 170.4 (C-7), 71.4 (C-3), 70.5 (C-2), 68.9 (C-4), 66.7 (C-5), 65.9 (C-6), 20.8 (C-8) ppm. (DMSO- d_6)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3344, 3327, 3280, 3047, 2958, 1779, 1725, 1654, 1559, 1441, 1386, 1272, 1233, 1179, 1136, 1110, 1082, 1050, 1003, 935, 889, 867, 855, 824, 731, 671, 642, 605, 565, 494, 434 \text{ cm}^{-1}$.

Synthese von (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(Acetoxymethyl)-6-[2-(acetoxymethyl)phenoxy]oxan-3,4,5-triol (247)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 99.2 mg (0.347 mmol, 1.0 eq) **247**, 500 μL (1.04 mmol, 3.0 eq, 2.08 M) NMO-SL (DCM, abs.), 120 μL (167 mg, 1.04 mmol, 3.0 eq) 1,1,1-TCA, +1.00 mL DCM (abs.); Reaktionszeit: 4 d; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 20:1.

Ausbeute: 102 mg (0.274 mmol, 79%) **247a** als weißer, pulveriger Feststoff.

R_f: 0.58 (DCM:MeOH 20:1)

[α]_D²⁰: -45.6° ($c = 0.5$, MeOH)

Smp: 108.5°C

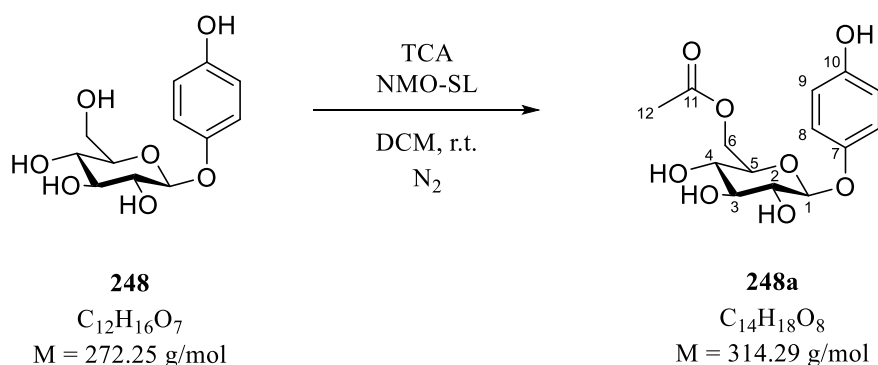
¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 7.36$ (dd, 1H, $J = 1.7, 7.6$ Hz, H-12), 7.33 (m, 1H, H-10), 7.19 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-9), 7.08 (td, 1H, $J = 1.1, 7.5$ Hz, H-11), 5.26 (s, 2H, H-13), 4.92 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-1), 4.43 (dd, 1H, $J = 2.3, 11.9$ Hz, H-6), 4.28 (dd, 1H, $J = 6.4, 11.9$ Hz, H-6'), 3.65 (ddd, 1H, $J = 2.3, 6.5, 9.8$ Hz, H-5), 3.46–3.50 (m, 2H, H-2, H-3), 3.40–3.44 (m, 1H, H-4), 2.11 (s, 3H, H-15), 2.07 (s, 3H, H-17) ppm. (MeOD-*d*₄)

¹³C-NMR (126 MHz): $\delta = 172.9$ (C-14), 172.6 (C-16), 156.8 (C-7), 129.2 (C-10), 128.9 (C-12), 127.4 (C-8), 125.2 (C-11), 122.0 (C-9), 102.9 (C-1), 77.9 (C-2), 75.4 (C-5), 74.9 (C-3), 71.5 (C-4), 64.6 (C-6), 62.7 (C-13), 20.9 (C-15), 20.7 (C-17) ppm. (MeOD-*d*₄)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3401, 2901, 1716, 1606, 1591, 1494, 1456, 1381, 1365, 1317, 1226, 1070, 1035, 921, 845, 794, 756, 633, 605, 588, 531, 482, 459 cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 393.1162; gef.: 393.1147.

Synthese von (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Acetoxymethyl)-6-(4-hydroxyphenoxy)oxan-3,4,5-triol (Arbutinacetat, 248a)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 136 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **248**, 2.80 mL (1.50 mmol, 3.0 eq, 0.550 M) NMO-SL (DCM, abs.), 115 μL (162 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq) 1,1,1-TCA, +1.00 mL DCM (abs.); Reaktionszeit: 48 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 10:1.

Ausbeute: 129 mg (0.410 mmol, 82%) **248a** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.56 (DCM:MeOH 5:1)

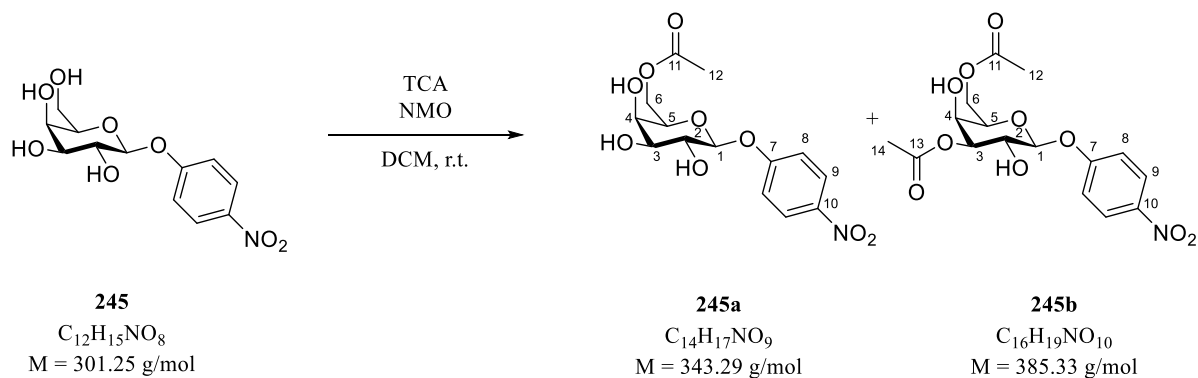
[α]_D²⁰: -67.0° ($c = 0.1$, MeOH)

Smp: 216.9°C

¹H-NMR (600 MHz): δ = 9.02 (s, 1H, PhOH), 6.83 (d, 2H, $J = 8.9 \text{ Hz}$, H-9), 6.66 (d, 2H, $J = 8.9 \text{ Hz}$, H-8), 5.31 (s, 1H, 4-OH), 5.23 (s, 1H, 2-OH), 5.14 (s, 1H, 3-OH), 4.68 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, H-1), 4.26 (dd, 1H, $J = 2.1, 11.8 \text{ Hz}$, H-6), 4.08 (dd, 1H, $J = 6.8, 11.8 \text{ Hz}$, H-6'), 3.51 (ddd, 1H, $J = 2.1, 6.8, 9.3 \text{ Hz}$, H-5), 3.25 (t, 1H, $J = 8.9 \text{ Hz}$, H-3), 3.12–3.22 (m, 2H, H-2, H-4), 2.01 (s, 3H, H-12) ppm. (DMSO-*d*6)

^{13}C-NMR (126 MHz):	δ = 170.2 (C-11), 152.3 (C-10), 150.1 (C-7), 117.6 (C-9), 115.5 (C-8), 101.4 (C-1), 76.4 (C-3), 73.5 (C-5), 73.2 (C-2), 70.0 (C-4), 63.5 (C-6), 20.7 (C-12) ppm. (DMSO- <i>d</i> ₆)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3502, 3435, 3245, 1734, 1510, 1463, 1399, 1381, 1361, 1281, 1237, 1214, 1126, 1110, 1094, 1072, 1037, 1011, 994, 940, 924, 827, 812, 776, 700, 661, 637, 608, 571, 542, 520, 503, 453, 411 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₄ H ₁₈ O ₈ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 337.0899; gef.: 337.0899.

Synthese von (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(Acetoxymethyl)-6-(4-nitrophenoxy)oxan-3,4,5-triol (**245a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

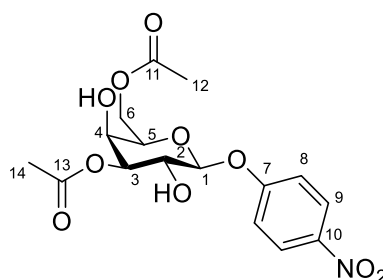
Ansatzgröße: 151 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **245**, 175 mg (1.50 mmol, 3.0 eq) NMO, 226 μL (322 mg, 2.00 mmol, 4.0 eq) 1,1,1-TCA, 1.50 mL DCM (abs.); Reaktionszeit: 20 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 10:1.

Ausbeute: 110 mg (0.322 mmol, 64%) **245a** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.45 (PE:EE 1:1)
$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$:	−116.3° (<i>c</i> = 0.1, Aceton)
Smp:	224.3°C
^1H-NMR (600 MHz):	δ = 8.23 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, H-9), 7.20 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, H-8), 5.35 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2-OH), 5.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz, H-1), 5.01 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3-OH), 4.85 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4-OH), 4.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 11.4 Hz, H-6), 4.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.2, 11.4 Hz, H-6'), 3.94 (ddd, 1H, <i>J</i> = 1.1, 4.2, 8.1 Hz, H-5), 3.71 (ddd, 1H, <i>J</i> = 1.1,

	3.3, 4.7 Hz, H-4), 3.62 (ddd, 1H, $J = 5.0, 7.7, 9.5$ Hz, H-2), 3.47 (ddd, 1H, $J = 3.5, 5.2, 9.1$ Hz, H-3), 2.02 (s, 3H, H-12) ppm. (DMSO- d_6)
^{13}C-NMR (151 MHz):	$\delta = 170.2$ (C-11), 162.3 (C-7), 141.7 (C-10), 125.7 (C-9), 116.5 (C-8), 100.1 (C-1), 2x 72.8 (C-3, C-5), 69.9 (C-2), 68.3 (C-4), 63.4 (C-6), 20.7 (C-12) ppm. (DMSO- d_6)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3491, 3296, 2908, 1697, 1609, 1591, 1508, 1494, 1466, 1426, 1401, 1375, 1347, 1285, 1246, 1179, 1162, 1144, 1091, 1072, 1047, 1025, 953, 920, 900, 877, 861, 845, 815, 769, 751, 703, 688, 652, 618, 605, 521, 500, 469, 417 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_9\text{NNa}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 366.0801; \text{gef.: } 366.0846.$

Charakterisierung des Nebenprodukts 245b

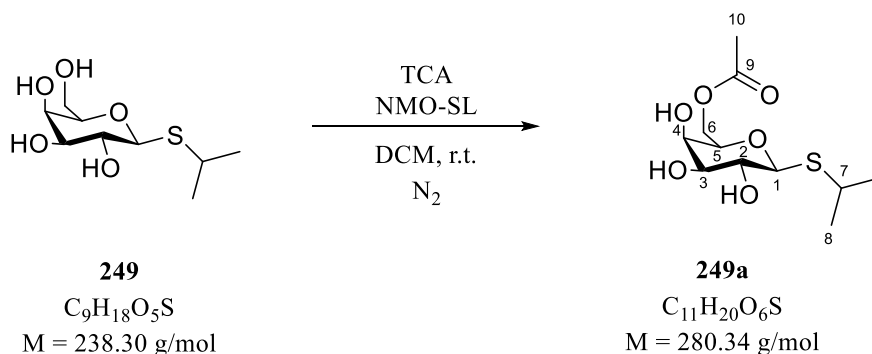


245b
 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_{10}$
 $M = 385.33 \text{ g/mol}$

Das Nebenprodukt wurde in einer Ausbeute von 63.5 mg (0.165 mmol, 33%) als gelbliches Öl gebildet.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-22.6° ($c = 0.535$, MeOH)
^1H-NMR (300 MHz):	$\delta = 8.23$ (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, H-9), 7.23 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, H-8), 5.64 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, 2-OH), 5.25–5.30 (m, 2H, H-1, 4-OH), 4.73 (dd, 1H, $J = 3.3, 10.0$ Hz, H-3), 4.04–4.22 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 3.91 (dd, 1H, $J = 3.2, 5.6$ Hz, H-4), 3.86 (m, 1H, H-2), 2.08 (s, 3H, H-14), 2.02 (s, 3H, H-12) ppm. (DMSO- d_6)

Synthese von Isopropyl-6-O-acetoxy- β -D-thiogalactopyranosid (**249a**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 119 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **249**, 1.06 mL (1.5 mmol, 3.0 eq, 1.414 M) NMO-SL (DCM, abs.), 85 μL (120 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 1,1,1-TCA; Reaktionszeit: 72 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 25:1.

Ausbeute: 88.1 mg (0.314 mmol, 63%) **249a** als farbloser, pulveriger Feststoff.

R_f: 0.28 (DCM:MeOH 25:1)

[α]_D²⁰: -16.8° ($c = 0.4$, MeOH)

Smp: 135.6°C

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 4.92$ (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, 4-OH), 4.84 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, 2-OH), 4.65 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, 3-OH), 4.32 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-1), 4.15 (dd, 1H, $J = 8.0, 11.4$ Hz, H-6), 4.00 (dd, 1H, $J = 4.1, 11.4$ Hz, H-6'), 3.64 – 3.66 (m, 1H, H-3), 3.62 (dd, 1H, $J = 4.1, 8.1$ Hz, H-5), 3.64 – 3.66 (m, 2H, H-2, H-4), 3.09 (hept, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-7), 1.99 (s, 3H, H-11), 1.23 (d, 3H, $J = 2.3$ Hz, H-8), 1.22 (d, 3H, $J = 2.2$ Hz, H-9) ppm. (DMSO- d_6)

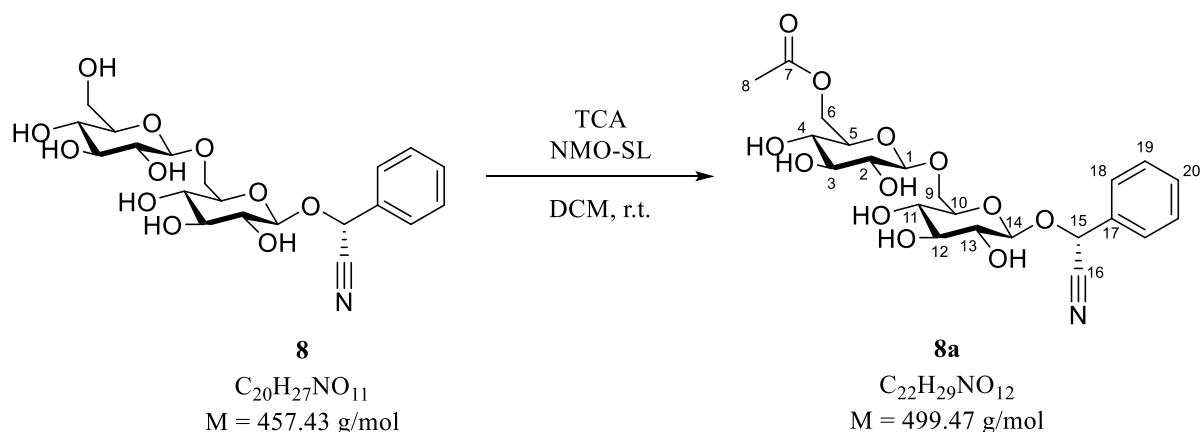
¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 170.2$ (C-10), 85.1 (C-1), 75.7 (C-5), 74.3 (C-4), 69.7 (C-2), 68.9 (C-3), 63.9 (C-6), 34.0 (C-7), 23.9 (C-8), 23.8 (C-9), 20.6 (C-11) ppm. (DMSO- d_6)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3689, 3675, 3650, 2987, 2972, 2901, 1734, 1717, 1699, 1684, 1699, 1653, 1636, 1559, 1541, 1520, 1507, 1489, 1473, 1456, 1406,$

1394, 1382, 1339, 1250, 1075, 1066, 1056, 892, 880, 430, 420, 403 cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 303.0878; gef.: 303.0877.

Synthese von 2-Phenyl-2-[3,4,5-trihydroxy-6-[[3,4,5-trihydroxy-6-(acetoxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxyacetonitrile (Amygdalinacetat, **8a)**



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 229 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **8**, 2.00 mL (1.7 mmol, 3.4 eq, 0.850 M) NMO-SL (DCM, abs.), 86.0 μL (121 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 1,1,1-TCA, Reaktionszeit: 48 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 10:1.

Ausbeute: 102 mg (0.205 mmol, 41%) **8a** als oranger, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.54 (DCM:MeOH 10:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -30.3° ($c = 0.4$, MeOH)

Smp: 141.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz): $\delta = 7.63$ (dd, 2H, $J = 2.0, 7.6 \text{ Hz}$, H-18), 7.45–7.51 (m, 3H, H-19, H-20), 5.92 (s, 1H, H-15), 4.58 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, H-1), 4.44 (dd, 1H, $J = 2.2, 11.9 \text{ Hz}$, H-6), 4.37 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-14), 4.22 (dd, 1H, $J = 5.9, 11.9 \text{ Hz}$, H-6'), 4.19 (dd, 1H, $J = 1.9, 11.9 \text{ Hz}$, H-9), 3.83 (dd, 1H, $J = 7.2, 11.9 \text{ Hz}$, H-9'), 3.51–3.54 (m, 2H, H-5, H-10), 3.49 (t, 1H, $J = 9.1 \text{ Hz}$, H-3), 3.31–3.39 (m, 4H, H-4, H-11, H-12,

H-13), 3.28 (dd, 1H, $J = 7.9, 9.3$ Hz, H-2), 2.08 (s, 3H, H-8) ppm.
(MeOD- d_4)

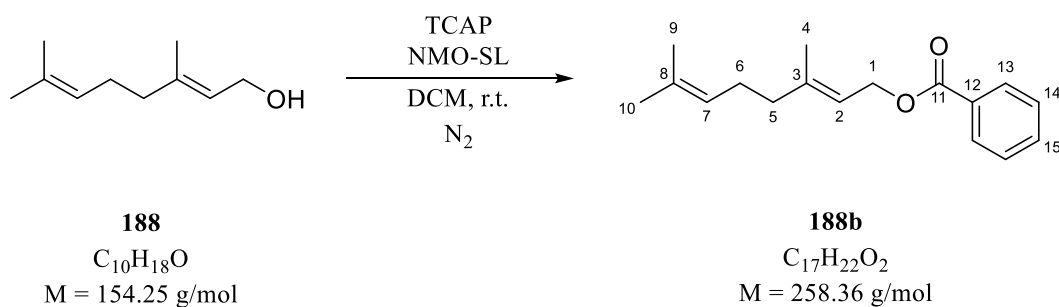
^{13}C -NMR (151 MHz): $\delta = 172.8$ (C-7), 135.1 (C-17), 130.8 (C-20), 130.6 (C-19), 128.8 (C-18), 119.7 (C-16), 105.1 (C-1), 102.9 (C-14), 2x 77.7 (C-3, C-10), 75.3 (C-2), 75.2 (C-5), 70.3 (C-9), 69.0 (C-15), 64.8 (C-6), 20.8 (C-8), 77.8, 74.8, 2x 71.6 (C-4, C-11, C-12, C-13) ppm.
(MeOD- d_4)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3377, 2918, 1732, 1707, 1653, 1636, 1558, 1541, 1507, 1497, 1456, 1419, 1374, 1315, 1270, 1196, 1160, 1046, 1026, 1006, 915, 894, 840, 748, 698, 662, 607, 519, 446, 406\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 522.1587; \text{gef: } 522.1581.$

5.4.12 Synthese von benzoylierten Diolen und Triolen durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von 1-Benzoyloxy-4,9-dimethylocta-2,7-dien (Geranylbenzoat, **188b**)



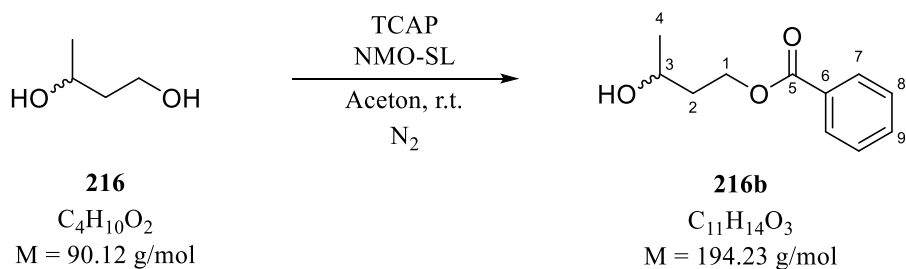
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 86.7 μL (77.1 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq) **188**, 195 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 133 μL (190 mg, 0.850 mmol, 1.7 eq) 2,2,2-TCAP; +800 μL DCM (abs.), Reaktionszeit: 72 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 111 mg (0.431 mmol, 86%) **188b** als farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten des Benzoats **188b** können der Auswertung auf S. 204 entnommen werden und stimmen darüber hinaus mit den Daten der Literatur^[218] überein.

Synthese von (R,S)-1-Benzoyloxybutan-3-ol (**216b**)



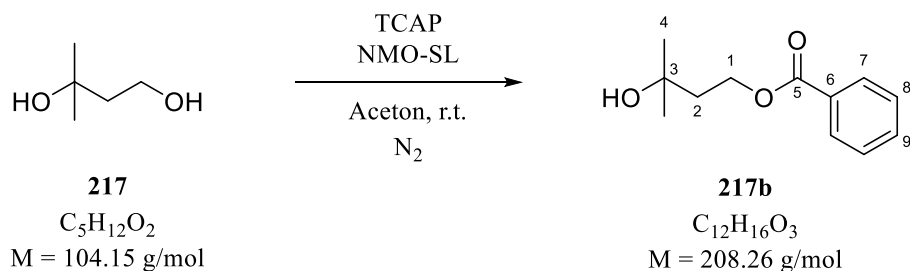
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 45.0 μL (45.1 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq) **216**, 975 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.154M) NMO-SL (Aceton), 93.0 μL (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 72 h; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1.

