



Reaktionskaskaden Hot Paper



Lewis-Base-Brønsted-Säure-Enzym-Katalyse in enantioselektiven mehrstufigen Eintopf-Synthesen

Marvin Mantel, Markus Giesler, Marian Guder, Elisabeth Rütthlein, Laura Hartmann und Jörg Pietruszka*

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 16700–16706

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202103406

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202103406

Abstract: Die Etablierung von Eintopf-Mehrschritt-Protokollen, die verschiedene Arten von Katalysatoren kombinieren, ist ein wichtiges Ziel zur Steigerung der Effizienz in der modernen organischen Synthese. Insbesondere das hohe Potenzial von Biokatalysatoren muss noch ausgeschöpft werden. Basierend auf einer eingehenden mechanistischen Untersuchung eines neuen organokatalytischen Protokolls unter Verwendung zweier Katalysatoren {1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO); Benzoessäure (BzOH)} wurde eine Sequenz etabliert, die Ausgangsmaterialien für die enzymatische Veredelung (Enreduktase; Alkohol-Dehydrogenase) bereitstellt. Indem bis zu sechs katalytische Schritte innerhalb desselben Reaktionsgefäßes genutzt wurden, konnte ein Zugang zu einer Vielzahl von enantiomerenreinen Schlüsselbausteinen für die Naturstoffsynthese im Grammaßstab ermöglicht werden.

Einleitung

Während bei Naturstoffsynthesen in der Regel sowohl die Zielverbindung als auch die Schlüsselschritte im Fokus stehen, wird die Herstellung der Ausgangsmaterialien oft vernachlässigt oder – auch in systematischen Untersuchungen – in einer Fußnote versteckt. Es liegt jedoch auf der Hand, dass ein effizienter, skalierbarer Zugang zu den Schlüsselbausteinen von größter Bedeutung für den Erfolg eines Projekts ist und Zeit, Ressourcen und Kosten spart. In diesem Zusammen-

hang können katalytische Kaskaden eine wichtige Rolle für die zielmolekülorientierte organische Synthese spielen.^[1–3] In jüngsten Arbeiten wurde gezeigt, wie elegant die Vorteile einzelner katalytischer Schritte kombiniert ausgenutzt werden können, ohne dass aufwändige Aufreinigungen, lange Hands-on-Zeiten oder große Mengen an Lösungsmitteln erforderlich sind. Manchmal erweisen sich kombinierte Ansätze sogar als den Einzelschritten überlegen, indem sie höhere Gesamtausbeuten liefern oder den direkten Umgang mit bestimmten Gefahrstoffen vermeiden. Natürlich sind diese potenziell vielversprechenden Bemühungen mit der Herausforderung verbunden, ein geeignetes Ensemble von Reagenzien, Katalysatoren und Bedingungen zu orchestrieren, um nicht nur unerwünschte Nebenreaktionen oder die Zersetzungen von Produkten, sondern insbesondere auch die Inaktivierung von Katalysatoren zu verhindern.^[4–13]

Im Fokus der vorliegenden Arbeit stehen α -methylierte Ketone **1**^[14–31] und Diole **2**,^[32–40] die in Naturstoffsynthesen in großem Umfang eingesetzt werden. Sie erwiesen sich über Jahrzehnte nicht nur als unverzichtbar für die Suche nach und Untersuchung von neuen pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, sondern auch für die Aufklärung der Wirkungsweise etablierter Blockbuster, die zu den umsatzstärksten Medikamenten zählen.^[41,42]

Etablierte Sequenzen zur Synthese des Ketons **1**^[16,31,43] und der Dirole **2**^[36,37,44–47] verwenden stöchiometrische Mengen an Reagenzien und enantiomerenreine Ausgangsmaterialien (Schema 1 A–C).^[48] Die Methoden wurden bis in die jüngste Vergangenheit jahrzehntelang eingesetzt und erwiesen sich als produktiv und geeignet für die Naturstoffsynthese. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überwindung umständlicher Aufarbeitungsprozeduren sowie die Vermeidung des Einsatzes von Reagenzien wie Trimethylaluminium, Methyljodid oder Hexamethylphosphortriamid (HMPT): Kostengünstige Ausgangsstoffe **3** sollten in einem Eintopf-Verfahren enantioselektiv und katalytisch zu den gewünschten Produkten umgesetzt und damit die benötigten Aufarbeitungsschritte drastisch reduziert werden. Es wurde erwartet, dass eine Kombination aus einem aminbasierten Organokatalysator (der das Zwischenprodukt **4** über eine Reaktionssequenz des Morita-Baylis-Hillman-Typs^[49–51] bereitstellt) mit geeigneten Biokatalysatoren die Zielverbindungen liefern würde (Schema 1 D).

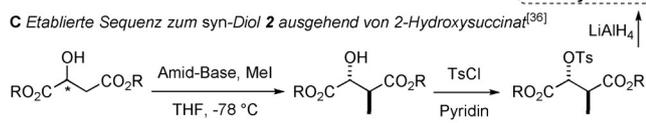
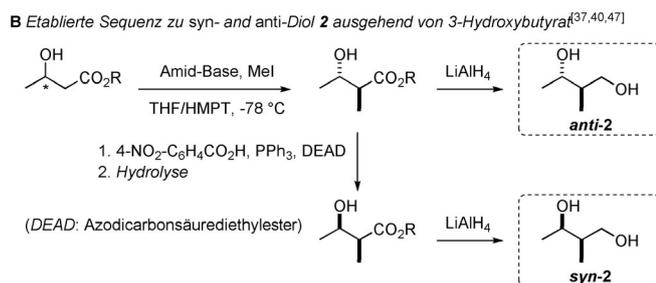
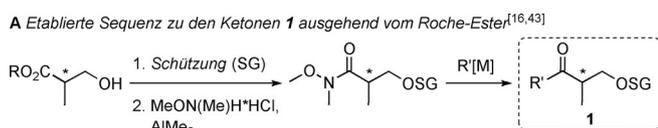
[*] M. Mantel, Dr. E. Rütthlein, Prof. Dr. J. Pietruszka
Institut für Bioorganische Chemie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich
Stettenericher Forst, Geb. 15.8, 52426 Jülich (Deutschland)
E-Mail: j.pietruszka@fz-juelich.de

