

Forschungsprojekt 1

Synthese des C1–C18-Fragments von (–)-Lytophilippin A

Forschungsprojekt 2

Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund

von

Diplom-Chemikerin Annika Gille

geboren am 26.03.1983 in Altdöbern (geb. Becker)

2011

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Christmann

Eingereicht am: 15.08.2011

Tag der Verteidigung:

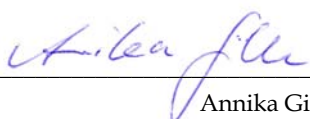
Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann im Zeitraum von Juni 2007 bis August 2011 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Technischen Universität Dortmund für die Fachbereiche Mathematik, Physik und Chemie vom 24.06.1991 an.


Annika Gille

Teile des Forschungsprojektes 1 wurden bereits publiziert:

- Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.
- Gille, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, o3274.
- Gille, A.; Bläser, D.; Boese, R.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, o154.
- Gille, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, o1835.
- Becker, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, o1517.

Teile des Forschungsprojektes 2 wurden bereits publiziert:

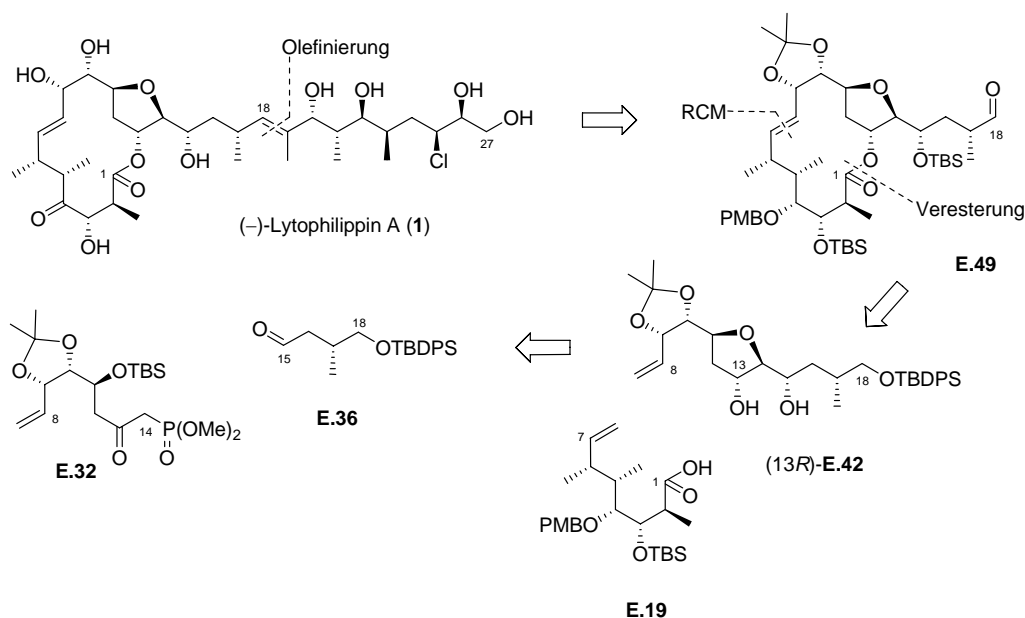
- Gille, A.; Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2122–2125.
- Gille, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, o1660.

Kurzfassung

Gille, Annika

Synthese des C1–C18-Fragments von (–)-Lytophilippin A

(Forschungsprojekt 1)



Teil 1 der vorliegenden Dissertation beschreibt die Synthese des C1–C18-Fragments **E.49** von (–)-Lytophilippin A (**1**). Der abgebildete Strukturvorschlag für den marinen Naturstoff wurde im Jahre 2004 von Řezanka, Hanuš und Dembitsky postuliert. (*Tetrahedron* **2004**, *60*, 12191–12199.)

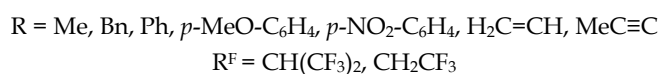
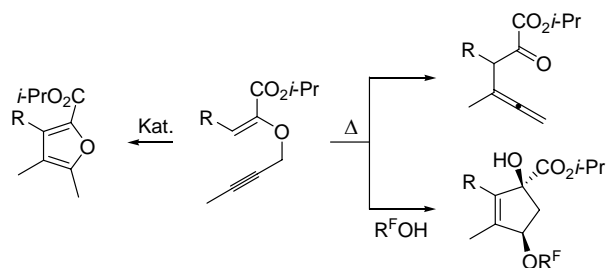
Die ausgearbeitete Synthesestrategie verläuft konvergent über die drei kleineren Fragmente C1–C7 (**E.19**), C8–C14 (**E.32**) und C15–C18 (**E.36**). Als verknüpfende Reaktionen wurden eine Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung (HWE), eine Veresterung und eine Ringschlussmetathese (RCM) angewendet. Die Schlüsselschritte in der Synthese des C1–C18-Fragments **E.49** umfassen die Evans-Aldoladdition zum Aufbau der Chiralitätszentren an C2 und C3, die katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung zum Aufbau der Chiralitätszentren an C5 und C6, die Umsetzung von kommerzieller D-(+)-Galactose als ex-chiral-pool Synthesebaustein mit den Chiralitätszentren an C9, C10 und C11, den diastereoselektiven Aufbau der Tetrahydrofuranstruktureinheit zwischen C11 und C15 sowie die asymmetrische Evans-Alkylierung zum Aufbau des Chiralitätszentrums an C17.

Schlagwörter: Totalsynthesen, marine Naturstoffe, Polyketide, Lytophilippin

Kurzfassung

Gille, Annika

Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden (Forschungsprojekt 2)



Teil 2 der vorliegenden Dissertation beinhaltet die Ergebnisse der methodischen Arbeiten zur Gosteli–Claisen-Umlagerung von sieben verschiedenen Propargylvinylethern. In Abhängigkeit von den jeweiligen Reaktionsbedingungen wurden im Anschluss an die katalysierte sowie unkatalysierte Gosteli–Claisen-Umlagerung intramolekulare Cyclisierungsreaktionen der intermediär gebildeten γ -Allenyl- α -ketoester zu hochsubstituierten Furanen und Cyclopenten beobachtet.

Schlagwörter: Claisen-Umlagerung, Cycloisomerisierung, Reaktionskaskade, Propargylvinylether, Allene, Furane, Cyclopentene

Synthese des C1–C18-Fragments von (–)-Lytophilippin A

Annika Gille – Dissertation Teil 1

Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann, Fakultät Chemie, Technische Universität Dortmund, 44227 Dortmund

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
(–)-Lytophilippin A	1
<i>Lytocarpus philippinus</i>	2
Isolierung	3
Strukturaufklärung	4
Biologische Aktivität	5
Synthesestrategie	5
C1–C7-Fragment (E.19)	8
C8–C14-Fragment (E.32)	15
Einschub: Vitamin B ₁₂	16
Einschub: Regioselektive Sulfonylierung	17
Fehlgeschlagene C8–C14-Route	17
C15–C18-Fragment (E.36)	19
Fehlgeschlagene C15–C18-Route	20
C8–C18-Fragment ((13 <i>R</i>)-E.42)	20
C1–C18-Fragment (E.49)	24
Totalsynthese nach Lee	26
Zusammenfassung und Ausblick	32
Experimenteller Teil	Exp

Erläuterungen

Allen chemischen Verbindungen sind fett gedruckte Ziffern zugeordnet. Dabei verweist der Buchstabe E. vor einer fett gedruckten Ziffer auf eine Verbindung, deren Synthesevorschrift und analytische Daten im experimentellen Teil beschrieben sind. Im Text sowie in den Formelzeichnungen werden folgende Abkürzungen verwendet:

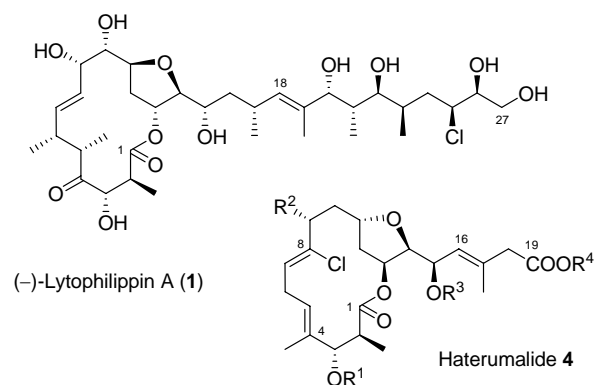
Abb.	Abbildung	Kat.	Katalysator
Ac	Acetyl	kat.	katalytisch
acac	Acetylacetonat	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
AcOH	Essigsäure	LDA	Lithiumdiisopropylamid
APT	Attached Proton Spectrum Test	Me	Methyl
AVE	Allylvinylether	MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoylanhydrid
Bu	Butyl	MS	Molekularsieb
CBS	Corey–Bakshi–Shibata	Ms	Mesyl
CD	Circulardichroismus	MTPA	Mosher-Säure (α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäure)
COSY	Correlated Spectroscopy (homonukleare Korrelationspektroskopie)	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
CPBA	Chlorperbenzoesäure	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
CSA	Campher-10-sulfonsäure	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie	PCC	Pyridinium-chlorochromat
DCC	<i>N, N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	Pg	Protecting group
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon	Ph	Phenyl
DEAD	Diethyl-(azodicarboxylat)	Piv	Pivaloyl
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
DFT	Dichtefunktionaltheorie	PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	PPTS	Pyridinium-toluol-4-sulfonat
DIAD	Diisopropyl-(azodicarboxylat)	Pr	Propyl
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid	PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat (PTSA • H ₂ O)
DIPT	Diisopropyltartrat	RCM	Ring-Closing Metathesis (Ringschlussmetathese)
DMAP	<i>N, N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin	RP-HPLC	Reversed-Phase HPLC (Umkehrphasen-)
DMF	<i>N, N</i> -Dimethylformamid	Rt	Raumtemperatur
DMP	Dess–Martin-Periodinan	SAE	Katsuki–Sharpless-Asymmetrische-Epoxidierung
DMSO	Dimethylsulfoxid	Sdp	Siedepunkt
dr	diastereomeric ratio	Smp	Schmelzpunkt
ee	enantiomeric excess	Tab.	Tabelle
eq	Äquivalente	TASF	Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat
FT	Fourier-Transformation	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
GC	Gaschromatographie	TBAOH	Tetrabutylammoniumhydroxid
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence (heteronukleare Korrelationspektroskopie)	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid (<i>t</i> -BuOOH)
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography (oder High-Pressure) (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, oder Hochdruck-)	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
HRFABMS	High Resolution Fast Atom Bombardment Mass Spectroscopy	TES	Triethylsilyl
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (heteronukleare Korrelationspektroskopie)	Tf	Triflat (Trifluormethansulfonat)
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
IBX	2-Iodoxybenzoesäure	THF	Tetrahydrofuran
IR	Infrarot-Spektroskopie	THP	2-Tetrahydropyranyl
		TMS	Trimethylsilyl
		Ts	Tosylat (<i>p</i> -Toluolsulfonat)

EINLEITUNG

Die fortwährende Suche nach neuen Wirkstoffen trieb die Wissenschaftler mit Beginn der 1950er Jahre¹ bis in die Tiefen der Ozeane. Und so wissen wir heute, dass die Wasserorganismen exzellent angepasst an die zum Teil extremen Lebensbedingungen unter Wasser hinsichtlich Druck, Temperatur, Salzgehalt, O₂-Verfügbarkeit, Strömungs- und Lichtverhältnisse eine natürliche Quelle für Verbindungen mit besonderen Eigenschaften und zum Teil außerordentlicher biologischer Aktivität darstellen.² Der limitierende Faktor dabei ist die Verfügbarkeit der Biomasse, aus der die marinen Naturstoffe isoliert werden. In den meisten Wasserorganismen kommen die biologisch aktiven Verbindungen nur in Spuren vor, sodass große Mengen an Biomasse erforderlich wären, um die Substanzen in ausreichender Menge gewinnen zu können. Neben der Kultivierung mariner Makro- und Mikroorganismen in Aquakulturen bzw. durch Fermentation und den biosynthetischen Methoden, wie der zellfreien chemoenzymatischen Synthese oder der Anwendung von gentechnisch veränderten Wirtsorganismen, ist es die chemische Synthese, die uns einen Zugang zu den marinen Naturstoffen liefert. Die Anfänge der marinen Naturstoffchemie liegen in den frühen 1970ern.³ Seitdem wurden fast 20 000 neue Verbindungen marinen Ursprungs entdeckt.² Einer derer ist das Cl-enthaltende Makrolid (–)-Lytophilippin A (**1**) aus dem Nesseltier *Lytocarpus philippinus* (Abb. 1),⁴ das aufgrund seiner einzigartig komplexen Struktur zum Inhalt der vorliegenden Dissertation wurde. Die Einzigartigkeit der Lytophilippin-Struktur zeigt sich im Vergleich mit anderen Makroliden hinsichtlich der Ringgröße des Makrolactons, der Länge und Substitution der Seitenkette sowie des Tetrahydrofuranringes, der hier als Teil des Makrolactons vorliegt. Dabei weisen lediglich die Haterumalide **4**, ebenfalls marine Naturstoffe, eine strukturelle Ähnlichkeit auf (Abb. 1). Diese ist allerdings begrenzt auf das 14-gliedrige Makrolid, den Tetrahydrofuranring als Teil des Makrolids und das Auftreten von (*E*)-konfigurierten Doppelbindungen. Die Haterumalide **4**

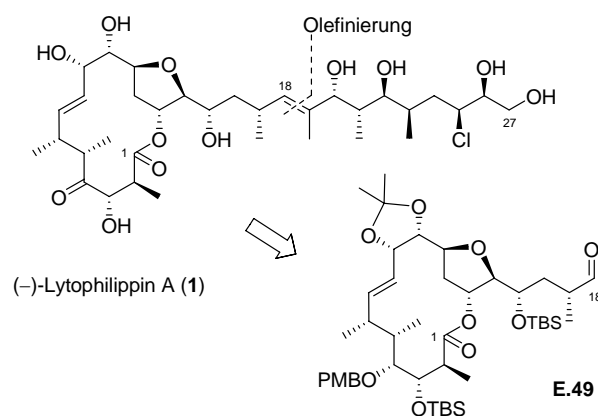
haben keinen *cis*-konfigurierten Tetrahydrofuranring, eine eher kurze Seitenkette und das Cl-Atom befindet sich an keinem der chiralen C-Atome. Zudem zählen die Lytophilippine **17** Chiralitätszentren, wohingegen die Haterumalide **4** lediglich sechs Chiralitätszentren besitzen.

Abb. 1 (–)-Lytophilippin A (**1**) im Vergleich zu den Haterumaliden **4** (R¹ = H, Ac; R² = H, OH; R³ = H, OH; R⁴ = H, Alkyl)



Neben der synthetischen Herausforderung sprechen der Strukturbeweis, insbesondere der Beweis der postulierten Konfiguration,⁴ sowie die Möglichkeit zu weiterführenden Untersuchungen der biologischen Aktivität für die Entwicklung einer Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**). Im Rahmen der vorliegenden Dissertation gelang erstmals die Synthese des C1–C18-Fragments **E.49**⁵ des marinen Naturstoffes **1** (Abb. 2).

Abb. 2 C1–C18-Fragment **E.49** von (–)-Lytophilippin A (**1**)



¹ a) Bergmann, W.; Feeney, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2809–2810. b) Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1501–1507. c) Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 226–228.

² Kornprobst, J.-M. *Encyclopedia of Marine Natural Products 2010*, Wiley-VCH, Wiley-Blackwell, 1. Auflage.

³ a) Fischer, R. B. *Anal. Chem.* **1969**, *41*, 22A–38a. b) Scientists search for drugs from the sea *Chem. Eng. News* **1971**, *49*, 24–25. c) Scheuer, P. *J. Chemistry of Marine Natural Products 1973*, Academic Press. d) Chang, C. W. *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 102–106. e) Chang, C. W. *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 260–262. f) Sims, J. J.; Fenical, W.; Wing, R. M.; Radlick, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 972. usw.

⁴ Řezanka, T.; Hanuš, L. O.; Dembitsky, V. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12191–12199.

Wenige Monate nach der Publikation der ausgearbeiteten Synthese des Makrocyclus **E.49**⁵ veröffentlichte Lee⁶ die erste Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**). Meinem Wissen nach wurden bislang keine weiteren Arbeiten publiziert.

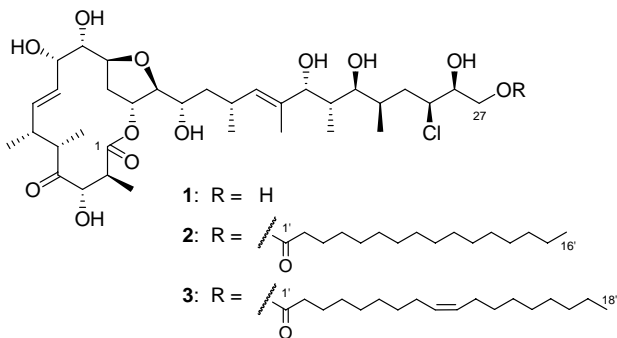
⁵ Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.

⁶ Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2476–2479.

(-)-LYTOPHILIPPIN A

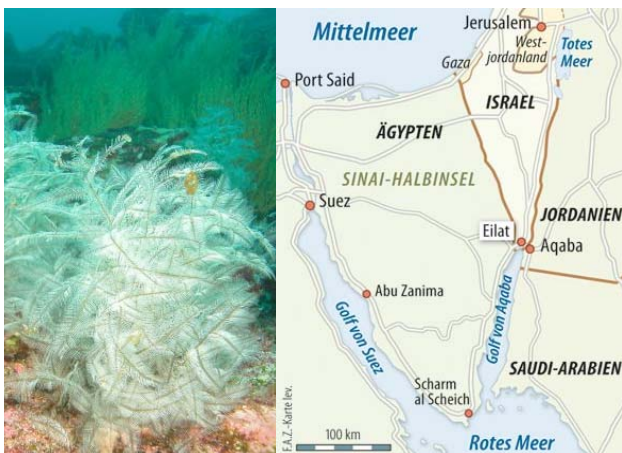
Die Isolierung, Strukturaufklärung und Ergebnisse erster biologischer Tests von (-)-Lytophilippin A (**1**) wurden zusammen mit denen von (-)-Lytophilippin B (**2**) und (-)-Lytophilippin C (**3**) im Jahre 2004 von Řezanka, Hanuš und Dembitsky publiziert (Abb. 3).⁴

Abb. 3 Lytophilippine A-C (**1-3**)⁴



Isoliert wurden die Lytophilippine aus dem Nesseltier *Lytocarpus philippinus*. Entsprechende Proben des marinen Organismus wurden im Roten Meer im Golf von Aqaba vor der Küste von Eilat aus einer Tiefe von 10 bis 15 m von Hand gesammelt (Abb. 4).

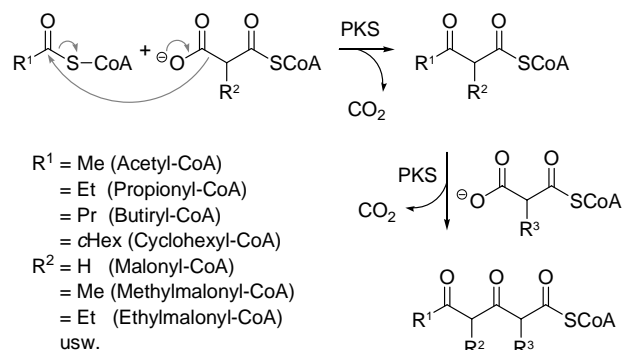
Abb. 4 *Lytocarpus philippinus* aus dem Roten Meer (Golf von Aqaba, Eilat, Israel)⁷



(-)-Lytophilippin A (**1**) ist ein Cl-enthaltendes Makrolacton mit einer ungewöhnlich hoch verzweigten Seitenkette. Vom biogenetischen Ursprung her ist es der Naturstoffklasse der Polyketide⁸ zuzuordnen. So lässt die Lytophilippin-Struktur zwischen C6–C15 und C24–C27 Polyacetat-Einheiten und zwischen C16–C23 eine Polypropionat-

Einheit erkennen. Zur Biosynthese von (-)-Lytophilippin A (**1**) wie auch (-)-Lytophilippin B (**2**) und (-)-Lytophilippin C (**3**) wurden meinem Wissen nach bislang keine Studien durchgeführt oder gar Vermutungen aufgestellt. Es ist schwierig, allein durch theoretische Überlegungen⁹ einen möglichen Biosyntheseweg für dieses hoch komplexe Molekül aufzustellen. Im Allgemeinen erfolgt die Polyketid-Biosynthese an multifunktionellen Enzymkomplexen, den Polyketid-Synthasen (PKS), durch sukzessive Verknüpfung einfacher Carbonsäure-Einheiten aus dem Intermediärstoffwechsel der Zellen. Das dafür von der Natur genutzte Konzept ist eine lineare Abfolge von Claisen-Kondensationen (Abb. 5). Die Aktivierung der zu verknüpfenden Carbonsäure-Einheiten erfolgt zum einen durch Carboxylierung¹⁰ (Nucleophil) und zum anderen durch die Bildung eines Aktivesters mit dem Coenzym A, ein CoA-Thioester (Elektrophil).

Abb. 5 Konzept der Polyketid-Biosynthese (CoA = Coenzym A, PKS = Polyketid-Synthase)



Gemeinhin wird die Polyketid-Biosynthese dem sogenannten Sekundärmetabolismus zugeordnet. Dieser wird im Gegensatz zum Primärmetabolismus nur in Ruhephasen oder unter limitierenden Umweltbedingungen aktiviert und ist von Lebewesen zu Lebewesen unterschiedlich.

Lytocarpus philippinus

Lytocarpus philippinus ist ein stechender Nesselfarn und zählt damit zu den aktiv giftigen Meerestieren. Aufgrund seiner Farn-ähnlichen Gestalt wird er oft als harmlose Pflanze verkannt (Abb. 6). Doch schon eine leichte Berührung verursacht juckende, brennende Striemen bis hin zu Blasen und Pusteln auf der menschlichen Haut.¹¹ Das Vorkommen von *Lytocarpus philippinus* beschränkt sich auf geschützte Meeresabschnitte entlang des Festlandes im

⁹ Gille, A. *Diplomarbeit 2007*.

¹⁰ Durch eine Carboxylase (Synthetase) wird unter ATP-Verbrauch CO₂ (als HCO₃⁻) addiert.

¹¹ Rifkin, J. F.; Fenner, P. J.; Williamson, J. A. H. *J. Wilderness Med.* **1993**, *4*, 252–260.

⁷ Bild links: www.starfish.ch; rechts: www.faz.net

⁸ Collie, J. N. *Proc. Chem. Soc.* **1907**, *23*, 230–231.

tropischen und subtropischen Pazifik, Indischen Ozean, Atlantik und dem Mittelmeer. Die Nesseltiere wachsen auf Steinschutt und Geröll, am Riff, in Höhlen und unter Überhängen.¹¹

Abb. 6 *Lytocarpus philippinus*¹²



Aufgrund der Farn-ähnlichen Gestalt wird *Lytocarpus philippinus* zwar oft als Pflanze verkannt, seine taxonomische Stellung findet sich jedoch im Reich der Tiere im Stamm der Nesseltiere (Cnidaria, Abb. 7).

Laut Kornprobst¹³ wurden etwa 20% der zwischen 1970 und 1999 publizierten marinen Naturstoffe aus Nesseltieren isoliert. Damit belegt der Stamm der Cnidaria Platz 2 hinter den Schwämmen (Porifera) und steht gleichzeitig noch vor den Rotalgen (Rhodophyta). Als Ursachen für deren chemische Diversität führt Kornprobst¹³ die Morphologie der Organismen sowie ökologische Faktoren auf. Bei den Nesseltieren wie auch den Schwämmen handelt es sich um sessile Wasserorganismen, denen es meist an mechanischen Abwehrsystemen fehlt. Neben dem chitin- bzw. silikat- oder kalkhaltigen Exoskelett sind sie auf-

Abb. 7 Taxonomische Stellung der Spezies *Lytocarpus philippinus*¹⁵

Domäne	Eukaryonten
Reich	Tiere, niedere Tiere
Unterreich	Vielzeller (Metazoa)
Abteilung	Gewebetiere (Eumetazoa)
Unterabteilung	Hohltiere (Coelenterata)
Stamm (Phylum)	Nesseltiere (Cnidaria)
Klasse	Hydrozoen (Hydrozoa)
Ordnung	Hydroida
Familie	Plumulariidae
Gattung (Genus)	<i>Lytocarpus</i> (Allman, 1883)
Art (Spezies)	<i>Lytocarpus philippinus</i> (Kirschenpauer, 1872)

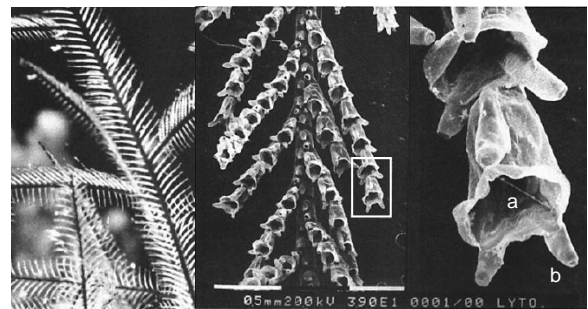
¹² Bild: www.guidopicchetti.it

¹³ Kornprobst, J.-M.; Al-Lihaibi, S. S. *J. KAU Mar. Sci.* **2001**, *12*, 115–124. siehe auch: Chakraborty, S.; Ghosh, U. *J. Pharmacy Res.* **2010**, *3*, 1293–1296.

grund ihrer Unbeweglichkeit somit auf chemische Waffen zur Abwehr von Feinden und Räubern angewiesen, zu denen auch verschiedene Mikroorganismen (siehe Epibiose¹⁴) zählen.

Im Grunde genommen sind die Nesseltiere der Spezies *Lytocarpus philippinus* Farn-ähnliche Kolonien aneinander gereihter Polypen (Zooide, 1–2 mm lang), die sich in schützende Chitin-Schalen im Exoskelett der Kolonie zurückziehen können (Abb. 8). Die einzelnen Polypen sind differenziert für verschiedene Funktionen. Es gibt sogenannte Gonozooide für die Fortpflanzung, Gastrozooide für die Nahrungsaufnahme und Dactylozooide für die Verteidigung (Abb. 8). Dabei wird ein Gastrozoid stets von drei Dactylozoiden umgeben. In den Epithelien der Polypen befinden sich die namensgebenden Merkmale – die Nesselzellen. Diese sind mit einem Nesselfaden und einem stark lähmenden Nervengift gefüllt. Über die chemische Zusammensetzung dieses Nervengifts wurde meinem Wissen nach allerdings noch nicht berichtet.

Abb. 8 Exoskelett einer Kolonie von *Lytocarpus philippinus*¹¹ mit Gastrozooide (a) und Dactylozooide (b)



Isolierung⁴

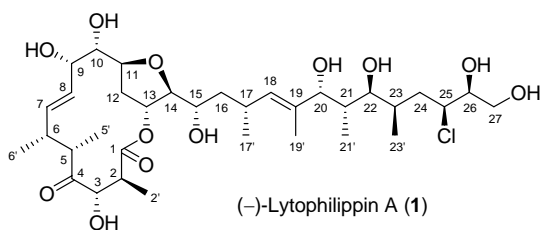
Die Nesseltierproben wurden am 31.06.2003 vor der Küste von Eilat (Israel) aus dem Golf von Aqaba (Abb. 4) von Felsen aus 10–15 m Tiefe von Hand entnommen. Der frische Hydroid wurde in EtOH bei -10 °C unter N₂-Atmosphäre aufbewahrt. Nach dem Auftauen der Proben erfolgte eine dreifache Extraktion mit Butanol. Das Extrakt wurde anschließend durch Säulenchromatographie gereinigt (Sephadex LH-20, CHCl₃, MeOH 7/3). Die Trennung der drei Makrolactone erfolgte durch RP-HPLC (Discovery C18 (Supelco), Partikelgröße 5 µm, 21.2x250 mm; Acetonitril/H₂O, linearer Gradient über 25 min: 80/20 zu 99/1; Fluss: 9.9 ml/min; UV-Detektion: 208 nm). Die von den Autoren beschriebene Ausbeute beträgt 28.9 mg für Lytophilippin A (1), 4.1 mg für Lytophilippin B (2) und 3.5 mg für Lytophilippin C (3).

¹⁴ Organismenwachstum (z. B. Bakterien) auf anderen Lebewesen

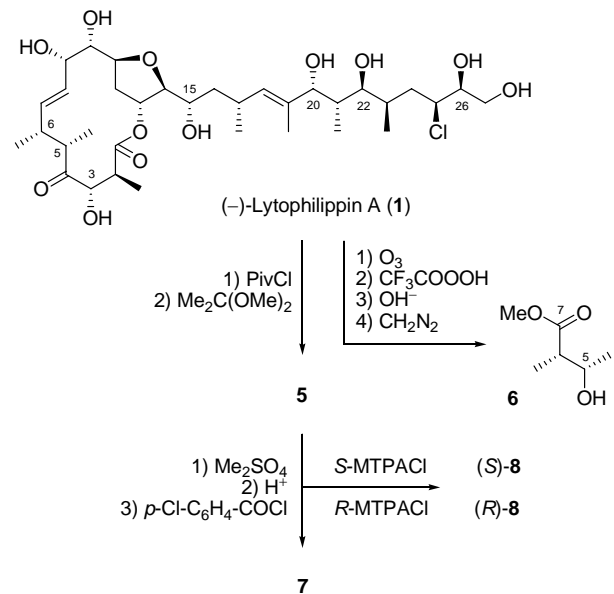
¹⁵ Integrated Taxonomic Information System: www.itis.gov/

Strukturaufklärung⁴

Die Summenformel von Lytophilippin A (**1**) $C_{34}H_{57}^{35}ClO_{12}$ wurde mittels HRFABMS bestimmt. Aus den Daten von IR- und NMR-Experimenten konnten die sieben Hydroxymethin-Gruppen (IR 3490 cm^{-1} , breit), die Oxymethylen-Gruppe, das gesättigte Lacton (δ_C 174.5; IR 1735 cm^{-1}) sowie die di- und trisubstituierte Doppelbindung der Lytophilippin-Struktur identifiziert werden. Ferner schlussfolgerten die Autoren⁴ aus den Daten von 1H und ^{13}C NMR-Messungen, dass Lytophilippin A (**1**) insgesamt ein Keton, 20 Methin-Gruppen (von denen drei den beiden Doppelbindungen zuzuordnen sind), vier Methylen-Gruppen und sieben Methyl-Gruppen (von denen eine an einer der beiden Doppelbindungen gebunden ist) enthält. Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [1H , 1H]-COSY, 2D [1H , ^{13}C]-HSQC und 2D [1H , ^{13}C]-HMBC Experimente (Abb. 9).

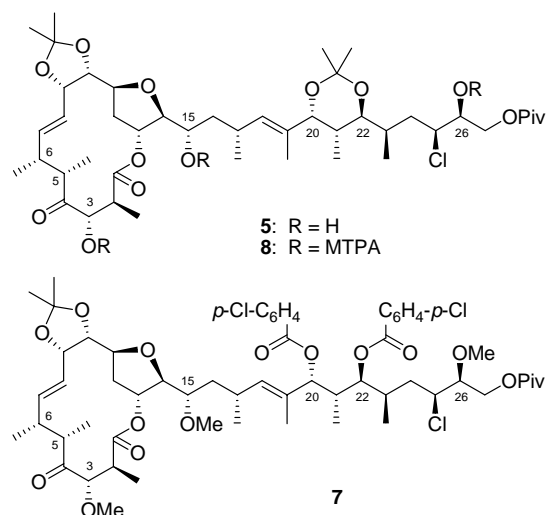
Abb. 9 Nummerierung von (–)-Lytophilippin A (**1**)

Aus den entsprechenden COSY-Kreuzpeaks ergaben sich die drei Protonen-Netzwerke von H₃-2' über H-2 zu H-3, von H-5 zu H₃-17' und von H-20 zu H₂-27. Außerdem konnten die acht Hydroxyl-Protonen ihren Methin- bzw. Methylen-Gruppen zugeordnet werden. Heteronukleare long-range Korrelationen zwischen H-2 (δ_H 2.53) und C-1 (δ_C 174.5), H₃-2' (δ_H 1.31) und C-1, H-13 (δ_H 5.10) und C-1 sowie zwischen H-2 und C-3 (δ_C 84.0) lieferten den Hinweis für die Existenz des 14-gliedrigen Lactons. Anhand der HMBC-Korrelationen ausgehend von C-4 (δ_C 211.3) zu den Protonen H-2, H-3 und H-5 konnte außerdem die Position des Keto-C-Atoms C-4 zwischen C-3 und C-5 bestimmt werden. Die Position des Cl-Substituenten ergab sich aus dem Vergleich der chemischen Verschiebungen der einzelnen Methin-C-Atome. Dabei zeigte C-25 (δ_C 53.0) eine signifikante Abweichung von den Oxymethin-Gruppen (δ_C 70–80) wie auch von den Methylmethin-Gruppen (δ_C 30–40). Aufgrund der beobachteten NOESY-Kreuzpeaks zwischen H-17/H₃-19' sowie H-18/H-20 wurde der trisubstituierten Doppelbindung $\Delta^{18,19}$ die *E*-Konfiguration zugeordnet. Die Geometrie der disubstituierten Doppelbindung $\Delta^{7,8}$ ergab sich für die Autoren⁴ aus der 1H - 1H -Kopplungskonstante zwischen H-7 und H-8 (3J = 15.2 Hz). Damit stand das Gerüst der Lytophilippin-Struktur.

Abb. 10 Reaktionsschema zur Bildung verschiedener Derivate von (–)-Lytophilippin A (**1**) im Zuge der Konfigurationsanalyse

Die relative Konfiguration von Lytophilippin A (**1**) wurde durch die Kombination von chemischen Modifikationen und spektroskopischen Experimenten aufgeklärt. Dazu wurde Lytophilippin A (**1**) zuerst mit Pivaloylchlorid und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan umgesetzt (Abb. 10). Dadurch konnten die primäre Hydroxyfunktion als Pivalylester und benachbarte Hydroxyfunktionen als *O*-Isopropylidenacetale geschützt werden (**5**, Abb. 11). Mit Hilfe der spektroskopischen Daten des 9,10:20,22-Di-*O*-isopropyliden-pivalylesters **5** aus 1H , ^{13}C sowie verschiedenen zweidimensionalen NMR-Experimenten erfolgte die Bestimmung der relativen Konfiguration von (–)-Lytophilippin A (**1**).

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration wurden

Abb. 11 Im Zuge der Konfigurationsanalyse synthetisierte Derivate von (–)-Lytophilippin A (**1**)

chemische Abbaureaktionen, die Mosher-Ester-Methode sowie CD-spektroskopische Untersuchungen eines Bis-*p*-chlorbenzoat-Derivats **7** eingesetzt (Abb. 10, Abb. 11).

Durch den chemischen Abbau von (–)-Lytophilippin A (**1**) über eine Folge aus Ozonolyse ($\Delta^{7,8}$, $\Delta^{18,19}$), Bayer–Villiger-Oxidation mit Trifluorperessigsäure (Keton C-4 zum Ester), Hydrolyse der Esterfunktionen (C-4/C-5, C-1/C-13) und Behandlung mit Diazomethan wurde der Methyl-ester **6** als C5–C7-Fragment von Lytophilippin A erhalten (Abb. 10). Der Drehwert-Vergleich mit der entsprechenden literaturbekannten Verbindung lieferte die absolute Konfiguration für C-5 und C-6: (5*S*, 6*S*). Das Bis-*p*-chlorbenzoat-Derivat **7** (Abb. 11) für die CD-spektroskopische Untersuchung wurde ausgehend vom 9,10:20,22-Di-*O*-isopropyliden-pivaloyl-ester **5** in zwei Stufen hergestellt (Abb. 10). Dazu wurden zunächst die noch freien Hydroxyfunktionen mit Dimethylsulfat verethert und anschließend das 6-gliedrige Acetonid hydrolysiert. Durch Umsetzung des erhaltenen 1,3-Diols mit *p*-Chlorbenzoylchlorid wurde das 20,22-Bis-*p*-chlorbenzoat **7** erhalten. Entsprechend den Ergebnissen aus der CD-Spektroskopie geben die Autoren⁴ für C-20 und C-22 folgende absolute Konfiguration an: (20*R*, 22*S*). Für die Mosher-Ester-Methode wurde das Diacetonid **5** mit *S*(+)-MTPACl (zu (*S*)-**8**, Abb. 10) und *R*(–)-MTPACl (zu (*R*)-**8**, Abb. 10) verestert (Abb. 11). Aus der Differenz der entsprechenden chemischen Verschiebungen $\Delta\delta = \delta((S)\text{-}8) - \delta((R)\text{-}8)$ der den Chiralitätszentren benachbarten Protonen konnte für C-3, C-15 und C-26 folgende absolute Konfiguration ermittelt werden: (3*S*, 15*S*, 26*S*). Insgesamt konnten so 7 der 17 Chiralitätszentren bestimmt werden. Die restlichen Chiralitätszentren wurden dann mit Hilfe der aufgeklärten relativen Konfiguration zugeordnet. Die Autoren postulieren folgende absolute Konfiguration für (–)-Lytophilippin A (**1**): (2*S*, 3*S*, 5*S*, 6*R*, 7*E*, 9*S*, 10*S*, 11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S*, 17*R*, 18*E*, 20*S*, 21*S*, 22*S*, 23*R*, 25*S*, 26*S*). Dabei sind die Chiralitätszentren fett hervorgehoben, deren absolute Konfiguration über die oben beschriebenen Methoden ermittelt werden konnte. Unsicherheiten bestehen allerdings bei den über die relative Konfiguration zugewiesenen Chiralitäten.

Biologische Aktivität⁴

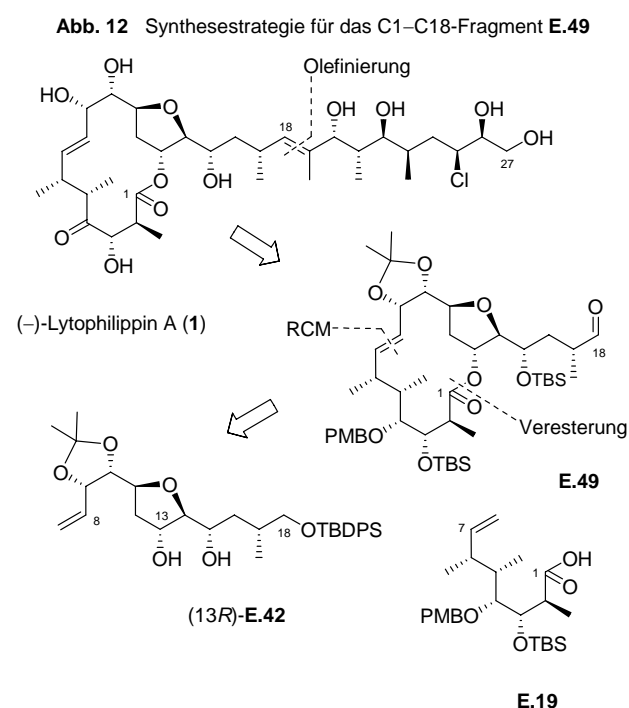
In den biologischen Tests⁴ zeigte Lytophilippin A (**1**) eine moderate Aktivität gegen die Mikroorganismen *Escherichia coli* (Darmbakterium), *Artemia salina* (Salzkrebschen) und *Agrobacterium tumefaciens* (Bodenbakterium). Inaktiv war es hingegen bei Gram-positiven Bakterien, wie *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* (gemeiner Heubazillus). Die nachgewiesene Aktivität gegenüber *Artemia salina* könnte darauf hindeuten, dass Lytophilippin A (**1**) bei der Abwehr von Fraßfeinden oder Konkurrenten im Lebensraum des Nesseltiers von Bedeutung ist. *Agrobacterium tumefaciens* ist ein Bodenbakterium, das in Pflanzen

zur Ausbildung pflanzlicher Tumore, sogenannten Wurzelhalsgallen, führt. Durch den Einsatz von Lytophilippin A (**1**) konnte das Tumorstadium auf mit *Agrobacterium tumefaciens* infizierten Kartoffelscheiben signifikant inhibiert werden. Die Autoren⁴ schlussfolgerten eine *in vivo* Antitumoraktivität für Lytophilippin A (**1**).

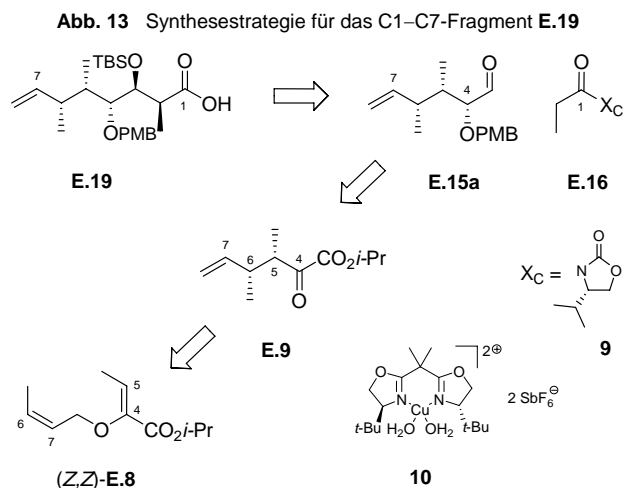
SYNTHESESTRATEGIE

Für die retrosynthetische Betrachtung von (–)-Lytophilippin A (**1**) können folgende drei Strukturmerkmale herangezogen werden (Abb. 12). Die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung zwischen C18/C19 bietet die Möglichkeit, die hoch verzweigte Seitenkette durch eine Olefinierungsreaktion an den Makrocyclus anzuknüpfen; über die ebenfalls (*E*)-konfigurierte Doppelbindung zwischen C7/C8 könnte der Makrocyclus durch eine Ringschlussmetathese (RCM) geschlossen werden; die Ester-Bindung zwischen C1/C13 könnte über eine Veresterung aufgebaut werden. Demnach lässt sich die hochkomplexe Struktur von (–)-Lytophilippin A (**1**) in drei nahezu gleichgroße Fragmente vergleichbarer molekularer Komplexität zerlegen, das C1–C7-, das C8–C18- und das C19–C27-Fragment. Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Synthese des Makrocyclus **E.49** aus den beiden Fragmenten C1–C7 (**E.19**) und C8–C18 ((13*R*)-**E.42**), der dann im Zuge der Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**) über eine Olefinierungsreaktion mit der hoch verzweigten Seitenkette C19–C27 verknüpft werden soll.

Die retrosynthetisch interessanten Strukturmerkmale des C1–C7-Fragments **E.19** sind die beiden benachbarten Me-



thyl-Gruppen an den Chiralitätszentren C5 und C6 sowie die Aldol-Einheit (β -Hydroxycarbonyl-) zwischen C1 und C3 (Abb. 13). Letztere sollte dabei mit Hilfe des Evans-Auxiliars **9** enantioselektiv aufgebaut werden können.¹⁶ Die Chiralitätszentren an C5 und C6 sollten nach der in unserem Arbeitskreis¹⁷ etablierten katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung^{18,19} des Allylvinylethers (*Z,Z*)-**E.8**²⁰ in Anwesenheit der chiralen Lewis-Säure [Cu(*S,S*)-*t*-Bu-box](H₂O)₂(SbF₆)₂ (**10**)²¹ enantio- und diastereoselektiv generiert werden können (Abb. 13).

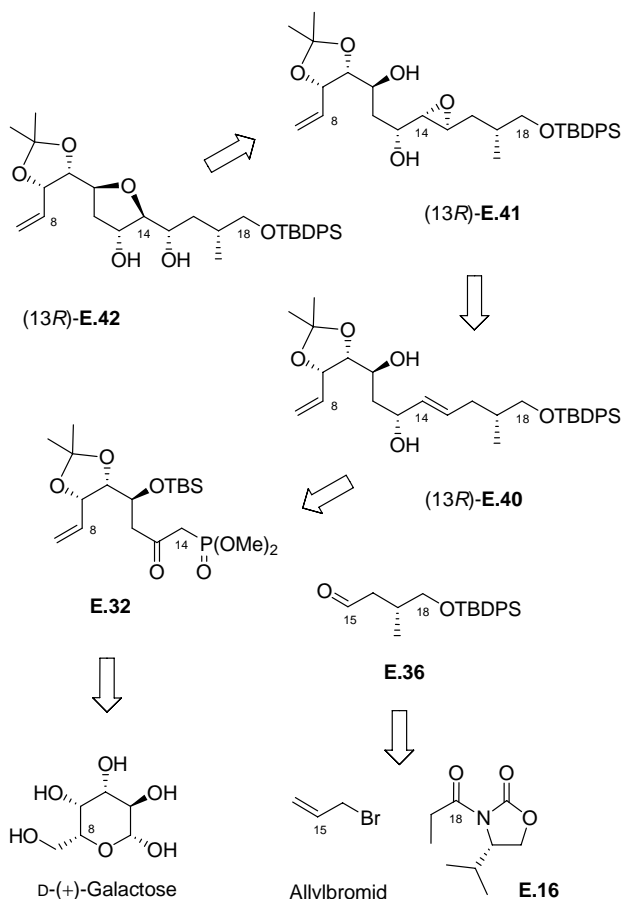


Im Hinblick auf die Zielstruktur **1** sollte die Konfiguration des Chiralitätszentrums an C4 nicht relevant sein. Versuche im Rahmen der Diplomarbeit,⁹ die α -Ketofunktion von **E.9** als einfaches Acetal zu schützen, waren jedoch nicht erfolgreich. Der entsprechende α -Ketoaldehyd von **E.9** war synthetisch ebenfalls nicht zugänglich.⁹ Die Konsequenz des alternativen Synthesewegs über den geschützten α -Hydroxyaldehyd (*4R/4S*)-**E.15** für die Evans-Aldoladdition¹⁶ ist die Kombination eines chiralen Substrates mit einem chiralen Reagenz (**E.16**). Daraus ergab sich die Problematik der doppelten Diastereoselektivität. In Abb. 13 dargestellt ist der (*4R*)-Aldehyd **E.15a** der matched-Situation, mit dem das Aldoladdukt in hoher

Diastereoselektivität und in guten Ausbeuten erhalten werden konnte.

Das zentrale Strukturelement des C8–C18-Fragments (*13R*)-**E.42** ist der 2,5-*cis*-disubstituierte Tetrahydrofuranring. In der Literatur werden zahlreiche Methoden zur diastereoselektiven Synthese von 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen beschrieben.²² Dabei erschien die Reaktionsfolge bestehend aus Epoxidierung und anschließender 5-*exo*-tet-Cyclisierung am sinnvollsten.²³ Demgemäß sollte die Tetrahydrofuraneinheit über eine S_Ni-Ringöffnung des entsprechend konfigurierten γ -Hydroxyepoxids (*13R*)-**E.41** diastereoselektiv aufgebaut werden können (Abb. 14). Voraussetzung hierfür sollte die diastereoselektive Synthese des Epoxids sein. Versuche zur Epoxidierung-Cyclisierung-Reaktionsfolge haben jedoch gezeigt, dass die *cis/trans*-Isomere des 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranfragments problemlos voneinander getrennt werden können. Folglich sollte das Tetrahydrofuran ungeachtet der Diastereoselektivität der Epoxidierung dia-

Abb. 14 Synthesestrategie für das C8–C18-Fragment (*13R*)-**E.42**



¹⁶ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

¹⁷ a) Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703. b) Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1281–1294. Für Anwendungen in der Naturstoffsynthese, siehe: c) Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705–5708. d) Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.

¹⁸ Gosteli, J. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

¹⁹ Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U.; Eds. *The Claisen Rearrangement*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**.

²⁰ Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

²¹ Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Matt, v. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559–7573.

²² a) Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754. b) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261–290. c) Jalce, G.; Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2537–2581.

²³ Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2741–2744.

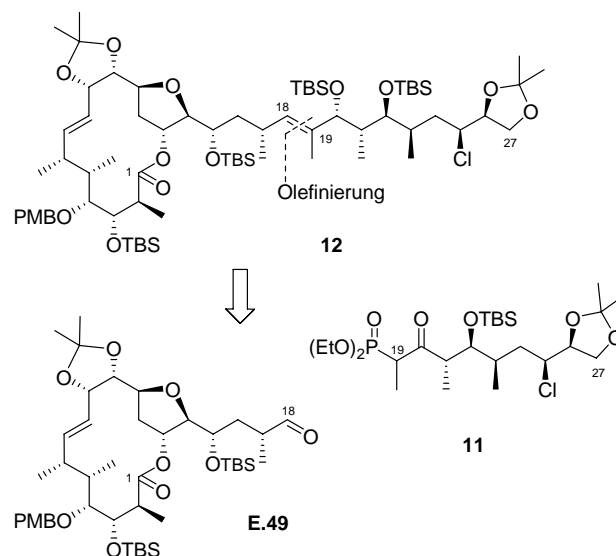
stereomerenrein zugänglich sein. Das Syntheton der Epoxidierung, eine Doppelbindung zwischen C14/C15, bietet den nächsten retrosynthetischen Ansatzpunkt für eine möglichst konvergente Syntheseroute. So lässt sich das C8–C18-Fragment **E.40** über eine (*E*)-selektive Horner–Wadsworth–Emmons-(HWE)-Olefinierung²⁴ in die zwei kleineren Fragmente C8–C14 (**E.32**) und C15–C18 (**E.36**) zerlegen (Abb. 14). Letzteres sollte über eine asymmetrische Evans-Alkylierung²⁵ mit Allylbromid enantioselectiv synthetisiert werden können. Die Polyol-Struktureinheit von **E.32** kann in den Monosacchariden L-(–)-Arabinose und D-(+)-Galactose (in Abb. 14 als β -D-Galactopyranose dargestellt), wieder gefunden werden. Erste Versuche, L-(–)-Arabinose als ex-chiral-pool (ECP) Synthesebaustein zu nutzen, scheiterten an der Pyranose-Ringöffnung. D-(+)-Galactose hingegen, auch bekannt unter dem Namen Schleimzucker, konnte nach literaturbekannter Vorschrift in einer Vitamin B₁₂-katalysierten Zink-vermittelten Fragmentierung in das entsprechende Alkenol überführt werden.²⁶

Die Voraussetzung dafür, dass die oben beschriebenen Fragmente C1–C7 (**E.19**) und C8–C18 ((13*R*)-**E.42**) zum Makrocyclus **E.49** zusammengefügt werden können (Abb. 12), war die Differenzierung der sekundären Hydroxyfunktionen an C13 und C15. In Testversuchen mit Isobuttersäure und TBSOTf konnte für das Diol (13*R*)-**E.42** ein intrinsischer Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden Hydroxyfunktionen festgestellt werden. Dabei zeigte sich, dass die C13-Hydroxyfunktion deutlich reaktiver ist und selektiv mit dem C1–C7-Fragment (**E.19**) verestert werden kann. Bei dem entsprechenden Konfigurationsisomer (13*S*)-**E.42** blieb der beobachtete Reaktivitätsunterschied hingegen aus. Folglich muss die Synthesestrategie unweigerlich über das (13*R*)-konfigurierte Diol führen. Der sich der Veresterung anschließende Ringschluss zum 14-gliedrigen Makrolacton sollte nach dem heutigen Stand der Forschung über die Grubbs-Ringschlussmetathese umzusetzen sein.²⁷ Im Rahmen der Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**) soll der erhaltene Makrocyclus **E.49** dann über eine Olefinierungsreaktion an die C19–C27-Seitenkette **11** angeknüpft werden (Abb. 15).

Die Schutzgruppenstrategie für die geplante Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**) sollte aus Abb. 15 hervorgehen. Da der letzte Syntheseschritt vor der vollständigen

Entschützung von **12** zum Zielmolekül **1** die Oxidation der C4-Hydroxyfunktion zum Keton sein sollte, wurde an dieser Position PMB (*para*-Methoxybenzyl) gewählt. Diese Schutzgruppe gilt als besonders stabil und sollte somit alle Synthesestufen unbeschadet überstehen und erst am Ende selektiv abgespalten werden können. Die Acetonid-Schutzgruppe an **E.49** ergibt sich aus der Schutzgruppentechnik der Zuckerchemie (Abb. 14). Die Wahl fiel außerdem auf die Silylschutzgruppe TBS (*tert*-Butyldimethylsilyl), da diese im Allgemeinen einfach einzuführen, relativ stabil und dennoch gut und selektiv absaltbar ist. Am Ende der Totalsynthese sollte diese dann unter sauren Bedingungen zusammen mit den Acetonid-Schutzgruppen oder unter der Einwirkung von Fluorid-Ionen abgespalten werden können. Im Zuge der Synthese des Makrolactons **E.49** wurde überdies an C18 die Silylschutzgruppe TBDPS (*tert*-Butyldiphenylsilyl) angebracht (Abb. 14). Trotz der in der Literatur zahlreich beschriebenen Beispiele zur selektiven Abspaltung einer primären TBDPS-Schutzgruppe unter Erhalt der sekundären TBS-Schutzgruppe(n) bereitete dieser Syntheseschritt anfangs große Probleme. Mit einem hohen Überschuss an NH₄F (100 eq) gelang dann letztendlich in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropanol (HFIP) die selektive Abspaltung der TBDPS-Gruppe. Somit konnte das synthetisierte Makrolacton in den für die Olefinierungsreaktion benötigten Aldehyd **E.49** überführt werden.

Abb. 15 Synthesepfad zum Abschluss der Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**)



²⁴ a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.

b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505. c) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738. d) Wadsworth, D. H.; Schupp, I. O. E.; Sous, E. J.; Ford, J. J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 680–685.

²⁵ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

²⁶ a) Scheffold, R.; Amble, E. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 643–644.

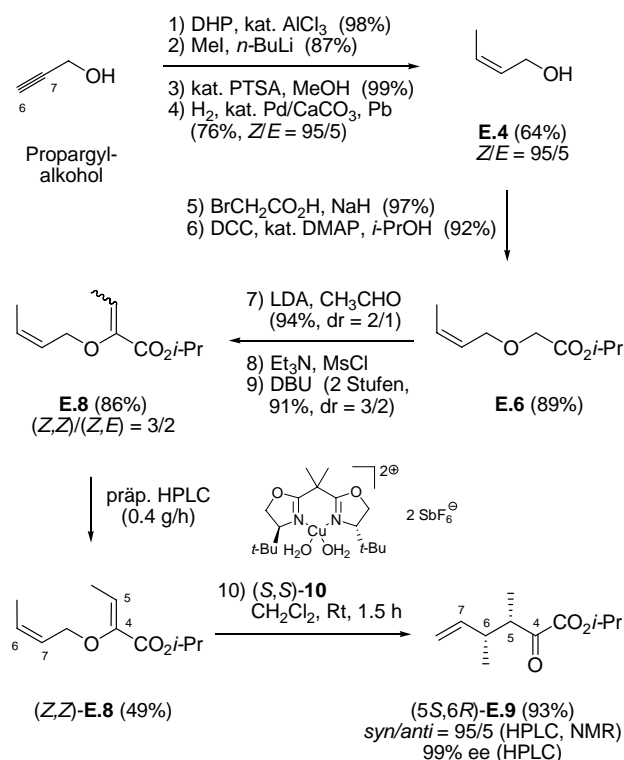
b) Jäger, V. *Synthesis* **2000**, *7*, 1027–1033.

²⁷ R. H. Grubbs (Ed.), *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH, New York **2003**.

C1–C7-FRAGMENT (E.19)

Die Synthese des C1–C7-Fragments **E.19** beginnt mit der Herstellung des Allylvinylothers (*Z,Z*)-**E.8**²⁰ für die katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung,^{17–19} dem ersten stereoselektiven Syntheseschritt zum Aufbau der Chiralitätszentren an C5 und C6 (Abb. 16).

Abb. 16 Synthese des C1–C7-Fragments **E.19** (Teil 1)



Der in (*Z,Z*)-**E.8** enthaltene Allylalkohol (*Z*)-2-Buten-1-ol (**E.4**)²⁸ wurde über vier Stufen aus kommerziell erhältlichem Propargylalkohol hergestellt (Abb. 16). Nach Einführung einer THP-Schutzgruppe mit katalytischen Mengen AlCl_3 ²⁹ wurde der Propargylether mit *n*-BuLi und Iodmethan methyliert.³⁰ Der Schutzgruppenabspaltung mit katalytischen Mengen PTSA·H₂O³¹ folgte die (*Z*)-selektive Hydrierung des entschützten Alkinols im H₂-Gasstrom in Anwesenheit von Lindlar-Katalysator.³² Es hat sich gezeigt, dass die selektive Hydrierung eine sehr em-

pfindliche und somit schwer reproduzierbare Synthesestufe ist. Folgende Punkte müssen, auch wenn nicht in jedem Fall wissenschaftlich begründbar, unbedingt eingehalten werden. Die maximale Ansatzgröße für eine angemessene Reaktionsdauer liegt bei etwa 3 g Butinol **E.3**. Der Lindlar-Katalysator sollte von der Firma Fluka bezogen werden. Um eine Überhydrierung wie auch die Verringerung der Selektivität der Hydrierung vermeiden zu können, muss in regelmäßigen Abständen eine Reaktionskontrolle (GC-Messung)³³ erfolgen. Ausgehend von kommerziell erhältlichem Propargylalkohol wurde der Allylalkohol **E.4** mit einer Gesamtausbeute von 64% und einem (*Z/E*)-Verhältnis von 95/5 erhalten.

(*Z*)-2-Buten-1-ol (**E.4**) wurde im nächsten Syntheseschritt mit Bromessigsäure verethert.³⁴ Die erhaltene Säure **E.5** konnte ohne weitere Aufreinigung mit Isopropanol verestert werden.³⁵ Gemäß der in unserem Arbeitskreis etablierten Aldolkondensationsstrategie wurde anschließend der Vinylhenkel an den Allyloxy-substituierten Essigsäureester **E.6** angeknüpft.³⁶ Dies erfolgte im ersten Schritt über eine Aldoladdition von Acetaldehyd. Durch Mesylierung und nachfolgende Eliminierung mit DBU wurde der gewonnene β -Hydroxyester in den Allylvinylother **E.8** überführt. Der Allylvinylother **E.8** wurde mit einer Gesamtausbeute von 76% über insgesamt 5 Stufen als Diastereomerenmischung (*Z,Z*)/(*Z,E*) = 3/2 erhalten. Dabei zeigt die experimentell ermittelte Diastereoselektivität der Eliminierung eine leichte Abweichung von der der Aldoladdition (Abb. 16). Dies könnte auf eine DBU-vermittelte Equilibrierung zwischen den beiden Doppelbindungsisomeren **E.8** hin zum thermodynamisch stabileren Isomer zurückgeführt werden.³⁶ Computerchemische Berechnungen mit Gaussian03 auf dem theoretischen Niveau B3LYP/6-31G* zeigen, dass der (*Z,Z*)-Allylvinylother **E.8** um 2.75 kcal/mol stabiler ist als (*Z,E*)-**E.8**.³⁷ Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit dem experimentell erhaltenen Diastereomerenverhältnis von (*Z,Z*)/(*Z,E*) = 3/2. Die Trennung der Doppelbindungsisomere erfolgte durch präparative HPLC.³⁸

²⁸ Hiskey, C. F.; Slates, H. L.; Wendler, N. L. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 429–433.

²⁹ Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1143–1146.

³⁰ a) Roth, W. R.; Kowalczyk, U.; Maier, G.; Reisenauer, H. P.; Sustmann, R.; Müller, W. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1330–1331.
b) Semmelhack, M. F.; Campagna, S. R.; Federle, M. J.; Bassler, B. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 569–572.

³¹ Luo, F. T.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4762–4766.

³² Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.

³³ R_t (Butinol) = 2.8 ± 0.2 min, R_t ((*Z*)-Butenol) = 2.2 ± 0.1 min, R_t ((*E*)-Butenol) = 2.0 ± 0.1 min. System: GC 8000^{Top} von CE Instruments, Säule: CP-SIL-5 CB low bleed (30 m, 0.32 mm ID, DFO, 25 μ m), Trägergas: He (80 kPa), FID-Detektion.

³⁴ a) Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 69–72. b) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143–2153.

³⁵ a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.

b) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475–4478.
c) Hassner, A.; Krepski, L. R.; Alexanian, V. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069–2076.

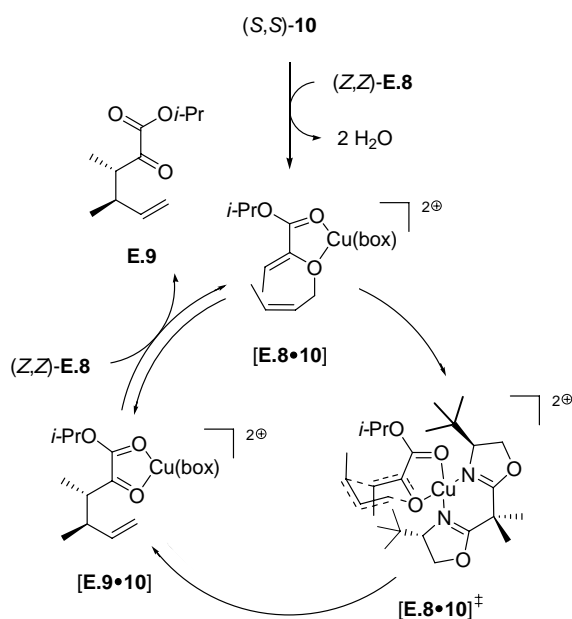
³⁶ Hiersemann, M. *Synthesis* **2000**, 1279–1290.

³⁷ Rehbein, J.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4336–4342.

³⁸ Nucleosil 50–5, 32×237 mm ID, Heptan/Ethylacetat 99/1, Fluss 40 ml/min, r_t (*Z,Z*) = 11.2 min, r_t (*Z,E*) = 12.6 min, Trennleistung 0.4 g/h.

Allylvinylother (*Z,Z*)-**E.8**²⁰ wurde unter den Bedingungen der katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung^{17–19} in Anwesenheit der chiralen Lewis-Säure [Cu{(S,S)-*t*-Bu-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂ (**10**)²¹ zum (5*S*,6*R*)- α -Ketoester **E.9** umgesetzt. Die Leistungsfähigkeit dieser experimentell einfachen und robusten Methode zeigt sich in der katalysierten Umsetzung von bis zu 6.1 g Allylvinylother (*Z,Z*)-**E.8** in nur 1.5 h mit lediglich 5 mol% (*S,S*)-**10** ohne jeglichen Verlust an Chemo- und Stereoselektivität. Demgegenüber steht die unkatalysierte Umlagerung bei 80 °C von gerademal 0.02 g in 25 h.⁹ Sowohl die asymmetrische Induktion als auch die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch den Katalysator **10** ergeben sich aus der sesselförmigen Übergangszustandsstruktur [**E.8**•**10**][‡] (Abb. 17). So kommt es im pericyclischen Übergangszustand [**E.8**•**10**][‡] infolge der verfügbaren delokalisierten Elektronendichte zu einer vergleichsweise stärkeren Bindung des Lewis-sauren Cu-Komplexes **10** als im Grundzustand [**E.8**•**10**]. Durch diese spezifische Stabilisierung des Übergangszustandes gegenüber dem Substrat verringert sich die Aktivierungsenergie und die Reaktion wird letztendlich beschleunigt. Die asymmetrische Induktion durch den chiralen Katalysator **10** kann anhand des in Abb. 17 dargestellten stereochemischen Modells³⁹ der Übergangszustandsstruktur [**E.8**•**10**][‡] erläutert werden. Aufgrund der sterischen Wechselwirkungen zwischen der Allyleinheit des Allylvinylothers (*Z,Z*)-**E.8** und der *t*-Bu-Gruppe von **10** ist die Koordination des (*S*)-Elektronenpaares des Ethersauerstoffatoms an das Kupfer-Ion begünstigt. Demnach sollte im Übergangszustand bevorzugt

Abb. 17 Vereinfachter Katalysezyklus³⁹ der (*S,S*)-**10**-katalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung von (*Z,Z*)-**E.8**

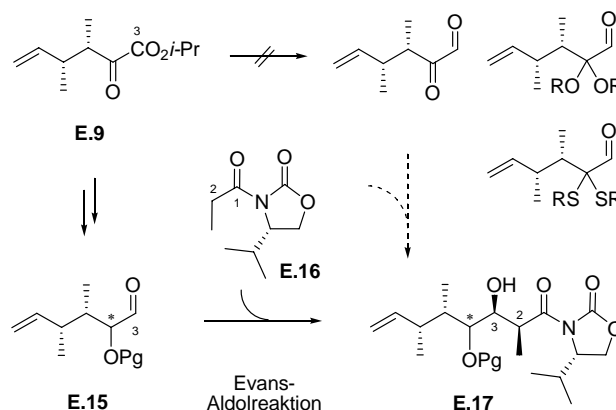


³⁹ vereinfachte Darstellung des Katalysators in quadratisch-planarer Geometrie ohne die SbF₆⁻ Gegenionen.

der (*Re*)-Angriff des Allylhenkels auf die (*Z*)-konfigurierte Vinyleinheit erfolgen. Der stereodifferenzierende Schritt bestünde folglich bereits in der Bindung des Substrats (*Z,Z*)-**E.8** an den Katalysator **10**, sodass bei der Umlagerung nur einer der beiden möglichen diastereomorphen Übergangszustände durchlaufen und enantiomerenreines Umlagerungsprodukt **E.9**⁴⁰ erhalten wird.

Die nächste stereodifferenzierende C/C-Verknüpfung zwischen C2/C3 sollte über eine Evans-Aldolreaktion¹⁶ erfolgen (Abb. 18). Da C3 in **E.9** bereits als Ester-Funktion vorliegt, hätten theoretisch nur wenige Stufen bis zu dem für die Aldolreaktion benötigten Aldehyd gefehlt. Dem im Weg stand jedoch die α -Ketofunktion an C4. Versuche im Rahmen der Diplomarbeit,⁹ die α -Ketofunktion von **E.9** als einfaches Acetal zu schützen, waren nicht erfolgreich. Der entsprechende α -Ketoaldehyd von **E.9** war synthetisch ebenfalls nicht zugänglich.⁹ Demnach musste die α -Ketofunktion erst zum Alkohol reduziert und anschließend mit einer geeigneten Schutzgruppe (Pg) versehen werden, bevor die Ester-Funktion zum Aldehyd **E.15** reduziert werden konnte.