Ausbeute: 84.3 mg (0.434 mmol, 87%) **216b** als farbloses Öl.

R_f:	0.78 (PE:EE 1:1)
[α]²⁰_D:	+1.8° ($c = 0.6$, CHCl_3)
¹H-NMR (400 MHz):	$\delta = 7.96$ (dd, 2H, $J = 1.4, 8.3 \text{ Hz}$, H-7), 7.64 (m, 1H, H-9), 7.52 (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, H-8), 4.60 (bs, 1H, OH), 4.34 (ddd, 2H, $J = 2.3, 6.0, 7.5 \text{ Hz}$, H-1), 3.81 (m, 1H, H-3), 1.76 (m, 2H, H-2), 1.12 (d, 3H, H-4) ppm. ($\text{DMSO}-d_6$)
¹³C-NMR (101 MHz):	$\delta = 165.8$ (C-5), 133.2 (C-9), 129.9 (C-6), 129.1 (C-7), 128.7 (C-8), 62.9 (C-3), 62.2 (C-1), 37.7 (C-2), 23.8 (C-4) ppm. ($\text{DMSO}-d_6$)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3434, 3063, 2968, 1715, 1699, 1602, 1584, 1451, 1380, 1315, 1270, 1176, 1109, 1070, 1026, 985, 940, 912, 831, 807, 782, 707, 686, 676, 651, 617, 541, 502, 416 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (8.412 min) = 77.0 (30%, $[\text{Ph}]^+$), 105.0 (100%, $[\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})]^+$).

Synthese von 1-Benzoyloxy3-methylbutan-3-ol (**217b**)



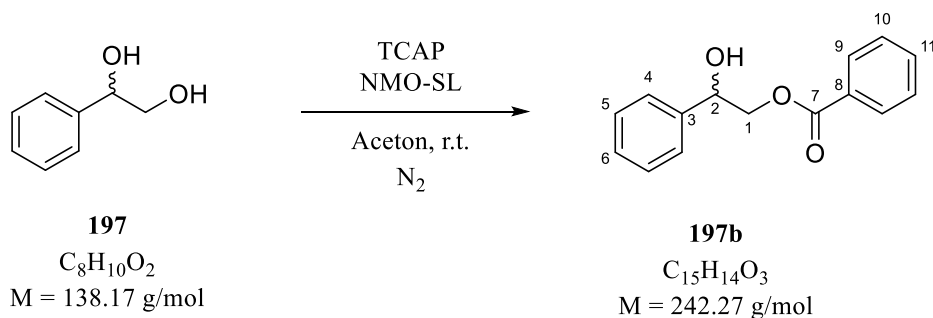
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 53.2 μL (52.1 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq) **217**, 970 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.155M) NMO-SL (Aceton, abs.), 110 μL (157 mg, 0.700 mmol, 1.4 eq) 2,2,2-TCAP, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 22 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 101 mg (0.487 mmol, 97%) **217b** als farbloses Öl.

R_f:	0.68 (PE:EE 2:1)
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 8.05$ (dd, 2H, $J = 1.4, 8.3 \text{ Hz}$, H-7), 7.58 (m, 1H, H-9), 7.46 (dd, 2H, $J = 7.4, 8.2 \text{ Hz}$, H-8), 4.53 (t, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H-1), 2.01 (t, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H-2), 1.70 (bs, 1H, OH), 1.35 (s, 6H, H-4) ppm. (CDCl_3)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 166.8$ (C-5), 133.1 (C-9), 130.4 (C-6), 129.7 (C-7), 128.5 (C-8), 70.2 (C-3), 62.1 (C-1), 41.9 (C-2) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3432, 2970, 2933, 1715, 1702, 1602, 1584, 1451, 1378, 1315, 1272, 1175, 1112, 1070, 1026, 992, 939, 913, 887, 813, 708, 686, 676, 655, 617, 539, 474, 433 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (8.847 min) = 59.0 (26%, $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{-OH})\text{CH}_3]^+$), 77.0 (26%, $[\text{Ph}]^+$), 105.0 (100%, $[\text{Ph-C(=O)}]^+$), 149.1 (6%, $[\text{Ph-C(=O)O-CH}_2\text{CH}_2]^+$), 193.1 (4%, $[\text{M-Me}]^+$).

Synthese von (R,S)-1-Benzoyloxyphenylethan-2-ol (197b)



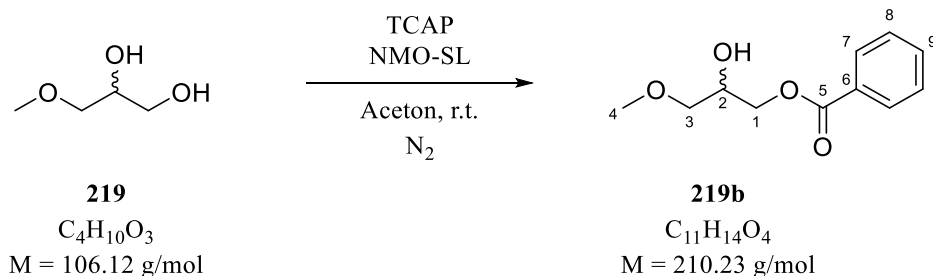
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 69.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **197**, 1.80 mL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.0820 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 93.0 μL (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP, +200 μL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 18 h; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1.

Ausbeute: 121 mg (0.499 mmol, quant.) **197b** als farbloses Öl.

R_f:	0.65 (PE:EE 10:1)
[α]²⁰_D:	+3.0° (<i>c</i> = 0.575, CHCl ₃)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.06 (m, 2H, H-9), 7.58 (m, 1H, H-11), 7.44–7.52 (m, 4H, H-4, H-10), 7.40 (t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz, H-5), 7.34 (m, 1H, H-6), 5.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.4, 8.2 Hz, H-2), 4.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.4, 11.6 Hz, H-1), 4.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.2, 11.6 Hz, H-1'), 2.59 (bs, 1H, OH) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 166.9 (C-7), 140.0 (C-3), 133.4 (C-11), 130.0 (C-8), 129.9 (C-9), 128.8 (C-5), 128.6 (C-4), 128.4 (C-6), 126.4 (C-10), 72.8 (C-2), 70.0 (C-1) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3291, 3060, 3026, 3002, 2952, 2093, 1923, 1807, 1717, 1600, 1582, 1491, 1449, 1379, 1347, 1314, 1274, 1198, 1176, 1080, 1060, 1021, 969, 937, 902, 841, 821, 802, 752, 711, 695, 632, 530, 482, 439, 395 cm ⁻¹ .
MS (EI):	<i>m/z</i> (13.466 min) = 77.0 (48%, [Ph] ⁺ , 105.0 (100%, [Ph-C=O] ⁺), 107.0 (47%, [Ph-CH(-OH)] ⁺), 121.1 (6%, [Ph-CH(-OH)CH ₂] ⁺), 135.0 (9%, [PhC(=O)OCH ₂] ⁺).

Synthese von (R,S)-1-Benzoyloxy-3-methoxypropan-2-ol (**219b**)



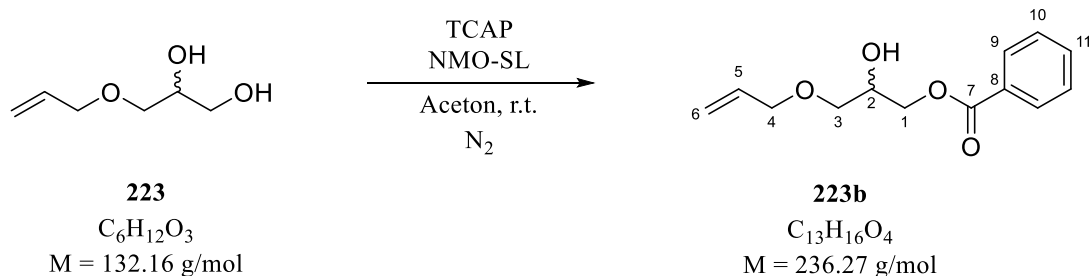
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 53.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **219**, 975 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.154 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 116 μL (168 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 2,2,2-TCAP, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1.

Ausbeute: 86.1 mg (0.410 mmol, 82%) **219b** als farbloses Öl.

R_f:	0.45 (PE:EE 2:1)
[α]²⁰_D:	+5.3° (<i>c</i> = 0.4, CHCl ₃)
¹H-NMR (400 MHz):	δ = 8.05 (d, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz, H-7), 7.56 (m, 1H, H-9), 7.45 (t, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz, H-8), 4.41 (m, 2H, H-1), 4.16 (ddd, 1H, <i>J</i> = 4.4, 6.0, 8.9 Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.1, 9.7 Hz, H-3), 3.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.2, 9.7 Hz, H-3'), 3.42 (s, 3H, H-4) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (101 MHz):	δ = 166.8 (C-5), 133.3 (C-9), 130.0 (C-6), 129.8 (C-7), 128.6 (C-8), 73.6 (C-3), 69.0 (C-2), 66.1 (C-1), 59.4 (C-4) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3436, 2894, 1716, 1602, 1584, 1451, 1373, 1315, 1269, 1194, 1177, 1096, 1049, 1026, 972, 923, 807, 708, 687, 646, 617, 518, 477, 429 cm ⁻¹ .
MS (EI):	<i>m/z</i> (9.167 min) = 45.0 (14%, [CH ₃ -O-CH ₂] ⁺), 77.0 (26%, [Ph] ⁺), 105.0 (100%, [Ph-C=O] ⁺), 135.0 (4%, [PhC(=O)OCH ₂] ⁺), 165.1 (29%, [Ph-C(=O)O-CH ₂ CH(-OH)] ⁺).

Synthese von (R,S)-3-Allyloxy-1-benzoyloxypropan-2-ol (223b)



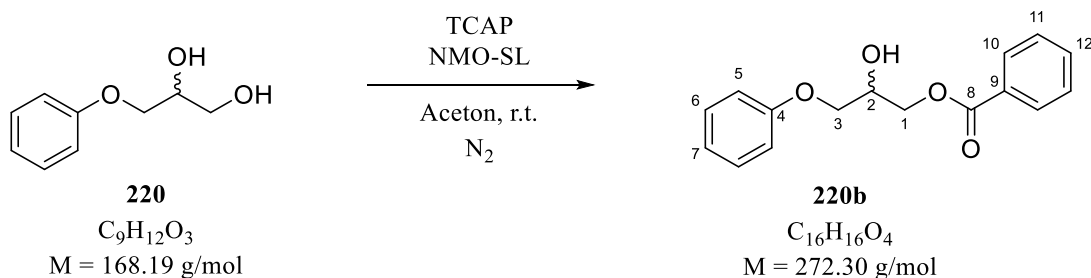
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 66.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **223**, 975 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.154 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 93.0 μL (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1.

Ausbeute: 101 mg (0.429 mmol, 86%) **223b** als farbloses Öl.

R_f:	0.61 (PE:EE 1:1)
[α]²⁰_D:	+2.3° ($c = 0.5$, CHCl_3)
¹H-NMR (400 MHz):	$\delta = 8.07$ (m, 2H, H-9), 7.62 (m, 1H, H-11), 7.50 (m, 2H, H-10), 5.94 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.4, 17.3 \text{ Hz}$, H-5), 5.30 (dd, 1H, $J = 1.8, 17.3 \text{ Hz}$, H-6- <i>cis</i>), 5.18 (dd, 1H, $J = 1.5, 10.4 \text{ Hz}$, H-6- <i>trans</i>), 4.42 (dd, 1H, $J = 4.4, 11.4 \text{ Hz}$, H-1), 4.34 (dd, 1H, $J = 6.1, 11.4 \text{ Hz}$, H-1'), 4.11 (m, 1H, H-2), 4.06 (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$, H-4), 3.59 (d, 2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$, H-3) ppm. ($\text{MeOD-}d_4$)
¹³C-NMR (101 MHz):	$\delta = 168.0$ (C-7), 136.0 (C-5), 134.3 (C-11), 131.4 (C-8), 130.6 (C-9), 129.5 (C-10), 117.3 (C-6), 73.3 (C-4), 72.3 (C-3), 69.6 (C-2), 67.4 (C-1) ppm. ($\text{MeOD-}d_4$)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3435, 3071, 2867, 1716, 1602, 1584, 1451, 1422, 1375, 1316, 1269, 1177, 1096, 1026, 987, 927, 807, 709, 687, 651, 617, 557, 476, 435 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 259.0946, \text{gef.: } 259.0947.$

Synthese von (R,S)-1-Benzoyloxy-3-phenyloxypropan-2-ol (**220b**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 84.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **220**, 970 μL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.155 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 109 μL (156 mg, 0.700 mmol, 1.4 eq) 2,2,2-TCAP, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 45 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 104 mg (0.497 mmol, 99%) **220b** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.83 (PE:EE 2:1)

[α]²⁰_D: +34,9° ($c = 0.525$, CHCl_3)

Smp: 55.9°C

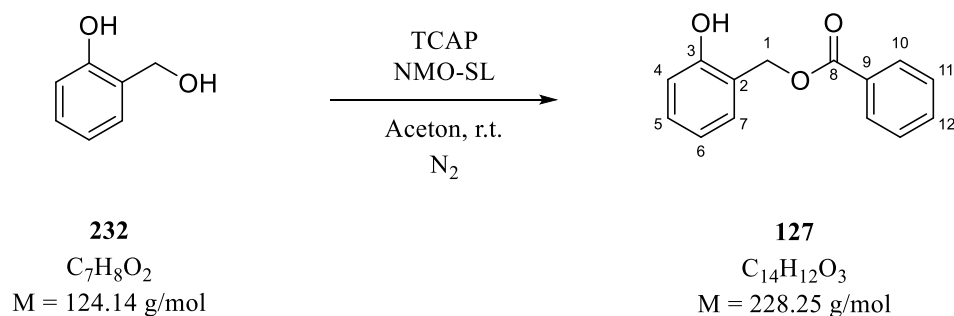
¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 8.06$ (dd, 2H, $J = 1.3, 8.3 \text{ Hz}$, H-10), 7.58 (m, 1H, H-12), 7.45 (dd, 2H, $J = 7.4, 8.3 \text{ Hz}$, H-11), 7.30 (dd, 2H, $J = 7.4, 8.7 \text{ Hz}$, H-6), 6.99 (tt, 1H, $J = 1.1, 7.4 \text{ Hz}$, H-7), 6.94 (dd, 2H, $J = 1.0, 8.8 \text{ Hz}$, H-5), 4.52 – 4.59 (m, 2H, H-1), 4.39 (tt, 1H, $J = 4.6, 5.8 \text{ Hz}$, H-2), 4.14 (dd, 1H, $J = 4.6, 9.5 \text{ Hz}$, H-3), 4.10 (dd, 1H, $J = 5.9, 9.5 \text{ Hz}$, H-3'), 2.66 (bs, 1H, OH) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 166.9$ (C-8), 158.5 (C-4), 133.4 (C-12), 129.9 (C-10), 129.8 (C-9), 129.7 (C-6), 128.6 (C-11), 121.5 (C-7), 114.7 (C-5), 68.9 (C-2), 68.9 (C-3), 66.0 (C-1) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3675, 2987, 2971, 2922, 2902, 1734, 1541, 1520, 1508, 1489, 1473, 1456, 1405, 1394, 1380, 1339, 1250, 1076, 1066, 1055, 879, 517, 475, 454, 436, 419, 409 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 295.0946, \text{gef.: } 295.0946$.

Synthese von 2-Hydroxybenzylbenzoat (**127**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 62.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **232**, 970 µL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.155 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 100 µL (145 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 2,2,2-TCAP, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 21 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 114 mg (0.500 mmol, quant.) **127** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.69 (PE:EE 4:1)

Smp: 68.9°C

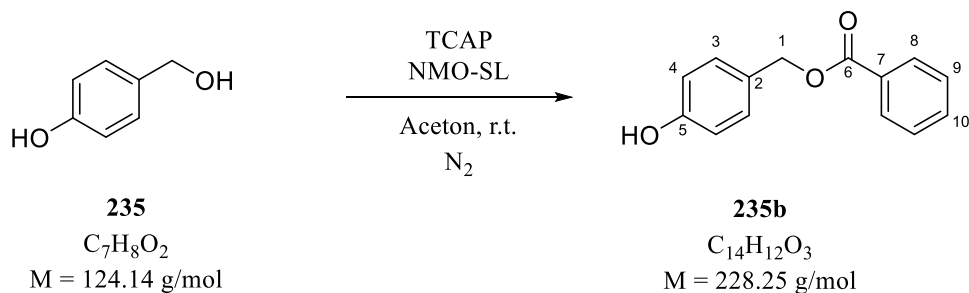
¹H-NMR (400 MHz): δ = 9.73 (s, 1H, PhOH), 7.97 (dd, 2H, *J* = 1.4, 8.3 Hz, H-10), 7.65 (m, 1H, H-12), 7.52 (dd, 2H, *J* = 7.1, 8.3 Hz, H-11), 7.33 (dd, 1H, *J* = 1.7, 7.5 Hz, H-6), 7.18 (td, 1H, *J* = 1.8, 7.7 Hz, H-4), 6.87 (dd, 1H, *J* = 1.1, 8.1 Hz, H-3), 6.82 (td, 1H, *J* = 1.2, 7.4 Hz, H-5), 5.30 (s, 2H, H-7) ppm. (DMSO-*d*₆)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 165.7 (C-8), 155.5 (C-2), 133.3 (C-12), 129.8 (C-6), 129.7 (C-4), 129.5 (C-9), 129.2 (C-10), 128.8 (C-11), 122.1 (C-1), 118.9 (C-5), 115.2 (C-3), 62.1 (C-7) ppm. (DMSO-*d*₆)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3688, 3675, 2987, 2972, 2901, 1733, 1717, 1507, 1473, 1454, 1406, 1394, 1382, 1250, 1230, 1075, 1066, 1056, 892, 880 cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (7.385 min) = 77.0 (70%, [Ph]⁺), 105.0 (100%, [PhC=O]⁺), 121.0 (91%, PhC(=O)O]⁺).

Synthese von 4-Hydroxybenzylbenzoat (235b)



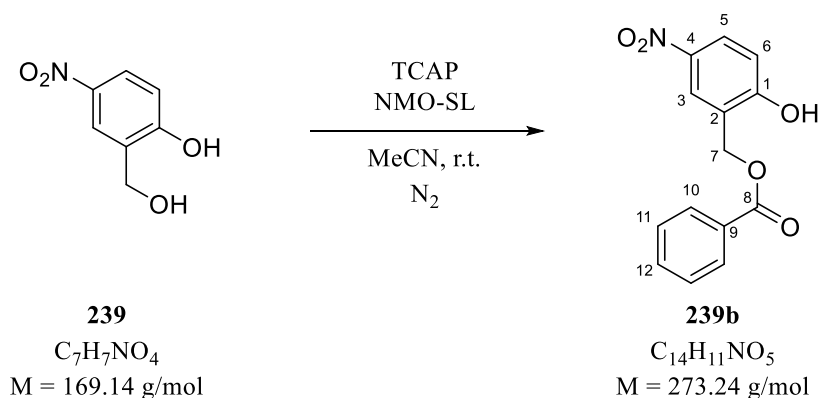
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 62.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **235**, 1.90 mL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.0776 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 116 μL (166 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 2,2,2-TCAP, +1.00 mL Aceton (abs.); Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 102 mg (0.448 mmol, 90%) **235b** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.57 (PE:EE 2:1)
Smp:	98°C
¹H-NMR (400 MHz):	$\delta = 9.54$ (s, 1H, PhOH), 7.96 (dd, 2H, $J = 1.4, 8.3 \text{ Hz}$, H-8), 7.64 (m, 1H, H-10), 7.51 (dd, 2H, $J = 7.0, 8.2 \text{ Hz}$, H-9), 7.29 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, H-3), 6.78 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, H-4), 5.22 (s, 2H, H-1) ppm. (DMSO- d_6)
¹³C-NMR (101 MHz):	$\delta = 165.6$ (C-6), 157.5 (C-5), 133.3 (C-10), 130.1 (C-3), 129.8 (C-2), 129.1 (C-8), 128.7 (C-9), 126.2 (C-7), 115.2 (C-4), 66.3 (C-1) ppm. (DMSO- d_6)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3405, 3070, 3028, 2948, 2922, 2665, 2561, 1688, 1612, 1597, 1583, 1518, 1489, 1448, 1379, 1312, 1281, 1227, 1213, 1169, 1154, 1117, 1103, 1068, 1022, 953, 927, 888, 855, 827, 807, 770, 710, 685, 668, 625, 565, 498, 437, 405 \text{ cm}^{-1}$.
MS (EI):	m/z (7.446 min) = 77.0 (68%, $[\text{Ph}]^+$), 105.0 (100%, $[\text{PhC=O}]^+$), 121.0 (93%, PhC(=O)O^+).

Synthese von 2-Methylbenzoyloxy-4-nitrophenol (**239b**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 84.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **239**, 136 µL (0.150 mmol, 0.3 eq, 1.10 M) NMO-SL (MeCN, abs.), 130 µL (186 mg, 0.850 mmol, 1.7 eq) 2,2,2-TCAP, +1.40 mL MeCN (abs.); Reaktionszeit: 26 h; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1 → 1:1.