M. Giesler, Prof. Dr. L. Hartmann
Institut für Organische und Makromolekulare Chemie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
40225 Düsseldorf (Deutschland)

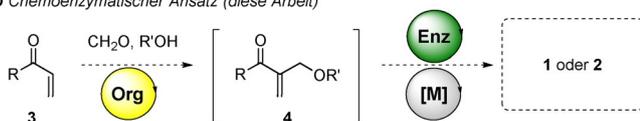
M. Guder, Prof. Dr. J. Pietruszka
Institut für Bio- und Geowissenschaften: Biotechnologie (IBG-1)
Forschungszentrum Jülich GmbH
52428 Jülich (Deutschland)

Hintergrundinformationen und Identifikationsnummern (ORCID) der Autoren sind unter:
<https://doi.org/10.1002/ange.202103406> zu finden.

© 2021 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.



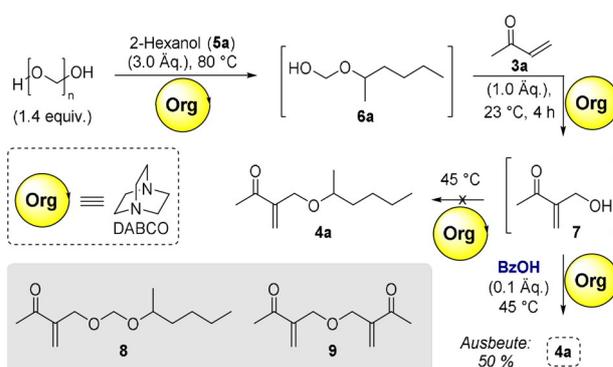
D Chemoenzymatischer Ansatz (diese Arbeit)



Schema 1. Schlüsselbausteine **1** und **2** für Naturstoffsynthesen. A–C) Etablierte Wege zu den enantiomerenreinen Startmaterialien; D) Angestrebte chemoenzymatische Eintopf-Sequenz ausgehend von achiralen Enonen **3** (Org: Organokatalysator DABCO; Enz: Biokatalysator; M: Metallkatalysator). Weitere Abkürzungen, die nicht in Text oder Schema erklärt sind: SG – Schutzgruppe; Ts – Tosylat; THF – Tetrahydrofuran.

Ergebnisse und Diskussion

Organokatalytische Protokolle. Basierend auf unseren Erfahrungen mit Enreduktasen^[52–54] waren wir zuversichtlich, dass die selektive Reduktion von Enon **4** gelingen sollte. Es wurde jedoch als schwieriger angenommen, kompatible Bedingungen für die Bereitstellung des erforderlichen Zwischenprodukts **4** zu finden: Während die Eintopf-Morita-Baylis-Hillman-Veretherungssequenz mit primären Alkoholen prinzipiell möglich war,^[55] blieb die Gesamtumsetzung verbesserungswürdig. Außerdem scheiterte das Protokoll bei Anwendung der identischen Bedingungen mit sekundären Alkoholen. Wie am Beispiel von 2-Hexanol (**5a**) gezeigt, wurden die entsprechenden Zwischenprodukte **6a** und **7** wie erwartet gebildet, aber die Veretherung, die zum Produkt **4a** führt, fand beim Erhitzen auf 45 °C nicht statt (Schema 2). Stattdessen bildeten sich die Nebenprodukte **8** und **9**, was auf die vergleichsweise reduzierte Nukleophilie des sekundären Alkohols **5a** hinweist. Es stellte sich heraus (und wurde später weiter optimiert, siehe Supporting Information), dass bei Zugabe von Benzoesäure (BzOH) erstmals das gewünschte Produkt **4a** erhalten werden konnte. Interessant ist auch, dass die Reaktionsbedingungen nicht sehr empfindlich auf das relative Verhältnis DABCO:BzOH reagierten (siehe Supporting Information). Vor der Reaktionsoptimierung sowie Testung der synthetischen Breite und Vielseitigkeit des Ansatzes für die Eintopf-Synthese der Zielverbindungen be-



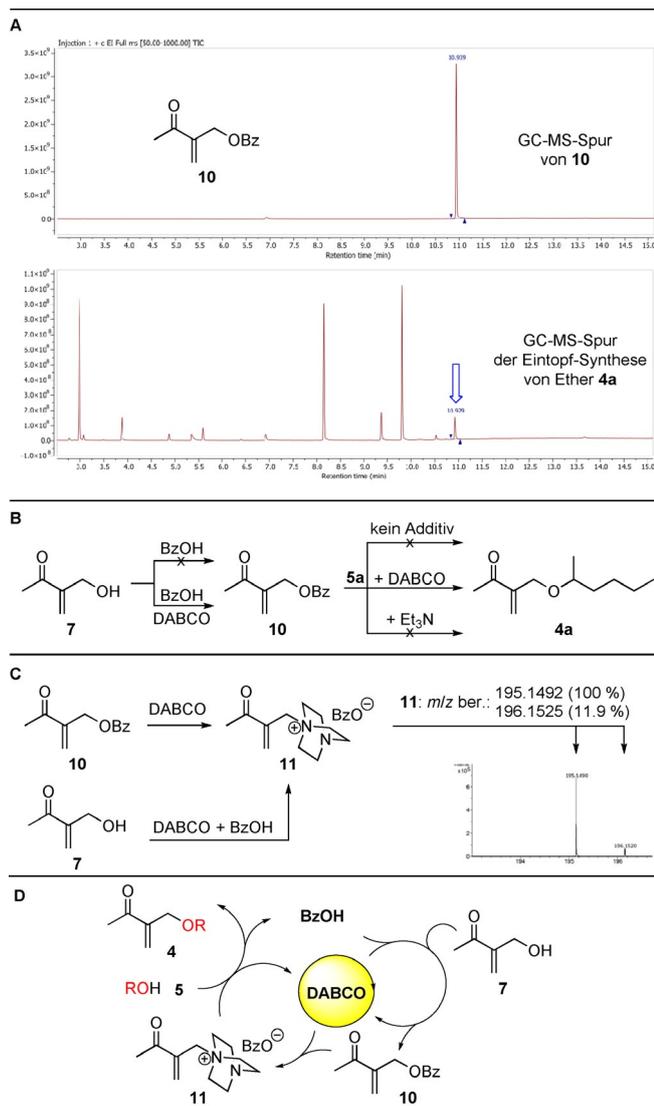
Schema 2. Morita-Baylis-Hillman-Veretherungssequenz unter Verwendung von 0,05 Äquiv. DABCO als Organokatalysator (nur einmalige Zugabe beim Mischen von Paraformaldehyd und Alkohol **5a** vor dem Erhitzen auf 80 °C; alle anderen Komponenten wurden wie gezeigt nachträglich zugegeben). Die Bildung der Nebenprodukte **8** und **9** wurde bei Zugabe von Benzoesäure (BzOH) vermieden.