Abb. 18 Problematik der stereodifferenzierenden C2/C3-Verknüpfung

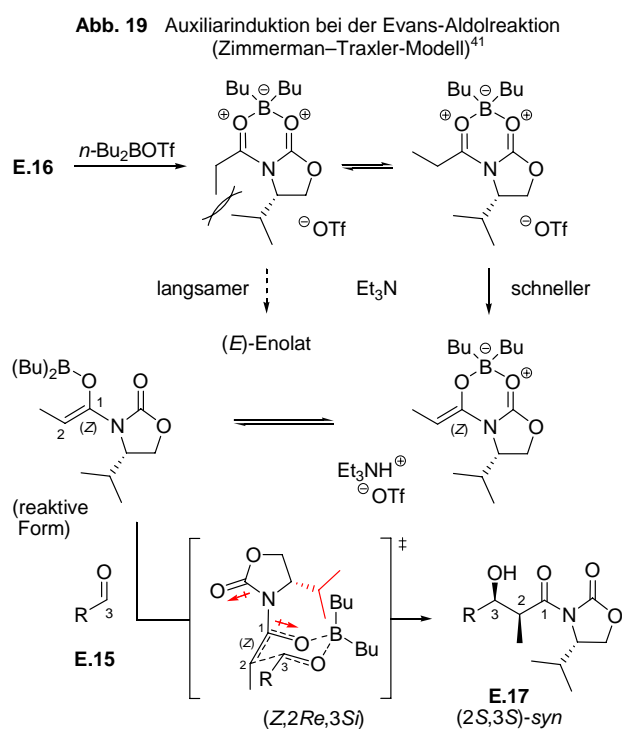


Die Konsequenz dieses alternativen Synthesewegs, der über einen α -chiralen Aldehyd **E.15** führt, ist die Kombination eines chiralen Substrates (**E.15**) mit einem chiralen Reagenz (**E.16**) auf der Stufe der Evans-Aldoladdition. Daraus ergab sich die Problematik der doppelten Diastereoselektivität. Es stellte sich also die Frage, welche Konfiguration der α -chirale Aldehyd **E.15** besitzen muss, damit im Sinne der doppelten Diastereoselektivität eine matched Situation vorliegt.

Entsprechend der Konfiguration der Chiralitätszentren an C2 und C3 im Zielmolekül **1** wurde der allgemein akzeptierten Modellvorstellung nach Zimmerman und Traxler

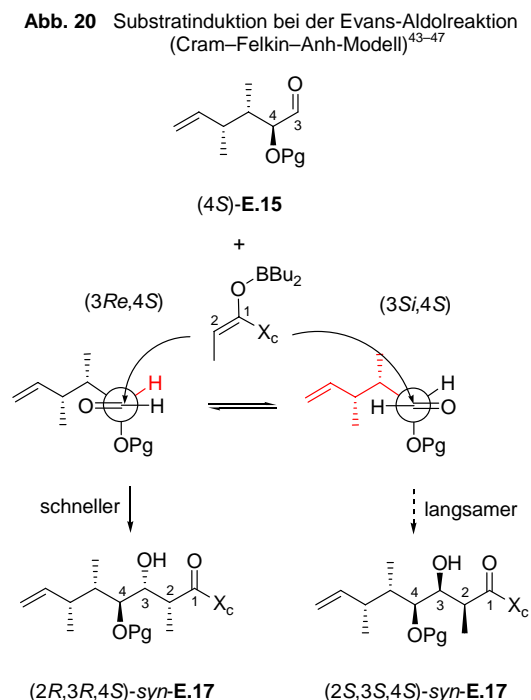
⁴⁰ Die Bildung von *anti*-**E.9** lässt sich darauf zurückführen, dass (*E,Z*)-**E.8** im Gegensatz zu (*Z,E*)-**E.8** chromatographisch nicht von **E.8** abgetrennt werden kann. Die (*E*)-konfigurierte Allyleinheit (*E*)-**E.4** entsteht im Zuge der Lindlar-Hydrierung.

(ZT-Modell)⁴¹ für die Auxiliarinduktion folgend das (4S)-Isopropyl-oxazolidinon **E.16** in der Evans-Aldoladdition eingesetzt.⁴² Dem ZT-Modell gemäß gibt es insgesamt acht mögliche Übergangszustände für die Evans-Aldoladdition, von denen vier zum *anti*-Aldolprodukt führen. Diese sind jedoch aufgrund von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen der Kohlenstoffkette R des Aldehyds **E.15** und dem Auxiliar ungünstig (R in axialer Position). Von den vier Übergangszuständen, die zum *syn*-Aldolprodukt führen, ist der Modellvorstellung zufolge derjenige Übergangszustand begünstigt, in dem die Dipole des Enolat-Sauerstoffatoms und der Carbonylgruppe entgegengesetzt ausgerichtet und die sterischen Wechselwirkungen (*i*-Pr) minimal sind. Demnach besitzt der (Z, 2*R*, 3*Si*)-Übergangszustand die niedrigste Aktivierungsbarriere, sodass bevorzugt der (2*S*,3*S*)-*syn*-Alkohol **E.17** gebildet wird (Abb. 19).



Für die Betrachtung der 1,2-asymmetrischen Substratinduktion kann das Cram⁴³-Felkin-Anh⁴⁴-Modell (CFA)

herangezogen werden (Abb. 20). Demnach erfolgt der nucleophile Angriff des Borenolats in der Newman-Projektion des betreffenden Aldehyds im Bürgi-Dunitz-Winkel⁴⁶ (103° zu C=O) über das H-Atom.⁴⁷ Von Seiten des Substrates sollte im Falle von (4*S*)-**E.15** daher der (3*Re*)-Angriff und bei (4*R*)-**E.15** der (3*Si*)-Angriff bevorzugt sein. Folglich sind bei Aldehyd (4*S*)-**E.15** Substrat- und Auxiliarinduktion entgegengesetzt (Abb. 20), was im Sinne der doppelten Diastereoselektivität einer mismatched Situation entspricht. Hier stellt sich jetzt die Frage, welche der beiden Induktionen dominiert, ob der gewünschte (3*S*)-Alkohol **E.17** oder der (3*R*)-Alkohol gebildet wird. Im Fall von Aldehyd (4*R*)-**E.15** liegt eine matched Situation vor; die Induktion des Auxiliars und des Substrats ist gleich. Somit sollte der gewünschte (3*S*)-Alkohol **E.17** gebildet werden.



Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde sowohl der Aldehyd der matched (4*R*)-**E.15** als auch der mismatched Situation (4*S*)-**E.15** untersucht. Die Synthese dieser Aldehyde soll nun im Folgenden erläutert werden.

Der erste Schritt der Aldehyd-Synthese ist die diastereoselektive Reduktion der α -Ketofunktion des Umlagerungsproduktes **E.9**. Aufbauend auf die Erfahrungen in unserem Arbeitskreis^{17a,d} wurden zunächst Untersuchungen

⁴¹ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

⁴² a) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press **2005**, S. 162. b) Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin **2003**, *2*, 556–560.

⁴³ a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835. b) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748–2755.

⁴⁴ Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199–2204.

⁴⁵ a) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dau, M.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146–6147. b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron*

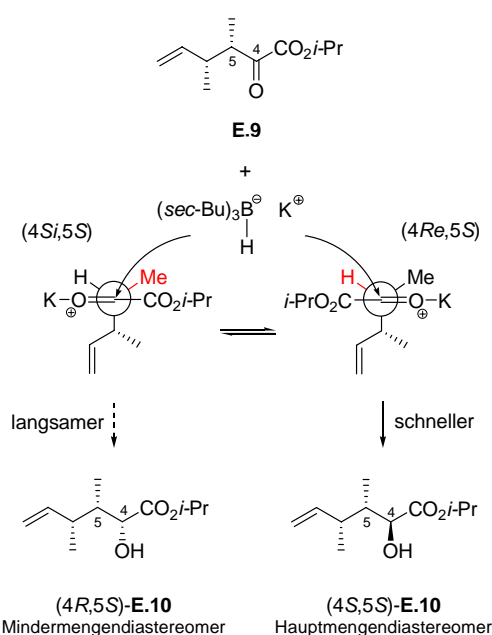
Lett. **1976**, *3*, 155–158. c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 146–162.

⁴⁶ a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067. b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.

⁴⁷ Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin **2003**, *2*, 410–419.

mit dem sterisch anspruchsvollen achiralen Reagenz K-Selectride $K[(\text{sec-Bu})_3\text{BH}]$ durchgeführt.⁴⁸ Der Cram-Felkin-Anh Modellvorstellung⁴³⁻⁴⁵ entsprechend wurde dabei bevorzugt der (4S)-konfigurierte Alkohol **E.10** erhalten (Abb. 21). Jedoch betrug die maximal mögliche Ansatzgröße bei einer Diastereoselektivität von $dr = 85/15$ lediglich 1 g. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass die Substratinduktion durch die doch eher kleine Methylgruppe nicht stark genug ist. Auch andere sterisch anspruchsvolle achirale Reagenzien, wie L-Selectride,⁴⁹ KEt_3BH ⁴⁸ und $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ ⁵⁰ (Lithium-*tert*-butoxyaluminiumhydrid, LTBA), lieferten keine besseren Diastereoselektivitäten (Tab. 1).

Abb. 21 Substratinduktion bei der K-Selectride-Reduktion (Cram-Felkin-Anh-Modell)⁴³⁻⁴⁷



Tab. 1 Erste Versuche zur diastereoselektiven Reduktion von **E.9** (Ansatzgröße: 0.1 g, ^a 1.0 g)

	Reagenz	Lösm.	T, t	[%]	dr
1	K-Selectride	THF	-100 °C, 10 min	78%	89:11
2 ^a	K-Selectride	THF	-100 °C, 10 min	83%	85:15
3	L-Selectride	THF	-100 °C, 10 min	85%	84:16
4	KEt_3BH	THF	-80 °C, 45 min	70%	83:17
5	$\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$	Et_2O	-80 °C, 30 min	67%	80:20

Eine weitere diastereoselektive Methode bot die Reduktion mittels CBS-Katalyse (Corey-Bakshi-Shibata).⁵¹ Hier-

⁴⁸ Brown, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4100–4102.

⁴⁹ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159–7161.

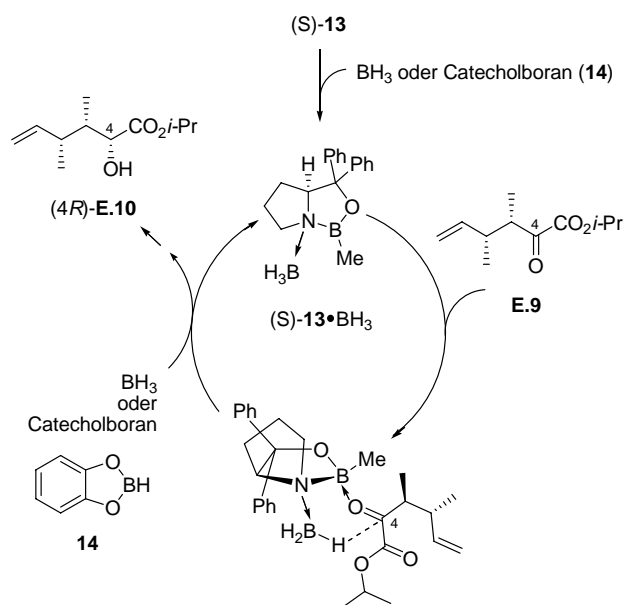
⁵⁰ Brown, H. C.; Mc Farlin, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 252. (erste synthetische Anwendung: Wheeler, O. H.; Mateos, J. L. *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 1431–1435.)

⁵¹ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926. c) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.

bei handelt es sich um einen chiralen Katalysator, dessen Konfigurationsisomere (S)-**13** und (R)-**13** beide kommerziell erhältlich sind. Durch den Einsatz eines chiralen Katalysators bei der Reduktion von α -Ketoester **E.9** ergibt sich wiederum die Problematik der doppelten Diastereoselektivität. Dabei wurde die Substratinduktion bereits mit Hilfe des CFA-Modells (Abb. 21) abgeleitet. Diesem zufolge sollte bevorzugt der (4S)-konfigurierte Alkohol **E.10** gebildet werden. Es stellten sich also die Fragen, ob durch den Einsatz des CBS-Katalysators in der matched Situation die Diastereoselektivität und die Ansatzgröße der K-Selectride-Reduktion gesteigert werden können und ob mit dem CBS-Katalysator in der mismatched Situation der (4R)-konfigurierte Alkohol **E.10** erhalten werden kann.

Die asymmetrische Induktion durch den CBS-Katalysator lässt sich mit Hilfe der in Abb. 22 dargestellten Modellvorstellung (am Beispiel des (S)-Me-CBS-Katalysators (S)-**13**) erklären.⁵² Der CBS-Katalysator koordiniert im ersten Schritt an das Boran (hier BH_3), des eigentliche Reduktionsmittel der Umsetzung. Dadurch erhöht sich die Acidität der Lewis-Säure und aktiviert das Boran als Hydrid-Überträger. Die Bindung des Ketons sollte daraufhin gemäß der allgemein akzeptierten Modellvorstellung⁵³ über dessen sterisch leichter zugängliches freies Elektronenpaar erfolgen, sodass sich der größere Rest vom CBS-Boran-Komplex abwendet und das Hydrid auf die Oberseite des Ketons übertragen wird. Allerdings handelt es sich bei α -Ketoestern nicht um „normale“ Ketone. Im Jahre

Abb. 22 Katalysatorinduktion bei der CBS-Reduktion mit (S)-**13**



⁵² Harb, W.; Ruiz-López, M. F.; Coutrot, F.; Grison, C.; Coutrot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6996–7008.

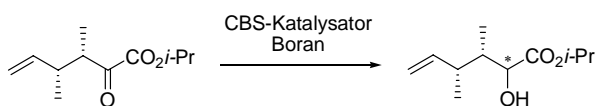
⁵³ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press **2005**, S. 100.

2004 gelang Ruiz-López⁵² experimentell wie auch computerchemisch der Nachweis, dass α -Ketoester nicht gemäß dem Corey-Modell⁵³ reagieren. Aufgrund ihrer vergleichsweise geringeren Flexibilität wendet das Keton die Esterfunktion bei Bindung an den CBS-Boran-Komplex von diesem ab. Bei α -Ketoestern fungiert somit der wenn auch größere Alkylrest als „kleiner Rest“, da sich dieser aufgrund seiner Flexibilität problemlos vom CBS-Boran-Komplex abwenden kann. Demnach sollte sich im Falle von α -Ketoester **E.9** bevorzugt der (4*R*)-konfigurierte Alkohol **E.10** bilden, was der mismatched Situation entspricht.

Die in Tab. 2 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die Diastereoselektivität der CBS-Reduktion maßgeblich von der Reaktionstemperatur abhängt. So wurde der (4*R*)-konfigurierte Alkohol **E.10** mit (S)-**13** selektiv nur über 0 °C mit dem sterisch anspruchsvollen Boran **14** gebildet. Unterhalb von 0 °C verlor der Katalysator seine asymmetrische Induktion. Stattdessen dominierte die Substratinduktion, sodass entsprechend dem CFA-Modell bevorzugt der (4*S*)-konfigurierte Alkohol **E.10** isoliert wurde. Diese Beobachtung könnte auf die bei erniedrigten Temperaturen eingeschränkte Flexibilität der Alkylkette zurückgeführt werden, was die dem Ruiz-López⁵² Modell entsprechende Koordination an den CBS-Boran-Komplex erschweren sollte.

Aus Tab. 2 geht außerdem hervor, dass gegenüber der K-Selectride-Reduktion durch den Einsatz des CBS-Kataly-

Tab. 2 Untersuchungen zur CBS-Reduktion von **E.9**



(S)-Me-CBS-Katalysator (S)-**13** (0.2 eq)

	Boran	Lösm.	T	t	[%]	(R):(S)
1	14 (1.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	Rt	15 min	55%	91:9
2	14 (2 eq)	THF	Rt	25 min	42%	87:13
3	14 (2 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C	30 min	60%	89:11
4	14 (2 eq)	CH ₂ Cl ₂	-20 °C	30 min	79%	47:53
5	14 (3.3 eq)	THF	-78 °C zu -42 °C	2 h	83%	20:80
6	BH ₃ •SMe ₂ ^a	THF	Rt	15 min	35%	68:32
7	BH ₃ •SMe ₂ ^b	THF	-20 °C	20 min	83%	28:72
8	BH ₃ •SMe ₂ ^c	THF	-78 °C	20 min	80%	9:91

(BH₃•SMe₂: ^a 1 eq, ^b 1.5 eq, ^c 0.6 eq; **E.9**: 0.03 g)

(R)-Me-CBS-Katalysator (R)-**13** (0.2 eq)

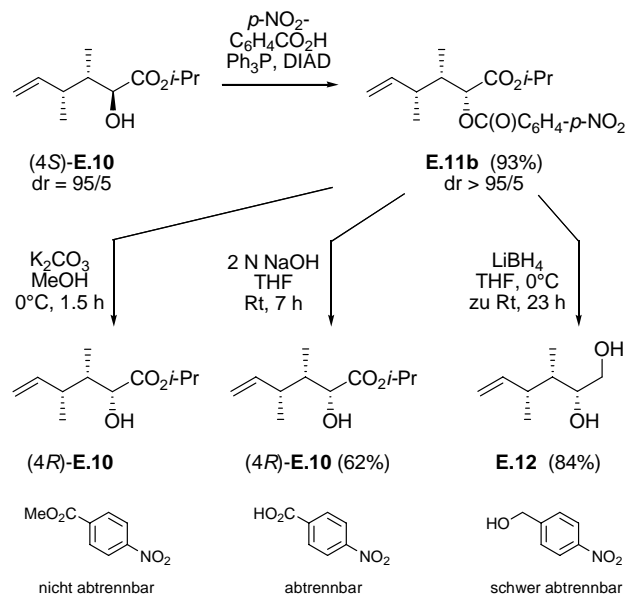
	Boran	Lösm.	T	t	[%]	(R):(S)
9 ^d	14 (3 eq)	THF	-65 °C	1 h	92%	12:88
10 ^e	BH ₃ •SMe ₂ ^c	THF	-78 °C	20 min	91%	9:91
11 ^f	BH ₃ •SMe ₂ ^c	THF	-95 °C	35 min	84%	9:91
12 ^g	BH ₃ •SMe ₂ ^c	THF	-95 °C	35 min	87%	7:93

(BH₃•SMe₂: ^c 0.6 eq; **E.9**: ^d 0.1 g, ^e 0.03 g, ^f 1.0 g, ^g 3.7 g)

sators in der matched Situation (R)-**13** die Diastereoselektivität des (4*S*)-konfigurierten Alkohols **E.10** (auf dr = 93/7) und die Ansatzgröße (bislang auf 3.7 g) gesteigert werden konnten. Nach vorsichtiger säulenchromatographischer Reinigung wurde (4*S*)-**E.10** diastereomerenrein erhalten (dr > 95/5).

Letztendlich konnte der (4*R*)-konfigurierte Alkohol **E.10** zwar über die CBS-Reduktion synthetisiert, allerdings mit nur mäßiger Diastereoselektivität und schlechter Ausbeute isoliert werden. Einen selektiveren Zugang bot die Möglichkeit einer Mitsunobu-Inversion⁵⁴ von (4*S*)-**E.10** (Abb. 24). Erste Versuche mit *para*-Nitrobenzoesäure zeigten allerdings, dass nicht nur die Umesterung und die Verseifung des gebildeten Mitsunobu-Esters **E.11b** problematisch sind, sondern auch dessen Reduktion zum Diol **E.12** (Abb. 23). So wurden bei der Reduktion des Diesters **E.11b** mit LAH⁵⁵ oder DIBALH⁵⁶ erhebliche Mengen eines bislang nicht identifizierbaren Nebenprodukts erhalten. Wie bei der Umesterung ließ sich außerdem das Abspaltprodukt des *para*-Nitrobenzoesäureesters säulenchromatographisch oder auch destillativ nur schlecht von dem gewünschten Alkohol **E.12** bzw. (4*R*)-**E.10** abtrennen. Die Verseifung mit wässriger NaOH-Lösung in THF lieferte (4*R*)-**E.10** in nur mäßigen Ausbeuten. Durch den Einsatz

Abb. 23 Mitsunobu-Inversion mit *para*-Nitrobenzoesäure

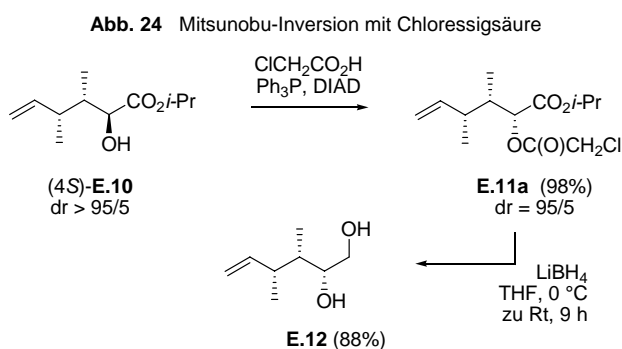


⁵⁴ a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382. b) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935–939. c) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1–28.

⁵⁵ a) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197–1199. b) Finholt, A. E.; Bond, A. C.; Schlesinger, J. H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1199–1203.

⁵⁶ a) Ziegler, K.; Schneider, K.; Schneider, J. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 425. b) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627–630.

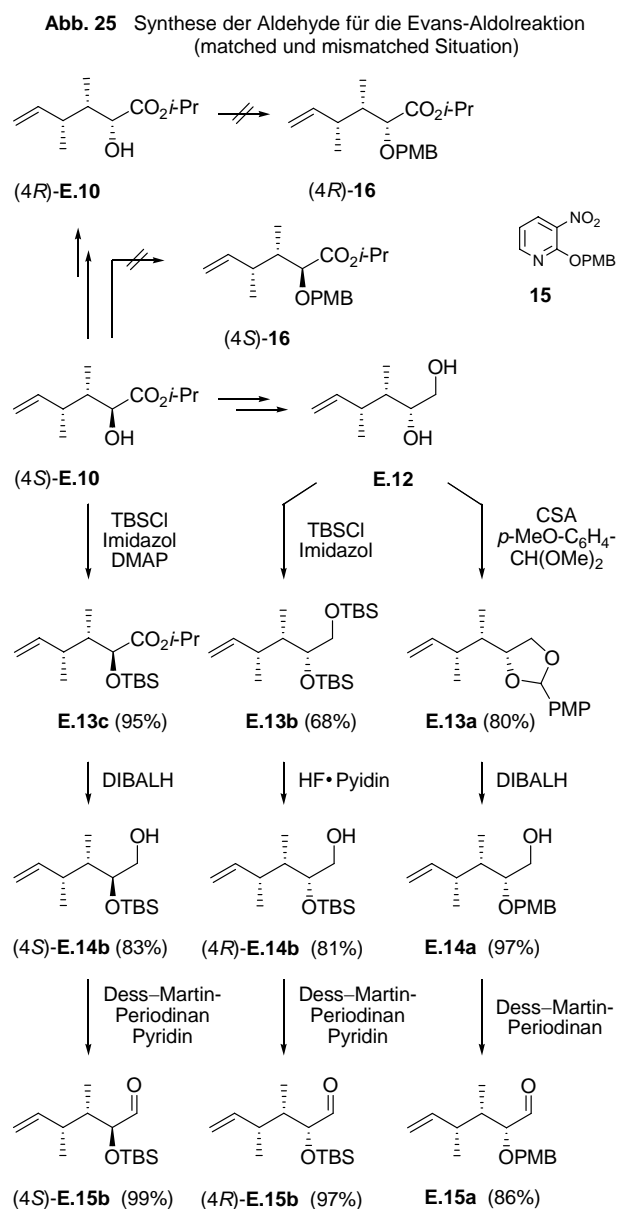
von LiBH_4 ⁵⁷ zur Reduktion des Diesters konnte zuallererst die Bildung des unerwünschten Nebenprodukts unterdrückt werden (Abb. 23). Daraufhin wurde ferner Chloroessigsäure⁵⁸ zur Bildung des Mitsunobu-Esters **E.11a** eingesetzt, dessen Alkohol nach der Reduktion problemlos vom Diol **E.12** abgetrennt werden konnte (Abb. 24).



Der diastereoselektiven Reduktion der α -Ketofunktion von **E.9** sollten dann die Einführung einer geeigneten Schutzgruppe sowie formal die Reduktion der Esterfunktion zum Aldehyd folgen (Abb. 25). Dabei gelang es nicht, die α -Hydroxyfunktion von **E.10** gemäß der oben beschriebenen Synthesestrategie effektiv als PMB-Ether zu schützen. Sowohl mit dem PMB-Bundles-Reagenz⁵⁹ als auch mit PMBONPy (**15**)⁶⁰ konnten nur geringe Mengen des PMB-Ethers **16** isoliert werden. Unter basischen Bedingungen (PMBCl, NaH, TBAI)⁶¹ wurde sogar die Isomerisierung von **E.10** beobachtet. Unproblematisch war hingegen die Bildung des entsprechenden TBS-Ethers **E.13c**.⁶² Ausgehend von Diol **E.12** gelang schließlich die Einführung der PMB-Schutzgruppe am (4*R*)-Isomer über das entsprechende PMP-Acetal **E.13a**.⁶³ Ebenso konnte Diol **E.12** über Bissilylether **E.13b** in den (4*R*)-TBS-Ether (4*R*)-**E.14b** überführt werden.

Mit dem Aldehyd der matched Situation verlief die Evans-Aldolreaktion¹⁶ sowohl für den PMB-Ether **E.15a** als auch für den TBS-Ether (4*R*)-**E.15b** mit hoher Diastereoselektivität und Ausbeute zum gewünschten *syn*-(2*S*,

3*S*)-Alkohol **E.17** (Abb. 26). Der Nachweis der relativen Konfiguration der erhaltenen C1-C7-Kette erfolgte durch Röntgenkristallstrukturanalyse des bei der TBS-Abspaltung⁶⁴ von Aldoladdukt (4*R*)-**E.17b** *in situ* gebildeten Lactons (4*R*)-**E.21**.⁶⁵ Dass im Falle der mismatched Situation mit Aldehyd (4*S*)-**E.15b** die Auxiliarinduktion dominiert und so auch das gewünschte *syn*-(2*S*,3*S*)-Aldoladdukt (4*S*)-**E.17b** isoliert werden konnte, belegen die Ergebnisse der Röntgenkristallstrukturanalyse des entsprechenden Lactons (4*S*)-**E.21**.⁶⁶ Allerdings wurde das Aldoladdukt der mismatched Situation (4*S*)-**E.17b** mit nur mäßiger Diastereoselektivität und Ausbeute erhalten. Demzufolge



⁵⁷ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.

⁵⁸ Saïah, M.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4317–4320.

⁵⁹ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139–4142.

⁶⁰ Nakano, M.; Kikuchi, W.; Matsuo, J.-I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 424–425.

⁶¹ a) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028. b) Marco, J. L.; Hueso-Rodríguez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2459–2462.

⁶² a) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191. b) Bonini, C.; di Fabio, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 815–818.

⁶³ Oikawa, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1541–1544.

⁶⁴ TBAF/AcOH: Otera, J.; Niibo, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3655–3658.

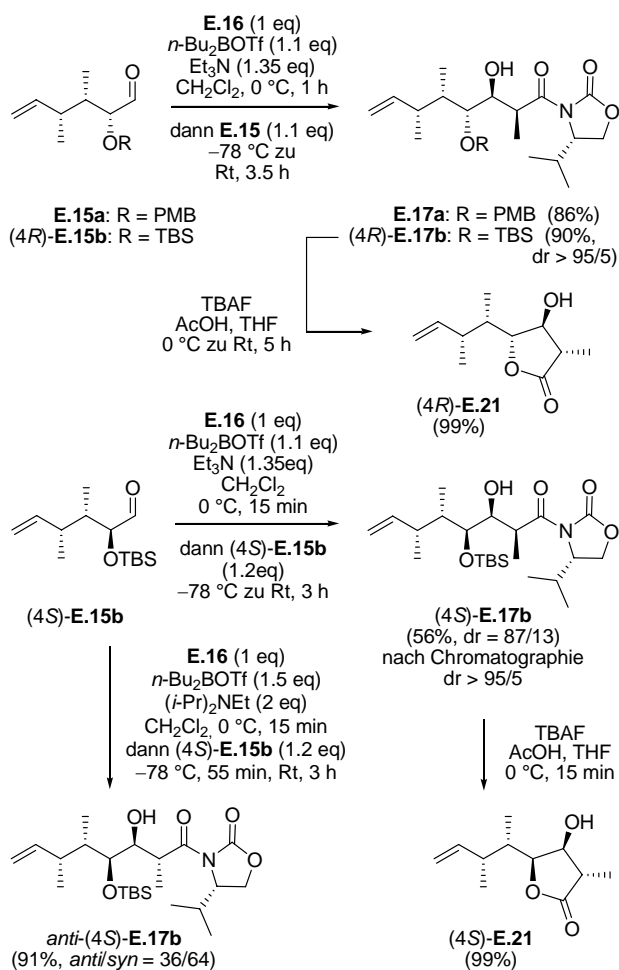
⁶⁵ Gille, A.; Bläser, D.; Boese, R.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, o154.

⁶⁶ Gille, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, o1835.

musste die Syntheseroute zu (-)-Lytophilippin A (**1**) unweigerlich über **E.15a** führen.

Im Rahmen der Diplomarbeit⁹ konnte außerdem gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Menge an Bortriflat und Art und Menge der Aminbase die Stereoselektivität der Aldolreaktion umgekehrt werden kann und somit auch das *anti*-(2*R*,3*S*)-Aldoladdukt zugänglich ist (1.5 eq *n*-Bu₂BOTf, 2.0 eq (*i*-Pr)₂NEt).^{67,68}

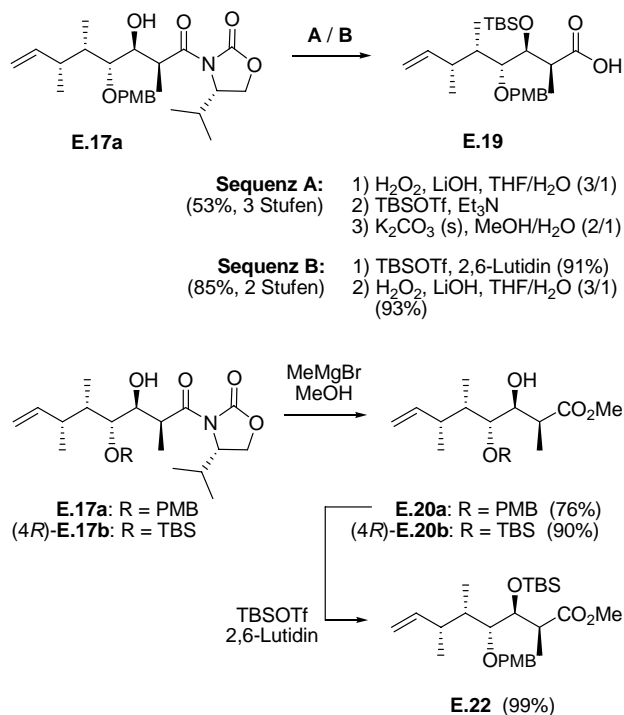
Abb. 26 Evans-Aldolreaktion (matched und mismatched Situation)



Zur Abspaltung des Evans-Auxiliars wurden zwei verschiedene Reaktionssequenzen getestet (Abb. 27). Dabei erwies sich die 2-stufige Sequenz, in der zuvor die Hydroxyfunktion an C3 mit TBSOTf⁶⁹ geschützt und dann erst die Carboximid-Hydrolyse mit Lithiumhydroperoxid⁷⁰ erfolgt, als effizienter. Des Weiteren wurde auch

die sogenannte Methanolyse⁷¹ untersucht. Hierbei erfolgte die Abspaltung des Evans-Auxiliars mit einer Lösung von MeMgBr in MeOH unter Bildung des entsprechenden Methylesters **E.20**. Dieser konnte dann ebenfalls mit TBSOTf⁶⁹ geschützt werden (**E.22**).

Abb. 27 Auxiliar-Abspaltung



Tab. 3 Versuche zur Spaltung des Methylesters **E.22**

E.22 \nrightarrow **E.19**

	Reagenz	Lösm.	Temp.	Ergebnis
1	LiOH	THF/H ₂ O	Rt – 60 °C	a
2	KOSiMe ₃	Et ₂ O	Rt – 40 °C	a, b
3	KOSiMe ₃	DMF	Rt – 120 °C	b, c
4	KO ^t Bu	DMSO	Rt	b
5	KO ^t Bu	THF	-78 °C – Rt	b, c
6	NaI	DMF	Rt – 100 °C	a
7	NaSEt	DMF	Rt – 100 °C	b, d

^a kein Umsatz, ^b TBS-Abspaltung, ^c Retro-Aldolreaktion, ^d Umesterung)

Daraufhin wurde versucht, Methylester **E.22** zur Carbonsäure **E.19** zu spalten. Neben den Standard-Verseifungsmethoden mit KOH oder LiOH in THF/H₂O bzw. MeOH/H₂O⁷² werden in der Literatur auch folgende Reagen-

⁶⁷ Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173–181.

⁶⁸ Becker, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2008**, E64, o1517.

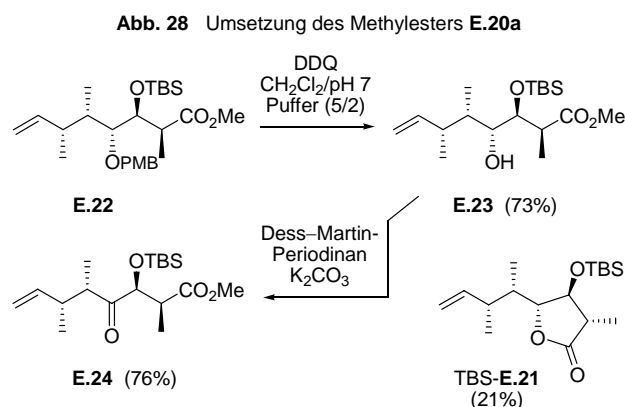
⁶⁹ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.

⁷⁰ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.

⁷¹ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395–6397.

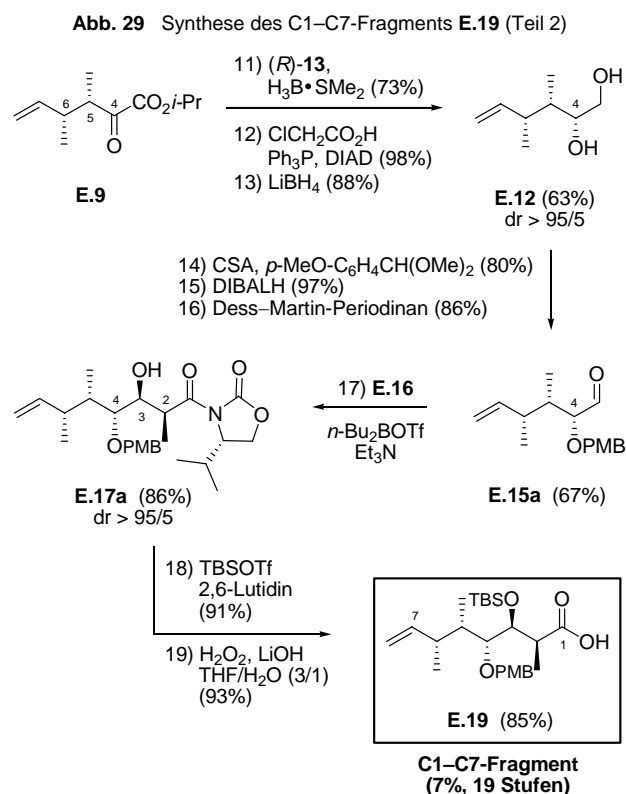
⁷² Khurana, J. M.; Chauhan, S.; Bansal, G. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 83–87.

zien beschrieben: KOSiMe_3 ,⁷³ $\text{KO}t\text{-Bu}$,⁷⁴ LiI ⁷⁵ und Sulfide.⁷⁶ Unter keiner der genannten Bedingungen konnte die gewünschte Säure **E.19** erhalten werden (Tab. 3). Auch wenn der Methylester **E.22** damit aus der Syntheseroute ausgeschlossen werden musste, konnten die synthetisierten Substanzmengen dennoch sinnvoll eingesetzt werden. So stellte Methylester **E.22** im Hinblick auf die Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**) ein geeignetes Testsubstrat für zwei der letzten Schritte in der geplanten Synthesestrategie dar. Am Beispiel von **E.22** gelang somit die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe an C3 sowie die anschließende Oxidation der freien Hydroxyfunktion zum Keton wie in der Zielstruktur **1** enthalten (Abb. 28).



Zur besseren Übersicht soll nachfolgend noch einmal Teil 2 der Synthese des C1–C7-Fragments von (–)-Lytophilippin A (**1**) zusammengefasst werden (Abb. 29).

Der katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung folgten eine diastereoselektive Reduktion der α -Keto-funktion von **E.9** mit (*R*)-**13**,⁵¹ anschließend die Mitsunobu-Inversion⁵⁴ mit Chloressigsäure und schließlich die Reduktion des Diesters **E.11a** mit LiBH_4 zum Diol **E.12**.⁵⁷ Das Diol **E.12** wurde über das *para*-Methoxybenzyliden-acetal **E.13a**,⁶³ DIBALH-Reduktion⁷⁷ und Dess–Martin-Periodinan-Oxidation⁷⁸ in den PMB-geschützten Aldehyd **E.15a** überführt. Mit diesem gelang in einer Evans-*syn*-Aldoladdition¹⁶ der selektive Aufbau der Chiralitätszentren an C2 und C3. Nach Einführung der TBS-Schutzgruppe⁶⁹ an C3 und Abspaltung des Evans-Auxiliars⁷⁰ kam dann die Synthese des C1–C7-Fragments **E.19** zum Abschluss.



C8–C14–FRAGMENT (E.32)

Das C8–C14-Fragment **E.32** konnte ausgehend von dem natürlich vorkommenden Zucker D-(+)-Galactose, auch Schleimzucker genannt, synthetisiert werden (Abb. 30). Als chiral-pool Synthesebaustein brachte D-(+)-Galactose dabei alle drei Chiralitätszentren der Polyol-Struktureinheit mit ein.

Im ersten Schritt der etablierten Syntheseroute wurde D-(+)-Galactose in das entsprechende Bisacetonid überführt.⁷⁹ Die verbliebene freie Hydroxyfunktion konnte in einer Redoxkondensation zu Iodid **E.25**⁸⁰ umgewandelt werden.⁸¹ Durch eine anschließende β -Eliminierung in der Anwesenheit von Zinkstaub und katalytischen Mengen Vitamin B₁₂⁸² wurde daraus das entsprechende cyclische Hemiacetal gebildet. Dieses wurde direkt im Anschluss mit LAH⁸³ zum Diol **E.26**⁸⁴ reduziert.

⁷³ Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5831–5834.

⁷⁴ Chang, F. C.; Wood, N. F. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 2969–2973.

⁷⁵ a) Elsinger, F.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 113–118. b) Dean, P. D. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6655.

⁷⁶ Vaughan, W. R.; Baumann, J. B. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 739–744.

⁷⁷ Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 1593–1596.

⁷⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.

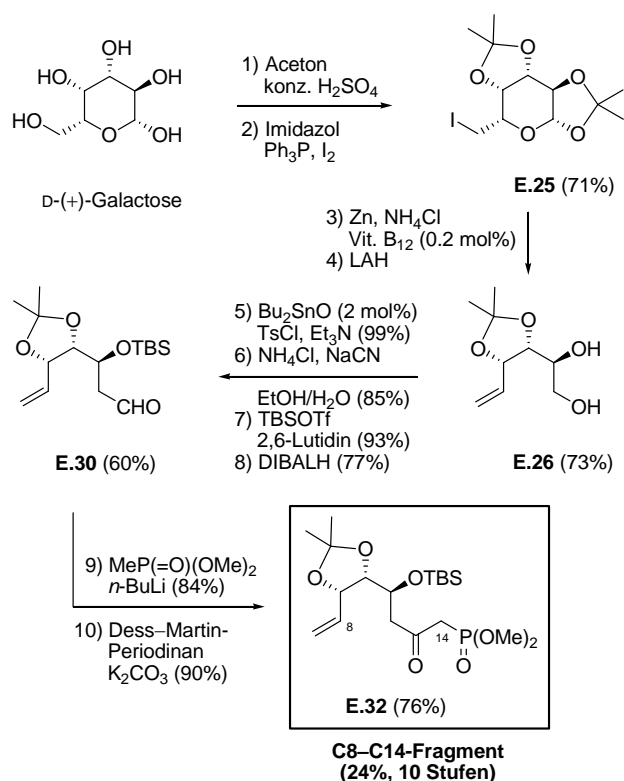
⁷⁹ Martins Alho, M. A.; D'Accorso, N. B.; Thiel, I. M. E. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1339–1343.

⁸⁰ Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2869.

⁸¹ Lange, G. L.; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1473–1479.

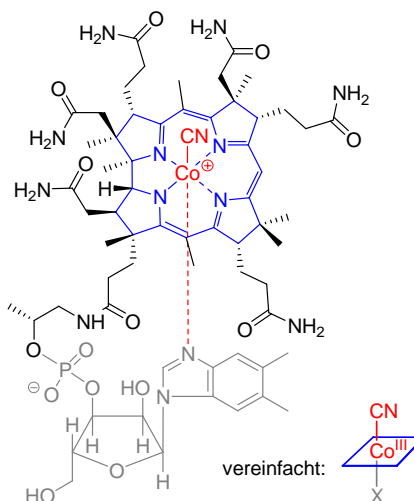
⁸² a) Scheffold, R.; Amble, E. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 643–644. b) Jäger, V. *Synthesis* **2000**, 7, 1027–1033.

⁸³ Neimert-Andersson, K.; Somfai, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 978–985.

Abb. 30 Synthese des C8–C14-Fragments **E.32**

Vitamin B₁₂, auch bekannt unter dem Namen Cyanocobalmin, ist eine organometallische Verbindung mit einem zentralen dreifach positiv geladenen Cobalt-Ion (Abb. 31). In der Grundstruktur des Cobaltkomplexes aller Cobalmine wird das Zentralion oktaedrisch von fünf Stickstoffatomen und einem spezifischen Liganden umgeben. Im Falle des Cyanocobalmins ist dies eine Cyanogruppe. Vier der fünf beschriebenen Stickstoffatome sind Bestandteil des sogenannten Corrin-Ringsystems (in Abb. 31 blau hervorgehoben), einem heterocyclischen Ringsystem bestehend aus vier reduzierten Pyrrol-Untereinheiten. In diesem ist das Cobalt-Kation so fest eingebunden, dass es nur durch Zerstörung des Corrin-Ringsystems herausgelöst werden könnte. Das fünfte Stickstoffatom gehört zu einem nucleotidartigen an den Corrin-Ring gebundenen 5,6-Dimethylbenzimidazol-Ring. Vitamin B₁₂ bildet tief dunkelrote, lichtempfindliche Kristalle, die sich nicht in organischen Lösungsmitteln und nur mäßig in Wasser und niederen Alkoholen lösen. Das Cyanocobalmin wird ausschließlich von Mikroorganismen gebildet. Lebewesen, die Vitamin B₁₂ benötigen, decken ihren Bedarf durch Fressen verunreinigter Nahrung, auf der diese Mikroorganismen vorkommen, über eine Symbiose mit Mikroorganismen in ihrem Darm oder durch Pflanzen, die durch Düngung mit

tierischen Exkrementen das Vitamin aufgenommen haben. Somit ist Vitamin B₁₂ in fast allen Nahrungsmitteln tierischer Herkunft enthalten und wird sehr gut als Depot in der Leber gespeichert.⁸⁵ Im menschlichen Organismus ist Vitamin B₁₂ bei der Zellteilung, der Blutbildung und auch für die Funktion des Nervensystems von Bedeutung.⁸⁶

Abb. 31 Vitamin B₁₂

Für die Vitamin B₁₂-katalysierte Zink-vermittelte Fragmentierung schlagen Scheffold und Amble folgenden Mechanismus vor (Abb. 32).^{82a} Der oktaedrische Co(III)-Komplex (**Vit. B₁₂**) wird unter Elektronenaufnahme zum katalytisch aktiven, quadratisch planaren Co(I)-Komplex **17** reduziert. Dieser reagiert nucleophil mit dem Alkylhalogenid **E.25** unter Bildung des oktaedrischen Co(III)-Alkylkomplexes **18**. Mit der Möglichkeit zur β -Eliminierung zerfällt die Co(III)-Organometallverbindung **18** unter Elektronenaufnahme und Rückbildung des katalytisch aktiven Co(I)-Komplexes **17** zum cyclischen Hemiacetal **19**. Das zur Reduktion notwendige Potential wird durch ein anderes Reduktionsmittel, wie in diesem Falle Zink, aufrechterhalten, sodass die Reaktion erst zum Stillstand kommt, wenn das Substrat **E.25** vollständig umgesetzt ist. Die Reaktion kann durch einen mit dem Wechsel der Oxidationsstufe des Zentralions Cobalt verbundenen Farbwechsel der Reaktionslösung mitverfolgt werden. So ist die Lösung der oktaedrischen Co(III)-Komplexe **Vit. B₁₂** und **18** tief rot und die des katalytisch aktiven, quadratisch planaren Co(I)-Komplexes **17** grün/braun gefärbt. Der vollständige Umsatz des Substrates **E.25** wird idealerweise durch das Auftreten der grünen/braunen Farbe des

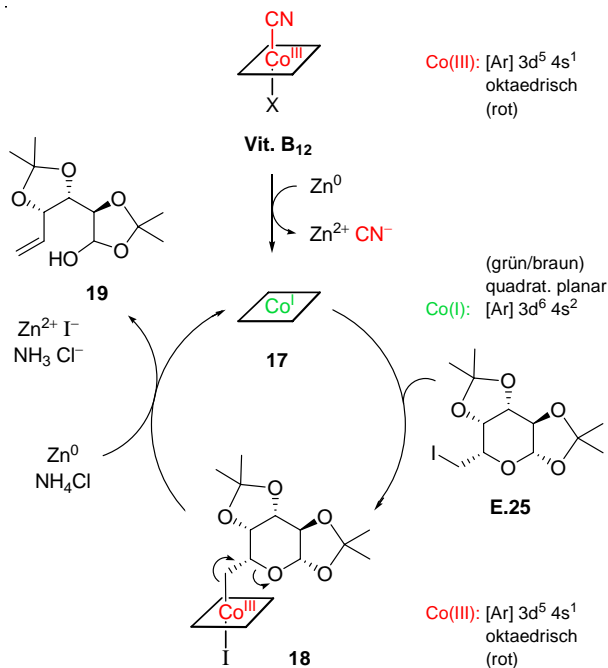
⁸⁴ Fürstner, A.; Koglbauer, U.; Weidmann, H. J. *Carbohydrate Chemistry* **1990**, *9*, 561–570.

⁸⁵ Habermehl, G.; Hammann, P. E.; Krebs, H. C.; Ternes, W. *Naturstoffchemie - Eine Einführung*, Springer, Berlin, **2002**, 2. Auflage.

⁸⁶ Domke, A.; Großklaus, R.; Niemann, B.; Przyrembel, H.; Richter, K.; Schmidt, E.; Weißenborn, A.; Wörner, B.; Ziegenhagen, R. *Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte*, BfR Wissenschaft, Berlin, **2004**, Teil 1.

Co(I)-Komplexes **17** angezeigt. Die Autoren nennen die katalysierte, reduktive Spaltung daher „traffic light reaction“. Nach dem Farbwechsel von rot nach grün/braun kann dann mit der Aufarbeitung fortgefahren werden.

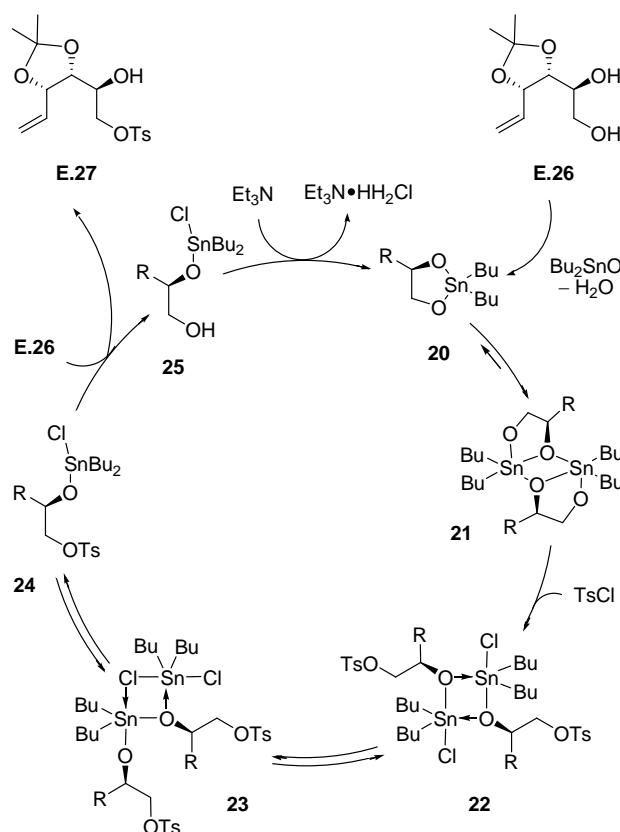
Abb. 32 Vitamin B₁₂-katalysierte β -Eliminierung von **E.25**



Wie bereits beschrieben, wurde das Hemiacetal **19** aus der Vitamin B₁₂-katalysierten Zink-vermittelten Fragmentierung⁸² direkt mit LAH⁸³ weiter zum Diol **E.26**⁸⁴ reduziert (Abb. 30). Daraufhin erfolgte eine regioselektive Sulfonylierung des α -chelatisierbaren primären Alkohols **E.26** in Anwesenheit von Bu₂SnO.⁸⁷ Das erhaltene Tosylat **E.27** bot die geeignete Abgangsgruppe für eine Kolbe-Nitril-Synthese von **E.28**. Nach Einführung einer TBS-Schutzgruppe an **E.28** wurde das primäre Nitril **E.29** mit DIBALH⁸⁸ zum Aldehyd **E.30** reduziert. Ausgehend von Aldehyd **E.30** konnte über zwei Stufen das Phosphonat **E.32** (C8-C14-Fragment) für die nachfolgende Verknüpfung mit dem C15-C18-Fragment **E.36** synthetisiert werden.

Der in Abb. 33 postulierte Katalysezyklus zur **regioselektiven Sulfonylierung** der primären Alkoholfunktion von Diol **E.26** mit Bu₂SnO basiert auf den Ergebnissen aus ¹H und ¹¹⁹Sn NMR spektroskopischen Untersuchungen der im Reaktionsverlauf aufgetretenen Intermediate.^{87b} Demnach reagiert Diol **E.26** mit Bu₂SnO zu Stannylidenacetal **20**. Dieses liegt unter den Reaktionsbedingungen als Di-

Abb. 33 Bu₂SnO-katalysierte Sulfonylierung von Diol **E.26**



mer **21** vor. Durch Sulfonylierung mit TsCl bilden sich daraus die Intermediate **22** und **23**. Diese intermediären Dimere können durch Et₃N zu **24** gespalten werden. Das gewünschte Tosylat **E.27** kann durch ein weiteres Diol-Molekül **E.26** am Zinn ersetzt werden und damit als Produkt aus dem Katalysezyklus austreten. Et₃N bindet anschließend HCl und regeneriert dadurch den Katalysator bzw. das Stannylidenacetal **20**.

FEHLGESCHLAGENE C8-C14-ROUTE

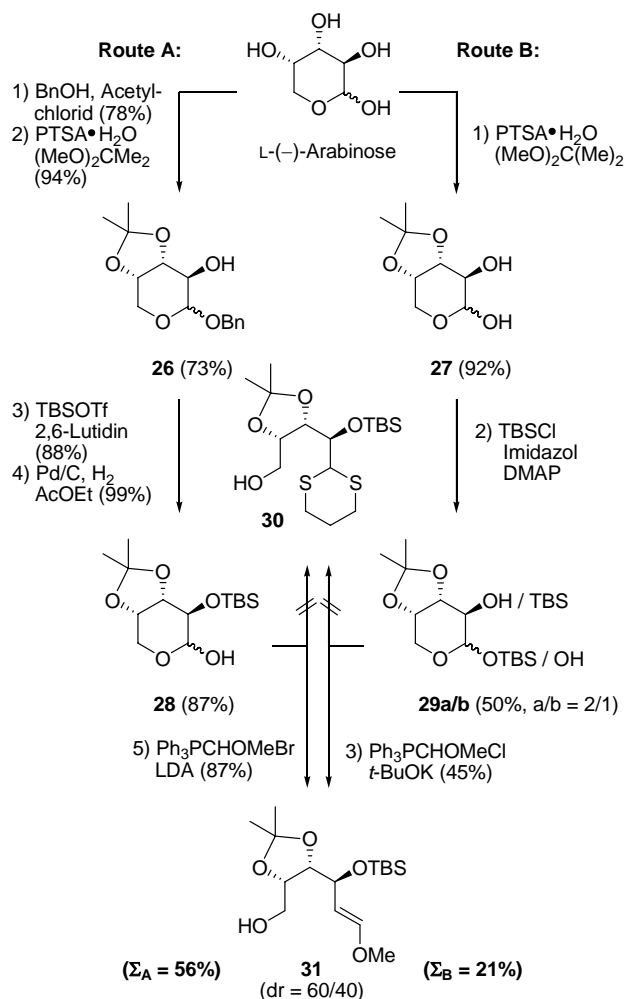
Wie bereits beschrieben, kann die Polyol-Struktureinheit des C8-C14-Fragments **E.32** nicht nur in D-(+)-Galactose, sondern auch in L-(-)-Arabinose wieder gefunden werden. Jedoch scheiterten alle Versuche, L-(-)-Arabinose als ex-chiral-pool Synthesebaustein zu nutzen, an der Pyranose-Ringöffnung bzw. an der nachfolgenden Enoletherspaltung.

Vor den Untersuchungen zur Pyranose-Ringöffnung stand die Entwicklung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden zwei verschiedene Syntheserouten verfolgt (Abb. 34). Diese unterschieden sich dahingehend, dass die Hydroxyfunktion am anomeren Kohlenstoffatom zu Beginn der

⁸⁷ a) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643–663.

b) Martinelli, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3578–3585.

⁸⁸ a) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627–630. b) Ziegler, K.; Schneider, K.; Schneider, J. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 425.

Abb. 34 C8–C14-Syntheseroute ausgehend von L-(–)-Arabinose (Teil 1)

Synthese als Benzylether geschützt wurde (Route A) oder nicht (Route B).

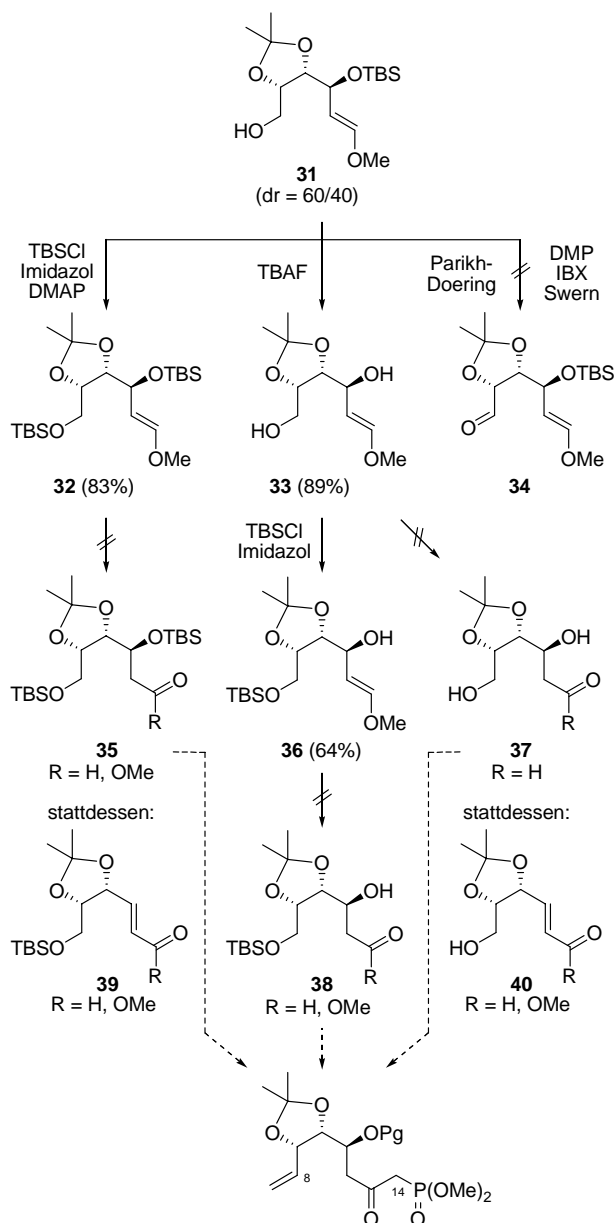
So beginnt Route B direkt mit der Bildung des Isopropylidenacetals **27**⁸⁹ von L-(–)-Arabinose durch Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PTSA·H₂O.⁹⁰ Dem folgte die Einführung einer TBS-Schutzgruppe.⁶² Dabei wurde zum Teil auch die Hydroxyfunktion am anomeren Kohlenstoffatom verethert, sodass ein 2/1-Gemisch der beiden monogeschützten Silylether **29a** und **29b** erhalten wurde. Das Silylethergemisch **29a/b** wurde verschiedenen Bedingungen der Pyranose-Ringöffnung ausgesetzt. Mit Ph₃PCHOMeCl und t-BuOK konnte so Enolether **31** über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 21% gewonnen werden. Nicht zugänglich war hingegen das S,S-Acetal **30**.

Route A bestand im ersten Schritt aus der bereits erwähnten Benzilylierung der Hydroxyfunktion am anomeren

⁸⁹ Ohle, H.; Berend, G. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 810.

⁹⁰ a) Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1976**, *52*, 95–101. (D-(+)-Arabinose) b) Périgaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1943–1952. (L-(–)-Arabinose)

Kohlenstoffatom.⁹¹ Daraufhin wurde der Benzylether in das entsprechende Isopropylidenacetal **26**⁹¹ überführt und die verbliebene freie Hydroxyfunktion mit TBSOTf geschützt.⁶⁹ Nach Spaltung des Benzylethers⁹² **26** konnte in einer Wittig-Olefinierung⁹³ der Pyranose-Ring geöffnet werden. Mit insgesamt fünf Stufen war die Synthesesequenz A zwar länger, aber Enolether **31** konnte auf diesem Wege mit einer Gesamtausbeute von 56% isoliert werden. Wiederum war es nicht möglich, Silylether **28** mit

Abb. 35 C8–C14-Syntheseroute ausgehend von L-(–)-Arabinose (Teil 2)

⁹¹ Ireland, R. E.; Courtney, L.; Fitzsimmons, B. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5186–5198.

⁹² a) Freudenberg, K.; Dürr, W.; von Hochstetter, H. *Chem. Ber.* **1928**, *61*, 1739. b) Freudenberg, K.; Toepffer, H.; Andersen, C. C. *Chem. Ber.* **1928**, *61*, 1754.

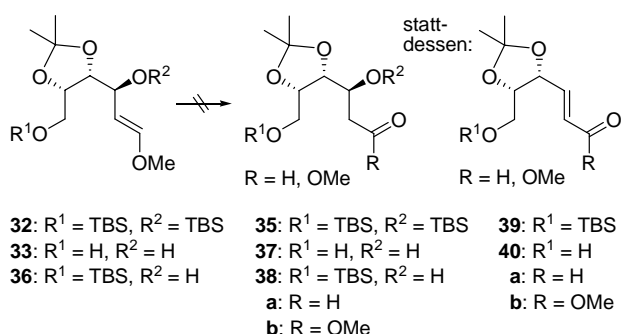
⁹³ a) Wittig, G.; Schollkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318–1330.

b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.

den Thiolen 1,3-Propandithiol und Ethanthiol in Anwesenheit von stöchiometrischen Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zum S,S-Acetal **30** zu öffnen.⁹⁴

Mit Enolether **31** in der Hand begannen die Versuche zur Enoletherspaltung (Abb. 35). Dazu wurde auch die primäre Hydroxyfunktion TBS geschützt bzw. die sekundäre Hydroxyfunktion entschützt. Jedoch konnten weder Bisilylether **32** noch Silylether **36** oder gar Diol **33** nach den literaturbekannten Methoden zur Enoletherspaltung erfolgreich umgesetzt werden (Tab. 4). Meist wurde das entsprechende Eliminierungsprodukt **39** bzw. **40** erhalten.

Tab. 4 Versuche zur Enoletherspaltung



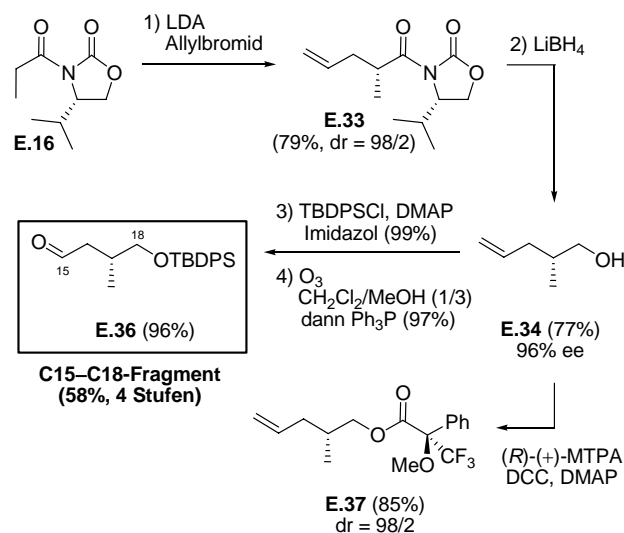
Substrat	Reagenz	Lösm.	T, t	Ergebnis	
1	32	PTSA•H ₂ O ⁹⁵	Aceton	Rt, 2 h	39a (91%)
2	33	PTSA•H ₂ O	Aceton	Rt, 0.5 h	40a (45%)
3	36	PTSA•H ₂ O	Aceton	Rt, 0.5 h	39a (45%)
4	32	Hg(OAc) ₂ ⁹⁶	THF/H ₂ O	Rt, 2.5 h	39a
5	33	Hg(OAc) ₂	THF/H ₂ O	Rt, 2.5 h	–
6	32	PCC, Kieselgel ⁹⁷	CH ₂ Cl ₂	0°C, 0.5 h	39a (94%)
7	33	PCC, Kieselgel	CH ₂ Cl ₂	0°C, 0.5 h	40a (80%)
8	36	PCC, Kieselgel	CH ₂ Cl ₂	0°C, 0.5 h	39a (80%)
9	32	PCC ⁹⁸	(CH ₂ Cl) ₂	Rt, 1 h	39a (18%) 39b (73%)

Als bei weiterführenden Rechercharbeiten die Möglichkeit zu einer halopyranoiden Fragmentierung auftauchte,⁸⁴ wurde der Arabinose-Weg nicht weiter verfolgt und stattdessen die Synthese des C8–C14-Fragments **E.32** ausgehend von D-(+)-Galactose ausgearbeitet.

C15–C18–FRAGMENT (E.36)

Das C15–C18-Fragment **E.36**⁹⁹ konnte über eine Evans-Alkylierung²⁵ enantioselektiv in nur 4 Stufen hergestellt werden (Abb. 36). Dazu wurde das acylierte Evans-Auxiliar **E.16** im ersten Schritt mit kommerziellem Allylbromid zu **E.33** umgesetzt.²⁵ Darauf folgte die Abspaltung des chiralen Auxiliars mit LiBH₄^{25,100} unter Bildung des primären Alkohols **E.34**.¹⁰¹ Dieser wurde anschließend mit TBDPSCI (*tert*-Butyldiphenylsilylchlorid) geschützt.¹⁰² Der erhaltene Silylether **E.35**¹⁰³ konnte durch Behandlung mit Ozon-Gas in den gewünschten Aldehyd **E.36**⁹⁹ überführt werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte über den entsprechenden Mosher-Ester **E.37**.¹⁰⁴

Abb. 36 Synthese des C15–C18-Fragments **E.36**



Das synthetisierte C15–C18-Fragment **E.36** sollte alsdann über eine HWE-Olefinierung²⁴ mit dem C8–C14-Fragment **E.32** verknüpft werden können.

⁹⁴ Cairns, T. L.; Evans, G. L.; Larchar, A. W.; McKusick, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3982–3989.

⁹⁵ a) Tinao-Wooldridge, L. V.; Moeller, K. D.; Hudson, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2381–2389. b) Hölemann, A.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **2004**, *12*, 1963–1970.

⁹⁶ Corey, E. J.; Narasaka, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6417–6418.

⁹⁷ Du, Y.; Chen, Q.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8446–8451.

⁹⁸ Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3483–3484.

⁹⁹ Keyling-Bilger, F.; Schmitt, G.; Beck, A.; Luu, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14891–14904.

¹⁰⁰ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.

¹⁰¹ a) Lin, N.-H.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9062–9072.

b) Mulzer, J.; Langer, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6540–6546.

Enantiomer: c) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526. d) Gramatica, P.; Manitto, P.; Monti, D.; Speranza, G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1299–1304.

¹⁰² Hanessian, S.; Lavallee, P. *Canad. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.

¹⁰³ Tan, Z.; Negishi, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2911–2914.

¹⁰⁴ Diastereomer ausgehend von (R)-(-)-MTPA-Cl: Lentsch, C.; Rinner, U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5326–5328.

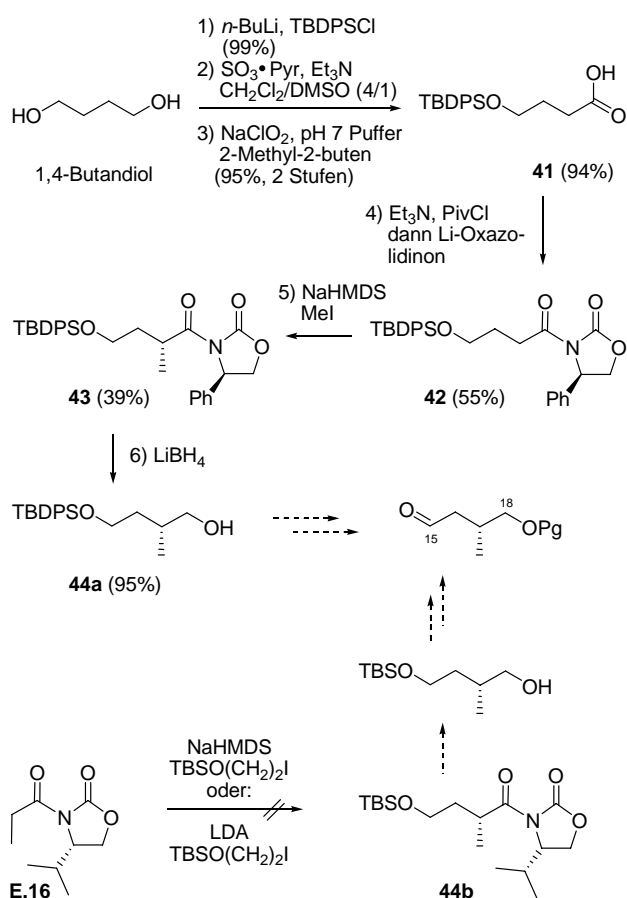
FEHLGESCHLAGENE C15–C18–ROUTEN

Neben der oben beschriebenen etablierten Syntheseroute zum C15–C18-Fragment **E.36** (Abb. 36), deren stereodifferenzierender Syntheseschritt in einer Evans-Alkylierung mit Allylbromid²⁵ besteht, wurden anfangs drei weitere Synthesestrategien verfolgt.