Ausbeute: 116 mg (0.425 mmol, 85%) **239b** als gelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.60 (PE:EE 3:1)

Smp: 127.2°C

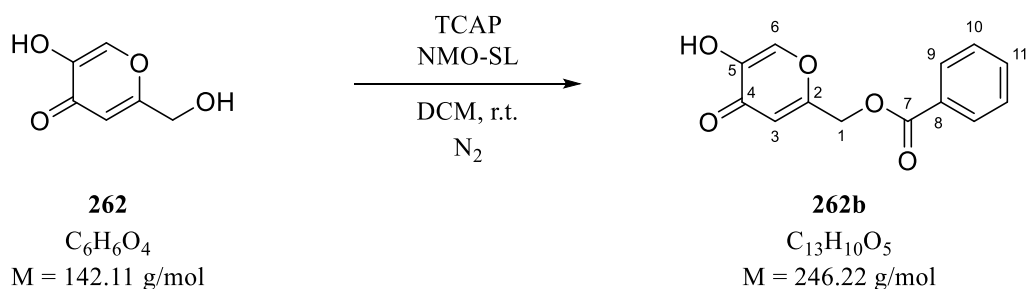
¹H-NMR (400 MHz): δ = 9.25 (s, 1H, PhOH), 8.34 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 8.19 (dd, 1H, *J* = 2.8, 9.0 Hz, H-5), 8.08 (dd, 2H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, H-10), 7.61 (m, 1H, H-12), 7.47 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-11), 7.05 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-6), 5.40 (s, 2H, H-7) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (101 MHz): δ = 169.6 (C-8), 161.9 (C-1), 141.2 (C-4), 134.4 (C-12), 130.3 (C-10), 129.0 (C-9), 128.8 (C-11), 128.5 (C-3), 127.3 (C-5), 122.1 (C-2), 118.8 (C-6), 63.0 (C-7) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3360, 3092, 2927, 1714, 1695, 1622, 1596, 1514, 1491, 1449, 1341, 1331, 1316, 1272, 1215, 1174, 1120, 1082, 1025, 992, 944, 899, 834, 823, 794, 751, 706, 679, 638, 564, 462, 437 cm⁻¹.

HRMS (ESI, neg.): *m/z* = ber. für C₁₄H₁₀NO₅⁻ [M – H]⁻ : 272.0564, gef.: 272.0539.

Synthese von 5-Hydroxy-2-(benzoyloxymethyl)-4-pyron (262b)



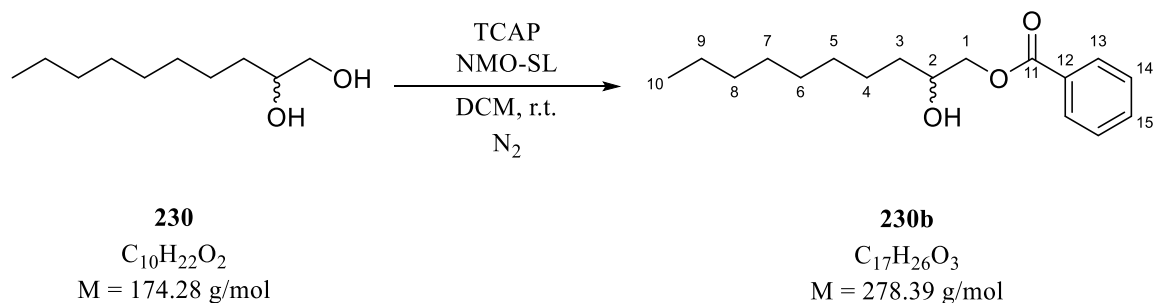
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 71.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **262**, 2.3 mL (1.25 mmol, 2.5 eq, 0.550 M) NMO-SL (DCM, abs.), 109 μL (222 mg, 0.700 mmol, 1.4 eq) 2,2,2-TCAP, Reaktionszeit: 42 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 20:1.

Ausbeute: 119 mg (0.483 mmol, 96%) **262b** als oranger, pulveriger Feststoff.

R_f:	0.63 (DCM/MeOH 20:1)
Smp:	181.4°C
¹H-NMR (400 MHz):	$\delta = 9.27$ (s, 1H, 5-OH), 8.12 (s, 1H, H-6), 8.01 (dd, 2H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, H-9), 7.70 (m, 1H, H-11), 7.56 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-10), 6.56 (s, 1H, H-3), 5.23 (s, 1H, H-1) ppm. (DMSO- d_6)
¹³C-NMR (101 MHz):	$\delta = 173.6$ (C-4), 165.0 (C-7), 161.5 (C-2), 146.1 (C-5), 140.0 (C-6), 133.9 (C-11), 129.4 (C-9), 128.9 (C-10), 128.7 (C-8), 112.7 (C-3), 62.0 (C-1) ppm. (DMSO- d_6)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3247, 2924, 2860, 2849, 1718, 1652, 1614, 1592, 1447, 1404, 1375, 1358, 1260, 1209, 1171, 1144, 1113, 1093, 1068, 1050, 1030, 1015, 951, 927, 858, 808, 768, 750, 705, 615, 604, 579, 542, 515, 478, 432, 421, 400 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } \text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_5^+ [\text{M} + \text{H}]^+ : 247.0606, \text{gef.: } 247.0606.$

Synthese von (R,S)-1-Benzoyloxydecan-2-ol (230b)



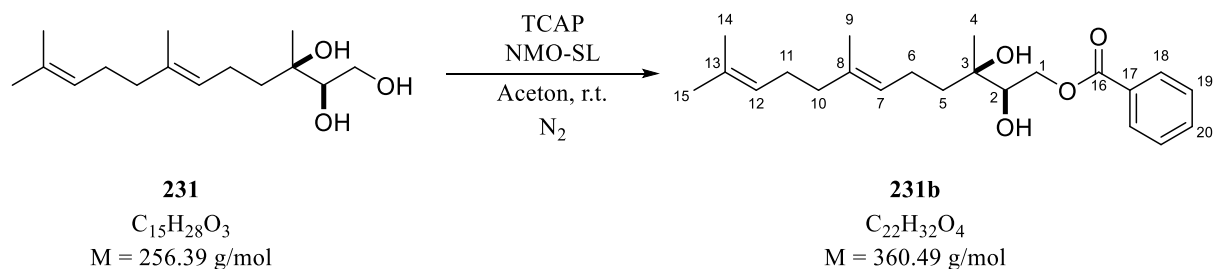
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 87.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **230**, 870 μL (1.25 mmol, 2.5 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 93.0 μL (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP, +200 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: n.v.; Säulenchromatographie: PE:EE 5:1.

Ausbeute: 87.5 mg (0.314 mmol, 63%) **230b** als farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.40 (PE:EE 5:1)
Smp:	40.7°C
[α]²⁰_D:	+2.1° (<i>c</i> = 0.565, CHCl ₃)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.06 (m, 2H, H-13), 7.45 (m, 1H, H-15), 7.45 (t, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz, H-14), 4.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.1, 11.4 Hz, H-1), 4.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.1, 11.4 Hz, H-1'), 3.99 (tdd, 1H, <i>J</i> = 3.1, 6.8 Hz, H-2), 2.11 (bs, 1H, OH), 1.20–1.70 (m, 15H, H-3 – H-9), 0.88 (t, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz, H-10) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (126 MHz):	δ = 166.9 (C-11), 133.3 (C-15), 130.1 (C-12), 129.8 (C-13), 128.6 (C-14), 70.3 (C-2), 69.4 (C-1), 33.7 (C-3), 32.0 (C-4), 29.7 (C-5), 29.6 (C-6), 29.4 (C-7), 25.6 (C-8), 22.8 (C-9), 14.3 (C-10) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3675, 3504, 2987, 2972, 2901, 1718, 1696, 1466, 1451, 1407, 1394, 1381, 1328, 1316, 1251, 1177, 1066, 1056, 1027, 950, 891, 709, 686, 513, 485, 474, 434, 408 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₁₇ H ₂₆ O ₃ Na ⁺ [<i>M</i> + Na] ⁺ : 301.1780; gef.: 301.1779; <i>m/z</i> = ber. für C ₁₇ H ₂₅ O ₃ ⁺ [<i>M</i> – OH] ⁺ : 261.1860; gef.: 261.1857.

Synthese von 1-Benzoyloxy-2,3-dihydroxy-3,9,13-trimethyldodecan-7,12-dien (231b)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 120 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **231**, 1.10 mL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.140 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 93.0 μL (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: n.v.; Säulenchromatographie: PE:EE 3:1.

Ausbeute: 101 mg (0.281 mmol, 61%) **231b** als farbloses Öl.

R_f: 0.64 (PE:EE 3:1)

[α]_D²⁰: +68.0° ($c = 0.275$, CHCl_3)

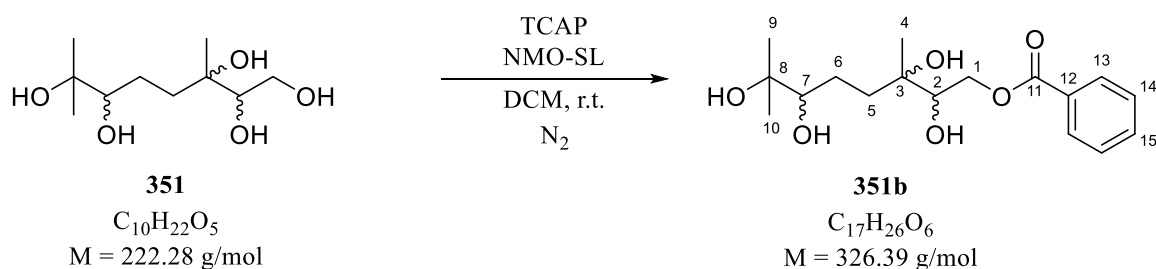
¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 8.05$ (d, 2H, $J = 6.9$ Hz, H-18), 7.57 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-20), 7.44 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-19), 5.16 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-7), 5.06 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-12), 4.58 (dd, 1H, $J = 2.7, 11.6$ Hz, H-1), 4.37 (dd, 1H, $J = 8.2, 11.6$ Hz, H-1'), 3.84 (dd, 1H, $J = 2.7, 8.2$ Hz, H-2), 2.67 (bs, 2H, 2-OH, 3-OH), 2.16 (ddd, 2H, $J = 6.7, 10.6, 25.7$ Hz, H-6, H-6'), 2.06 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-11, H-11'), 1.73 (ddd, 1H, $J = 5.9, 10.5, 13.9$ Hz, H-5), 1.68 (s, 3H, H-14), 1.63 (s, 3H, H-8), 1.60 (s, 3H, H-15), 1.49 (ddd, 1H, $J = 5.7, 10.4, 13.9$ Hz, H-5'), 1.29 (s, 3H, H-4) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (126 MHz): $\delta = 167.2$ (C-16), 136.1 (C-9), 133.4 (C-20), 131.7 (C-13), 129.9 (C-17), 129.8 (C-18), 128.6 (C-19), 124.3 (C-12), 124.1 (C-7), 76.1 (C-2), 73.9 (C-3), 66.6 (C-1), 39.8 (C-10), 37.4 (C-5), 26.8 (C-11), 25.8 (C-14), 23.5 (C-4), 22.1 (C-6), 17.8 (C-15), 16.2 (C-8) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3675, 3435, 2971, 2906, 1717, 1702, 1602, 1490, 1451, 1405, 1393, 1380, 1316, 1271, 1177, 1067, 1027, 976, 935, 893, 805, 709, 686, 527, 485, 439, 402 cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 383.2198; gef.: 383.2196.

Synthese von 2,3,7,8-tetrahydroxy-3,8-dimethyloctylbenzoat (351b)^[244]



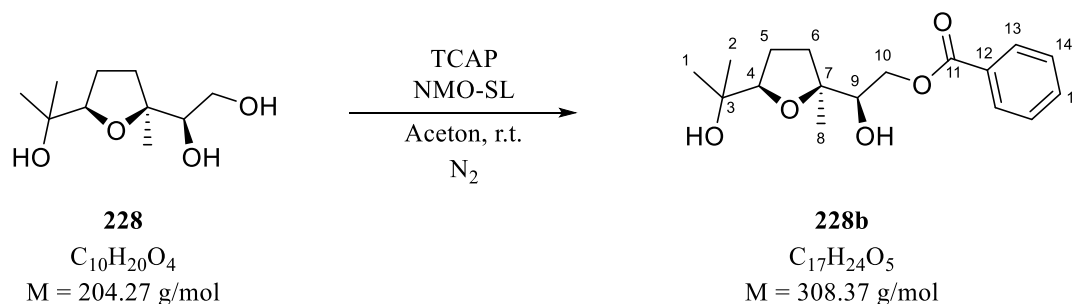
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 46.5 mg (0.209 mmol, 1.0 eq) **351**, 305 μL (0.600 mmol, 3.0 eq, 1.97 M) NMO-SL (DCM, abs.), 100 μL (141 mg, 0.805 mmol, 4.0 eq) 2,2,2-TCAP, +700 μL DCM (abs.); Reaktionszeit: 48 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 38.9 mg (0.119 mmol, 57%) **351b** als farbloser, kristalliner Feststoff.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der bereits analysierten Verbindung **351b** (S. 246–247) überein.

Synthese von 2-Hydroxy-2-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-ethyl-2-benzoat (228b)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 102 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **228**, 1.72 mL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.0870 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 93.0 μL (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 19 h; Säulenchromatographie: PE:EE 1:1.

Ausbeute: 151 mg (0.491 mmol, 98%) **228b** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.53 (DCM:MeOH 20:1)

Smp: 49°C

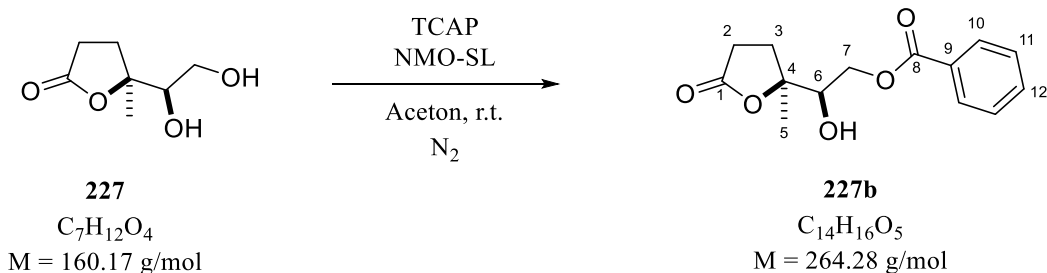
¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 8.06$ (d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H-13), 7.55 (t, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-15), 7.43 (dd, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 4.55 (dd, 1H, $J = 3.1, 11.6 \text{ Hz}$, H-10), 4.38 (dd, 1H, $J = 8.1, 11.6 \text{ Hz}$, H-10'), 3.89 (m, 1H, H-4), 3.85 (m, 1H, H-9), 2.24 (ddd, 1H, $J = 5.2, 9.0, 12.4 \text{ Hz}$, H-5), 2.01 (m, 1H, H-6), 1.95 (m, 1H, H-6'), 1.71 (dt, 1H, $J = 8.2, 12.3 \text{ Hz}$, H-5'), 1.28 (s, 6H, H-1, H-2), 1.13 (s, 3H, H-8) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (101 MHz): $\delta = 167.1$ (C-11), 133.2 (C-15), 130.2 (C-12), 129.8 (C-13), 128.5 (C-14), 85.8 (C-7), 84.4 (C-4), 75.6 (C-3), 72.1 (C-9), 66.7 (C-10), 26.7 (C-5), 27.8 (C-2), 35.8 (C-6), 25.4 (C-8), 23.2 (C-1) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3378, 3064, 2972, 2877, 1716, 1602, 1584, 1492, 1451, 1377, 1315, 1272, 1177, 1116, 1093, 1069, 1025, 992, 970, 949, 913, 889, 840, 784, 709, 686, 650, 492, 400 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } C_{17}H_{24}O_5Na^+ [M + Na]^+ : 331.1516; \text{gef.: } 331.1540$.

Synthese von 1-(2-Methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethan-1-hydroxy-2-benzoat (227b)



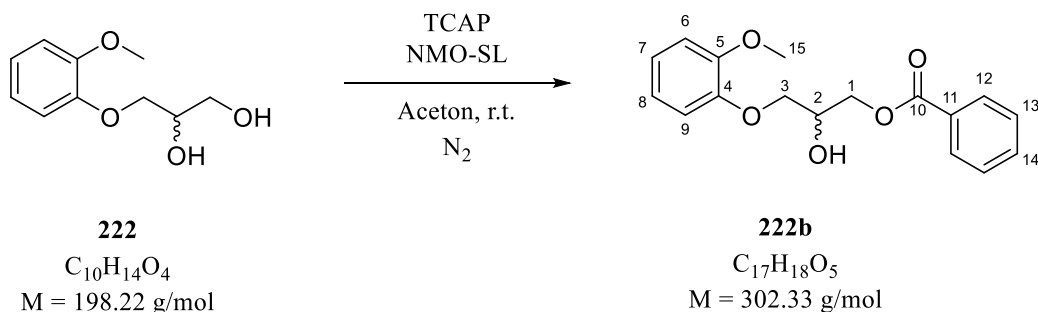
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 80.0 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **227**, 1.10 mL (0.150 mmol, 0.3 eq, 0.140 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 103 µL (145 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 16 h; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1 → 1:4.

Ausbeute: 126 mg (0.477 mmol, 96%) **227b** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.35 (PE:EE 1:1)
Smp.:	61.7°C
[α]²⁰_D:	+54.3° (c = 0.53, CHCl ₃)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.04 (dd, 2H, J = 1.4, 8.3 Hz, H-10), 7.57 (m, 1H, H-12), 7.45 (dd, 2H, J = 3.1, 11.9 Hz, H-11), 4.59 (dd, 1H, J = 3.1, 11.9 Hz, H-7), 4.38 (dd, 1H, J = 7.7, 11.9 Hz, H-7'), 3.96 (dd, 1H, J = 3.1 7.7 Hz, H-6), 2.89 (bs, 1H, OH), 2.73 (ddd, 1H, J = 6.4, 10.5, 18.0 Hz, H-2), 2.61 (ddd, 1H, J = 6.6, 10.3, 18.0 Hz, H-2'), 2.49 (ddd, 1H, J = 6.6, 10.5, 12.9 Hz, H-3), 1.98 (ddd, 1H, J = 6.5, 10.4, 12.9 Hz, H-3'), 1.48 (s, 3H, H-5) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 176.9 (C-1), 167.9 (C-8), 133.5 (C-12), 129.9 (C-10), 129.6 (C-9), 128.6 (C-11), 86.7 (C-4), 75.5 (C-6), 65.5 (C-7), 31.3 (C-3), 29.3 (C-2), 22.9 (C-5) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3675, 2987, 2972, 2901, 1734, 1507, 1473, 1455, 1406, 1394, 1382, 1250, 1230, 1075, 1066, 1056, 892, 880 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für C ₁₄ H ₁₆ O ₅ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 287.0895; gef.: 287.0899.

Synthese von (R,S)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-benzoyloxypropan-2-ol (222b)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

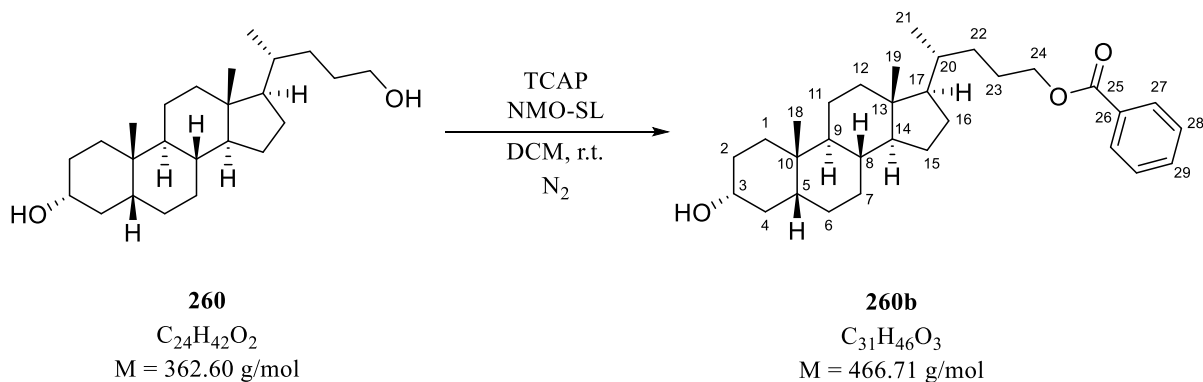
Ansatzgröße: 99.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **222**, 630 mL (50.0 μmol , 0.1 eq, 0.0790 M) NMO-SL (Aceton, abs.), 93.0 μL (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 68 h; Säulenchromatographie: PE:EE 2:1.

Ausbeute: 125 mg (0.415 mmol, 83%) **222b** als weißer, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.68 (PE:EE 1:1)
[α]²⁰_D:	−1.8° ($c = 0.5$, CHCl_3)
¹H-NMR (600 MHz):	$\delta = 8.06$ (m, 2H, H-12), 7.57 (m, 1H, H-14), 7.44 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-13), 6.98 (m, 2H, H-6, H-7), 6.88–6.91 (m, 2H, H-8, H-9), 4.52 (m, 2H, H-1), 4.38 (m, 1H, H-2), 4.19 (dd, 1H, $J = 3.6, 9.9$ Hz, H-3), 4.13 (m, 1H, H-3'), 3.85 (s, 3H, H-15), 3.08 (bs, 1H, OH) ppm. (CDCl_3)
¹³C-NMR (151 MHz):	$\delta = 166.7$ (C-10), 150.2 (C-5), 148.1 (C-4), 133.3 (C-14), 129.9 (C-11), 129.8 (C-13), 128.5 (C-13), 122.7 (C-6), 121.2 (C-9), 115.9 (C-7), 112.2 (C-8), 71.7 (C-3), 68.7 (C-2), 65.8 (C-1), 56.0 (C-15) ppm. (CDCl_3)
IR (ATR):	$\tilde{\nu} = 3465, 3067, 2945, 2837, 1716, 1593, 1504, 1452, 1374, 1315, 1271, 1249, 1222, 1176, 1112, 1070, 1024, 934, 908, 828, 768, 743, 709, 687, 581, 541, 462 \text{ cm}^{-1}$.
HRMS (ESI, pos.):	$m/z = \text{ber. für } C_{17}H_{18}O_5Na^+ [M + Na]^+ : 325.1052; \text{gef.: } 325.1046.$

5.4.13 Synthese von benzoylierten, steroidalen Polyolen durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von 3 α -Hydroxy-5 β -cholan-24-benzoat (Lithocholbenzoat, **260b**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 181 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **260**, 1.30 mL (1.50 mmol, 3.0 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 120 μ L (167 mg, 0.750 mmol, 1.5 eq) 2,2,2-TCAP, +700 μ L DCM (abs.); Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: PE:EE 4:1.