schlossen wir, zuerst die Rolle der Carbonsäure für den Veretherungsprozess näher zu beleuchten.

Mechanistische Einblicke. Um die Rolle der Benzoesäure während des neu gefundenen Veretherungsprotokolls aufzuklären, wollten wir zunächst einen protonenkatalysierten Prozess ausschließen. Wir testeten daher eine Reihe von Brønsted-Säuren, die der Eintopf-Veretherungsreaktion zugesetzt wurden. Mehrere saure Verbindungen, mit bzgl. der Benzoesäure übereinstimmenden oder nicht übereinstimmenden pK_s -Werten, lieferten unter ansonsten identischen Bedingungen keine vergleichbar guten Ergebnisse (für Details siehe Supporting Information).

Als nächstes wurde das Benzoat **10** des entsprechenden Morita-Baylis-Hillman-Produkts **7** als Referenzverbindung hergestellt, um seine Rolle im Gesamtprozess zu untersuchen. Interessanterweise zeigte die GC-MS-Analyse, dass Benzoat **10** tatsächlich auch während der Eintopf-Synthese von Ether **4a** gebildet wird (Schema 3A). Außerdem wurde das isolierte Zwischenprodukt **7** unter den Reaktionsbedingungen in Abwesenheit von DABCO nicht zu Ester **10** umgesetzt. Der Organokatalysator ist auch für die anschließende Veretherung essentiell: Ether **4a** wird weder in Abwesenheit des Additivs noch in Gegenwart einer Brønsted-Base^[56,57] wie Triethylamin gebildet (Schema 3B; siehe auch Supporting Information). Alternativ zogen wir die Beteiligung einer hoch elektrophilen Ammonium-Spezies **11** in Betracht,^[58] deren Vorhandensein durch hochauflösende Massenspektrometrie sowohl bei der Behandlung von Ester **10** mit DABCO als auch bei der Umsetzung von Alkohol **7** in Gegenwart von Benzoesäure bestätigt werden konnte (Schema 3C und Supporting Information).

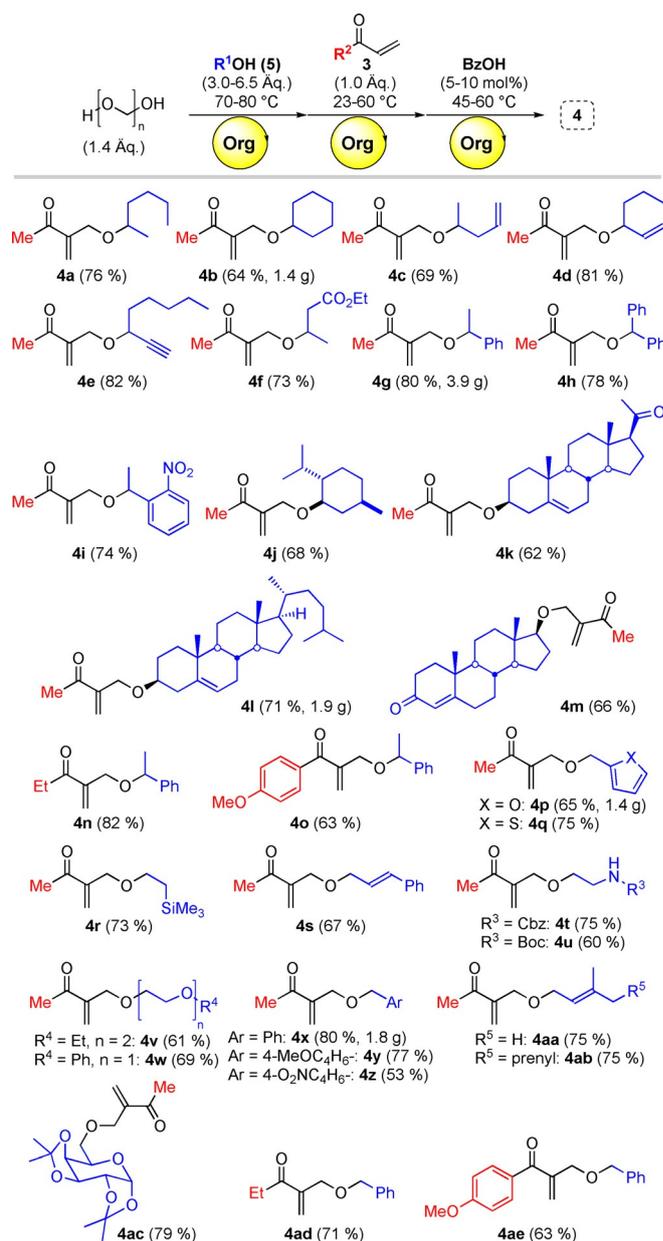
Aus den erhaltenen Ergebnissen lässt sich eine plausible zentrale Rolle von DABCO im Reaktionsmechanismus ableiten, da seine Beteiligung an der Bildung der Schlüssel-Zwischenprodukte **10** und **11** verifiziert werden konnte. Darüber hinaus kann Benzoesäure als Nicht-Protonen-Cokatalysator betrachtet werden, der letztlich für die Bildung des elektrophilen Zwischenprodukts **11** erforderlich ist und