Der etablierten Syntheseroute am nächsten stehen dabei die in Abb. 37 dargestellten Reaktionsfolgen. Hierbei bildet ebenfalls eine Evans-Alkylierung, allerdings mit Iodmethan²⁵ bzw. TBS-geschütztem 2-Iodethanol, den stereodifferenzierenden Syntheseschritt. Aufgrund der Unzugänglichkeit des Alkylierungsproduktes **44b** und nur mäßigen Ausbeuten bei der Acylierung des Evans-Auxiliars¹⁰⁵ mit der Säure **41** sowie der Evans-Alkylierung an sich bei vergleichsweise hoher Stufenanzahl wurden diese Synthesewege jedoch nicht weiter verfolgt.

Die in Abb. 38 dargestellte Reaktionsfolge wurde im Zuge einer älteren Synthesestrategie ausgearbeitet. Dieser zufolge sollte die Verknüpfung des Makrolactons von (–)-Lyto-

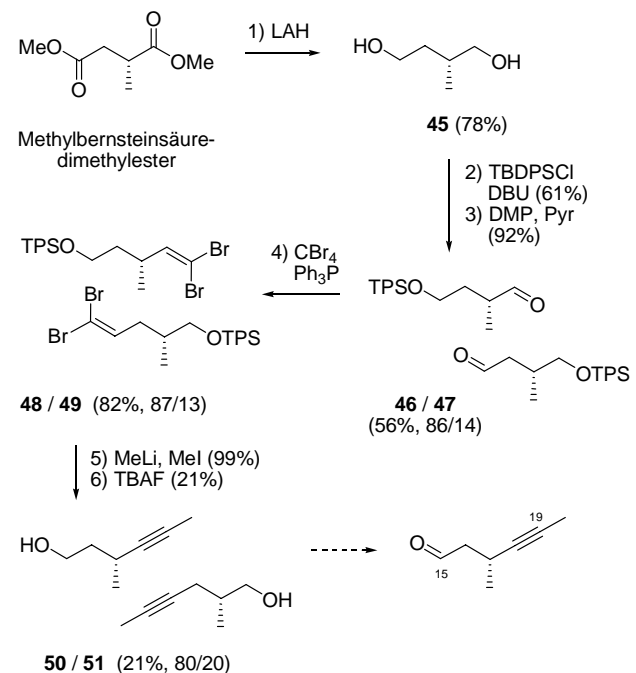
Abb. 37 C15–C18-Syntheserouten ausgehend von 1,4-Butandiol und dem TBS-Ether von 2-Iodethanol



¹⁰⁵ Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.

philippin A (**1**) mit der hochkomplexen Seitenkette zwischen C19 und C20 über eine nucleophile Addition der entsprechenden Vinylmetallverbindung erfolgen. Als Vorläufer der Vinylmetallverbindung wurde ausgehend von Methylbernsteinsäuredimethylester¹⁰⁶ das C15–C19-Fragment in Form des Alkins **50** synthetisiert. Wie Abb. 38 entnommen werden kann, gelang dies allerdings nicht mit der gewünschten Regioselektivität und nur mäßiger Ausbeute.

Abb. 38 C15–C19-Syntheseroute ausgehend von Methylbernsteinsäuredimethylester

C8–C18–FRAGMENT ((13*R*)-**E.42**)

Die Verknüpfung der beiden Teilfragmente C8–C14 (**E.32**) und C15–C18 (**E.36**) zum C8–C18-Kohlenstoffgerüst **E.38** erfolgte über eine HWE-Olefinierung²⁴ nach Patterson¹⁰⁷ (Abb. 39). Daraufhin wurde die C13-Ketofunktion diastereoselektiv nach Corey–Bakshi–Shibata (CBS)⁵¹ der jeweiligen Katalysatorinduktion entsprechend zum (*R*)-konfigurierten Allylalkohol (13*R*)-**E.39** (mit (*S*)-**13**) bzw. zum (*S*)-konfigurierten Allylalkohol (13*S*)-**E.39** (mit (*R*)-**13**) reduziert. Die allgemein akzeptierte Modellvorstellung⁵³ zur Erklärung der Katalysatorinduktion bei der CBS-Reduktion ist in Abb. 40 dargestellt. Die Bindung des Ketons

¹⁰⁶ Lautens, M.; Stammers, T. A. *Synthesis* **2002**, *14*, 1993–2012.

¹⁰⁷ Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. B. *Synlett* **1993**, 774–776.

Unter den Bedingungen gemäß des Masamune–Roush-Protokolls (LiCl, DBU) konnte das gewünschte Olefin nicht isoliert werden. (Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.)

sollte demgemäß über dessen sterisch leichter zugängliches freies Elektronenpaar erfolgen, sodass sich der größere Rest vom CBS-Boran-Komplex abwendet und das Hydrid auf die Oberseite des Ketons übertragen wird.

Im nächsten Schritt sollte der chirale Allylalkohol dann diastereoselektiv in das entsprechende Epoxid überführt werden. Die nachfolgend abgebildete Tabelle Tab. 5 zeigt jedoch, dass unter keiner der bekannten Reaktionsbedingungen, wie Prileschajew-Reaktion,¹⁰⁸ VO(acac)₂-kataly-

Abb. 39 Verknüpfung des C8-C14- (E.32) mit dem C15-C18-Fragment (E.36)

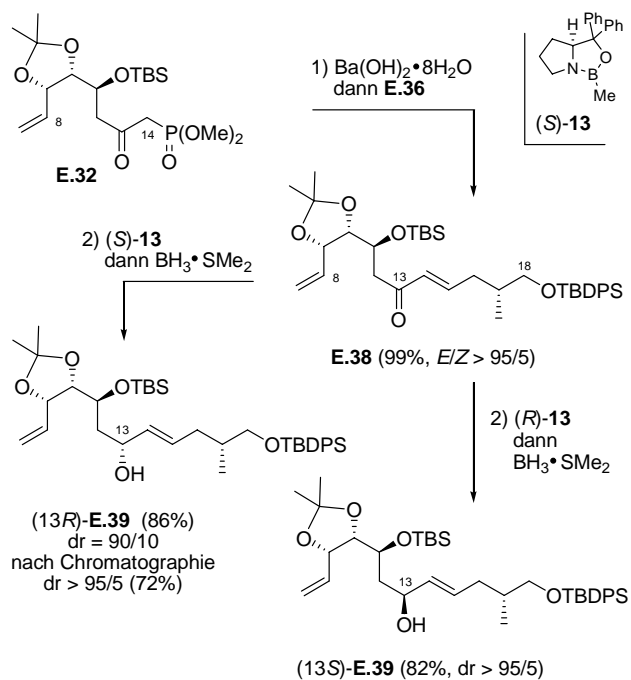
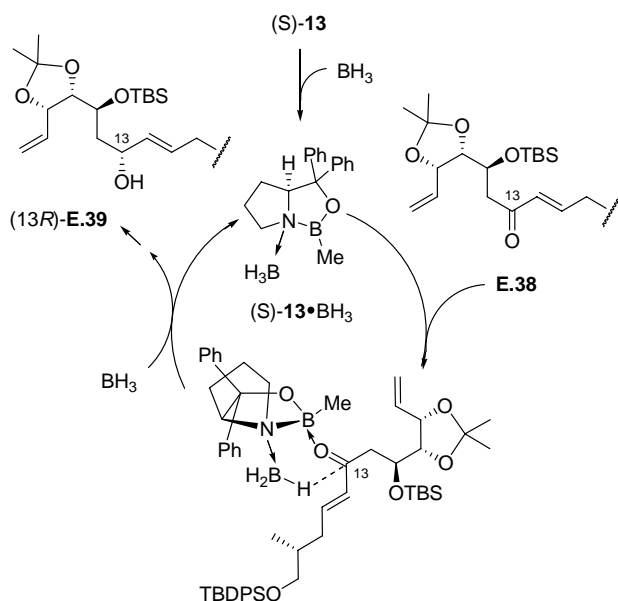
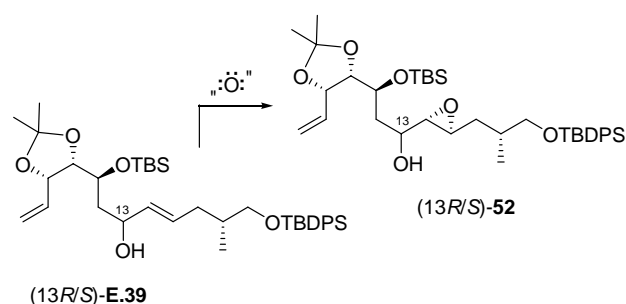


Abb. 40 Katalysatorinduktion bei der CBS-Reduktion mit (S)-13



sierte Epoxidierung¹⁰⁹ und Katsuki-Sharpless-Asymmetrische-Epoxidierung (SAE),¹¹⁰ das jeweilige Epoxid **52** mit genügend hoher Diastereoselektivität erhalten werden konnte. Außerdem waren bei der SAE enorme Reaktionszeiten notwendig, um die Allylalkohole umsetzen zu können. Erwartungsgemäß hätte entsprechend der allgemein akzeptierten Modellvorstellung, dass (*E*)-Allylalkohole unter Titan- oder Vanadium-Katalyse zum *anti*-Produkt reagieren,¹¹¹ wenigstens (13*S*)-E.39 selektiv zu Epoxid *anti*-(13*S*)-**52** umgesetzt werden können sollen.

Tab. 5 Versuche zur Epoxidierung von (13*R*)-E.39 und (13*S*)-E.39



	E.39	Methode	t	dr ^a	[%]
1	(13 <i>R</i>)	Prileschajew	4 h	65:35 ^b	96%
2	(13 <i>R</i>)	VO(acac) ₂	2.5 h	25:75 ^b	77%
3	(13 <i>R</i>)	Sharpless (a)	5 d	75:25 ^b	75%
4	(13 <i>R</i>)	Sharpless (b)	6 d	63:37 ^b	85%
5	(13 <i>S</i>)	Prileschajew	4 h	35:65 ^c	98%
6	(13 <i>S</i>)	VO(acac) ₂	1 h	50:50 ^c	95%
7	(13 <i>S</i>)	Sharpless (a)	5 d	70:30 ^c	99%
8	(13 <i>S</i>)	Sharpless (b)	6 d	65:35 ^c	85%

Prileschajew: *m*-CPBA (1.5 eq), Na₂HPO₄ (3 eq), CH₂Cl₂, 0 °C zu Rt; VO(acac)₂: VO(acac)₂ (0.1 eq), TBHP (4 eq), Toluol, -20 °C zu Rt; Sharpless (a): L-(+)-DIPT (1.5 eq), Ti(O*i*-Pr)₄ (1.2 eq), 4 Å MS, TBHP (2.2 eq), CH₂Cl₂, -35 °C; Sharpless (b): L-(+)-DET (3 eq), Ti(O*i*-Pr)₄ (2.4 eq), 4 Å MS, TBHP (3.4 eq), CH₂Cl₂, -35 °C; (^a C14/C15-Oxiran, ^b *syn:anti*, ^c *anti:syn*)

Der Durchbruch bei der Epoxidierung wurde nach unzähligen Versuchen durch das Vorziehen des Syntheseschrittes zur TBS-Abspaltung von **E.39** erzielt. Die TBS-Abspaltung gelang selektiv in Anwesenheit der primären TBDPS-Schutzgruppe mit TBAF bei -5 °C bis 8 °C, sodass das entsprechende Diol **E.40** in guten Ausbeuten erhalten werden konnte (Abb. 42, Abb. 43). Der Vergleich der Ergebnisse der Epoxidierungsversuche vor (Tab. 5) und nach der TBS-Abspaltung (Tab. 6) zeigt, dass durch die vorherige Schutzgruppenabspaltung nicht nur die Reak-

¹⁰⁸ Prileschajew, N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811–4815.

¹⁰⁹ a) Sheng, M. N.; Zajacek, J. G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1839–1843.

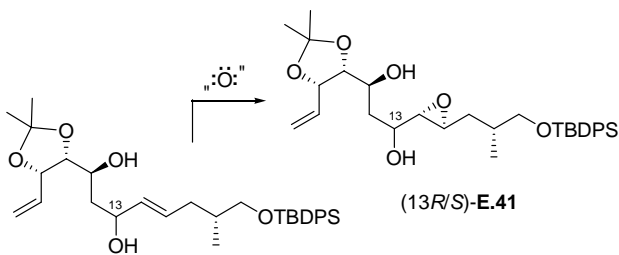
b) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137.

¹¹⁰ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

¹¹¹ a) Rossiter, B. E.; Verhoeven, T. R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4733–4736. b) McKee, B. H.; Kalantar, T. H.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6966–6968. c) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.

tionszeiten enorm verkürzt, sondern teilweise auch die Diastereoselektivitäten signifikant erhöht werden konnten. Eine Ausnahme bildet dabei die SAE von (13R)–E.40. Die Ursache hierfür liegt in der Abweichung der Substratinduktion des chiralen Allylkohols von der Reagenzinduktion durch das Tartrat, was im Sinne der doppelten Diastereoselektivität einer mismatched Situation entspricht. Aus Tab. 6 geht außerdem hervor, dass das (14S, 15S)–Epoxid E.41 diastereoselektiv nur über eine SAE ausgehend von Diol (13S)–E.40 zugänglich ist.

Tab. 6 Versuche zur Epoxidierung von (13R)–E.40 und (13S)–E.40



(13R/S)–E.40

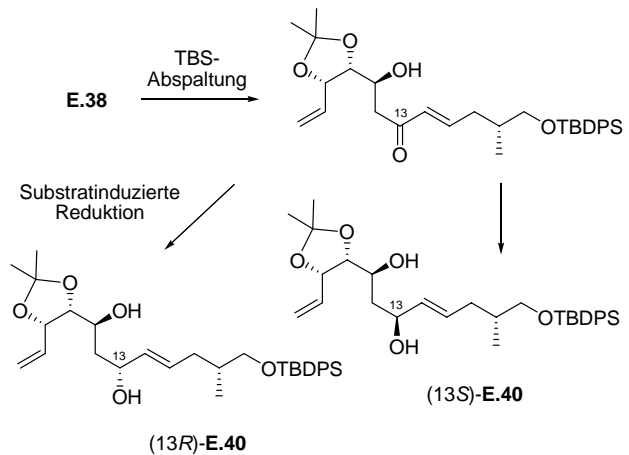
	E.40	Methode	t	dr ^a	[%]
1	(13R)	Prileschajew	2.5 h	60:40 ^b	93%
2	(13R)	VO(acac) ₂	5 min	15:85 ^b	87%
3	(13R)	Sharpless (a)	24 h	50:50 ^b	67%
4	(13R)	Sharpless (b)	21 h	50:50 ^b	95%
5	(13S)	Prileschajew	1.5 h	60:40 ^c	99%
6	(13S)	VO(acac) ₂	5 min	77:23 ^c	86%
7	(13S)	Sharpless (a)	19 h	>95:5 ^c	92%
8	(13S)	Sharpless (b)	16 h	>95:5 ^c	70%

Prileschajew: *m*-CPBA (3 eq), Na₂HPO₄ (6 eq), CH₂Cl₂, 0 °C zu Rt; VO(acac)₂: VO(acac)₂ (0.2 eq), TBHP (2 eq), Toluol, –20 °C zu Rt; Sharpless (a): L-(+)-DIPT (3 eq), Ti(O*i*-Pr)₄ (2.4 eq), 4 Å MS, TBHP (3.4 eq), CH₂Cl₂, –35 °C; Sharpless (b): L-(+)-DET (3 eq), Ti(O*i*-Pr)₄ (2.4 eq), 4 Å MS, TBHP (3.4 eq), CH₂Cl₂, –35 °C; (^a C14/C15-Oxiran, ^b *syn:anti*, ^c *anti:syn*)

Mit der Erkenntnis, dass die TBS-Abspaltung zu einer wesentlichen Verbesserung der Epoxidierung führt, bietet sich die Möglichkeit, die diastereoselektive Reduktion der C13-Ketofunktion von E.38 mit dem chiralen Reagenz von Corey–Bakshi–Shibata nach vorheriger Abspaltung der TBS-Schutzgruppe durch eine substratinduzierte Reduktion,¹¹² beispielsweise mit (*n*-Bu)₃B/NaBH₄,¹¹³ Et₂BOMe/NaBH₄,¹¹⁴ Catecholboran¹¹⁵ oder *c*Hex₂BCl/LiBH₄¹¹⁶ zum

entsprechenden *syn*-Diol E.40 bzw. mit Me₄NHB(OAc)₃¹¹⁷ zum *anti*-Diol E.40, zu ersetzen (Abb. 41). Diese Möglichkeit wurde allerdings im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht.

Abb. 41 Substratinduzierte Reduktion der C13-Ketofunktion



Zusammenfassend ist in den beiden nachfolgenden Abbildungen noch einmal die Synthesesequenz ausgehend von der Verknüpfung der Teilfragmente C8–C14 (E.32) und C15–C18 (E.36) zum C8–C18-Kohlenstoffgerüst E.38 dargestellt (Abb. 42, Abb. 43). Mit der Isolierung des entsprechenden Epoxids E.41 konnte im nächsten Syntheseschritt in einer S_Ni-Epoxidringöffnung durch die γ -Hydroxyfunktion an C11 der Tetrahydrofuranring geschlossen werden. Hierbei handelt es sich gemäß der ersten Baldwin-Regel um eine bevorzugte 5-*exo*-tet Cyclisierung.¹¹⁸ Diese gelang sowohl für (13R)–E.41 (Abb. 42) als auch für (13S)–E.41 (Abb. 43) unter leicht sauren Bedingungen mit D-(+)-10-Camphersulfonsäure (CSA).¹¹⁹ Dabei kam es in Aceton überdies zu einer Diastereomer-differenzierenden Acetalisierung,¹¹⁹ sodass neben bzw. statt der gewünschten Diole (13R)–E.42 und (13S)–E.42 in Aceton ausschließlich die *cis*-Bicyclo[4.3.0]nonane E.43 und 54, aber keine *trans*-Bicyclen erhalten wurden. Die experimentellen Beobachtungen konnten auch durch die im Rahmen der Publikation zur Synthese des C1–C18-Fragments E.49 von Hiersemann durchgeführten computerchemischen Berechnungen mit Gaussian03 gestützt werden.⁵ Im Falle des (13R)–Epoxids E.41 konnte die selektive Acetalisierung synthetisch genutzt werden, um das unerwünschte Diastereomer der Prileschajew-Reaktion als Acetonid E.43 vom zielführen-

¹¹² Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, 4, 557–588.

¹¹³ a) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Chem. Lett.* **1980**, 9, 1415–1418.

b) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233–2238.

¹¹⁴ a) Kathawala, F. G.; Prager, B.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. J.; Stabler, R. S.; Widler, L. *Helv. Chimica Acta* **1986**, 69, 803–805.

b) Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155–158.

¹¹⁵ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5190–5192.

¹¹⁶ a) Paterson, I.; Donghi, M.; Gerlach, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3315–3319. b) Perkins, M. V.; Sampson, R. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 123–126.

¹¹⁷ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560–3578.

¹¹⁸ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

¹¹⁹ CSA/CH₂Cl₂: Fukuyama, T.; Wang, C.-L. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 260–262. CSA/Toluol: Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4831–4832. CSA/Aceton: Xiong, Z.; Busch, R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1512–1514. Selektive Acetalisierung: Tanimoto, N.; Gerritz, S. W.; Sawabe, A.; Noda, T.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 673–675.

den Diol (13R)-E.42 abzutrennen (Abb. 42). Zusammenfassend lässt sich folglich sagen, dass der Tetrahydrofuranring ungeachtet der Diastereoselektivität der Epoxidierung diastereomerenrein zugänglich ist.

Die Aufklärung der Konfiguration der erhaltenen Diastereomere des Tetrahydrofuranringfragments erfolgte durch intensive 1D- und 2D-spektroskopische Untersuchungen. Daraus konnte ferner die Diastereoselektivität der CBS-Reduktion sowie der einzelnen Epoxidierungen abgeleitet werden. Die Bildung entsprechender Pyranringe durch die mögliche 6-endo-tet Cyclisierung bei einer S_Ni -Epoxidringöffnung an C15 wurde, in Übereinstimmung mit der ersten Baldwin-Regel,¹¹⁸ nicht beobachtet.

Die Voraussetzung dafür, dass das synthetisierte C8-C18-Fragment E.42 mit dem C1-C7-Fragment E.19 über die ge-

plante Veresterung zum C1-C18-Kohlenstoffgerüst verknüpft werden kann, ist die Differenzierung zwischen den beiden sekundären Hydroxyfunktionen an C13 und C15. In Testversuchen mit TBSOTf und Isobuttersäure konnte für das Diol (13R)-E.42 ein intrinsischer Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden Hydroxyfunktionen festgestellt werden (Abb. 42). Dabei zeigte sich, dass die C13-Hydroxyfunktion deutlich reaktiver ist und selektiv mit dem C1-C7-Fragment (E.19) verestert werden könnte. Den spektroskopischen Nachweis für die selektive Veresterung der C13-Hydroxyfunktion lieferte der entsprechende HMBC-Kreuzpeak zwischen H13 und dem Estercarbonylkohlenstoffatom. Bei Diastereomer (13S)-E.42 blieb der beobachtete Reaktivitätsunterschied hingegen aus. Hier wurde bei der Umsetzung mit TBSOTf⁶⁹ ein 1/1-Gemisch der beiden möglichen Monosilyl ether 55 und 56 erhalten (Abb. 43). Demzufolge muss die Synthese-strategie unweigerlich über das (13R)-konfigurierte Diol (13R)-E.42 führen.

Abb. 42 Synthese des C8-C18-Fragments (13R)-E.42

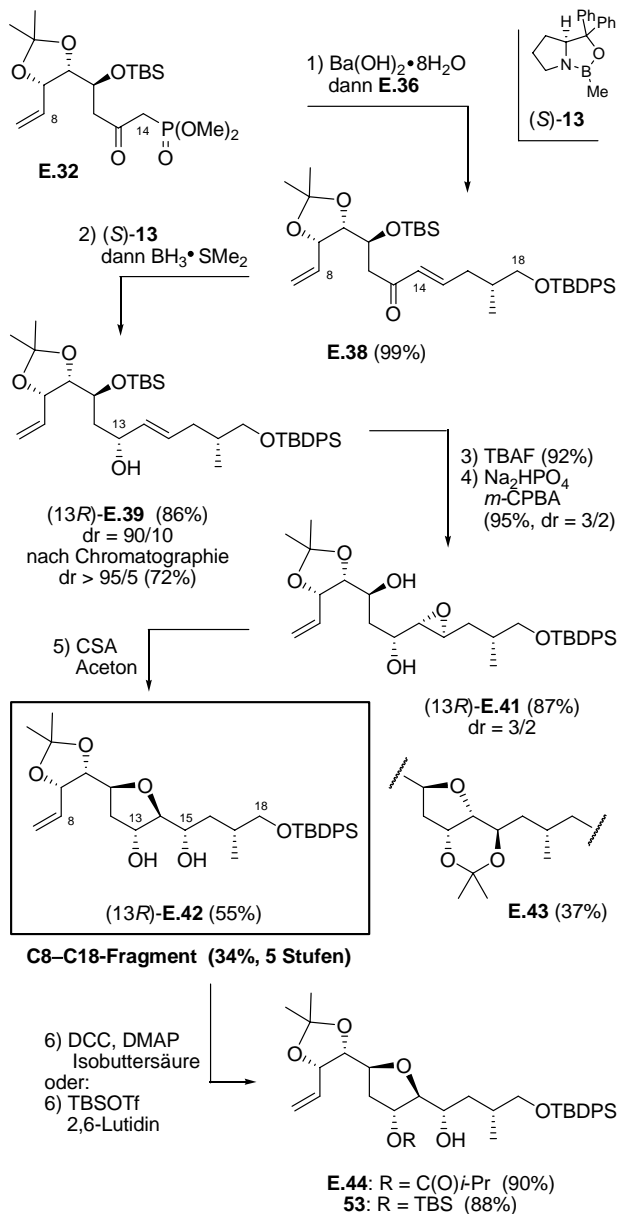
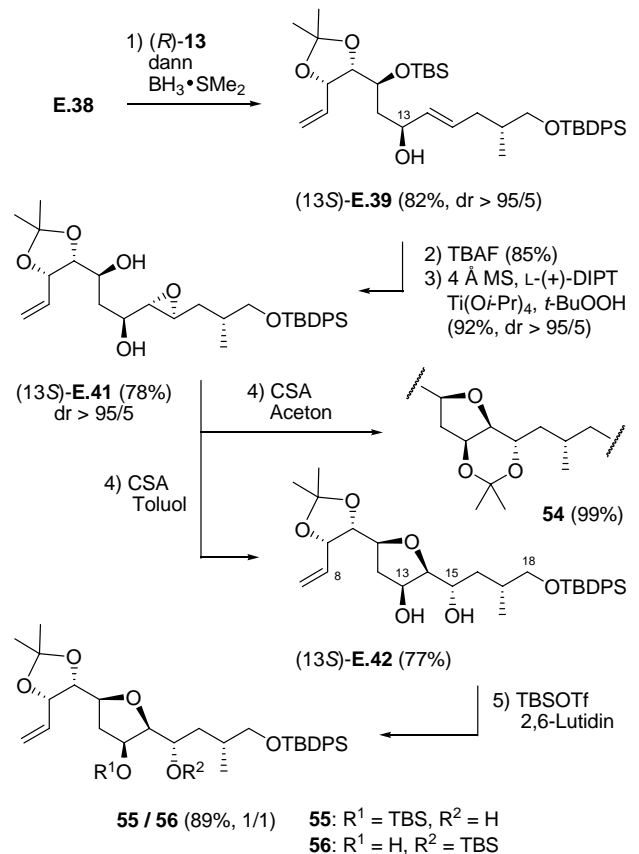


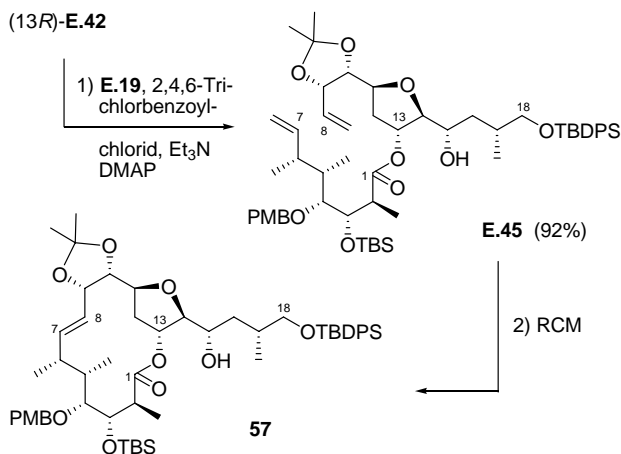
Abb. 43 Synthese des Diastereomers (13S)-E.42



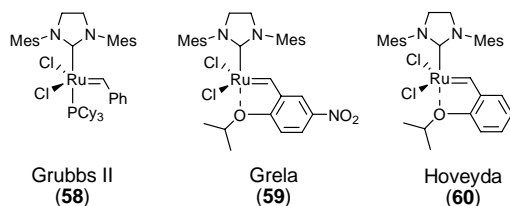
C1–C18–FRAGMENT (E.49)

Wie die Testversuche mit TBSOTf und Isobuttersäure bereits vermuten ließen (Abb. 42), gelang die Veresterung des C1–C7-Fragments **E.19** mit dem C8–C18-Fragment (13*R*)-**E.42** selektiv an C13. In ersten Versuchen mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, den Yamaguchi-Bedingungen¹²⁰ entsprechend, konnte der gewünschte Ester **E.45** mit einer Ausbeute von 92% isoliert werden (Abb. 44). Leider bildete sich unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen, wenn auch nur in geringen Mengen, ein nicht identifizierbares Nebenprodukt, das sich schwer vom Ester **E.45** abtrennen ließ. Durch den Einsatz von 2-Methyl-6-nitrobenzoylanhydrid (MNBA)¹²¹ konnte später nicht nur die Ausbeute gesteigert, sondern auch die Bildung des beobachte-

Abb. 44 Erste Versuche zum Aufbau des Makrocyclus

Tab. 7 Versuche zur Ringschlussmetathese (RCM) von **E.45**
(n.b. = nicht bestimmt, NP = Nebenprodukt)

Kat.	Lösm.	t	T	57	NP	57 :NP	
1	58	(CH ₂ Cl) ₂	23 h	85 °C	40%	24%	62:38
2	58	Toluol	4 h	60 °C	56%	12%	82:18
3 ^a	58	Toluol	22 h	60 °C	66%	n.b.	>90:10
4	59	(CH ₂ Cl) ₂	48 h	85 °C	37%	14%	73:27
5	59	Toluol	25 h	60 °C	50%	10%	83:17
6	60	Toluol	23 h	85 °C	43%	29%	60:40

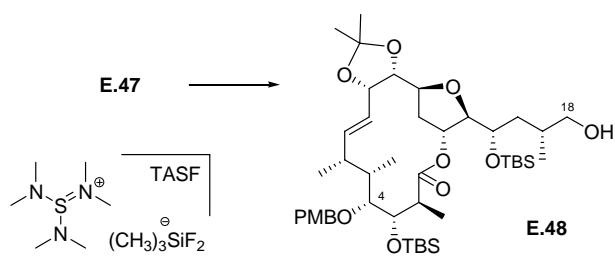
(Ansatzgröße: 0.025–0.03 g, ^a 0.09 g)Grubbs II
(**58**)Grela
(**59**)Hoveyda
(**60**)

ten Nebenprodukts unterdrückt werden (Abb. 45). Der erfolgreichen Kupplung des C1–C7-Fragments **E.19** mit dem C8–C18-Fragment (13*R*)-**E.42** folgten Untersuchungen zum Ringschluss des Makrocyclus von (–)-Lytophilippin A (**1**). Ausgehend von **E.45** wurden die Metathese-Katalysatoren Grubbs II (**58**), Grela (**59**) und Hoveyda-Grubbs II (**60**) getestet (Tab. 7).¹²² Dabei wurde der gewünschte Makrocyclus **57** mit einer maximalen Ausbeute von etwa 60% (Tab. 7, Eintrag 2) und einer nicht zu vernachlässigenden Menge an Nebenprodukt (NP) erhalten, dessen NMR-Signale vermutlich dem Doppelbindungs-isomer von **57** zugeordnet werden könnten. Unter den bis dato besten Reaktionsbedingungen (Tab. 7, Eintrag 2) wurde daraufhin die Ansatzgröße erhöht. Die Konsequenz war ein drastischer Anstieg der Reaktionszeit (Tab. 7, Eintrag 3). Daraufhin wurde zunächst die freie Hydroxyfunktion von **E.45** an C15 mit TBSOTf⁶⁹ geschützt (Abb. 45). Der Einfluss der eingeführten TBS-Schutzgruppe auf die Ringschlussmetathese¹²² war enorm. So konnten bislang 0.43 g Silylether **E.46** in Anwesenheit von **58** innerhalb von 3 h mit einer Ausbeute von 90% zu Makrolacton **E.47** umgesetzt werden (Abb. 45).

Mit dem Ringschluss zum Makrocyclus enthält **E.47**, die Ketofunktion an C4 ausgenommen, nicht nur das C1–C18-Kohlenstoffgrundgerüst, sondern auch alle Funktionalitäten der Zielstruktur **1**. Für die abschließende Verknüpfung des Makrocyclus mit der hochkomplexen Seitenkette **11** musste lediglich noch die primäre Hydroxyfunktion entschützt und zum Aldehyd oxidiert werden. Doch die in der Literatur beschriebenen Reagenzien¹²³ zur selektiven Abspaltung einer primären TBDPS-Schutzgruppe unter Erhalt der sekundären TBS-Schutzgruppe zeigten nicht den gewünschten Erfolg (Tab. 8, Eintrag 1–13). Erst der hundertfache Überschuss an NH₄F¹²⁴ und die Wahl eines extraordinären Lösungsmittels (1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol, HFIP) lieferten den gewünschten primären Alkohol **E.48** in guten Ausbeuten (Tab. 8, Eintrag 15–18, Abb. 45). Die Ursache für den beobachteten Lösungsmittelfekt konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. In der Literatur wird die Fähigkeit zur Ausbildung starker Wasserstoffbrücken beschrieben.¹²⁵ Demnach sollte HFIP das Fluorid-Anion solvatisieren und es dadurch weniger nucleophil machen, gerade noch nucleophil genug, um selektiv die primäre TBDPS-Schutzgruppe in Anwesenheit der sekundären TBS-Gruppen abzuspalten.

¹²¹ Shiina, I.; Ibuka, R.; Kubota, M. *Chem. Lett.* **2002**, 286–287.¹²² R. H. Grubbs (Ed.), *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH, New York **2003**.¹²³ Review: Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031–1069. TBAF: Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549–2550.¹²⁴ Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180.¹²⁵ a) Middleton, W. J.; Lindsey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4948–4952. b) Berkessel, A.; Adrio, J. A.; Hüttenhain, D.; Neudörfel, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421–8426.¹²⁰ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.

Tab. 8 Versuche zur selektiven Silylschutzgruppenabspaltung

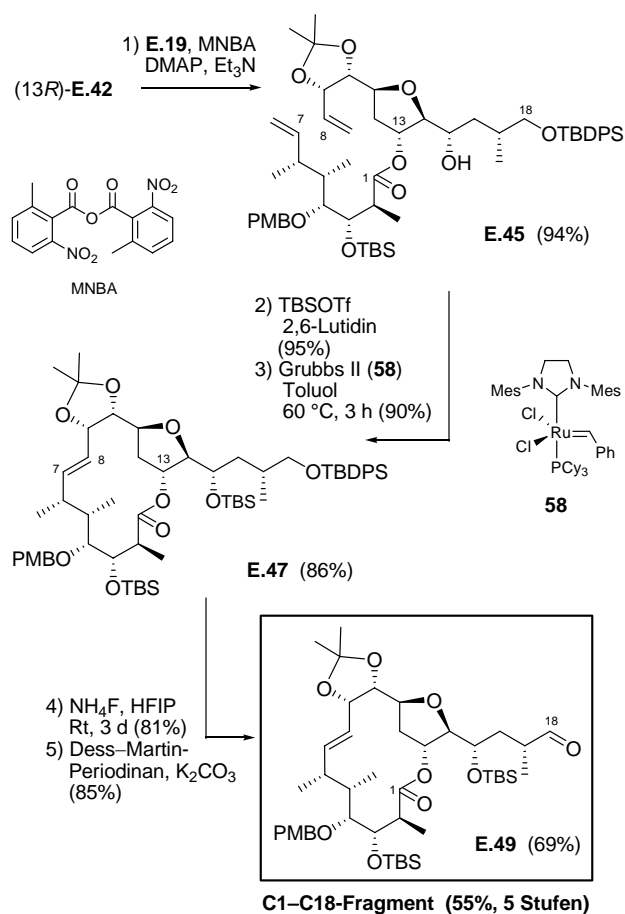


	Reagenz	Lösm.	T, t		[%]
1	TBAF (1.5 eq)	THF	Rt, 6 h	a	–
2	TBAF (2 eq) AcOH (2 eq)	THF	0 °C zu Rt, 22 h	a	–
3	TBAOH (5 eq)	THF	0 °C, 3 h	a, b	–
4	TASF (3 eq)	DMF	0 °C zu Rt, 22 h	a, b	–
5	KF (500 eq)	MeOH	70 °C, 5 d	a, b	Sp.
6	NaOH (10%)	MeOH/ CH ₂ Cl ₂	70 °C, 5 h	a, b	–
7	NaN ₃ (6 eq) NH ₄ Cl (6 eq)	DMF	Rt zu 80 °C, 7 d	a	Sp.
8	NH ₄ F (>100 eq)	MeOH	60 °C, 6 h, Rt, 3 d	a, b	48%
9	NH ₄ F (200 eq)	MeOH	70 °C, 2 d	a, b	38%
10	NH ₄ F (300 eq)	MeOH/ THF	70 °C, 19 h	a, b	35%
11	NH ₄ F (100 eq) ^c 3 Å MS	MeOH	60 °C, 3 d	a, b	Sp.
12	NH ₄ F (100 eq)	TFE	Rt zu 60 °C, 22 h	a, b	Sp.
13	NH ₄ F (200 eq) H ₂ O	<i>i</i> -PrOH	Rt zu 60 °C, 5 d	a, b	Sp.
14	NH ₄ F (100 eq)	HFIP	60 °C, 2 h	a	–
15	NH ₄ F (50 eq)	HFIP	40 °C, 2 d	a, b	39%
16	NH ₄ F (100 eq)	HFIP	Rt, 4 d		83%
17	NH ₄ F (100 eq) ^d	HFIP	Rt, 4 d		85%
18	NH ₄ F (100 eq) ^e	HFIP	Rt, 3 d		81%

(^a Trissilylether unselektiv gespalten; ^b unvollständiger Umsatz; ^c getrocknet; ^{Sp.} Spuren; Ansatzgröße: 0.01–0.015 g, ^d 0.07 g, ^e 0.38 g) (TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBAOH = Tetrabutylammoniumhydroxid, TASF = Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat)

Die Oxidation des erhaltenen primären Alkohols **E.48** zum gewünschten C1–C18-Fragment **E.49** von (–)-Lytophilippin A (**1**) gelang abschließend mit Dess–Martin-Periodinan⁷⁸ in Anwesenheit von festem K₂CO₃ (Abb. 45).

Abb. 45 Synthese des C1–C18-Fragments (13S)-E.42



Sicherlich ist es nicht ohne Weiteres möglich, die Polyol-Struktureinheit des aus *Lytophilippin* isolierten Naturstoffes (–)-Lytophilippin A mit dem vollständig geschützten C1–C18-Fragment **E.49** zu vergleichen. Der Vollständigkeit halber sind dennoch in Tab. 9 die spektroskopischen Daten des C1–C18-Kohlenstoffgerüsts von Lytophilippin A und **E.49** gegenübergestellt. Dabei sind jene Daten grau hinterlegt, deren Vergleich sinnvoll erschien. Rot hervorgehoben sind diejenigen Werte, die eine

Tab. 9 Vergleich der spektroskopischen Daten des synthetisierten C1–C18-Fragments **E.49** und der aus *Lytophilippin* isolierten Verbindung (–)-Lytophilippin A

(–)-Lytophilippin A aus <i>Lytophilippin ph.</i> ¹ H NMR (? , 500 MHz, δ) (diverse 2D NMR Experimente)	¹³ C NMR ?		¹³ C NMR CDCl ₃ 126 MHz	C1–C18-Fragment E.49 (Gille) ¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz, δ) (COSY, NOESY, HSQC, HMBC)	
–	174.5	1	174.9	–	
1.31 (d, <i>J</i> = 7.0 ² Hz, 3H)	8.5	2'	15.4	1.22 (d, ³ <i>J</i> = 7.4 ² Hz, 3H)	
2.53 (qd, <i>J</i> = 7.0 ² , 8.8 ³ Hz, 1H)	38.5	2	46.2	2.74 (qd, ³ <i>J</i> = 7.4 ² , 3.1 ³ Hz, 1H)	
4.39 (dd, <i>J</i> = 8.8 ³ , 1.7 ⁵ Hz, 1H)	84.0	3	75.1	3.77 (dd, ³ <i>J</i> = 8.4 ⁴ , 3.1 ² Hz, 1H)	TBS
–	211.3	4	81.3	3.35–3.42 (sym. m, ³ <i>J</i> = 8.4 ³ Hz, 1H)	PMB
0.94 (d, <i>J</i> = 6.9 ⁵ Hz, 3H)	11.6	5'	11.9	0.93–0.98 (m, 3H)	
2.84 (dq, <i>J</i> = 7.8 ⁶ , 6.9 ⁵ , 1.7 ³ Hz, 1H)	44.9	5	40.0	1.89–1.97 (m, 1H)	
1.07 (d, <i>J</i> = 6.0 ⁶ Hz, 3H)	17.1	6'	20.7	1.04 (d, ³ <i>J</i> = 6.9 ⁵ Hz, 3H)	

2.48 (dqdd, $J = 7.8^5, 6.0^6, 9.4^7, 3.0^8$ Hz, 1H)	33.8	6	37.6	2.18–2.28 (m, 1H)	
5.55 (ddd, $J = 9.4^6, 15.2^{8,9,10}, 2.0^9$ Hz, 1H)	133.4	7	140.6	5.83 (dd, $^3J(E) = 16.1^8$ Hz, $^3J = 7.7^6$ Hz, 1H)	
5.38 (ddd, $J = 15.2^{7,9,10}, 5.7^9, 3.0^6$ Hz, 1H)	130.6	8	126.2	5.50 (dd, $^3J(E) = 16.1^7$ Hz, $^3J = 8.9^9$ Hz, 1H)	
4.12 (ddd, $J = 5.7^8, 15.2^{8,10,7}, 2.0^7$ Hz, 1H)	72.4	9	79.2	4.34 (dd, $^3J = 8.9^8, 5.8^{10}$ Hz, 1H)	Acetal
3.74 (dd, $J = 15.2^{9,8,7}, 4.5^{11}$ Hz, 1H)	78.0	10	80.1	4.13 (dd, $^3J = 9.3^{11}, 5.8^9$ Hz, 1H)	Acetal
3.95 (dtd, $J = 4.5^{10}, 8.0^{12,13}, 1.5^{13}$ Hz, 1H)	69.8	11	76.6	3.94–4.03 (m, 2H)	
1.87 (dt, $J = 13.8^{12b}, 8.0^{11,13}$ Hz, 1H)	29.8	12a	36.6	1.57 (ddd, $^2J = 12.4^{12b}$ Hz, $^3J = 12.4, 4.2^{13}$ Hz, 1H)	
2.11 (dt, $J = 13.8^{12a}, 8.0^{11,13}$ Hz, 1H)	29.8	12b	36.6	2.02–2.10 (sym. m, $^2J = 12.4^{12a}$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1H)	
5.10 (tdd, $J = 8.0^{12,11}, 6.6^{14}, 1.5^{11}$ Hz, 1H)	69.6	13	75.7	5.33–5.38 (sym. m, $^3J = 4.2^{12a}$ Hz, 1H)	
3.66 (dd, $J = 9.0^{15}, 6.6^{13}$ Hz, 1H)	81.1	14	85.8	3.94–4.03 (m, 2H)	
4.02 (ddd, $J = 9.0^{14}, 5.0^{16b}, 10.0^{16a}$ Hz, 1H)	66.3	15	70.5	3.94 (ddd, $^3J = 7.5, 5.3, 2.9$ Hz, 1H)	TBS
1.22 (ddd, $J = 10.0^{15}, 8.9^{17}, 14.0^{16b}$ Hz, 1H)	39.2	16a	35.6	1.41–1.48 (m, 1H)	
1.39 (ddd, $J = 5.0^{15}, 4.9^{17}, 14.0^{16a}$ Hz, 1H)	39.2	16b	35.6	1.97 (ddd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 7.5, 7.0$ Hz, 1H)	
0.99 (d, $J = 6.8^{17}$ Hz, 3H)	20.7	17'	14.3	1.13 (d, $^3J = 7.3^{17}$ Hz, 3H)	
2.81 (ddqd, $J = 8.9^{16a}, 4.9^{16b}, 6.8^{17}, 9.6^{18}$ Hz, 1H)	27.9	17	42.9	2.42 (ddqd, $^3J = 7.3^{17}, 7.0^{16b}, 7.0, 1.1^{18}$ Hz, 1H)	
5.05 (br d, $J = 9.6^{17}$ Hz, 1H)	134.3	18	203.6	9.58 (d, $^3J = 1.1^{18}$ Hz, 1H)	CHO

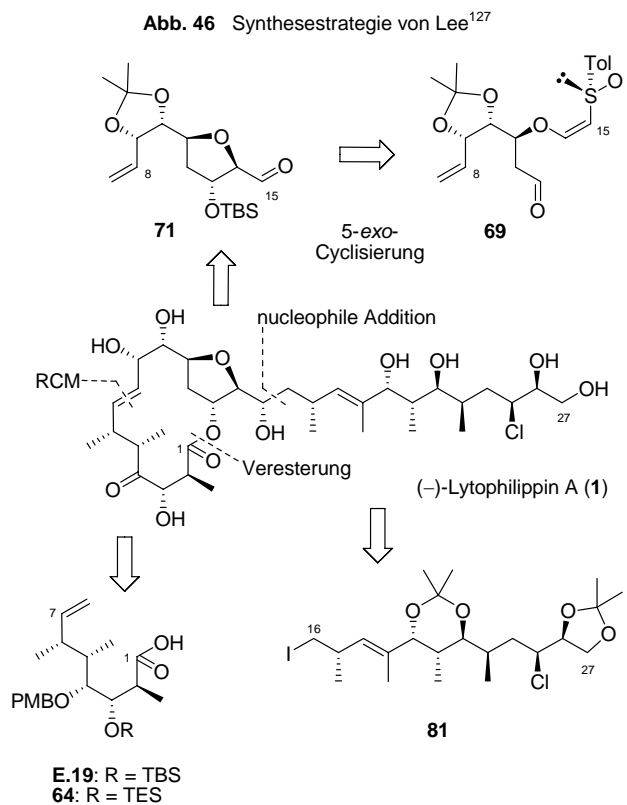
starke Abweichung zeigen und blau, die eine gewisse Übereinstimmung aufweisen. Demnach handelt es sich sowohl bei der aus *Lytophilippin A* isolierten Verbindung als auch bei der von mir synthetisierten Substanz **E.49** um einen (*E*)-konfigurierten Makrocyclus. Wie bereits angedeutet, ist es eher schwierig, das Polyol-Fragment von (–)-Lytophilippin A mit dem vollständig geschützten C1–C18-Fragment **E.49** zu vergleichen.

TOTALSYNTHESE NACH LEE

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, dass wenige Monate nach der Publikation der ausgearbeiteten Synthese des Makrocyclus **E.49**¹²⁶ die erste Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**) durch Lee¹²⁷ veröffentlicht wurde.

Wie in der von mir entwickelten Synthese baut auch Lee den Makrocyclus über eine Kombination aus Veresterung und Ringschlussmetathese auf (Abb. 46). Der retrosynthetische Schnitt, der die hochkomplexe Seitenkette vom Makrocyclus trennt, liegt allerdings zwischen C15/C16. Als Schlüsselschritt seiner Totalsynthese beschreibt Lee die Bildung des Tetrahydrofuranringfragments C8–C15 (**71**) über die von ihm entwickelte SmI_2 -katalysierte 5-*exo*-Cyclisierung eines Aldehydo- β -alkoxyvinyl-sulfoxids (**69**).¹²⁸ Die Synthese des C1–C7-Fragments führt Lee ebenfalls über den α -chiralen Aldehyd **E.15a** und die beschriebene Evans-Aldoladdition zur Säure **E.19** bzw. **64** (Abb. 47). Der Aldehyd **E.15a** wird indessen ausgehend von Methylbernsteinsäuremonomethylester **59** (Itakonsäuremonomethylester) synthetisiert. Der Aufbau der Chiralitätszentren an C5 und C6 erfolgt über eine Folge aus asymme-

trischer Hydrierung (Ref. 6)¹²⁷ und stereoselektiver Alkylierung (Ref. 7).¹²⁷ Allerdings fehlen hierfür jegliche experimentelle Daten, sodass keine Rückschlüsse auf die von Lee erzielten Enantio- und Diastereoselektivitäten gezogen werden können und somit der Vergleich mit der von mir verwendeten leistungsfähigen Gosteli–Claisen-Umlagerung unmöglich ist. Der nächste stereoselektive Schritt in der Synthese des α -chiralen Aldehyds **E.15a** ist die Addition von lithiiertem Dithian an **61**. Die Diastereoselektivität dieses Syntheseschrittes ist mit $\text{dr} = 82/18$ allerdings eher mäßig. Demgegenüber steht in der von mir ausgearbeiteten Synthesestrategie die CBS-Reduktion von α -Ketoester **E.9** mit einer Diastereoselektivität von $\text{dr} =$

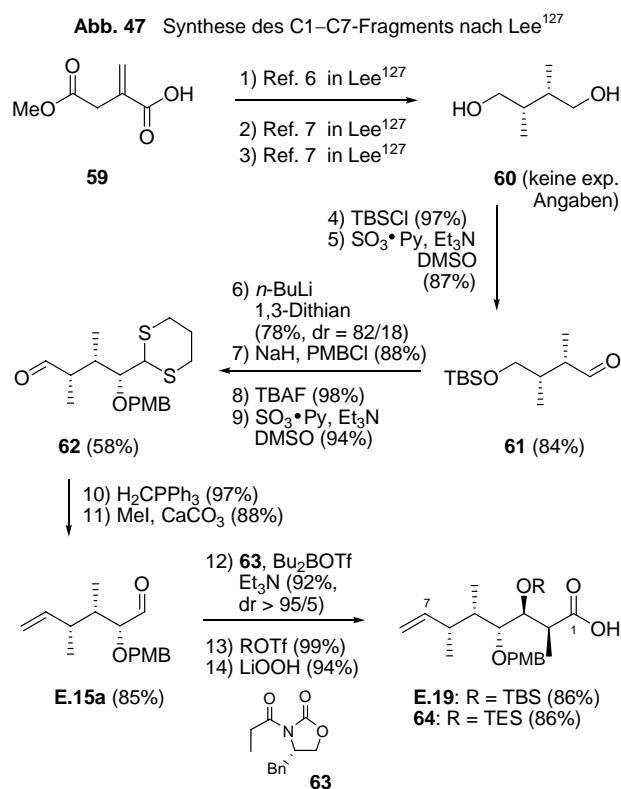


¹²⁶ Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.

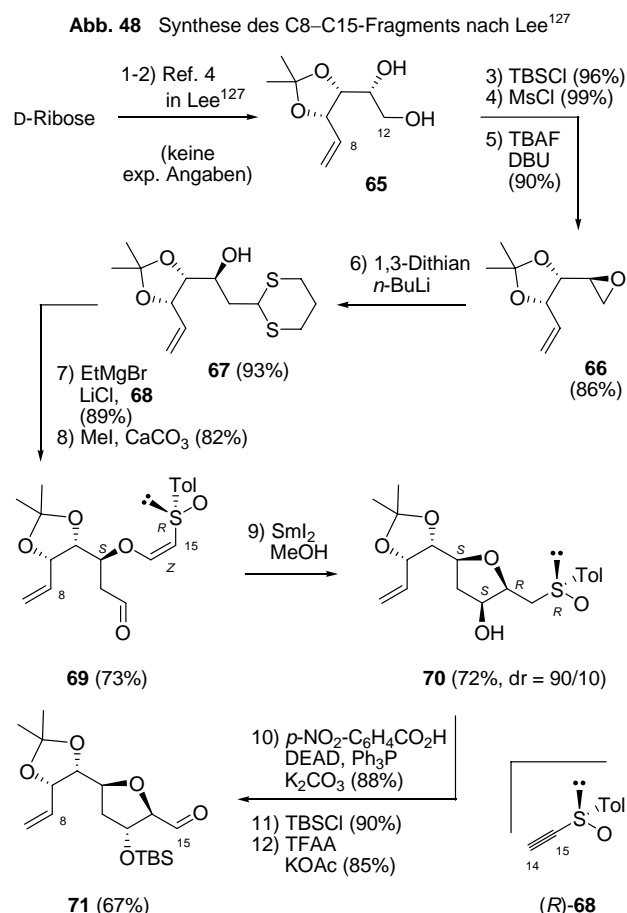
¹²⁷ Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2476–2479.

¹²⁸ Jung, J. H.; Kim, Y. W.; Kim, M. A.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Kim, T.-R.; Shin, S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3225–3228.

93/7 bzw. nach säulenchromatographischer Reinigung dr > 95/5. Nach einer C₁-Kettenverlängerung und Hydrolyse des Dithians **62** erhält Lee ebenfalls Aldehyd **E.15a**, der wie in der von mir beschriebenen Syntheseroute in einer Evans-Aldoladdition umgesetzt wird. Neben der Säure **E.19** synthetisiert er außerdem TES-Ether **64**.

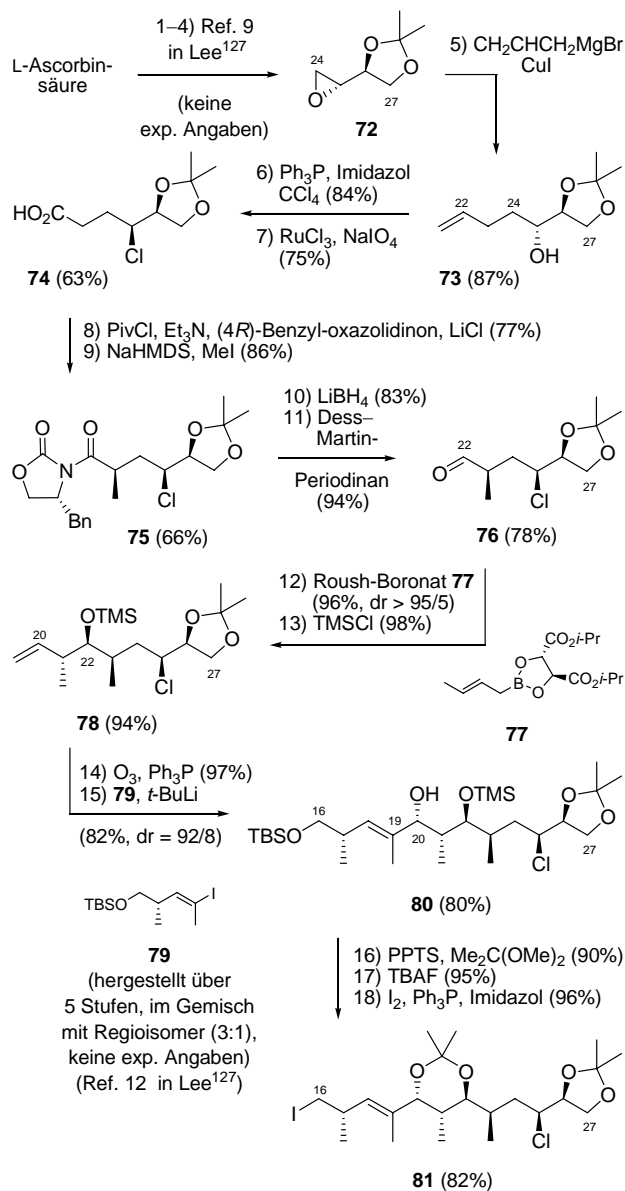


Das C8–C15-Fragment **71** synthetisiert Lee ausgehend von der Pentose D-Ribose (Abb. 48). Für die ersten beiden Stufen zu Schützung und Ringöffnung der Pentose unter Bildung von Diol **65** (Ref. 4)¹²⁷ fehlen wiederum die experimentellen Daten. In den folgenden Syntheseschritten wird formal die Konfiguration an C11 invertiert (Schritt 3–5), die Kohlenstoffkette um ein C-Atom verlängert (Schritt 6, 8) und der Vinylsulfoxid-Henkel an C11 installiert (Schritt 7). Das erhaltene Aldehyd-β-alkoxyvinyl-sulfoxid **69** wird anschließend über die von Lee entwickelte SmI₂-katalysierte 5-*exo*-Cyclisierung¹²⁸ zu Tetrahydrofuran **70** umgesetzt. Für diesen seinen Schlüsselschritt gibt Lee eine Diastereoselektivität von dr = 90/10 an. Als Vergleich zu der von mir ausgearbeiteten Synthesestrategie könnte an dieser Stelle die Möglichkeit der diastereomerenreinen Isolierung des Tetrahydrofurans (13*R*)-**E.42** (dr > 95/5) nach säulenchromatographischer Abtrennung des als Acetonid **E.43** gebundenen Diastereomers aufgeführt werden. Gemäß Lee's Totalsynthese ergibt sich aus **70** nach Mitsunobu-Inversion an C13 und Pummerer-Umlagerung des Sulfoxids letztlich Aldehyd **71**.



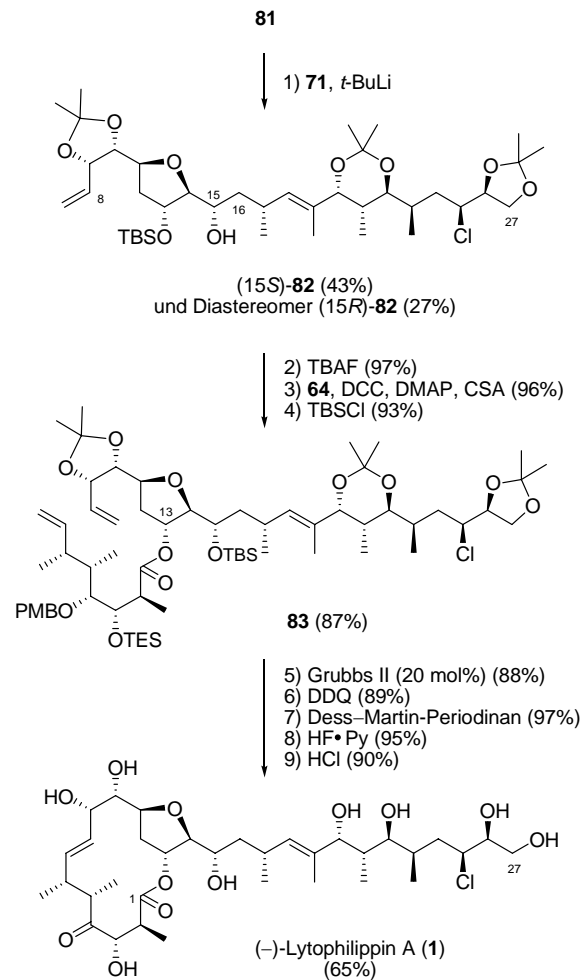
Für die Synthese des C16–C27-Fragments **81** nutzt Lee ebenfalls einen ex-chiral-pool Synthesebaustein, und zwar L-Ascorbinsäure (Abb. 49). Nach vier Synthesestufen ohne experimentelle Angaben (Ref. 9)¹²⁷ beschreibt Lee als ersten Schritt eine C₃-Kettenverlängerung durch Epoxidringöffnung von **72** mit Allylmagnesiumbromid. Daraufhin folgt eine Chlorid-Substitution der Hydroxyfunktion an C25. Nach oxidativer Spaltung der terminalen Doppelbindung zu **74** führt Lee in einer asymmetrischen Evans-Alkylierung das Chiralitätszentrum an C23 ein. Der nächste stereoselektive Schritt in der Synthese des C16–C27-Fragments **81** ist eine Roush-Crotylierung von Aldehyd **76** mit dem Boronat **77**. Das erhaltene C20–C27-Kohlenstoffgerüst wird anschließend mit dem Vinylolithium-Reagenz von **79** um die fehlende C₄-Einheit verlängert. Zur Herstellung von Vinyljodid **79** (Ref. 12)¹²⁷ fehlen wiederum die experimentellen Daten. Für die Verknüpfung mit dem C8–C15-Fragment **71** wird nach entsprechenden Schutzgruppenoperationen die primäre Hydroxyfunktion an C16 durch Iodid substituiert.

Die Verknüpfung des C16–C27-Fragments **81** mit dem C8–C15-Fragment **71** erfolgt nach Halogen-Lithium-Austausch mit *t*-BuLi in einer nucleophilen Addition an die Aldehydfunktion von **71** (Abb. 50). Dabei bildeten sich allerdings auch nicht zu vernachlässigende Mengen des

Abb. 49 Synthese des C16–C27-Fragments nach Lee¹²⁷

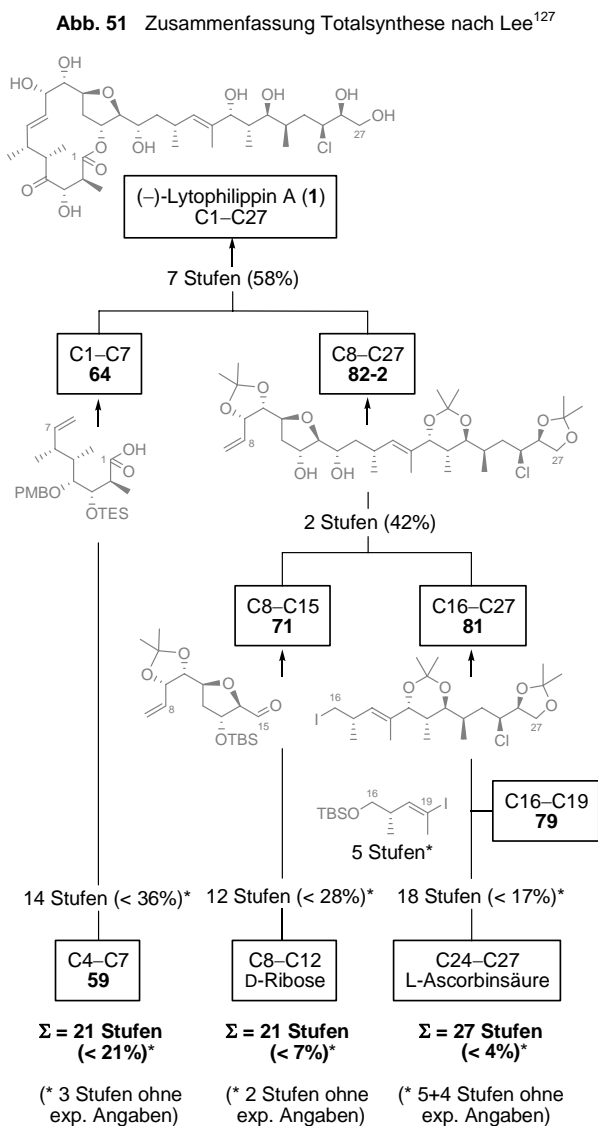
unerwünschten Diastereomers (15*R*)-**82** (27%), sodass lediglich 43% von (15*S*)-**82** isoliert werden konnten. Für die nachfolgende Veresterung mit dem C1–C7-Fragment **64** bot sich Lee an dieser Stelle die Möglichkeit, über eine geeignete Schutzgruppentaktik zwischen den beiden Hydroxyfunktionen an C13 und C15 zu differenzieren. Stattdessen entschützte er aber den TBS-Ether (15*S*)-**82** zum Diol und machte sich den von mir bereits beschriebenen intrinsischen Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden Hydroxyfunktionen zunutze und veresterte ebenfalls selektiv an C13.⁵ Auch bei der anschließenden Ringschlussmetathese konnte er auf die bereits publizierten Daten⁵ zurückgreifen und führt im Vorhinein eine TBS-Schutzgruppe an C15 ein. Im Gegensatz zu den von mir optimierten Reaktionsbedingungen (10 mol% **58**, Toluol, 60 °C, 3 h) benötigt Lee bei vergleichbarer Ausbeute für

die Ringschlussmetathese 20 mol% Grubbs II Katalysator (**58**). Die letzten Schritte zur Fertigstellung der Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**) entsprechen aufgrund der äquivalenten Schutzgruppentaktik der von mir beschriebenen Synthesestrategie. Nach Spaltung des PMB-Ethers folgt die Oxidation der freien Hydroxyfunktion an C4 zum Keton und abschließend die vollständige Entschützung zum Zielmolekül **1**.

Abb. 50 Abschluss der Totalsynthese nach Lee¹²⁷

Lee gelang die Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (**1**) in insgesamt 58 Stufen (Abb. 51). Die längste lineare Synthesesequenz umfasst dabei 27 Syntheseschritte. Aufgrund fehlender experimenteller Angaben in jedem der Synthesesequenzen kann keine genaue Aussage über die Gesamtausbeute getroffen werden.

Im Vergleich mit der von mir ausgearbeiteten Synthesestrategie (Abb. 52) ist Lee's Totalsynthese (Abb. 51) um einige wenige Synthesestufen kürzer und somit auch die Gesamtausbeute besser. Dennoch sind die von Lee angegebenen Diastereoselektivitäten und die experimentellen Daten unzureichend.



Aufgrund fehlender Übereinstimmungen mit den publizierten physikalischen Daten⁴ zu (-)-Lytophilippin A (1) schlussfolgerte Lee, dass der von Řezanka, Hanuš und Dembitsky postulierte Strukturvorschlag **1** fehlerhaft sei. Meiner Meinung nach sind die spektroskopischen Daten von Lee nicht von ausreichender Qualität, die einen Da-

tenvergleich und ein derartiges Urteil rechtfertigen würde (Tab. 10). So gibt es bei Lee keine Kongruenz in den Kopplungskonstanten benachbarter Protonen. Außerdem fehlen APT-, DEPT- oder HSQC-Experimente, die es ihm erlauben würden, den jeweiligen Kohlenstoffatomen die direkt gebundenen Protonen zuzuordnen. Lee veröffentlichte lediglich das COSY- und NOESY-Spektrum von **1**. Weitere wichtige Daten hätten dabei einem HMBC-Experiment entnommen werden können. Zu berücksichtigen sei außerdem, dass zum Teil wichtige experimentelle Angaben, wie die Diastereomerenreinheit, fehlen. Als Drehwert von **1** gibt Lee $[\alpha]_{25}^D -26.1$ (c 0.34, MeOH) an. Řezanka, Hanuš und Dembitsky haben für Lytophilippin A folgenden Wert bestimmt: $[\alpha]_{25}^D -45.8$ (c 0.036, MeOH). Tab. 10 zeigt die Gegenüberstellung der spektroskopischen Daten der aus *Lytocarpus philippinus* isolierten Verbindung Lytophilippin A und der von Lee synthetisierten Substanz **1**. Grau hinterlegt sind dabei jene Daten, die aufgrund ihrer Aufspaltung überhaupt einen Vergleich zulassen. Rot hervorgehoben sind die Werte, die eine starke Abweichung zeigen und blau, die eine gewisse Übereinstimmung aufweisen. Demnach handelt es sich sowohl bei der aus *Lytocarpus philippinus* isolierten Verbindung als auch bei der von Lee synthetisierten Substanz um einen (*E*)-konfigurierten Makrocyclus. Die restlichen Daten lassen sich aufgrund der mäßigen Qualität nur schlecht vergleichen. Die Abweichungen der chemischen Verschiebungen der ¹³C NMR Signale sind meist kleiner als 6 ppm, mit einer Ausnahme von 10 ppm. Eine Verbindung aus Lee's Totalsynthese, die für den Vergleich mit dem von mir synthetisierten C1–C18-Fragment **E.49** herangezogen werden könnte, ist das Ringschlussmetatheseprodukt von **83** (Tab. 11). Aber auch hier sind die meisten Signale als Multiplet angegeben und somit kaum Kopplungskonstanten oder genaue Werte für die chemische Verschiebung der Signale zu finden. Die chemischen Verschiebungen der ¹³C NMR Signale stimmen jedoch recht gut überein. Da für das Ringschlussmetatheseprodukt von Lee keine 2D NMR Spektren vorliegen, ist die Zuordnung der Signale nicht gesichert.