Ausbeute: 73.9 mg (0.158 mmol, 32%) **260b** als farbloses Öl.

R_f: 0.35 (PE:EE 4:1)

[α]_D²⁰: -98.8° ($c = 0.25$, DCM)

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 8.04$ (dd, 2H, $J = 1.4, 8.3$ Hz, H-27), 7.55 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-29), 7.43 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-28), 4.28 (qt, 2H, $J = 6.7, 10.7$ Hz, H-24), 3.62 (tt, 1H, $J = 4.6, 11.1$ Hz, H-3), 1.97 (dt, 1H, $J = 3.0, 12.1$ Hz, H-12), 1.79–1.88 (m, 4H, H-1, H-6, H-16, H-23), 1.76 (m, 1H, H-4), 1.62–1.69 (m, 2H, H-2, H-23'), 1.50–1.59 (m, 3H, H-4', H-15, H-22), 1.43–1.48 (m, 1H, H-20), 1.35–1.42 (m, 5H, H-5, H-7, H-8, H-9, H-11), 1.33 (m, 1H, H-2'), 1.22–1.27 (m, 3H, H-6', H-11', H-16'), 1.16 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-22'), 1.14 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-12'), 1.12 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-17), 1.01–1.10 (m, 3H, H-7', H-14, H-15'), 0.96 (dd, 1H, $J = 3.4, 14.0$ Hz, H-1'), 0.95 (d, 3H,

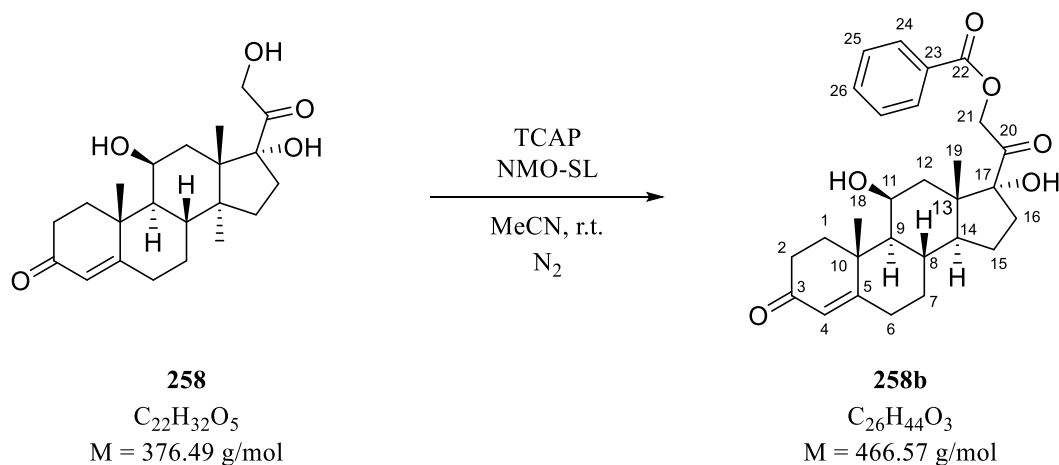
$J = 6.6$ Hz, H-21), 0.91 (s, 3H, H-18), 0.64 (s, 3H, H-19) ppm. (CDCl₃)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 166.8$ (C-25), 132.9 (C-29), 130.7 (C-26), 129.7 (C-27), 128.5 (C-28), 72.0 (C-3), 65.8 (C-24), 56.7 (C-14), 56.2 (C-17), 42.9 (C-13), 42.3 (C-5), 40.6 (C-9), 40.3 (C-12), 36.6 (C-4), 36.0 (C-8), 35.6 (C-1), 35.5 (C-20), 34.7 (C-10), 32.2 (C-22), 30.7 (C-2), 28.4 (C-16), 27.3 (C-6), 26.6 (C-7), 25.5 (C-23), 24.4 (C-15), 23.5 (C-18), 21.0 (C-11), 18.7 (C-21), 12.2 (C-19) ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2987, 2972, 2958, 2950, 2934, 2926, 2911, 2884, 2853, 1716, 1449, 1407, 1395, 1387, 1270, 1251, 1068, 1058, 1046, 1027, 895, 878, 708, 501, 444, 429$ cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } C_{31}H_{46}O_3Na^+ [M + Na]^+ : 489.3345; \text{gef.: } 489.3360.$

Synthese von 11 β -17 α -Dihydroxy-21-benzoyloxypregn-4-en-3,20-dion (258b)



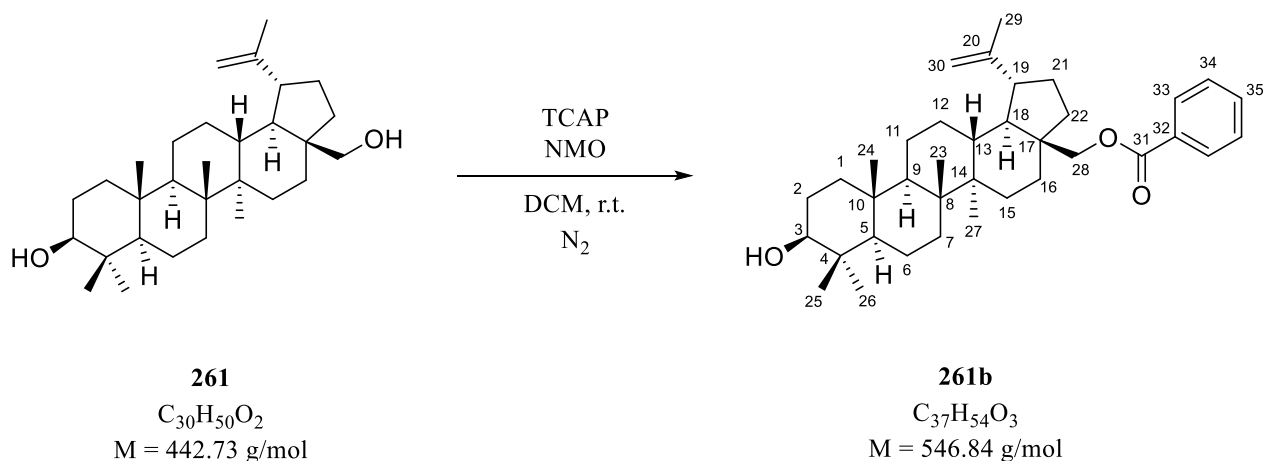
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 8**.

Ansatzgröße: 181 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **258**, 900 μ L (1.00 mmol, 0.3 eq, 1.10 M) NMO-SL (MeCN, abs.), 130 μ L (189 mg, 0.850 mmol, 1.7 eq) 2,2,2-TCAP, +600 μ L MeCN (abs.); Reaktionszeit: 72 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 20:1.

Ausbeute: 223 mg (0.478 mmol, 96%) **258b** als weißer, pulveriger Feststoff.

R_f:	0.46 (DCM:MeOH 8:1)
[α]²⁰_D:	+218.4° (β = 0.55 mg/mL, CHCl ₃)
Smp:	235°C
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.00 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.4, 8.3 Hz, H-24), 7.69 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz, H-26), 7.56 (dd, 2H, <i>J</i> = 7.4, 8.3 Hz, H-25), 5.57 (s, 1H, H-4), 5.49 (s, 1H, 17-OH), 5.35 (d, 1H, <i>J</i> = 17.5 Hz, H-21), 5.04 (d, 1H, <i>J</i> = 17.5 Hz, H-21'), 4.41 (s, 1H, 11-OH), 4.30 (p, 1H, <i>J</i> = 3.4 Hz, H-11), 2.52 (ddd, 1H, <i>J</i> = 2.7, 11.2, 14.8 Hz, H-16), 2.44 (ddd, 1H, <i>J</i> = 1.6, 5.5, 14.5 Hz, H-6), 2.38 (ddd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 13.7, 16.3 Hz, H-2), 2.21 (d, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz, H-2'), 2.19 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz, H-6'), 2.11 (dt, 1H, <i>J</i> = 4.6, 13.3 Hz, H-1), 1.97 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.4, 13.4 Hz, H-12), 1.90–1.96 (m, 2H, H-7, H-8), 1.79 (dt, 1H, <i>J</i> = 4.4, 13.6 Hz, H-1'), 1.74 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.7, 13.4 Hz, H-12'), 1.62–1.71 (m, 2H, H-14, H-15), 1.49 (ddd, 1H, <i>J</i> = 6.0, 8.9, 14.8 Hz, H-16'), 1.38 (s, 3H, H-18), 1.29 (ddd, 1H, <i>J</i> = 5.5, 11.6 Hz, H-15'), 1.01 (ddd, 1H, <i>J</i> = 4.4, 13.5 Hz, H-7'), 0.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 11.0 Hz, H-9), 0.82 (s, 3H, H-19) ppm. (CDCl ₃)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 205.2 (C-20), 198.1 (C-3), 172.4 (C-5), 165.2 (C-22), 133.6 (C-26), 129.4 (C-23), 129.3 (C-24), 128.8 (C-25), 121.5 (C-4), 88.7 (C-17), 68.3 (C-21), 66.4 (C-11), 55.6 (C-9), 51.6 (C-14), 47.0 (C-13), 39.9 (C-10), 38.9 (C-12), 34.1 (C-1), 33.5 (C-2), 33.2 (C-16), 32.8 (C-7), 31.4 (C-6), 31.2 (C-8), 23.3 (C-15), 20.5 (C-18), 16.6 (C-19) ppm. (CDCl ₃)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3461, 3070, 2929, 2896, 2873, 1718, 173, 1667, 1600, 1492, 1451, 1414, 1388, 1353, 1315, 1280, 1234, 1193, 1176, 1160, 1127, 1111, 1069, 1024, 997, 965, 932, 900, 870, 857, 836, 805, 772, 744, 708, 685, 636, 626, 600, 557, 532, 492, 436, 392 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₂₆ H ₄₅ O ₃ ⁺ [M + H] ⁺ : 467.2434; gef.: 467.2428.

Synthese von (3 β)-Lup-20(29)-en-28-benzoyloxy-3-ol (**261b**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

Ansatzgröße: 221 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **261**, 570 mg (4.85 mmol, 9.7 eq) NMO, 465 μ L (665 mg, 3.00 mmol, 6.0 eq) 2,2,2-TCAP, 3.00 mL DCM (abs.); Reaktionszeit: 48 h; Säulenchromatographie: DCM/EtOH 40:1.

Ausbeute: 183 mg (0.334 mmol, 68%) **261b** als gelber, pulveriger Feststoff.

R_f: 0.42 (DCM/EtOH; 40:1)

[α]_D²⁰: +18.0° ($c = 0.25$, CHCl₃)

Smp: 116.9°C

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 8.05$ (dd, 2H, $J = 1.4, 8.3$ Hz, H-33), 7.56 (t, 1H, $J = 7.4$, H-35), 7.44 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-34), 4.72 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-30_{cis}), 4.61 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-30_{trans}), 4.52 (dd, 1H, $J = 1.9, 11.1$ Hz, H-28), 4.10 (dd, 1H, $J = 1.3, 11.1$ Hz, H-28'), 3.18 (dd, 1H, $J = 4.7, 11.5$ Hz, H-3), 2.52 (td, 1H, $J = 5.8, 11.2$ Hz, H-19), 2.01–2.08 (m, 1H, H-21), 1.99 (ddd, 1H, $J = 2.5, 4.5, 13.6$ Hz, H-22), 1.92 (ddd, 1H, $J = 4.0, 8.6, 17.5$ Hz, H-16), 1.73–1.80 (m, 1H, H-13), 1.71 (s, 3H, H-29), 1.68–1.70 (m, 2H, H-12, H-12'), 1.68 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-1), 1.66 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, H-18), 1.58–1.64 (m, 1H, H-2), 1.56 (ddd, 1H, $J = 1.6, 3.9, 13.4$ Hz, H-2'), 1.50–1.53 (m, 1H, H-6), 1.36–1.43 (m, 3H, H-6', H-11, H-21'), 1.34 (dd, 1H, $J = 4.3, 13.5$ Hz, H-22'), 1.21–1.30 (m, 2H, H-9, H-11'), 1.16 (dd, 1H, $J = 1.6,$

10.4 Hz, H-16'), 1.06 (s, 3H, H-23), 1.00 (s, 3H, H-27), 0.97 (s, 3H, H-25), 0.91 (dd, 1H, $J = 1.6, 3.9, 13.4$ Hz, H-1'), 0.83 (s, 3H, H-24), 0.76 (s, 3H, H-26), 0.69 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.0$ Hz, H-5) ppm. (CDCl₃)

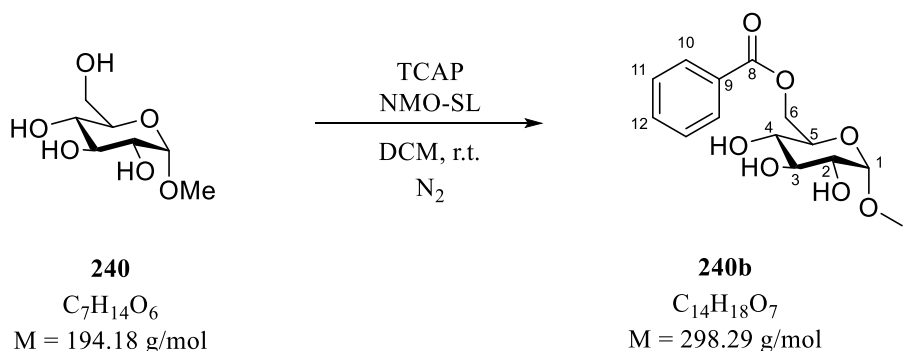
¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 167.1$ (C-31), 150.3 (C-20), 133.0 (C-35), 130.6 (C-32), 129.7 (C-33), 128.5 (C-34), 110.0 (C-30), 79.1 (C-3), 63.4 (C-28), 55.5 (C-5), 50.5 (C-9), 49.0 (C-18), 47.9 (C-19), 46.9 (C-17), 42.9 (C-14), 41.1 (C-8), 39.0 (C-4), 38.9 (C-1), 37.8 (C-13), 37.4 (C-10), 34.9 (C-16), 34.3 (C-6), 30.1 (C-22), 29.8 (C-21), 28.1 (C-25), 27.6 (C-2), 27.3 (C-15), 25.4 (C-12), 21.0 (C-11), 19.3 (C-29), 18.4 (C-7), 16.3 (C-23), 16.2 (C-24), 15.5 (C-26), 15.0 (C-27), ppm. (CDCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2937, 2868, 1716, 1451, 1387, 1374, 1315, 1269, 1193, 1175, 1106, 1067, 1043, 1026, 1015, 970, 915, 883, 735, 709, 686, 673, 634, 618, 578, 565, 546, 501, 479, 448, 433, 422, 406$ cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } C_{37}H_{54}O_3Na^+ [M + Na]^+ : 569.3971; \text{gef.: } 569.3948;$
 $m/z = \text{ber. für } C_{37}H_{53}O_2^+ [M - OH]^+ : 529.4040; \text{gef.: } 529.4029;$
 $m/z = \text{ber. für } C_{30}H_{49}O^+ [M - OBz]^+ : 425.3778; \text{gef.: } 425.3773.$

5.4.14 Synthese von derivatisierten Kohlenhydratmonobenzoaten durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von Methyl-6-O-benzoyloxy- α -D-glucopyranosid (240)



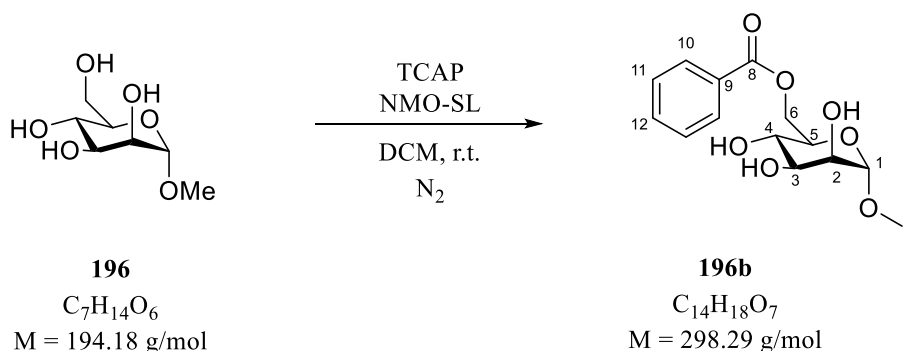
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 97.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **240**, 1.10 mL (1.25 mmol, 2.5 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 93.0 μ L (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 24 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 20:1.

Ausbeute: 97.4 mg (0.329 mmol, 67%) **240b** als farbloses Öl.

R_f:	0.38 (DCM:MeOH 20:1)
[α]²⁰_D:	+114.0° (c = 0.3, MeOH)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 7.93 (m, 2H, H-10), 7.50 (m, 1H, H-12), 7.38 (m, 2H, H-11), 4.59 (d, 1H, <i>J</i> = 3.8 Hz, H-1), 4.53 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.2, 11.8 Hz, H-6), 4.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.0, 11.8 Hz, H-6'), 3.75 (ddd, 1H, <i>J</i> = 2.1, 6.0, 10.4 Hz, H-5), 3.55 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.9, 9.6 Hz, H-3), 3.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.8, 9.6 Hz, H-2), 3.31 (s, 3H, H-7), 3.27–3.32 (m, 1H, H-4) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 167.9 (C-8), 134.3 (C-12), 131.4 (C-9), 130.5 (C-10), 129.6 (C-11), 101.3 (C-1), 75.1 (C-3), 73.5 (C-2), 72.0 (C-4), 71.2 (C-5), 65.4 (C-6), 55.6 (C-7) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3381, 2911, 2838, 1716, 1602, 1451, 1373, 1315, 1273, 1192, 1178, 1144, 1100, 1044, 1024, 900, 863, 752, 707, 685, 671, 599, 564, 530, 509, 437, 402 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₁₄ H ₁₈ O ₇ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 321.0950; gef.: 321.0949.

Synthese von Methyl-6-O-benzoyloxy- α -D-mannopyranosid (**196b**)



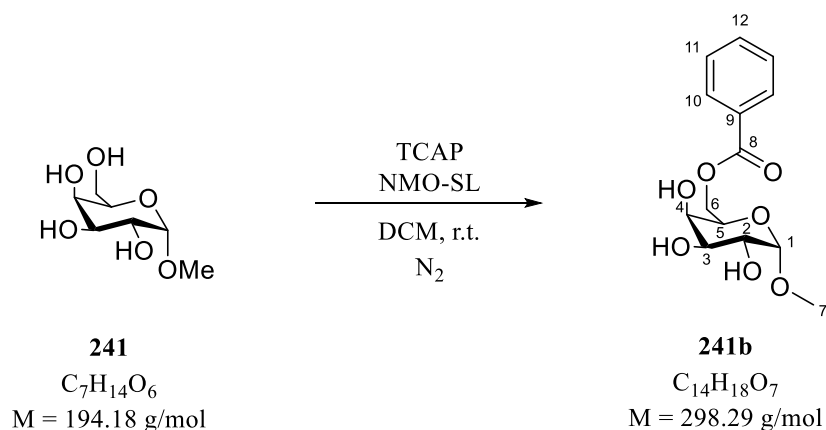
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 97.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **196**, 1.10 mL (1.25 mmol, 2.5 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 93.0 μ L (133 mg, 0.600 mmol, 1.2 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 19 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 20:1.

Ausbeute: 128 mg (0.429 mmol, 86%) **196b** als farbloses Öl.

R_f:	0.17 (DCM:MeOH 20:1)
[α]²⁰_D:	+65.0° (<i>c</i> = 0.5, MeOH)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 7.99 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.3, 8.4 Hz, H-10), 7.54 (m, 1H, H-12), 7.40 (m, 2H, H-11), 4.58 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, H-1), 4.56 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1, 11.7 Hz, H-6), 4.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.4, 11.7 Hz, H-6'), 3.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.7, 3.4 Hz, H-4), 3.73 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1, 6.5 Hz, H-5), 3.68 (m, 1H, H-3), 3.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.4, 9.2 Hz), 3.31 (s, 3H, H-7) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 168.0 (C-8), 134.3 (C-12), 131.4 (C-9), 130.6 (C-10), 129.5 (C-11), 102.8 (C-1), 72.6 (C-2), 72.1 (C-5), 72.0 (C-4), 68.7 (C-3), 65.7 (C-6), 55.2 (C-7) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3481, 3064, 2935, 2838, 1718, 1601, 1584, 1492, 1451, 1376, 1315, 1264, 1199, 1177, 1095, 1063, 1025, 1002, 970, 913, 869, 803, 705, 686, 646, 617, 530, 504, 462, 438, 418, 384 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₁₄ H ₁₈ O ₇ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 321.0950; gef.: 321.0957.

Synthese von Methyl-6-O-benzoyloxy- α -D-galactopyranosid (**241b**)



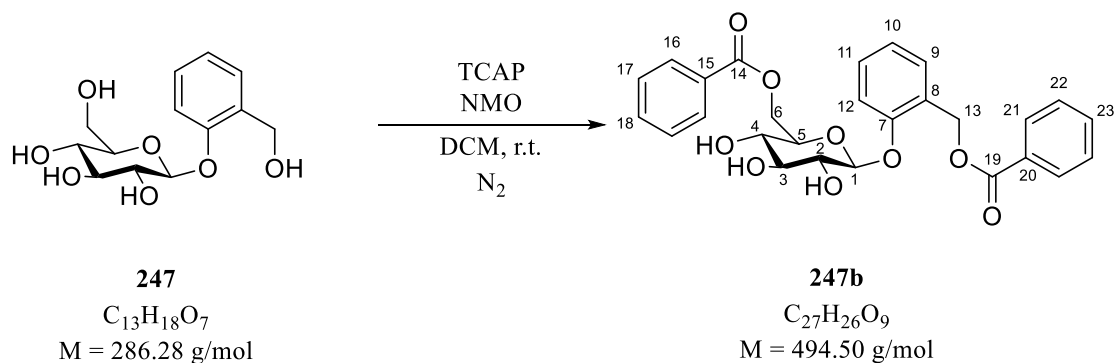
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 97.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **241**, 1.10 mL (1.25 mmol, 2.5 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 102 μ L (145 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 120 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 20:1.