Schema 3. Mechanistische Untersuchungen: A) GC-MS-Bestätigung der Bildung von Benzoat **10** während der Ethersynthese; B) DABCO als wesentlicher Katalysator für die Bildung von **10** sowie von **4a**. Für die Umsetzung des Alkohols **7** zum Ester **10** wurden 0,10 Äquiv. DABCO eingesetzt (mit 0,2 Äquiv. BzOH in THF). Die gleiche Menge DABCO mit 8 Äquiv. von **5a** wurde in der zweiten Versuchsreihe bei der Umwandlung des Esters **10** in Ether **4a** eingesetzt; C) Nachweis des Ammoniumsalzes **11** mittels hochauflösender Massenspektrometrie (1 Äquiv. DABCO verwendet); D) vorgeschlagene zentrale Rolle von DABCO während des Eintopf-Veretherungsprozesses.

die Bildung von Ethern ermöglicht, die sich von sekundären Alkoholen **5** ableiten (Schema 3D).

Synthetische Breite. Basierend auf den mechanistischen Erkenntnissen konnte, nach einigen Optimierungen im Detail, ein allgemeines Protokoll für ein Eintopf-Verfahren zu den Enonen **4** etabliert werden. (Siehe Supporting Information: Insbesondere die Synthese der von Steroiden abgeleiteten Derivate **4k–m** erfordert aufgrund der geringen Löslichkeit besondere Aufmerksamkeit.) Die Vielseitigkeit wurde durch eine Reihe von primären und sekundären Alkoholen **5** demonstriert (Schema 4). Es zeigte sich, dass nicht nur einfache alkyl- und arylsubstituierte Derivate **4a–g** in guter

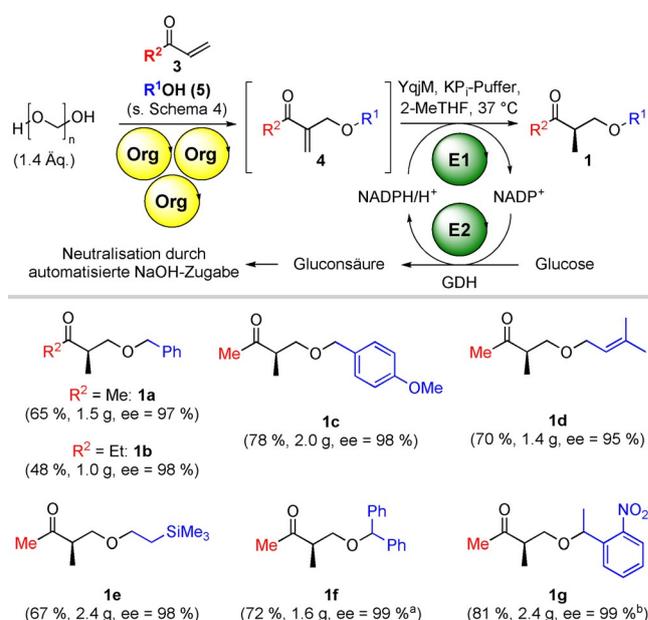


Schema 4. Einsatzbereich des Eintopf-Morita-Baylis-Hillman-Veretherungsprotokolls (Org = DABCO). Für feste Alkohole, die unter den gegebenen Bedingungen nicht schmelzen: Zugabe von minimalen Mengen geeigneter Lösungsmittel; gelegentlich niedrige Beladungen von Alkoholen aufgrund eingeschränkter Löslichkeit (siehe Supporting Information für einzelne Verfahren).

bis hervorragender Ausbeute zugänglich waren, sondern auch sterisch anspruchsvolle Verbindungen wie **4h–m**. Darüber hinaus ist der Akzeptor **3** nicht auf Methylvinylketon (**3a**, R² = Me) beschränkt, sondern kann auch wie bei der Synthese von Ethyl- und Arylketonen **4n + o** gezeigt verändert werden. Auch primäre Alkohole wurden zu einer breiten Palette von Ethern **4p–4ae** umgesetzt, wobei die Produkte diverse, mit den Reaktionsbedingungen kompatible funktionelle Gruppen tragen. Insgesamt konnten 31 Beispiele mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 71 % über drei Schritte aus meist kommerziell erhältlichen Materialien skalierbar mit

hohem Gehalt – bestimmt durch quantitative NMR-Spektroskopie (qNMR) oder Elementaranalyse – bereitgestellt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass auch Ether tertiärer Alkohole zugänglich wurden, indem ein sekundärer „Opferalkohol“ (z. B. Hexafluor-2-propanol oder 2-Propanol) nach der Synthese des Intermediates **7** und vor der Zugabe des tertiären Alkohols der Wahl sowie der Benzoesäure entfernt wurde (siehe Supporting Information für Details).