Tab. 10 Vergleich der spektroskopischen Daten der von Lee synthetisierten Verbindung **1** und der aus *Lytocarpus philippinus* isolierten Substanz

(-)-Lytophilippin A aus <i>Lytocarpus ph.</i> ¹ H NMR (? , 500 MHz, δ) (diverse 2D NMR Experimente)	¹³ C NMR ? 126 MHz		¹³ C NMR CD ₃ OD 150 MHz	Verbindung 1 von Lee ¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, δ) (COSY, NOESY)	
—	174.5	1	175.3		
1.31 (d, $J = 7.0^2$ Hz, 3H)	8.5	2'	9.4	1.20 (d, $J = 7.2^2$ Hz, 3H)	
2.53 (qd, $J = 7.0^2, 8.8^3$ Hz, 1H)	38.5	2	40.0	2.75–2.69 (m, 1H)	
4.39 (dd, $J = 8.8^3, 1.7^5$ Hz, 1H)	84.0	3	88.1	4.31–4.24 (m, 2H)	
—	211.3	4	213.7		
0.94 (d, $J = 6.9^5$ Hz, 3H)	11.6	5'	14.8	1.28 (d, $J = 7.5^5$ Hz, 3H)	
2.84 (dq, $J = 7.8^5, 6.9^5, 1.7^3$ Hz, 1H)	44.9	5	51.4	2.94 (p, $J = 7.5^5$ Hz, 1H)	
1.07 (d, $J = 6.0^6$ Hz, 3H)	17.1	6'	17.3	1.16 (d, $J = 7.0^6$ Hz, 3H)	

2.48 (dqdd, $J = 7.8^5, 6.0^6, 9.4^7, 3.0^8$ Hz, 1H)	33.8	6	36.9	2.33–2.25 (m, 1H)	
5.55 (ddd, $J = 9.4^6, 15.2^{8,9,10}, 2.0^9$ Hz, 1H)	133.4	7	137.3	6.07 (dd, $J = 16.1^8, 6.1$ Hz, 1H)	(E)
5.38 (ddd, $J = 15.2^{7,9,10}, 5.7^9, 3.0^6$ Hz, 1H)	130.6	8	126.9	5.59 (dd, $J = 16.2^7, 8.9$ Hz, 1H)	(E)
4.12 (ddd, $J = 5.7^8, 15.2^{8,10,7}, 2.0^7$ Hz, 1H)	72.4	9	75.1	3.79 (dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 2H)	
3.74 (dd, $J = 15.2^9, 4.5^{11}$ Hz, 1H)	78.0	10	77.5	3.68–3.63 (m, 3H)	
3.95 (dtd, $J = 4.5^{10}, 8.0^{12,13}, 1.5^{13}$ Hz, 1H)	69.8	11	75.1	3.62–3.55 (m, 2H)	
1.87 (dt, $J = 13.8^{12b}, 8.0^{11,13}$ Hz, 1H)	29.8	12a	33.0	1.52–1.34 (m, 3H)	
2.11 (dt, $J = 13.8^{12a}, 8.0^{11,13}$ Hz, 1H)	29.8	12b	33.0	1.64 (dd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 1H)	
5.10 (ddd, $J = 8.0^{12,11}, 6.6^{14}, 1.5^{11}$ Hz, 1H)	69.6	13	73.4	5.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H)	
3.66 (dd, $J = 9.0^{15}, 6.6^{13}$ Hz, 1H)	81.1	14	80.9	3.79 (dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 2H)	
4.02 (ddd, $J = 9.0^{14}, 5.0^{16b}, 10.0^{16a}$ Hz, 1H)	66.3	15	70.8	3.48–3.43 (m, 1H)	
1.22 (ddd, $J = 10.0^{15}, 8.9^{17}, 14.0^{16b}$ Hz, 1H)	39.2	16a	42.2	1.52–1.34 (m, 3H)	
1.39 (ddd, $J = 5.0^{15}, 4.9^{17}, 14.0^{16a}$ Hz, 1H)	39.2	16b	42.2	1.52–1.34 (m, 3H)	
0.99 (d, $J = 6.8^{17}$ Hz, 3H)	20.7	17'	22.3	0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)	
2.81 (ddqd, $J = 8.9^{16a}, 4.9^{16b}, 6.8^{17}, 9.6^{18}$ Hz, 1H)	27.9	17	29.8	2.83–2.75 (m, 1H)	
5.05 (br d, $J = 9.6^{17}$ Hz, 1H)	134.3	18	139.4	5.22 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)	
–	131.7	19	130.8		
1.60 (s, 3H)	11.5	19'	14.7	1.61 (s, 3H)	
4.45 (d, $J = 1.8^{21}$ Hz, 1H)	72.5	20	75.5	4.41 (s, 1H)	
0.98 (d, $J = 6.8^{21}$ Hz, 3H)	10.4	21'	13.3	0.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	
2.57 (dq, $J = 1.8^{20}, 6.8^{21}, 9.7^{22}$ Hz, 1H)	41.6	21	44.2	1.82–1.71 (m, 2H)	
4.00 (dd, $J = 9.7^{22}, 2.6^{23}$ Hz, 1H)	74.8	22	77.1	3.68–3.63 (m, 3H)	
1.08 (d, $J = 6.5^{23}$ Hz, 3H)	15.7	23'	16.9	0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	
1.84 (qddd, $J = 6.5^{23}, 2.6^{22}, 2.1^{24a}, 10.6^{24b}$ Hz, 1H)	38.4	23	39.6	2.04–1.92 (m, 2H)	
1.88 (ddd, $J = 2.1^{23}, 4.7^{25}, 13.6^{24b}$ Hz, 1H)	32.6	24a	36.0	1.82–1.71 (m, 2H)	
1.92 (ddd, $J = 10.6^{23}, 8.8^{25}, 13.6^{24a}$ Hz, 1H)	32.6	24b	36.0	2.04–1.92 (m, 2H)	
4.24 (ddd, $J = 4.7^{24a}, 8.8^{24b}, 5.9^{26}$ Hz, 1H)	53.0	25	63.0	4.31–4.24 (m, 2H)	
4.22 (ddd, $J = 5.9^{25}, 2.4^{27a}, 7.1^{27b}$ Hz, 1H)	80.3	26	77.6	3.70 (td, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H)	
4.01 (dd, $J = 12.0^{27b}, 2.4^{26}$ Hz, 1H)	65.5	27a	64.6	3.68–3.63 (m, 3H)	
4.26 (dd, $J = 12.0^{27b}, 7.1^{26}$ Hz, 1H)	65.5	27b	64.6	3.62–3.55 (m, 2H)	

Tab. 11 Vergleich der spektroskopischen Daten des Ringschlussmetatheseprodukts von **83** (Lee) und dem synthetisierten C1–C18-Fragment **E.49**

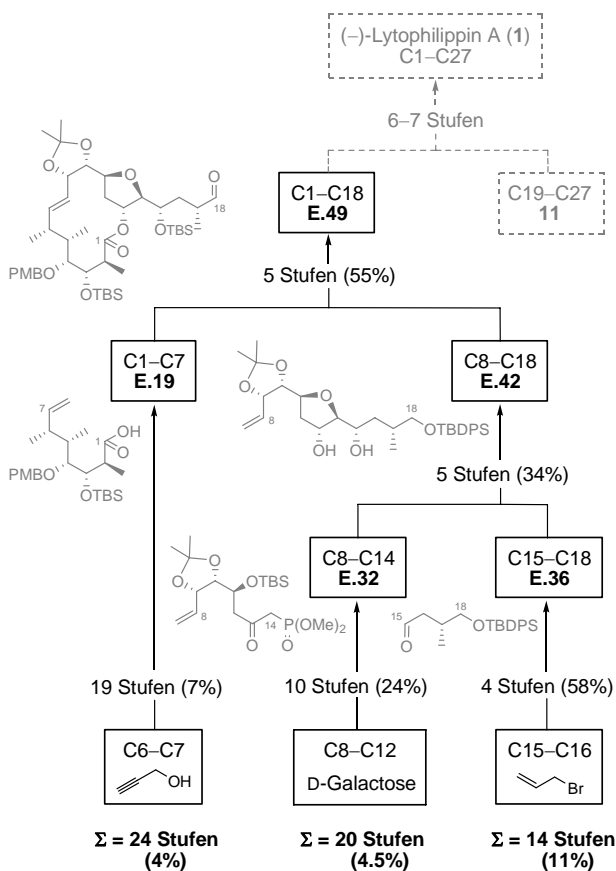
Metatheseprodukt von 83 (Lee) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ) (keine 2D NMR)	$^{13}\text{C NMR}$ CDCl_3 126 MHz		$^{13}\text{C NMR}$ CDCl_3 126 MHz	C1–C18-Fragment E.49 (Gille) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ) (COSY, NOESY, HSQC, HMBC)	
–	175.1	1	174.9	–	
2.75–2.65 (m, 1H)	46.3	2	46.2	2.74 (qd, $^3J = 7.4^2, 3.1^3$ Hz, 1H)	
1.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)	15.4	2'	15.4	1.22 (d, $^3J = 7.4^2$ Hz, 3H)	
3.85–3.80 (m, 2H)	74.9	3	75.1	3.77 (dd, $^3J = 8.4^4, 3.1^2$ Hz, 1H)	TBS/TES
3.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	81.4	4	81.3	3.35–3.42 (sym. m, $^3J = 8.4^3$ Hz, 1H)	PMB
2.06–1.83 (m, 5H)	40.2	5	40.0	1.89–1.97 (m, 1H)	
1.03–0.94 (m, 18H)	11.9	5'	11.9	0.93–0.98 (m, 3H)	
2.28–2.17 (m, 1H)	37.4	6	37.6	2.18–2.28 (m, 1H)	
1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	20.7	6'	20.7	1.04 (d, $^3J = 6.9^6$ Hz, 3H)	
5.81 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H)	140.6	7	140.6	5.83 (dd, $^3J(E) = 16.1^8$ Hz, $^3J = 7.7^6$ Hz, 1H)	(E)
5.51 (dd, $J = 16.0, 9.2$ Hz, 1H)	126.4	8	126.2	5.50 (dd, $^3J(E) = 16.1^7$ Hz, $^3J = 8.9^9$ Hz, 1H)	(E)
4.35–4.29 (m, 1H)	79.1	9	79.2	4.34 (dd, $^3J = 8.9^8, 5.8^{10}$ Hz, 1H)	Acetal
1.35 (s, 3H)	28.6	9'	28.5	1.37 (s, 3H)	
1.53 (s, 3H)	25.9	9''	25.8	1.50 (s, 3H)	
4.20–4.11 (m, 2H)	80.2	10	80.1	4.13 (dd, $^3J = 9.3^{11}, 5.8^9$ Hz, 1H)	Acetal
4.01–3.91 (m, 3H)	76.5	11	76.6	3.94–4.03 (m, 2H)	
1.60–1.53 (m, 3H)	37.2	12a	36.6	1.57 (ddd, $^2J = 12.4^{12b}$ Hz, $^3J = 12.4, 4.2^{13}$ Hz, 1H)	
2.06–1.83 (m, 5H)	37.2	12b	36.6	2.02–2.10 (sym. m, $^2J = 12.4^{12a}$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1H)	
5.37–5.31 (m, 1H)	75.9	13	75.7	5.33–5.38 (sym. m, $^3J = 4.2^{12a}$ Hz, 1H)	
4.01–3.91 (m, 3H)	86.2	14	85.8	3.94–4.03 (m, 2H)	
4.01–3.91 (m, 3H)	70.3	15	70.5	3.94 (ddd, $^3J = 7.5, 5.3, 2.9$ Hz, 1H)	TBS
1.60–1.53 (m, 3H)	35.7	16a	35.6	1.41–1.48 (m, 1H)	

1.60–1.53 (m, 3H)	35.7	16a	35.6	1.41–1.48 (m, 1H)	
2.06–1.83 (m, 5H)	35.7	16b	35.6	1.97 (ddd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 7.5, 7.0$ Hz, 1H)	
2.49–2.36 (m, 1H)	42.8	17	42.9	2.42 (ddqd, $^3J = 7.3^{17}$, 7.0^{16b} , $7.0, 1.1^{18}$ Hz, 1H)	
nicht angegeben	14.2	17'	14.3	1.13 (d, $^3J = 7.3^{17}$ Hz, 3H)	
nicht vergleichbar		18	203.6	9.58 (d, $^3J = 1.1^{18}$ Hz, 1H)	
1.32 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.40 (s, 6 H),		Acetal		–	
–	130.9	<i>i</i> -Ar	130.9	–	
7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)	129.9	<i>m</i> -Ar	129.8	7.34 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H)	
6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)	113.9	<i>o</i> -Ar	113.8	6.86 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H)	
3.80 (s, 3H)	55.5	OMe	55.4	3.79 (s, 3H)	
–	159.3	<i>p</i> -Ar	159.2	–	
4.38 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)	72.1	PMB-CH ₂	72.5	4.37 (d, $^2J = 10.3$ Hz, 1H)	
4.67 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)	72.1	PMB-CH ₂	72.5	4.66 (d, $^2J = 10.3$ Hz, 1H)	
–		TBS-C	18.1	–	
–	18.3	TBS-C	18.2	–	
0.05 (s, 3H)	–4.6	TBS-Me	–4.7	0.06 (s, 3H)	
0.09 (s, 3H)		TBS-Me	–4.4	0.10 (s, 3H)	
		TBS-Me	–4.1	0.11 (s, 3H)	
	–3.5	TBS-Me	–3.7	0.13 (s, 3H)	
0.87 (s, 9H)		TBS- ^t Bu	26.0	0.89 (s, 9H)	
	26.2	TBS- ^t Bu	26.0	0.94 (s, 9H)	
1.03–0.94 (m, 18H)		TES-Et-CH ₂			
0.70 (dd, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 9 H)		TES-Et-CH ₃			

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen des Forschungsprojekts 1 konnte das C1–C18-Fragment **E.49** von (–)-Lytophilippin A (**1**) über insgesamt 43 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 4%, über die längste lineare Synthesesequenz aus 24 Stufen, synthetisiert werden (Abb. 52). Die Synthese erfolgte konvergent über die drei kleineren Fragmente C1–C7 (**E.19**), C8–C14 (**E.32**) und C15–C18 (**E.36**).

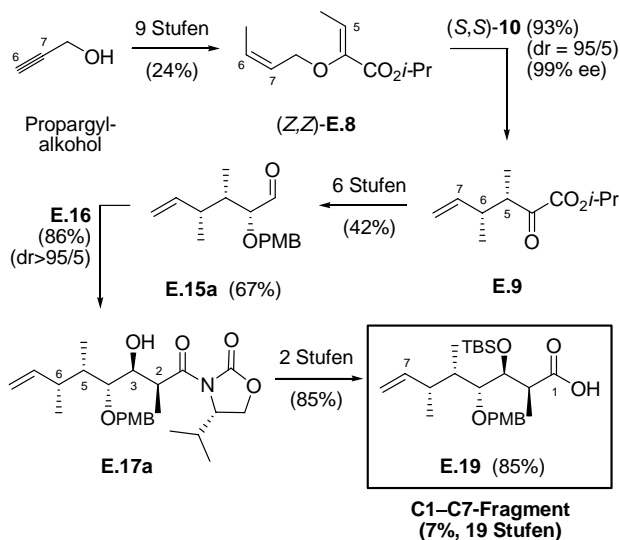
Abb. 52 Zusammenfassung der Synthese des C1–C18-Fragments **E.49**



Das C1–C7-Fragment **E.19** wurde ausgehend von kommerziellem Propargylalkohol über 19 Stufen hergestellt. Die stereoselektiven Schlüsselschritte dieser Synthesesequenz bilden die katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung^{18,19} des Allylvinylothers (Z,Z)-**E.8**²⁰ in Anwesenheit der chiralen Lewis-Säure [Cu{(S,S)-*t*-Bu-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂ (**10**)²¹ zum Aufbau der Chiralitätszentren an C5 und C6 sowie eine Evans-Aldoladdition¹⁶ zum Aufbau der Chiralitätszentren an C2 und C3 (Abb. 53).

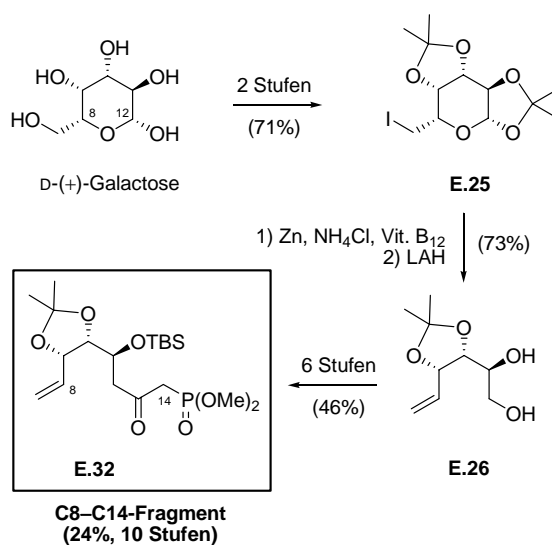
Die Synthese des C8–C14-Fragments **E.32** gelang ausgehend von dem natürlich vorkommenden Zucker D-(+)-Galactose über 10 Stufen (Abb. 54). Dabei brachte der ex-chiral-pool Synthesebaustein alle erforderlichen Chiralitätszentren mit in die Synthese ein. Die Herausforderungen der Synthesesequenz bestanden folglich nicht im Aufbau von Chiralitätszentren, sondern in der Differenzierung der einzelnen Hydroxyfunktionen und der Ringöffnung des Monosaccharids. Letzteres konnte über eine Folge aus β-Eliminierung des entsprechenden Iodids **E.25** in Anwesenheit von Zn-Staub und katalytischen Mengen Vitamin B₁₂⁸² sowie anschließender LAH-Reduktion⁸³ des gebildeten Hemiacetals umgesetzt werden.

Abb. 53 Zusammenfassung der Synthese des C1–C7-Fragments **E.19**



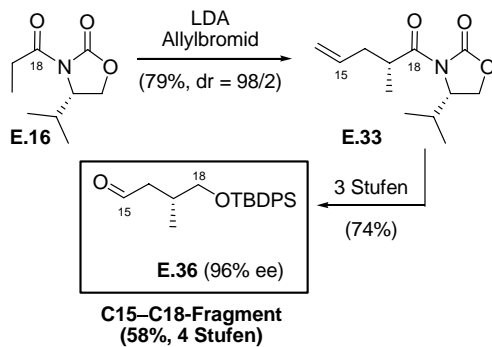
tätszentren mit in die Synthese ein. Die Herausforderungen der Synthesesequenz bestanden folglich nicht im Aufbau von Chiralitätszentren, sondern in der Differenzierung der einzelnen Hydroxyfunktionen und der Ringöffnung des Monosaccharids. Letzteres konnte über eine Folge aus β-Eliminierung des entsprechenden Iodids **E.25** in Anwesenheit von Zn-Staub und katalytischen Mengen Vitamin B₁₂⁸² sowie anschließender LAH-Reduktion⁸³ des gebildeten Hemiacetals umgesetzt werden.

Abb. 54 Zusammenfassung der Synthese des C8–C14-Fragments **E.32**



Das C15–C18-Fragment **E.36** konnte über eine asymmetrische Evans-Alkylierung²⁵ mit kommerziellem Allylbromid über 4 Stufen enantioselektiv synthetisiert werden (Abb. 55).

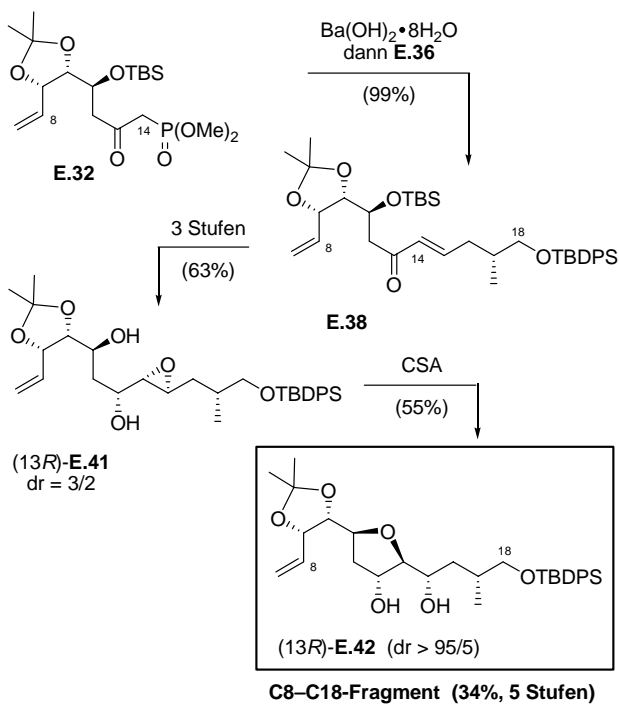
Abb. 55 Zusammenfassung der Synthese des C15–C18-Fragments **E.36**



Die ersten beiden Fragmente, die miteinander verknüpft wurden, sind das C8–C14-Fragment **E.32** und das C15–C18-Fragment **E.36** (Abb. 56). Dies erfolgte über eine HWE-Olefinierung²⁴ nach Patterson.¹⁰⁷ Daran schloss sich der Aufbau der Tetrahydrofuranstrucktureinheit von Lytophilippin A (**1**) an. Dazu wurde das erhaltene Vinylketon **E.38** in das entsprechende γ -Hydroxyepoxid (13*R*)-**E.41** überführt. In einer S_N1 -Ringöffnungsreaktion konnte unter 5-*exo*-tet-Cyclisierung der Tetrahydrofuranring (13*R*)-**E.42** diastereoselektiv geschlossen werden.²³

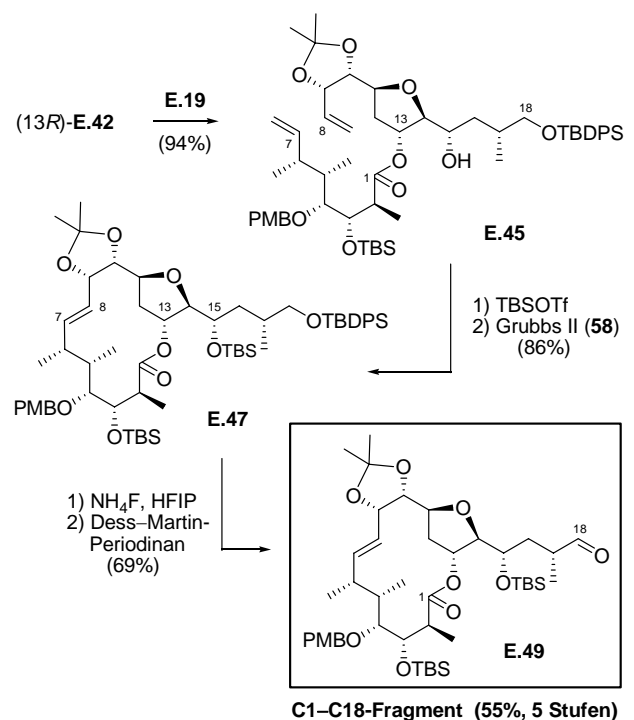
Die Verknüpfung des Tetrahydrofuranring-Fragments

Abb. 56 Zusammenfassung der Synthese des C8–C18-Fragments (13*R*)-**E.42**



C8–C18 ((13*R*)-**E.42**) mit dem C1–C7-Fragment **E.19** erfolgte über eine selektive Veresterung der C13-Hydroxyfunktion unter Ausnutzung des beobachteten intrinsischen Reaktivitätsunterschieds zwischen den beiden freien Hydroxyfunktionen an C13 und C15 (Abb. 57). Der Ringschluss zum 14-gliedrigen Makrolacton gelang im Anschluss an eine Schutzgruppenoperation in Anwesenheit des Metathesekatalysators Grubbs II (**58**). Die letzte große Herausforderung in der Synthese des C1–C18-Fragments **E.49** von (–)-Lytophilippin A (**1**) war die Abspaltung einer primären TBDPS-Schutzgruppe (*tert*-Butyldi-phenylsilyl) unter Erhalt der sekundären TBS-Schutzgruppen (*tert*-Butyldimethylsilyl) im Molekül **E.47**. Der gewünschte Alkohol **E.48** konnte dann nach langer Optimierungsarbeit durch Umsetzung von **E.47** mit 100 eq NH_4F in HFIP (1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol) erhalten werden. Die abschließende Oxidation mit Dess–Martin-Periodinan lieferte das Zielmolekül **E.49**.

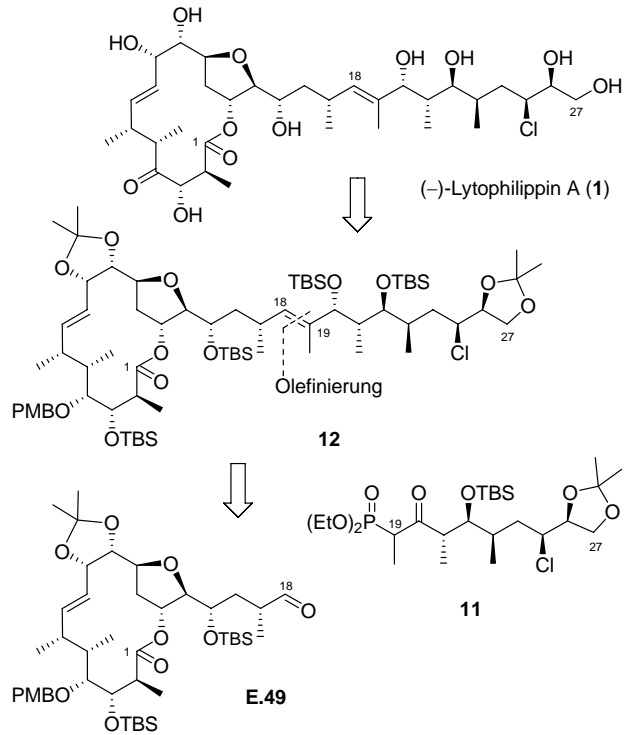
Abb. 57 Zusammenfassung der Synthese des C1–C18-Fragments **E.49**



E.49 könnte direkt im nächsten Schritt mit der Lytophilippin-Seitenkette **11** über die geplante HWE-Olefinierungsreaktion verbunden werden (Abb. 58). Dieser sollten dann lediglich noch die diastereoselektive Reduktion der Ketofunktion an C20, das TBS-Schützen der erhaltenen Alkoholfunktion, die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe an C4 mit anschließender Oxidation zum Keton und am Ende die vollständige Entschützung zum Zielmolekül (–)-Lytophilippin A (**1**) folgen. Mit den beschriebenen letzten 6–7 Syntheseschritten wäre die Totalsynthese von (–)-Ly-

tophilippin A (1) abgeschlossen. Spannend bleibt, ob die analytischen Daten des erhaltenen Zielmoleküls mit denen von Řezanka, Hanuš und Dembitsky⁴ übereinstimmen. Anderenfalls würde dann die Suche nach der wahren Lytophilippin-Struktur beginnen.

Abb. 58 Syntheseplan zum Abschluss der Totalsynthese von (-)-Lytophilippin A (1)



• Experimenteller Teil •

Synthese des C1–C18 Fragments von (–)-Lytophilippin A

Annika Gille – Dissertation Teil 1

Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann, Fakultät Chemie, Technische Universität Dortmund, 44227 Dortmund

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Experimentelle Angaben	Exp-1
Liste aller synthetisierter Verbindungen	Exp-3
Compound Characterisation Checklist	Exp-6
Experimentelle Vorschriften und Analytische Daten	Exp-8
Kopien der NMR Spektren	Exp-45 (CD)
IR Spektren	Exp-205 (CD)
Elementaranalysen	Exp-235 (CD)
Chromatogramme (HPLC)	Exp-264 (CD)

Allgemeine Experimentelle Angaben

Die verwendeten kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Diisopropylamin und Pyridin wurden durch Destillation über CaH₂, Isopropanol durch Destillation über Natrium und Methanol durch Destillation über Magnesium gereinigt und anschließend über aktiviertem¹ 3 Å Molekularsieb in einer Argon-Atmosphäre gelagert. Aceton wurde mit Kaliumcarbonat für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend destilliert.² 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) wurde durch Lagerung über aktiviertem¹ 4 Å Molekularsieb getrocknet. Folgende Lösungsmittel wurden über das Lösemittel-trocknungssystem MB SPS 800 der Firma M. Braun GmbH absolutiert: Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan (CH₂Cl₂), 1,2-Dichlorethan (CH₂Cl)₂, Toluol (PhMe), Diethylether (Et₂O) und *N,N*-Dimethylformamid (DMF).

Die Konzentration von *n*-BuLi in *n*-Hexan wurde durch Titration mit Diphenyllessigsäure als Indikator bestimmt.³ Dess–Martin-Periodinan wurde entsprechend der Literaturvorschrift⁴ in zwei Stufen hergestellt und dann in einer Argon-Atmosphäre im Kühlschrank gelagert. Als pH 7-Puffer wurde ein Phosphat-Puffer nach Sørensen⁵ verwendet (0.45 g Na₂HPO₄ + 0.57 g NaH₂PO₄ in 100 mL H₂O).

Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre in einer mit Septum verschlossenen Normalschliff-Glasapparatur durchgeführt, die zuvor unter Argon mit einem Heißluftfön (600 °C) ausgeheizt wurde. Flüssige Reagenzien oder Substrate sowie Lösungen derer wurden mit Einwegspritzen, Feststoffe wurden im Argonstrom zugegeben. Die Prozentangaben beziehen sich im Allgemeinen auf Gewichtsprozente, die Mischungsverhältnisse der Laufmittel hingegen auf die entsprechenden Volumina. Die Ausbeuten wurden ausgehend von der als Minderkomponente eingesetzten Substanz berechnet.

Für die Reinigung durch Flash- und Säulenchromatographie⁶ bzw. Filtration wurde als stationäre Phase kommerziell erhältliches Kieselgel 60 (Partikelgröße 0.040–0.063 mm) und als Eluent Cyclohexan bzw. Gemische von Cyclohexan/Ethylacetat verwendet.

Die analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf kommerziell erhältlichen, mit Kieselgel 60 F₂₅₄ vorbeschichteten DC-Alufolien der Firma Merck (zugeschnitten auf 4 cm Länge). Zur Detektion der chromatographisch getrennten Substanzen wurden die DC-Platten zuerst im UV-Licht (254 nm) analysiert und anschließend mit dem Kägi–Miescher-Reagenz⁷ (2.53 Vol% Anisaldehyd, 0.96 Vol% Essigsäure, 93.06 Vol% Ethanol, 3.45 Vol% konz. H₂SO₄) angefärbt.

Die präparative HPLC erfolgte an einem Gerät der Reihe *Smartline* der Firma Knauer, welches sich aus folgenden Komponenten zusammensetzte: Pumpe K-1800 (100 ml Pumpenkopf), UV-Detektor 2600 (254 nm), Autosampler 3900, Chromgate Software V3.1.6. Als stationäre Phase diente Nucleosil 50–5 (32×237 mm ID). Als Eluent wurde ein Gemisch aus *n*-Heptan (von VWR, HiPerSolv CHROMANORM) und Ethylacetat eingesetzt.

Für die analytische HPLC wurde ebenfalls ein Gerät der Reihe *Smartline* der Firma Knauer eingesetzt, welches sich aus folgenden Komponenten zusammensetzte: Pumpe 1000, UV-Detektor 2600 (254 nm), Autosampler 3900, Manager 5000, Chromgate Software V3.1.6. Als stationäre Phase diente Chiracel® OD (4.6×250 mm ID). Als Eluent wurde ein Gemisch aus *n*-Heptan (von VWR, HiPerSolv CHROMANORM) und Ethylacetat (von Acros, für HPLC) eingesetzt.

Die GC-Messungen wurden an einem GC 8000^{TOP} der Firma CE Instruments durchgeführt (Säule: CP-SIL-5 CB low bleed (30 m, 0.32 mm ID, DFO, 25 µm), Trägergas: He (80 kPa), FID-Detektion, Injektion: 1 µl). Für eine GC-Messung wurde eine 1%-ige Lösung der Probe in MeOH verwendet.

Ozonolyse-Reaktionen wurden an einem Laborozonisorator 301.19 der Firma Erwin Sander Elektroapparatebau durchgeführt. Das Ozon-Gas wurde ausgehend von Sauerstoff mit einer durchschnittlichen Stromstärke von 0.8–1.0 A generiert. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgefäß für etwa 5 min mit Argon gespült.

Die Aufnahme der ¹H NMR-Spektren erfolgte bei 300 MHz, 400 MHz oder 500 MHz. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu Chloroform CHCl₃ (δ 7.26 ppm)⁸ angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, br s = breites Singulett, m = Multiplet oder Überlappung nicht äquivalenter Resonanzen. ¹³C NMR-Spektren wurden bei 101 MHz oder 126 MHz aufgenommen. Die

¹ 0.05 mbar, 200 °C, 1–2 h.

² Beckert, R.; Fanghänel, E.; Habicher, W. D.; Metz, P.; Pavel, D.; Schwetlick, K. *Organikum* **2004**, Wiley-VCH Weinheim, 22. *vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage*, S. 28.

³ Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879–1880.

⁴ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287. b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899–2899.

⁵ Romeis, B. *Mikroskopische Technik* R. Oldenbourg Verlag, München, **1989**, 17th edition, S. 657.

⁶ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

⁷ a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 743–752. b) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatog.* **1961**, *5*, 351–355.

⁸ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu Deuteriochloroform CDCl_3 (δ 77.16 ppm)⁸ angegeben. Die Zahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch APT oder DEPT Experimente bestimmt. Die Angaben "haupt" und "minder" bei Diastereomeregemischen beziehen sich auf die Haupt- bzw. Mindermengenkomponekte des Gemisches.

Für die Aufnahme der FTIR-Spektren wurden die Proben als Reinsubstanz zwischen zwei KBr-Platten aufgebracht. Die gemessenen Absorptionsbanden sind in reziproken Wellenlängen cm^{-1} angegeben. Für die Intensität der Absorptionsbanden werden folgende Abkürzungen verwendet: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit; und für die Schwingungsform: ν = Valenzschwingung, δ = Deformationsschwingung. Die Angaben "s" und "as" dienen der Unterscheidung von symmetrischen und asymmetrischen Schwingungen. Die Zuordnung von funktionellen Gruppen basiert auf tabellierten Werten.⁹

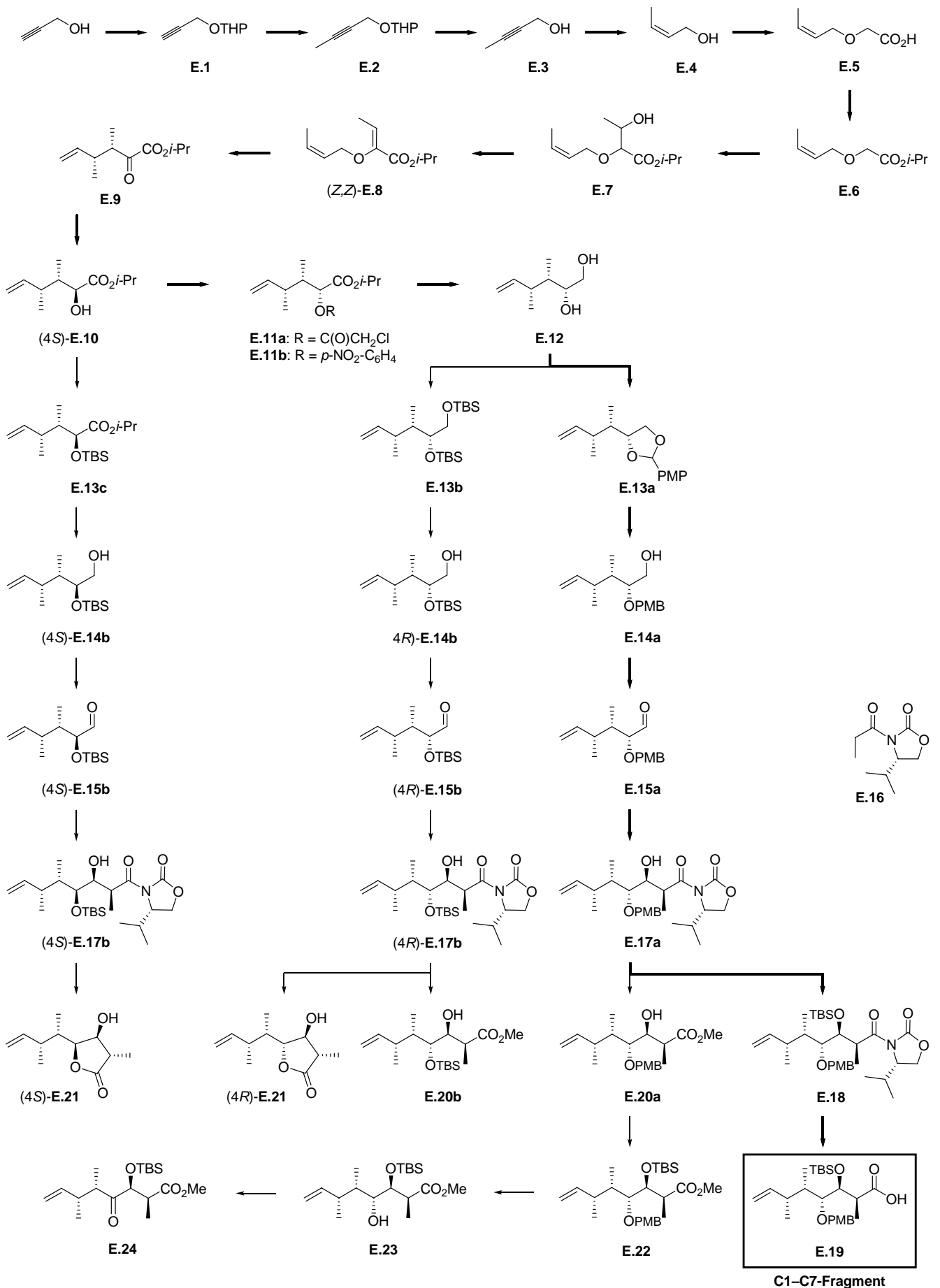
Der Nachweis der elementaren Zusammensetzung der synthetisierten Verbindungen (C-, H-, N-Gehalt) erfolgte durch Verbrennungsanalytik (Elementaranalyse).

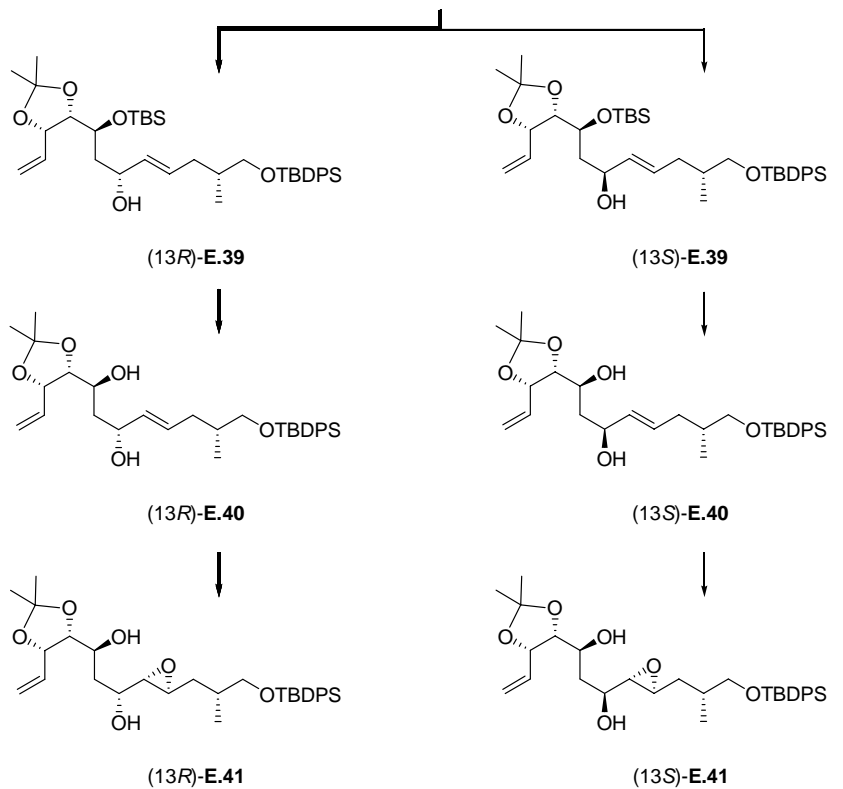
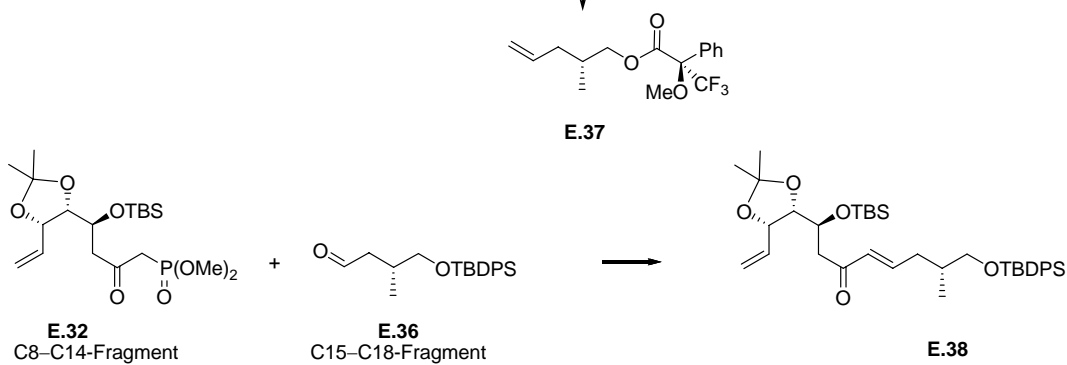
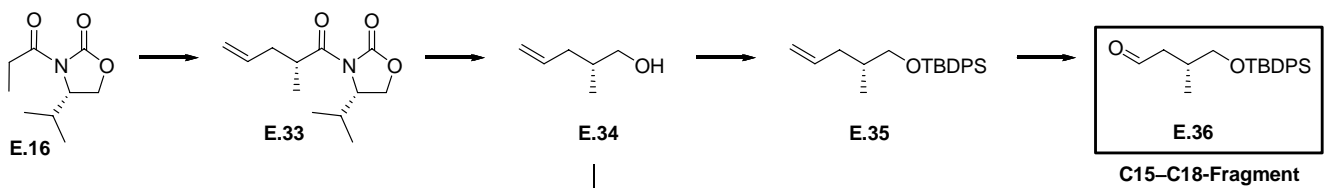
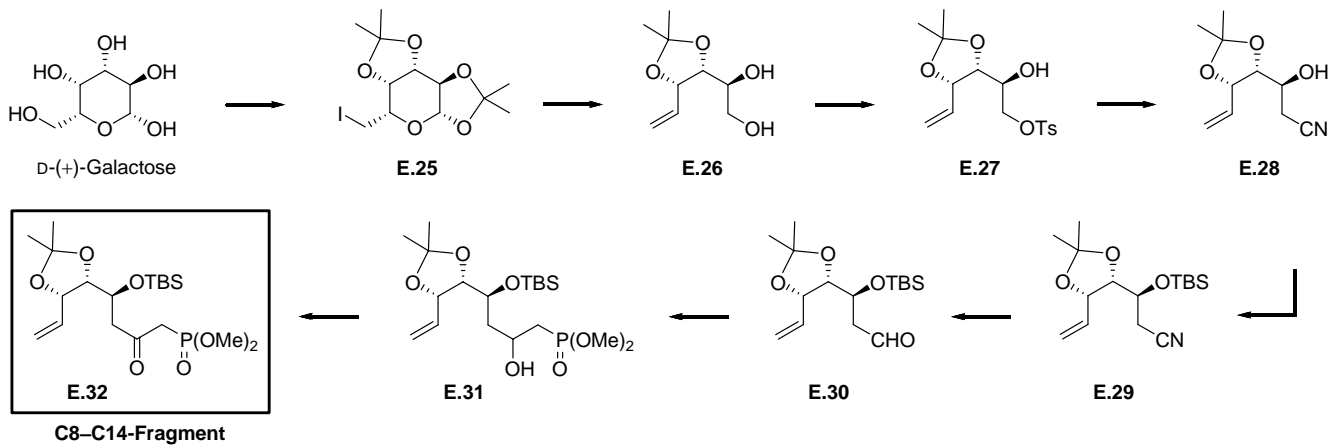
Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kapillarschmelzpunkt-Messgerät bestimmt.

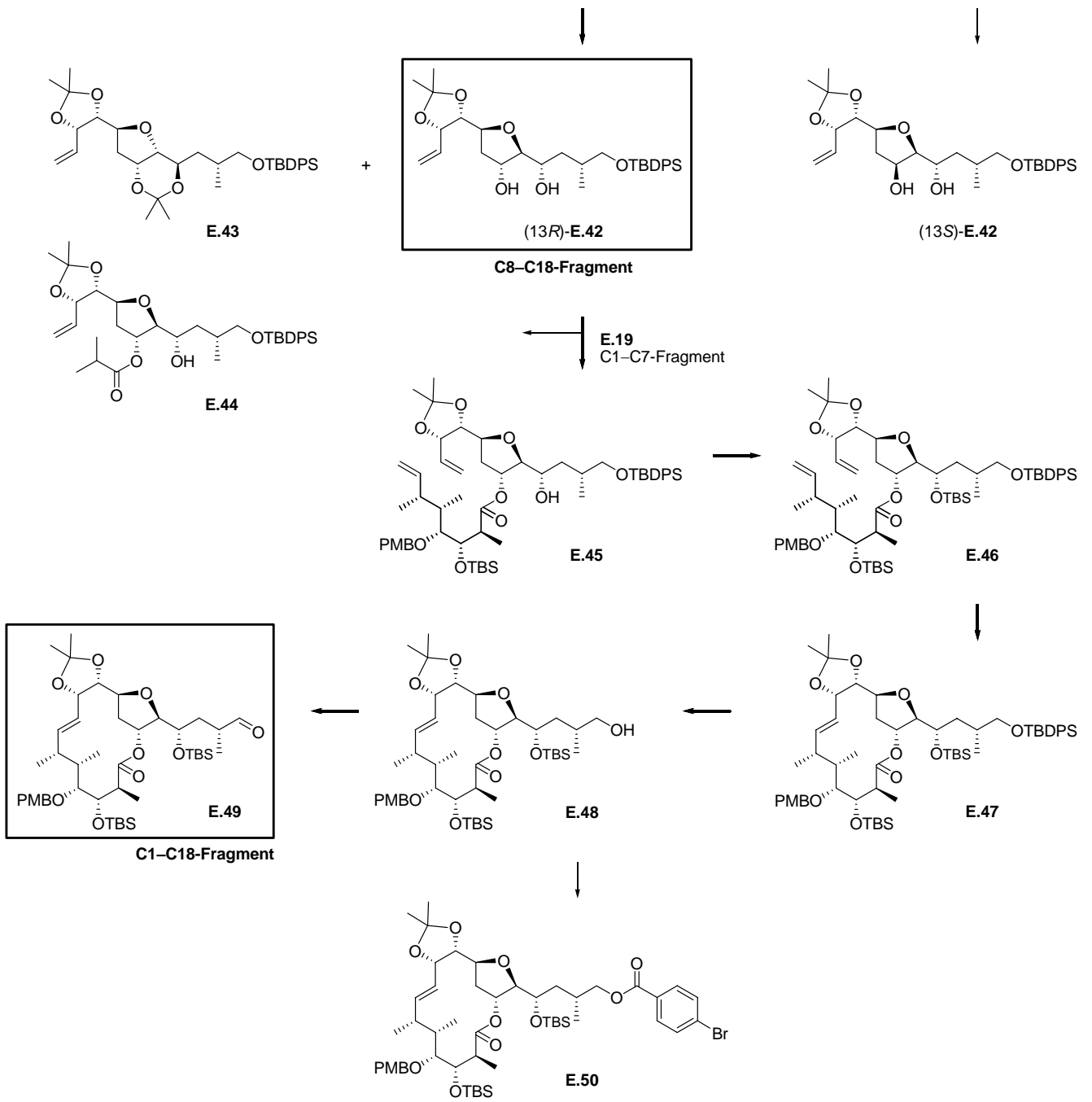
Die Drehwerte von chiralen Verbindungen wurden mit einem Polarimeter 341 LC der Firma Perkin Elmer gemessen.

⁹ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag 1995, 6, 43–65.

Liste aller synthetisierter Verbindungen







Compound Characterisation Checklist

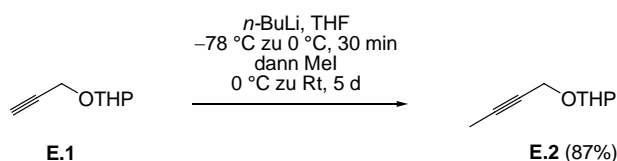
COMPOUND		IDENTITY										PURITY	
Compound	New	Known	Melting point	Boiling point	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	2D NMR	HRMS	Optical rotation	X-ray	Copy of NMR in SI	EA
THP-Propinol E.1		x		x		x	x					x	
THP-Butinol E.2		x		x		x	x					x	
2-Butin-1-ol E.3		x		x		x	x					x	
(Z)-Buten-1-ol E.4		x		x	x	x	x					x	
Säure E.5		x		x	x	x	x					x	
Ester E.6		x		x	x	x	x					x	x
β-Hydroxyester E.7		x			x	x	x					x	x
Allylvinylother (Z,Z)-E.8		x			x	x	x					x	x
α-Ketoester E.9		x			x	x	x		x			x	x
α-Hydroxyester (4S)-E.10	x				x	x	x		x			x	x
Mitsunobu-Ester E.11a	x				x	x	x		x			x	x
Mitsunobu-Ester E.11b	x				x	x	x		x			x	x
Diol E.12	x			x	x	x	x		x			x	x
p-Methoxybenzyliden-Acetal E.13a	x				x	x	x					x	x
Bissilylother E.13b	x				x	x	x		x			x	x
Silylother E.13c	x				x	x	x		x			x	x
Alkohol E.14a	x				x	x	x		x			x	x
Alkohol (4R)-E.14b	x				x	x	x		x			x	x
Alkohol (4S)-E.14b	x				x	x	x		x			x	x
Aldehyd E.15a	x				x	x	x		x			x	x
Aldehyd (4R)-E.15b	x				x	x	x		x			x	x
Aldehyd (4S)-E.15b	x				x	x	x		x			x	x
N-Propionyl-(4S)-isopropyl-oxazolidinon E.16		x				x	x		x			x	
Evans-Aldoladdukt E.17a	x				x	x	x		x			x	x
Evans-Aldoladdukt (4R)-E.17b	x				x	x	x		x			x	x
Evans-Aldoladdukt (4S)-E.17b	x				x	x	x					x	x
Silylother E.18	x				x	x	x		x			x	x
C1-C7-Fragment: Säure E.19	x				x	x	x		x			x	x
Methylester E.20a	x				x	x	x		x			x	x
Methylester E.20b	x				x	x	x		x			x	x
Lacton (4R)-E.21	x		x		x	x	x		x	x		x	x
Lacton (4S)-E.21	x		x		x	x	x		x	x		x	x
Silylother E.22	x				x	x	x		x			x	x
Alkohol E.23	x					x						x	
Keton E.24	x				x	x	x	x	x			x	x
Iodid E.25		x	x		x	x	x		x			x	x
Diol E.26		x			x	x	x		x			x	x
Tosylat E.27	x				x	x	x		x			x	x
Nitril E.28	x		x		x	x	x		x			x	x
Silylother E.29	x		x		x	x	x		x			x	x

Compound	New	Known	Melting point	Boiling point	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	2D NMR	HRMS	Optical rotation	X-ray	Copy of NMR in SI	EA
Aldehyd E.30	x		x		x	x	x			x		x	x
β-Hydroxyphosphonat E.31	x		x		x	x	x			x		x	x
C8-C14-Fragment: β-Ketophosphonat E.32	x		x		x	x	x			x		x	x
Evans-Alkylierungsprodukt E.33	x				x	x	x			x		x	x
Alkohol E.34	x				x	x	x			x		x	x
Silylether E.35	x				x	x	x			x		x	x
C15-C18-Fragment: Aldehyd E.36	x				x	x	x			x		x	x
Mosher-Ester E.37	x				x	x	x			x		x	x
Olefin E.38	x				x	x	x			x		x	x
Allylalkohol (13R)-E.39	x				x	x	x			x		x	x
Allylalkohol (13S)-E.39	x				x	x	x			x		x	x
Diol (13R)-E.40	x				x	x	x			x		x	x
Diol (13S)-E.40	x				x	x	x			x		x	x
Epoxid (13R)-E.41	x				x	x	x	x				x	x
Epoxid (13S)-E.41	x				x	x	x	x		x		x	x
C8-C18-Fragment: Tetrahydrofuran (13R)-E.42	x				x	x	x	x		x		x	x
Tetrahydrofuran (13S)-E.42	x				x	x	x	x		x		x	x
Tetrahydrofuran E.43	x				x	x	x	x		x		x	x
Ester E.44	x				x	x	x	x		x		x	x
Ester E.45	x				x	x	x	x		x		x	x
Silylether E.46	x				x	x	x			x		x	x
Macrolacton E.47	x		x		x	x	x	x		x		x	x
Alkohol E.48	x		x		x	x	x			x		x	x
C1-C18-Fragment: Aldehyd E.49	x		x		x	x	x	x		x		x	x
p-Brombenzoesäureester E.50	x		x		x	x	x			x		x	x

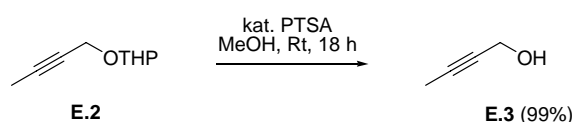
Experimentelle Vorschriften und Analytische Daten



THP-Propinol E.1:^{10,11} Eine Lösung von AlCl_3 ¹² (0.48 g, 3.6 mmol, 0.01 eq) in Et_2O (80 ml, 0.2 ml/mmol Alkohol) wurde bei 0 °C mit Propargylalkohol (21.1 ml, 356.8 mmol, 1 eq) und DHP (35.9 ml, 392.5 mmol, 1.1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde dann für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Abtrennen des AlCl_3 über eine kurze Kieselgelsäule mit Et_2O als Elutionsmittel. Der rohe THP-Ether **E.1** (48.8 g, 348.1 mmol, 98%) wurde im nächsten Syntheseschritt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. R_f 0.6 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); Sdp 58 °C, 7 mbar (Sdp¹⁰ 78 °C, 33 mbar; Sdp¹¹ 83 °C, 27 mbar); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.45–1.66 (m, 4H), 1.67–1.87 (m, 2H), 2.39 (t, $^3J = 2.4$ Hz, 1H), 3.47–3.56 (m, 1H), 3.76–3.87 (m, 1H), 4.24 (ddd, $^4J = 27.5$, 15.7 Hz, $^2J = 2.4$ Hz, 2H), 4.80 (t, $^3J = 3.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 18.9 (CH_2), 25.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 53.9 (CH_2), 61.9 (CH_2), 73.9 (CH), 79.6 (C), 96.7 (CH); $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$; $M = 140.18$ g/mol.



THP-Butin-1-ol E.2:¹³ Zu einer Lösung vom THP-geschützten Alkohol **E.1** (28.0 g, 199.7 mmol, 1 eq) in THF (250 ml, 1.8 ml/mmol **E.1**) wurde bei –78 °C langsam $n\text{-BuLi}$ (2.45 M in $n\text{-Hexan}$, 89.6 ml, 219.7 mmol, 1.1 eq) gegeben. Nachdem sich die Mischung auf 0 °C erwärmt hatte (etwa 30 min), erfolgte die Zugabe des MeI ¹⁴ (13.9 ml, 219.7 mmol, 1.1 eq). Die Reaktionslösung wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (4×), die vereinigten organischen Phasen anschließend mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Vakuumdestillation (8 mbar, 80 °C). Der THP-Ether **E.2** (26.80 g, 173.7 mmol, 87%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.63 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); Sdp 80 °C, 8 mbar; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 1.48–1.67 (m, 4H), 1.70–1.77 (m, 1H), 1.85 (t, $^3J = 2.4$ Hz, 3H), 1.78–1.89 (m, 1H), 3.49–3.56 (m, 1H), 3.80–3.87 (m, 1H), 4.16 (dq, $^2J = 15.2$ Hz, $^5J = 2.4$ Hz, 1H), 4.27 (dq, $^2J = 15.2$ Hz, $^5J = 2.4$ Hz, 1H), 4.8 (t, $^3J = 3.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.8 (CH_3), 19.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.3 (CH_2), 54.7 (CH_2), 62.0 (CH_2), 75.0 (C), 82.2 (C), 96.8 (CH); $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$; $M = 154.21$ g/mol.



2-Butin-1-ol (E.3):¹⁵ In zwei Parallelansätzen wurde zu jeder Lösung von THP-Ether **E.2** (5.66 g, 36.8 mmol, 1 eq) in MeOH (30 ml, 0.8 ml/mmol **E.2**) bei Raumtemperatur $\text{PTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ¹⁶ (0.69 g, 3.7 mmol, 0.1 eq) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde festes K_2CO_3 (0.51 g, 3.7 mmol, 0.1 eq) zugegeben und einige Minuten gerührt. Danach wurde der Feststoff über Celite® abgetrennt und die Filtrate der beiden Parallelansätze vereinigt am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte destillativ. Dazu wurden zunächst die verbliebenen Lösungsmittelreste mit einer Destillationsapparatur bei Normaldruck abdestilliert (Ölbad 80–100 °C, Übergang 40–65 °C). Durch anschließende Vakuumdestillation (80 mbar, 78–81 °C) wurde das 2-Butin-1-ol (**E.3**) (5.14 g, 73.4 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.4 (Isohexan/Ethylacetat 5/1);

¹⁰ Henbest, H. B.; Jones, E. R. H.; Walls, I. M. S. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3646–3650.

¹¹ Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5340–5343.

¹² Nambodiri, V. V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1143–1146.

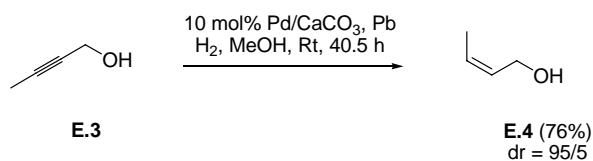
¹³ Jacobi, P. A.; Tassa, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4879–4882.

¹⁴ a) Roth, W. R.; Kowalczyk, U.; Maier, G.; Reisenauer, H. P.; Sustmann, R.; Müller, W. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1330–1331. b) Semmelhack, M. F.; Campagna, S. R.; Federle, M. J.; Bassler, B. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 569–572.

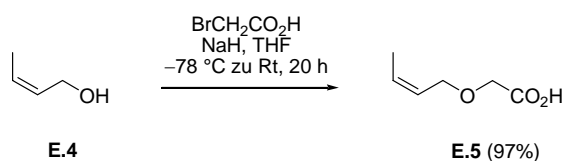
¹⁵ Camps, F.; Coll, J.; Moreto, J. M.; Torras, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1969–1978.

¹⁶ Luo, F. T.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4762–4766.

Sdp 68 °C, 100 mbar (Sdp¹⁷ 140.0 °C, 1 atm bzw. 87.3 °C, 133.3 mbar); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.82 (t, ³J = 2.4 Hz, 3H), 4.20 (q, ³J = 2.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 3.6 (CH₃), 51.4 (CH₂), 77.6 (C), 82.1 (C); C₄H₆O; M = 70.09 g/mol.



(Z)-Buten-1-ol E.4:^{18,19} In zwei Parallelansätzen wurde jede Lösung von 2-Butin-1-ol (**E.3**) (3.0 g, 42.8 mmol, 1 eq) in MeOH (43 ml, 1 ml/mmol **E.3**) unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur mit Lindlar-Katalysator²⁰ von der Firma FLUKA (0.46 g, 4.3 mmol, 0.1 eq) versetzt. Anschließend wurde die Argon-Atmosphäre über der Reaktionslösung durch H₂-Gas verdrängt. *Via* Kanüle wurden dann H₂-Gasblasen aus einer Gummiblase²¹ bis zum vollständigen Umsatz (GC-Kontrolle²²) durch die Lösung geleitet. Beendet wurde die Reaktion durch vorsichtiges Abtrennen des Katalysators über Celite®. Die Filtrate der beiden Parallelansätze wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer (≥ 400 mbar, 40 °C) eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte destillativ. Dazu wurden zunächst die verbliebenen Lösungsmittelreste mit einer Destillationsapparatur bei Normaldruck abdestilliert (Ölbad 80 °C, Übergang 40–65 °C). Durch anschließende Vakuumdestillation (120 mbar, 72 °C) wurde (Z)-2-Buten-1-ol (**E.4**) (4.7 g, 65.2 mmol, 76%, dr = 95/5) als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.3 (Isohexan/Ethylacetat 5/1); Sdp 72 °C, 120 mbar (Sdp¹⁸ 61 °C, 80 mbar; Sdp¹⁷ 120.5 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.65 (d, ³J = 5.0 Hz, 3H), 4.19 (d, ³J = 5.0 Hz, 1H), 4.20 (d, ³J = 3.3 Hz, 1H), 5.55–5.69 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.9 (CH₃), 58.1 (CH₂), 127.0 (CH), 129.1 (CH); IR (cm⁻¹): 3330(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3025(m) 2920(m) 2865(m) (ν C–H, CH₂, CH₃), 1660(w) (ν C=C), 1440(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(m) (δ_s C–H, CH₃), 1030(s) 975(s) (δ C–H, Alken); C₄H₈O; M = 72.11 g/mol.



Säure E.5:^{23a} Zu einer Suspension von NaH (60%-ige Suspension in Öl, 8.12 g, 203.0 mmol, 3 eq) in THF (50 ml, 0.75 ml/mmol **E.4**) wurde bei –78 °C langsam eine Lösung von Bromessigsäure²³ (8.93 g, 64.3 mmol, 0.95 eq) in THF (34 ml, 0.5 ml/mmol **E.4**) gegeben (Gasentwicklung!). Die Suspension wurde bei –78 °C gerührt, bis die Gasentwicklung nachließ (etwa 40 min). Daraufhin erfolgte die Zugabe der Lösung von Alkohol **E.4** (4.88 g, 67.7 mmol, 1 eq) in THF (34 ml, 0.5 ml/mmol **E.4**) bei –78 °C. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei langsam aufgetaut. Zur Beendigung der Reaktion wurde bei 0 °C vorsichtig 1 N KOH-Lösung (68 ml, 1 ml/mmol **E.4**) zugegeben. Nach dem Trennen der Phasen wurde die organische Phase mit 1 N KOH-Lösung extrahiert (3×). Die vereinigten KOH-Phasen wurden auf 0 °C abgekühlt und mit konzentrierter HCl-Lösung auf pH ≤ 2 angesäuert. Die saure wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert (5×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach dem Trocknen am Feinvakuum (0.1 mbar, 10 min) wurde die rohe Säure **E.5** (8.52 g, 65.5 mmol, 97%) ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt. R_f 0.25 (Isohexan/Ethylacetat 2/1); Sdp 95 °C, 0.2 mbar; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.67 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.17 (d, ³J = 6.8 Hz, 2H), 5.50–5.60 (m, 1H), 5.69–5.80 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 13.1 (CH₃), 66.3 (CH₂), 66.4 (CH₂), 125.1 (CH), 129.7 (CH), 175.6 (C); IR (cm⁻¹): 3435(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3025(s) (ν C–H, Alken), 2920(s) (ν C–H, CH₂, CH₃), 1735(s) (ν C=O, CO₂H), 1430(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(m) (δ_s C–H, CH₃), 1225(m) (ν C–O, Säure), 1110(s) (ν C–O, Ether); C₆H₁₀O₃, M = 130.14 g/mol.

¹⁷ Hatch, L. F.; Nesbitt, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 727–730.

¹⁸ Hiskey, C. F.; Slates, H. L.; Wandler, N. L. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 429–433.

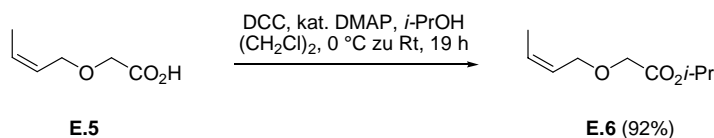
¹⁹ Balduzzi, S.; Brook, M. A.; McGlinchey, M. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 2617–2627.

²⁰ Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.

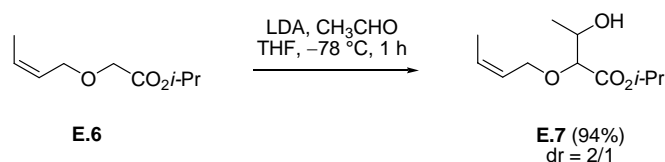
²¹ Die Gummiblasen wurden von der Firma Fleischhacker bezogen.

²² R_f(Butinol) = 2.8 ± 0.2 min, R_f((Z)-Butenol) = 2.2 ± 0.1 min, R_f((E)-Butenol) = 2.0 ± 0.1 min. System: GC 8000^{Top} von CE Instruments, Säule: CP-SIL-5 CB low bleed (30 m, 0.32 mm ID, DFO, 25 μm), Trägergas: He (80 kPa), FID-Detektion.

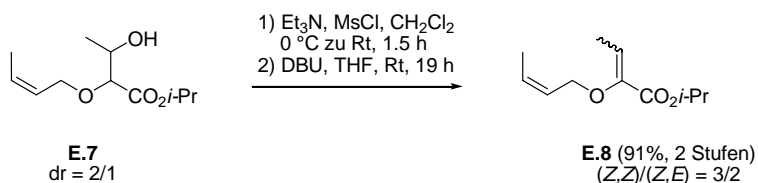
²³ a) Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 69–72. b) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143–2153.



Ester E.6:²⁴ Eine Lösung von Säure **E.5** (5.26 g, 40.4 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (40 ml, 1 ml/mmol **E.5**) wurde bei 0 °C zuerst mit einer Lösung von DCC (9.17 g, 44.5 mmol, 1.1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (60 ml, 1.5 ml/mmol **E.5**), dann mit DMAP²⁵ (0.25 g, 2.0 mmol, 0.05 eq) und zuletzt mit *i*-PrOH (9.3 ml, 121.2 mmol, 3 eq) versetzt. Danach wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde nach beendeter Reaktionszeit abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Kugelrohrdestillation (2 mbar, 75 °C). Der Ester **E.6** (6.37 g, 37.0 mmol, 92%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.3 (Isohexan/Ethylacetat 20/1); Sdp 70 °C, 2 mbar; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.24 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H), 1.65 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.14 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 5.08 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 5.50–5.60 (m, 1H), 5.64–5.75 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 13.0 (CH_3), 21.7 ($2 \times \text{CH}_3$), 66.2 (CH_2), 67.1 (CH_2), 68.3 (CH), 125.7 (CH), 129.1 (CH), 170.0 (C); IR (cm^{-1}): 3025(w) (v C–H, Alken), 2980(m) 2940(m) 2880(w) (v C–H, CH_2 , CH_3), 1750(s) (v C=O, Ester), 1470(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1375(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1280(m) 1210(s) 1140(s) (C–O, Ester), 1105(s) (v C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 62.8; H, 9.4; gefunden: C, 62.4, H, 9.3; $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$, $M = 172.22$ g/mol.