Ausbeute: 114 mg (0.382 mmol, 77%) **241b** als farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.45 (DCM:MeOH 20:1)
[α]²⁰_D:	+14.6° (c = 0.5, MeOH)
Smp:	122.7°C
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 7.84 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.4, 8.4 Hz, H-10), 7.41 (1H, H-12), 7.29 (dd, 2H, <i>J</i> = 7.4, 8.4 Hz), 4.36 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5, 11.3 Hz, H-6), 4.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.2, 11.3 Hz, H-6'), 3.99 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz, H-1), 3.68–3.74 (m, 2H, H-3, H-5), 3.33–3.35 (m, 2H, H-2, H-4), 3.31 (s, 3H, H-7) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 167.8 (C-8), 134.3 (C-12), 131.3 (C-9), 130.5 (C-10), 129.6 (C-11), 105.9 (C-1), 74.8 (C-4), 74.0 (C-5), 72.4 (C-2), 70.3 (C-3) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3224, 2949, 2932, 2866, 2832, 1717, 1700, 1601, 1490, 1451, 1440, 1399, 1371, 1351, 1316, 1285, 1267, 1201, 1171, 1146, 1136, 1117, 1098, 1067, 1048, 1025, 989, 943, 932, 896, 872, 822, 781, 701, 683, 604, 516, 461, 442, 416 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₁₄ H ₁₈ O ₇ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 321.0950; gef.: 321.0943.

Synthese von (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(Benzoyloxymethyl)-6-[2-(benzoyloxymethyl)phenoxy]-oxan-3,4,5-triol (247b)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 10**.

Ansatzgröße: 143 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **247**, 175 mg (1.50 mmol, 3.0 eq) NMO, 285 μ L (407 mg, 2.50 mmol, 5.0 eq) 2,2,2-TCAP, 2.00 mL DCM (abs.); Reaktionszeit: 5 d; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 20:1.

Ausbeute: 150 mg (0.303 mmol, 61%) **247b** als weißer, pulveriger Feststoff.

R_f: 0.33 (DCM:MeOH 20:1)

[α]_D²⁰: -13.8° ($c = 0.5$, MeOH)

Smp: 163°C

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 8.00\text{--}8.06$ (m, 4H, H-16, H-21), $7.55\text{--}7.67$ (m, 2H, H-18, H-23), $7.43\text{--}7.52$ (m, 4H, H-17, H-22), 7.41 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.6$ Hz, H-12), 7.22 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-9), 7.12 (td, 1H, $J = 1.7, 7.9$ Hz, H-10), 7.04 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-11), 5.54 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, H-13), 5.47 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H-13'), 4.99 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 4.72 (dd, 1H, $J = 2.2, 11.7$ Hz, H-6), 4.44 (dd, 1H, $J = 7.5, 11.8$ Hz, H-6'), 3.81 (ddd, 1H, $J = 2.2, 7.5, 9.8$ Hz, H-5), $3.51\text{--}3.60$ (m, 2H, H-2, H-3), 3.47 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-4) ppm. (MeOD- d_4)

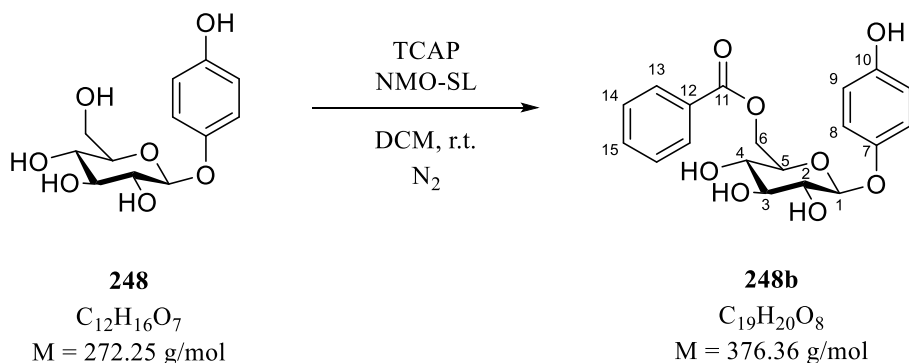
¹³C-NMR (126 MHz): $\delta = 168.0$ (C-14), 167.7 (C-19), 156.8 (C-7), 134.3 (C-18), 134.2 (C-23), 131.5 (C-15), 131.3 (20), 130.6 (C-16, C-21), 130.5 (C-10), 130.3 (C-12), 129.6 (C-17, C-22), 127.4 (C-8), 123.7 (C-11), 117.2

(C-9), 103.0 (C-1), 78.0 (C-3), 75.6 (C-5), 74.9 (C-2), 72.0 (C-4), 65.3 (C-13), 63.2 (C-6) ppm. (MeOD-*d*₄)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3492, 3070, 2876, 1717, 1602, 1585, 1492, 1452, 1386, 1315, 1279, 1236, 1194, 1176, 1162, 1112, 1068, 1024, 965, 939, 906, 856, 836, 806, 786, 745, 708, 685, 659, 627, 600, 533, 498, 471, 436 cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für C₂₇H₂₆O₉Na⁺ [M + Na]⁺: 517.1475; gef.: 517.1477.

Synthese von (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(Benzoyloxymethyl)-6-(4-hydroxyphenoxy)oxan-3,4,5-triol (Arbutinbenzoat, 248b)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 136 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **248**, 2.30 mL (1.25 mmol, 2.5 eq, 0.550 M) NMO-SL (DCM, abs.), 116 µL (167 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 68.5 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 120 mg (0.319 mmol, 64%) **248b** als farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.32 (DCM:MeOH 10:1)

[α]²⁰_D: -2.2° (*c* = 0.5, MeOH)

Smp: 184.1°C

¹H-NMR (600 MHz): δ = 9.01 (s, 1H, PhOH), 7.98 (dd, 2H, *J* = 1.4, 8.3 Hz, H-13), 7.69 (m, 1H, H-15), 7.57 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-14), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-9), 6.57 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-8), 5.30–5.39 (m, 2H, 2-OH, 4-OH), 5.19 (s, 1H, 3-OH), 4.74 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-1), 4.61

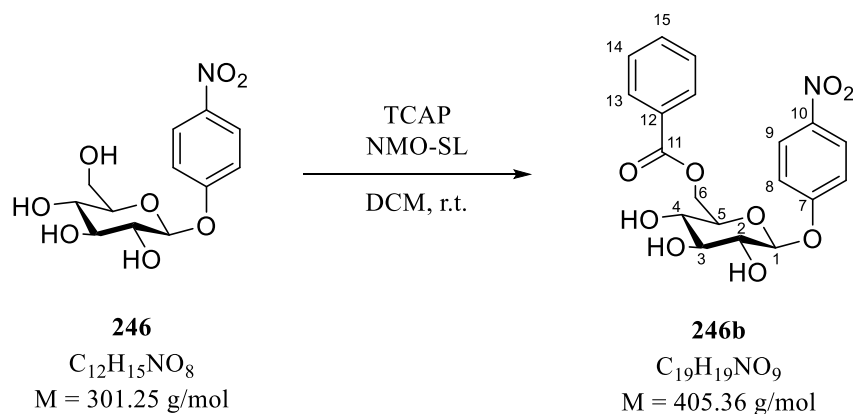
(dd, 1H, $J = 2.1, 11.7$ Hz, H-6), 4.27 (dd, 1H, $J = 7.6, 11.7$ Hz, H-6'), 3.69 (ddd, 1H, $J = 2.1, 7.6, 9.7$ Hz, H-5), 3.30 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-3), 3.23–3.28 (m, 2H, H-2, H-4) ppm. (DMSO- d_6)

^{13}C -NMR (126 MHz): δ = ppm. 165.5 (C-11), 152.2 (C-10), 150.0 (C-7), 133.4 (C-15), 129.2 (C-13, C-14), 129.7 (C-12), 117.5 (C-9), 115.4 (C-8), 101.3 (C-1), 76.4 (C-3), 73.6 (C-5), 73.2 (C-2), 70.2 (C-4), 64.3 (C-6) (DMSO- d_6)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3435, 3276, 1734, 1703, 1510, 1457, 1397, 1359, 1325, 1283, 1215, 1180, 1132, 1072, 1048, 1027, 1012, 961, 940, 934, 809, 830, 822, 776, 712, 687, 662, 614, 578, 517, 501, 458, 433, 410 cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos.): m/z = ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 399.1056; gef.: 399.1057.

Synthese von 4-Nitrophenol-6-O-benzoyloxy- α -D-glucopyranosid (**246b**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 151 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **246**, 2.00 mL (1.70 mmol, 3.4 eq) NMO, 155 μL (223 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 19 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH 10:1.

Ausbeute: 91.9 mg (0.226 mmol, 45%) **246b** als weißer, kristalliner Feststoff.

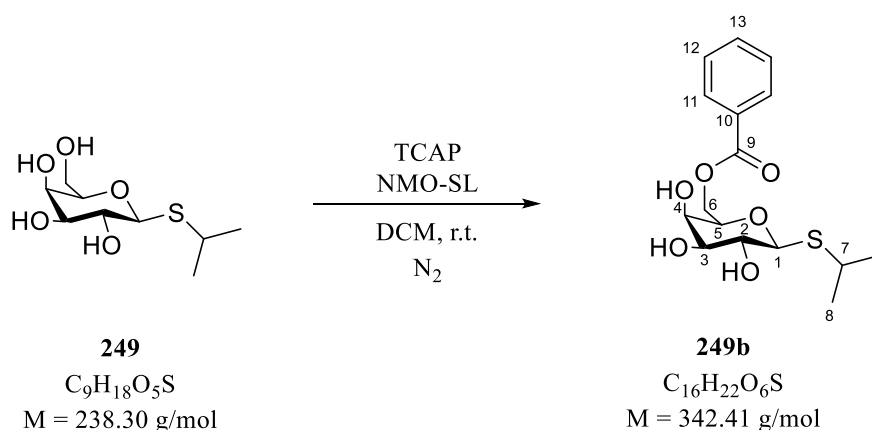
R_f: 0.53 (DCM:MeOH 10:1)

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +153.8° ($c = 0.4$, MeOH)

Smp: 202.5°C

¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.09 (d, 2H, J = 9.2 Hz, H-9), 7.69 (dd, 2H, J = 1.4, 8.3 Hz, H-13), 7.61 (tt, 1H, J = 1.3, 7.4 Hz, H-15), 7.40 (dd, 2H, J = 7.4, 8.3 Hz, H-14), 7.25 (d, 2H, J = 9.3 Hz, H-8), 5.74 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H-1), 5.43 (d, 1H, J = 5.9 Hz, 4-OH), 5.36 (d, 1H, J = 6.2 Hz, H-2-OH), 5.21 (d, 1H, J = 5.1 Hz, 2-OH), 4.51 (dd, 1H, J = 2.0, 11.8 Hz, H-6), 4.24 (dd, 1H, J = 7.7, 11.8 Hz, H-6'), 3.71 (ddd, 1H, J = 2.5, 6.3, 10.8 Hz, H-5), 3.67 (dd, 1H, J = 5.0, 9.1 Hz, H-3), 3.53 (ddd, 1H, J = 3.6, 6.1, 9.7 Hz, H-2), 3.29 (ddd, 1H, J = 5.9, 8.7, 10.2 Hz, H-4) ppm. (DMSO- d_6)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 165.4 (C-11), 161.5 (C-7), 141.6 (C-10), 133.4 (C-15), 129.4 (C-12), 129.1 (C-13), 128.5 (C-14), 125.7 (C-9), 117.0 (C-8), 96.8 (C-1), 73.1 (C-3), 71.3 (C-5), 71.2 (C-2), 70.2 (C-4), 64.2 (C-6) ppm. (DMSO- d_6)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3688, 3675, 3657, 2987, 2973, 2922, 2901, 1455, 1405, 1394, 1383, 1250, 1229, 1075, 1066, 1055, 892, 880 cm^{-1} .
HRMS (ESI, pos.):	m/z = ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 428.0958; gef.: 428.0947.

Synthese von Isopropyl-6-O-benzoyloxy- β -D-thiogalactopyranosid (**249b**)



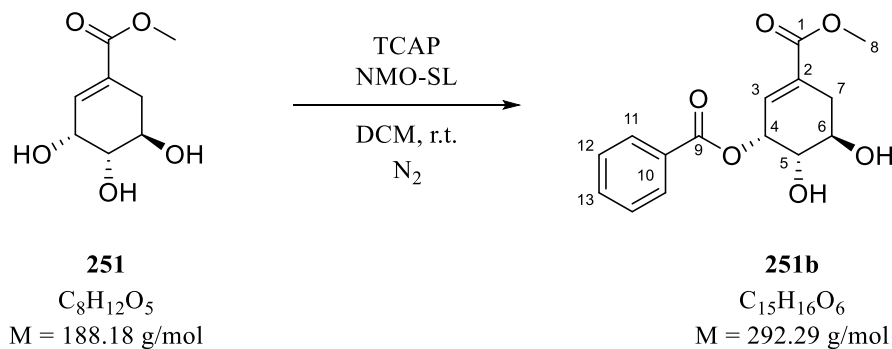
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 119 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **249**, 1.06 mL (1.50 mmol, 3.0 eq, 1.414 M) NMO-SL (DCM, abs.), 196 μL (223 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 3 d; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 25:1.

Ausbeute: 112 mg (0.327 mmol, 66%) **249b** als farbloser, pulveriger Feststoff.

R_f:	0.37 (DCM:MeOH 25:1)
[α]²⁰_D:	+14.3° (c = 0.4, MeOH)
Smp.:	139.4°C
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 7.99 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.4, 8.4 Hz, H-11), 7.57 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, H-13), 7.43 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.2, 11.5 Hz, H-12), 4.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.2, 11.5 Hz, H-6), 4.43 (d, 1H, <i>J</i> = 9.5 Hz, H-1), 4.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.3, 11.5 Hz, H-6'), 3.91 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, H-3), 3.87 (ddd, 1H, <i>J</i> = 1.2, 4.3, 8.2 Hz, H-5), 3.47–3.55 (m, 2H, H-2, H-4), 3.12 (hept, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz, H-7), 1.22 (dd, 6H, <i>J</i> = 3.8, 6.8 Hz, H-8) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 167.7 (C-9), 134.3 (C-13), 131.3 (C-10), 130.6 (C-11), 129.5 (C-12), 87.0 (C-1), 77.7 (C-5), 76.1 (C-4), 71.6 (C-2), 70.6 (C-3), 65.6 (C-6), 36.3 (C-7), 24.6 (C-8), 24.1 (C-9) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3689, 3675, 2987, 2972, 2901, 1734, 1717, 1699, 1558, 1541, 1521, 1507, 1489, 1473, 1455, 1406, 1394, 1382, 1250, 1231, 1075, 1066, 1056, 892, 880 cm ⁻¹ .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₁₆ H ₂₂ O ₆ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 365.1035; gef.: 365.1038.

Synthese von 4-Benzoyloxy-5,6-dihydroxycyclohex-2-encarbonsäuremethylester (251b)



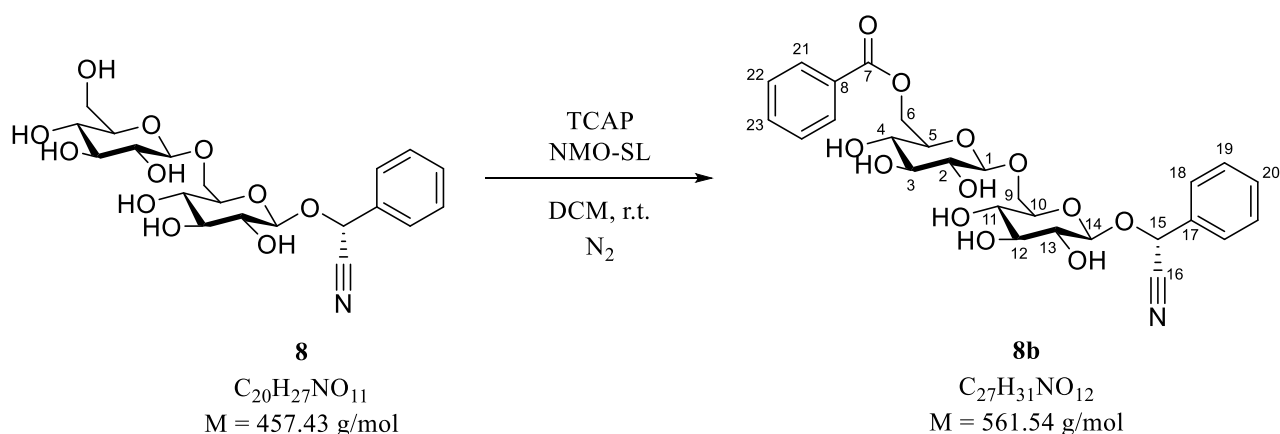
Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 94.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **251**, 530 mL (0.75 mmol, 1.5 eq, 1.41 M) NMO-SL (DCM, abs.), 165 μ L (167 mg, 1.10 mmol, 2.2 eq) 2,2,2-TCAP; Reaktionszeit: 3 d; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 20:1.

Ausbeute: 64.1 mg (0.219 mmol, 44%) **251b** als farbloses Öl.

R_f:	0.15 (DCM:MeOH 20:1)
[α]_D²⁰:	−135.7° (c = 0.67, MeOH)
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.11 (m, 2H, H-11), 7.62 (m, 1H, H-13), 7.50 (m, 2H, H-12), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 2.6 Hz, H-3), 5.84 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.9, 3.8 Hz, H-4), 4.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.8, 7.0 Hz, H-6), 4.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.0, 6.9 Hz, H-5), 3.77 (s, 3H, H-8), 2.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.6, 18.5 Hz, H-7), 2.35 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.8, 18.5 Hz, H-7') ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 168.2 (C-1), 167.4 (C-9), 134.8 (C-3), 134.4 (C-13), 132.4 (C-2), 131.3 (C-10), 130.8 (C-11), 129.5 (C-12), 71.3 (C-4), 70.4 (C-5), 68.7 (C-6), 52.5 (C-8), 31.3 (C-7) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₁₅ H ₁₆ O ₆ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 315.0845; gef: 315.0844.

Synthese von 2-Phenyl-2-[3,4,5-trihydroxy-6-[[3,4,5-trihydroxy-6-(benzoyloxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxyacetonitrile (Amygdalinbenzoat, 8b)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

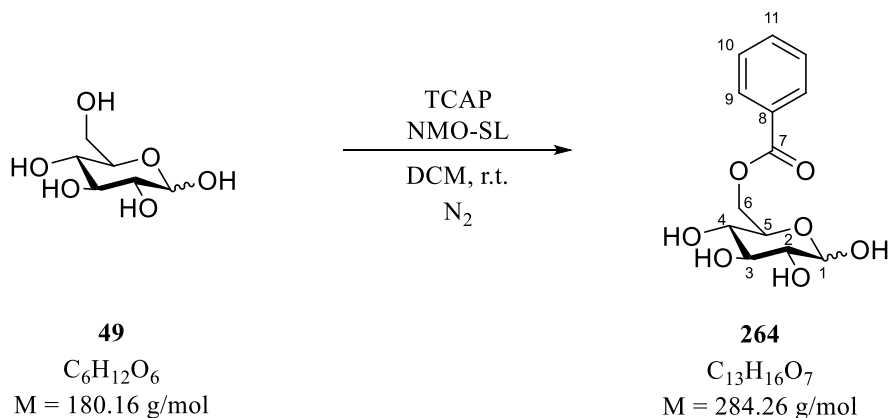
Ansatzgröße: 229 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **8**, 1.25 mL (1.75 mmol, 3.5 eq, 1.41 M) NMO-SL (DCM, abs.), 230 μ L (329 mg, 1.50 mmol, 3.0 eq) 2,2,2-TCAP, +750 μ L DCM; Reaktionszeit: 7 d; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 191 mg (0.342 mmol, 68%) **8b** als oranger, kristalliner Feststoff.

R_f:	0.45 (DCM:MeOH 10:1)
[α]_D²⁰:	−21.8° (<i>c</i> = 0.45, MeOH)
Smp:	113.0°C
¹H-NMR (600 MHz):	δ = 8.01 (d, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz, H-21), 7.56 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz, H-23), 7.54 (d, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz, H-18), 7.44 (t, 12H, <i>J</i> = 7.7 Hz, H-22), 7.35–7.41 (m, 3H, H-19, H-20), 5.82 (s, 1H, H-15), 4.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1, 11.9 Hz, H-6), 4.58 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, H-1), 4.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.6, 11.9 Hz, H-6'), 4.29 (d, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz, H-14), 4.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 11.9 Hz, H-9), 3.76 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.1, 11.9 Hz, H-9'), 3.63 (ddd, 1H, <i>J</i> = 2.2, 5.7, 9.6 Hz, H-5), 3.40–3.50 (m, 3H, H-3, H-4, H-10), 3.22–3.29 (m, 4H, H-2, H-11, H-12, H-13) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
¹³C-NMR (151 MHz):	δ = 168.0 (C-7), 135.1 (C-17), 134.3 (C-23), 131.3 (C-8), 130.8 (C-20), 130.6 (C-21), 130.0 (C-19), 129.6 (C-22), 128.8 (C-18), 119.6 (C-16), 105.2 (C-1), 102.8 (C-14), 75.4 (C-5), 70.3 (C-9), 69.0 (C-15), 65.2 (C-6), 77.7, 75.3, 74.8, 71.6 (C-2, C-11, C-12, C-13), 2x 77.8, 71.4 (C-3, C-4, C-10) ppm. (MeOD- <i>d</i> ₄)
IR (ATR):	$\tilde{\nu}$ = 3375, 2967, 2920, 1717, 1684, 1653, 1647, 1558, 1541, 1521, 1507, 1473, 1456, 1437, 1396, 1375, 1339, 1314, 1274, 1172, 1160, 1101, 1049, 1023, 895, 866, 806, 753, 710, 698, 654, 603, 527, 433, 420 cm ^{−1} .
HRMS (ESI, pos.):	<i>m/z</i> = ber. für C ₂₇ H ₃₁ NO ₁₂ Na ⁺ [M + Na] ⁺ : 584.1744; gef: 584.1739

5.4.15 Synthese von anomerisch ungeschützten Monosaccharidbenzoaten durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen

Synthese von 6-O-Benzoyl- α,β -D-glucopyranose (**264**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 11**.