Chemoenzymatische Eintopf-Synthesen. Nach Etablierung einer kurzen, milden und produktiven Prozedur für die Synthese der Ausgangsmaterialien **4** richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf deren weitere Nutzung. Wir konnten zeigen, dass 1,4-Additionen von Benzylmercaptan im Eintopf-Verfahren durchführbar sind und dass die ungesättigten Ketone sich als Monomere für eine standardmäßige freie radikalische Polymerisation eignen (siehe Supporting Information für die Synthesen und die Charakterisierung der entsprechenden Homo- und Copolymere sowie einige vorläufige Ergebnisse zu enantioselektiven 1,4-Additionen von Benzylmercaptan). Als nächstes konzentrierten wir uns auf die Eintopf-Synthese der Bausteine **1**. Für den einzigen zusätzlich erforderlichen enantioselektiven Reduktionsschritt war die vielseitige YqjM-Wildtyp-Enreduktase aus *Bacillus subtilis* (EC: 1.6.99.1) unser Biokatalysator der Wahl.^[53, 59–63] Zu unserer Freude ermöglichte die einfache Zugabe des biokatalytischen Systems inklusive eines Glucose-Dehydrogenase-basierten Cofaktor-Recyclings (NADPH – Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) und geringer Mengen von 2-MeTHF als Cosolvenz in das Reaktionsgefäß eines organokatalytischen Batches vollständigen Umsatz des benzylierten Modellsstrats **4x** in das entsprechende α -methylierte Keton **1a** bei 37 °C innerhalb von 6 h. Um die Erkenntnisse auch für sinnvolle organisch-synthetische Anwendungen tauglich zu machen, skalierten wir zunächst die Herstellung des Bausteins **1a** auf den Grammbereich und zeigten dabei eine einfache Machbarkeit bei exzellenten enantiomeren Überschüssen von >98%, sehr guten Ausbeuten von 65% über vier aufeinanderfolgende katalytische Schritte (90% pro Schritt) und hoher Reinheit des isolierten Produkts (Schema 5). Angespornt durch die positiven Ergebnisse, strebten wir eine angemessene Diversität der hergestellten Verbindungen an, was bei enzymkatalysierten Prozessen, die für Substratspezifitäten bekannt sind, oft eine Herausforderung darstellt. Die Verwendung des Ethylderivats **1b** (48%, 98% ee) als Substrat erwies sich dennoch als machbar. Eine weitere Derivatisierung durch Einführung strukturell unterschiedlicher Ether, die üblicherweise als organische Schutzgruppen Verwendung finden, erwies sich durch den modularen Austausch des eingesetzten Alkohols ebenfalls als möglich. Neben dem *p*-Methoxybenzyl-Derivat **1c** (PMB; 78%, 98% ee) konnten das prenylische System **1d** (70%, 95% ee) und die Silicium-basierte Verbindung **1e** (67%, 98% ee) leicht bereitgestellt werden, die beiden letzteren sogar ohne zusätzliches Cosolvenz. Bemerkenswerterweise scheint das Enzym relativ tolerant gegenüber sterischen Anforderungen auf der „Nicht-Keton-Seite“ der Substrate zu sein, da selbst das sperrige Benzhydryl-Derivat **1f** (72%, 99% ee) unter erhöhten Biokatalysator-Beladungen zugänglich gemacht werden konnte. Auch die Umsetzung nitrohal-

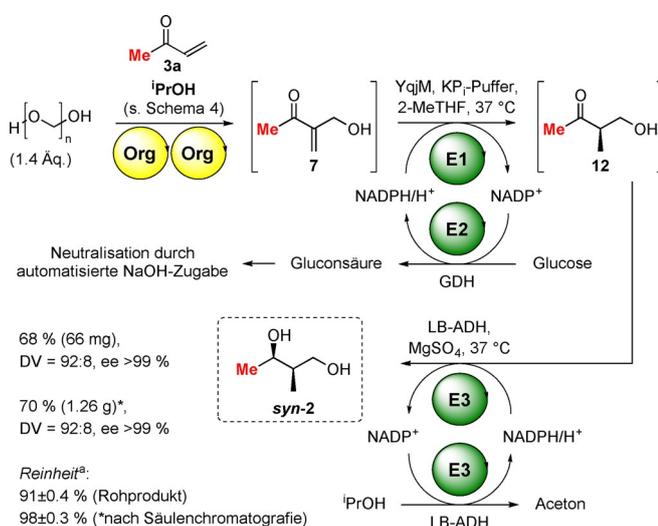


Schema 5. Enantioselective Synthese der Bausteine **1a–g** im Grammmaßstab über eine organo- und biokatalytische vierstufige Eintopf-Sequenz aus kommerziell erhältlichen Vinylketonen [E1: Enreduktase YqjM (57–221 U mmol⁻¹); E2: Glucose-Dehydrogenase (GDH); 34–69 U mmol⁻¹]; KPi-Puffer – Kaliumphosphatpuffer]. a) Für beide Diastereoisomere, Diastereomerenverhältnis (DV) 50:50. b) Für die gekoppelte Organokatalyse wurde 2-MeTHF (0–2,5 % v/v) eingesetzt.

tiger Verbindungen **1g** (81%, 99% ee) verlief reibungslos, ohne dass eine unerwünschte Nitro-Reduktase-Aktivität festgestellt werden konnte.^[62] Auch hier scheint die „Nicht-Keton-Seite“ des Substrats vom aktiven Zentrum des Enzyms weitgehend unbeeinflusst zu sein, da keine Diskriminierung eines der **4i**-Enantiomere der Vinylketone beobachtet werden konnte. Die präsentierte Sequenz zu Synthesebausteinen, die vielseitige Entschützungsstrategien in nachfolgenden Anwendungen erlauben, konnte im Durchschnitt für alle Derivate im Grammmaßstab mit exzellenten Enantioselektivitäten von $\bar{\phi}$ = 98% und sehr guten Ausbeuten von $\bar{\phi}$ = 69% über vier Schritte (91% pro Schritt) in hohen Reinheiten von $\bar{\phi}$ = 97% (per qNMR) durchgeführt werden. Falls gewünscht, konnten Überschüsse von Alkoholen, die für die Herstellung von Ethern **4** verwendet wurden, leicht in exzellenten Ausbeuten und hohen Reinheiten re-isoliert werden (siehe Supporting Information).