β -Hydroxyester E.7:²⁶ Eine aus $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ (6.7 ml, 48.0 mmol, 1.3 eq) und *n*-BuLi (2.0 M in *n*-Hexan, 22.1 ml, 44.3 mmol, 1.2 eq) *in situ* hergestellte LDA-Lösung in THF (120 ml, 3.2 ml/mmol **E.6**) wurde bei –78 °C mit einer vorgekühlten Lösung von Ester **E.6** (6.36 g, 36.9 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 0.5 ml/mmol **E.6**) versetzt. Nach 15 min Reaktionszeit wurde bei –78 °C ebenfalls vorgekühlter, frisch destillierter Acetaldehyd (6.3 ml, 110.7 mmol, 3 eq) zugegeben und danach für 1 h bei –78 °C gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung bei –78 °C. Nach dem Auftauen erfolgte die Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1) wurde der β -Hydroxyester **E.7** (7.51 g, 34.7 mmol, 94%) als Diastereomerenmischung (dr = 2/1)²⁷ erhalten. R_f 0.3 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , Mischung der Diastereomere dr = 2/1): 1.18 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 2H_haupt), 1.20 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H_minder), 1.26 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H), 1.64 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 2.33 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 0.7H_haupt), 2.50 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 0.3H_minder), 3.64 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 0.3H_minder), 3.84 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 0.7H_haupt), 3.90–3.99 (sym. m, 0.3H_minder), 4.00–4.09 (m, 1H+0.7H_haupt), 4.18–4.28 (m, 1H), 5.11 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 5.50–5.59 (m, 1H), 5.65–5.76 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ , Mischung der Diastereomere dr = 2/1): 13.02/13.04 (CH_3), 18.1/18.6 (CH_3), 21.6/21.7 (CH_3), 21.7 (CH_3), 65.6/65.7 (CH_2), 68.2/68.3 (CH), 68.5/68.6 (CH), 81.3/82.3 (CH), 125.5/125.6 (CH), 129.1/129.4 (CH), 170.3/170.5 (C); IR (cm^{-1}): 3470(m) (v O–H, OH in H-Brücken), 3025(w) (v C–H, Alken), 2980(s) 2935(m) 2890(m) (v C–H, CH_2 , CH_3 , CH), 1740(s) (v C=O, Ester), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1375(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1270(m) 1200(m) 1145(s) (C–O, Ester), 1105(s) (v C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 61.1; H, 9.3; gefunden: C, 61.5; H, 9.3; $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 216.27$ g/mol.



²⁴ Uchikawa, M.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4581–4582.

²⁵ a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556–557. b) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4475–4478. c) Hassner, A.; Krepski, L. R.; Alexanian, V. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2069–2076. Versuche, die Veresterung unter sauren Bedingungen durchzuführen (H_2SO_4 , *i*-PrOH, Rückfluss), waren nicht erfolgreich.

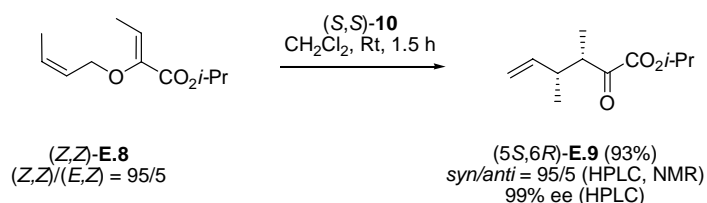
²⁶ Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1531–1540.

²⁷ Aus dem $^1\text{H NMR}$ der rohen Produktmischung bestimmt.

Allylvinylother (Z,Z)-E.8:²⁶ Zu einer Lösung von Aldol-Addukt **E.7** (7.03 g, 32.6 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (65 ml, 2 ml/mmol **E.7**) wurden bei 0 °C Triethylamin (5.9 ml, 42.3 mmol, 1.3 eq) und vorsichtig MsCl (3.0 ml, 39.1 mmol, 1.2 eq) gegeben. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und abschließend am Feinvakuum (0.1 mbar) getrocknet.

Das Rohprodukt der Mesylierung wurde im folgenden Schritt in THF (65 ml, 2 ml/mmol **E.7**) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit DBU (14.6 ml, 97.7 mmol, 3 eq) versetzt. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der entstandene klebrige Feststoff wurde durch Zugabe von CH₂Cl₂ (33 ml, 1 ml/mmol **E.7**) gelöst. Anschließend wurde die organische Phase dreimal mit Wasser (je 30 ml, je 1 ml/mmol **E.7**) gewaschen, dann mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde der Allylvinylother **E.8** (5.86 g, 29.6 mmol, 91%) als Gemisch der Doppelbindungsisomere ((Z,Z)/(Z,E) = 3/2)²⁸ erhalten. Die Trennung der E/Z-Isomere erfolgte durch Präparative HPLC (Nucleosil 50-5, 32×237 mm ID, Heptan/Ethylacetat 99/1, Fluss 40 ml/min, r_t(Z,Z) = 11.2 min, r_t(Z,E) = 12.6 min, 0.4 g/h).

(Z,Z)-**E.8**: R_f 0.44 (Isohexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.65 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.74 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H), 4.39 (d, ³J = 6.3 Hz, 2H), 5.07 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.58–5.74 (m, 2H), 6.31 (q, ³J = 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 11.2 (CH₃), 13.0 (CH₃), 21.7 (2×CH₃), 66.8 (CH₂), 68.1 (CH), 123.9 (CH), 125.7 (CH), 129.0 (CH), 145.7 (C), 163.4 (C); IR (cm⁻¹): 3025(w) (ν C–H, Alken), 2980(s) 2940(m) 2880(w) (ν C–H, CH₂, CH₃), 1720(s) (ν C=O, Ester), 1650(s) (ν C=C), 1470(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(m) (δ_s C–H, CH₃), 1265(s) 1140(s) (ν C–O, Ester), 1110(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₈O₃: C, 66.6; H, 9.2; gefunden: C, 66.2; H, 9.0; C₁₁H₁₈O₃, M = 198.26 g/mol.



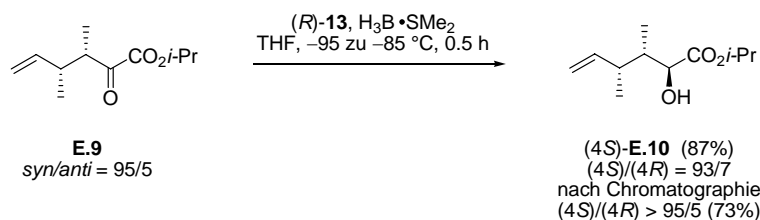
α-Ketoester E.9:²⁶ Allylvinylother (Z,Z)-**E.8** (dr = 95/5, 6.13 g, 30.9 mmol, 1 eq) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von [Cu{(S,S)-*t*-Bu-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ (S,S)-**10**^{29,30} (1.34 g, 1.6 mmol, 0.05 eq) in CH₂Cl₂ (31 ml, 1 ml/mmol **E.8**) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz (DC- und HPLC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1.5 h wurde dann das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der α-Ketoester **E.9** (5.67 g, 28.6 mmol, 93%, dr = 95/5³¹) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch analytische HPLC bestimmt (Chiracel® OD, 4.6×250 mm ID, Heptan/*i*-PrOH 99.95/0.05, Fluss 1 mL/min, r_t((5S,6R)-**E.9**) = 6.4 min, r_t((5R,6S)-**E.9**) = 7.0 min). R_f 0.35 (Isohexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere 5,6-*syn/anti* = 95/5): 0.98 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H), 1.33 (d, ³J = 6.1 Hz, 3H), 1.34 (d, ³J = 6.1 Hz, 3H), 2.57 (ddq, ³J = 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.17 (dq, ³J = 6.8, 6.8 Hz, 0.05H^{anti}), 3.27 (dq, ³J = 6.8, 6.8 Hz, 0.95H^{syn}), 4.99 (d, ²J = 1.8 Hz, 1H), 5.02 (d, ³J(Z) = 10.1 Hz, 1H), 5.13 (sep, ³J = 6.1 Hz, 1H), 5.63 (ddd, ³J(E) = 16.4 Hz, ³J(Z) = 11.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, 0.05H^{anti}), 5.75 (ddd, ³J(E) = 17.4 Hz, ³J(Z) = 10.1 Hz, ³J = 6.9 Hz, 0.95H^{syn}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 11.6 (CH₃), 15.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 39.2 (CH), 46.6 (CH), 70.6 (CH), 115.0 (CH₂), 141.2 (CH), 161.7(C), 198.2 (C); IR (cm⁻¹): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2980(s) 2940(m) 2880(m) (ν C–H, CH, CH₃), 1745(s) 1725(s) (ν C=O, Ester, Keton), 1640(w) (ν C=C), 1455(s) (δ_{as} C–H, CH₃), 1375(s) (δ_s C–H, CH₃), 1270(m) (ν C–O, Ester), 1105(m) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₈O₃: C, 66.6; H, 9.2; gefunden: C, 66.2; H, 9.1; [α]_D²⁰ +86.8 (c 1.13, CHCl₃); C₁₁H₁₈O₃, M = 198.26 g/mol.

²⁸ Aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung bestimmt.

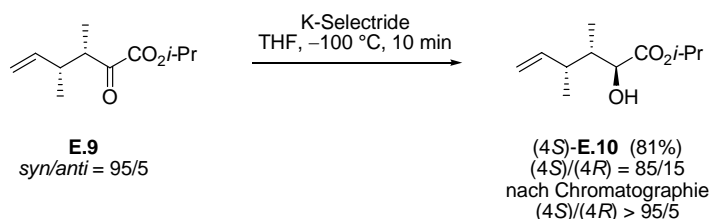
²⁹ Evans, D. A.; Müller, S. J.; Lectka, T.; Matt, v. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559–7573.

³⁰ Synthese von (S,S)-**10** entsprechend Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.

³¹ Die Bildung von anti-**E.9** lässt sich darauf zurückführen, dass (E,Z)-**E.8** im Gegensatz zu (Z,E)-**E.8** chromatographisch nicht von (Z,Z)-**E.8** abgetrennt werden kann. Die (E)-konfigurierte Allyleinheit (E)-**E.4** entsteht im Zuge der Lindlar-Hydrierung.



CBS-Reduktion.³² α -Hydroxyester (4S)-E.10: Eine Lösung von α -Ketoester **E.9** (3.68 g, 18.6 mmol, 1 eq) in THF (40 ml, 2 ml/mmol **E.9**) wurde bei -95 °C mit (*R*)-Me-CBS Katalysator (*R*)-**13** (1 M in Toluol, 3.7 ml, 3.7 mmol, 0.2 eq) versetzt. Nach etwa 20 min bei -95 °C wurde tropfenweise $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{SMe}_2$ (94%ig, 1.1 ml, 11.1 mmol, 0.6 eq) zur Lösung gegeben. Daraufhin wurde bis zum vollständigen Umsatz (0.5 h) im Kühlbad gerührt. Dabei erwärmte sich die Lösung auf -85 °C. Der Abbruch der Reaktion erfolgte bei -85 °C durch Zugabe von MeOH (18.5 ml, 1 ml/mmol **E.9**) (starke Gasentwicklung!). Anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem sich die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde außerdem gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben (starke Gasentwicklung!). Dann wurde die Mischung so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung nachließ. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden schließlich mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Durch vorsichtige Säulenchromatographie (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) der resultierenden Diastereomerenmischung (3.23 g, 16.1 mmol, 87%, *(4S)/(4R)*³³ = 93/7) wurde α -Hydroxyester (4S)-**E.10** zum großen Teil diastereomerenrein (2.25 g, 16.1 mmol, 58%, *dr* > 95/5) sowie als Diastereomereengemisch (1.07 g, 5.3 mmol, 29%, *dr* = 80/20) erhalten. Aus dem Diastereomereengemisch konnten durch nochmalige säulenchromatographische Reinigung weitere 15% diastereomerenreinen Alkohols (4S)-**E.10** (0.56 g, 2.8 mmol, 15%, *dr* > 95/5) gewonnen werden. R_f 0.3 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , Mischung der Diastereomere *3,4-syn/anti* = 93/7): 0.90 (d, 3J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, 3J = 6.8 Hz, 2.8H^{*syn*}), 1.04 (d, 3J = 6.8 Hz, 0.2H^{*anti*}), 1.29 (d, 3J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (d, 3J = 6.3 Hz, 3H), 1.71–1.83 (sym. m, 1H), 2.34–2.47 (sym. m, 1H), 2.65 (d, 3J = 7.3 Hz, 0.07H^{*anti*}), 2.79 (d, 3J = 5.5 Hz, 0.93H^{*syn*}), 4.05 (dd, 3J = 6.7, 6.7 Hz, 0.07H^{*anti*}), 4.10 (dd, 3J = 5.5, 5.5 Hz, 0.93H^{*syn*}), 4.98 (d, $^3J(\text{Z})$ = 10.0 Hz, 1H), 5.02 (d, $^3J(\text{E})$ = 18.0 Hz, 1H), 5.10 (sep, 3J = 6.3 Hz, 1H), 5.72 (ddd, $^3J(\text{E})$ = 18.0 Hz, $^3J(\text{Z})$ = 10.0 Hz, 3J = 7.8 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 12.2 (CH_3), 16.6 (CH_3), 21.9 (CH_3), 22.0 (CH_3), 38.7 (CH), 42.4 (CH), 69.6 (CH), 73.6 (CH), 114.3 (CH_2), 143.3 (CH), 174.6 (C); IR (cm^{-1}): 3485(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3080(w) (ν C–H, Alken), 2980(s) 2935(m) 2880(m) (ν C–H, CH, CH_3), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1640(m) (ν C=C), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH_3), 1375(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1265(m) (ν C–O, Ester), 1235(m) (δ O–H), 1105(s) (ν C–O, Alkohol, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 66.0; H, 10.1; gefunden: C, 66.3; H, 10.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +41.6 (*c* 1.165, CHCl_3); $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, *M* = 200.27 g/mol.

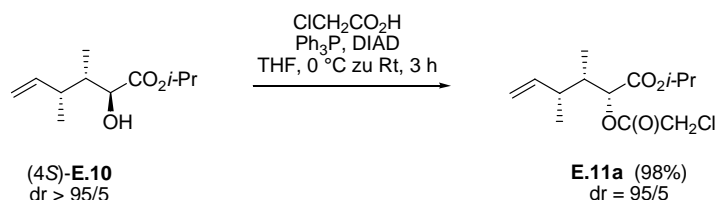


K-Selectride-Reduktion.³⁴ α -Hydroxyester (4S)-E.10: In fünf Parallelansätzen wurde jede Lösung von α -Ketoester **E.9** (1.0 g, 5.0 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 4 ml/mmol **E.9**) bei -100 °C mit einer kalten K-Selectride® Lösung (1 M in THF, 6.1 ml, 6.1 mmol, 1.2 eq) versetzt. Jede Reaktionslösung wurde dann für 10 min bei -100 °C gerührt. Nach positiver DC-Kontrolle wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung bei -100 °C beendet (starke Gasentwicklung!). Anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem sich die Reaktionsmischungen auf Raumtemperatur erwärmt hatten, wurden die Gemische vereinigt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden schließlich mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Durch vorsichtige Säulenchromatographie (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) konnte das Diastereomereengemisch (4.19 g, 20.9 mmol, 83%, *(4S)/(4R)*³³ = 85/15) angetrennt werden, so dass (4S)-**E.10** mit *dr* > 95/5 (1.81 g, 9.04 mmol, 35%) erhalten wurde.

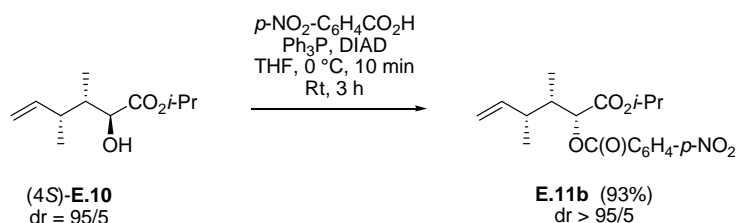
³² a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926. c) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.

³³ Aus dem $^1\text{H NMR}$ der rohen Produktmischung bestimmt.

³⁴ Brown, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4100–4102.

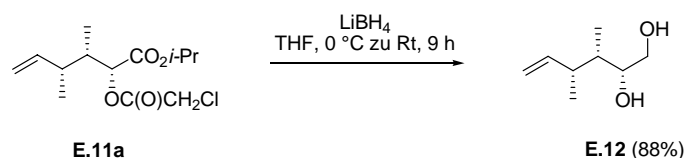


Mitsunobu-Inversion.³⁵ **Mitsunobu-Ester E.11a:** Zu einer Lösung von α -Hydroxyester (4S)-E.10 (2.39 g, 11.9 mmol, 1 eq) in THF (120 ml, 10 ml/mmol (4S)-E.10) wurden bei 0 °C nacheinander Ph_3P (9.40 g, 35.8 mmol, 3 eq), Chloressigsäure (3.39 g, 35.8 mmol, 3 eq) und tropfenweise DIAD (7.5 ml, 35.8 mmol, 3 eq) gegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Reste von Chloressigsäure wurden am Feinvakuum entfernt. Die erhaltene Suspension wurde anschließend in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Pentan versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde der Mitsunobu-Ester **E.11a** (3.24 g, 11.7 mmol, 98%, dr > 95/5) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.96 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.95 (dq, $^3J = 9.1, 6.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.13 (ddq, $^3J = 9.1, 8.7, 6.9$ Hz, 4.12 (s, 2H), 4.95 (d, $^3J(E) = 17.2$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1H), 5.06 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 5.15 (d, $^3J = 2.7$ Hz, 1H), 5.67 (ddd, $^3J(E) = 17.2$ Hz, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 11.8 (CH_3), 18.2 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.9 (CH_3), 39.7 (CH), 40.7 (CH_2), 40.9 (CH), 69.5 (CH), 75.5 (CH), 115.3 (CH_2), 142.1 (CH), 166.8 (C), 169.1 (C); IR (cm^{-1}): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2980(s) 2940(m) 2885(w) (ν C–H, CH, CH_2 , CH_3), 1760(s) 1745(s) (ν C=O, Ester), 1640(w) (ν C=C), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1385(m) 1375(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1300(s) 1275(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$: C, 56.4; H, 7.7; gefunden: C, 56.6; H, 7.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15.8$ (c 1.2, CHCl_3); $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$, M = 276.76 g/mol.

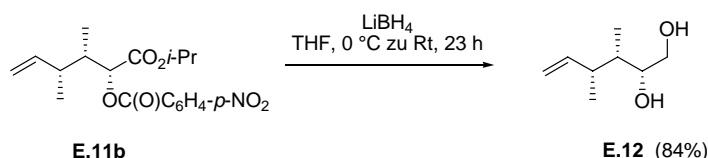


Mitsunobu-Inversion.³⁵ **Mitsunobu-Ester E.11b:** Zu einer Lösung von α -Hydroxyester (4S)-E.10 (0.54 g, 2.7 mmol, 1 eq) in THF (13 ml, 5 ml/mmol (4S)-E.10) wurden bei 0 °C nacheinander Ph_3P (1.42 g, 5.4 mmol, 2 eq), *p*-Nitrobenzoesäure (0.90 g, 5.4 mmol, 2 eq) und tropfenweise DIAD (1.1 ml, 5.4 mmol, 2 eq) gegeben. Nach 10 min bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde der Mitsunobu-Ester **E.11b** (0.88 g, 2.5 mmol, 93%, dr > 95/5) als gelbes Öl erhalten. R_f 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , Mischung der Diastereomere 3,4-*syn/anti* = 96/4): 1.09 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 1.09 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.27 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.99–2.13 (sym. m, 1H), 2.13–2.27 (sym. m, 1H), 4.86 (dd, $^3J(E) = 17.1$ Hz, $^2J = 0.9$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, $^2J = 0.9$ Hz, 1H), 5.09 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 5.34 (d, $^3J = 2.8$ Hz, 0.96H_{sym}), 5.38 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 0.04H_{anti}), 5.70 (ddd, $^3J(E) = 17.1$ Hz, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2H), 8.30 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 12.1 (CH_3), 18.3 (CH_3), 21.76 (CH_3), 21.84 (CH_3), 39.8 (CH), 41.3 (CH), 69.5 (CH), 75.3 (CH), 115.3 (CH_2), 123.7 (2 \times CH), 130.9 (2 \times CH), 135.3 (C), 142.0 (CH), 150.8 (C), 164.1 (C), 169.2 (C); IR (cm^{-1}): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2980(m) 2935(w) 2880(w) (ν C–H, CH, CH_3), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1640(w) (ν C=C), 1610(m) (ν C=C, Aryl), 1530(s) (ν_{as} N=O), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH_3), 1385(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1350(s) (ν_{s} N=O), 1295(s) 1270(s) (ν C–O, Ester), 1100(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 61.9; H, 6.6; N, 4.0; gefunden: C, 62.0; H, 6.6; N, 4.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10.3$ (c 1.05, CHCl_3); R_f 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10.3$ (c 1.05, CHCl_3); $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$, M = 349.38 g/mol.

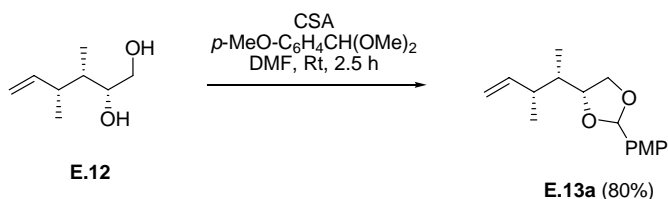
³⁵ a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382. b) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935–939. c) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1–28.



LiBH₄-Reduktion³⁵ von E.11a zum Diol E.12: Eine Lösung von Mitsunobu-Ester **E.11a** (2.03 g, 7.3 mmol, 1 eq) in THF (45 ml, 6 ml/mmol **E.11a**) wurde bei 0 °C mit LiBH₄ (1.28 g, 58.7 mmol, 8 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch vorsichtige Zugabe von Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung. Die Mischung wurde dann weiter bei Raumtemperatur gerührt, bis sich eine Phasentrennung abzeichnete und das restliche LiBH₄ vollständig abreagiert war (14 h). Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 5/1, 2/1 zu 1/1) wurde das Diol **E.12** (0.93 g, 6.4 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); Sdp 90 °C, 0.1 mbar; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.90 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (dq, ³J = 6.9, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 2.03 (br s, 1H), 2.08 (br s, 1H), 2.20 (ddq, ³J = 6.9, 7.5, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (d, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.75–3.85 (m, 1H), 4.98–5.07 (m, 2H), 5.78 (ddd, ³J(E) = 17.3 Hz, ³J(Z) = 10.2 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 11.0 (CH₃), 16.9 (CH₃), 40.2 (CH), 40.5 (CH), 65.8 (CH₂), 73.6 (CH), 114.1 (CH₂), 143.5 (CH); IR (cm⁻¹): 3380(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3080(s) (ν C–H, Alken), 2970(s) 2930(s) 2880(s) (ν C–H, CH₂, CH₃, CH), 1640(s) (ν C=C), 1455(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1415(s) (δ O–H), 1380(s) (δ_s C–H, CH₃), 1050(s) 1010(s) (ν C–O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für C₈H₁₆O₂: C, 66.6; H, 11.2; gefunden: C, 66.6; H, 11.1; [α]_D²⁰ +35.1 (c 1.255, CHCl₃); C₈H₁₆O₂, M = 144.21 g/mol.



LiBH₄-Reduktion³⁵ von E.11b zum Diol E.12: Eine Lösung von Mitsunobu-Ester **E.11b** (2.28 g, 6.5 mmol, 1 eq) in THF (65 ml, 10 ml/mmol **E.11b**) wurde bei 0 °C mit LiBH₄ (0.85 g, 39.1 mmol, 6 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch vorsichtige Zugabe von Wasser. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) sowie destillativer Reinigung (0.1 mbar, 90 °C) wurde das Diol **E.12** (0.79 g, 5.5 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

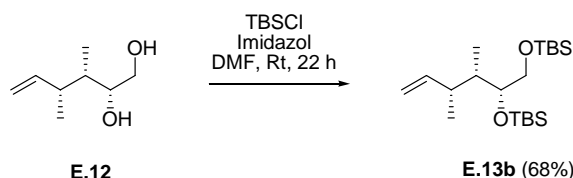


p-Methoxybenzylidenacetal E.13a: Eine Lösung von Diol **E.12** (0.92 g, 6.4 mmol, 1 eq) in DMF (7 ml, 1 ml/mmol **E.12**) wurde bei Raumtemperatur mit D-(+)-CSA³⁶ (0.15 g, 0.64 mmol, 0.1 eq) und p-Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal (1.03 ml, 6.1 mmol, 0.95 eq) versetzt. Nach 2.5 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser bei 0 °C beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde das p-Methoxybenzylidenacetal **E.13a** (1.34 g, 5.1 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 3/2): 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 1.2H^{minder}), 1.01 (d, ³J = 6.8 Hz, 1.8H^{haupt}), 1.02 (d, ³J = 6.8 Hz, 1.2H^{minder}), 1.03 (d, ³J = 6.8 Hz, 1.8H^{haupt}), 1.67 (ddq, ³J = 6.8, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 2.13–2.27 (m, 1H), 3.71 (dd, ²J = 8.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, 0.4H^{minder}), 3.75 (dd, ²J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, 0.6H^{haupt}),

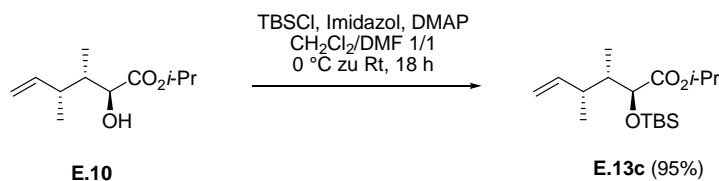
³⁵ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.

³⁶ Oikawa, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1541–1544.

3.80 (s, 1.2H^{minder}), 3.81 (s, 1.8H^{haupt}), 4.06 (dd, ²J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, 0.6H^{haupt}), 4.10–4.20 (m, 1H), 4.23 (dd, ³J = 6.5 Hz, ²J = 8.0 Hz, 0.4H^{minder}), 4.97–5.07 (m, 2H), 5.72 (s, 0.6H^{haupt}), 5.71–5.83 (m, 1H), 5.86 (s, 0.4H^{minder}), 6.89 (d, ³J = 8.8 Hz, 0.8H^{minder}), 6.90 (d, ³J = 8.8 Hz, 1.2H^{haupt}), 7.39 (d, ³J = 8.8 Hz, 0.8H^{minder}), 7.42 (d, ³J = 8.8 Hz, 1.2H^{haupt}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 3/2): 11.4/11.6 (CH₃), 15.3/15.9 (CH₃), 39.9/40.4 (CH), 41.08/41.13 (CH), 55.4 (CH₃), 69.2/69.9 (CH₂), 79.1/79.6 (CH), 103.5/103.8 (CH), 113.8 (2×CH), 113.9/114.0 (CH₂), 127.9/128.3 (2×CH), 130.1/131.0 (C), 143.17/143.20 (CH), 160.3/160.5 (C); IR (cm⁻¹): 3080(s) (ν C–H, Alken), 2970(s) 2935(s) 2880(s) 2835(s) (ν C–H, CH₂, CH₃, CH), 1640(s) (ν C=C), 1615(s) 1560(m) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1460(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(s) (δ_s C–H, CH₃), 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1170(s) 1080(s) 1035(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₂O₃: C, 73.3; H, 8.5; gefunden: C, 73.4; H, 8.8; C₁₆H₂₂O₃, M = 262.34 g/mol.



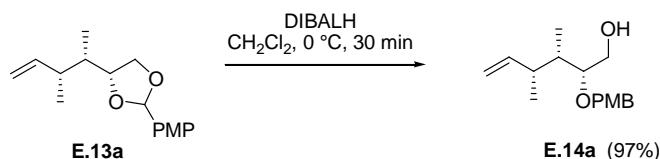
Bissilylether E.13b: Zu einer Lösung von Diol **E.12** (0.1 g, 0.7 mmol, 1 eq) in DMF (2 ml, 3 ml/mmol **E.12**) wurde bei Raumtemperatur erst Imidazol (0.28 g, 4.2 mmol, 6 eq) und dann TBSCl (0.31 g, 2.1 mmol, 3 eq) gegeben.³⁷ Beendet wurde die Reaktion nach 22 h durch Zugabe von Wasser. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Diethylether (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan) wurde der Bissilylether **E.13b** (0.18 g, 0.5 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.48 (Cyclohexan); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.04 (s, 12H), 0.81 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.96 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H), 1.56 (dq, ³J = 8.2, 6.9, 2.2 Hz, 1H), 2.18 (ddq, ³J = 7.0, 8.2, 8.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H), 3.75 (ddd, ³J = 7.3, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 4.91–5.01 (m, 2H), 5.69 (ddd, ³J(E) = 17.3 Hz, ³J(Z) = 10.3 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -5.2 (CH₃), -5.1 (CH₃), -4.5 (CH₃), -3.5 (CH₃), 10.2 (CH₃), 18.2 (CH₃), 18.4 (C), 18.5 (C), 26.1 (6×CH₃), 39.6 (CH), 40.1 (CH), 65.7 (CH₂), 74.1 (CH), 113.3 (CH₂), 145.0 (CH); IR (cm⁻¹): 3075(m) (ν C–H, Alken), 2965(s) 2935(s) 2880(s) 2835(s) (ν C–H, CH₂, CH₃, CH), 1640(m) (ν C=C), 1470(s) 1465(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1390(m) 1360(m) (δ_s C–H, CH₃), 1250(s) (ν Si–O–C), 1115–1085(br s) (ν C–O, Silylether); Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₄₄O₂Si₂: C, 64.5; H, 11.9; gefunden: C, 64.5; H, 12.1; [α]_D²⁰ +13.2 (c 1.08, CHCl₃); C₂₀H₄₄O₂Si₂, M = 372.73 g/mol.



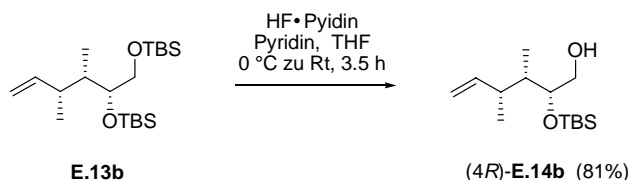
Silylether E.13c: Zu einer Lösung von α-Hydroxyester **E.10** (0.48 g, 2.4 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.2 ml, 0.5 ml/mmol **E.10**) und DMF (1.2 ml, 0.5 ml/mmol **E.10**) wurden bei 0 °C nacheinander DMAP (0.03 g, 0.2 mmol, 0.1 eq) und Imidazol (0.49 g, 7.2 mmol, 3 eq) gegeben.³⁷ Nachdem sich das Imidazol aufgelöst hatte, wurde die Lösung bei 0 °C mit TBSCl (0.72 g, 4.8 mmol, 2 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1). Der Silylether **E.13c** (0.72 g, 2.3 mmol, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.56 (Isohexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere 3,4-syn/anti = 95/5): 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.78 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.92 (d, ³J = 6.9 Hz, 2.85H^{sym}), 1.03 (d, ³J = 7.0 Hz, 0.15H^{anti}), 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.88 (ddq, ³J = 6.9, 5.0, 6.9 Hz, 1H), 2.46–2.58 (sym. m, 1H), 3.96 (d, ³J = 7.0 Hz, 0.05H^{anti}), 4.01 (d, ³J = 6.9 Hz, 0.95H^{sym}), 4.99 (dd, ³J(Z) = 10.3 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H), 5.00 (dd, ³J(E) = 17.2 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H), 5.05 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.78 (ddd, ³J(E) = 17.2 Hz, ³J(Z) = 10.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -5.2 (CH₃), -4.7 (CH₃), 10.9 (CH₃), 13.7 (CH₃), 18.3 (C), 21.9 (CH₃), 22.0 (CH₃), 25.8 (3×CH₃), 36.7 (CH), 42.1 (CH), 68.0 (CH), 75.5 (CH), 113.6 (CH₂), 143.7 (CH), 173.0 (C); IR (cm⁻¹): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2960(s) 2930(s) 2885(s) 2860(s) (ν C–H, CH, CH₃, CH₃(TBS)), 1745(s) (ν C=O, Ester),

³⁷ a) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191. b) Bonini, C.; di Fabio, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 815–818.

1640(w) (ν C=C), 1470(m) (δ_{as} C-H, CH₃), 1380(m) (δ_{s} C-H, CH₃), 1260(s) (ν C-O, Ester), 1105(s) (ν C-O, Ether, Silylether); Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₃₄O₃Si: C, 64.9; H, 10.9; gefunden: C, 64.9; H, 10.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.1 (*c* 1.155, CHCl₃); C₁₇H₃₄O₃Si, M = 314.54 g/mol.

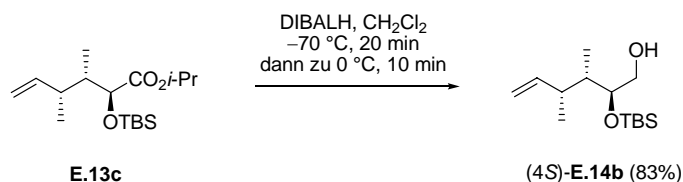


Alkohol E.14a: Eine Lösung von *p*-Methoxybenzylidenacetal **E.13a** (1.80 g, 6.9 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (20 ml, 3 ml/mmol **E.13a**) wurde bei 0 °C mit DIBALH³⁹ (1 M in CH₂Cl₂, 10.3 ml, 10.3 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 30 min bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (2.8 ml, 0.4 ml/mmol **E.13a**) abgebrochen. Die Mischung wurde dann bei Raumtemperatur weiter gerührt, bis die Gasentwicklung nachließ. Daraufhin wurde Na-K-Tartrat zugegeben und etwa 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 N HCl wurde die wässrige Phase anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1, 20/1 zu 10/1) wurde der primäre Alkohol **E.14a** (1.76 g, 6.7 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.93 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.65 (dq, ³J = 6.8, 6.8, 5.0 Hz, 1H), 1.75 (dd, ³J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 2.30 (ddq, ³J = 7.0, 6.8, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (dt, ³J = 5.4, 5.0 Hz, 1H), 3.60–3.72 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54 (d, ²J = 3.8 Hz, 2H), 4.48 (dd, ³J(E) = 17.0 Hz, ²J = 1.1 Hz, 1H), 4.99 (dd, ³J(Z) = 10.6 Hz, ²J = 1.1 Hz, 1H), 5.76 (ddd, ³J(E) = 17.0 Hz, ³J(Z) = 10.6 Hz, ²J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 11.4 (CH₃), 16.2 (CH₃), 39.61 (CH), 39.63 (CH), 55.4 (CH₃), 63.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 81.8 (CH), 113.7 (CH₂), 114.0 (2×CH), 129.4 (2×CH), 131.0 (C), 144.1 (CH), 159.3 (C); IR (cm⁻¹): 3425(br s) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3075(m) (ν C-H, Alken), 3035(m) (ν C-H, Aryl), 2965(s) 2935(s) 2885(s) 2835(s) (ν C-H, CH₂, CH₃, CH), 1640(m) (ν C=C), 1615(s) 1585(m) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1465(s) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1380(m) 1350(m) (δ_{s} C-H, CH₃), 1300(s) 1250(s) (ν C-O, Arylalkylether), 1175(s) 1065(s) 1035(s) (ν C-O, Alkohol, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₄O₃: C, 72.7; H, 9.1; gefunden: C, 72.6; H, 9.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +15.3 (*c* 1.05, CHCl₃); C₁₆H₂₄O₃, M = 264.36 g/mol.

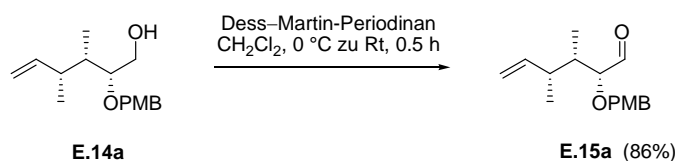


Alkohol (4R)-E.14b: Zu einer Lösung von Bissilylether **E.13b** (0.08 g, 0.21 mmol) in THF (2 ml, 10 ml/mmol **E.13b**) wurde bei 0 °C eine Lösung von Pyridin (0.62 ml, 3 ml/mmol **E.13b**) und HF·Pyridin (65-70%, 0.21 ml, 1 ml/mmol **E.13b**) in THF (2 ml, 10 ml/mmol **E.13b**) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde wässrige gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde der primäre Alkohol (4R)-**E.14b** (0.04 g, 0.17 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.08 (s, 6H), 0.84 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.93 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H), 1.53–1.67 (sym. m, 1H), 1.73 (t, ³J = 5.0 Hz, 1H), 2.25 (ddq, ³J = 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.49–3.67 (m, 2H), 3.72 (dt, ³J = 4.7, 4.7 Hz, 1H), 4.97 (d, ³J(Z) = 10.3 Hz, 1H), 4.98 (d, ³J(E) = 17.7 Hz, 1H), 5.73 (ddd, ³J(E) = 17.7 Hz, ³J(Z) = 10.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -4.3 (CH₃), -4.0 (CH₃), 11.1 (CH₃), 16.1 (CH₃), 18.3 (CH₃), 26.0 (3×CH₃), 38.9 (CH), 40.0 (CH), 65.2 (CH₂), 74.9 (CH), 113.4 (CH₂), 144.4 (CH); IR (cm⁻¹): 3355(br s) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3080(m) (ν C-H, Alken), 2960(s) 2930(s) 2885(s) 2860(s) (ν C-H, CH₂, CH₃, CH, CH₃(TBS)), 1640(m) (ν C=C), 1470(s) 1465(s) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1415(m) (δ O-H), 1385(m) 1360(m) (δ_{s} C-H, CH₃), 1255(s) (ν Si-O-C), 1060(s) 1050(s) (ν C-O, Alkohol, Silylether), 835(s) 775(s) (δ C-H, Alken); Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₃₀O₂Si: C, 65.1; H, 11.7; gefunden: C, 65.1; H, 11.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +18.0 (*c* 1.05, CHCl₃); C₁₄H₃₀O₂Si, M = 258.47 g/mol.

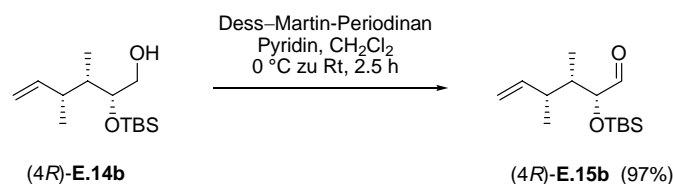
³⁹ Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1593–1596.



Alkohol (4S)-E.14b: Eine Lösung von Ester **E.13c** (0.68 g, 2.1 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (6.5 ml, 3 ml/mmol **E.13c**) wurde bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ mit DIBALH⁴⁰ (1 M in CH_2Cl_2 , 6.5 ml, 6.5 mmol, 3 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 20 min bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Beendet wurde die Reaktion nach weiteren 10 min durch Zugabe von Ethylacetat und wässriger Na-K-Tartrat-Lösung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$. Danach wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/ Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde der Alkohol (4S)-**E.14b** (0.46 g, 1.8 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.4 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.82 (d, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.92 (d, $^3J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.56–1.83 (m, 2H), 2.24 (ddq, $^3J = 6.9, 6.9, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.47–3.64 (m, 2H), 3.66–3.76 (m, 1H), 4.98 (dd, $^3J(E) = 15.0\text{ Hz}$, $^2J = 1.0\text{ Hz}$, 1H), 4.98 (dd, $^3J(Z) = 13.0\text{ Hz}$, $^2J = 1.0\text{ Hz}$, 1H), 5.65–5.80 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): -4.5 (CH_3), -4.2 (CH_3), 10.8 (CH_3), 15.8 (CH_3), 18.2 (CH_3), 26.0 ($3\times\text{CH}_3$), 38.6 (CH), 41.2 (CH), 63.1 (CH_2), 74.5 (CH), 113.6 (CH_2), 143.8 (CH); IR (cm^{-1}): 3430(br s) ($\nu\text{ O-H}$, OH in H-Brücken), 3080(w) ($\nu\text{ C-H}$, Alken), 2960(s) 2930(s) 2885(s) 2860(s) ($\nu\text{ C-H}$, CH_2 , CH_3 , CH, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 1640(m) ($\nu\text{ C=C}$), 1465(m) ($\delta_{\text{as}}\text{ C-H}$, CH_3 , CH_2), 1385(m) ($\delta_{\text{s}}\text{ C-H}$, CH_3), 1255(m) ($\nu\text{ Si-O-C}$), 1080(m) ($\nu\text{ C-O}$, Alkohol, Ether), 835(s) 775(s) ($\delta\text{ C-H}$, Alken); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 65.1; H, 11.7; gefunden: C, 65.3; H, 11.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.2$ (c 1.16, CHCl_3); $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, M = 258.47 g/mol.



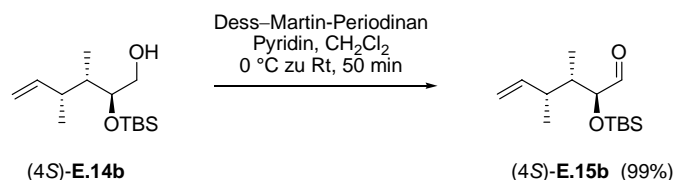
Aldehyd E.15a: Eine Lösung von Alkohol **E.14a** (1.53 g, 5.8 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (20 ml, 3.5 ml/mmol **E.14a**) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Dess-Martin-Periodinan⁴¹ (3.44 g, 8.1 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 0.5 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Na_2SO_3 -Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde Aldehyd **E.15a** (1.31 g, 5.0 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 0.92 (d, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.99 (d, $^3J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.81 (dq, $^3J = 8.3, 7.0, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 2.20–2.35 (sym. m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (dd, $^3J = 3.2, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.41 (d, $^2J = 11.1\text{ Hz}$, 1H), 4.59 (d, $^2J = 11.1\text{ Hz}$, 1H), 4.92 (ddd, $^3J(E) = 17.1\text{ Hz}$, $^2J = 1.8\text{ Hz}$, $^4J = 0.8\text{ Hz}$, 1H), 4.97 (ddd, $^3J(Z) = 10.3\text{ Hz}$, $^2J = 1.8\text{ Hz}$, $^4J = 0.5\text{ Hz}$, 1H), 5.67 (ddd, $^3J(E) = 17.1\text{ Hz}$, $^3J(Z) = 10.3\text{ Hz}$, $^3J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $^3J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (d, $^3J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 9.66 (d, $^3J = 1.6\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 11.6 (CH_3), 17.6 (CH_3), 40.2 (CH), 40.4 (CH), 55.4 (CH_3), 72.7 (CH_2), 85.3 (CH), 114.0 ($2\times\text{CH}$), 114.8 (CH_2), 129.8 ($2\times\text{CH}$), 129.9 (C), 143.4 (CH), 159.5 (C), 206.0 (CH); IR (cm^{-1}): 3075(w) ($\nu\text{ C-H}$, Alken), 3035(w) ($\nu\text{ C-H}$, Aryl), 2970(s) 2935(m) 2910(m) 2880(m) 2835(m) ($\nu\text{ C-H}$, CH_3 , CH), 2805(w) 2700(w) ($\nu\text{ C-H}$, Aldehyd), 1730(s) ($\nu\text{ C=O}$, Aldehyd), 1640(w) ($\nu\text{ C=C}$, Alken), 1615(s) 1585(w) 1515(s) ($\nu\text{ C=C}$, Aryl), 1455(m) ($\delta_{\text{as}}\text{ C-H}$, CH_3), 1380(m) ($\delta_{\text{s}}\text{ C-H}$, CH_3), 1300(m) 1250(s) ($\nu\text{ C-O}$, Arylalkylether), 1175(m) 1075(m) 1035(s) ($\nu\text{ C-O}$, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 73.3; H, 8.5; gefunden: C, 73.3; H, 8.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.7$ (c 1.18, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$, M = 262.34 g/mol.



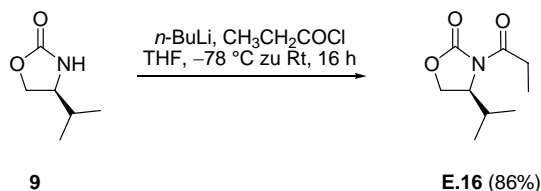
⁴⁰ a) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627–630. b) Ziegler, K.; Schneider, K.; Schneider, J. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 425.

⁴¹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

Aldehyd (4R)-E.15b: Zu einer Lösung von Alkohol (4R)-E.14b (0.09 g, 0.34 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 ml, 10 ml/mmol (4R)-E.14b) wurden bei 0 °C zuerst Pyridin (0.14 ml, 1.70 mmol, 5 eq) und dann Dess–Martin-Periodinan⁴¹ (0.43 g, 1.02 mmol, 3 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Na₂S₂O₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde der Aldehyd (4R)-E.15b (0.08 g, 0.33 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten. *R*_f 0.4 (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.87 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H), 1.79 (dq, ³J = 7.2, 7.0, 2.7 Hz, 1H), 2.22 (ddq, ³J = 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, ³J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 5.01 (d, ³J(Z) = 10.0 Hz, 1H), 5.02 (d, ³J(E) = 17.0 Hz, 1H), 5.70 (ddd, ³J(E) = 17.0 Hz, ³J(Z) = 10.0 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1H), 9.63 (d, ³J = 0.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -4.7 (CH₃), -4.0 (CH₃), 11.1 (CH₃), 17.7 (CH₃), 18.4 (C), 26.0 (3×CH₃), 39.7 (CH), 41.1 (CH), 79.6 (CH), 114.7 (CH₂), 143.5 (CH), 205.8 (CH); IR (cm⁻¹): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2960(s) 2930(s) 2885 (m) 2860(s) (ν C–H, CH, CH₃, CH₃(TBS)), 2795(w) (ν C–H, Aldehyd), 1735(s) (ν C=O, Aldehyd), 1640(w) (ν C=C), 1470(m) 1460(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1385(m) 1360(m) (δ_s C–H, CH₃), 1255(s) (ν Si–O–C), 1136(m) 1075(m) (ν C–O, Ether, Silylether), 840(s) 780(s) (δ C–H, Alken); Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₂₈O₂Si: C, 65.6; H, 11.0; gefunden: C, 65.5; H, 11.0; [α]_D²⁰ +25.8 (c 1.00, CHCl₃); C₁₄H₂₈O₂Si, M = 256.46 g/mol.



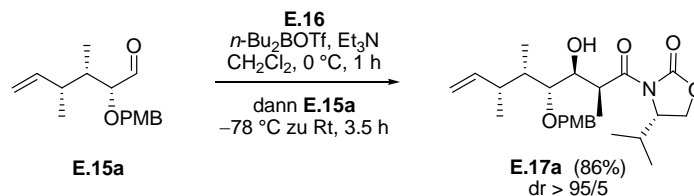
Aldehyd (4S)-E.15b: Eine Lösung von Alkohol (4S)-E.14b (0.44 g, 1.7 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (6 ml, 3.5 ml/mmol (4S)-E.14b) wurde bei 0 °C zuerst mit Pyridin (0.7 ml, 8.5 mmol, 5 eq) und dann mit Dess–Martin-Periodinan⁴¹ (2.17 g, 5.1 mmol, 3 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend bei Raumtemperatur für 50 min gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Na₂S₂O₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan) wurde der Aldehyd (4S)-E.15b (0.43 g, 1.7 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten. *R*_f 0.4 (Isohexan/Ethylacetat 50/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.90 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.94 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H), 1.87 (ddq, ³J = 6.9, 5.4, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (ddq, ³J = 7.0, 7.5, 6.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, ³J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, ³J(Z) = 10.1 Hz, ²J = 0.8 Hz, 1H), 5.03 (dd, ³J(E) = 17.1 Hz, ²J = 0.8 Hz, 1H), 5.65 (ddd, ³J(E) = 17.3 Hz, ³J(Z) = 10.1 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H), 9.58 (d, ³J = 1.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -4.9 (CH₃), -4.3 (CH₃), 12.8 (CH₃), 15.9 (CH₃), 18.3 (C), 25.9 (3×CH₃), 37.9 (CH), 42.7 (CH), 80.6 (CH), 114.6 (CH₂), 144.2 (CH), 205.2 (CH); IR (cm⁻¹): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2960(s) 2930(s) 2885 (s) 2860(s) (ν C–H, CH, CH₃, CH₃(TBS)), 2800(w) (ν C–H, Aldehyd), 1735(s) (ν C=O, Aldehyd), 1640(w) (ν C=C), 1470(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1385(m) (δ_s C–H, CH₃), 1255(s) (ν Si–O–C), 1100(s) (ν C–O, Ether, Silylether), 840(s) 780(s) (δ C–H, Alken); Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₂₈O₂Si: C, 65.6; H, 11.0; gefunden: C, 65.2; H, 10.6; [α]_D²⁰ -22.7 (c 1.30, CHCl₃); C₁₄H₂₈O₂Si, M = 256.46 g/mol.



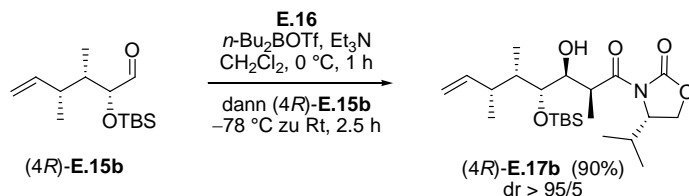
N-Propionyl-(4S)-isopropyl-oxazolidinon E.16:⁴² Zu einer Lösung von Evans-Auxiliar 9 (21.0 g, 162.6 mmol, 1 eq) in THF (190 ml, 1.5 ml/mmol 9) wurde bei -78 °C *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 71.5 ml, 178.9 mmol, 1.1 eq) gegeben. Nach etwa 10 min bei -78 °C wurde Propionsäurechlorid (17.1 ml, 195.1 mmol, 1.2 eq) zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (8×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 dann 20/1) wurde das acylierte Evans-Auxiliar E.16 (26.0 g, 140.2

⁴² Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

mmol, 86%) als hellgelbes Öl erhalten. R_f 0.3 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.85 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H), 2.29–2.42 (m, 1H), 2.82–3.01 (m, 2H), 4.16–4.28 (m, 2H), 4.37–4.43 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 8.5 (CH_3), 14.7 (CH_3), 18.1 (CH_3), 28.4 (CH), 29.2 (CH_2), 58.5 (CH), 63.5 (CH_2), 154.2 (C), 174.2 (C); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +92.5$ (c 1.43, CHCl_3) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +96.8$ (c 8.7, CHCl_3)⁴², $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +94$ (c 1.75, CHCl_3)⁴³, $[\alpha]_{\text{D}} +92$ (c 1.4, CHCl_3)⁴⁴; $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$, $M = 185.11$ g/mol.



Evans⁴²-Aldoladdukt E.17a: Zu einer Lösung des acylierten Evans-Auxiliars **E.16** (0.50 g, 2.7 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (11 ml, 4 ml/mmol **E.16**) wurde bei 0 °C tropfenweise *n*-Bu₂BOTf (1 M in CH_2Cl_2 , 3.0 ml, 3.0 mmol, 1.1 eq) gegeben. Darauf folgte die Zugabe von Et₃N (0.5 ml, 3.6 mmol, 1.35 eq). Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Bei -78 °C wurde anschließend eine Lösung von Aldehyd **E.15a** (0.81 g, 3.1 mmol, 1.15 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml, 2 ml/mmol **E.16**) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min bei -78 °C und dann bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt (3.5 h). Beendet wurde die Reaktion bei 0 °C durch Zugabe von pH 7-Puffer (14 ml, 5 ml/mmol **E.16**), MeOH (27 ml, 10 ml/mmol **E.16**) und 30%iger H_2O_2 -Lösung (14 ml, 5 ml/mmol **E.16**) (Wärme- und Gasentwicklung!). Dann wurde die Reaktionsmischung für etwa 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es folgte die Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (4×). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1) wurde das Evans-Aldoladdukt **E.17a** (1.03 g, 2.3 mmol, 86%, dr > 95/5) sowie Reste des Aldehyds **E.15a** (0.24 g, 0.9 mmol, 29%) erhalten. R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.86 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.32 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 1.81 (dq, $^3J = 8.7, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.22–2.33 (sym. m, 1H), 2.32 (qd, $^3J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $^3J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.93 (dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 1H), 3.98–4.04 (m, 1H), 4.04–4.09 (m, 1H), 4.11 (dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H), 4.30 (ddd, $^3J = 8.5, 4.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $^3J(E) = 17.0$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $^3J(Z) = 10.4$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, 1H), 5.76 (ddd, $^3J(E) = 17.0$ Hz, $^3J(Z) = 10.4$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 11.1 (CH_3), 12.3 (CH_3), 14.8 (CH_3), 18.1 (CH_3), 19.4 (CH_3), 28.5 (CH), 39.2 (CH), 39.5 (CH), 42.1 (CH), 55.5 (CH_3), 58.3 (CH), 63.3 (CH_2), 71.6 (CH), 73.5 (CH_2), 79.7 (CH), 113.9 (2×CH), 114.3 (CH_2), 129.3 (2×CH), 130.9 (C), 145.0 (CH), 153.4 (C), 159.2 (C), 178.0 (C); IR (cm^{-1}): 3500(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3075(m) (ν C–H, Alken), 3035(m) (ν C–H, Aryl), 2965(s) 2935(s) 2880(s) 2835(m) (ν C–H, CH_2 , CH_3 , CH), 1780(s) (ν C=O, Urethan), 1700(s) (ν C=O, Amid), 1640(m) (ν C=C), 1615(s) 1585(m) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1455(s) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1385(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1300(s) 1245(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1205(s), 1100(s) 1060(s) 1035(s) (ν C–O, Alkohol, Ether, Urethan); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6$: C, 67.1; H, 8.3; N, 3.1; gefunden: C, 66.9; H, 8.2; N, 2.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +62.0$ (c 0.62, CHCl_3); $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6$, $M = 447.56$ g/mol.

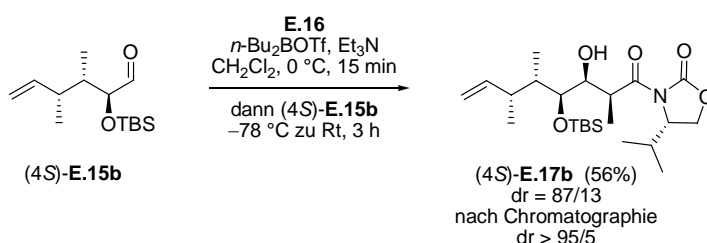


Evans⁴²-Aldoladdukt (4*R*)-E.17b: Zu einer Lösung des acylierten Evans-Auxiliars **E.16** (0.13 g, 0.67 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2.8 ml, 4 ml/mmol **E.16**) wurde bei 0 °C tropfenweise *n*-Bu₂BOTf (1 M in CH_2Cl_2 , 0.74 ml, 0.74 mmol, 1.1 eq) gegeben. Darauf folgte die Zugabe von Et₃N (0.13 ml, 0.91 mmol, 1.35 eq). Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Bei -78 °C wurde anschließend eine Lösung von Aldehyd (4*R*)-**E.15b** (0.19 g, 0.74 mmol, 1.1 eq) in CH_2Cl_2 (1.4 ml, 2 ml/mmol **E.16**) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min bei -78 °C und dann bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt (2.5 h). Beendet wurde die Reaktion bei 0 °C durch Zugabe von pH 7-Puffer (3.5 ml, 5 ml/mmol **E.16**), MeOH (6.7 ml, 10 ml/mmol **E.16**) und 30%iger H_2O_2 -Lösung (3.5 ml, 5 ml/mmol

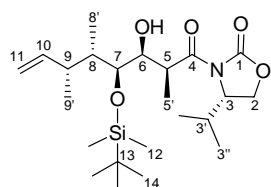
⁴³ Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498.

⁴⁴ Guerlavais, V.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 675–680.

E.16 (Wärme- und Gasentwicklung!). Dann wurde die Reaktionsmischung für etwa 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es folgte die Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (4×). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1) wurde das Evans-Aldoladdukt (4*R*)-**E.17b** (0.26 g, 0.6 mmol, 90%, dr > 95/5) diastereomerenrein erhalten. *R_f* 0.3 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.10 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.88 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (d, ³J = 7.0 Hz, 6H), 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H), 1.57–1.70 (sym. m, 1H), 2.03–2.17 (sym. m, 1H), 2.33 (dsep, ³J = 4.0, 7.0 Hz, 1H), 2.89 (d, ³J = 1.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, ³J = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 3.85–3.94 (m, 2H), 4.19–4.29 (m, 2H), 4.40–4.47 (m, 1H), 4.94 (d, ³J(*Z*) = 10.0 Hz, 1H), 4.98 (d, ³J(*E*) = 17.3 Hz, 1H), 5.62 (ddd, ³J(*E*) = 17.3 Hz, ³J(*Z*) = 10.0 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): –4.0 (CH₃), –3.6 (CH₃), 11.7 (CH₃), 13.3 (CH₃), 14.8 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.51 (C), 18.53 (CH₃), 26.2 (3×CH₃), 28.4 (CH), 39.2 (CH), 39.5 (CH), 40.4 (CH), 58.3 (CH), 63.4 (CH₂), 72.9 (CH), 74.0 (CH), 113.7 (CH₂), 144.9 (CH), 153.2 (C), 177.4 (C); IR (cm⁻¹): 3525(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3080(m) (ν C–H, Alken), 2965(s) 2930(s) 2885(m) 2860(m) (ν C–H, CH₂, CH₃, CH, CH₃(TBS)), 1785(s) (ν C=O, Urethan), 1680(s) (ν C=O, Amid), 1640(s) (ν C=C), 1470(m) 1465(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(s) (δ_s C–H, CH₃), 1225(m) (ν Si–O–C), 1205(s) (ν C–O, Urethan), 1120(m) 1100(m) 1060(m) (ν C–O, Alkohol, Ether, Silylether), 835(s) 775(s) (δ C–H, Alken); Elementaranalyse berechnet für C₂₃H₄₃NO₅Si: C, 62.6; H, 9.8; N, 3.2; gefunden: C, 62.6; H, 10.0; N, 3.1; [α]_D²⁰ +43.0 (c 0.88, CHCl₃); C₂₃H₄₃NO₅Si, M = 441.68 g/mol.



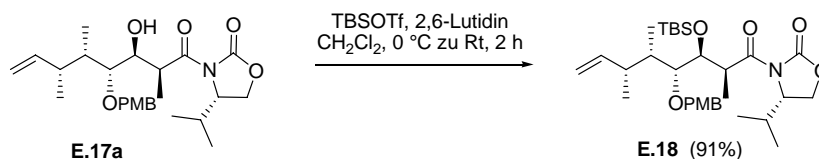
Evans⁴²-Aldoladdukt (4*S*)-E.17b: Zu einer Lösung des acylierten Evans-Auxiliars **E.16** (0.23 g, 1.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (13 ml, 10 ml/mmol **E.16**) wurde bei 0 °C tropfenweise *n*-Bu₂BOTf (1 M in CH₂Cl₂, 1.4 ml, 1.4 mmol, 1.1 eq) gegeben. Darauf folgte die Zugabe von Et₃N (0.2 ml, 1.7 mmol, 1.35 eq). Die Reaktionslösung wurde 15 min bei 0 °C gerührt und dann auf –78 °C abgekühlt. Bei –78 °C wurde anschließend eine Lösung von Aldehyd (4*S*)-**E.15b** (0.39 g, 1.5 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (6.5 ml, 5 ml/mmol **E.16**) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min bei –78 °C und dann bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt (3 h). Beendet wurde die Reaktion bei 0 °C durch Zugabe von pH 7-Puffer (6.3 ml, 5 ml/mmol **E.16**), MeOH (12.6 ml, 10 ml/mmol **E.16**) und 30%iger H₂O₂-Lösung (6.3 ml, 5 ml/mmol **E.16**) (Wärme- und Gasentwicklung!). Dann wurde die Reaktionsmischung für etwa 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es folgte die Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Durch vorsichtige säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (dr = 87/13)⁴⁵ (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde das diastereomerenreine Evans-*syn*-Aldoladdukt (4*S*)-**E.17b** (0.31 g, 0.7 mmol, 56%) als leicht gelbliches, hochviskoses bis wachsartiges Öl erhalten. *R_f* 0.4^{haupt} 0.3^{minder} (Isohexan/Ethylacetat 10/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 85/15): 0.04 (s, 2.55H^{haupt}, 12-CH₃), 0.07



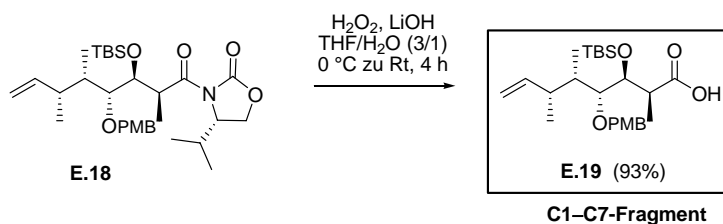
(s, 2.55H^{haupt}, 12-CH₃), 0.10 (s, 0.45H^{minder}, 12-CH₃), 0.14 (s, 0.45H^{minder}, 12-CH₃), 0.88 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.90 (s, 9H, 3×14-CH₃), 0.91 (d, ³J = 5.7 Hz, 3H, 3''-CH₃), 0.93 (d, ³J = 5.7 Hz, 3H, 3''-CH₃), 0.96 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, 9'-CH₃), 1.33 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.55–1.63 (m, 1H, 8-CH), 2.06–2.16 (sym. m, 0.15H^{minder}, 9-CH), 2.25 (ddq, ³J = 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 0.85H^{haupt}, 9-CH), 2.30–2.42 (m, 1H, 3'-CH), 2.69 (br d, ³J = 8.0 Hz, 0.85H^{haupt}, -OH), 2.88 (br s, 0.15H^{minder}, -OH), 3.61 (dd, ³J = 4.3, 0.7 Hz, 0.85H^{haupt}, 7-CH), 3.70 (dq, ³J = 8.3, 7.1 Hz, 0.85H^{haupt}, 5-CH), 3.81 (dd, ³J = 5.9, 1.4 Hz, 0.15H^{minder}, 7-CH), 3.87–3.93 (m, 0.15H^{minder}, 5-CH), 3.92–3.98 (m, 1H, 6-CH), 4.18–4.29 (m, 2H, 2-CH₂), 4.37–4.48 (m, 1H, 3-CH), 4.96 (dd, ³J(*Z*) = 10.3 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, 11-CH), 5.03 (dd, ³J(*E*) = 17.4 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, 11-CH), 5.62 (ddd, ³J(*E*) = 17.3 Hz, ³J(*Z*) = 10.4 Hz, ³J = 8.4 Hz, 0.15H^{minder}, 10-CH), 5.73 (ddd, ³J(*E*) = 17.4 Hz, ³J(*Z*) = 10.3 Hz, ³J = 7.1 Hz, 0.85H^{haupt}, 10-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Hauptmengendiastereomer): –4.9 (CH₃), –3.6 (CH₃), 11.3 (CH₃), 14.8 (CH₃), 14.9 (CH₃), 16.9 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.4 (C), 26.0 (3×CH₃), 28.4 (CH), 38.0 (CH), 43.0 (CH), 43.5 (CH), 58.6 (CH), 63.4 (CH₂), 69.9 (CH), 74.6 (CH), 113.6 (CH₂), 144.6 (CH), 153.4 (C), 175.5 (C); IR (cm⁻¹): 3530(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3080(w) (ν C–H, Alken), 2965(s) 2930(s) 2880(s) 2860(s) (ν C–H, CH₂, CH₃,

⁴⁵ Aus dem ¹H-NMR der rohen Produktmischung bestimmt.

CH, CH₃(TBS)), 1785(s) (ν C=O, Urethan), 1695(s) (ν C=O, Amid), 1640(w) (ν C=C), 1465(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(s) (δ_s C–H, CH₃), 1255(s) (ν Si–O–C), 1200(s) (ν C–O, Urethan), 1100(m) 1055(m) (ν C–O, Alkohol, Ether, Silylether), 835(m) 775(m) (δ C–H, Alken); Elementaranalyse berechnet für C₂₃H₄₃NO₅Si: C, 62.5; H, 9.8; N, 3.2; gefunden: C, 62.6; H, 9.6; N, 2.9; C₂₃H₄₃NO₅Si, M = 441.68 g/mol.



Silylether E.18: Zu einer Lösung von Aldol-Addukt **E.17a** (0.86 g, 1.9 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (10 ml, 5 ml/mmol **E.17a**) wurden bei 0 °C 2,6-Lutidin (1.3 ml, 11.5 mmol, 6 eq) und TBSOTf^{45,46} (1.8 ml, 7.7 mmol, 4 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) wurde der Silylether **E.18** (0.98 g, 1.7 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.78 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.97 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 1.68 (ddq, ³J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 2.12 (ddq, ³J = 8.8, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 2.27 (dq, ³J = 8.8, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 8.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, ³J = 6.1, 1.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1H), 3.96 (dq, ³J = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 4.04 (ddd, ³J = 8.7, 3.9, 2.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, ³J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.86 (dd, ³J(E) = 17.2 Hz, ²J = 1.4 Hz, 1H), 4.94 (dd, ³J(Z) = 10.1 Hz, ²J = 1.4 Hz, 1H), 5.66 (ddd, ³J(E) = 17.2 Hz, ³J(Z) = 10.1 Hz, ³J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -3.5 (CH₃), -3.4 (CH₃), 11.8 (CH₃), 14.6 (CH₃), 15.8 (CH₃), 18.0 (CH₃), 18.5 (C), 19.0 (CH₃), 26.3 (3×CH₃), 28.2 (CH), 39.3 (CH), 41.3 (CH), 42.5 (CH), 55.5 (CH₃), 58.4 (CH), 62.7 (CH₂), 72.6 (CH₂), 73.8 (CH), 83.7 (CH), 113.6 (2×CH), 114.3 (CH₂), 128.0 (2×CH), 131.6 (C), 144.6 (CH), 153.7 (C), 158.9 (C), 175.5 (C); IR (cm⁻¹): 3075(w) (ν C–H, Alken), 2960(s) 2930(s) 2885(s) 2855(s) (ν C–H, CH₂, CH₃, CH), 1780(s) (ν C=O, Urethan), 1700(s) (ν C=O, Amid), 1640(w) (ν C=C, Alken), 1615(m) 1585(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1465(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(s) (δ_s C–H, CH₃), 1300(s) 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1205(s) 1180(s) 1100(s) 1055(s) 1040(s) (ν C–O, Ether, Urethan, Silylether); Elementaranalyse berechnet für C₃₁H₅₁NO₆Si: C, 66.3; H, 9.2; N, 2.5; gefunden: C, 66.4; H, 9.3; N, 2.3; [α]_D²⁰ +48.6 (c 1.625, CHCl₃); C₃₁H₅₁NO₆Si; M = 561.83 g/mol.