Ansatzgröße: 90.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **49**, 1.30 mL (1.50 mmol, 3.0 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 102 μL (145 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) 2,2,2-TCAP, +700 μL DCM; Reaktionszeit: 21 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 134 mg (0.471 mmol, 90%) **264** als weißer, kristalliner Feststoff; Anomerenverhältnis $\alpha:\beta = 0.43:0.57$.

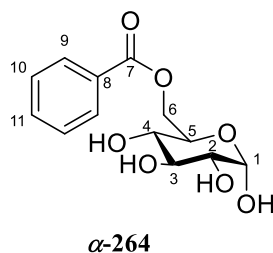
R_f: 0.77 (DCM:MeOH 10:1)

Smp: 48.8°C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3675, 3302, 2988, 2968, 2901, 1712, 1601, 1583, 1450, 1405, 1394, 1377, 1315, 1273, 1231, 1176, 1113, 1054, 1025, 985, 932, 901, 857, 807, 769, 712, 670, 625, 585, 555, 500, 465, 433 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 307.0794; \text{gef.: } 307.0789$.

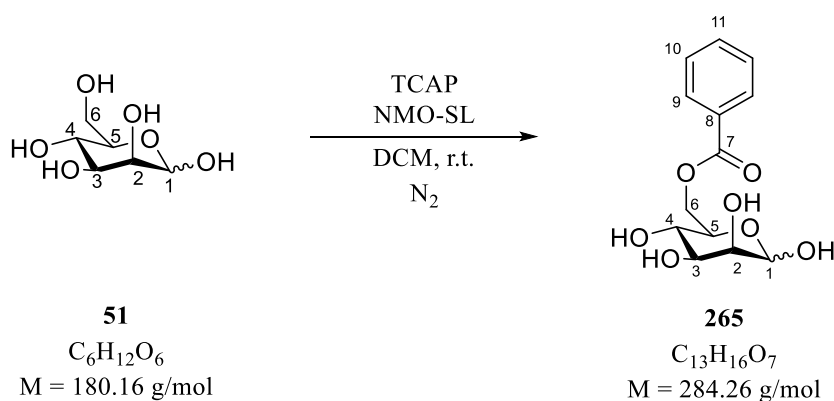
NMR-Spektroskopische Charakterisierung von 6-O-Benzoyl- α -D-glucopyranose (α -264)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz): δ = 7.96 (dd, 2H, J = 2.6, 8.3 Hz, H-9), 7.67 (dd, 1H, J = 2.8, 5.7, 8.9 Hz, H-11), 7.55 (ddd, 2H, J = 7.6, 8.9 Hz, H-10), 6.66 (d, 1H, J = 6.6 Hz, 1-OH), 5.19 (d, 1H, J = 5.2 Hz, 4-OH), 4.97 (d, 1H, J = 4.6 Hz, 3-OH), 4.91–4.94 (m, 1H, 2-OH), 4.51 (dd, 1H, J = 2.0, 11.5 Hz, H-6), 4.35 (dd, 1H, J = 6.6, 7.8 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H, J = 5.9, 11.4 Hz, H-6'), 3.45–3.50 (m, 1H, H-4), 3.15–3.24 (m, 2H, H-3, H-5), 2.94 (td, 1H, J = 4.5, 8.2 Hz, H-2) ppm. (DMSO- d_6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz): δ = 165.7 (C-7), 133.3 (C-11), 129.8 (C-8), 129.2 (C-9), 128.8 (C-10), 97.0 (C-1), 76.4 (C-3), 74.8 (C-2), 73.5 (C-4), 70.1 (C-5), 64.5 (C-6) ppm. (DMSO- d_6)

Synthese von 6-O-Benzoyl- α,β -D-mannopyranose (265)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 11**.

Ansatzgröße: 90.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **51**, 1.30 mL (1.50 mmol, 3.0 eq, 1.15 M) NMO-SL (DCM, abs.), 109 μL (156 mg, 0.700 mmol, 1.4 eq) 2,2,2-TCAP, +700 μL DCM; Reaktionszeit: 20 h; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

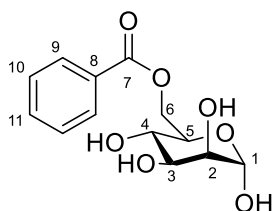
Ausbeute: 121 mg (0.425 mmol, 85%) **265** als weißer, kristalliner Feststoff; Anomerenverhältnis $\alpha:\beta = 3:1$.

R_f: 0.71 (DCM:MeOH 10:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3359, 2926, 1699, 1602, 1584, 1451, 1383, 1317, 1275, 1178, 1048, 1025, 974, 951, 858, 806, 779, 709, 686, 603, 570, 506 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ : 307.0794; \text{gef.: } 307.0775$.

NMR-Spektroskopische Charakterisierung von 6-O-Benzoyl- α -D-mannopyranose (α -265)



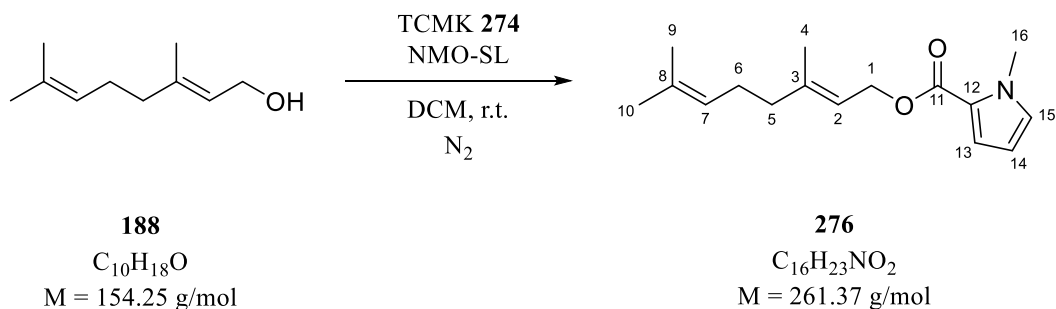
α -265

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 7.98$ (dd, 2H, $J = 1.4, 7.8$ Hz, H-9), 7.66 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 7.54 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-10), 6.36 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, 1-OH), 4.95 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, 4-OH), 4.89 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-1), 4.64 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, 3-OH), 4.58 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, 2-OH), 4.52 (dd, 1H, $J = 2.0, 11.6$ Hz, H-6), 4.33 (dd, 1H, $J = 6.1, 11.6$ Hz, H-6'), 3.85 (ddd, 1H, $J = 1.9, 6.1, 8.6$ Hz, H-5), 3.53 – 3.62 (m, 3H, H-2, H-3, H-4) ppm. (DMSO- d_6)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 165.7$ (C-7), 133.3 (C-11), 129.9 (C-8), 129.2 (C-9), 128.7 (C-10), 94.2 (C-1), 71.3 (C-2), 70.5 (C-4), 70.4 (C-5), 67.1 (C-3), 65.0 (C-6) ppm. (DMSO- d_6)

5.4.16 Synthese von Monoestern durch regioselektive NMO-vermittelte Veresterungen in Kombination mit weiteren Trichlormethylketonen

Synthese von 1-N-Methylpyrroloyloxy-3,8-dimethylocta-2,7-dien (276)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 87.0 μL (77.0 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq) **188**, 460 μL (0.500 mmol, 1.0 eq, 1.09 M) NMO-SL (DCM, abs.), 136 mg (0.600 mmol, 1.2 eq) TCMK **274**; Reaktionszeit: n.v.; Säulenchromatographie: PE:EE 20:1.

Ausbeute: 56.0 mg (0.214 mmol, 43%) **276** als farbloses Öl.

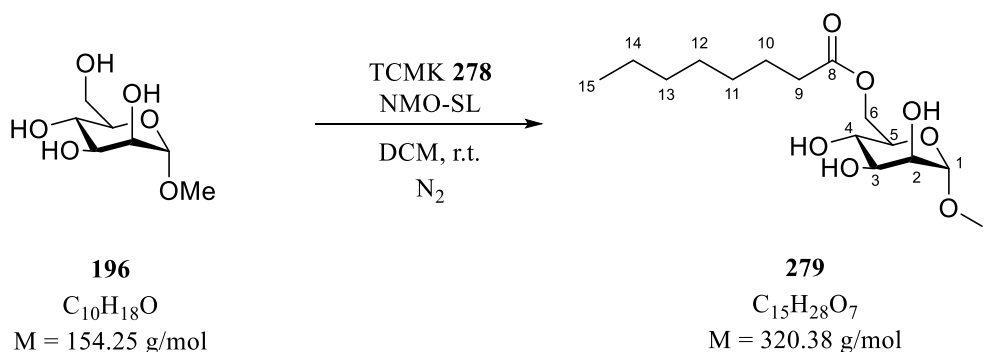
R_f: 0.63 (PE:EE 20:1)

¹H-NMR (600 MHz): δ = 6.95 (dd, 1H, J = 1.8, 3.9 Hz, H-13), 6.77 (t, 1H, J = 2.2 Hz, H-15), 6.10 (dd, 1H, J = 2.5, 4.0 Hz, H-14), 5.43 (t, 1H, J = 7.0 Hz, H-2), 5.09 (t, 1H, J = 6.9 Hz, H-7), 4.74 (d, 1H, J = 7.0 Hz, H-1), 3.92 (s, 3H, H-16), 2.11 (m, 2H, H-6), 2.06 (dd, 2H, J = 6.5, 8.8 Hz, H-5), 1.74 (s, 3H, H-4), 1.68 (s, 3H, H-10), 1.60 (s, 3H, H-9) ppm. (CDCl_3)

¹³C-NMR (151 MHz): δ = 161.4 (C-11), 141.7 (C-3), 131.8 (C-8), 129.3 (C-15), 123.8 (C-7), 122.7 (C-12), 118.8 (C-2), 117.8 (C-13), 107.8 (C-14), 60.7 (C-1), 39.6 (C-5), 36.8 (C-16), 26.3 (C-6), 25.7 (C-10), 17.7 (C-9), 16.5 (C-4) ppm. (CDCl_3)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925, 1699, 1668, 1524, 1481, 1459, 1441, 1412, 1403, 1365, 1328, 1316, 1242, 1208, 1100, 1070, 1056, 113, 981, 930, 882, 844, 801, 737, 685, 598, 525, 453, 402 cm^{-1} .

Synthese von Methyl-6-O-octanoyl- α -D-mannopyranosid (**279**)



Die Synthese erfolgt nach der **AVV 9**.

Ansatzgröße: 97.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) **196**, 1.40 mL (1.50 mmol, 3.0 eq, 1.09 M) NMO-SL (DCM, abs.), 293 mg (1.20 mmol, 2.4 eq) 2,2,2-TCAP, +500 μ L DCM (abs.); Reaktionszeit: n.v.; Säulenchromatographie: DCM:MeOH 10:1.

Ausbeute: 48.4 mg (0.151 mmol, 30%) **279** als gelbliches Öl.

R_f: 0.65 (DCM:MeOH 10:1)

[α]²⁰_D: +176.0° ($c = 0.05$, MeOH)

¹H-NMR (600 MHz): $\delta = 4.65$ (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-1), 4.38 (dd, 1H, $J = 2.2, 11.8$ Hz, H-6), 4.19 (dd, 1H, $J = 6.0, 11.8$ Hz, H-6'), 3.70 (ddd, 1H, $J = 2.2, 6.0, 10.2$ Hz, H-5), 3.61 (dd, 1H, $J = 8.9, 9.6$ Hz, H-3), $3.37\text{--}3.42$ (m, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H, H-7), 3.27 (dd, 1H, $J = 8.9, 10.1$ Hz, H-4), 2.35 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-9), 1.62 (td, 2H, $J = 6.2, 8.2, 9.2$ Hz, H-10), $1.29\text{--}1.36$ (m, 8H, H-10–H-14), 0.90 (t, 3H $J = 7.0$ Hz, H-15) ppm. (MeOD- d_4)

¹³C-NMR (151 MHz): $\delta = 175.4$ (C-8), 101.3 (C-1), 75.0 (C-3), 73.5 (C-7), 71.9 (C-4), 71.1 (C-5), 64.7 (C-6), 55.6 (C-2), 35.0 (C-9), $32.9, 30.1, 30.1, 23.7$ (C-11–C-15), 26.1 (C-10), 14.4 (C-15) ppm. (MeOD- d_4)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3388, 2955, 2927, 2857, 1736, 1651, 1455, 1418, 1361, 1264, 1191, 1147, 1105, 1045, 901, 848, 753, 725, 691, 673, 562, 524, 512, 469, 441, 408 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI, pos.): $m/z = \text{ber. für } C_{15}H_{28}O_7Na^+ [M + Na]^+ : 343.1733; \text{gef.: } 343.1730.$

6. Kurzfassung

Die Funktionalisierung von Kohlenhydraten stellt selbst nach Jahrzehnten intensiver Forschungsarbeiten immer noch eine Herausforderung für den Synthesealltag dar, wollen Aspekte wie Selektivität und Ausbeutenoptimierungen aber auch Löslichkeit der oft sehr polaren Substanzen sowie Reproduzierbarkeit von Experimenten berücksichtigt werden.

Ein weitreichendes Problem ist hierbei, eine geeignete Schutzgruppenstrategie zu entwickeln um die Regioselektivität bei Transformationsreaktionen einzelner Hydroxidfunktionen zu gewährleisten.

Das Potenzial einer effizienten, ökologisch nachhaltigen Methode zur selektiven Einführung von Schutzgruppen ist somit enorm, da Kohlenhydrate in vielen Bereichen der synthetischen und medizinischen Chemie im Multitonnenmaßstab zum Einsatz kommen und der Bedarf nach neuen Verfahren groß ist.

In Anbetracht der Ausgangslage beschäftigt sich die vorliegende Doktorarbeit mit der Entwicklung einer neuen, milden und ökologisch nachhaltigen, da katalytischen Methode zur regioselektiven Veresterung von primären Hydroxidfunktionen in komplexen Polyolen. Als Reagenzien wurden Trichlormethylketone verwendet, die im Zusammenspiel mit *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid als aktive Spezies bei der Veresterung eingesetzt werden konnten. Auf diesem Weg gelang es somit, eine ausgedehnte Reihe an Substraten unterschiedlichster Struktur und Funktionalisierung in die jeweiligen Monoester umzuwandeln. Erste Überlegungen zum Reaktionsmechanismus sowie Versuche zur Kinetik der Reaktion wurden darüber hinaus mithilfe von ¹H-NMR- sowie GC-MS-Experimenten durchgeführt und konnten bereits einige wertvolle Informationen liefern.

Das zweite Projekt dieser Arbeit behandelt die Etablierung einer neuartigen Methode zur Herstellung von γ -Lactonen ausgehend von tertiären, cyclischen β -Hydroxyethern. Eine oxidative C-C-Spaltungsreaktion analog zur Glykolspaltung nach *Malaprade* bildet hier die Grundlage der Methodik. Im Vergleich zu bereits bewährten Varianten, in denen toxische Chrom(VI)-Reagenzien zum Einsatz kommen lag in diesem Teilprojekt der Fokus auf nachhaltigen Aspekten. Als Ersatz für das kanzerogene Pyridiniumchlorochromat wurde ein System aus Eisen(II,III)-oxid und Oxone[®] entwickelt und erfolgreich an einigen ausgewählten Substraten getestet.

Durch ausgewählte Experimente konnten auch hier erste Schlüsse auf den Mechanismus der Reaktion gezogen werden. Aufgrund der peroxidischen Eigenschaften des Oxones[®] kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen *single electron transfer* (SET) Prozess handelt. Die vorliegende Methode könnte eine Grundlage für sinnvolle Ergänzungen bei der Herstellung von komplexeren Lactonen sein, welche vor allen Dingen in der medizinischen Chemie als beispielsweise Antibiotika oder Antimykotika Verwendung finden.

7. Summary

The functionalisation of carbohydrates and their derivatives respectively, provide a challenge for synthetic chemistry, even after decades of intensive research. Considering aspects like selectivities, yield optimization, reproducibility of experiments and even solubility of predominantly polar substances, there is still a high demand for new and economically efficient methods.

A far-reaching problem is to find a suitable strategy to induce protecting groups such as esters, and to ensure the regioselectivities of said transformation reactions on particular hydroxyl groups. Carbohydrates and related compounds are widely used in the fields of synthetic and medicinal chemistry, and therefore the potential and need for new sustainable procedures, to introduce protecting groups selectively, is still high.

This doctoral thesis concentrates on the development of a new and ecologically sustainable method regarding a regioselective esterification of primary hydroxyl groups in complex polyols. The reagents were trichloromethylketones, which presumably form a nucleophilically active intermediate when combined with *N*-Methylmorpholine *N*-Oxide, and could be used for esterifications. Thus, a new method under mild conditions could be established and was then tested successfully on an extended scope of substrates with varying structure und functionalization, leading to the corresponding monoesters.

First mechanistic approaches and kinetical experiments aided by ¹H-NMR and GC-MS experiments resulted in quite interesting information.

The second project of this thesis covered the establishment of a novel method to furnish γ -lactones originating from tertiary, cyclic β -hydroxy ethers. An oxidative C-C cleavage reaction similar to the *Malaprade* reaction was fundamental to this method. Compared to already established variants from the Stark group where toxic chrome(VI) based reagents such as pyridinium chlorochromate were utilized, the focus of this effort lay on sustainable and health reasons. A substitution for carcinogenic PCC delivered a system, consisting of catalytic amounts of iron(II,III) oxide and Oxone[®]. This method could also be tested successfully on several chosen substrates.

Regarding the mechanism, some initial experiments and considerations led to first conclusions of how the reaction might work. Considering the chemical characteristics of Oxone[®] as an inorganic peroxide, the reaction assumingly follows a *single electron transfer* path.

This reaction could function as a fundament, eventually leading to more advanced possibilities to produce more complex macrolides, which are first of all used in medicinal chemistry as antibiotics or antifungal drugs.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

α	optischer Drehwert	d	Dublett (NMR) / Tag(e)
a	Jahre	δ	chemische Verschiebung
Abb.	Abbildung	Da	Dalton
abs.	absolut	DBB	1,4-Dibrombenzol
Ac	Acetyl	DBPO	Dibenzoylperoxid
Ac ₂ O	Acetanhydrid	DC	Dünnschichtchromatographie
AK	Arbeitskreis	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
AI	1,-Acetylimidazol	DCM	Dichlormethan
AIBN	Azobis(isobutyronitril)	DE	Diethylether
aliph.	aliphatisch	DEHPC	Bis(2-ethylhexyl)- peroxydicarbonat
AO	Aminoxide	dest.	destilliert
äq	äquatorial	DEPTQ	<i>distortionless enhancement by polarization transfer including the detection of quat. nuclei</i>
arom.	aromatisch		
Asn	Asparagin		
AVV	allgemeine Vers.-Vorschrift		
ax	axial		
Bn	Benzyl	DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
<i>t</i> -Bu	tert-Butyl	DIPEA	Diisopropylethylamin
Bu	Butyl	DMB	1,4-Dimethoxybenzol
<i>n</i> -BuLi	Butyllithium	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Bz	Benzoyl	DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
bzw.	beziehungsweise	DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
<i>c</i>	Konzentration	DMSO	Dimethylsulfoxid
CAL	<i>Candida Antarctica</i> Lipase	DMTO	<i>N,N</i> -Dimethyltoluidin- <i>N</i> - Oxid
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat		
CCP	Chlorochromatperiodat	DMTU	<i>N,N</i> -Dimethylthioharnstoff
CDI	1,1-Carbonyldiimidazol	DOS	diversitätsorientierte Synthesestrategie
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>		
Cy	Cyclohexyl	d.r.	Diastereomerenverhältnis
cycl.	cyclisch	EE	Essigsäureethylester

EI	Elektronenstoßionisation	Hz	Hertz
ESI	Elektrospray Ionisation	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Et	Ethyl	Init.	(Radikalischer) Initiator
Et ₂ O	Diethylether	IPTG	Isopropyl- β -D-
et al.	et alias (und andere)		thiogalactopyranosid
EtOAc	Ethylacetat	IR	Infrarot
EtOH	Ethanol	IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
FG	Funktionelle Gruppe		
Fuc	Fucose	<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
g	Gramm	K	Gleichgewichtskonstante
Gal	Galactose	k.A.	keine Angabe
GalNAc	<i>N</i> -Acetylgalactosamin	Kap.	Kapitel
GC	Gaschromatographie	Kat.	Katalysator
GC-MS	Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie	kat.	katalytisch
		kg	Kilogramm
		konz.	konzentriert
Gew%	Massenprozent	L	Liter
ges.	gesättigt	LA	<i>Lewis</i> -Säure
Gl.	Gleichung	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Glc	Glucose	LCC	<i>Candida Cylindracea</i> Lipase
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin	LD ₅₀	Letale Dosis
h	Stunde(n)	LB	<i>Lewis</i> -Base
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat	Lit.	Literatur
		Lsgm.	Lösungsmittel
		m	Multiplett (NMR)
hept	Heptett (NMR)	<i>m</i>	Meta
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>	M	Molar/Molmasse
		Man	Mannose
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol	<i>m</i> CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	Me	Methyl
HPV	<i>high production volume chemicals</i>	MeCN	Acetonitril
		MeOH	Methanol
HR	hochauflösend	Mes	Mesyl, Methansulfonyl
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>	MHz	Megahertz
		min	Minute(n)