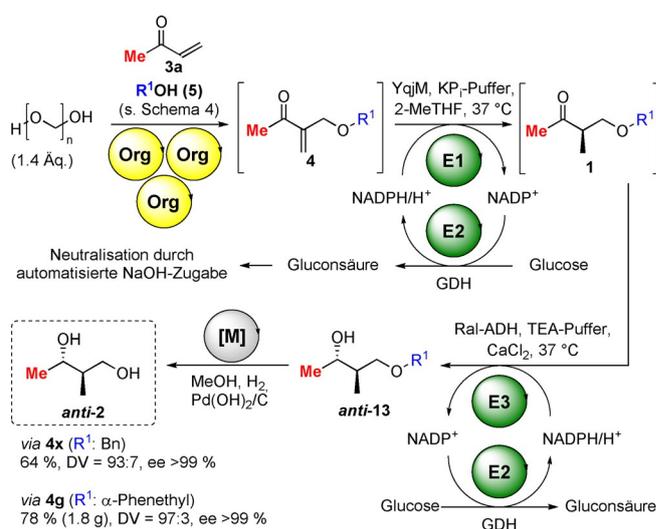
Als nächstes wendeten wir uns der Eintopf-Herstellung von 2-Methylbutan-1,3-diol (**2**) zu. Das Zwischenprodukt **7** schien der ideale Vorläufer zu sein: Durch die Kombination zweier biokatalytischer Schritte, nämlich der durch die Enreduktase katalysierten Reduktion der C-C-Doppelbindung und der durch die Alkohol-Dehydrogenase (ADH) katalysierten Reduktion der Carbonylgruppe, sollte das Diol **2** zugänglich werden. Während die YqjM wieder die Enreduktase der Wahl war, wurde die Verwendung von stereokomplementären ADHs^[52–54, 64–68] ins Auge gefasst, um enantiomerenreine *syn*- und *anti*-Produkte **2** zu erhalten. Ein erstes Screening ergab, dass die LB-ADH vom Prelog-Typ aus *Lactobacillus brevis* eine vollständige Umsetzung des isolierten Substrats **7** ermöglichte, wobei das (*R,R*)-konfigurierte

syn-Diol **syn-2** in guter Diastereoselektivität (DV 91:9) entstand. Anti-Prelog-Typ T-ADH aus *Thermoanaerobacter* sp. und Ral-ADH aus *Ralstonia* sp. ermöglichten die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials zu (*R,S*)-Diol **anti-2**. Allerdings blieb die Diastereoselektivität unbefriedigend (DV 84:16; siehe Supporting Information). Daher konzentrierten wir uns zunächst auf das Eintopf-Verfahren zur *syn*-Verbindung **syn-2**. Nach Prüfung der Kompatibilität aller einzelnen katalytischen Schritte konnte eine vollständige Umsetzung nach jedem Schritt nachgewiesen werden, was zu sehr guten Ausbeuten des isolierten Produkts **syn-2** in einer konsekutiven Eintopf-Prozedur führte (68%, DV 92:8, >99% *ee*; Schema 6). Die Skalierung der Reaktion erwies sich als unproblematisch: Im Grammmaßstab waren die Ausbeuten nahezu identisch (70%, gleiche Selektivität, Reinheit 98%), und es ist anzumerken, dass das Rohprodukt bereits einen hohen Gehalt aufwies (91% gemäß qNMR).



Schema 6. Enantioselective Synthese des Bausteins **syn-2** im Grammmaßstab über eine organo- und biokatalytische vierstufige Eintopf-Sequenz aus kommerziell erhältlichen Vinylketonen **3a** [E1: Enreduktase YqjM (24 U mmol⁻¹); E2: Glucose-Dehydrogenase (GDH; 24 U mmol⁻¹); E3: LB-ADH (860 U mmol⁻¹)]. a) Bestimmt über qNMR.

Abschließend erfolgte ein Strategiewechsel hin zum Substratdesign, um die bisher unzureichende Diastereoselektivität für die Herstellung des verbleibenden (*R,S*)-Diols **anti-2** zu adressieren. Daher griffen wir auf unsere etablierte vierstufige Eintopf-Synthese von Benzylether **4x** zurück und testeten die Verlängerung der Sequenz durch die Zugabe der Prelog-Typ-T-ADH oder Ral-ADH direkt zum Reaktionsgemisch. Während die Umsatzleistung der T-ADH stark unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zu leiden schien (siehe Supporting Information), erwies sich der Einsatz der mit 1 mM Ca²⁺ beladenen Ral-ADH in Triethanolamin/HCl-Puffer (TEA-Puffer, 100 mM, pH 7,5) als gut durchführbar.^[68] Nach Erreichen eines vollständigen Umsatzes unter Verwendung eines reduktiven Cofaktor-Recyclingsystems auf Glucosebasis wurde durch einfache Hydrogenolyse des Rohprodukts **anti-13** das entsprechende (*R,S*)-Diol **anti-2** in



Schema 7. Enantioselective Synthese des Bausteins **anti-2** im Grammmaßstab über eine organo-, bio- und metallkatalysierte sechsstufige Eintopf-Sequenz aus dem kommerziell erhältlichen Vinylketon **3a** [E1: Enreduktase YqjM (86–140 U mmol⁻¹); E2: Glucose-Dehydrogenase (GDH; 56–76 U mmol⁻¹); E3: Ral-ADH (127–250 U mmol⁻¹)]; zur Stabilisierung des Biokatalysators wurde CaCl₂ zugesetzt].