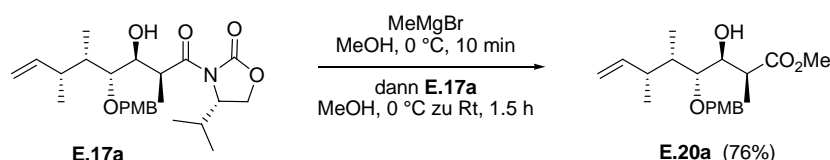
Carboximid-Hydrolyse mit Lithiumhydroperoxid.⁴⁷ Säure E.19: Eine Lösung von **E.18** (0.63 g, 1.1 mmol, 1 eq) in THF/H₂O (3/1, 20 ml, 18 ml/mmol **E.18**) wurde bei 0 °C mit H₂O₂ (30%ig in H₂O, 3.2 ml, 28.0 mmol, 25 eq) und LiOH (0.13 g, 5.6 mmol, 5 eq) versetzt und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann bei 0 °C durch Zugabe von wässriger Na₂SO₃-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1, 20/1 zu 10/1) wurde die Säure **E.19** (0.47 g, 1.0 mmol, 93%) als viskoses farbloses Öl erhalten. R_f 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.02 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 1.71 (dq, ³J = 7.3, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.26 (ddq, ³J = 8.0, 7.3, 6.8 Hz, 1H), 2.83 (qd, ³J = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, ³J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (dd, ³J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 4.51 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H), 4.58 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H), 4.97 (d, ³J(E) = 17.4 Hz, 1H), 5.01 (d, ³J(Z) = 10.2 Hz,

⁴⁵ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455–3458.

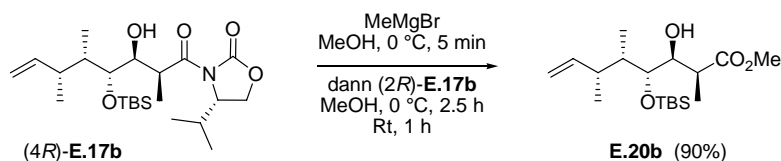
⁴⁶ TBSOTf wurde im Vorhinein frisch hergestellt. Dazu wurde TBSCl (3.0 g, 19.9 mmol, 1.0 eq) bei 0 °C vorsichtig mit TfOH (1.8 ml, 19.9 mmol, 1.0 eq) versetzt und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach destillativer Reinigung (90 °C, 5 mbar) wurde TBSOTf (5.2 g, 19.7 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

⁴⁷ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141–6144.

1H), 5.71 (ddd, $^3J(E) = 17.4$ Hz, $^3J(Z) = 10.2$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): -4.14 (CH_3), -4.13 (CH_3), 10.9 (CH_3), 11.4 (CH_3), 17.9 (CH_3), 18.4 (C), 26.2 ($3\times\text{CH}_3$), 39.1 (CH), 41.6 (CH), 41.7 (CH), 55.4 (CH_3), 73.6 (CH), 73.7 (CH_2), 82.3 (CH), 113.8 ($2\times\text{CH}$), 114.3 (CH_2), 129.1 ($2\times\text{CH}$), 131.2 (C), 144.4 (CH), 159.1 (C), 181.1 (C); IR (cm^{-1}): 3075(m) (ν C–H, Alken), 3035(m) (ν C–H, Aryl), 2960(s) 2930(s) 2895(s) 2860(s) 2835(s) (ν C–H, CH_2 , CH_3 , CH) überlagert von ~ 2900 (br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 1705(s) (ν C=O, Carbonsäure), 1640(w) (ν C=C, Alken), 1615(m) 1585(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1465(s) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1300(m) 1250(br s) (ν C–O, Arylalkyl-ether, Säure), 1180(m) 1125(s) 1100(s) 1065(s) 1040(s) (ν C–O, Ether, Silylether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$: C, 66.6; H, 9.4; gefunden: C, 66.6; H, 9.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.76$ (c 1.245, CHCl_3); $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$; M = 450.68 g/mol.



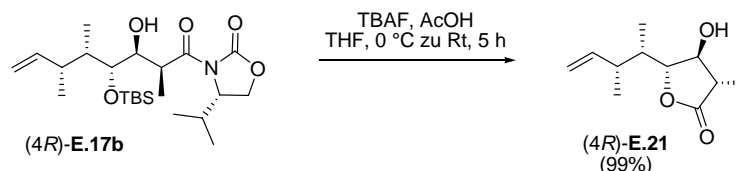
Methanolyse.⁴⁸ Methylester E.20a: Zu einer Lösung von MeOMgBr [*in situ* hergestellt aus MeOH (3.5 ml, 4 ml/mmol **E.17a**) und MeMgBr (1 M in THF, 3.5 ml, 3.5 mmol, 4 eq) bei 0 °C] wurde bei 0 °C eine Lösung von Evans-Aldoladdukt **E.17a** (0.39 g, 0.87 mmol, 1 eq) in MeOH (7.0 ml, 8 ml/mmol **E.17a**) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (1.5 h) wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 20/1) wurde Methylester **E.20a** (0.23 g, 0.66 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.99 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 1.76 (dq, $^3J = 8.6, 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.25 (ddq, $^3J = 8.6, 8.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.57 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H), 2.77 (qd, $^3J = 7.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $^3J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.02 (ddd, $^3J = 7.5, 4.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $^3J(E) = 17.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $^3J(Z) = 10.3$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 5.71 (ddd, $^3J(E) = 17.0$ Hz, $^3J(Z) = 10.3$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 11.4 (CH_3), 11.9 (CH_3), 19.0 (CH_3), 39.3 (CH), 41.0 (CH), 42.0 (CH), 51.9 (CH_3), 55.4 (CH_3), 71.6 (CH), 73.0 (CH_2), 79.5 (CH), 113.9 ($2\times\text{CH}$), 114.2 (CH_2), 129.1 ($2\times\text{CH}$), 130.9 (C), 144.8 (CH), 159.2 (C), 177.0 (C); IR (cm^{-1}): 3521(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3075(w) (ν C–H, Alken), 2970(s) 2860(m) 2880(m) 2835(m) (ν C–H, CH, CH_2 , CH_3), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1640(w) (ν C=C), 1615(s) 1585(m) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1455(s) (δ_{as} C–H, CH_2 , CH_3), 1380(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1300(s) 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1200(s), 1175(s), 1115(m) 1065(s) 1035(s) (C–O, Ester, Alkohol, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 68.5; H, 8.6; gefunden: C, 68.5; H, 8.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.5$ (c 1.015, CHCl_3); $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$, M = 350.45 g/mol.



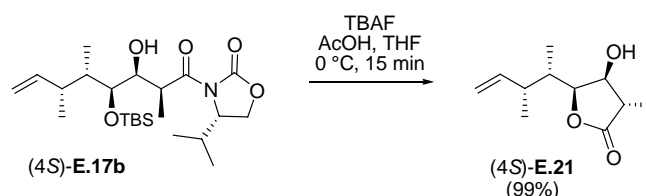
Methanolyse.⁴⁸ Methylester E.20b: Zu einer Lösung von MeOMgBr [*in situ* hergestellt aus MeOH (0.5 ml, 10 ml/mmol **(4R)-E.17b**) und MeMgBr (1 M in THF, 0.18 ml, 0.18 mmol, 4 eq) bei 0 °C] wurde bei 0 °C eine Lösung von Evans-Aldoladdukt **(4R)-E.17b** (0.02 g, 0.045 mmol, 1 eq) in MeOH (1.0 ml, 20 ml/mmol **(4R)-E.17b**) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 2.5 h bei 0 °C und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde Methylester **E.20b** (0.014 g, 0.041 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); Smp 36.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.93 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (ddq, $^3J = 8.5, 1.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.05–2.17 (sym. m, 1H), 2.46 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H), 2.68 (dq, $^3J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.78 (dd, $^3J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H), 3.84 (ddd, $^3J = 5.7, 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $^3J(Z) = 10.5$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $^3J(E) = 17.1$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1H), 5.60 (ddd, $^3J(E) = 17.1$ Hz, $^3J(Z) = 10.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

⁴⁸ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395–6397.

101 MHz, δ): -3.9 (CH₃), -3.7 (CH₃), 11.6 (CH₃), 13.2 (CH₃), 18.5 (CH), 18.6 (CH₃), 26.2 (3×CH₃), 39.0 (CH), 40.7 (CH), 41.3 (CH), 51.9 (CH₃), 73.3 (CH), 74.7 (CH), 114.0 (CH₂), 144.9 (CH), 176.3 (C); IR (cm⁻¹): 3540(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3075(w) (ν C–H, Alken), 2955(m) 2930(m) 2885(m) 2860(m) (ν C–H, CH, CH₃, CH₃(TBS)), 1740(s) (ν C=O, Ester), 1640(m) (ν C=C), 1470(m) 1460(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1385(m) 1360(m) (δ_s C–H, CH₃), 1255(s) (ν C–O, Ester), 1125(s) 1115(s) (ν C–O, Ether, Silylether), 1055(s) (ν C–O, Alkohol), 835(s) 775(s) (δ C–H, Alken); Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₃₆O₄Si: C, 62.7; H, 10.5; gefunden: C, 63.1; H, 10.5; $[\alpha]_D^{20}$ -2.3 (c 0.45, CHCl₃); C₁₈H₃₆O₄Si, M = 344.56 g/mol.



Lacton (4R)-E.21: Eine Lösung von Evans-Aldol-Addukt (4R)-E.17b (0.07 g, 0.15 mmol, 1 eq) in THF (0.8 ml, 5 ml/mmol (4R)-E.17b) wurde bei 0 °C mit einer Lösung von AcOH⁴⁹ (0.9 μ l, 0.015 mmol, 0.1 eq) in THF (0.1 ml, 0.7 ml/mmol (4R)-E.17b) und anschließend mit TBAF (1 M in THF, 0.23 ml, 0.23 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 15 min im Eisbad wurde die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (5 h). Zur Beendigung der Reaktion wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 zu 5/1) wurde das Lacton (4R)-E.21 (0.03 g, 0.15 mmol, 99%) diastereomerenrein erhalten. In anschließenden Kristallisationsversuchen konnte aus dem weißen Feststoff ein Einkristall für eine Kristallstrukturanalyse⁵⁰ gezüchtet werden. R_f 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp 88 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.92 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H), 1.73 (dq, ³J = 6.8, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 2.27–2.39 (sym. m, 1H), 2.59 (dq, ³J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, ³J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, ³J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 5.04 (d, ³J(Z) = 10.0 Hz, 1H), 5.05 (d, ³J(E) = 17.8 Hz, 1H), 5.73 (ddd, ³J(E) = 17.8 Hz, ³J(Z) = 10.0 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 10.5 (CH₃), 12.5 (CH₃), 17.0 (CH₃), 39.2 (CH), 40.8 (CH), 43.9 (CH), 76.9 (CH), 84.9 (CH), 114.9 (CH₂), 142.7 (CH), 176.5 (C); IR (cm⁻¹): 3405(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3090(w) 3005(w) (ν C–H, Alken), 2965(s) 2935(m) 2900(m) 2855(w) (ν C–H, CH, CH₃), 1740(s) (ν C=O, Lacton), 1640(w) (ν C=C), 1460(s) (δ_{as} C–H, CH₃), 1380(s) (δ_s C–H, CH₃); Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₈O₃: C, 66.6; H, 9.2; gefunden: C, 66.7; H, 9.3; $[\alpha]_D^{20}$ +61.4 (c 0.487, CHCl₃); C₁₁H₁₈O₃, M = 198.26 g/mol.



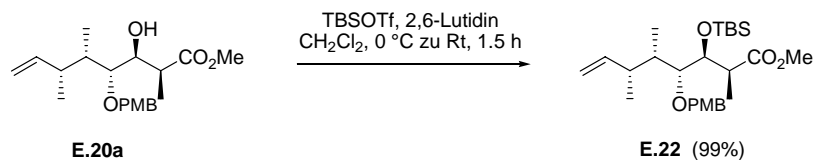
Lacton (4S)-E.21: Eine Lösung von Evans-Aldoladdukt (4S)-E.17b (0.04 g, 0.095 mmol, 1 eq) in THF (1 ml, 11 ml/mmol (4S)-E.17b) wurde bei 0 °C mit einer Lösung von AcOH⁴⁹ (0.5 μ l, 0.010 mmol, 0.1 eq) in THF (0.1 ml, 1.1 ml/mmol (4S)-E.17b) und anschließend mit TBAF (1 M in THF, 0.11 ml, 0.11 mmol, 1.1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Umsatz bei 0 °C gerührt (15 min). Zur Beendigung der Reaktion wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) wurde das Lacton (4S)-E.21 (0.018 g, 0.092 mmol, 99%) diastereomerenrein erhalten. In anschließenden Kristallisationsversuchen konnte aus dem weißen Feststoff ein Einkristall für eine Kristallstrukturanalyse⁵¹ gezüchtet werden. R_f 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp 101 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.83 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, ³J = 7.8 Hz, 3H), 2.21 (dq, ³J = 10.7, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 2.64 (q, ³J = 7.8 Hz, 1H) überlagert von 2.61–2.76 (m, 1H), 4.14 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, ³J = 10.7, 3.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, ³J(Z) = 11.0 Hz, ²J = 1.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, ³J(E) = 17.0 Hz, ²J = 1.5 Hz, 1H), 5.84 (ddd, ³J(E) = 17.0 Hz, ³J(Z) = 11.0 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 9.6 (CH₃), 12.2 (CH₃), 13.5 (CH₃), 35.4 (CH), 37.0 (CH), 46.2 (CH), 74.8

⁴⁹ TBAF/AcOH: Otera, J.; Niibo, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3655–3658.

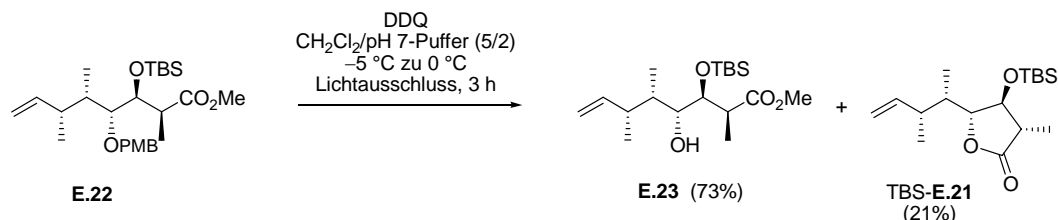
⁵⁰ Gille, A.; Bläser, D.; Boese, R.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2009**, E65, o154.

⁵¹ Gille, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2008**, E64, o1835.

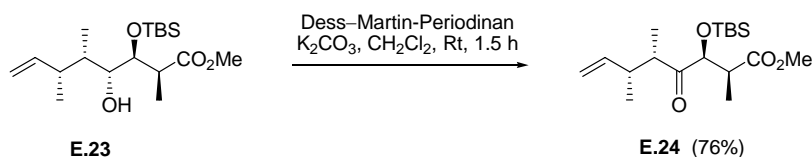
(CH), 83.7 (CH), 114.2 (CH₂), 142.4 (CH), 178.9 (C); IR (cm⁻¹): 3520(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3085(w) (ν C–H, Alken), 2975(m) 2940(m) 2885(s) 2855(w) (ν C–H, CH, CH₃), 1755(s) (ν C=O, Lacton), 1640(w) (ν C=C), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1385(m) (δ_s C–H, CH₃); Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₈O₃: C, 66.6; H, 9.2; gefunden: C, 66.4; H, 9.0; [α]_D²⁰ –14.5 (c 0.775, CHCl₃); C₁₁H₁₈O₃, M = 198.26 g/mol.



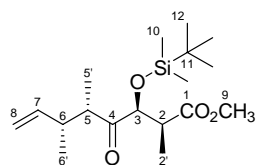
Silylether E.22: Eine Lösung von Methyl ester **E.20a** (0.19 g, 0.5 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (4 ml, 7 ml/mmol **E.20a**) wurde bei 0 °C zuerst mit 2,6-Lutidin (0.25 ml, 2.2 mmol, 4 eq) und dann mit TBSOTf^{45,46} (0.25 ml, 1.1 mmol, 2 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde der Silylether **E.22** (0.25 g, 0.5 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): –0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 1.71 (dq, ³J = 6.8, 7.3, 3.0 Hz, 1H), 2.20–2.31 (sym. m, 1H), 2.79 (qd, ³J = 7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, ³J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (dd, ³J = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 4.50 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H), 4.57 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, ³J(E) = 17.3 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, ³J(Z) = 10.3 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H), 5.70 (ddd, ³J(E) = 17.3 Hz, ³J(Z) = 10.3 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): –4.3 (CH₃), –4.1 (CH₃), 11.2 (CH₃), 11.4 (CH₃), 18.0 (CH₃), 18.4 (C), 26.2 (3×CH₃), 39.0 (CH), 41.6 (CH), 41.7 (CH), 51.7 (CH₃), 55.4 (CH₃), 73.5 (CH₂), 73.6 (CH), 82.2 (CH), 113.8 (2×CH), 114.1 (CH₂), 129.1 (2×CH), 131.3 (C), 144.6 (CH), 159.1 (C), 176.1 (C); IR (cm⁻¹): 3075(w) (ν C–H, Alken), 2955(s) 2930(s) 2885(s) 2855(s) (ν C–H, CH₂, CH₃, CH, CH₃(TBS)), 1740(s) (ν C=O, Ester), 1640(w) (ν C=C), 1615(m) 1585(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1465(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(m) (δ_s C–H, CH₃), 1300(s), 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1200(m), 1175(m), 1100(s) 1060(s) 1040(s) (C–O, Ester, Ether, Silylether), 835(s) 775(s) (δ C–H, Alken); Elementaranalyse berechnet für C₂₆H₄₄O₅Si: C, 67.2; H, 9.5; gefunden: C, 67.3; H, 9.5; [α]_D²⁰ +3.0 (c 1.035, CHCl₃); C₂₆H₄₄O₅Si, M = 464.71 g/mol.



Alkohol E.23: Zu einer Lösung von Silylether **E.22** (0.15 g, 0.32 mmol, 1 eq) in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ (4 ml, 12.5 ml/mmol **E.22**) und pH 7-Puffer (1.6 ml, 5 ml/mmol **E.22**) wurde bei –5 °C unter Lichtausschluss DDQ⁵² (0.15 g, 0.65 mmol, 2 eq) gegeben. Nach vollständigem Umsatz (3 h) wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) wurden der Alkohol **E.23** (0.08 g, 0.23 mmol, 73%) und das Lacton TBS-**E.21** (0.02 g, 0.07 mmol, 21%) erhalten. Aufgrund seiner intrinsischen Reaktivität konnte Alkohol **E.23** nicht vollständig charakterisiert werden und wurde sofort weiter umgesetzt. R_f 0.4 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ): –0.01 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.92 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H), 1.65–1.78 (m, 1H), 1.73 (d, ³J = 5.0 Hz, 1H), 2.16–2.25 (sym. m, 1H), 2.86 (qd, ³J = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, ³J = 7.2, 5.0, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.17 (dd, ³J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, ³J(Z) = 10.2 Hz, ²J = 0.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, ³J(E) = 17.1 Hz, ²J = 0.6 Hz, 1H), 5.76 (ddd, ³J(E) = 17.1 Hz, ³J(Z) = 10.2 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1H); C₁₈H₃₆O₄Si, M = 344.56 g/mol.

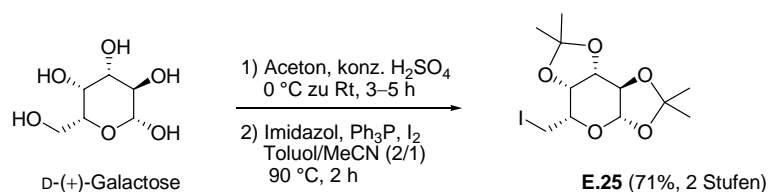


Keton E.24: Eine Lösung von Alkohol **E.23** (0.06 g, 0.17 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml, 25 ml/mmol **E.23**) wurde bei Raumtemperatur mit K_2CO_3 (0.12 g, 0.87 mmol, 5 eq) und Dess–Martin-Periodinan⁴⁰ (0.22 g, 0.52 mmol, 3 eq) versetzt. Die Suspension wurde anschließend 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Na_2SO_3 -Lösung. Die klare wässrige Phase wurde dann mit CH_2Cl_2 extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 200/1 zu 100/1) wurde das Keton **E.24** (0.044 g, 0.13 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D ^1H , ^1H -COSY, 2D ^1H , ^{13}C -HSQC und 2D ^1H , ^{13}C -HMBC Experimente: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): –0.03



(s, 3H, 10- CH_3), 0.08 (s, 3H, 10- CH_3), 0.89 (s, 9H, 12- CH_3), 0.98 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 5'- CH_3 oder 6'- CH_3), 0.98 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 5'- CH_3 oder 6'- CH_3), 1.06 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 2.49 (ddq, $^3J = 6.9$, 6.9, 6.9 Hz, 1H, 6-CH), 2.85 (dq, $^3J = 6.9$, 6.9 Hz, 1H, 5-CH), 3.00 (qd, $^3J = 7.0$, 2.8 Hz, 1H, 2-CH), 3.71 (s, 3H, 9- CH_3), 4.71 (d, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, 3-CH), 5.00 (dd, $^3J(\text{Z}) = 10.1$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1H, 8- CH_2), 5.02 (dd, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1H, 8- CH_2), 5.74 (ddd, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, $^3J(\text{Z}) =$

10.1 Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, 7-CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): –5.1 (10- CH_3), –4.2 (10- CH_3), 10.3 (2'- CH_3), 12.9 (5'- CH_3), 15.8 (6'- CH_3), 18.3 (11-C), 25.8 (3×12- CH_3), 39.9 (6-CH), 42.5 (2-CH), 45.4 (5-CH), 52.1 (9- CH_3), 79.4 (3-CH), 115.0 (8- CH_2), 141.7 (7-CH), 174.1 (1-C), 212.8 (4-C); IR (cm^{-1}): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2955(s) 2930(s) 2885(s) 2860(s) (ν C–H, CH, CH_3 , CH_3 (TBS)), 1745(s) 1730(s) (ν C=O, Keton, Ester), 1640(w) (ν C=C), 1470(s) 1460(s) (δ_{as} C–H, CH_3), 1385(m) 1360(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1255(s) (ν C–O, Ester), 1205(s), 1165(s), 1070(s) (C–O, Ether, Silylether), 835(s) 780(s) (δ C–H, Alken); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$: C, 63.1; H, 10.0; gefunden: C, 63.4; H, 10.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +66.7$ (c 0.695, CHCl_3); $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 342.55$ g/mol.



Iodid E.25:⁵³ In drei Parallelansätzen wurde jede Lösung von D-(+)-Galactose (5 g, 27.75 mmol) in Aceton (185 ml, 37 ml/g Galactose) bei 0 °C portionsweise mit konz. H_2SO_4 ⁵⁴ (5.5 ml, 1.1 ml/g Galactose) versetzt. Die drei Reaktionsmischungen wurden dann bei Raumtemperatur für 3–5 h gerührt. Beendet wurde jede der drei Reaktionen durch Neutralisation der konzentrierten Säure. Dies erfolgte durch die Zugabe von Wasser (5 ml, 1 ml/g Galactose) und portionsweise Na_2CO_3 (bis pH = 7 insgesamt 80 g, 16 g/g Galactose). Nach Filtration über Celite® wurden die drei Parallelansätze vereinigt, am Rotationsverdampfer eingengt und bei 60 °C am Feinvakuum (0.05 mbar, 10 min) getrocknet. Die rohe 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose⁵⁴ (21.66 g, 83.2 mmol, 99.9%) wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

Zur Lösung der rohen Isopropylidengalactose (15.7 g, 60.3 mmol, 1 eq) in einem Gemisch aus Toluol (120 ml, 2 ml/mmol Isopropylidengalactose) und MeCN (60 ml, 1 ml/mmol Isopropylidengalactose) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol (8.21 g, 120.6 mmol, 2 eq), Ph_3P (23.73 g, 90.5 mmol, 1.5 eq) und Iod (22.96 g, 90.5 mol, 1.5 eq) gegeben.⁵⁵ Nachdem die Feststoffe gelöst waren, wurde die Reaktionsmischung für 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und Et_2O zugegeben. Der dabei entstandene Feststoff wurde über Celite abfiltriert⁵⁶ und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte nach Aufziehen auf Kieselgel durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1). Das Iodid **E.25** (15.82 g, 42.7 mmol, 71%) wurde als weißer Feststoff erhalten. R_f 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 68 °C (Smp⁵³ 58 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.20 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 3.93 (td,

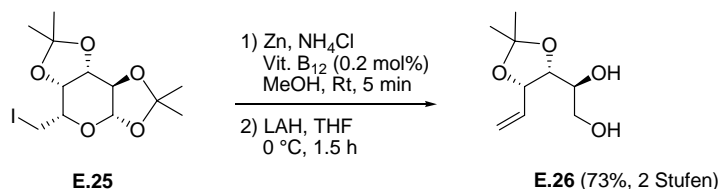
⁵³ Garegg, P. J.; Samuelsson, B. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2869.

⁵⁴ Martins Alho, M. A.; D'Accorso, N. B.; Thiel, I. M. E. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1339–1343.

⁵⁵ Lange, G. L.; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1473–1479.

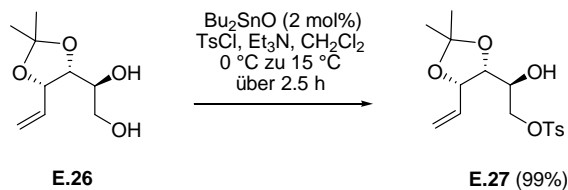
⁵⁶ Mootoo, D.; Wilson, P.; Jammalamadaka, V. J. *Carbohydrate Chem.* **1994**, 13, 841–849.

$^3J = 1.8, 7.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $^3J = 2.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $^3J = 1.8, 7.9$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $^3J = 2.4, 7.9$ Hz, 1H), 5.53 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 2.5 (CH_2), 24.6 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.2 (CH_3), 69.0 (CH), 70.7 (CH), 71.2 (CH), 71.7 (CH), 96.8 (CH), 109.0 (C), 109.6 (C); IR (cm^{-1}): 2985(s) 2935(m) 2925(m) (ν C–H, CH_3 , CH_2 , CH), 1455(w) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1385(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1255(s) 1215(s) 1175(s) 1165(s) 1070(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IO}_5$: C, 38.9; H, 5.2; gefunden: C, 39.2; H, 5.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -51.7$ (c 1.04, CHCl_3), Lit.⁵³ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -49$ (c 1, CHCl_3); $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IO}_5$; M = 370.18 g/mol.



Vitamin B₁₂-katalysierte Zink-vermittelte Fragmentierung⁵⁷ mit anschließender LAH-Reduktion.⁵⁸ Diol E.26:⁵⁹ Eine Suspension von NH_4Cl (10.83 g, 202.6 mmol, 5 eq) in MeOH (61 ml, 1.5 ml/mmol **E.25**) wurde bei Raumtemperatur mit Zink-Staub (13.24 g, 202.6 mmol, 5 eq) und Vitamin B₁₂ (0.11 g, 0.08 mmol, 0.2 mol%) versetzt und für 15 min gerührt. In dieser Zeit entfärbte sich die nach Vitamin B₁₂-Zugabe rot gefärbte Suspension. Danach wurde das Iodid **E.25** (15 g, 40.5 mmol, 1 eq) als Lösung in MeOH (20 ml, 0.5 ml/mmol **E.25**) unter Wasserbadkühlung (20 °C) zugegeben. Dabei färbte sich die Suspension wieder rot. Die Reaktionsmischung wurde nun für 5 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Rotfärbung erneut verblasste. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von Ethylacetat. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wurde der entstandene Feststoff über Celite® abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (2×). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschließend mit Ethylacetat extrahiert (4×). Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt am Feinvakuum (0.05 mbar, 20 min) getrocknet. Das rohe Eliminierungsprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

Zur Lösung des rohen Eliminierungsprodukts von **E.25** (40.5 mmol, 1 eq) in THF (105 ml, 2.6 ml/mmol **E.25**) wurde bei 0 °C portionsweise LAH (3.08 g, 81.0 mmol, 2 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von festem Na-K-Tartrat (68.61 g, 243.1 mmol, 6 eq) und anfangs tropfenweiser Zugabe von Wasser (20 ml, 0.5 ml/mmol **E.25**). Danach wurden außerdem gesättigte wässrige Na-K-Tartrat-Lösung und Ethylacetat zugegeben. Diese Mischung wurde dann so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis sich eine gute Phasentrennung zeigte. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (7×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 zu 2/1) wurde das Diol **E.26** (5.57 g, 29.6 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.37 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.68 (br s., 2H), 3.53–3.71 (m, 3H), 4.17 (dd, $^3J = 4.6, 7.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $^3J = 7.9, 7.0$ Hz, 1H), 5.29 (d, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, 1H), 5.35 (d, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H), 5.98 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.1 (CH_3), 27.4 (CH_3), 64.1 (CH_2), 70.0 (CH), 77.8 (CH), 79.1 (CH), 109.0 (C), 119.9 (CH_2), 133.7 (CH); IR (cm^{-1}): 3440(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3080(w) (ν C–H, Alken), 2985(s) 2935(s) 2885(m) (ν C–H, CH_3 , CH_2 , CH), 1645(w) (ν C=C), 1455(m) 1430(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1375(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1250(br s) (δ O–H), 1215(s) 1165(s) (ν C–O, Ether), 1055(s) 1035(br s) (ν C–O, Alkohol, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 57.4; H, 8.6; gefunden: C, 57.4; H, 8.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +38.3$ (c 1.14, CHCl_3) Lit.⁵⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +23.6$ (c 6); $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$; M = 188.22 g/mol.

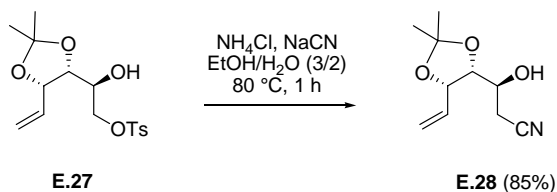


⁵⁷ a) Scheffold, R.; Amble, E. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 643–644. b) Jäger, V. *Synthesis* **2000**, 7, 1027–1033.

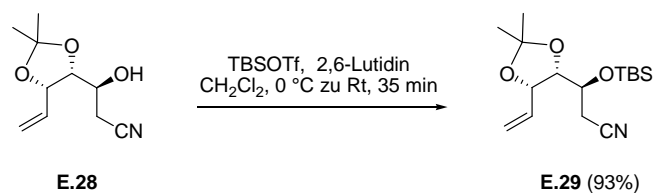
⁵⁸ Neimert-Andersson, K.; Somfai, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 978–985.

⁵⁹ Fürstner, A.; Koglbauer, U.; Weidmann, H. J. *Carbohydrate Chemistry* **1990**, 9, 561–570.

Regioselektive Sulfonylierung eines α -chelatisierbaren Alkohols in Anwesenheit von Bu_2SnO .⁶⁰ **Tosylat E.27:** Zu einer Lösung von Diol **E.26** (3.0 g, 15.9 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (32 ml, 2 ml/mmol **E.26**) wurden bei 0 °C nacheinander Bu_2SnO (0.08 g, 0.3 mmol, 2 mol%), TsCl (3.19 g, 16.7 mmol, 1.05 eq) und Et_3N (4.5 ml, 31.9 mmol, 2 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann weiter im Eisbad gerührt und mit dem Auftauen des Eisbades über einen Zeitraum von 2.5 h langsam auf 15 °C erwärmt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Rohsubstanz auf Kieselgel aufgezogen, Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1). Das Tosylat **E.27** (5.4 g, 15.8 mmol, 99%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.35 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.31 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.77 (dtd, $^3J = 3.0, 6.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.00 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $^3J = 3.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $^3J = 7.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.28 (d, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $^3J(\text{E}) = 17.3$ Hz, 1H), 5.96 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, $^3J(\text{E}) = 17.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.78 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 21.8 (CH_3), 24.7 (CH_3), 27.0 (CH_3), 67.6 (CH), 70.3 (CH_2), 76.4 (CH), 78.9 (CH), 109.1 (C), 120.3 (CH_2), 128.1 (2 \times CH), 130.0 (2 \times CH), 132.7 (C), 133.5 (CH), 145.1 (C); IR (cm^{-1}): 3530 (br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3085(w) (ν C–H, Alken), 3065(w) 3035(w) (ν C–H, Aryl), 2985(m) 2935(br m) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1615(w) 1600(m) 1495(w) (ν C=C, Aryl), 1455(m) 1430(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1360(br s) (δ_{s} C–H, CH_3 ; $-\text{SO}_2\text{O}-$, Sulfonat), 1250(m) (δ O–H), 1215(s) 1190(s) 1175(s) (ν C–O, Ether; $-\text{SO}_2\text{O}-$, Sulfonat); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$: C, 56.1; H, 6.5; gefunden: C, 55.9; H, 6.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +31.8$ (c 1.25, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$; M = 342.41 g/mol.



Nitril E.28: Eine Lösung von Tosylat **E.27** (5.28 g, 15.4 mmol, 1 eq) in EtOH (9 ml, 0.6 ml/mmol **E.27**) wurde bei Raumtemperatur mit NH_4Cl ⁶¹ (1.65 g, 30.8 mmol, 2 eq) und NaCN (3.02 g, 61.7 mmol, 4 eq) versetzt. Dann wurde die Suspension mit Wasser (6 ml, 0.4 ml/mmol **E.27**) verdünnt und für 1 h auf 80 °C erwärmt. Danach wurden Wasser und Ethylacetat zur Reaktionsmischung gegeben, welche daraufhin wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4 \times) extrahiert, wobei wässrige gesättigte NaCl-Lösung für eine bessere Phasentrennung zugefügt wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Nitril **E.28** (2.28 g, 11.6 mmol, 85%) als farbloses Öl, das bei niedrigen Temperaturen auskristallisiert, erhalten. R_f 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp 28.7 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.40 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.54 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 2H), 3.89 (dtd, $^3J = 3.3, 6.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $^3J = 3.3, 7.0$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $^3J = 7.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $^2J = 0.9$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, 1H), 5.45 (d, $^2J = 0.9$ Hz, $^3J(\text{E}) = 17.4$ Hz, 1H), 5.99 (ddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, $^3J(\text{E}) = 17.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 23.2 (CH_2), 24.8 (CH_3), 27.0 (CH_3), 66.3 (CH), 78.5 (CH), 78.7 (CH), 109.4 (C), 117.2 (C), 120.7 (CH_2), 132.9 (CH); IR (cm^{-1}): 3475(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3085(w) (ν C–H, Alken), 2990(s) 2935(s) 2920(m) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 2250(m) (ν C \equiv N), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1460(m) 1415(s) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1385(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1250(s) (δ O–H), 1215(s) 1165(s) 1120(s) (ν C–O, Ether), 1060(br s) (ν C–O, Alkohol und Ether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 60.9; H, 7.7; N, 7.1; gefunden: C, 60.8; H, 7.5; N, 7.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.3$ (c 0.992, CHCl_3); $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$; M = 197.23 g/mol.

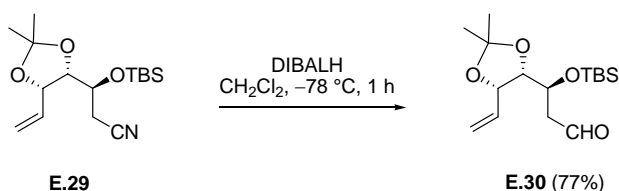


Silylether E.29: Zu einer Lösung von Alkohol **E.28** (2.6 g, 13.2 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (53 ml, 4 ml/mmol **E.28**) wurden bei 0 °C 2,6-Lutidin (4.6 ml, 39.6 mmol, 3 eq) und TBSOTf^{45,46} (4.55 ml, 19.8 mmol, 1.5 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung

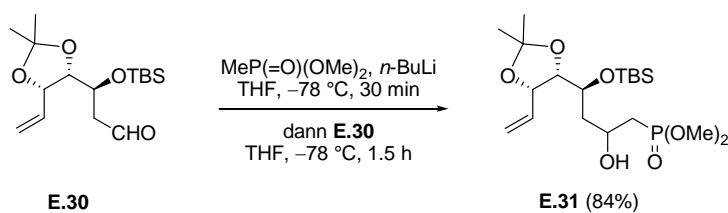
⁶⁰ a) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643–663. b) Martinelli, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3578–3585.

⁶¹ a) Mizutani, H.; Watanabe, M.; Honda, T. *Synlett* **2005**, *5*, 793–796. b) Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4775–4778.

ung wurde dann für 35 min bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte nach Aufziehen auf Kieselgel durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1 zu 20/1). Der Silylether **E.29** (3.81 g, 12.2 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl, das bei niedrigen Temperaturen auskristallisiert, erhalten. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 35.7 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.12 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.50 (dd, $^2J = 16.6$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $^2J = 16.6$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H), 3.95 (td, $^3J = 4.2$, 6.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, $^3J = 7.0$, 6.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, $^3J = 8.1$, 7.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, $^2J = 1.1$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.3$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $^2J = 1.1$ Hz, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H), 5.89 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.3$ Hz, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): -4.6 (CH_3), -4.2 (CH_3), 18.3 (C), 22.7 (CH_2), 25.3 (CH_3), 25.9 ($3\times\text{CH}_3$), 27.8 (CH_3), 68.2 (CH), 78.5 (CH), 79.9 (CH), 109.1 (C), 117.7 (C), 119.5 (CH_2), 133.9 (CH); IR (cm^{-1}): 3085(w) (ν C–H, Alken), 2985(m) 2955(s) 2930(s) 2890(m) 2860(s) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 2250(w) (ν C \equiv N), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1475(m) 1465(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1255(s) (ν Si–O–C), 1220(s) 1145(s) 1082(s) 1045(s) (ν C–O, Ether), 1115(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 61.7; H, 9.4; N, 4.5; gefunden: C, 61.9; H, 9.4; N, 4.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -23.2$ (c 0.91, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$; M = 311.49 g/mol.



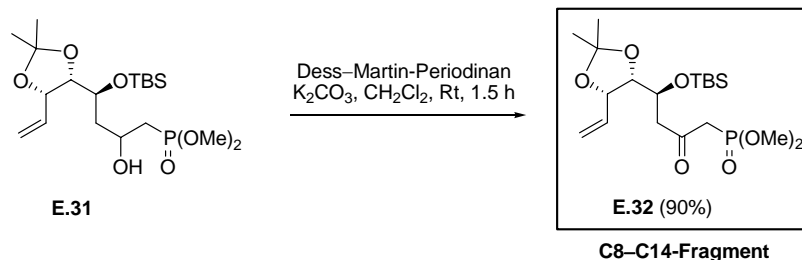
Aldehyd E.30: Eine Lösung von Nitril **E.29** (2.90 g, 9.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (31 ml, 3.3 ml/mmol **E.29**) wurde bei -78 °C mit DIBALH⁹⁹ (1 M in CH_2Cl_2 , 10.2 ml, 10.2 mmol, 1.1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei -78 °C gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte bei -78 °C durch Zugabe von pH7-Puffer (37 ml, 4 ml/mmol **E.29**) und wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (74 ml, 8 ml/mmol **E.29**). Danach wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) wurde der Aldehyd **E.30** (2.25 g, 7.1 mmol, 77%) als farbloses Öl, das bei niedrigen Temperaturen auskristallisiert, erhalten. R_f 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 29.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.49 (ddd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 7.4$, 3.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 3.7$, 1.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, $^3J = 6.4$, 7.4 Hz, 1H), 4.27 (td, $^3J = 3.7$, 7.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, $^3J = 8.4$, 6.4 Hz, 1H), 5.25 (d, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, 1H), 5.29 (d, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H), 5.89 (ddd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.2$ Hz, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H), 9.78 (dd, $^3J = 3.0$, 1.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): -4.7 (CH_3), -4.0 (CH_3), 18.4 (C), 25.5 (CH_3), 26.0 ($3\times\text{CH}_3$), 28.0 (CH_3), 47.4 (CH_2), 67.8 (CH), 79.0 (CH), 80.8 (CH), 109.0 (C), 119.2 (CH_2), 134.4 (CH), 201.1 (CH); IR (cm^{-1}): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2985(m) 2955(s) 2930(s) 2895(m) 2855(s) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 2724(br w) (ν C–H, Aldehyd), 1730(s) (ν C=O, Aldehyd), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1475(m) 1465(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1255(s) (ν Si–O–C), 1220(s) 1145(s) 1065(s) 1040(s) (ν C–O, Ether), 1105(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$: C, 61.1; H, 9.6; gefunden: C, 61.0; H, 9.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -29.0$ (c 0.745, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$; M = 314.49 g/mol.



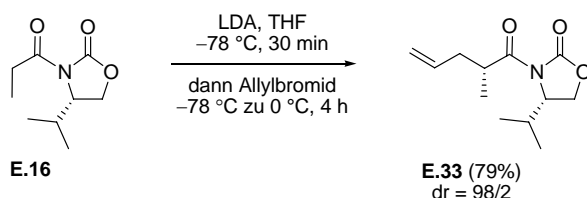
β -Hydroxyphosphonat E.31: Zu einer Lösung von Dimethylmethylphosphonat (3.0 ml, 28.0 mmol, 4 eq) in THF (30 ml, 4.3 ml/mmol **E.30**) wurde bei -78 °C $n\text{-BuLi}$ ⁶² (2.3 M in Hexan, 12.1 ml, 28.0 mmol, 4 eq) gegeben. Nach 30 min bei -78 °C wurde der Aldehyd **E.30** (2.2 g, 7.0 mmol, 1 eq) als Lösung in THF (30 ml, 4.3 ml/mmol **E.30**) zugegeben. Die Reaktions-

⁶² Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5654–5656.

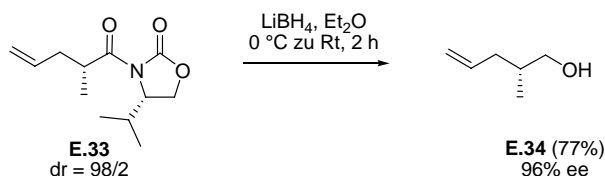
mischung wurde 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (8 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1 zu 1/1). Das β -Hydroxyphosphonat **E.31** (2.59 g, 5.9 mmol, 84%) wurde als weißer Feststoff erhalten. R_f 0.23 (Ethylacetat); Smp $49.1\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , Mischung der Diastereomere dr = 55/45): 0.10 (s, 2.7H^{minder}), 0.11 (s, 3.3H^{haupt}), 0.88 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.58–1.66 (m, 0.9H^{minder}), 1.64–1.71 (m, 1.1H^{haupt}), 1.81–2.03 (m, 2H), 3.68 (d, $^3J = 2.5\text{ Hz}$, 0.55H^{haupt}), 3.71 (d, $^3J = 1.8\text{ Hz}$, 0.45H^{minder}), 3.72 (s, 1.65H^{haupt}), 3.73 (s, 1.35H^{minder}), 3.75 (s, 1.65H^{haupt}), 3.76 (s, 1.35H^{minder}), 3.77–3.86 (m, 0.55H^{haupt}), 3.95–4.02 (m, 0.45H^{minder}), 4.07–4.14 (m, 1H), 4.20–4.34 (m, 1H), 4.38 (dd, $^3J = 5.8, 8.5\text{ Hz}$, 0.45H^{minder}), 4.42 (dd, $^3J = 5.9, 8.7\text{ Hz}$, 0.55H^{haupt}), 5.18–5.32 (m, 2H), 5.76–5.89 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ , Mischung der Diastereomere dr = 55/45): $-4.8/-4.5$ (CH_3), $-4.0/-3.7$ (CH_3), 18.4/18.5 (C), 25.7/25.6 (CH_3), 26.1 ($3\times\text{CH}_3$), 28.3/28.4 (CH_3), 33.0 (d, $^1J(\text{C,P}) = 139.0\text{ Hz}$, CH_2)/ 33.5 (d, $^1J(\text{C,P}) = 138.0\text{ Hz}$, CH_2), 40.4 (d, $^3J(\text{C,P}) = 13.6\text{ Hz}$, CH_2)/ 40.9 (d, $^3J(\text{C,P}) = 14.6\text{ Hz}$, CH_2), 52.49 (d, $^2J(\text{C,P}) = 6.8\text{ Hz}$)/ 52.54 (d, $^2J(\text{C,P}) = 6.8\text{ Hz}$)/ 52.56 (d, $^2J(\text{C,P}) = 6.8\text{ Hz}$) ($2\times\text{CH}_3$), 63.4 (d, $^2J(\text{C,P}) = 2.9\text{ Hz}$, CH)/ 64.1 (d, $^2J(\text{C,P}) = 3.9\text{ Hz}$, CH), 69.5 (d, $^4J(\text{C,P}) = 1.9\text{ Hz}$, CH)/ 70.4 (d, $^4J(\text{C,P}) = 0.9\text{ Hz}$, CH), 79.0/79.2 (CH), 81.0/81.2 (CH), 108.6/108.6 (C), 119.3/119.3 (CH_2), 134.3/134.4 (CH); IR (cm^{-1}): 3375(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3080(w) (ν C–H, Alken), 2985(s) 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2855(s) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 1640(w) (ν C=C, Alken), 1475(m) 1465(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1250(s) 1220(s) (ν Si–O–C, δ O–H, ν C–O, Ether und P=O überlagert), 1185(s) 1165(s) 1145(s) (ν C–O, Ether), 1100(br s) 1055(s) 1035(br s) (ν C–O, Ether sowie Silylether und P–O–Alkyl überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PSi}$: C, 52.0; H, 9.0; gefunden: C, 52.0; H, 8.7; $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PSi}$; M = 438.57 g/mol.



β -Ketophosphonat E.32: Eine Lösung von β -Hydroxyphosphonat **E.31** (1.31 g, 3.0 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (12 ml, 4 ml/mmol **E.31**) wurde unter Wasserbadkühlung ($15\text{ }^{\circ}\text{C}$) mit K_2CO_3 (2.06 g, 14.9 mmol, 5 eq) und Dess–Martin–Periodinan⁴⁰ (3.80 g, 8.9 mmol, 3 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte unter Wasserbadkühlung ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$) durch Zugabe von wässriger Na_2SO_3 -Lösung. Die entstandene trübe Mischung wurde bis zur Klärung weitergerührt (15 min). Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1 zu 1/1) wurde das β -Ketophosphonat **E.32** (1.16 g, 2.7 mmol, 90%) als weißer Feststoff erhalten. R_f 0.37 (Ethylacetat); Smp $42.6\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.06 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.74 (d, $^3J = 5.5\text{ Hz}$, 2H), 3.11 (dd, $^2J(\text{H,P}) = 22.6\text{ Hz}$, $^2J(\text{H,H}) = 4.6\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (dd, $^3J = 6.3, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 4.22 (dt, $^3J = 7.8, 5.5\text{ Hz}$, 1H), 4.46 (dd, $^3J = 6.3, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.23 (d, $^3J(\text{Z}) = 10.3\text{ Hz}$, 1H), 5.29 (d, $^3J(\text{E}) = 17.3\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (ddd, $^3J(\text{E}) = 17.3\text{ Hz}$, $^3J(\text{Z}) = 10.3\text{ Hz}$, $^3J = 8.3\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz, δ): -4.7 (CH_3), -4.2 (CH_3), 18.4 (C), 25.5 (CH_3), 26.1 ($3\times\text{CH}_3$), 28.1 (CH_3), 42.9 (d, $^1J(\text{C,P}) = 128.6\text{ Hz}$, CH_2), 47.4 (CH_2), 53.1 (d, $^2J(\text{C,P}) = 6.7\text{ Hz}$, CH_3), 53.2 (d, $^2J(\text{C,P}) = 5.8\text{ Hz}$, CH_3), 68.2 (CH), 79.0 (CH), 80.5 (CH), 108.8 (C), 119.0 (CH_2), 134.4 (CH), 199.8 (d, $^2J(\text{C,P}) = 6.7\text{ Hz}$, C); IR (cm^{-1}): 3080(w) (ν C–H, Alken), 2985(s) 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2855(s) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 1720(s) (ν C=O, Keton), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1470(m) 1465(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1255(br s) 1220(s) (ν Si–O–C, ν C–O, Ether und P=O überlagert), 1185(s) 1170(s) 1145(m) (ν C–O, Ether), 1105(s) 1035(br s) (ν C–O, Ether sowie Silylether und P–O–Alkyl überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{PSi}$: C, 52.3; H, 8.5; gefunden: C, 52.1; H, 8.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -23.7$ (c 0.855, CHCl_3); $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{PSi}$; M = 436.55 g/mol.



Evans-Alkylierungsprodukt E.33:⁶⁴ Eine aus $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ (4.9 ml, 35.1 mmol, 1.3 eq) und $n\text{-BuLi}$ (2.3 M in $n\text{-Hexan}$, 14.1 ml, 32.4 mmol, 1.2 eq) *in situ* hergestellte LDA-Lösung in THF (80 ml, 3.0 ml/mmol **E.16**) wurde bei -78 °C mit einer Lösung von $N\text{-Propionyl-(4S)-isopropyl-oxazolidinon}$ **E.16** (5.0 g, 27.0 mmol, 1 eq) in THF (9 ml, 0.3 ml/mmol **E.16**) versetzt. Nach 30 min Reaktionszeit wurde bei -78 °C Allylbromid (7.1 ml, 81.0 mmol, 3 eq) zugegeben und danach für 4 h bei 0 °C gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung bei 0 °C . Nach dem Auftauen erfolgte die Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde das Produkt der asymmetrischen Alkylierung nach Evans **E.33** (4.78 g, 21.2 mmol, 79%, dr = 98/2) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.86 (d, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.14 (d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.19 (ddd, $^2J = 13.8\text{ Hz}$, $^3J = 6.8, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 2.31 (dq, $^3J = 7.0, 7.0, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 2.50 (ddd, $^2J = 13.8\text{ Hz}$, $^3J = 6.8, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (ddq, $^3J = 6.8, 6.8, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.19 (dd, $^2J = 8.8\text{ Hz}$, $^3J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), 4.26 (dd, $^2J = 8.8\text{ Hz}$, $^3J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 4.45 (ddd, $^3J = 8.8, 3.5, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (dd, $^3J(\text{Z}) = 10.1\text{ Hz}$, $^2J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 5.06 (dd, $^3J(\text{E}) = 17.1\text{ Hz}$, $^2J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (dddd, $^3J(\text{E}) = 17.1\text{ Hz}$, $^3J(\text{Z}) = 10.1\text{ Hz}$, $^3J = 6.8, 6.8\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 14.8 (CH_3), 16.4 (CH_3), 18.1 (CH_3), 28.5 (CH), 37.3 (CH), 38.4 (CH_2), 58.6 (CH), 63.2 (CH_2), 117.2 (CH_2), 135.4 (CH), 153.8 (C), 176.6 (C); IR (cm^{-1}): 3080(w) ($\nu\text{ C-H}$, Alken), 2970(s) 2935(m) 2875(m) ($\nu_{\text{as,s}}\text{ C-H}$, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 1780(s) ($\nu\text{ C=O}$, Urethan), 1700(s) ($\nu\text{ C=O}$, Amid), 1640(m) ($\nu\text{ C=C}$), 1485(m) 1460(m) ($\delta_{\text{as}}\text{ C-H}$, CH_3 , CH_2), 1385(s) ($\delta_{\text{s}}\text{ C-H}$, CH_3), 1300(s) 1240(s) ($\nu\text{ C-O}$, Ester), 1205(s) ($\nu\text{ C-O}$, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 64.0; H, 8.5; N, 6.2; gefunden: C, 64.2; H, 8.5; N, 6.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +62.3$ (c 1.33, CHCl_3), Lit.⁶⁴ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +62.9$ (c 3.48, CH_2Cl_2); $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, M = 225.28 g/mol.



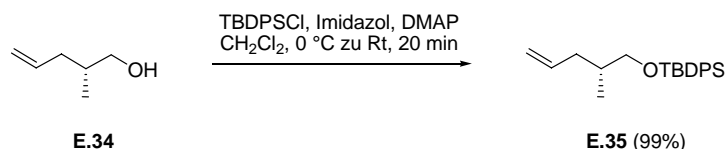
Alkohol E.34:⁶⁵ Eine Lösung von Evans Alkylierungsprodukt **E.33** (1.11 g, 5.0 mmol, 1 eq) in Et_2O (10 ml, 2 ml/mmol **E.33**) wurde bei 0 °C mit LiBH_4 ^{66,64} (0.32 g, 15.0 mmol, 3 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch vorsichtige Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Et_2O (4 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Kugelrohrdestillation (5 mbar, $80\text{--}100\text{ °C}$). Der Alkohol **E.34** (0.38 g, 3.8 mmol, 77%, 96% ee⁶⁷) wurde als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnte das Auxiliar (0.63 g, 4.9 mmol, 99%) als Rückstand der Kugelrohrdestillation reisoliert werden. R_f 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.92 (d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.36 (br s, 1H), 1.67–1.80 (sym. m, 1H), 1.95 (ddd, $^2J = 13.8\text{ Hz}$, $^3J = 7.2, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.18 (ddd, $^2J = 13.8\text{ Hz}$, $^3J = 7.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (dd, $^2J = 10.5\text{ Hz}$, $^3J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $^2J = 10.5\text{ Hz}$, $^3J = 6.3\text{ Hz}$, 1H), 5.02 (dd, $^3J(\text{Z}) = 10.1\text{ Hz}$, $^2J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $^3J(\text{E}) = 17.1\text{ Hz}$, $^2J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 5.81 (dddd, $^3J(\text{E}) = 17.1\text{ Hz}$, $^3J(\text{Z}) = 10.1\text{ Hz}$, $^3J = 7.2, 7.2\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 16.5 (CH_3), 35.7 (CH), 38.0 (CH_2), 68.1 (CH_2), 116.3 (CH_2), 137.1 (CH); IR (cm^{-1}): 3340(br s) ($\nu\text{ O-H}$, OH in H-Brücken), 3075(s) ($\nu\text{ C-H}$, Alken), 2970(s) 2960(s) 2915(s) 2875(s) ($\nu_{\text{as,s}}\text{ C-H}$, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 1640(s) ($\nu\text{ C=C}$), 1455(s) 1440(s) ($\delta_{\text{as}}\text{ C-H}$, CH_3 , CH_2), 1420(s) ($\delta\text{ O-H}$), 1380(s) ($\delta_{\text{s}}\text{ C-H}$, CH_3), 1045(s) ($\nu\text{ C-O}$, Alkohol), 995(s) 910(s) ($\delta\text{ C-H}$, Alken); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$: C, 72.0; H, 12.1; gefunden: C, 71.8; H, 11.9; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.8$ (c 1.01, CHCl_3), Lit.^{65a} $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +2.6$ (c 1.5, CHCl_3), Enantiomer: Lit.^{65c} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.3$ (c 1.0, CHCl_3); $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$; M = 100.16 g/mol.

⁶⁴ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

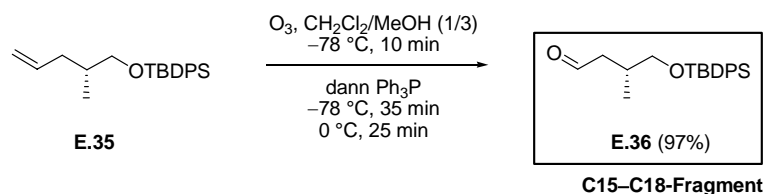
⁶⁵ a) Lin, N.-H.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9062–9072. b) Mulzer, J.; Langer, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6540–6546. Enantiomer: c) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526. d) Gramatica, P.; Manitto, P.; Monti, D.; Speranza, G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1299–1304.

⁶⁶ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.

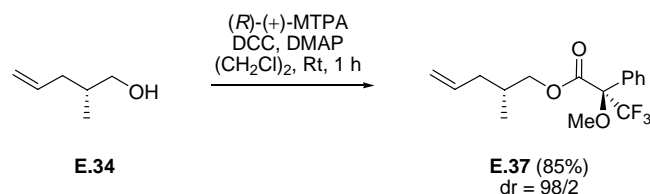
⁶⁷ siehe Mosher-Ester-Analyse **E.37** mit dr = 98/2 bzw. asymmetrische Alkylierung nach Evans **E.33** mit dr = 98/2.



Silylether E.35:⁶⁷ Zu einer Lösung von Alkohol **E.34** (0.25 g, 2.5 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (7 ml, 2.8 ml/mmol **E.34**) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol (0.20 g, 3.0 mmol, 1.2 eq), DMAP (0.03 g, 0.25 mmol, 0.1 eq) und TBDPSCl⁶⁸ (0.71 ml, 2.75 mmol, 1.1 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan) wurde der Silylether **E.35** (0.84 g, 2.48 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten. *R*_f 0.43 (Cyclohexan); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.91 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.69–1.82 (m, 1H), 1.85–1.95 (m, 1H), 2.21–2.30 (m, 1H), 3.49 (dd, ³J = 6.0 Hz, ²J = 2.3 Hz, 2H), 4.94–5.04 (m, 2H), 5.76 (dddd, ³J(*E*) = 17.1 Hz, ³J(*Z*) = 10.0 Hz, ³J = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 7.34–7.45 (m, 6H), 7.63–7.70 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 16.6 (CH₃), 19.5 (C), 27.0 (3×CH₃), 35.9 (CH), 37.8 (CH₂), 68.5 (CH₂), 115.9 (CH₂), 127.7 (4×CH), 129.6 (2×CH), 134.1 (C), 134.2 (C), 135.8 (4×CH), 137.4 (CH); IR (cm⁻¹): 3070(s) (ν C–H, Alken), 3070(s) 3050(m) 3015(m) (ν C–H, Aryl), 2960(s) 2930(s) 2905(s) 2860(s) (ν_{as,s} C–H, CH₂, CH₃, CH und CH₃(TBDPS) überlagert), 1640(m) (ν C=C), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1460(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1430(s) (ν C=C, Aryl), 1390(m) 1360(m) (δ_s C–H, CH₃), 1110(s) (ν C–O, Silylether); Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₂₆O_{Si}: C, 78.1; H, 8.9; gefunden: C, 77.9; H, 8.8; [α]_D²⁰ +3.1 (c 1.135, CHCl₃); C₂₂H₃₀O_{Si}, M = 338.56 g/mol.



Ozonolyse.⁶⁹ **Aldehyd E.36:**⁷⁰ Eine Lösung von Olefin **E.35** (1.5 g, 4.4 mmol, 1 eq) in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ (4.4 ml, 1 ml/mmol **E.35**) und MeOH (13.3 ml, 3 ml/mmol **E.35**) wurde bei –78 °C bis zur Blaufärbung mit Ozon-Gas behandelt (ca. 10 min). Nach der Zugabe von Ph₃P (3.49 g, 13.3 mmol, 3 eq) wurde die Reaktionsmischung für 35 min bei –78 °C und weitere 25 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan: Ph₃P-Rest, Cyclohexan/Ethylacetat 100/1: **E.36**). Der Aldehyd **E.36** (1.45 g, 4.3 mmol, 97%) wurde als farbloses Öl erhalten. *R*_f 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 2.26–2.40 (sym. m, 1H), 2.28 (ddd, ²J = 15.7 Hz, ³J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 2.62 (ddd, ²J = 15.7 Hz, ³J = 5.2, 2.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H), 7.37–7.47 (m, 6H), 7.63–7.69 (m, 4H), 9.80 (t, ³J = 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 16.9 (CH₃), 19.4 (C), 26.9 (3×CH₃), 31.4 (CH), 48.3 (CH₂), 68.5 (CH₂), 127.8 (4×CH), 129.8 (2×CH), 133.57 (C), 133.60 (C), 135.70 (2×CH), 135.72 (2×CH), 202.8 (CH); IR (cm⁻¹): 3070(m) 3050(m) 3015(m) (ν C–H, Aryl), 2960(s) 2930(s) 2895(s) 2860(s) (ν_{as,s} C–H, CH₂, CH₃, CH und CH₃(TBDPS) überlagert), 2825(m) 2720(m) (ν C–H, Aldehyd), 1725(s) (ν C=O, Aldehyd), 1590(m) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1465(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1430(s) (ν C=C, Aryl), 1390(s) 1360(s) (δ_s C–H, CH₃), 1110(s) 1080(s) (ν C–O, Silylether); Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₂₄O₂Si: C, 74.1; H, 8.3; gefunden: C, 73.7; H, 8.0; [α]_D²⁰ +2.2 (c 1.06, CHCl₃), Lit.⁷⁰ [α]_D²³ +4 (c 2, CHCl₃); C₂₁H₂₈O₂Si, M = 340.53 g/mol.



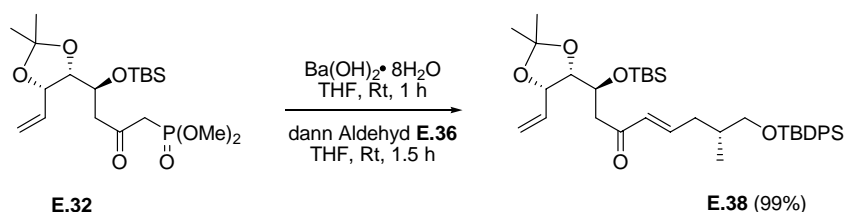
⁶⁷ Tan, Z.; Negishi, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2911–2914.

⁶⁸ Hanessian, S.; Lavallee, P. *Canad. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.

⁶⁹ a) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311–344. b) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, *374*, 288–368.

⁷⁰ Keyling-Bilger, F.; Schmitt, G.; Beck, A.; Luu, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14891–14904.

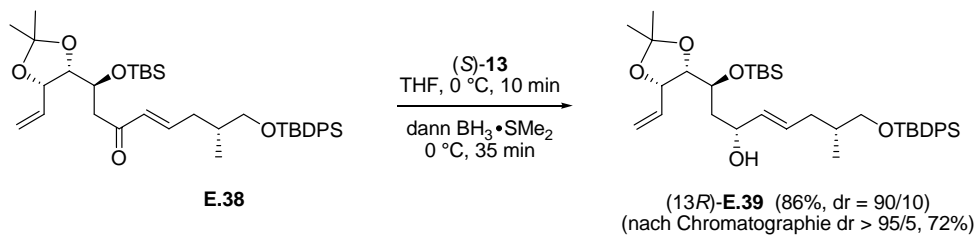
Mosher-Ester E.37:⁷¹ Zu einer Lösung von Alkohol **E.34** (0.043 g, 0.43 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (4 ml, 10 ml/mmol **E.34**) wurden (*R*)-(+)-MTPA (0.25 g/ml in (CH₂Cl)₂, 0.6 ml, 0.64 mmol, 1.5 eq), DCC (0.15 g, 0.73 mmol, 1.7 eq) und DMAP (0.01 g, 0.085 mmol, 0.2 eq) bei Raumtemperatur gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 200/1) wurde der Mosher-Ester **E.37** (0.116 g, 0.37 mmol, 85%, dr = 98/2 entspricht 96% ee) als farbloses Öl erhalten. *R*_f 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung von Diastereomeren (*R*)/(*S*) = 98/2): 0.93 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H), 1.89–2.02 (m, 2H), 2.05–2.17 (m, 1H), 3.55 (q, ³J = 1.1 Hz, 3H), 4.09 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 6.0 Hz, 0.98H^{haupt}), 4.16 (d, ³J = 5.0 Hz, 0.02H^{minder}), 4.18 (d, ³J = 5.5 Hz, 0.02H^{minder}), 4.25 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.5 Hz, 0.98H^{haupt}), 4.96–5.06 (m, 2H), 5.73 (ddt, ³J(*E*) = 17.0 Hz, ³J(*Z*) = 10.1 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.49–7.55 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 16.6 (CH₃), 32.4 (CH), 37.6 (CH₂), 55.6 (CH₃), 70.6 (CH₂), 117.1 (CH₂), 122.0 (C), 124.9 (C), 127.5 (CH), 128.5 (CH), 129.8 (CH), 132.5 (C), 135.7 (CH), 166.8 (C); IR (cm⁻¹): 3075(m) (ν C–H, Alken), 3030(m) (ν C–H, Aryl), 2965(br s) 2850(m) (ν_{as,s} C–H, CH₂, CH₃ und CH überlagert), 1750(s) (ν C=O, Ester), 1640(m) (ν C=C), 1495(m) (ν C=C, Aryl), 1465(s) 1450(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1390(m) 1380(m) (δ_s C–H, CH₃), 1290(s) 1270(s) 1250(s) (ν C–F und ν C–O Ester überlagert), 1170(s) 1125(s) 1080(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₉F₃O₃: C, 60.8; H, 6.1; gefunden: C, 61.1; H, 6.1; [α]_D²⁰ +42.5 (c 1.15, CHCl₃); C₁₆H₁₉F₃O₃, M = 316.32 g/mol.



Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung (HWE) mit BaOH₂:⁷² Olefin **E.38**: Zu einer Lösung von Phosphonat **E.32** (2.21 g, 5.1 mmol, 1.05 eq) in THF (45 ml, 9 ml/mmol **E.36**) wurde bei Raumtemperatur Ba(OH)₂·8H₂O (6.08 g, 19.3 mmol, 4 eq) gegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde dann der Aldehyd **E.36** (1.64 g, 4.8 mmol, 1 eq) als Lösung in THF (90 ml, 18 ml/mmol **E.36**) zugegeben. Beendet wurde die Reaktion nach 1.5 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 (falls Restaldehyd) zu 50/1 zu 20/1). Das Olefin **E.38** (3.09 g, 4.8 mmol, 99%) wurde als farbloses zähes Öl erhalten. *R*_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.02 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.90 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.79–1.92 (sym. m, 1H), 2.04 (ddd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 7.5, 7.7 Hz, 1H), 2.42–2.52 (m, 1H), 2.52 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, ³J = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, ³J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, ³J = 7.5, 6.3 Hz, 1H), 4.29 (td, ³J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, ³J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 5.24 (d, ³J(*Z*) = 10.2 Hz, 1H), 5.28 (d, ³J(*E*) = 17.2 Hz, 1H), 5.94 (ddd, ³J(*E*) = 17.2 Hz, ³J(*Z*) = 10.2 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, ³J(*E*) = 15.8 Hz, 1H), 6.78 (dt, ³J(*E*) = 15.8 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1H), 7.34–7.47 (m, 6H), 7.65 (d, ³J = 7.3 Hz, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): –4.6 (CH₃), –4.1 (CH₃), 16.5 (CH₃), 18.4 (C), 19.5 (C), 25.5 (CH₃), 26.1 (3×CH₃), 27.0 (3×CH₃), 28.1 (CH₃), 35.6 (CH), 36.5 (CH₂), 43.5 (CH₂), 68.4 (CH₂), 68.8 (CH), 79.1 (CH), 81.0 (CH), 108.7 (C), 119.0 (CH₂), 127.8 (4×CH), 129.8 (2×CH), 132.7 (CH), 133.8 (2×C), 134.6 (CH), 135.7 (4×CH), 146.9 (CH), 198.0 (C); IR (cm⁻¹): 3070(w) (ν C–H, Alken), 3050(w) 3015(w) (ν C–H, Aryl), 2985(m) 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2855(s) (ν C–H, CH₂, CH₃ und CH überlagert), 1700(m) 1675(br m) 1630(m) 1590(w) (ν C=C, ν C=O, α,β-ungesättigtes Keton, Aryl und terminales Alken überlagert), 1460(m) 1470(m) 1430(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(m) 1370(m) (δ_s C–H, CH₃), 1255(s) (ν Si–O–C), 1220(m) 1170(m) 1145(m) (ν C–O, Ether), 1110(br s) 1040(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für C₃₈H₅₈O₅Si₂: C, 70.1; H, 9.0; gefunden: C, 70.4; H, 8.9; [α]_D²⁰ –20.9 (c 1.13, CHCl₃); C₃₈H₅₈O₅Si₂, M = 651.04 g/mol.