Mio.	Millionen	pK_b	negativer dekadischer
MS	Massenspektrometrie/ Molsieb		Logarithmus der Basenkonstante
n.b.	nicht bestimmt	pK_s	negativer dekadischer
Neu5Ac	<i>N</i> -Acetylneuraminsäure		Logarithmus der
NHC	<i>N</i> -Heterocyclische Verbindungen/Carbene	PMDETA	Säurekonstante Pentamethyldiethylentriamin
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid	PPL	Pankreaslipase
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid	ppm	parts per million
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	PPY	4-(-1-Pyrrolidinyl)pyridin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	Pr	Propyl
NMO-SL	NMO-Stammlösung	prim.	primär
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>	Py	Pyridin
Nr.	Nummer	q	Quartett (NMR)
Nu	Nucleophil	quant.	quantitativ
Nu _{med}	Nucleophiler Mediator	R	Rest
n.v.	nicht vollständig	R _f	Retentionsfaktor
<i>o</i>	ortho	Rad.	radikalisch
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>	Red.	Reduktion
Ox.	Oxidation	reflux	unter Rückfluss erhitzt
Oxone [®]	KHSO ₅ · 0.5 KHSO ₄ · 0.5 K ₂ SO ₄ (Triplesalt)	RGT-Regel	Reaktionsgeschwindigkeit- Temperatur-Regel
<i>p</i>	para	r.t.	Raumtemperatur
PCC	Pyridiniumchlorochromat	s	Singulett (NMR)
PDC	Pyridiniumdichromat	Sdp	Siedepunkt
PE	Petrolether	sek.	sekundär
PG	Schutzgruppe	Ser	Serin
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität	SET	<i>single electron transfer</i>
Ph	Phenyl	Smp	Schmelzpunkt
Piv	Pivaloyl	s.o.	siehe oben
		solv.	<i>Solvent</i> (Lösungsmittel)
		STAB-H	Natriumacetoxyborhydrid
		stöch.	stöchiometrisch
		t	Triplett (NMR) / Tonne
		T	Temperatur

T _b	Siedetemperatur	TMS	Trimethylsilan
Tab.	Tabelle	TPAP	Tetrapropylammonium-perruthenat
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid		
TBAOAc	Tetrabutylammoniumacetat	Tr	Trityl, Triphenylmethyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	u.a.	unter anderem
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid	UCP	Uni-Chemo-Schätzung
TCA	1,1,1-Trichloraceton	UV	ultraviolett
TCAA	Trichloressigsäure	ÜM	Übergangsmetall
TCAC	Trichloracetylchlorid	Verb.	Verbindung
TCAP	2,2,2-Trichloracetophenon	vgl.	vergleiche
TCCA	Trichlorisocyanursäure	v.l.n.r.	von links nach rechts
TCHK	Trichlorhalogenketonen	wäss.	wässrig
TCMK	Trichlormethylketon	WBB	Wasserstoffbrückenbindung
TCP	1,1,1-Trichlorpinacolon	WHO	<i>World Health Organisation</i>
TEA	Triethylamin	Xyl	Xylose
tert.	tertiär	z.B.	zum Beispiel
THF	Tetrahydrofuran	Zers.	Zersetzung
THP	Tetrahydropyran		
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl		
TIPSCI	Chlortriisopropylsilan		
TMEDA	Tetramethylethylendiamin		

8.2 Gefahrstoffverzeichnis

Name	CAS-Nr.	GHS-Code	H/P-Sätze
Acetanhydrid	108-24-7	GHS02, GHS05, GHS07	H226- H302- H314- H332, P210-P233-P240-P241
Aceton	67-64-1	GHS02, GHS07	EUH066-H225-H319-H336, P210-P233-P240-P241
Aceton- <i>d</i> ₆	666-52-4	GHS02, GHS07	EUH066-H225-H319-H336, P210-P233-P240-P241
Acetonitril	75-05-8	GHS02, GHS07	H225-H302 + H312 + H319-H332, P210-P261-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235
Acetonitril- <i>d</i> ₃	2206-26-0	GHS02, GHS07	H225-H302 + H312 + H319-H332, P210-P261-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235

Anhang

AD-Mix- α	153130-59-7	GHS07	H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338
Allylalkohol	107-18-6	GHS02, GHS06, GHS09	H225-H301 + H311 + H331-H315-H319-H335-H400, P210-P261-P273-P280-P301 + P310 + P330-P403 + P233
Aluminium(III)-chlorid	7446-70-0	GHS05	H314, P260-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338
Ammoniumchlorid	12125-02-9	GHS07	H302-H319, P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338
Amygdalin	29883-15-6	GHS07	H302
Arbutin	497-76-7	-	-
Argon	7440-37-1	GHS04	H280, P410 + P403
Ascorbinsäure	50-81-7	-	-
Azodicarbonsäure-diisopropylester	2446-83-5	GHS07, GHS08, GHS09	H315-H319-H335-H351-H373-H411, P261-P273-P281-P305 + P351 + P338
Benzol	71-43-2	GHS02, GHS07, GHS08	H225-H304-H315-H319-H340-H350-H372-H412, P201-P210-P273-P301 + P310-P308 + P313-P331
Benzoylchlorid	98-88-4	GHS05, GHS07	H302 + H312 + H332-H314-H317, P280-P305 + P351 + P338-P310
Benzylalkohol	100-51-6	GHS07	H302 + H332-H319, P261-P301 + P312 + P330-P304 + P340 + P312-P305 + P351 + P338
Benzylbromid	100-39-0	GHS07	H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338
Benzylmagnesiumbromid	1589-82-8	GHS02, GHS05, GHS07, GHS08	H225-H302-H314-H335-H317-H372, P260-P280-P301 + P330 + P331 + P310-P303 + P361 + P353 + P363-P304 + P340-P305 + P351 + P338
1-Benzyl-2,3-propandiol			
Betulin	473-98-3	GHS08	H371, P260
1,3-Butandiol	107-88-0	-	-
Cer(IV)-ammoniumnitrat	16774-21-3	GHS03, GHS05, GHS07, GHS09	H272-H290-H302-H314-H317-H410, P210-P220-P260-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378
Cer(IV)-sulfat	13590-82-4	GHS07	H315-H319, P305 + P351 + P338
Chloroform	67-66-3	GHS06, GHS08	H302-H315-H319-H331-H336-H351-H361d-H372, P261-P281-P305 + P351 + P338-P311
Chloroform- <i>d</i>	67-66-3	GHS06, GHS08	H302-H315-H319-H331-H336-H351-H361d-H372, P261-P281-P305 + P351 + P338-P311
Cholinsäure	81-25-4	GHS07	H315-H319, P305 + P351 + P338
Cobalt(II,III)-oxid	1308-06-1	GHS08	H334-H350i-H412, P201-P261-P273-P284-P304 + P340-P308 + P313
D-(-)-Chinasäure	77-95-2	-	-
D-(+)-Glucono-1,5-lacton	90-80-2	-	-
D-(+)-Glucuronsäure- γ -lacton	32449-92-6	-	-
Dess-Martin-Periodinan	87413-09-0	GHS03, GHS07	H272-H315-H319-H335, P210-P220-P221-P305 + P351 + P338-P370 + P378
D-Glucose	50-99-7	-	-
Diazabicycloundecan	6674-22-2	GHS05, GHS06	H290-H301-H314-H412, P273-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310
1,4-Dibrombenzol	106-37-6	GHS07, GHS09	H315-H319-H335-H411

Anhang

Dichlormethan	75-09-2	GHS07, GHS08	H315-H319-H335-H336-H351-H373, P261-P281-P305 + P351 + P338
Diethylacetylendicarboxylat	762-21-0	GHS05	H314, P280-P305 + P351 + P338-P310
Diethylcarbonat	105-58-8	GHS02, GHS07	H226-H315-H319-H335, P361-P305 + P351 + P338
Diethylether	60-29-7	GHS02, GHS07	H224-H302-H336, P210-P261
DHQ ₂ PHAL	140924-50-1	GHS07	H317, P280
1,4-Dimethoxybenzol	150-78-7	-	-
Dimethylacetylendicarboxylat	762-42-5	GHS05, GHS07	H302-H314, P280-P305 + P351 + P338-P310
4-(Dimethylamino)-pyridin	1122-58-3	GHS06	H301-H310-H315-H319-H335, P280-P301 + P310 + P330-P302 + P352 + P310-P304 + P340 + P312-P305 + P351 + P338-P337 + P313
2,2-Dimethylpropanal	630-19-3	GHS02	H225, P210-P370 + P378-P403 + P235
Dimethylsulfid	75-18-3	GHS02, GHS07	H225-H319, P210-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235
Dimethylsulfoxid	67-68-5	-	-
Dimethylsulfoxid- <i>d</i> ₆	2206-27-1	-	-
Dioxan	123-91-1	GHS02, GHS07, GHS08	H225-H319-H335-H351, P210-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235
Eisen(II)-sulfat	13463-43-9	GHS07	H302-H315-H319, P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338
Eisen(II,III)-oxid	1317-61-9	-	-
Essigsäure	64-19-7	GHS02, GHS05	H226-H314, P210-P260-P280-P303 + P361 + P353-P305 + P351 + P338-P370 + P378
Ethylacetat	141-78-6	GHS02, GHS07	H225-H319-H336, P210-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235
Farnesol	4602-84-0	GHS07, GHS09	H315-H317-H319-H411, P273-P280-P333 + P313-P337 + P313-P391-P501
Geraniol	106-24-1	GHS05, GHS07	H315-H317-H318, P280-P305 + P351 + P388
Geranylacetat	105-87-3	GHS07	H315-H317-H412, P280
Geranylbenzoat	94-48-4	-	-
Geranylbromid	6138-90-5	GHS07	H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338
Glycerin	56-81-5	-	-
Glycerol- α -monoallylether	123-34-2	-	-
Guaifenesin	93-14-1	GHS07	H302, P301 + P312 + P330
Hydrochinon	123-31-9	GHS05, GHS07, GHS08, GHS09	H302-H317-H318-H341-H351-H410, P201-P273-P280-P305 + P351 + P338 + P310-P308 + P313
Hydrocortison	50-23-7	GHS08	H361, P280
2-Hydroxybenzylalkohol	90-01-7	-	-
4-Hydroxybenzylalkohol	623-05-2	GHS07	H319, P305 + P351 + P338
Imidazol	288-32-4	GHS05, GHS07, GHS08	H302-H314-H360D, P201-P260-P280-P303 + P361 + P353-P305 + P351 + P338-P308 + P313
2-Iodoxybenzoesäure	61717-82-6	GHS05, GHS07	H314-H335, P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Isopropylmagnesiumbromid	920-39-8	GHS02, GHS05	H225-H250-H261-H314, P210-P222-P231 + P232-P280-P305 + P351 + P338-P422
Kaliumcarbonat	584-08-7	GHS07	H315-H319-H335, P305 + P351 + P338
Kaliumchromat	7789-00-6	GHS07, GHS08, GHS09	H315-H317-H319-H335-H340-H350i-H410, P201-P280-P305 + P351 + P338-P308 + P313

Anhang

Kaliumhexacyanoferrat	13746-66-2	-	-
Kaliumhydroxid	1310-58-3	GHS05, GHS07	H290-H302-H314, P260-P280-P301 + P312 + P330-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338
Kaliumosmat-Dihydrat	10022-66-9	GHS06	H301 + H311 + H331, P261-P280-P301 + P310-P311
Kaliumpermanganat	7722-64-7	GHS03, GHS05, GHS07, GHS09	H272-H302-H314-H410, P210-P220-P260-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378
Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®)	70693-62-8	GHS05	H314, P260-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338
Kojisäure	501-30-4	-	-
Kupfer(I)-chlorid	7758-89-6	GHS05, GHS07, GHS09	H302-H315-H318-H410, P273-P280-P305 + P351 + P338-P501
Kupfer(II)-oxid	1317-38-0	GHS09	H400-H412, P273
Kupfer(II)-sulfat	7758-98-7	GHS07, GHS09	H302-H315-H319-H410, P273-P305 + P351 + P338-P501
L-(-)-Fucose	2438-80-4	-	-
L-Galactono-1,4-lacton	1668-08-2	-	-
L-Gulono-1,4-lacton	1128-23-0	-	-
Lithiumaluminiumhydrid	16853-85-3	GHS02, GHS05	H260-H314, P223-P231 + P232-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P422
Lithiumchlorid	7447-41-8	GHS07	H302-H315-H319, P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338
Lithocholsäure	434-13-9	GHS07	H315-H319, P264-P280-P302 + P352 + P332 + P313 + P362 + P364-P305 + P351 + P338 + P337 + P313
Magnesiumspäne	7439-95-4	GHS02	H228-H251-H261, P210-P231 + P232-P370 + P378-P402 + P404-P407-P420
Magnesiumsulfat	7487-88-9	-	-
Methanol	67-56-1	GHS02, GHS06, GHS08	H225-H301 + H311 + H331-H370, P210-P280-P302 + P352 + P312-P304 + P340 + P312-P370 + P378-P403 + P235
Methanol- <i>d</i> ₄	811-98-3	GHS02, GHS06, GHS08	H225-H301 + H311 + H331-H370, P210-P280-P302 + P352 + P312-P304 + P340 + P312-P370 + P378-P403 + P235
3-Methoxy-1,2-propandiol	623-39-2	-	-
3-Methyl-1,3-butandiol	2568-33-4	-	-
Methyl- α -D-glucopyranosid	97-30-3	-	-
Methyl- α -D-mannopyranosid	617-04-9	-	-
Methyl- β -D-galactonopyranosid	1824-94-8	-	-
Methyliodid	74-88-4	GHS06, GHS08	H301 + H331-H312-H315-H317-H334-H335-H351, P261-P280-P301 + P310-P311
7-Methylocta-1,6-dien	78-70-6	GHS07	H315-H317-H319, P280-P305 + P351 + P338
N-Methylpyrrol	96-54-8	GHS02, GHS07	H225-H315-H319-H335, P210-P261-P305 + P351 + P338
Morpholin	110-91-8	GHS02, GHS05, GHS06	H226-H302-H311 + H331-H314, P210-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338-P370 + P378

Anhang

3-Morpholin-1,2-propandiol	6425-32-7	GHS07	H315-H319, P264-P280-P302 + P352 + P332 + P313 + P362 + P364-P305 + P351 + P338 + P337 + P313
Myrcen	123-35-3	GHS02, GHS07, GHS08	H226-H315-H319, P210-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P331-P370 + P378
<i>N,N'</i> -Dimethylthioharnstoff	96-31-1	-	-
Natriumborhydrid	16940-66-2	GHS02, GHS05, GHS06, GHS08	H260-H301-H314-H360F, P201-P231 + P232-P280-P308 + P313-P370 + P378-P402 + P404
Natriumcarbonat	497-19-8	GHS07	H319, P305 + P351 + P338
Natriumchlorid	7647-14-5	-	-
Natriumhydrid	7646-69-7	GHS02, GHS05	H228-H260-H314, P210-P223-P231 + P232-P280-P370 + P378-P422
Natriumhydrogencarbonat	144-55-8	-	-
Natriummetaperiodat	7790-28-5	GHS03, GHS05, GHS08, GHS09	H271-H314-H372-H400, P210-P260-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P371 + P380 + P375
Natriummethanolat	124-41-4	GHS02, GHS05, GHS06, GHS08	H225-H251-H301 + H311 + H331-H314-H370, P210-P235 + P410-P260-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338
Natriumsulfit	7757-83-7	-	-
Natriumthiosulfat	7772-98-7	-	-
Natriumtriacetoxyborhydrid	56553-60-7	GHS02, GHS07	H228-H261-H315-H335, P210-P231 + P232-P261-P422
<i>N</i> -Bromsuccinimid	128-08-5	-	-
4-Nitrophenyl- α -D-galactopyranosid	7493-95-0	-	-
4-Nitrophenyl- β -D-galactopyranosid	3150-24-1	-	-
4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid	2492-87-7	-	-
<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid	7529-22-8	GHS07	H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338
Octanol	111-87-5	GHS07	H319-H412, P273-P280-P305 + P351 + P338-P337 + P313
Oxalylchlorid	79-37-8	GHS05, GHS06	H314-H331-H335, P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Palladium (auf Kohle)	-	GHS07	H315-H319, P305 + P351 + P338
Palladium(II)-chlorid	7647-10-1	GHS06	H301-H317, P280-P301 + P310 + P330-P333 + P313
Paraformaldehyd	30525-89-4	GHS02, GHS05, GHS07, GHS08	H228-H302 + H332-H315-H317-H318-H335-H341-H351-H412, P210-P261-P280-P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338 + P310-P370 + P378
Pentanal	110-62-3	GHS02, GHS07	H225-H317-H332-H335, P210-P261-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235
Periodsäure	10450-60-9	GHS03, GHS05, GHS09	H271-H314-H410, P210-P260-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P371 + P380 + P375
Petrolether (50-70)	8032-32-4	GHS02, GHS07, GHS08, GHS09	H224-H304-H315-H336-H411, P210-P301 + P310-P331-P370 + P378-P403 + P235
Phenol	108-95-2	GHS05, GHS06, GHS08, GHS09	H301 + H311 + H331-H314-H341-H373-H411, P260-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338
3-Phenoxy-1,2-propandiol	538-43-2	-	-

Anhang

1-Phenyl-1,2-ethandiol	93-56-1	-	-
Phosphortribromid	7789-60-8	GHS05, GHS07	H314-H335, P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Pivaloylchlorid	3282-30-2	GHS02, GHS05, GHS06	H225-H302-H314-H330, P210-P260-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338-P403 + P233
2-Propanol	67-63-0	GHS02, GHS07,	H225-H319-H336, P210-P261-P305 + P351 + P338
Pyridiniumchlorochromat	26299-14-9	GHS03, GHS07, GHS08, GHS09	H272-H317-H350i-H410, P201-P220-P273-P280-P308 + P313-P501
Pyrrol	109-97-7	GHS02, GHS05, GHS06	H226-H301-H318-H332, P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338
R-(+)-Limonen	5989-27-5	GHS02, GHS07, GHS08, GHS09	H226-H304-H315-H317-H410, P273-P280-P301 + P310-P331-P501
Ruthenium(III)-chlorid	10049-08-8	GHS05	H314, P280-P305 + P351 + P338-P310
Saccharose	57-50-1	-	-
Saligenin- β -D-glucopyranosid	138-52-3	-	-
Salzsäure (konz.)	7647-01-0	GHS05, GHS07	H290-H314-H335, P260-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338
Schwefelsäure (konz.)	7664-93-9	GHS05	H290-H314, P260-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338
Shikimisäure	138-59-0	GHS05	H318, P280-P305 + P351 + P338 + P310
Silber(I)-oxid	20667-12-3	GHS03, GHS05, GHS09	H271-H318-H410, P220-P273-P280-P305 + P351 + P338-P501
Siliciumdioxid (Silicagel)	112926-00-8	-	-
Sinapinsäure	530-59-6	GHS07	H315-H319-H335, P305 + P351 + P338
tert-Butanol	75-65-0	GHS02, GHS07	H225-H319-H332-H335-H336, P210-P261-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235
tert-Butyl(chloro)-diphenylsilan	58479-61-1	GHS05	H314, P280-P305 + P351 + P338-P310
tert-Butylhydroperoxid	75-91-2	GHS02, GHS05, GHS06, GHS08, GHS09	H226-H242-H302-H311 + H331-H314-H317-H341-H411, P220-P261-P273-P280-P305 + P351 + P338-P310
tert-Butylmagnesiumchlorid	677-22-5	GHS02, GHS05, GHS07, GHS08	H225-H250-H260-H302-H314-H335-H351, P210-P231 + P232-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P422
Tetrabutylammoniumiodid	311-28-4	GHS07	H302, P301 + P312 + P330
Tetrachlorkohlenstoff	56-23-5	GHS06, GHS08	H301 + H311 + H331-H317-H351-H372-H412-H420, P261-P273-P280-P301 + P310 + P330-P403 + P233-P502
Tetrahydrofuran	109-99-9	GHS02, GHS07, GHS08	H225-H302-H319-H335-H351, P210-P280-P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P403 + P235
Toluol	108-88-3	GHS02, GHS07, GHS08	H225-H304-H315-H336-H361d-H373, P210-P260-P280-P301 + P310-P370 + P378-P403 + P235
Tosylchlorid	98-59-9	GHS05, GHS07	H290-H315-H317-H318, P280-P305 + P351 + P338 + P310
trans-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)propensäure	331-39-5	GHS08	H351, P280
Trichloracetat	76-03-9	GHS05, GHS07, GHS09	H314-H335-H410

Anhang

1,1,1-Trichloracetone	918-00-3	GHS07	H315-H319, P264-P280-P302 + P352 + P332 + P313 + P362 + P364-P305 + P351 + P338 + P337 + P313
2,2,2-Trichloracetophenon	2902-69-4	GHS07	s. 1,1,1-Trichloracetone
Trichloroäthylchlorid	76-02-8	GHS05, GHS06	H302-H314-H330, P260-P280-P284-P305 + P351 + P338-P310
Trichloroessigsäure	76-03-9	GHS05, GHS07, GHS09	H314-H335-H410, P260-P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338
Trichlorisocyanursäure	87-90-1	GHS03, GHS07, GHS09	H272-H302-H319-H335-H410, P210-P220-P221-P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338-P370 + P378
1,1,1-Trichloroctan-2-on		GHS07	s. 1,1,1-Trichloracetone
1,1,1-Trichlorpentan-2-ol		GHS07	s. 1,1,1-Trichloracetone
Triethylamin	121-44-8	GHS02, GHS05, GHS06	H225-H302-H311 + H331-H314-H335, P210-P261-P280-P303 + P361 + P353-P305 + P351 + P338-P370 + P378
Triethylphosphonoacetat	867-13-0	-	-
Tri-O-acetyl-D-glucal	2873-29-2	-	-
Wasserstoff	1333-74-0	GHS02, GHS04	H220-H280, P210-P377-P381-P410 + P403
Wasserstoffperoxid	7722-84-1	GHS05, GHS07	H302-H318-H412, P280-P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338 + P310

GHS-Piktogramme:



GHS01



GHS02



GHS03



GHS04



GHS05



GHS06



GHS07



GHS08



GHS09

9. Literaturverzeichnis

- [1] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219.
- [2] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition* **2007**, John Wiley & Sons, Inc.
- [3] H. Nemoto, N. Matsushashi, M. Nagai, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5625–5631.
- [4] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Natermet, R. K. Guy, C. F. Clalborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [5] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, Krishna K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598.
- [6–8] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3217.
- [9] R. B. Woodward, *Pure. Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519–547.
- [10] R. B. Woodward, *Pure. Appl. Chem.* **1971**, *25*, 283–304.
- [11] R. B. Woodward, *Pure. Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145–178.
- [12] R. Noyori, *Chem. Commun.* **2005**, 1807–1811.
- [13] a) H. K. Biesalski, J. Köhrle, K. Schümann, *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2002**; b) A. Gossauer, *Struktur und Reaktivität der Biomoleküle*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich **2006**; c) H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Hirzel Verlag **2004**; d) I. Hanukoglu, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **1992**, *43*, 779–804; e) I. C. W. Arts, B. v. d. Putte, P. C. H. Hollman, *J. Agric. Food. Chem.* **2000**, *48*, 1746–1751; f) G. Ehrlich, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4802–4805.
- [14] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.
- [15] a) J. A. Cella, J. A. Kelley, E. F. Kenahan, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1860–1862; b) B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1998–1999.
- [16] M. Yasuda, Y. Onishi, M. Ueba, T. Miyai, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7741–7744.
- [17] W. M. Haynes, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, **2010**.
- [18] M. E. Jung, S. M. Kaas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 641–644.
- [19] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761–3764.
- [20] H. G. Fletcher, *Methods Carbohydr. Chem II* **1963**, 166.
- [21] C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746–1757.
- [22] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275–1276.
- [23] J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. C. S. Chem. Comm.* **1974**, 298–299.