guter Diastereoselektivität von 93:7 und exzellenter Enantioselectivität von >99% *ee* gebildet (Schema 7). Nach sechs Schritten wurde das Produkt in sehr guter Ausbeute von 64% (93% pro Schritt) isoliert. Wir nahmen an, dass eine Erhöhung des sterischen Anspruchs des Ethers zu einer verbesserten Diastereoselektivität führen würde. Bei Abwandlung der etablierten Sequenz unter Nutzung des Nitro-substituierten Phenethyl-Alkohols via **4i** und **1g** konnte tatsächlich eine verbesserte Selektivität beobachtet werden (DV 95:5, >99% *ee*). Darüber hinaus erlaubte die Schutzgruppe eine bequeme photolytische Freisetzung des Diols **anti-2** (Bestrahlung bei 340 nm in Et₂O; siehe Supporting Information). Leider machte eine Reihe von Verunreinigungen die Aufreinigung und damit das Verfahren unpraktikabel, da der Gehalt des Endprodukts <80% betrug (qNMR). Die beobachtete Steigerung der Diastereoselektivität ließ uns in Erwägung ziehen, Derivat **4i** mit einer zusätzlichen Methylgruppe im Vergleich zum benzylierten Material **4x** auszustatten. Daher wiederholten wir die gesamte Sequenz unter Verwendung des racemischen 1-Phenylethanol-basierten Zwischenprodukts **4g** und beobachteten eine insgesamt ausgezeichnete Stereoselektivität (DV 97:3, >99% *ee*). Die sechsstufige Sequenz unter Verwendung von sechs Katalysatoren (zwei Organokatalysatoren, drei Enzyme und ein Metall) war zudem erneut leicht vom semipräparativen (84 mg, 70%) bis zum Grammmaßstab (1.8 g, 78% = 96% pro Schritt!) ohne zwischenzeitliche Aufreinigung skalierbar.

Zusammenfassung

Wir konnten ein neuartiges organokatalysiertes Mehrkomponenten-Eintopf-Verfahren entwickeln, das einen lösungsmittelarmen bis lösungsmittelfreien Zugang zu primä-

ren, sekundären und tertiären Alkoholethern **4** der Allylalkohole **7** direkt ausgehend von Paraformaldehyd, Vinylketonen **3** und Alkoholen **5** ermöglicht. Dabei katalysieren nur geringe Beladungen des preiswerten, ungiftigen und einfach zu handhabenden DABCO und der ebenso verorteten Benzoesäure die Bildung von 31 divers komplexen primären und sekundären Ethern mit einer breiten Toleranz an funktionellen Gruppen in sehr guten Ausbeuten über drei Schritte. Diese Produkte sind mit gängigen Methoden nicht oder nicht so leicht zugänglich. Eine plausible Beteiligung der Katalysatoren an gekoppelten katalytischen Zyklen, bei denen DABCO die zentrale, multifunktionale Rolle spielt, wurde auf der Grundlage experimenteller Daten vorgeschlagen. Aufgrund der milden Bedingungen erwies sich die Methode im Anschluss als gut kompatibel mit biokatalytischen Transformationen in Eintopf-Verfahren, die insgesamt vier bis sechs katalytische Schritte im selben Gefäß beinhalten. Als Ergebnis wurde ein skalierbarer Zugang zu sehr prominenten Schlüsselbausteinen in der Totalsynthese und davon abgeleiteten neuartigen Derivaten in exzellenten Ausbeuten, Stereoselektivitäten und Reinheiten ermöglicht, die konkurrenzfähig zu den Ergebnissen konventioneller Methoden sind. Im Gegensatz zu diesen zeichnen die etablierten Sequenzen sich jedoch durch einen geringeren Bedarf an stöchiometrischen Reagenzien aus, beginnen mit achiralen und ökonomisch vorteilhaften Ausgangsmaterialien und reduzieren generell die Menge an gefährlichen Reagenzien im Vergleich zu bekannten Methoden drastisch. Weitere Off-Topic-Zusatznutzen der Ether **4**, z. B. für Anwendungen in der Polymerchemie, begründen schließlich den Wert der etablierten organokatalytischen Methode im Hinblick auf einen noch breiteren synthetischen Kontext.

Danksagung

Wir danken der Studienstiftung des deutschen Volkes (Stipendium an M.M.), dem Forschungszentrum Jülich GmbH und der Heinrich-Heine-Universität (HHU) für ihre großzügige Unterstützung. Ferner danken wir herzlich Beatrix Paschold für die Bereitstellung der Enzyme, Birgit Henßen für die analytische Unterstützung und Julian Greb, Till Drennhaus sowie Dr. Monir Tabatabai für ihre wissenschaftliche Beratung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Asymmetrische Synthese · Biokatalyse · Eintopf-Reaktionskaskaden · Organokatalyse · Schlüsselbausteine

[1] J. H. Schrittwieser, S. Velikogne, M. Hall, W. Kroutil, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 270–348.

- [2] O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247–3262.
 [3] D.-F. Chen, Z.-Y. Han, X.-L. Zhou, L.-Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365–2377.
 [4] S. F. Mayer, W. Kroutil, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 332–339.
 [5] H. Gröger, W. Hummel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *19*, 171–179.
 [6] E. García-Junceda, I. Lavandera, D. Rother, J. H. Schrittwieser, *J. Mol. Catal. B* **2015**, *114*, 1–6.
 [7] J. Muschiol, C. Peters, N. Oberleitner, M. D. Mihovilovic, U. T. Bornscheuer, F. Rudroff, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5798–5811.
 [8] M. Hönic, P. Sondermann, N. J. Turner, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8942–8973; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 9068–9100.
 [9] F. R. Bisogno, M. G. López-Vidal, G. de Gonzalo, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2026–2049.
 [10] T. Classen, J. Pietruszka, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1285–1303.
 [11] F. Rudroff, M. D. Mihovilovic, H. Gröger, R. Snajdrova, H. Iding, U. T. Bornscheuer, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 12–22.
 [12] K. Faber, W.-D. Fessner, N. J. Turner, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2373–2376.
 [13] R. A. Sheldon, D. Brady, M. L. Bode, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2587–2605.
 [14] P. R. McGuirk, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4496–4497.
 [15] P. R. McGuirk, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 843–852.
 [16] J. D. White, G. N. Reddy, G. O. Spessard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1624–1626.
 [17] D. A. Evans, D. H. B. Ripin, D. P. Halstead, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816–6826.
 [18] I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1308–1312; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1364–1368.
 [19] I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377–380; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 385–388.
 [20] D. Enders, J. L. Vicario, A. Job, M. Wolberg, M. Müller, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4272–4284.
 [21] J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12836–12843.
 [22] P. T. O'Sullivan, W. Buhr, M. A. M. Fuhry, J. R. Harrison, J. E. Davies, N. Feeder, D. R. Marshall, J. W. Burton, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2194–2207.
 [23] I. Paterson, A. D. Findlay, G. J. Florence, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5806–5819.
 [24] K. Prantz, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5030–5033; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5130–5133.
 [25] S. V. Pronin, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14394–14396.
 [26] S. V. Pronin, A. Martinez, K. Kuznedelov, K. Severinov, H. A. Shuman, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12172–12184.
 [27] B. Wang, T. M. Hansen, T. Wang, D. Wu, L. Weyer, L. Ying, M. M. Engler, M. Sanville, C. Leitheiser, M. Christmann, Y. Lu, J. Chen, N. Zunker, R. D. Cink, F. Ahmed, C.-S. Lee, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1484–1505.
 [28] M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, D. Menche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5667–5670; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5765–5768.
 [29] S. Williams, J. Jin, S. B. J. Kan, M. Li, L. J. Gibson, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 645–649; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 660–664.
 [30] B. Y. Han, N. Y. S. Lam, C. I. MacGregor, J. M. Goodman, I. Paterson, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3247–3250.
 [31] T. R. Pettigrew, R. J. Porter, S. J. Walsh, M. P. Housden, N. Y. S. Lam, J. S. Carroll, J. S. Parker, D. R. Spring, I. Paterson, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1529–1532.