⁷¹ Diastereomer ausgehend von (*R*)-(–)-MTPA-Cl: Lentsch, C.; Rinner, U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5326–5328.

⁷² Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. B. *Synlett* **1993**, 774–776.

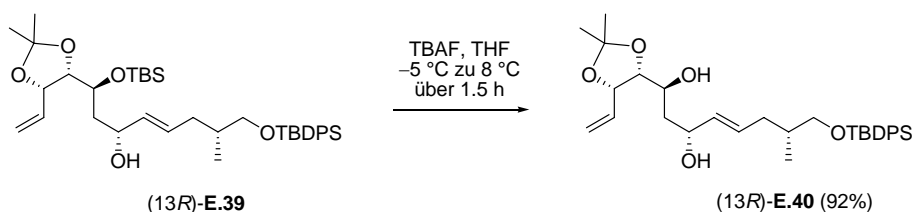


CBS-Reduktion.³² **Allylkohol (13R)-E.39:** Eine Lösung von Keton **E.38** (1.0 g, 1.54 mmol, 1 eq) in THF (10 ml, 6.5 ml/mmol **E.38**) wurde bei 0 °C mit (*S*)-Me-CBS Katalysator (*S*)-**13** (1 M in Toluol, 0.31 ml, 0.31 mmol, 0.2 eq) versetzt. Nach 10 min bei 0 °C wurde tropfenweise $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (94%ig, 0.19 ml, 1.84 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 35 min bei 0 °C gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch vorsichtige Zugabe von MeOH (1.5 ml, 1 ml/mmol **E.38**, starke Gasentwicklung!). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde außerdem gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung vorsichtig zugegeben (starke Gasentwicklung!). Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Durch vorsichtige Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1 zu 10/1) konnte das Diastereomerenmisch (13R)-**E.39**/(13S)-**E.39** (0.86 g, 1.32 mmol, 86%, dr = 90/10) getrennt werden. Der Allylkohol (13R)-**E.39** (0.73 g, 1.11 mmol, 72%, dr > 95/5) wurde als farbloses zähes Öl erhalten. R_f 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.57–1.65 (m, 2H), 1.68–1.79 (sym. m, 1H), 1.88 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 7.3$, 6.9 Hz, 1H), 2.24 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 7.3$, 6.9 Hz, 1H), 2.55 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 1H), 3.49 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H), 3.73–3.86 (m, 1H), 4.08 (dd, $^3J = 8.2$, 5.9 Hz, 1H), 4.27–4.33 (sym. m, 1H), 4.40 (dd, $^3J = 8.8$, 5.9 Hz, 1H), 5.20 (d, $^3J(Z) = 9.9$ Hz, 1H), 5.24 (d, $^3J(E) = 17.3$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $^3J(E) = 15.1$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 5.63 (dt, $^3J(E) = 15.1$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 5.82 (ddd, $^3J(E) = 17.3$ Hz, $^3J(Z) = 9.9$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34–7.45 (m, 6H), 7.657 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H), 7.659 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz, δ): –4.3 (CH_3), –3.6 (CH_3), 16.5 (CH_3), 18.5 (C), 19.5 (C), 25.7 (CH_3), 26.2 ($3 \times \text{CH}_3$), 27.1 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.3 (CH_3), 36.0 (CH_2), 36.1 (CH_2), 40.5 (CH_2), 68.5 (CH_2), 70.3 (CH), 70.9 (CH), 79.3 (CH), 81.6 (CH), 108.7 (C), 119.2 (CH_2), 127.7 ($4 \times \text{CH}$), 129.7 ($2 \times \text{CH}$), 130.2 (CH), 134.09 (CH), 134.15 (C), 134.18 (C), 134.6 (CH), 135.8 ($4 \times \text{CH}$); IR (cm^{-1}): 3465(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3070(m) (ν C–H, Alken), 3050(m) 3015(m) (ν C–H, Aryl), 2985(m) 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2855(s) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 1640(br w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(m) 1465(m) 1430(s) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1385(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1250(s) (ν Si–O–C, δ O–H), 1220(m) 1145(m) 1110(br s) 1035(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$: C, 69.9; H, 9.3; gefunden: C, 70.2; H, 9.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –22.6 (c 1.005, CHCl_3); $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$; M = 653.05 g/mol.

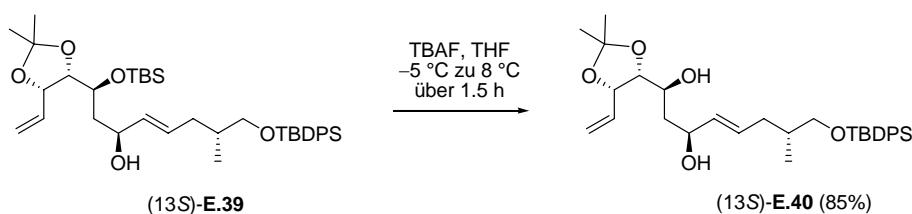


CBS-Reduktion.³² **Allylkohol (13S)-E.39:** Eine Lösung von Keton **E.38** (1.0 g, 1.54 mmol, 1 eq) in THF (10 ml, 6.5 ml/mmol **E.38**) wurde bei 0 °C mit (*R*)-Me-CBS Katalysator (*R*)-**13** (1 M in Toluol, 0.15 ml, 0.15 mmol, 0.1 eq) versetzt. Nach 10 min bei 0 °C wurde tropfenweise $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (94%ig, 0.19 ml, 1.84 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 25 min bei 0 °C gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch vorsichtige Zugabe von MeOH (1.5 ml, 1 ml/mmol **E.38**, starke Gasentwicklung!). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde außerdem gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung vorsichtig zugegeben (starke Gasentwicklung!). Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde der Allylkohol (13S)-**E.39** (0.82 g, 1.25 mmol, 82%, dr > 95/5) als farbloses zähes Öl erhalten. R_f 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.13 (s, 6H), 0.89 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.50–1.64 (m, 2H), 1.68–1.78 (sym. m, 1H), 1.85 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.3$, 7.3 Hz, 1H), 2.24 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.3$, 5.8 Hz, 1H), 2.60 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H), 3.98 (ddd, $^3J = 6.4$, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, $^3J = 8.7$, 5.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, $^3J = 8.7$, 5.8 Hz, 1H) überlagert von 4.30–4.37 (m, 1H), 5.23 (d, $^3J = 12.1$ Hz, 1H), 5.23 (d, $^3J = 15.6$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $^3J(E) = 15.2$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H), 5.59 (dt, $^3J(E) = 15.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 5.84 (ddd, $^3J(E) = 17.9$ Hz, $^3J(Z) = 9.7$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1H), 7.34–7.45 (m, 6H), 7.65 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): –4.7 (CH_3), –3.9 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.5 (C), 19.5 (C), 25.7 (CH_3), 26.1 ($3 \times \text{CH}_3$), 27.0 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.4 (CH_3), 35.97 (CH), 36.00 (CH_2), 39.9 (CH_2), 68.5

(CH₂), 69.4 (CH), 69.8 (CH), 79.1 (CH), 81.0 (CH), 108.6 (C), 119.2 (CH₂), 127.7 (4×CH), 129.6 (CH), 129.7 (2×CH), 134.1 (2×C), 134.5 (CH), 135.73 (CH), 135.75 (4×CH); IR (cm⁻¹): 3490(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3070(m) (ν C–H, Alken), 3050(m) 3015(m) (ν C–H, Aryl), 2985(s) 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2855(s) (ν C–H, CH₂, CH₃ und CH überlagert), 1645(br w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1460(s) 1430(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(s) 1370(s) (δ_s C–H, CH₃), 1250(s) (ν Si–O–C, δ O–H), 1220(s) 1150(s) 1110(br s) 1040(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für C₃₈H₆₀O₅Si₂: C, 69.9; H, 9.3; gefunden: C, 70.0; H, 9.2; [α]_D²⁰ –25.9 (c 1.73, CHCl₃); C₃₈H₆₀O₅Si₂; M = 653.05 g/mol.



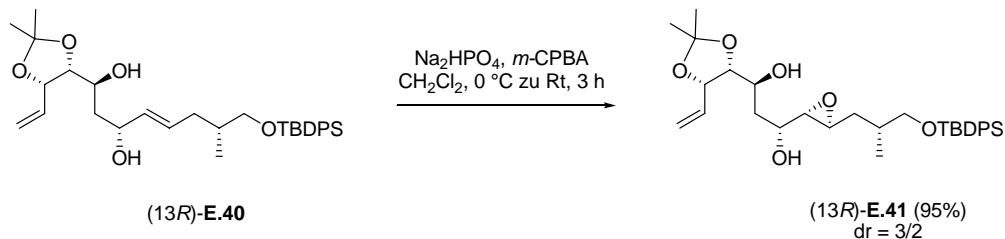
Selektive Monoentschützung eines Bissilylethers.⁷³ Diol (13R)-E.40: Zu einer Lösung des Bissilylethers (13R)-E.39 (1.34 g, 2.05 mmol, 1 eq) in THF (14 ml, 7 ml/mmol (13R)-E.39) wurde bei –5 °C TBAF (1 M in THF, 3.1 ml, 3.1 mmol, 1.5 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann weiter im Kühlbad gerührt und mit dem Auftauen des Kühlbades über einen Zeitraum von 1.5 h langsam auf 8 °C erwärmt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) wurde das Diol (13R)-E.40 (1.01 g, 1.9 mmol, 92%) als farbloses zähes Öl erhalten. R_f 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 0.90 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.54–1.60 (m, 1H), 1.63–1.79 (m, 2H), 1.89 (ddd, ³J = 7.3, 7.3 Hz, ²J = 14.1 Hz, 1H), 2.22 (ddd, ³J = 6.1, 6.1 Hz, ²J = 14.1 Hz, 1H), 2.67 (br.s, 1H), 2.92 (br.s, 1H), 3.48 (d, ³J = 6.1 Hz, 2H), 3.77–3.86 (m, 1H), 4.02 (dd, ³J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.26–4.35 (m, 1H), 4.57 (dd, ³J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 5.28 (d, ³J(Z) = 10.1 Hz, 1H), 5.34 (d, ³J(E) = 17.5 Hz, 1H), 5.44 (dd, ³J = 6.6 Hz, ³J(E) = 15.0 Hz, 1H), 5.62 (dt, ³J = 7.3, 7.3 Hz, ³J(E) = 15.0 Hz, 1H), 5.95 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ³J(Z) = 10.1 Hz, ³J(E) = 17.5 Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 6H), 7.66 (d, ³J = 6.4 Hz, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 16.6 (CH₃), 19.5 (C), 25.2 (CH₃), 27.0 (3×CH₃), 27.6 (CH₃), 35.98 (CH₂), 36.03 (CH), 40.7 (CH₂), 68.4 (CH₂), 70.1 (CH), 72.3 (CH), 79.1 (CH), 80.8 (CH), 109.0 (C), 119.6 (CH₂), 127.7 (4×CH), 129.7 (2×CH), 130.1 (CH), 133.9 (CH), 134.0 (CH), 134.15 (C), 134.17 (C), 135.8 (4×CH); IR (cm⁻¹): 3450(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3070(m) (ν C–H, Alken), 3050(m) 3015(m) (ν C–H, Aryl), 2985(s) 2955(s) 2930(s) 2855(s) (ν C–H, CH₂, CH₃ und CH überlagert), 1665(w) 1645(w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(m) 1460(m) 1430(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(s) 1370(s) (δ_s C–H, CH₃), 1250(br m) (ν Si–O–C, δ O–H), 1215(s) 1165(m) 1145(m) 1110(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert), 1080(br s) (ν C–O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für C₃₂H₄₆O₅Si: C, 71.3; H, 8.6; gefunden: C, 71.2; H, 8.5; [α]_D²⁰ +4.89 (c 0.949, CHCl₃); C₃₂H₄₆O₅Si; M = 538.79 g/mol.



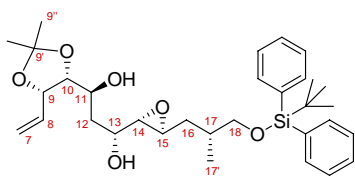
Selektive Monoentschützung eines Bissilylethers.⁷³ Diol (13S)-E.40: Zu einer Lösung des Bissilylethers (13S)-E.39 (0.66 g, 1.01 mmol, 1 eq) in THF (14 ml, 7 ml/mmol (13S)-E.39) wurde bei –5 °C TBAF (1 M in THF, 1.5 ml, 1.52 mmol, 1.5 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann weiter im Kühlbad gerührt und mit dem Auftauen des Kühlbades über einen Zeitraum von 1.5 h langsam auf 8 °C erwärmt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) wurde das Diol (13S)-E.40 (0.46 g, 0.85 mmol, 85%) als farbloses zähes Öl erhalten. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 0.90 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.52–1.61 (m, 1H), 1.65–1.79 (m, 2H), 1.88 (ddd, ³J = 7.3, 7.3 Hz, ²J = 14.3 Hz, 1H), 2.19–2.29 (m, 2H), 2.43 (br.s, 1H), 3.49 (d, ³J = 6.0 Hz, 2H), 3.89–3.95 (m, 1H), 4.04 (dd, ³J = 5.4, 7.2 Hz, 1H), 4.34–4.41 (m, 1H), 4.58 (dd, ³J =

⁷³ Review: Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031–1069. TBAF: Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549–2550.

7.2, 8.2 Hz, 1H), 5.29 (d, $^3J(Z) = 10.2$ Hz, 1H), 5.35 (d, $^3J(E) = 17.5$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J(E) = 15.1$ Hz, 1H), 5.63 (dt, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J(E) = 15.1$ Hz, 1H), 5.98 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J(Z) = 10.2$ Hz, $^3J(E) = 17.5$ Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 6H), 7.660 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H), 7.663 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 16.6 (CH_3), 19.5 (C), 25.2 (CH_3), 27.0 ($3\times\text{CH}_3$), 27.6 (CH_3), 36.0 (CH_2), 36.1 (CH), 40.5 (CH_2), 67.2 (CH), 68.5 (CH_2), 69.8 (CH), 79.2 (CH), 81.0 (CH), 108.9 (C), 119.6 (CH_2), 127.7 ($4\times\text{CH}$), 129.7 ($2\times\text{CH}$), 129.8 (CH), 134.0 (CH), 134.12 (CH), 134.14 ($2\times\text{C}$), 135.8 ($4\times\text{CH}$); IR (cm^{-1}): 3455(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3070(m) (ν C–H, Alken), 3050(m) 3020(m) (ν C–H, Aryl), 2985(s) 2955(s) 2930(s) 2860(s) (ν C–H, CH_2 , CH_3 und CH überlagert), 1670(w) 1645(w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1460(s) 1430(s) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1250(br s) (ν Si–O–C, δ O–H), 1215(s) 1165(s) 1145(s) 1110(br s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert), 1070(br s) (ν C–O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C, 71.3; H, 8.6; gefunden: C, 71.4; H, 8.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.53$ (c 0.865, CHCl_3); $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$; M = 538.79 g/mol.

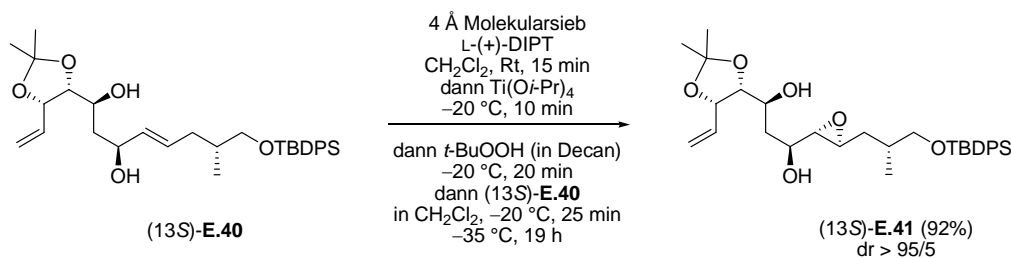


Prileschajew-Reaktion.⁷⁴ **Epoxid (13R)-E.41:** Zu einer Lösung von Allylalkohol (13R)-E.40 (0.42 g, 0.78 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (10 ml, 13 ml/mmol (13R)-E.40) wurden bei 0 °C zuerst Na_2HPO_4 (0.33 g, 2.33 mmol, 3 eq) und dann *m*-CPBA (0.20 g, 1.16 mmol, 1.5 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Na_2SO_3 - und NaHCO_3 -Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Epoxid (13R)-E.41 (0.41 g, 0.74 mmol, 95%, dr = 3/2) als farbloses zähes Öl erhalten. R_f 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [$^1\text{H}, ^1\text{H}$]-COSY und 2D [$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$]-HSQC Experimente: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ , Mischung der Diastereomere dr = 80/20): 1.00 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu- CH_3), 1.32–1.44 (m, 1H, 16- CH_2), 1.40 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.53 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.64 (ddd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 4.2$, 3.1 Hz, 0.8H_haupt, 12- CH_2), 1.67–1.81 (m, 2.2H, 12- CH_2 , 16- CH_2), 1.83–1.98 (m, 1H, 17- CH), 2.62 (br s, 0.8H_haupt, 11-OH), 2.68 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 0.2H_minder, 11-OH), 2.70 (dd, $^3J = 4.6$, 2.3 Hz, 1H, 14- CH), 2.91 (br s, 0.8H_haupt, 13-OH), 2.94–3.00 (m, 1H, 15- CH), 3.22 (br s, 0.2H_minder, 13-OH), 3.50 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.54 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.73–3.80 (m, 1H, 13- CH), 3.83–3.91 (m, 0.2H_minder, 11- CH)



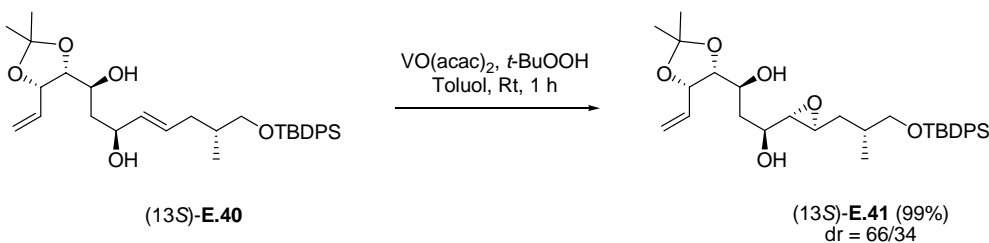
überlagert von 3.80–3.86 (m, 0.8H_haupt, 11- CH), 4.03–4.07 (m, 0.2H_minder, 10- CH) überlagert von 4.03 (dd, $^3J = 6.7$, 5.3 Hz, 0.8H_haupt, 10- CH), 4.59–4.63 (m, 0.2H_minder, 9- CH) überlagert von 4.59 (dd, $^3J = 7.8$, 6.7 Hz, 0.8H_haupt, 9- CH), 5.30 (d, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, 0.8H_haupt, 7- CH_2) überlagert von 5.32 (d, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, 0.2H_minder, 7- CH_2), 5.36 (d, $^3J(E) = 17.4$ Hz, 0.8H_haupt, 7- CH_2), 5.38 (d, $^3J(E) = 17.4$ Hz, 0.2H_minder, 7- CH_2), 5.97 (ddd, $^3J(E) = 17.4$ Hz, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, 8- CH), 7.34–7.46 (m, 6H, *m*- CH_{ar} , *p*- CH_{ar}), 7.62–7.70 (m, 4H, *o*- CH_{ar}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 17.3 (17'- CH_3), 19.5 (*t*-Bu-C), 25.2 (9''- CH_3), 27.1 ($3\times$ *t*-Bu- CH_3), 27.5 (9''- CH_3), 34.5 (17- CH), 35.6 (16- CH_2), 37.2 (12- CH_2), 55.3 (15- CH), 61.1 (14- CH), 68.6 (18- CH_2), 69.3 (11- CH), 70.1 (13- CH), 79.1 (9- CH), 80.6 (10- CH), 109.1 (9'-C), 119.7 (7- CH_2), 127.8 ($4\times$ *m*- CH_{ar}), 129.8 ($2\times$ *p*- CH_{ar}), 133.88 (8- CH), 133.94 ($2\times\text{C}_i$), 135.8 ($4\times$ *o*- CH_{ar}); IR (cm^{-1}): 3450(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3070(m) (ν C–H, Alken), 3050(m) 3010(s) (ν C–H, Aryl), 2985(s) 2960(s) 2930(s) 2900(s) 2860(s) (ν C–H, CH_3 , CH_2 und CH überlagert), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1460(s) 1430(s) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1245(br s) (δ O–H, ν Si–O–C), 1215(s) 1160(s) 1110(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert), 1070(br s) (ν C–O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$: C, 69.3; H, 8.4; gefunden: C, 69.1; H, 8.4; $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$; M = 554.79 g/mol.

⁷⁴ Prileschajew, N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 4811–4815.



Katsuki–Sharpless Asymmetrische Epoxidierung (SAE).⁷⁵ Epoxid (13S)-E.41: Zu einer Suspension von aktiviertem^{76a} gepulvertem 4 Å Molekularsieb (0.3 g, 1 g/g (13S)-E.40) in CH_2Cl_2 (7.5 ml, 12 ml/mmol (13S)-E.40) wurde bei Raumtemperatur frisch destilliertes^{76b} L-(+)-DIPT (0.39 g, 1.67 mmol, 3 eq) gegeben. Die Suspension wurde anschließend auf $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde dann frisch destilliertes^{76c} Ti(Oi-Pr)_4 (0.4 ml, 1.34 mmol, 2.4 eq) zugegeben und 10 min gerührt. Daraufhin erfolgte die Zugabe von *t*-BuOOH (TBHP, 5 M in Decan, 0.4 ml, 1.90 mmol, 3.4 eq). Nach weiteren 20 min bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ wurde schließlich der Allylkohol (13S)-E.40 (0.3 g, 0.56 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2.5 ml, 4 ml/mmol (13S)-E.40) zu der Suspension gegeben und für 25 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung für 19 h im Frost ($-35 \text{ }^\circ\text{C}$) gelagert. Beendet wurde die Reaktion bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ durch Zugabe von 3 M NaOH-Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4×) extrahiert, wobei wässrige gesättigte NaCl-Lösung für eine bessere Phasentrennung zugegeben wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) wurde das Epoxid (13S)-E.41 (0.29 g, 0.51 mol, 92%, dr > 95/5) als farbloses zähes Öl erhalten. R_f 0.5 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY und 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC Experimente: ^1H NMR

(CDCl_3 , 500 MHz, δ): 1.00 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu- CH_3), 1.41 (s, 3H, 9''- CH_3) überlagert von 1.36–1.43 (m, 1H, 16- CH_2), 1.54 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.57 (m, 1H, 12- CH_2), 1.70–1.80 (m, 2H, 12- CH_2 , 16- CH_2), 1.83–1.93 (sym. m, 1H, 17- CH), 2.39 (br s, 1H, -OH), 2.40 (br s, 1H, -OH), 2.73 (dd, $^3J = 3.4, 2.3$ Hz, 1H, 14- CH), 2.97–3.02 (m, 1H, 15- CH), 3.53 (m, 2H, 18- CH_2), 3.91–3.99 (m, 2H, 11- CH , 13- CH), 4.02 (dd, $^3J = 6.6, 5.0$ Hz, 1H, 10- CH), 4.60 (dd, $^3J = 7.8, 6.6$ Hz, 1H, 9- CH), 5.31 (d, $^3J(\text{Z}) = 10.3$ Hz, 1H, 7- CH_2), 5.38 (d, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H, 7- CH_2), 6.01 (ddd, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.3$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, 8- CH), 7.35–7.45 (m, 6H, *m*- CH_{ar} , *p*- CH_{ar}), 7.66 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 4H, *o*- CH_{ar}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 17.3 (17'- CH_3), 19.5 (*t*-Bu-C), 25.2 (9''- CH_3), 27.1 (3×*t*-Bu- CH_3), 27.5 (9''- CH_3), 34.5 (17- CH), 35.6 (16- CH_2), 37.1 (12- CH_2), 54.9 (15- CH), 60.5 (14- CH), 66.9/67.1 (11/13- CH), 68.6 (18- CH_2), 79.2 (9- CH), 80.9 (10- CH), 108.9 (9'-C), 119.8 (7- CH_2), 127.8 (4×*m*- CH_{ar}), 129.8 (2×*p*- CH_{ar}), 133.9 (8- CH), 134.0 (2× C_i), 135.8 (4×*o*- CH_{ar}); IR (cm^{-1}): 3465(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3070(m) (ν C–H, Alken), 3050(m) 3010(m) (ν C–H, Aryl), 2985(s) 2960(s) 2930(s) 2900(s) 2855(s) (ν C–H, CH_3 , CH_2 und CH überlagert), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1460(s) 1430(s) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C–H, CH_3), 1260(br s) (δ O–H, ν Si–O–C), 1215(s) 1165(s) 1110(s) (ν C–O, Ether und Silylether überlagert), 1080(br s) 1055(br s) (ν C–O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}_2$: C, 69.3; H, 8.4; gefunden: C, 69.3; H, 8.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.5$ (c 1.1, CHCl_3); $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$; M = 554.79 g/mol.



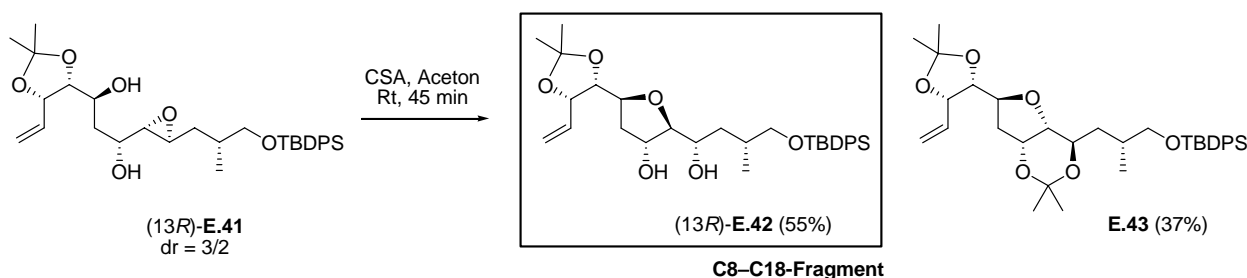
VO(acac)₂-katalysierte Epoxidierung.⁷⁷ Epoxid (13S)-E.41: Eine Lösung von Allylkohol (13S)-E.40 (0.02 g, 0.037 mmol, 1 eq) in Toluol (3 ml, 80 ml/mmol (13S)-E.40) wurde bei Raumtemperatur mit VO(acac)_2 (0.001 g, 0.0037 mmol, 0.1 eq) und *t*-BuOOH (TBHP, 5 M in Decan, 0.01 ml, 0.041 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur erfolgte dann der Abbruch der Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung. Die wässrige Phase wurde an-

⁷⁵ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

⁷⁶ a) 200 °C, 0.05 mbar, 1 h. b) 100–150 °C, 0.05 mbar (Druck vorsichtig erniedrigen!). c) 80–100 °C, 1 mbar (Druck vorsichtig erniedrigen!).

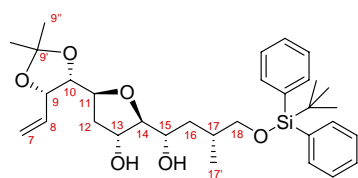
⁷⁷ a) Sheng, M. N.; Zajacek, J. G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1839–1843. b) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137.

schließlich mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1). Das Epoxid (13S)-E.41 (0.02 g, 0.0366 mmol, 99%, dr = 66/34) wurde als farbloses zähes Öl erhalten.



Tetrahydrofurane (13R)-E.42 und E.43: Eine Lösung von Epoxid (13R)-E.41 (dr = 3/2, 0.71 g, 1.3 mmol, 1 eq) in Aceton (25 ml, 20 ml/mmol (13R)-E.41) wurde bei Raumtemperatur mit CSA⁷⁹ (0.36 g, 1.5 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 45 min wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt und anschließend mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 \times) sowie mit NaCl -Lösung (1 \times) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat extrahiert (4 \times). Die organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1 und dann 5/1 zu 2/1) wurden die Tetrahydrofurane E.43 (0.28 g, 0.5 mmol, 37%) und (13R)-E.42 (0.39 g, 0.7 mmol, 55%) als farblose Wachse erhalten. E.43: R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [$^1\text{H}, ^1\text{H}$]-COSY und 2D [$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$]-HSQC Experimente:

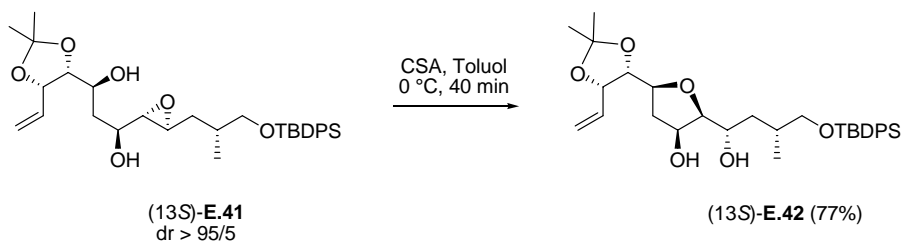
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.98 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu- CH_3), 1.26 (s, 3H, 13''- CH_3), 1.29 (s, 3H, 13''- CH_3), 1.39 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.51 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.52–1.60 (m, 2H, 16- CH_2), 1.78 (ddd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 10.3$, 5.9 Hz, 1H, 12 Re - CH_2), 1.87–1.98 (m, 1H, 17- CH), 2.02 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, 12 Si - CH_2), 3.44 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.59 (dd, $^2J = 9.6$, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, 18- CH_2) überlagert von 3.51–3.60 (m, 1H, 15- CH), 3.87 (dd, $^3J = 8.0$, 4.6 Hz, 1H, 14- CH), 4.03 (dd, $^3J = 6.0$, 6.7 Hz, 1H, 10- CH), 4.16 (ddd, $^3J = 10.3$, 5.2, 6.0 Hz, 1H, 11- CH), 4.35 (dd, $^3J = 4.6$, 5.9 Hz, 1H, 13- CH), 4.51 (dd, $^3J = 8.6$, 6.7 Hz, 1H, 9- CH), 5.25 (d, $^3J(\text{Z}) = 9.9$ Hz, 1H, 7- CH_2), 5.31 (d, $^3J(\text{E}) = 17.1$ Hz, 1H, 7- CH_2), 5.95 (ddd, $^3J(\text{E}) = 17.1$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 9.9$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, 8- CH), 7.34–7.44 (m, 6H, *m*- CH_{ar} , *p*- CH_{ar}), 7.67 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 4H, *o*- CH_{ar}); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [$^1\text{H}, ^1\text{H}$]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 11- $\text{CH}/$ 15- CH , 11- $\text{CH}/$ 12 Si - CH_2 , 12 Re - $\text{CH}_2/$ 13- CH , 13- $\text{CH}/$ 14- CH ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 16.6 (17'- CH_3), 19.5 (*t*-Bu-C), 24.2 (13''- CH_3), 24.8 (13''- CH_3), 25.8 (9''- CH_3), 27.1 (3 \times *t*-Bu- CH_3), 27.8 (9''- CH_3), 32.5 (17- CH), 35.6 (12- CH_2), 37.3 (16- CH_2), 68.7 (15- CH), 69.4 (18- CH_2), 71.9 (13- CH), 77.5 (11- CH), 79.4 (9- CH), 80.9 (10- CH), 84.9 (14- CH), 99.9 (13'-C), 109.5 (9'-C), 119.5 (7- CH_2), 127.7 (4 \times *m*- CH_{ar}), 129.6 (2 \times *p*- CH_{ar}), 134.26 (C_i), 134.31 (C_i), 134.6 (8- CH), 135.79 (2 \times *o*- CH_{ar}), 135.8 (2 \times *o*- CH_{ar}); IR (cm^{-1}): 3070(m) (ν C-H, Alken), 3050(m) (ν C-H, Aryl), 2985(s) 2955(s) 2930(s) 2860(s) (ν C-H, CH_3 , CH_2 und CH überlagert), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(m) 1460(m) 1430(s) (δ_{as} C-H, CH_3 , CH_2), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C-H, CH_3), 1220(s) 1110(s) 1065(s) 1045(s) (ν C-O, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$: C, 70.7; H, 8.5; gefunden: C, 70.6; H, 8.4; [α] $_{\text{D}}^{20} +18.1$ (c 1.12, CHCl_3); $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$; M = 594.85 g/mol. (13R)-E.42: R_f 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [$^1\text{H}, ^1\text{H}$]-COSY und 2D [$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$]-HSQC Experimente: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.95 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu- CH_3), 1.38 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.44 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 8.3$, 6.2 Hz, 1H, 16- CH_2), 1.51 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.72 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 7.0$, 5.1 Hz, 1H, 16- CH_2), 1.79 (br s, 1H, 13-OH), 1.88–2.00 (m, 3H, 12- CH_2 , 17- CH), 3.11 (br s, 1H, 15-OH), 3.50 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.54 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.70 (dd, $^3J = 3.1$, 3.9 Hz, 1H, 14- CH), 3.86–3.92 (sym. m, 1H, 15- CH), 4.11 (dd, $^3J = 6.9$, 5.1 Hz, 1H, 10- CH), 4.13–4.19 (m, 1H, 11- CH), 4.38–4.44 (m, 1H, 13- CH), 4.56 (dd, $^3J = 8.5$, 6.9 Hz, 1H, 9- CH), 5.28 (d, $^3J(\text{Z}) = 10.1$ Hz, 1H, 7- CH_2), 5.32 (d, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, 1H, 7- CH_2), 6.00 (ddd, $^3J(\text{E}) = 17.2$ Hz, $^3J(\text{Z}) = 10.1$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, 8- CH), 7.35–7.46 (m, 6H, *m*- CH_{ar} , *p*- CH_{ar}), 7.62–7.69 (m, 4H, *o*- CH_{ar}); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [$^1\text{H}, ^1\text{H}$]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 11- $\text{CH}/$ 14- CH ,



11- $\text{CH}/$ 14- CH ,

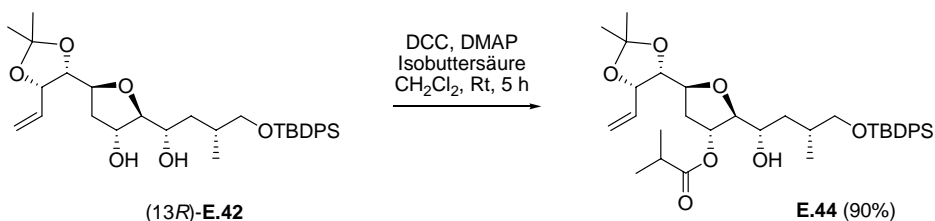
⁷⁹ CSA/ CH_2Cl_2 ; Fukuyama, T.; Wang, C.-L. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 260–262. CSA/Toluol: Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831–4832. CSA/Aceton: Xiong, Z.; Busch, R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1512–1514. Selektive Acetalisierung: Tanimoto, N.; Gerritz, S. W.; Sawabe, A.; Noda, T.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 673–675.

13-CH/ 15-OH, 15-CH/ 15-OH; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 17.7 (17'-CH₃), 19.4 (*t*-Bu-C), 25.2 (9''-CH₃), 27.0 (3×*t*-Bu-CH₃), 27.4 (9''-CH₃), 32.6 (17-CH), 37.1 (16-CH₂), 38.7 (12-CH₂), 68.9 (18-CH₂), 70.1 (15-CH), 72.4 (13-CH), 76.6 (11-CH), 79.5 (9-CH), 80.3 (10-CH), 90.3 (14-CH), 109.3 (9'-C), 119.6 (7-CH₂), 127.8 (4×*m*-CH_{ar}), 129.8 (2×*p*-CH_{ar}), 133.67 (C_i), 133.72 (C_i), 134.9 (8-CH), 135.7 (2×*o*-CH), 135.8 (2×*o*-CH); IR (cm^{-1}): 3445(br m) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3070(m) (ν C-H, Alken), 3050(m) 3030(m) (ν C-H, Aryl), 2985(s) 2960(s) 2930(s) 2900(s) 2855(s) (ν C-H, CH₃, CH₂ und CH überlagert), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(m) 1460(m) 1430(s) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1380(s) 1370(s) (δ_{s} C-H, CH₃), 1260(br s) (δ O-H, ν Si-O-C), 1215(s) 1165(s) 1110(s) (ν C-O, Ether und Silylether überlagert), 1055(br s) (ν C-O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für C₃₂H₄₆O₆Si: C, 69.3; H, 8.4; gefunden: C, 69.5; H, 8.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12.1$ (*c* 0.805, CHCl₃); C₃₂H₄₆O₆Si, M = 554.79 g/mol.



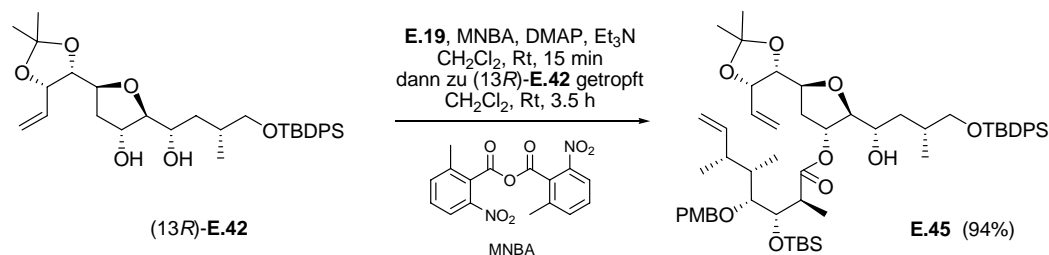
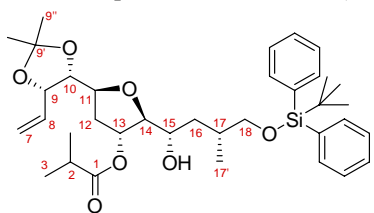
Tetrahydrofuran (13S)-E.42: Eine Lösung von Epoxid (13S)-E.41 (0.12 g, 0.22 mmol, 1 eq) in Toluol (4 ml, 15 ml/mmol (13S)-E.41) wurde bei 0 °C mit CSA⁷⁸ (0.06 g, 0.26 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 40 min bei 0 °C erfolgte der Abbruch der Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/ Ethylacetat 5/1 zu 2/1) wurde das Tetrahydrofuran (13S)-E.42 (0.09 g, 0.17 mmol, 77%) als farbloses Wachs erhalten. R_f 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HSQC Experimente: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,

δ): 0.98 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃), 1.39 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.51 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.58 (ddd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 8.7$, 5.8 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.76–1.83 (m, 2H, 12*Re*-CH₂, 16-CH₂), 1.94–2.03 (m, 1H, 17-CH), 2.30 (ddd, $^2J = 14.3$ Hz, 9.2, 5.3 Hz, 1H, 12*Si*-CH₂), 3.09 (br s, 1H, 15-OH), 3.47 (dd, $^3J = 6.3$, 3.2 Hz, 1H, 14-CH), 3.53 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, 18-CH₂), 3.57 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, 18-CH₂), 4.01–4.07 (m, 2H, 11-CH, 13-OH), 4.07–4.15 (m, 1H, 15-CH), 4.22 (dd, $^3J = 7.2$, 4.7 Hz, 1H, 10-CH), 4.31–4.38 (m, 1H, 13-CH), 4.60 (dd, $^3J = 8.4$, 7.2 Hz, 1H, 9-CH), 5.25 (dd, $^2J = 0.9$ Hz, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, 1H, 7-CH₂), 5.31 (dd, $^2J = 0.9$ Hz, $^3J(E) = 17.2$ Hz, 1H, 7-CH₂), 5.98 (ddd, $^3J(E) = 17.2$ Hz, $^3J(Z) = 10.1$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, 8-CH), 7.34–7.46 (m, 6H, *m*-CH_{ar}, *p*-CH_{ar}), 7.62–7.71 (m, 4H, *o*-CH_{ar}); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [¹H,¹H]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 11-CH/ 14-CH, 13-CH/ 14-CH, 10-CH/ 12*Re*-CH₂; ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 17.9 (17'-CH₃), 19.4 (*t*-Bu-C), 25.2 (9''-CH₃), 27.0 (3×*t*-Bu-CH₃), 27.2 (9''-CH₃), 32.6 (17-CH), 38.1 (16-CH₂), 38.4 (12-CH₂), 68.90 (18-CH₂), 68.93 (15-CH), 72.0 (13-CH), 76.5 (11-CH), 79.5 (9-CH), 80.9 (10-CH), 86.1 (14-CH), 109.3 (9'-C), 119.5 (7-CH₂), 127.8 (4×*m*-CH_{ar}), 129.8 (2×*p*-CH_{ar}), 133.68 (C_i), 133.74 (C_i), 135.0 (8-CH), 135.7 (2×*o*-CH_{ar}), 135.8 (2×*o*-CH_{ar}); IR (cm^{-1}): 3440(br m) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3070(w) (ν C-H, Alken), 3050(w) 3010(w) (ν C-H, Aryl), 2985(m) 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2860(s) (ν C-H, CH₃, CH₂ und CH überlagert), 1645(w) (ν C=C, Alken), 1590 (ν C=C, Aryl), 1470(m) 1460(m) 1430(s) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1380(m) 1370(m) (δ_{s} C-H, CH₃), 1260(br m) (δ O-H, ν Si-O-C), 1215(s) 1165(m) 1110(s) (ν C-O, Ether und Silylether überlagert), 1050(br s) (ν C-O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für C₃₂H₄₆O₆Si: C, 69.3; H, 8.4; gefunden: C, 69.2; H, 8.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34.6$ (*c* 1.38, CHCl₃); C₃₂H₄₆O₆Si; M = 554.79 g/mol.



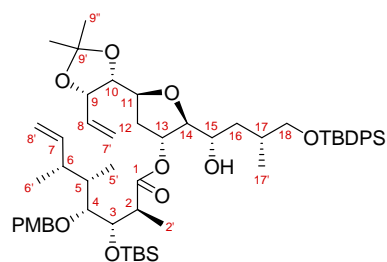
Ester E.44: Zu einer Lösung von DCC (0.007 g, 0.032 mmol, 1.5 eq) in CH₂Cl₂ (2 ml, 100 ml/mmol (13R)-E.42) wurden bei Raumtemperatur nacheinander die Testsäure Isobuttersäure (0.003 ml, 0.032 mmol, 1.5 eq), DMAP²⁵ (0.004 g, 0.032 mmol, 1.5 eq) und Tetrahydrofuran (13R)-E.42 (0.012 g, 0.022 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (2 ml, 100 ml/mmol (13R)-E.42) ge-

ben. Nach vollständigem Umsatz (5 h) wurde die Reaktionsmischung über Celite® filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1). Der Ester **E.44** (0.0122 g, 0.020 mmol, 90%) wurde als farbloses zähes Öl erhalten. R_f 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [$^1\text{H},^1\text{H}$]-COSY, 2D [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HSQC und 2D [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC Experimente: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ , enthält Reste der Isobuttersäure): 1.00 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu- CH_3), 1.13 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.14 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.38 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.37–1.45 (m, 1H, 16- CH_2), 1.51 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.60 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.7$, 3.8 Hz, 1H, 16- CH_2), 1.89–1.98 (m, 2H, 12Si- CH_2 , 17- CH), 2.08 (ddd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 10.3$, 6.0 Hz, 1H, 12Re- CH_2), 2.46–2.56 (sym. m, 1H, 2- CH), 2.74–2.83 (sym. m, 0.09H Säure-Rest, Isobuttersäure 2- CH), 3.09 (br s, 1H, 15-OH), 3.49 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.55 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.83–3.91 (m, 2H, 14- CH , 15- CH), 4.10 (ddd, $^3J = 10.3$, 5.5, 4.5 Hz, 1H, 11- CH), 4.15 (dd, $^3J = 7.0$, 4.5 Hz, 1H, 10- CH), 4.57 (dd, $^3J = 8.7$, 7.0 Hz, 1H, 9- CH), 5.25–5.31 (m, 2H, 7- CH_2 , 13- CH), 5.33 (d, $^3J(E) = 17.3$ Hz, 1H, 7- CH_2), 6.01 (ddd, $^3J(E) = 17.3$ Hz, $^3J(Z) = 10.2$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, 8- CH), 7.34–7.45 (m, 6H, *m*- CH_{ar} , *p*- CH_{ar}), 7.65 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 4H, *o*- CH_{ar}); Die Konstitution und die relative Konfiguration wurden durch 2D [$^1\text{H},^1\text{H}$]-COSY, 2D [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC und 2D [$^1\text{H},^1\text{H}$]-NOESY Experimente bestimmt. Signifikanter COSY-Kreuzpeak: 15-OH/ 15-CH; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 13-CH/ 1-C, 15-OH/ 15-CH, 15-OH/ 16- CH_2 ; Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 15-OH/ 15-CH, 13-CH/ 15-CH, 10-CH/ 12Re- CH_2 , 11-CH/ 12Si- CH_2 , 11-CH/ 14-CH, 14-CH/ 12Si- CH_2 , 13-CH/ 12Re- CH_2 ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 18.0 (17'- CH_3), 18.9 (3- CH_3), 19.0 (3- CH_3), 19.4 (*t*-Bu-C), 25.1 (9''- CH_3), 27.0 (3*t*-Bu- CH_3), 27.3 (9''- CH_3), 32.9 (17- CH), 34.1 (2- CH), 36.3 (16- CH_2), 36.5 (12- CH_2), 68.5 (18- CH_2), 70.3 (15- CH), 74.7 (13- CH), 76.8 (11- CH), 79.5 (9- CH), 79.8 (10- CH), 88.7 (14- CH), 109.3 (9'- CH), 119.7 (7- CH_2), 127.8 (4*m*- CH_{ar}), 129.7 (2*p*- CH_{ar}), 133.93 (C_i), 133.94 (C_i), 134.9 (8- CH), 135.7 (2*o*- CH_{ar}), 135.8 (2*o*- CH_{ar}), 176.5 (1-C); IR (cm^{-1}): 3470(br w) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3070(w) (ν C-H, Alken), 3050(w) (ν C-H, Aryl), 2960(s) 2930(s) 2875(s) 2855(s) (ν C-H, CH_3 , CH_2 und CH überlagert), 1735(s) (ν C=O, Ester), 1660(w) (ν C=C, Alken), 1590(w) (ν C=C, Aryl), 1470(m) 1465(s) 1430(m) (δ_{as} C-H, CH_3 , CH_2), 1380(m) 1370(m) (δ_{s} C-H, CH_3), 1260(br m) (δ O-H, ν Si-O-C), 1215(s) 1155(s) 1110(s) (ν C-O, Ester, Ether und Silylether überlagert), 1070(br s) (ν C-O, Alkohol); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si}$: C, 69.2; H, 8.4; gefunden: C, 69.3; H, 8.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.4$ (*c* 1.49, CHCl_3); $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si}$; M = 624.88 g/mol.

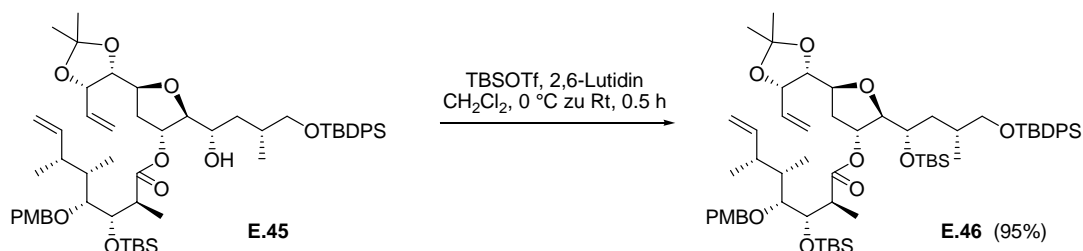


Ester E.45: Zu einer Lösung von Säure **E.19** (0.24 g, 0.5 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (9 ml, 17 ml/mmol **E.19**) wurden bei Raumtemperatur nacheinander 2-Methyl-6-nitrobenzoylanhydrid (MNBA)⁷⁹ (0.28 g, 0.8 mmol, 1.5 eq), DMAP (0.01 g, 0.1 mmol, 0.2 eq) und Et_3N (0.23 ml, 1.6 mmol, 3 eq) gegeben. Nach vollständigem Umsatz (etwa 15 min bei Raumtemperatur) wurde die Lösung des gebildeten gemischten Anhydrids bei Raumtemperatur tropfenweise zu Diol (13*R*)-**E.42** (0.34 g, 0.6 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (1 ml, 21 ml/mmol **E.19**) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) wurde der Ester **E.45** (0.49 g, 0.5 mmol, 94%) als farbloses Wachs erhalten. R_f 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [$^1\text{H},^1\text{H}$]-COSY, 2D [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HSQC und 2D [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC Experimente: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.004 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.08 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.90 (s, 9H, TBS-*t*-Bu), 0.94 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 5'- CH_3), 0.98 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.00 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 1.05 (s, 9H, TBDPS-*t*-Bu), 1.19 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.37 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.42 (ddd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 9.5$, 5.5 Hz, 1H, 16- CH_2), 1.50 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.52–1.60 (m, 1H, 16- CH_2), 1.70 (dq, $^3J = 6.9$, 6.9, 4.0 Hz, 1H, 5- CH), 1.89 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, 12- CH_2), 1.90–1.98 (sym. m, 1H, 17- CH), 2.07 (ddd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 10.7$, 6.1 Hz, 1H, 12- CH_2), 2.26 (ddq, $^3J = 7.8$, 6.9, 6.9 Hz, 1H,

⁷⁹ Shiina, I.; Ibuka, R.; Kubota, M. *Chem. Lett.* **2002**, 286–287.

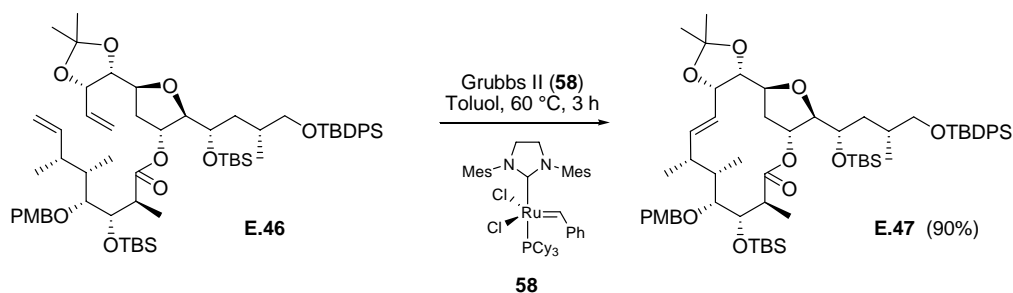


6-CH), 2.73 (qd, $^3J = 7.3, 4.3$ Hz, 1H, 2-CH), 3.14 (s, 1H, 15-OH), 3.39 (dd, $^3J = 4.8, 4.0$ Hz, 1H, 4-CH), 3.49 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, 18-CH₂), 3.57 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, 18-CH₂), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.81–3.84 (m, 1H, 14-CH), 3.82–3.88 (m, 1H, 15-CH), 4.07 (ddd, $^3J = 10.7, 5.6, 4.3$ Hz, 1H, 11-CH), 4.12 (dd, $^3J = 6.9, 4.3$ Hz, 1H, 10-CH), 4.25 (dd, $^3J = 4.8, 4.3$ Hz, 1H, 3-CH), 4.46 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, PMB-CH₂), 4.56 (dd, $^3J = 8.8, 6.9$ Hz, 1H, 9-CH), 4.62 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, PMB-CH₂), 4.94 (dd, $^3J(E) = 17.2$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, 8'-CH₂), 4.98 (dd, $^3J(Z) = 10.3$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, 8'-CH₂), 5.22–5.28 (m, 2H, 13-CH, 7'-CH₂), 5.31 (d, $^3J(E) = 17.2$ Hz, 1H, 7'-CH₂), 5.70 (ddd, $^3J(E) = 17.2$ Hz, $^3J(Z) = 10.3$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, 7-CH), 5.99 (ddd, $^3J(E) = 17.2$ Hz, $^3J(Z) = 9.9$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, 8-CH), 6.86 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, *o*-PMB-CH_{ar}), 7.24 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, *m*-PMB-CH_{ar}), 7.33–7.45 (m, 6H, *m,p*-TBDPS-CH_{ar}), 7.62–7.69 (m, 4H, *o*-TBDPS-CH_{ar}); Die Konstitution wurde durch 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente bestimmt. Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 13-CH/ 1-C, 15-OH/ 15-CH, 15-OH/ 16-CH; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): -3.98 (TBS-CH₃), -3.97 (TBS-CH₃), 11.4 (5'-CH₃), 12.2 (2'-CH₃), 17.2 (6'-CH₃), 18.1 (17'-CH₃), 18.4 (TBS-C), 19.5 (TBDPS-C), 25.0 (9''-CH₃), 26.2 (3×TBS-*t*-Bu-CH₃), 27.1 (3×TBDPS-*t*-Bu-CH₃), 27.2 (9''-CH₃), 32.8 (17-CH), 36.25/36.32 (12-CH₂, 16-CH₂), 39.2 (5-CH), 41.1 (6-CH), 41.8 (2-CH), 55.4 (PMB-OCH₃), 68.4 (18-CH₂), 70.5 (15-CH), 73.5 (3-CH), 73.6 (PMB-CH₂), 75.1 (13-CH), 76.8 (11-CH), 79.5 (9-CH), 79.7 (10-CH), 83.2 (4-CH), 89.0 (14-CH), 109.2 (9'-C), 113.8 (2×*o*-PMB-CH_{ar}), 114.1 (8'-CH₂), 119.8 (7'-CH₂), 127.7 (2×*m*-TBDPS-CH_{ar}), 127.8 (2×*m*-TBDPS-CH_{ar}), 129.0 (2×*m*-PMB-CH_{ar}), 129.7 (2×*p*-TBDPS-CH_{ar}), 131.4 (PMB-C_i), 133.95 (TBDPS-C_i), 133.96 (TBDPS-C_i), 134.9 (8-CH), 135.7 (2×*o*-TBDPS-CH_{ar}), 135.8 (2×*o*-TBDPS-CH_{ar}), 144.3 (7-CH), 159.1 (*p*-PMB-C_{ar}), 175.0 (1-C); IR (cm⁻¹): 3477(br s) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3070(s) (ν C-H, Alken), 3050(s) (ν C-H, Aryl), 2995–2850(br s) (ν C-H, CH₃, CH₂ und CH überlagert), 1735(s) (ν C=O, Ester), 1640(m) (ν C=C, Alken), 1615(s) 1590(m) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1470(m) 1465(s) 1430(m) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1370(s) 1360(s) (δ_s C-H, CH₃); Elementaranalyse berechnet für C₅₇H₈₆O₁₀Si₂: C, 69.3; H, 8.8; gefunden: C, 69.5; H, 8.9; [α]_D²⁰ +4.6 (c 0.886, CHCl₃); C₅₇H₈₆O₁₀Si₂; M = 987.46 g/mol.

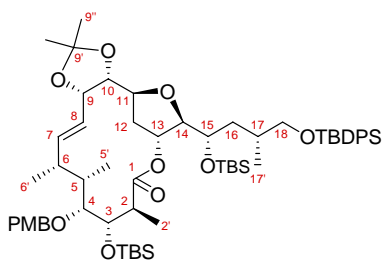


Silyl ether E.46: Eine Lösung von Ester **E.45** (0.43 g, 0.43 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (12 ml, 28 ml/mmol **E.45**) wurde bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (0.5 ml, 3.9 mmol, 9 eq) und TBSOTf^{45,46} (0.6 ml, 2.6 mmol, 6 eq) versetzt. Nach etwa 0.5 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde der Silyl ether **E.46** (0.46 g, 0.41 mmol, 95%) als farbloses Wachs erhalten. R_f 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): -0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.068 (s, 3H), 0.071 (s, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.92 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.10 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H) überlagert von 1.33–1.42 (m, 1H), 1.54 (s, 3H) überlagert von 1.49–1.58 (m, 1H), 1.63–1.77 (m, 3H), 1.81 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H), 2.26 (ddq, $^3J = 7.5, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.68 (qd, $^3J = 7.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.32–3.38 (m, 2H), 3.53 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (dd, $^3J = 2.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.95 (ddd, $^3J = 10.5, 8.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.95–4.01 (m, 1H), 4.12 (dd, $^3J = 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $^3J = 4.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $^3J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H), 4.95 (d, $^3J(E) = 17.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $^3J(Z) = 10.4$ Hz, 1H), 5.15 (d, $^3J(Z) = 10.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $^3J(E) = 17.1$ Hz, 1H), 5.27–5.32 (m, 1H), 5.71 (ddd, $^3J(E) = 17.4$ Hz, $^3J(Z) = 10.4$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 5.79 (ddd, $^3J(E) = 17.1$ Hz, $^3J(Z) = 10.0$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33–7.43 (m, 6H), 7.61–7.67 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): -4.4 (CH₃), -4.0 (2×CH₃), -3.8 (CH₃), 11.4 (CH₃), 12.6 (CH₃), 16.8 (CH₃), 17.3 (CH₃), 18.2 (C), 18.4 (C), 19.5 (C), 25.6 (CH₃), 26.1 (3×CH₃), 26.3 (3×CH₃), 27.0 (3×CH₃), 28.3 (CH₃), 32.5 (CH), 35.9 (CH₂), 38.3 (CH₂), 39.1 (CH), 40.8 (CH), 41.6 (CH), 55.4 (CH₃), 69.0 (CH₂), 70.2 (CH), 73.3 (CH), 73.4 (CH₂), 74.3 (CH), 77.1 (CH), 79.0 (CH), 81.2 (CH), 83.2 (CH), 86.7 (CH), 109.7 (C), 113.8 (2×CH), 114.0 (CH₂), 119.2 (CH₂), 127.7 (4×CH), 129.0 (2×CH), 129.7 (2×CH), 131.3 (C), 134.0 (2×C), 134.5 (CH), 135.8 (4×CH), 144.2 (CH), 159.1 (C), 175.0 (C); IR (cm⁻¹): 3070(m) (ν C-H, Alken), 3050(m) (ν C-H, Aryl), 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2860(s) (ν C-H, CH₃, CH₂ und CH überlagert), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1640(w) (ν C=C, Alken), 1615(m) 1590(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1465(s) 1430(s) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1380(s) 1370(s) 1360(s) (δ_s C-H, CH₃),

1300(m) 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1005–1170(br s) (ν C–O, Ester, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $C_{63}H_{100}O_{10}Si_3$: C, 68.7; H, 9.2; gefunden: C, 68.9; H, 9.2; $[\alpha]_D^{20}$ –15.9 (c 1.77, $CHCl_3$); $C_{63}H_{100}O_{10}Si_3$, $M = 1101.72$ g/mol.



Ringschlussmetathese.⁸¹ Macrolacton E.47: Durch eine Lösung von Dien E.46 (0.45 g, 0.41 mmol, 1 eq) in Toluol (204 ml, 500 ml/mmol E.46, $2 \cdot 10^{-3}$ M) wurde für 0.5 h ein Ar-Gasstrom geleitet. Danach wurde Grubbs II Katalysator 58⁸² (0.035 g, 0.04 mmol, 0.1 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 60 °C und konstantem Ar-Gasstrom gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde das Macrolacton E.47 (0.40 g, 0.37 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten, der je nach Grad der Verunreinigung leicht bräunlich gefärbt war. Umkristallisation durch Gasdiffusion von Isohexan in eine Lösung von E.47 in Ethylacetat lieferte einen Einkristall, der allerdings ungeeignet für eine Röntgenkristallstrukturanalyse war. R_f 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); Smp 63.5 °C; Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D $[^1H, ^1H]$ -COSY, 2D $[^1H, ^{13}C]$ -HSQC und 2D $[^1H, ^{13}C]$ -HMBC Experimente: 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, δ): 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.10 (s, 6H, TBS- CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.90 (s, 9H, TBS- t -Bu), 0.94 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, 5'- CH_3), 0.95 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 0.96 (s, 9H, TBS- t -Bu), 1.03 (s, 9H, TBDPS- t -Bu), 1.06 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.18 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.24–1.34 (m, 1H, 16- CH_2), 1.38 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.51 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.63 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, 12- CH_2) überlagert von 1.59–1.77 (m, 2H, 17- CH , 16- CH_2), 1.93–2.02 (m, 1H, 5- CH), 2.07 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, 12- CH_2), 2.19–2.28 (m, 1H, 6- CH), 2.72 (qd, $^3J = 7.5$, 2.7 Hz, 1H, 2- CH), 3.38–3.43 (m, 3H, 4- CH , 18- CH_2), 3.75 (dd, $^3J = 8.6$, 2.7 Hz, 1H, 3- CH), 3.80 (s, 3H, PMB- OCH_3),

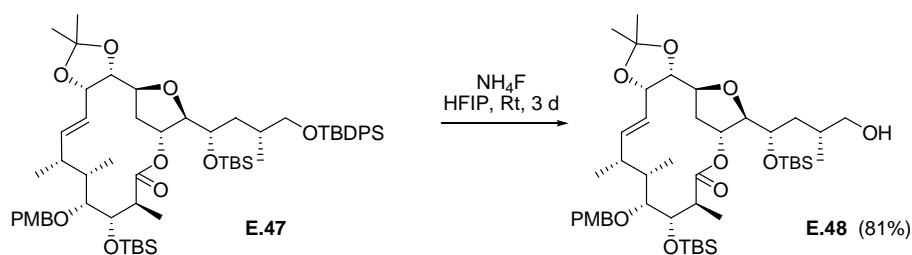


3.95–4.05 (m, 2H, 11- CH , 15- CH), 4.10–4.13 (sym. m, 1H, 14- CH), 4.16 (dd, $^3J = 9.2$, 5.8 Hz, 1H, 10- CH), 4.35 (dd, $^3J = 9.2$, 5.8 Hz, 1H, 9- CH), 4.38 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 4.70 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 5.35–5.40 (sym. m, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, 13- CH), 5.53 (dd, $^3J(E) = 16.1$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, 8- CH), 5.89 (dd, $^3J(E) = 16.1$ Hz,⁸³ $^3J = 7.7$ Hz, 1H, 7- CH), 6.87 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, o -PMB- CH_{ar}), 7.31–7.46 (m, 8H, m -PMB- CH_{ar} , m,p -TBDPS- CH_{ar}), 7.63 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 4H, o -TBDPS- CH_{ar}); Die Konstitution wurde durch 2D $[^1H, ^1H]$ -COSY und 2D $[^1H, ^{13}C]$ -HMBC Experimente bestimmt. Signifikanter COSY-Kreuzpeak: 7- CH / 8- CH ; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 13- CH / 1C, 6- CH / 8- CH , 7- CH / 9- CH , 8- CH / 6- CH , 9- CH / 7- CH ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz, δ): –4.7 (TBS- CH_3), –4.6 (TBS- CH_3), –4.1 (TBS- CH_3), –3.8 (TBS- CH_3), 11.8 (5'- CH_3), 15.3 (2'- CH_3), 16.6 (17'- CH_3), 18.2 (TBS-C), 18.2 (TBS-C), 19.4 (TBDPS-C), 20.9 (6'- CH_3), 25.8 (9''- CH_3), 26.0 (3 \times TBS- t -Bu- CH_3), 26.1 (3 \times TBS- t -Bu- CH_3), 27.0 (3 \times TBDPS- t -Bu- CH_3), 28.5 (9''- CH_3), 32.9 (17- CH), 36.7 (12- CH_2), 37.5 (6- CH), 39.0 (16- CH_2), 40.1 (5- CH), 46.2 (2- CH), 55.4 (PMB- OCH_3), 69.3 (18- CH_2), 70.6 (15- CH), 72.6 (PMB- CH_2), 75.3 (3- CH), 75.9 (13- CH), 76.4 (11- CH), 79.2 (9- CH), 80.4 (10- CH), 81.5 (4- CH), 85.6 (14- CH), 109.6 (9'-C), 113.8 (2 \times o -PMB- CH_{ar}), 126.5 (8- CH), 127.8 (4 \times m -TBDPS- CH_{ar}), 129.7 (2 \times m -PMB- CH_{ar} , 2 \times p -TBDPS- CH_{ar}), 131.0 (PMB- C_i), 133.9 (2 \times TBDPS- C_i), 135.7 (2 \times o -TBDPS- CH_{ar}), 135.7 (2 \times o -TBDPS- CH_{ar}), 140.6 (7- CH), 159.2 (p -PMB- C_{ar}), 174.8 (1-C); IR (cm^{-1}): 3070(w) (ν C–H, Alken), 3045(w) (ν C–H, Aryl), 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2855(s) (ν C–H, CH_3 , CH_2 und CH überlagert), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1615(m) 1590(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1465(s) 1430(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1380(m) 1370(m) 1360(m) (δ_s C–H, CH_3), 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1110(s) 1080(s) 1060(s) (ν C–O, Ester, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $C_{61}H_{96}O_{10}Si_3$: C, 68.2; H, 9.0; gefunden: C, 68.2; H, 8.9; $[\alpha]_D^{20}$ +2.4 (c 1.18, $CHCl_3$); $C_{61}H_{96}O_{10}Si_3$; $M = 1073.67$ g/mol.

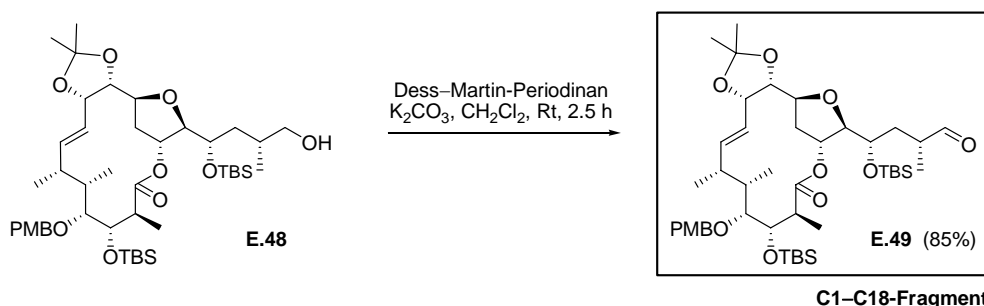
⁸¹ R. H. Grubbs (Ed.), *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH, New York 2003.