- [24] E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 94, 2549–2550.
- [25] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797–4798.
- [26] Y. Hayashi, M. Shoji, J. Yamaguchi, K. Sato, S. Yamaguchi, T. Mukaiyama, K. Sakai, Y. Asami, H. Kakeya, H. Osada, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12078–12079.
- [27] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 95–98.
- [28] M. Bessodes, D. Komiotis, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 579–580.
- [29] D. M. Clode, *Chem. Rev.* **1979**, 79, 491–513.
- [30] E. Fischer, A. Speier, *Chemische Berichte* **1895**, 28, 3252–3258.
- [31] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, K. Peter, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim **2005**, 4. Auflage.
- [32] H. Weber, H. G. Khorana, *J. Mol. Biol.* **1972**, 72, 219–249.
- [33] R. A. Holton, Z. Zhang, P. A. Clarke, H. Nadizadeh, D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2883–2886.
- [34] K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4413–4414.
- [35] K. Ishihara, M. Kubota, H. Yamamoto, *Synlett.* **1996**, 265–266.
- [36] J. Izumi, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1995**, 141–142.
- [37] T. Mukaiyama, I. Shiina, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1992**, 625–628.
- [38] P. Saravanan, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2611–2614.
- [39] S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4261–4265.
- [40] K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3791–3793.
- [41] T. Nishiguchi, H. Taya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 172–173.
- [42] M.-H. Lin, T. V. Rajan Babu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 997–1000.
- [43] F. Aragozzini, E. Maconi, D. Potenza, C. Scolastico, *Synthesis* **1989**, 225–227.
- [44] E. Vedejs, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3358–3359.
- [45] E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5702–5703.
- [46] A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, 33, 11 ff.
- [47] T. Sano, K. Ohashi, T. Oriyama, *Synthesis* **1999**, 1141–1144.
- [48] B. P. Bandgar, V. T. Kamble, V. S. Sadavarte, L. S. Uppalla, *Synlett.* **2002**, 735–738.
- [49] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643–663.
- [50] A. M. Pautard, S. A. Evans Jr., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2300–2303.
- [51] A. Holý, M. Souček, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2, 185–188.
- [52] L. Brown, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3875–3880.
- [53] K. Takeuchi, K. Ikai, M. Yoshida, A. Tsugeno, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5681–5694.
- [54] A. Liakatos, M. J. Kiefel, M. v. Itzstein, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4365–4368.
- [55] L. Brown, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3875–3880.
- [56] H. Sharghi, M. H. Sarvari, *Tetrahedron* **2003**, 3627–3633.
- [57] H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 407–423.
- [58] C. L. Brewer, S. David, A. Veyrières, *Carbohydr. Res.* **1974**, 36, 188–190.
- [59] A. B. Smith III, K. J. Hale, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1037–1040.

- [60] M. J. Robins, S. D. Hawrelak, T. Kanai, J.-M. Siefert, R. Mengel, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1317–1322.
- [61] M. Yu, D. L. J. Clive, V. S. C. Yeh, S. Kang, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2879–2881.
- [62] C.-T. Chen, J.-H. Kuo, C.-H. Li, N. B. Barhate, S.-W. Hon, T.-W. Li, S.-D. Chao, C.-C. Liu, Y.-C. Li, I.-H. Chang, J.-S. Lin, C.-J. Liu, Y.-C. Chou, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3729–3732.
- [63] F. Zetzsche, A. Fredrich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 1735–1740.
- [64] M. Bodanszky, V. Du Vigneaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 5688–5691.
- [65] E. Vowinkel, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 16–22.
- [66] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *60*, 556–557.
- [67] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615.
- [68] G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619–621.
- [69] F. Bohlmann, D. Körnig, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1780–1783.
- [70] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. J.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [71] R. Subirós-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394–9403.
- [72] L. A. Carpino, H. Imazumi, B. M. Foxman, M. J. Vela, P. Henklein, A. El-Faham, J. Klose, M. Bienert, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2253–2256.
- [73] M. A. Gauthier, M. I. Gibson, H.-A. Klok, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 50–60.
- [74] J. G. Aaronson, L. J. Klein, A. A. Momose, A. M. O'Brien, A. W. Shaw, T. J. Tucker, Y. Yuan, D. M. Tellers, *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 1723–1728.
- [75] H. Reed, T. R. Paul, W. J. Chain, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11359–11368.
- [76] P. A. Duspara, Md. S. Islam, A. J. Lough, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10362–10368.
- [77] Y. Lu, P. Wei, Y. Pei, H. Xu, X. Xin, Z. Pei, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4510–4514.
- [78] S. E. Jørgensen, B. D. Fath, *Encyclopedia of Ecology*, Elsevier Science **2008**.
- [79] Y. M. Bar-On, R. Phillips, R. Milo, *PNAS*, **2018**, *115*, 6506–6511.
- [80] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto Jr., L. Stryer, *Stryer Biochemie*, Springer Spektrum **2018**, 8. Auflage.
- [81] F. W. Lichtenthaler, *Carbohydrates as Raw Materials for Chemical Industry*, Skript, Organische Chemie, Technische Universität Darmstadt; Link: <https://www.chemie.tu-darmstadt.de/media/lth/papers/paper288.pdf>, Stand 14.05.2019.
- [82] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH-Weinheim **2007**, 3. Auflage.
- [83] X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1932–1967.
- [84] M. Matwiejuk, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2180–2187.
- [85] L. P. Miranda, M. Meldal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3655–3657.
- [86] A. R. Fersht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2125–2126.
- [87] M. Therisod, A. M. Klivanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5638–5640.
- [88] W. J. Hennen, H. M. Sweers, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4939–4945.
- [89] R. Pulido, V. Gotor, *Carbohydr. Res.* **1994**, *252*, 55–68.

- [90] E. W. Holla, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, **28**, 220–221.
- [91] M. Jäger, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 656–664.
- [92] P. J. Card, G. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4734–4743.
- [93] L. Jiang, T.-H. Chan, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6035–6038.
- [94] T. Kurahashi, T. Mizutani, J. Yoshida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 465–473.
- [95] N. Moitessier, P. Englebienne, Y. Chapleur, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6839–6853.
- [96] Y. Zhou, M. Rahm, B. Wu, X. Zhang, B. Ren, H. Dong *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11618–11622.
- [97] D. Lee, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3724–3727.
- [98] D. Bernier, U. K. Wefelscheid, S. Woodward, “Properties, Preparations and Synthetic Uses of Amine *N*-Oxides. An Update”, *Organic Preparations and Procedures International* **2009**, 41:3, 173–210.
- [99] R. Usön, L. A. Oro, M. A. Ciriano, F. J. Lahoz, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 240, 429–439.
- [100] I. A. O’Neil, N. D. Miller, J. Peake, J. V. Barkley, C. M. R. Low, S. B. Kalindjian, *Synlett* **1993**, 7, 515–518.
- [101] H. Herlinger, *Lenzinger Berichte* **1990**, 65–72.
- [102] G. Morrison, A. V. Chadwick, C. R. A. Catlow, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, 4, 3407–3414.
- [103] SIDS Initial Assessment Profile – Amine Oxides – OECD – April 2006, 18–21.
- [104] H. Sanderson, J. L. Counts, K. L. Stanton, R. I. Sedlak, *Risk Analysis* **2006**, 26, 1637–1657.
- [105] T. Rosenau, A. Potthast, I. Adorjan, A. Hofinger, H. Sixta, H. Firgo, P. Kosma, *Cellulose* **2002**, 9, 283–291.
- [106] E. Maia, S. Pérez, *Acta Cryst.* **1982**, B38, 849–852.
- [107] L. Remen, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 1118–1127.
- [108] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington **2005**, 206–207.
- [109] T. Herrmann, *Dissertation, Universität Hamburg* **2015**.
- [110] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 7, 639–666.
- [111] C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11133.
- [112] J. Houben, W. Fischer, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1931**, 64, 240–247.
- [113] C. Zucco, C. F. Lima, M. C. Rezende, J. F. Vianna, F. Nome, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5356–5359.
- [114] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington **2005**, 264–265.
- [115] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Aminoacids*, Pergamon Press, Oxford, **1989**.
- [116] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.
- [117] M. S. Perryman, M. E. Harris, J. L. Foster, A. Joshi, G. J. Clarkson, D. J. Fox, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10022–10024.
- [118] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7562–7563.
- [119] S. Hashiguchi, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30 (2), 97–102.

- [120] A. M. Hayes, D. J. Morris, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (20), 7318–7319.
- [121] H. Morimoto, S. H. Wiedemann, A. Yamaguchi, S. Harada, Z. Chen, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 118, 3218–3222.
- [122] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington **2005**, 164–165.
- [123] B. Föhlich, T. Franz, G. Kreiselmeier, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4687–4698.
- [124] Z. Jocz, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1902**, 34, 96 ff.
- [125] F. F. Blicke, C.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3933–3934.
- [126] J. Schmidt, C. B. W. Stark, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1920–1928.
- [127] J. Houben, W. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 240–247.
- [128] D. M. Bailey, R. E. Johnson, N. F. Albertson, *Org. Synth.* **1971**, 51, 100.
- [129] I. R. Salim, C. Zucco, F. Nome, *Quim. Nova* **1991**, 14, 244–245.
- [130] R. A. Rebelo, M. C. Rezende, F. Nome, C. Zucco, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1741–1748.
- [131] R. N. Ram, V. K. Soni, D. K. Gupta, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9068–9075.
- [132] M. Erdélyi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 47, 3547–3557.
- [133] W. Ternes: *Naturwissenschaftliche Grundlagen der Lebensmittelzubereitung.*, Behr's Verlag, Hamburg **2008**, 3. Auflage.
- [134] M. D. Lechner, K. Gehrke, E. H. Nordmeier, *Makromolekulare Chemie*, 4. Auflage, Birkhäuser Verlag, **2010**.
- [135] D. R. Schmidt, O. Kwon, S. L. Schreiber, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 286–292.
- [136] R. L. Bunch, J. M. McGuire, Patent US2653899: *Erythromycin, its salt, and method of preparation*, Eli Lilly a. Company, **1952**.
- [137] M. F. Vicente, A. Basilio, A. Cabello, F. Pelaéz, *Clin. Microbiol. Infect.* **2003**, 9, 15–32.
- [138] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671–1673.
- [139] McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Kopal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325–2333.
- [140] T. Kino, H. Hatanaka, M. Hashimoto, M. Nishiyama, T. Goto, M. Okuhara, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 1249–1255.
- [141] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press 2012, 2. Auflage.
- [142] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington **2005**, 28–29.
- [143] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington **2005**, 456–457.
- [144] I. Triandafillidi, M. G. Kokotou, C. G. Kokotos, *Org. Lett.* **2018**, 20, 36–39.
- [145] W. Ternes: *Naturwissenschaftliche Grundlagen der Lebensmittelzubereitung.* 3. Auflage. Behr's Verlag, Hamburg **2008**.
- [146] L. D. Arnold, H. I. Assil, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3973–3976.

- [147] X. Liao, Y. Wu, J. K. De Brabander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1648–1652.
- [148] K. Oyama, S. Nishimura, Y. Nonaka, K. Kihara, T. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5242–5244.
- [149] G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14038–14039.
- [150] D. Sawada, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 215–219.
- [151] A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911–939.
- [152] C. A. Rose, K. Zeitler, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4552–4555.
- [153] K. Lee, H. Kim, J. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1–5.
- [154] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Synthesis* **2014**, 46, 3283–3308.
- [155] G. Ohloff, W. Giersch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, 12, 401–402.
- [156] W. Rigby, *J. Chem. Soc.* **1951**, 793–795.
- [157] T. R. Beebe, P. Hii, P. Reinking, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1927–1929.
- [158] T. R. Felthouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7566–7568.
- [159] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5788–5791.
- [160] S. O. Nwaukwa, P. M. Keehn, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3135–3138.
- [161] A. Cisneros, S. Fernández, J. E. Hernandez, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 833–838.
- [162] S. Baskaran, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2775–2778.
- [163] S. Roth, C. B. W. Stark, *Chem. Commun.* **2008**, 6411–6413.
- [164] D. Holstein, *Dissertation*, Universität Leipzig **2013**.
- [165] A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2–47.
- [166] A. J. K. Roth, *Dissertation*, Universität Hamburg **2014**.
- [167] B. D. Biermann, *Masterarbeit*, Universität Hamburg **2015**.
- [168] P. Merkel, *Masterarbeit*, Universität Hamburg, **2014**.
- [169] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.
- [170] Sicherheitsdatenblatt “Dichlormethan”, Carl Roth, Link:
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/8/SDB_8424_CH_DE.pdf, Stand 14.05.2019.
- [171] W. Reeve, *Synthesis* **1971**, 3, 131–138.
- [172] W. Reeve, L. W. Fine, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1148–1150.
- [173] C. W. Dulin, *Dissertation*, University of Maryland, **1953**.
- [174] J. M. Wyvratt, G. G. Hazen, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 944–945.
- [175] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [176] E. J. Corey, W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2647–2650.
- [177] E. J. Corey, J. O. Link, Y. Shao, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3435–3438.
- [178] C. Gallina, C. Giordano, *Synthesis* **1989**, 466–468.
- [179] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480–2482.
- [180] A. B. Jensen, A. T. Lindhardt, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1174–1183.
- [181] J. M. Crafts, E. Ador, *Ber.* **1877**, 10, 2173–2176.
- [182] G. A. Hiegler, K. B. Peyton, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 385–392.
- [183] S. M. McElvain, T. P. Carney, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2592–2600.

- [184] R. Kodela, M. Chattopadhyay, N. Nath, L. Z. Cieciura, L. Pospishill, D. Boring, J. A. Cromwell, K. Kashfi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 7146–7150.
- [185] E. Nägele, M. Schelhaas, N. Kuder, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6889–6902.
- [186] T.-S. Jin, Y.-R. Ma, Z.-H. Zhang, T.-S. Li, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3173–3177.
- [187] B. Loubinoux, J. Miazimbakana, P. Gerardin, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1939–1942.
- [188] R. Rodriguez, J. E. Moses, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3488–3495.
- [189] Y. Demizu, Y. Kubo, H. Miyoshi, T. Maki, Y. Matsumura, N. Moriyama, O. Onomura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5075–5077.
- [190] A. R. Hesser, B. M. Brandsen, S. M. Walsh, P. Wang, S. K. Silverman, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9259–9262.
- [191] T. Buß, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg **2005**.
- [192] N. Krivoy, E. Pavlotzky, S. Chrubasik, E. Eisenberg, G. Brook, *Planta Med.* **2000**, 67, 209–212.
- [193] K. Maeda, M. Fukuda, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 276, 765–769.
- [194] K. Sugimoto, T. Nishimura, K. Nomura, K. Sugimoto, T. Kuriki, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 798–801.
- [195] R. M. Cranenburgh, K. S. Lewis, J. A. Hanak, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, 7, 197–203.
- [196] V. O. Maier, D. M. Metzler, A. F. Huber, *Biochem. Biophys. Res. Com.* **1964**, 14, 124–128.
- [197] N. R. Candeias, B. Assoah, S. P. Simeonov, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 10458–10550.
- [198] S. L. Swartz, R. G. Dluhy, *Drugs* **1978**, 16, 238–255.
- [199] A. Scheffler, *Phytotherapie*, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, **2017**.
- [200] D. Cao, G. Zhao, W. Yan, *J. Chem. Eng. Data* **2007**, 52, 1366–1368.
- [201] J. Cabanes, S. Chazarra, F. Garcia-Carmona, *J. Pharm. Pharmacol.* **1994**, 46, 982–985.
- [202] M. L. Laurila, N. A. Magnus, M. A. Staszak, *Org. Process Res. Dev* **2009**, 13, 1199–1201.
- [203] X. Zhang, G. O. Jones, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Nat. Chem.* **2016**, 8, 1047–1053.
- [204] C.-J. Zhang, L.-F. Hu, H.-L. Wu, X.-H. Cao, X.-H. Zhang, *Macromolecules* **2018**, 51, 8705–8711.
- [205] J. Wang, Q.-Y. Zhang, M.-S. Xie, D.-C. Wang, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Org. Lett.* **2018**, 20, 6578–6582.
- [206] C. Bolm, A. S. Magnus, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1173–1175.
- [207] P. P. Thottumkara, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5640–5643.
- [208] B. R. Travis, M. Sivakumar, G. O. Hollist, B. Borhan, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1031–1034.
- [209] B. Poladura, Á. Martínez-Castañeda, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón, V. del Amo, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2810–2813.
- [210] L. V. Desai, H. A. Malik, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1141–1144.
- [211] Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806–9807.
- [212] Weblink: <https://mmta.co.uk/metals/Ce/>; Stand **30.01.2019**.
- [213] G. P. Anipsitakis, E. Stathatos, D. D. Dionysiou, *J. Phys. Chem.* **2005**, 109, 13052–13055.
- [214] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2003**, 116, 48–60.
- [215] E. Klein, W. Rojahn, *Tetrahedron* **1965**, 21, 2353–2358.

- [216] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936–3938.
- [217] S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4109–4118.
- [218] S. Roth, *Diplomarbeit*, Freie Universität Berlin, **2004**.
- [219] Y. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622–2624.
- [220] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2560–2563.
- [221] Sicherheitsdatenblatt “Kobalt(II, III)-oxid”, Carl Roth, Link:
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/9/SDB_9834_CH_DE.pdf, Stand 14.05.2019.
- [222] J. Zhang, X. Shao, C. Shi, S. Yang, *Chem. Eng. J.* **2013**, 232, 259–265.
- [223] W. S. Trahanovsky, J. R. Gilmore, P. C. Heaton, *J. Org. Chem.* **1973**, 30, 760–763.
- [224] S. Roth, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2007**.
- [225] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington **2005**, 212–213.
- [226] D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 28, 2493–2496.
- [227] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4997–4998.
- [228] S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561–564.
- [229] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.
- [230] Z. Wang, S. Sheng, M. Wei, X. Liu, *Synth. Commun.* **2016**, 46, 226–231.
- [231] J. Dong, L. Song, J.-J. Yin, W. He, Y. Wu, N. Gu, Y. Zhang, *Appl. Mater. Interfaces* **2014**, 6, 1959–1970.
- [232] T. Jungclaus, *Bachelorarbeit*, Universität Hamburg **2015**.
- [233] W. Schmidt, E. Steckhan, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 850–851.
- [234] P. Angibeaud, J. Defaye, A. Gadelle, J.-P. Uille, *Synthesis* **1985**, 1123–1125.
- [235] S. E. Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, H. Matsubashi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288–8289.
- [236] H. Biehler, *Bachelorarbeit*, Universität Hamburg, **2012**.
- [237] A. V. Malkov, P. Kočovský, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29–36.
- [238] M. Nakajima, T. Yokota, M. Saito, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 61–64.
- [239] M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6419–6420.
- [240] B. Tao, M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 353–354.
- [241] C. Kaehler, *Bachelorarbeit*, Universität Hamburg, **2013**.
- [242] J. Adrian, *Masterarbeit*, Universität Hamburg, **2011**.
- [243] J. Schmidt, *Masterarbeit*, Universität Leipzig, **2009**.
- [244] T. O. Koller, *Forschungspraktikum*, Universität Hamburg, **2017**.
- [245] M. Newcomb, *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, **2012**.
- [246] M. Gallhof, *Forschungspraktikum*, Universität Hamburg, **2016**.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation “Untersuchungen zur regioselektiven Veresterung durch Trichlormethylketone in Verbindung mit NMO und Entwicklung einer Methode zur oxidativen Spaltung cyclischer β -Hydroxyether” selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat. Ich habe davor außer den mit dem Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg den

Philipp Merkel