- [32] R. A. Pilli, M. A. Böckelmann, A. D. Corso, *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 355–368.
- [33] Z.-Q. Xu, H. Yuan, J. Crabb, R. Samy, A. Li, H. Cao, *Methods for preparing antiviral calanolide compounds*, US6369241 (B1), **2002**.
- [34] W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, J. A. Jablonowski, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275–4283.
- [35] W. R. Roush, J. S. Newcom, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4739–4742.
- [36] P.-Q. Huang, H.-Q. Lan, X. Zheng, Y.-P. Ruan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3964–3967.
- [37] S. Dandapani, M. Jeske, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9447–9462.
- [38] J. R. Dunetz, L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16407–16416.
- [39] A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, J. M. Manthorpe, N. R. Wurtz, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7117–7128.
- [40] D. Gallenkamp, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9232–9235.
- [41] V. Morozova, J. Skotnitzki, K. Moriya, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5516–5519; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5614–5617.
- [42] N. A. McGrath, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349.
- [43] I. Paterson, J. M. Goodman, M. Isaka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121–7124.
- [44] C. Nájera, M. Yus, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 289–300.
- [45] K. H. Ahn, S. Lee, A. Lim, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5065–5066.
- [46] W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767–2772.
- [47] G. Fráter, U. Muller, W. Gunther, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269–1277.
- [48] Während der enantioselektive katalytische Zugang zum 2-Methyl-1,2-diol-Fragment über Aldol- oder reduktive Aldol-Additionen etabliert ist, wurde unseres Wissens nach über kein skalierbares direktes Protokoll zu Verbindungen **2** berichtet. Ausgewählte Reviews: a) C. C. Meyer, E. Ortiz, M. J. Krische, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 3721–3748; b) Y. Yamashita, T. Yasukawa, W.-J. Yoo, T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4388–4480; c) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569. Weiterhin ist anzumerken, dass das organokatalytische Protokoll von MacMillan – wie von Córdova adaptiert – in hoher Enantioselektivität (99% ee) und moderater Diastereoselektivität (*anti:syn* 4:1) nur zum *anti*-Aldehyd-Vorläufer des Diols **anti-2** führt. d) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799; e) A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3949–3952.
- [49] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–892.
- [50] D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78.
- [51] S. Bhowmik, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3078–3119.
- [52] C. Kumru, T. Classen, J. Pietruszka, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4917–4926.
- [53] E. Rütthlein, T. Classen, L. Dobnikar, M. Schölzel, J. Pietruszka, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1775–1786.
- [54] T. Classen, M. Korpak, M. Schölzel, J. Pietruszka, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1321–1331.
- [55] M. Mantel, M. Guder, J. Pietruszka, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5442–5450.
- [56] R. Aveta, G. Doddi, G. Illuminati, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5661–5664.
- [57] C. D. Ritchie, R. J. Minas, A. A. Kamego, M. Sawada, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3747–3753.
- [58] D. A. Pisanenko, I. S. Pogrebova, *Russ. J. Appl. Chem.* **2002**, *75*, 1248–1251.
- [59] K. Heckenbichler, A. Schweiger, L. A. Brandner, A. Binter, M. Toplak, P. Macheroux, K. Gruber, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7240–7244; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 7360–7364.
- [60] N. G. Turrini, R. C. Cioc, D. J. H. van der Niet, E. Ruijter, R. V. A. Orru, M. Hall, K. Faber, *Green Chem.* **2017**, *19*, 511–518.
- [61] M. Pestic, E. Fernández-Fueyo, F. Hollmann, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3866–3871.
- [62] C. K. Winkler, D. Clay, S. Davies, P. O'Neill, P. McDaid, S. Debarge, J. Steflik, M. Karmilowicz, J. W. Wong, K. Faber, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1525–1533.
- [63] T. B. Fitzpatrick, N. Amrhein, P. Macheroux, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 19891–19897.
- [64] C. Holec, D. Sandkuhl, D. Rother, W. Kroutil, J. Pietruszka, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3125–3130.
- [65] C. Holec, K. Neufeld, J. Pietruszka, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1810–1819.
- [66] R. J. Lamed, J. G. Zeikus, *Biochem. J.* **1981**, *195*, 183–190.
- [67] S. Leuchs, L. Greiner, *Chem. Biochem. Eng. Q.* **2011**, *25*, 267–281.
- [68] J. Kulig, A. Frese, W. Kroutil, M. Pohl, D. Rother, *Biotechnol. Bioeng.* **2013**, *110*, 1838–1848.

Manuskript erhalten: 9. März 2021

Veränderte Fassung erhalten: 8. April 2021

Akzeptierte Fassung online: 15. April 2021

Endgültige Fassung online: 1. Mai 2021