⁸² Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* 1999, 1, 953–956.

⁸³ siehe (–)-Lytophilippin A: $^3J(E) = 15.2$ Hz. (Řezanka, T.; Hanuš, L. O.; Dembitsky, V. M. *Tetrahedron* 2004, 60, 12191–12199.)



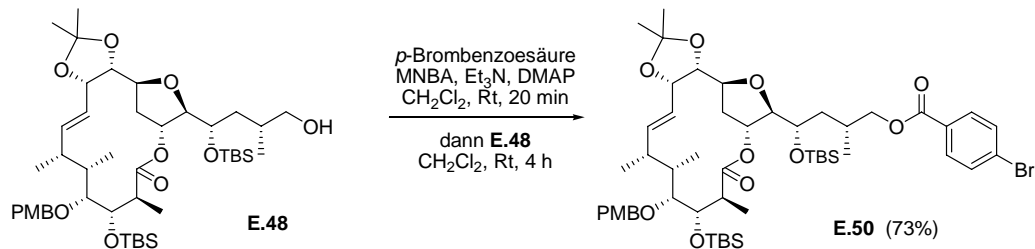
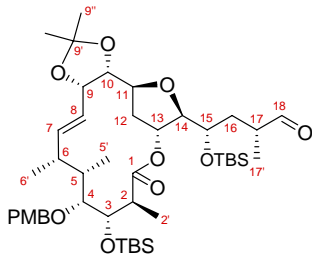
Chemoselektive Silylgruppenabspaltung.⁷³ Alkohol E.48: Zu einer Lösung von Macrolacton **E.47** (0.38 g, 0.35 mmol, 1 eq) in HFIP (18 ml, 50 ml/mmol **E.47**) wurde bei Raumtemperatur NH_4F^{83} (1.31 g, 35.39 mmol, 100 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz (3 d) bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung. Die wässrige Phase wurde dann mit CH_2Cl_2 extrahiert (5 \times), die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) wurde der Alkohol **E.48** (0.24 g, 0.29 mmol, 81%) als farbloser Feststoff erhalten. Umkristallisation durch Gasdiffusion von Isohexan in eine Lösung von **E.48** in Ethylacetat lieferte einen Einkristall, der allerdings ungeeignet für eine Röntgenkristallstrukturanalyse war. R_f 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 73.9 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.94 (s, 9H) überlagert von 0.93–0.97 (m, 6H), 1.04 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 1.21 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 3H), 1.23–1.35 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.52–1.69 (m, 4H), 1.88–2.00 (m, 1H), 2.04 (dd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H), 2.16–2.29 (m, 1H), 2.73 (qd, $^3J = 7.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.34–3.48 (m, 3H), 3.76 (dd, $^3J = 8.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.92–4.02 (m, 2H), 4.04–4.09 (sym. m, 1H), 4.13 (dd, $^3J = 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $^3J = 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1H), 4.66 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1H), 5.33–5.40 (sym. m, $^3J = 4.0$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $^3J(E) = 16.1$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $^3J(E) = 16.1$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): –4.7 (CH₃), –4.5 (CH₃), –4.1 (CH₃), –3.8 (CH₃), 11.9 (CH₃), 15.4 (CH₃), 17.0 (CH₃), 18.1 (C), 18.2 (C), 20.7 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.00 (3 \times CH₃), 26.04 (3 \times CH₃), 28.5 (CH₃), 32.8 (CH), 36.7 (CH₂), 37.6 (CH), 39.0 (CH₂), 40.0 (CH), 46.1 (CH), 55.4 (CH₃), 68.5 (CH₂), 70.7 (CH), 72.5 (CH₂), 75.2 (CH), 75.8 (CH), 76.5 (CH), 79.1 (CH), 80.3 (CH), 81.3 (CH), 85.8 (CH), 109.6 (C), 113.8 (2 \times CH), 126.3 (CH), 129.8 (2 \times CH), 130.9 (C), 140.5 (CH), 159.2 (C), 174.9 (C); IR (cm^{-1}): 3445(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3055(m) (ν C–H, Aryl), 2955(s) 2930(s) 2895(s) 2860(s) (ν C–H, CH₃, CH₂ und CH überlagert), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1640(m) (ν C=C, Alken), 1615(s) 1585(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1460(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(s) 1370(s) 1360(m) (δ_{s} C–H, CH₃), 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1105(s) 1080(s) 1060(s) (ν C–O, Ester, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{78}\text{O}_{10}\text{Si}_2$: C, 64.7; H, 9.4; gefunden: C, 64.5; H, 9.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60.4$ (c 1.2, CHCl_3); $\text{C}_{45}\text{H}_{78}\text{O}_{10}\text{Si}_2$; M = 835.27 g/mol.



Aldehyd E.49: Eine Lösung von Alkohol **E.48** (0.05 g, 0.06 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml, 80 ml/mmol **E.48**) wurde bei Raumtemperatur mit K_2CO_3 (0.04 g, 0.30 mmol, 5 eq) und Dess–Martin-Periodinan⁴⁰ (0.08 g, 0.18 mmol, 3 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann durch die Zugabe von wässriger Na_2SO_3 -Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 \times). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) wurde der Aldehyd **E.49** (0.042 g, 0.05 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten. Umkristallisation durch Gasdiffusion von Isohexan in eine Lösung von **E.49** in Ethylacetat lieferte einen Einkristall, der allerdings ungeeignet für eine Röntgenkristallstrukturanalyse war. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 51.9 °C; Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D $[\text{H}, \text{H}]$ -COSY, 2D $[\text{H}, \text{C}]$ -HSQC und 2D $[\text{H}, \text{C}]$ -HMBC Experimente: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.10 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.11 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.13 (s,

⁸³ Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180.

3H, TBS-CH₃), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*-Bu), 0.94 (s, 9H, TBS-*t*-Bu) überlagert von 0.93–0.98 (m, 3H, 5'-CH₃), 1.04 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.13 (d, ³J = 7.3 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.22 (d, ³J = 7.4 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.37 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.41–1.48 (m, 1H, 16-CH₂), 1.50 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.57 (ddd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 12.4, 4.2 Hz, 1H, 12Si-CH₂), 1.97 (ddd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 7.5, 7.0 Hz, 1H, 16-CH₂) überlagert von 1.89–1.97 (m, 1H, 5-CH), 2.02–2.10 (sym. m, ²J = 12.4 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1H, 12Re-CH₂), 2.18–2.28 (m, 1H, 6-CH), 2.42 (ddqd, ³J = 7.3, 7.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 17-CH), 2.74 (qd, ³J = 7.4, 3.1 Hz, 1H, 2-CH), 3.35–3.42 (sym. m, ³J = 8.4 Hz, 1H, 4-CH), 3.77 (dd, ³J = 8.4, 3.1 Hz, 1H, 3-CH), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.94 (ddd, ³J = 7.5, 5.3, 2.9 Hz, 1H, 15-CH), 3.94–4.03 (m, 2H, 11-CH, 14-CH), 4.13 (dd, ³J = 9.3, 5.8 Hz, 1H, 10-CH), 4.34 (dd, ³J = 8.9, 5.8 Hz, 1H, 9-CH), 4.37 (d, ²J = 10.3 Hz, 1H, PMB-CH₂), 4.66 (d, ²J = 10.3 Hz, 1H, PMB-CH₂), 5.33–5.38 (sym. m, ³J = 4.2 Hz, 1H, 13-CH), 5.50 (dd, ³J(E) = 16.1 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1H, 8-CH), 5.83 (dd, ³J(E) = 16.1 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1H, 7-CH), 6.86 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, *o*-PMB-CH_{ar}), 7.34 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, *m*-PMB-CH_{ar}), 9.58 (d, ³J = 1.1 Hz, 1H, 18-CH); Die Konstitution und die relative Konfiguration wurden durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HMBC und 2D [¹H,¹H]-NOESY Experimente bestimmt. Signifikanter COSY-Kreuzpeak: 7-CH/ 8-CH; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 13-CH/ 1-C, 6-CH/ 8-CH, 7-CH/ 9-CH, 8-CH/ 6-CH, 9-CH/ 7-CH, 17-CH/ 18-CH, 18-CH/ 17-CH; Signifikante NOESY-Kreuzpeaks: 4-CH/ 12Re-CH₂, 4-CH/ PMB-CH₂, 6-CH/ PMB-CH₂, 7-CH/ 9-CH, 8-CH/ 11-CH, 14-CH/ 17-CH; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -4.7 (TBS-CH₃), -4.4 (TBS-CH₃), -4.1 (TBS-CH₃), -3.7 (TBS-CH₃), 11.9 (5'-CH₃), 14.3 (17'-CH₃), 15.4 (2'-CH₃), 18.1 (TBS-C), 18.2 (TBS-C), 20.7 (6'-CH₃), 25.8 (9''-CH₃), 26.0 (2×TBS-*t*-Bu-CH₃), 28.5 (9''-CH₃), 35.6 (16-CH₂), 36.6 (12-CH₂), 37.6 (6-CH), 40.0 (5-CH), 42.9 (17-CH), 46.2 (2-CH), 55.4 (PMB-OCH₃), 70.5 (15-CH), 72.5 (PMB-CH₂), 75.1 (3-CH), 75.7 (13-CH), 76.6 (11-CH), 79.2 (9-CH), 80.1 (10-CH), 81.3 (4-CH), 85.8 (14-CH), 109.6 (9'-C), 113.8 (2×*o*-PMB-CH_{ar}), 126.2 (8-CH), 129.8 (2×*m*-PMB-CH_{ar}), 130.9 (PMB-C_i), 140.6 (7-CH), 159.2 (*p*-PMB-C_{ar}), 174.9 (1-C), 203.6 (18-CH); IR (cm⁻¹): 2955(s) 2930(s) 2855(s) (ν C-H, CH₃, CH₂, CH), 2710(w) (ν C-H, Aldehyd), 1730(s) (ν C=O, Ester, Aldehyd), 1655(w) (ν C=C, Alken), 1615(m) 1585(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1470(s) 1465(s) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1380(s) 1370(s) 1360(m) (δ_s C-H, CH₃), 1250(s) (ν C-O, Arylalkylether), 1190(s) 1175(s) 1080(br s) (ν C-O, Ester, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für C₄₅H₇₆O₁₀Si₂: C, 64.9; H, 9.2; gefunden: C, 64.7; H, 9.4; [α]_D²⁰ +45.6 (c 0.70, CHCl₃); C₄₅H₇₆O₁₀Si₂; M = 833.25 g/mol.



***p*-Brombenzoesäureester E.50:** Zu einer Lösung von *p*-Brombenzoesäure (0.012 g, 0.057 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (4 ml, 83 ml/mmol E.48) wurden bei Raumtemperatur nacheinander 2-Methyl-6-nitrobenzoyl-anhydrid (MNBA, 0.020 g, 0.057 mmol, 1.2 eq), DMAP (0.0006 g, 0.005 mmol, 0.1 eq) und Et₃N (0.015 ml, 0.105 mmol, 2.2 eq) gegeben. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurde dann Alkohol E.48 (0.04 g, 0.048 mmol, 1 eq) der Reaktionsmischung zugefügt. Nach vollständigem Umsatz (4 h) wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×), die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1 zu 20/1) wurde der *p*-Brombenzoesäureester E.50 (0.0354 g, 0.035 mmol, 73%) als kristalliner weißer Feststoff erhalten. Umkristallisation durch Gasdiffusion von Isohexan in eine Lösung von E.50 in Ethylacetat lieferte einen Einkristall, der allerdings ungeeignet für eine Röntgenkristallstrukturanalyse war. R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 46.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.08 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (d, ³J = 7.3 Hz, 3H), 1.04 (d, ³J = 6.5 Hz, 6H), 1.14 (d, ³J = 7.5 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.54–1.58 (m, 1H), 1.62 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H), 1.70 (ddd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 1.87–1.99 (m, 2H), 2.06 (dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1H), 2.17–2.29 (m, 1H), 2.65 (qd, ³J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (sym. m, ³J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, ³J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92–4.18 (m, 6H), 4.35 (dd, ³J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.38 (d, ²J = 10.0 Hz, 1H), 4.65 (d, ²J = 10.0 Hz, 1H), 5.34–5.41 (sym. m, ³J = 4.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, ³J(E) = 15.9 Hz, ³J = 9.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, ³J(E) = 15.9 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): -4.7 (CH₃), -4.5 (CH₃), -4.1 (CH₃), -3.8 (CH₃), 11.9 (CH₃), 15.3 (CH₃), 17.1 (CH₃), 18.2 (C), 18.2 (C), 20.8 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.0 (3×CH₃), 26.1 (3×CH₃), 28.5 (CH₃), 29.9 (CH), 36.7 (CH₂), 37.6 (CH), 39.1 (CH₂), 40.0 (CH), 46.2 (CH), 55.4 (CH₃), 69.9 (CH₂), 70.2 (CH), 72.6 (CH₂), 75.2

(CH), 75.6 (CH), 76.6 (CH), 79.2 (CH), 80.2 (CH), 81.4 (CH), 85.6 (CH), 109.6 (C), 113.8 (2×CH), 126.3 (CH), 128.2 (C), 129.2 (C), 129.8 (2×CH), 130.9 (C), 131.2 (2×CH), 131.9 (2×CH), 140.6 (CH), 159.2 (C), 165.8 (C), 174.9 (C); IR (cm⁻¹): 2955(s) 2930(s) 2895(m) 2855(m) (ν C–H, CH₃, CH₂, CH), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1615(w) 1590(m) 1515(m) (ν C=C, Aryl, Alken), 1470(m) 1465(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(m) (δ_s C–H, CH₃), 1270(s) 1250(s) (ν C–O, Arylalkylether), 1090(br s) (ν C–O, Ester, Ether und Silylether überlagert); Elementaranalyse berechnet für C₅₂H₈₁BrO₁₁Si₂: C, 61.3; H, 8.0; gefunden: C, 61.1; H, 8.0; [α]_D²⁰ +1.75 (c 1.53, CHCl₃); C₅₂H₈₁BrO₁₁Si₂, M = 1018.27 g/mol.

Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden

Annika Gille – Dissertation Teil 2

Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann, Fakultät Chemie, Technische Universität Dortmund, 44227 Dortmund

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Projektentwicklung	2
Entstehung des Forschungsprojekts 2	2
Erste Ergebnisse von Propargylvinylether E.4a	2
Synthese der Propargylvinylether E.4a–g	7
Ergebnisse und Diskussion	8
Unkatalysierte Gosteli–Claisen-Umlagerung zu Allenen E.6	8
Unkatalysierte Umlagerung in getrockneten fluorierten Lösungsmitteln zu Cyclopentenonen E.9/10	9
Cu(II)-katalysierte Reaktionskaskade zu Furanen E.13	11
Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionskaskade zu Furanen E.13	12
Au(I)-katalysierte Reaktionskaskade zu Furanen E.13	14
Zusammenfassung und Ausblick	15
Experimenteller Teil	Exp

Erläuterungen

Allen chemischen Verbindungen sind fett gedruckte Ziffern zugeordnet. Dabei verweist der Buchstabe E. vor einer fett gedruckten Ziffer auf eine Verbindung, deren Synthesevorschrift und analytische Daten im experimentellen Teil beschrieben sind. Im Text sowie in den Formelzeichnungen werden folgende Abkürzungen verwendet:

Abb.	Abbildung
APT	Attached Proton Spectrum Test
AVE	Allylvinylother
Bn	Benzyl
COSY	Correlated Spectroscopy (homonukleare Korrelationsspektroskopie)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin
dr	diastereomeric ratio
eq	Äquivalente
FT	Fourier-Transformation
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence (heteronukleare Korrelationsspektroskopie)
HOTf	Trifluormethansulfonsäure
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (heteronukleare Korrelationsspektroskopie)
IR	Infrarot-Spektroskopie
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lösm.	Lösungsmittel
Me	Methyl
MS	Molekularsieb
Ms	Mesyl
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ph	Phenyl
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat (PTSA • H ₂ O)
PVE	Propargylvinylother
rel.	relativ
Rt	Raumtemperatur
Sdp	Siedepunkt
Smp	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
Vers.nr.	Versuchsnummer im Laborjournal
Zers.	Zersetzung

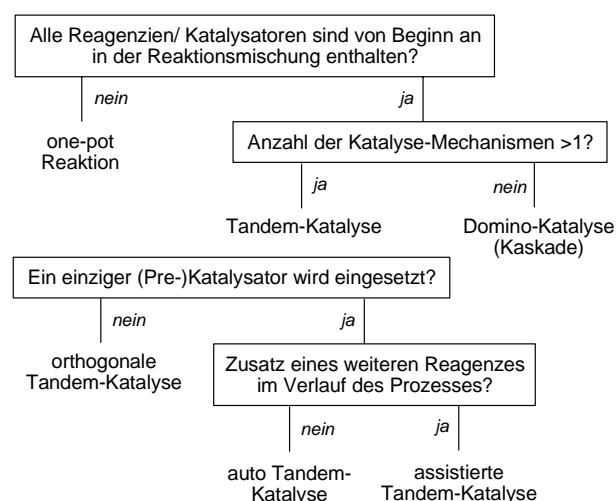
EINLEITUNG

Die Effizienz einer Synthese wird zumeist gemessen an der Zahl der Syntheseschritte, in denen molekulare Komplexität und Funktionalität aufgebaut werden. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Atomökonomie des Gesamtprozesses. Verglichen mit der Natur liegt die Messlatte allerdings sehr hoch. So nutzen Zellen, die als wässrige „Eintopfsysteme“ betrachtet werden können, reversible sowie irreversible Reaktionen mit recyclebaren Reagenzien zum Aufbau hochkomplexer Molekülstrukturen.¹ Organische Synthesen hingegen werden bislang meist durch die Isolierung der einzelnen Intermediate, ihrer physikalischen Trennung von Reagenzien und Katalysatoren bestimmt. Für die entsprechenden Aufarbeitungsschritte werden im Vergleich zur eigentlichen chemischen Transformation große Mengen an Lösungsmitteln verbraucht und viel Abfall produziert. Im Hinblick auf die Prozesseffizienz und Umweltfreundlichkeit erfreut sich das Nachahmen der biologischen Systeme in chemischen Synthesen daher wachsendem Interesse. In den letzten Jahren kam es zu einer enormen Entwicklung auf dem Gebiet der gekoppelten Transformationen, den „Eintopfreaktionen“.¹⁻⁵ Dementsprechend diffus ist bislang deren Terminologie. Obgleich verschiedene Ansätze für eine einheitliche Taxonomie existieren,^{3,4} werden in der Literatur Begriffe wie „Kaskaden“, „Tandem-Reaktion“, „Domino-Reaktion“, „Konsekutiv-Reaktion“, „Sequentielle Reaktion“ oder „Reaktionssequenz“ sehr frei gebraucht und erscheinen oft austauschbar.⁵

Tietze^{3b} definiert die „Sequentielle Transformation“, von ihm auch „Eintopfreaktion“ genannt, als eine Abfolge von Reaktionsschritten, bei der ohne Isolierung der Intermediate mehrere Bindungen geknüpft oder gebrochen werden. Dabei unterscheidet er zwischen „Domino-Reaktion“ und „Konsekutiv-Reaktion“. Unter ersterer versteht er zwei oder mehrere nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vor-

hergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt. Dabei sollte es nicht zu einer Anreicherung des Intermediats kommen, sondern eine „steady state“-Konzentration erreicht werden. Bei einer „Konsekutiv-Reaktion“ erfolgt nach der ersten Transformation ohne Isolierung des primär gebildeten Produkts die Zugabe eines weiteren Reagenzes, Mediators oder Katalysators; die sich anschließenden Reaktionsschritte führen dann zum Endprodukt. Mit dem Terminus „Tandem-Katalyse“ beschreiben Fogg und dos Santos gekoppelte Katalyseprozesse, in denen die sequentiellen Transformationen des Substrates über zwei oder mehrere Reaktionsmechanismen verlaufen. Dabei werden drei Klassen von „Tandem-Katalysen“ unterschieden. Fogg und dos Santos geben folgendes Fließschema für die Klassifizierung von „Eintopfprozessen“ an (Abb. 1).⁴

Abb. 1 Fließschema zur Klassifizierung von „Eintopfreaktionen“⁴



Ungeachtet der Unstimmigkeiten in der Terminologie haben die Entwicklung und Umsetzung von „Eintopf-Reaktionen“ eine beachtliche Zahl neuartiger, eleganter und effizienter Synthesestrategien hervorgebracht. Nicolaous Artikel ist dabei nur einer der zahlreich publizierten Übersichtsartikel, die die Leistungsfähigkeit dieser Prozesse beim Aufbau von komplexen Molekülstrukturen veranschaulichen und ihr Potenzial für zukünftige Synthesen verdeutlichen sollen.⁵

Eher zufällig als geplant ergaben sich die im Rahmen der vorliegenden Dissertation untersuchten „Eintopfprozesse“. Hierbei handelt es sich um Reaktionskaskaden, deren erste Transformation eine Gosteli–Claisen-Umlagerung^{6,7} eines Propargylvinylethers⁸ zu dem entsprechenden Allen

¹ Broadwater, S. J.; Roth, S. L.; Price, K. E.; Kobaslija, M.; McQuade, D. T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2899–2906.

² a) Shindoh, N.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168–12179. b) Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Synthesis* **2007**, 1–21. c) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020. d) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3842–3848. e) Bruggink, A.; Schoevaart, R.; Kieboom, T. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 622–640.

³ a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136. b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170. c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

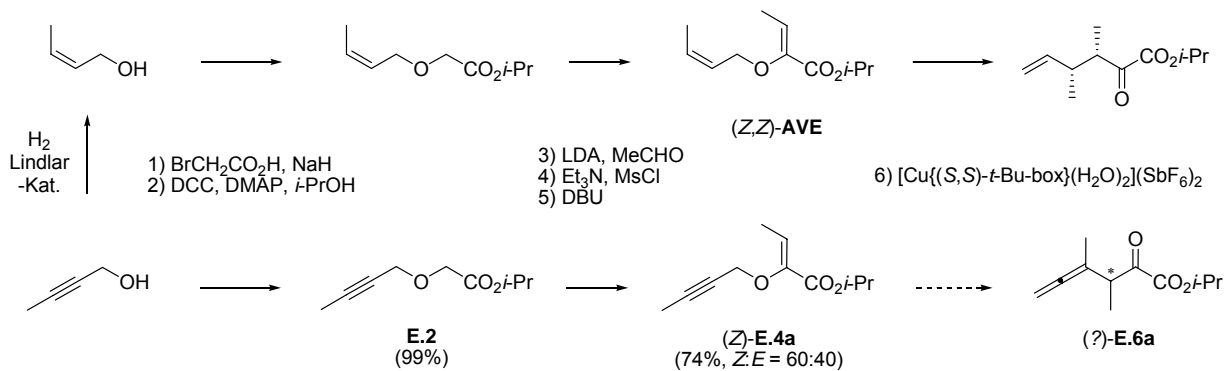
⁴ Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379.

⁵ Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344.

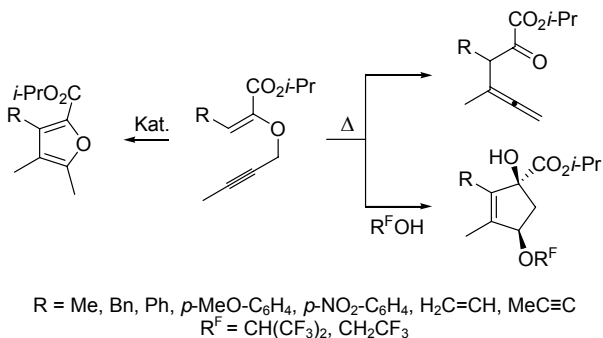
⁶ Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U.; Eds. *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**.

⁷ Gosteli, J. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

⁸ Erste Arbeiten zur Claisen-Umlagerung aliphatischer Propargylvinylether, siehe: Black, D. K.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6784–6788.

Abb. 3 Entstehung des Forschungsprojekts 2 während der Synthese des Allylvinylothers für das Lytophilippin-Projekt

ist. In Abhängigkeit von den jeweiligen Reaktionsbedingungen konnten im Anschluss an die katalysierte sowie unkatalysierte Gosteli–Claisen-Umlagerung intramolekulare Cyclisierungsreaktionen der intermediär gebildeten γ -Allenyl- α -ketoester zu hochsubstituierten Furanen und Cyclopenten beobachtet werden.

Abb. 2 Das Forschungsprojekt 2: Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden

Da die Mechanismen der im Rahmen der Dissertation beobachteten Reaktionsfolgen noch nicht aufgeklärt sind, möchte ich mich auf keine der oben beschriebenen Klassifizierungen festlegen. Daher wird im Folgenden der allgemeine Begriff „Reaktionskaskade“ verwendet. Das Wort „Kaskade“ kommt aus dem Französischen „cascade“ bzw. Italienischen „cascata“ und bezeichnet einen Wasserfall, der über mehrere Stufen verläuft. Im übertragenen Sinne steht dieser Begriff hier demzufolge für eine Verkettung einzelner Reaktionen, wobei jede einzelne Transformation auf die vorhergehende aufbaut.

PROJEKTENTWICKLUNG

Entstehung des Forschungsprojekts 2

Die Idee zum Forschungsprojekt 2 „Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern“^{6,7,8} entstand im Rah-

men der Arbeiten zur Synthese des C1–C18-Fragments von Lytophilippin A (siehe Dissertation Teil 1). Es stellte sich die Frage, ob ein in Analogie zum Allylvinylother (AVE)⁹ synthetisierter Propargylvinylether (PVE) mit einem chiralen Lewis-Säure-Katalysator, wie beispielsweise $[\text{Cu}\{(\text{S,S})\text{-}t\text{-Bu-box}\}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SbF}_6)_2$ ¹⁰ zum entsprechenden chiralen Allen umgelagert werden kann. (Abb. 3)

Erste Ergebnisse von Propargylvinylether E.4a

In ersten unkatalysierten Versuchen mit Propargylvinylether **E.4a** konnte tatsächlich das erwartete Allen **E.6a** isoliert werden. Dabei zeigte sich, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der unkatalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung mit der Temperatur sowie in fluorierten Lösungsmitteln^{9,11} zunimmt (Tab. 1, Eintrag 1–5). So konnte der Umsatz von Propargylvinylether **E.4a** in 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) wie auch in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) bis hin zur Vollständigkeit gesteigert werden. Die Ursache für den beobachteten Lösungsmittelleffekt konnte bislang noch nicht eindeutig geklärt werden. In der Literatur werden verschiedene Faktoren beschrieben,^{9,11} die zur selektiven Stabilisierung des Übergangszustandes der Gosteli–Claisen-Umlagerung durch die polaren, protischen Lösungsmittel führen könnten, wie die Stabilisierung des Dipolmoments, die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Ether-O-Atom oder auch hydrophobe Effekte.

Durch eine vorherige Trocknung der fluorierten Lösungsmittel¹² erweiterte sich das Produktspektrum um die entsprechenden Cyclopentene **E.9a** ($\text{R}^{\text{F}} = \text{CH}(\text{CF}_3)_2$) und **E.10a**

⁹ Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

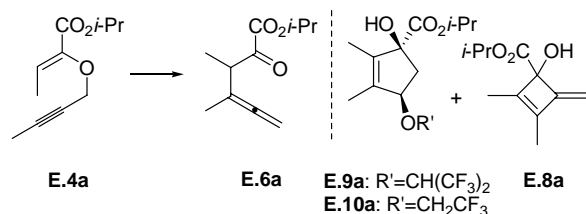
¹⁰ Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Matt, v. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559–7573. Hergestellt nach: Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.

¹¹ a) Brandes, E.; Grieco, P. A.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515–516. b) Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219–225.

¹² Lagerung über aktiviertem 4 Å Molekularsieb (0.05 mbar, 200 °C, 1–2 h).

(R' = CH₂CF₃) sowie das Methylidencyclobuten **E.8a** (Tab. 1, Eintrag 6–7). Die Bildung von Methylidencyclobutenen durch Elektrocyclisierung eines Vinylallens (hier in der Enol-Form des γ -Allenyl- α -ketoesters) ist bereits literaturbekannt¹³ (Abb. 4). Die Cyclisierung von γ -Allenyl- α -ketoestern zu den beobachteten Cyclopenten wurde meinem Wissen nach hingegen noch nicht publiziert. Auch finden sich in der Literatur nur wenige Beispiele für die unkatalysierte Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern.¹⁴

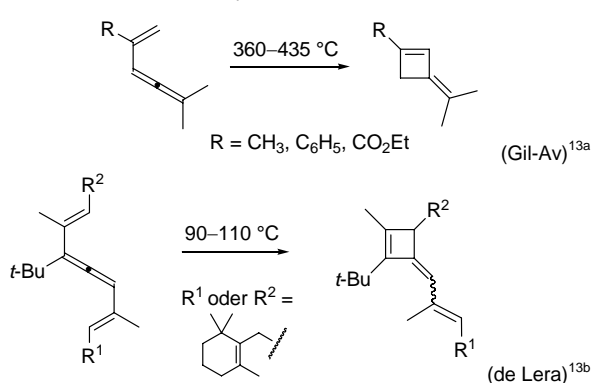
Tab. 1 Unkatalysierte Gosteli–Claisen-Umlagerung



	Lösm.	T	t	[%] ^f	(E.4a:E.6a) ^e
1	(CH ₂ Cl) ₂ ^a	60 °C	23 h	99%	90:10
2	TFE ^b	60 °C	23 h	99%	50:50
3	HFIP ^c	60 °C	23 h	99%	30:70
4	(CH ₂ Cl) ₂ ^a	80 °C	23 h	99%	29:71
5	TFE ^b	80 °C	23 h	99%	–:100
6	HFIP ^d	60 °C	72 h	99%	4:28(:28:40) ^g
7	TFE ^a	80 °C	132 h	93%	–:85(:3:12) ^h

(H₂O-Gehalt: ^a 14 ppm, ^b 800 ppm, ^c 370 ppm ^d 1 ppm; ^e aus dem ¹H NMR der ^f rohen Produktmischung, ^g E.9a:E.8a, ^h E.10a:E.8a)

Abb. 4 Elektrocyclisierung von Vinylallen zu Methylidencyclobutenen



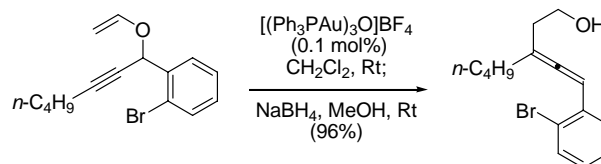
Dass die Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern zu den entsprechenden Allenen durch Übergangsmetalle, wie Ag(I), Au(I) und Rh(I), katalysiert werden kann,

¹³ a) Gil-Av, E.; Herling, J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1–4. b) Lopez, S.; Rodriguez, J.; Rey, J. G.; de Lera, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1881–1891.

¹⁴ Orthoester-Claisen-Umlagerungen, wie z.B.: a) Trost, B. M.; Pinkerton, A. B.; Seidel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12466–12476. b) Saucy, G.; Cohen, N.; Banner, B. L.; Trullinger, D. P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2080–2083. c) Saucy, G.; Marbet, R. *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1158–1167. d) Marbet, R.; Saucy, G. *Chimia* **1960**, 14, 362.

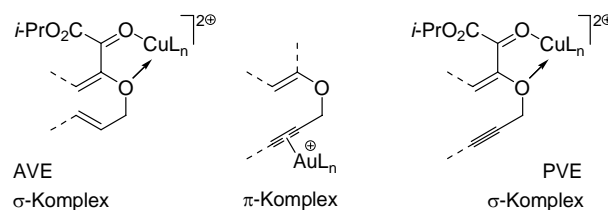
zeigen eindrucksvoll die Publikationen von Grissom,¹⁵ Toste¹⁶ (Abb. 5), Kirsch,¹⁷ Jiang¹⁸ und Tanaka.¹⁹ Hierbei handelt es sich um π -Lewis-Säure-Katalysatoren,²⁰ die die Alkin-Einheit des Propargylvinylethers durch die Ausbildung eines π -Komplexes für den nucleophilen Angriff der Vinyl-Einheit aktivieren (Abb. 6, Mitte).

Abb. 5 Au(I)-katalysierte Propargyl-Claisen-Umlagerung nach Toste^{16b}



Für die Claisen-Umlagerung von 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylethern werden in unserem Arbeitskreis erfolgreich σ -Lewis-Säure-Katalysatoren des Cu(II) eingesetzt.²¹ Hierbei kommt es über die beiden O-Atome des Allylvinylethers (AVE) zu einer bidentaten Bindung des Substrates, wobei die Bindung zum stärker Lewis-basischen Estercarbonyl-O-Atom kürzer sein sollte.²² Durch die Ausbildung des σ -Komplexes wird der Allylvinylether für den C-O-Bindungsbruch aktiviert (Abb. 6, links). Diese Form der Aktivierung sollte auch für 2-Alkoxy-carbonyl-substituierte Propargylvinylether (PVE) denkbar sein (Abb. 6, rechts).

Abb. 6 Substrat-Katalysator-Komplexe



¹⁵ Grissom, J. W.; Klingberg, D.; Huang, D.; Slattery, B. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 603–626.

¹⁶ a) Mauleón, P.; Krinsky, J. L.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4513–4520. b) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978–15979.

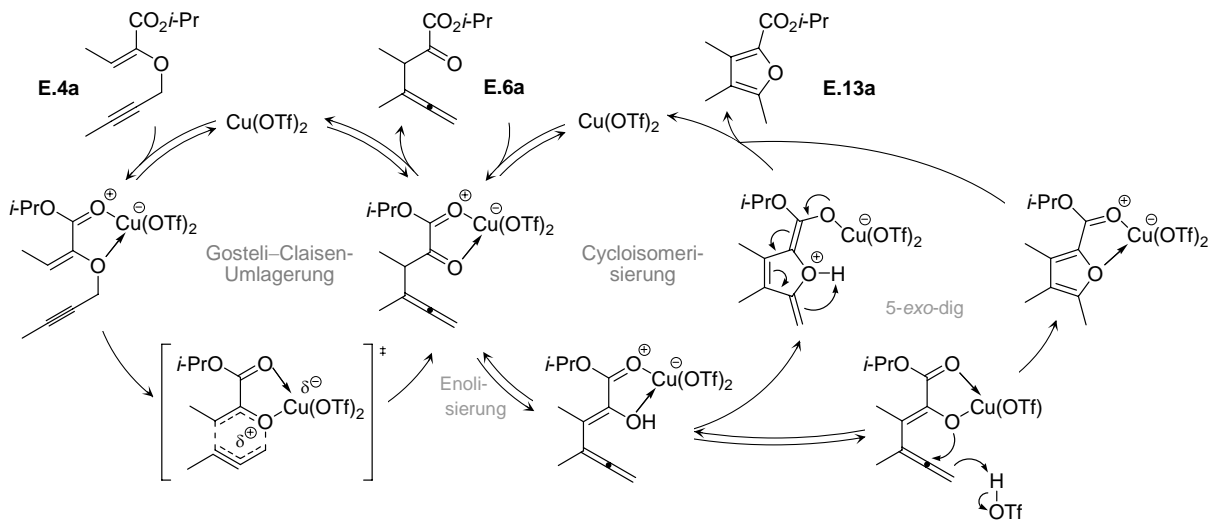
¹⁷ Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3925–3927.

¹⁸ Cao, H.; Jiang, H.; Mai, R.; Zhu, S.; Qi, C. *Ad. Synth. Catal.* **2010**, 352, 143–152.

¹⁹ Tanaka, K.; Okazaki, E.; Shibata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10822–10823.

²⁰ Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449.

²¹ a) Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4700–4703. b) Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1281–1294. c) Abraham, L.; Körner, M.; Hiersemann, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3647–3650. Anwendung in der Naturstoffsynthese, siehe: d) Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5705–5708. e) Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4979–4982. f) Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5258–5261.

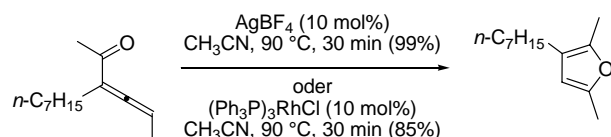
Abb. 7 Hypothetischer Kaskaden-Mechanismus zur Cu(II)-katalysierten Bildung von Furan **E.13a**

In ersten Versuchen zur enantioselektiven Gosteli-Claisen-Umlagerung mit Propargylvinylether **E.4a** wurde bei der Umsetzung mit dem chiralen Lewis-Säure-Katalysator $[\text{Cu}\{\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu}\text{-box}\}(\text{H}_2\text{O})_2\}(\text{SbF}_6)_2]^{10}$ allerdings stets racemisches Allen **E.6a** erhalten (Tab. 2, Eintrag 1).²² Eine mögliche Erklärung könnte die Fähigkeit des γ -Allenyl- α -ketoesters **E.6** zur Enolisierung sein, was unweigerlich zu einer Equilibrierung zwischen den beiden möglichen Enantiomeren führen würde (siehe Abb. 7).

Darauf folgten Versuche mit den achiralen Lewis-Säuren $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und $\text{Lu}(\text{OTf})_3$. Es zeigte sich, dass $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ als Katalysator für die Propargyl-Claisen-Umlagerung ungeeignet ist (Tab. 2, Eintrag 3). Der Umsatz der $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -katalysierten Umlagerung konnte hingegen durch den Einsatz von „nassen“ fluoridierten Lösungsmitteln gesteigert werden (Tab. 2, Eintrag 4–5). Die erhaltenen Produktmischungen wiesen dabei nicht nur das erwartete Allen

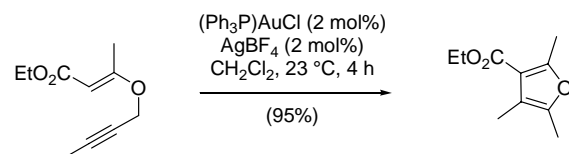
E.6a, sondern auch erhebliche Mengen des Cycloisomerisierungsproduktes Furan **E.13a** auf. In zuvor getrockneten fluoridierten Lösungsmitteln wurde hingegen lediglich Propargylvinylether **E.4a** reisoliert (Tab. 2, Eintrag 6).

Die erste publizierte Cycloisomerisierung eines α -Allenylketons, eine Ag(I) bzw. Rh(I)-katalysierte 5-endo-trig Cycloisierung, ist von Marshall aus dem Jahre 1990 (Abb. 8).²³ Als elegante Erweiterung des Methodenspektrums zur Synthese von polysubstituierten Furanen²⁴ wurde seine Entdeckung zum Meilenstein auf dem Gebiet der Übergangsmetall-katalysierten Furan-Synthese.²⁵

Abb. 8 Erste Cycloisomerisierung eines α -Allenylketons nach Marshall²³**Tab. 2** Katalysierte Gosteli-Claisen-Umlagerung

	E.4a	E.6a	E.13a
	Kat. Lösm., Rt		
Katalysator	Lösm.	t	[%] ^f (E.4a : E.6a) ^e
1	10 mol% Cu(box)	CH_2Cl_2^a	23 h 99% 70:30
2	10 mol% Cu(OTf) ₂	CH_2Cl_2^a	22 h 99% 85:15
3	10 mol% Lu(OTf) ₃	CH_2Cl_2^a	22 h 99% 100:–
4	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^b	3 h 74% 47:51(:2) ^g
5	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^c	3 h 77% 14:56(:30) ^g
6	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^d	19 h 92% 100:–

(H₂O-Gehalt: ^a 7 ppm, ^b 800 ppm, ^c 370 ppm, ^d 1 ppm; ^e aus dem ¹H NMR der ^frohen Produktmischung, ^g **E.13a**)

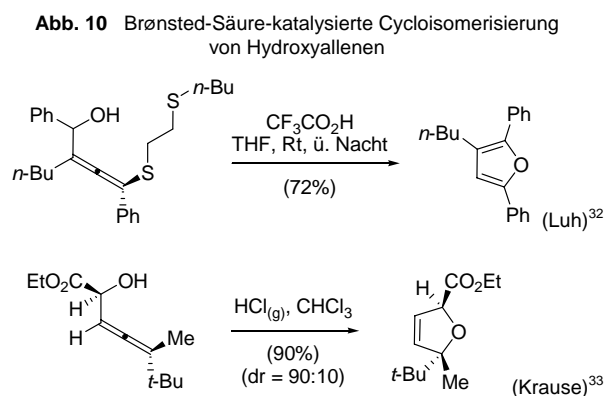
Abb. 9 Reaktionskaskade zur Furan-Bildung nach Kirsch¹⁷

Reaktionskaskaden, in denen Allenylketone *in situ* zu O-Heterocyclen umgesetzt werden, sind bereits in der Literatur vertreten: Furane¹⁷ (Abb. 9), 2H-Pyrane,²⁶ Dihy-

²³ Marshall, J. A.; Robinson, E. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3450–3451.²⁴ Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2076–2080. und die darin aufgelisteten Review-Artikel (Ref.1).²⁵ Hashmi, A. S. K.; Ruppert, T. L.; Knöfel, T.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295–7304.²⁶ Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4795–4797.

dropyrane.²⁷ Bei den publizierten Furan-Synthesen handelt es sich jedoch meist um 5-endo-trig Cyclisierungen von α -Allenylketonen,²⁸ sodass sich die beobachtete Gosteli–Claisen/Cycloisomerisierung-Reaktionskaskade mit ihrer 5-*exo*-dig Cyclisierung eines β -Allenylketons deutlich abhebt.

Mechanistisch könnte die beobachtete Reaktionskaskade aus Gosteli–Claisen-Umlagerung und 5-*exo*-dig Cyclisierung über das Enol des intermediär gebildeten β -Allenylketons **E.6a** verlaufen (Abb. 7). Vom Enol aus sind dann zwei Reaktionspfade denkbar. Einerseits könnte das Enol direkt über eine Art Michael-Addition zum Furan cyclisieren. Andererseits könnten sich auch erst intermediär das entsprechende Cu-Enolat und die freie Säure HOTf bilden. Demnach sowie dem Enolisierungsschritt entsprechend sollten katalytische Mengen einer organischen Säure die Cycloisomerisierung des β -Allenylketons **E.6a** beschleunigen. Hinzukommt die Beobachtung, dass Spuren von Wasser notwendig sind, damit es zu einer Umsetzung des Propargylvinylethers **E.4a** in fluorierten Lösungsmitteln kommt (Tab. 2, Eintrag 4–6). In der Literatur wird HFIP als eines der polarsten Lösungsmittel mit einem starken Ionisierungsvermögen, als schwaches Nucleophil sowie als starker Wasserstoffbrückendonator²⁹ beschrieben.³⁰ Untersuchungen mit deuteriertem HFIP³¹ haben gezeigt, dass dieses als Brønsted-Säure ($pK_a = 9.3$)³⁰ wirkt. So gibt es bereits Literaturbeispiele, in denen HFIP als Brønsted-Säure eingesetzt wird.³⁰ Aus den mechanistischen Überlegungen zur Cycloisomerisierung des β -Allenylketons **E.6a**, den experimentellen Ergebnissen in getrocknetem HFIP sowie den physikalischen und chemi-



²⁷ Sherry, B. D.; Maus, L.; Laforteza, B. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8132–8133.

²⁸ Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009.

²⁹ Berkessel, A.; Adrio, J. A.; Hüttenhain, D.; Neudörfel, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421–8426.

³⁰ a) Shuklov, I. A.; Dubrovina, N. V.; Börner, A. *Synthesis* **2007**, 2925–2943. b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B. *Synlett* **2004**, 18–29.

³¹ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480–4491.

schen Eigenschaften von HFIP entstand die Idee zu einer neuartigen Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionskaskade aus Gosteli–Claisen-Umlagerung und 5-*exo*-dig Cyclisierung. Literaturbekannt ist bislang lediglich, dass Hydroxyallene unter Brønsted-Säure-Katalyse zu Furanen³² und 2,5-Dihydrofuranen³³ cycloisomerisieren (Abb. 10).

In den nachfolgenden Versuchen wurden verschiedene Brønsted-Säuren hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität untersucht (Tab. 3, Eintrag 1–4). Dabei konnten Trifluormethansulfonsäure (HOTf) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (PTSA•H₂O) als mögliche Katalysatoren identifiziert werden. Es zeigte sich jedoch, dass die sauren Reaktionsbedingungen über einen längeren Zeitraum zur Zersetzung des Substrates führen (nicht des Produkts; zum Vergleich siehe Tab. 4). Für einen möglichst schnellen Umsatz und dementsprechend geringen Substanzverlust wurde die Menge an HOTf daher auf 0.5 eq optimiert. Weiterhin wurde festgestellt, dass für die Brønsted-Säure-katalysierte Umsetzung eines Propargylvinylethers ebenfalls Wasserspuren notwendig sind (Tab. 3, Eintrag 4–6). Daraus lässt sich schließen, dass H₃O⁺ der aktive Katalysator sein könnte. Kontrollexperimente in *i*-PrOH sowie in

Tab. 3 Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionskaskade

E.4a	Säure		t	[%] ^h	(E.4a:E.6a:E.13a) ^h
	Säure	Lösm.			
1	PTSA	HFIP ^a	4 h	34% ⁱ	79:–:21
2	AcOH	HFIP ^a	3.5 h	15% ⁱ	100:–:–
3	HCl	HFIP ^a	4 h	<5% ⁱ	67:–:33
4	HOTf	HFIP ^a	0.5 h	44% ⁱ	–:–:100
5	HOTf	HFIP ^b	0.5 h	97%	100:–:–
6	HOTf	HFIP ^b	19 h	70%	68:11:13:(8) ^k
7	HOTf	<i>i</i> -PrOH ^c	4 h	87%	100:–:–
8	HOTf	CH ₂ Cl ₂ ^d	8 h	59%	17:–:–:(83) ^k
9	HOTf	(CH ₂ Cl) ₂ ^e	8 h	98%	10:–:–:(90) ^k
10	HOTf	<i>i</i> -PrOH ^f	1.5 h	90%	100:–:–
11	HOTf	CH ₂ Cl ₂ ^g	1.5 h	84%	70:–:–:(30) ^k

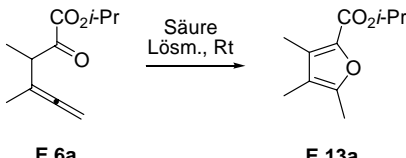
(H₂O: ^a 370 ppm, ^b 1 ppm, ^c 560 ppm, ^d 7 ppm, ^e 14 ppm, ^f 3265 ppm, ^g 190 ppm; ^h der isolierten Produktmischung; ⁱ Zersetzung; ^k **E.15a**)

nichtalkoholischen Lösungsmitteln führten lediglich zur Enoletherhydrolyse³⁴ des Propargylvinylethers (Tab. 3, Eintrag 7–11); dementsprechend wurde hierbei Fragment

³² Lee, C.-F.; Yang, L.-M.; Hwu, T.-Y.; Feng, A.-S.; Tseng, J.-C.; Luh, T.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4992–4993.

³³ a) Krause, N.; Laux, M.; Hoffmann-Röder, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9613–9616. b) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538.

³⁴ Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703.

Tab. 4 Brønsted-Säure-katalysierte Cycloisomerisierung


Säure	Lösm.	t	[%] ^e	(E.6a:E.13a) ^d	
1	–	HFIP ^{a,b}	47 h	91%	100:–
2	PTSA	HFIP ^a	19 h ^c	85%	–:100
3	HOTf	HFIP ^a	19 h ^c	83%	–:100

(H₂O-Gehalt: ^a 370 ppm; ^b 60 °C, ^c nicht optimiert, ^d aus dem ¹H NMR der ^e isolierten Produktmischung)

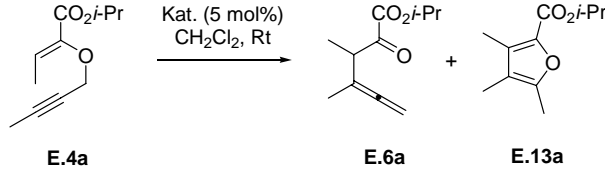
E.15a³⁵ detektiert. Untersuchungen zur Brønsted-Säure-katalysierten Cycloisomerisierung zeigten hingegen, dass ausgehend vom Allen **E.6a** das Furan **E.13a** in guten Ausbeuten isoliert werden kann (Tab. 4).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Ursache für die mangelnde Effizienz der Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionskaskade bei der ersten Stufe, der Gosteli–Claisen-Umlagerung des Propargylvinylethers, liegt. Demnach sind Brønsted-Säuren ungeeignet für die Katalyse der Gosteli–Claisen-Umlagerung des Propargylvinylethers **E.4a** und nur mäßige Katalysatoren für die Claisen-Umlagerung/Cycloisomerisierung-Reaktionskaskade.

In Anbetracht der eindrucksvollen Ergebnisse von Toste¹⁶ (Abb. 5) und Kirsch^{17,26} (Abb. 9) folgten daraufhin Versuche mit dem π -Lewis-Säure-Katalysator Au(I). Meinem Wissen nach wurde die Anwendbarkeit der von ihnen beschriebenen Au(I)- und Ag(I)-Katalysen auf 2-Alkoxy-carbonyl-substituierte Propargylvinylether bislang noch nicht untersucht. Erste Versuche mit AuCl (5 mol%) und dem von Kirsch¹⁷ publizierten Prekatalysatorsystem aus Ph₃PAuCl (5 mol%) und AgSbF₆ (5 mol%) in CH₂Cl₂ lie-

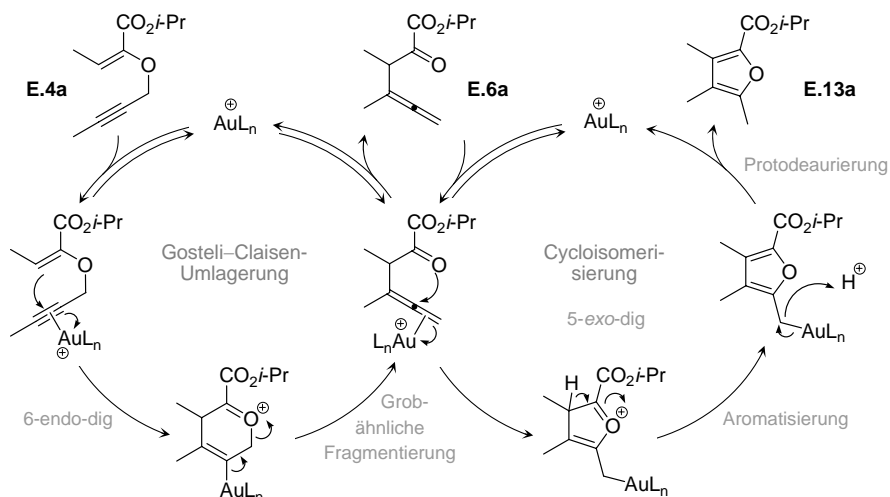
feren das Produkt der Reaktionskaskade Furan **E.13a** in guten Ausbeuten (Tab. 5).

Für die einzelnen Teilschritte der beobachteten Au(I)-katalysierten Reaktionskaskade werden in der Literatur folgende mechanistische Hypothesen beschrieben (Abb. 11). Der für die Propargyl-Claisen-Umlagerung vorgeschlagene Reaktionsmechanismus^{16,36} (Abb. 11, links) basiert auf einer Au(I)-katalysierten „Cyclisierungs-induzierten Umlagerung“. Hierbei soll die [3,3]-sigmatrope Umlagerung irreversibel über einen konzertierten Reaktionspfad verlaufen.^{16a} Nach Koordinierung der Alkin-Einheit des Propargylvinylethers an den kationischen Au(I)-Katalysator soll es zu einer 6-endo-dig Addition der Enolether-Einheit auf den Au(I)- π -Alkin-Komplex kommen. In der nachfol-

Tab. 5 Au(I)-katalysierte Reaktionskaskade


Katalysator	t	[%]	(E.4a:E.6a:E.13a)
1 AuCl	1.5 h	86%	–:–:100
2 Ph ₃ PAuCl / Ag(SbF ₆)	20 min	78%	–:–:100

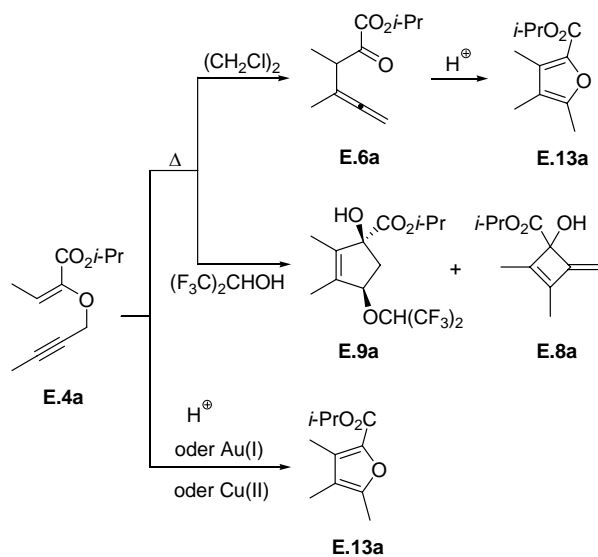
genden Grob-ähnlichen Fragmentierung des intermediär gebildeten Oxocarbenium-Ions soll dann das Allen freigesetzt und der kationische Au(I)-Katalysator regeneriert werden. Aufgrund der Ausbildung einer starken C-C-Bindung gilt dieser Prozess als irreversibel. Computerchemisch sowie experimentell belegt wurde die mechanistische Hypothese zur Propargyl-Claisen-Umlagerung von Toste^{16a} im Jahre 2009. Das mechanistische Modell²⁸ für die sich anschließende Cycloisomerisierung (Abb. 11,

Abb. 11 Hypothetischer Kaskaden-Mechanismus zur Au(I)-katalysierten Bildung von Furan **E.13a**³⁵ Coutrot, P.; Legris, C. *Synthesis* **1975**, 118–120.³⁶ Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 579–586.

rechts) beginnt mit der Koordinierung der endständigen Doppelbindung des Allens an den Au(I)-Katalysator. Dies soll den nucleophilen Angriff des Keto-*O*-Atoms auf die Allen-Einheit induzieren. Das daraus resultierende kationische Intermediat soll sich dann unter Deprotonierung weiter zu der entsprechenden Furyl-Gold-Spezies umsetzen. Die abschließend beschriebene Protodeaurierung setzt das gewünschte Furan frei und regeneriert den Au(I)-Katalysator. Gestützt wird das mechanistische Modell der Cycloisomerisierung²⁸ durch die kürzlich von Widenhoefer³⁷ publizierten Ergebnisse. Mit den Daten aus Röntgenkristallstrukturanalyse und NMR-Studien bei verschiedenen Temperaturen gelang ihm die Charakterisierung des isolierten Gold- π -Allen-Komplexes. Dabei zeigte sich, dass bevorzugt die weniger substituierte Doppelbindung des Allens an den kationischen Au(I)-Katalysator koordiniert.

Die ersten Ergebnisse der Untersuchungen zur Gosteli-Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern sowie deren Folgereaktionen am Beispiel von **E.4a** lassen sich wie folgt zusammenfassen (Abb. 12). Der 2-Alkoxy-carbonyl-substituierte Propargylvinylether **E.4a** konnte unkatalysiert in das entsprechende Allen **E.6a** überführt werden. Dabei stieg die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Temperatur sowie in fluoridierten Lösungsmitteln. Bei der Umsetzung des Propargylvinylethers **E.4a** in zuvor getrockneten fluoridierten Lösungsmitteln wurden neben dem gewünschten Allen **E.6a** außerdem die Cycloalkene **E.8a** und **E.9a** bzw. **E.10a** erhalten. Unter Brønsted- sowie Lewis-Säure-Katalyse kam es zu einer Gosteli-Claisen-Umlagerung/Cycloisomerisierung-Reaktionskaskade, die zur Bildung des Heterocyclus Furan **E.13a** führte. Des

Abb. 12 Ergebnisse der Versuche mit Propargylvinylether **E.4a**



³⁷ Brown, T. J.; Sugie, A.; Dickens, M. G.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2010**, *29*, 4207–4209.

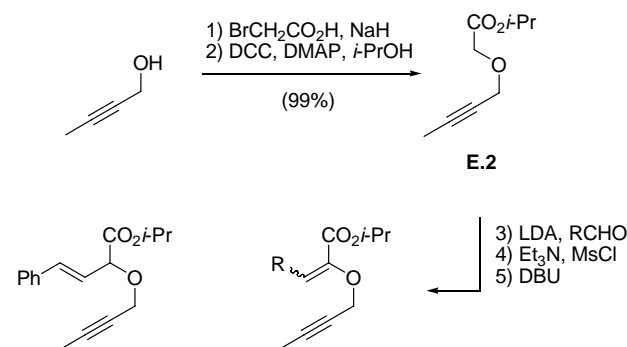
Weiteren konnte das aus der unkatalysierten Propargyl-Claisen-Umlagerung gewonnene Allen **E.6a** in einem separaten Reaktionsschritt zu Furan **E.13a** cycloisomerisiert werden.

Um feststellen zu können, inwieweit sich die Ergebnisse der Untersuchungen am Testsystem **E.4a** auf andere 2-Alkoxy-carbonyl-substituierte Propargylvinylether übertragen lassen, wurden verschiedene Substituenten an der Vinylether-Einheit eingeführt.

Synthese der Propargylvinylether **E.4a–g**

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation untersuchten Propargylvinylether **E.4a–g** wurden in Analogie zu der im Forschungsprojekt 1 beschriebenen Allylvinylether-Synthese ausgehend von 2-Butin-1-ol über 5 Stufen synthetisiert (Abb. 13).

Abb. 13 Synthese der untersuchten Propargylvinylether **E.4a–g**



- ^a **E.5** (rel. stabil) **E.4a**: $\text{R} = \text{Me}$ (74%, $Z:E = 60:40$)
 (Tautomer) (rel. stabil) **E.4b**: $\text{R} = \text{Bn}$ (45%, 75:25^a)
 (etw. Zers.) **E.4c**: $\text{R} = \text{Ph}$ (58%, $Z:E = 90:10$)
 (stabil) **E.4d**: $\text{R} = p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ (59%, $Z:E = 75:25$)
 (stabil) **E.4e**: $\text{R} = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ (54%, $Z:E = 91:9$)
 (Zers.) **E.4f**: $\text{R} = \text{H}_2\text{C}=\text{CH}$ (60%, $dr = 55:45$)
 (stabil) **E.4g**: $\text{R} = \text{MeC}\equiv\text{C}$ (52%, $Z:E = 75:25$)

Dazu wurde der Alkohol im ersten Schritt mit Bromessigsäure³⁸ verethert. Die resultierende Säure **E.1** wurde ohne weitere Aufreinigung in der darauf folgenden Steglich-Veresterung³⁹ zum Ester **E.2** umgesetzt. In Analogie zu der in unserem Arbeitskreis etablierten Aldol-Kondensationsstrategie⁴⁰ erfolgte anschließend die Aldoladdition an verschiedene Aldehyde RCHO . Durch Mesylierung/Eliminierung der zuvor säulenchromatographisch gereinigten Aldoladdukte **E.3** wurden die Propargylvinylether

³⁸ a) Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 69–72. b) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143–2153.

³⁹ a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.

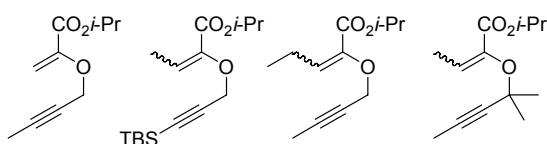
b) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475–4478.

c) Hassner, A.; Krepski, L. R.; Alexanian, V. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069–2076.

⁴⁰ Hiersemann, M. *Synthesis* **2000**, 1279–1290.

E.4a–g in guten Ausbeuten erhalten. Dabei konnte das (*E*)-konfigurierte Mindermengendiastereomer meist vollständig abgetrennt werden, sodass für die methodischen Untersuchungen vorwiegend diastereomerenreines (*Z*)-Doppelbindungsisomer und ansonsten ein (*Z/E*)-Gemisch eingesetzt wurde. Mit Ausnahme von **E.4f** konnten alle Propargylvinylether im Gefrierschrank bei $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von mehreren Wochen gelagert werden. Die in Abb. 14 dargestellten Propargylvinylether konnten nicht bzw. mit nur mäßiger Ausbeute synthetisiert werden und schieden daher für die methodischen Untersuchungen aus.

Abb. 14 Von den Untersuchungen ausgeschlossene PVE

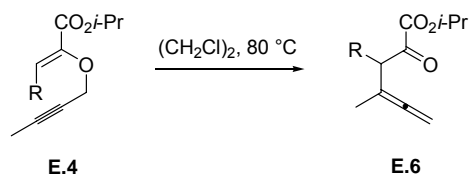


ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Unkatalysierte Gosteli–Claisen–Umlagerung

In Analogie zu den Ergebnissen der Untersuchungen am Testsystem **E.4a** lagerten die Propargylvinylether **E.4b–f** durch Erhitzen in 1,2-Dichlorethan (14 ppm H_2O) zu den entsprechenden Allenen **E.6b–f** um (Tab. 6). Dabei konnte der genaue Zeitpunkt des vollständigen Umsatzes der einzelnen Propargylvinylether nicht exakt bestimmt werden. Die R_f -Werte von Substrat und Produkt waren einfach zu ähnlich, als dass der Reaktionsfortschritt hätte vernünftig detektiert werden können. Die in Tab. 6 angegebenen Reaktionszeiten lassen folglich keine Aussage über die Reaktivität der verschiedenen Propargylvinyl-

Tab. 6 Unkatalysierte Gosteli–Claisen–Umlagerung

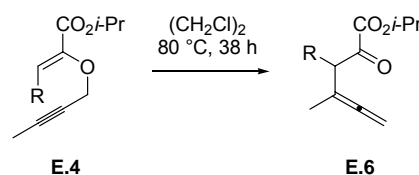


	R	t	[%] ^b	
1	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	65 h	85%
2	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	60 h	99%
3	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	27 h	99%
4	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	48 h	99%
5	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	27 h	99%
6	E.4f ^a	H ₂ C=CH	47 h	99%
7	(<i>Z</i>)- E.4g	MeC≡C	38 h	(99%) ^c

(^a dr=71:29, ^b nicht gereinigtes Allen, ^c **E.4g**:**E.6g** = 41:59)

ether **E.4a–f** zu. Aufgrund ihrer Instabilität konnten die erhaltenen Allene **E.6a–f** säulenchromatographisch nicht gereinigt werden. Propargylvinylether **E.4g** (R = MeC≡C) konnte auch bei längeren Reaktionszeiten nicht vollständig in das entsprechende Allen **E.6g** umgesetzt werden. Stattdessen kam es zu Zersetzung und Nebenreaktionen (vide infra, Tab. 8). Unterschiede in der Reaktivität der einzelnen Propargylvinylether **E.4a–g** zeigen sich in den Substrat-Produkt-Verhältnissen (**E.4**:**E.6**) nach einer Reaktionszeit von 38 h (Tab. 7). Demnach ergibt sich für die Aryl-substituierten Propargylvinylether **E.4c–e** eine vergleichsweise höhere Reaktivität.

Tab. 7 Unkatalysierte Gosteli–Claisen–Umlagerung

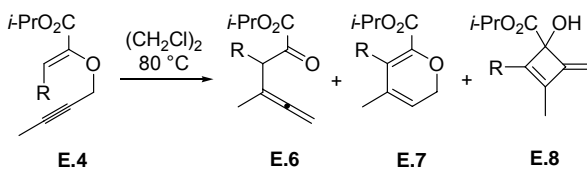


	R	[%] ^c	(E.4 : E.6) ^b	
1	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	99%	14:86
2	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	99%	12:88
3	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	99%	–:100
4	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	99%	6:94
5	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	99%	–:100
6	E.4f ^a	H ₂ C=CH	99%	11:89
7	(<i>Z</i>)- E.4g	MeC≡C	99%	41:59

(^a dr=71:29, ^b aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung)

Bei der Umlagerung der Propargylvinylether **E.4e** (R = *p*-NO₂-C₆H₄) und **E.4g** (R = MeC≡C) wurde bei erhöhter Reaktionszeit statt der Allene **E.6e,g** ein Gemisch aus 2*H*-Pyran **E.7** und Cyclobuten **E.8** erhalten (Tab. 8).

Tab. 8 Nebenprodukte der unkatalysierten Umlagerung



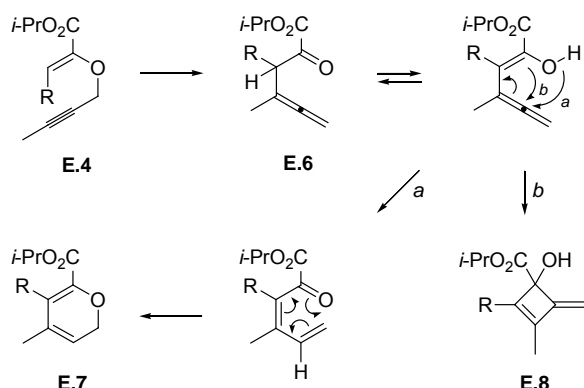
	R	t	[%] ^a	(E.4 : E.6 : E.7 : E.8) ^b	
1	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	40 h	18%	–:–:57:43
2	(<i>Z</i>)- E.4g	MeC≡C	120 h	21%	8:–:48:44

(^a **E.7**, ^b aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung)

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die gebildeten Allene **E.6e,g** unter den thermischen Bedingungen langsam weiterreagieren. Durch Electrocyclisierung¹³ (Abb. 4) der zuvor enolisierten Allene **E.6e,g** könnten so die Methylidencyclobutene **E.8e,g** entstanden sein (Abb. 15, Reaktionspfad *b*). Eine mögliche Erklärung für die Bildung der 2*H*-Pyrane **E.7e,g** liefert die in Abb. 15 dargestellte Se-

quenz aus [1,5]-H-Shift und 6-endo-trig Cyclisierung des enolisierten Allens (Reaktionspfad *a*).⁴¹

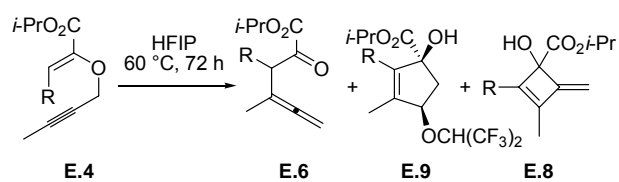
Abb. 15 Mechanistisches Modell für die Bildung von 2*H*-Pyran **E.7** und Methylidencyclobuten **E.8**



Unkatalysierte Umlagerung in getrockneten fluorierten Lösungsmitteln

Die nächsten Versuchsreihen beschäftigten sich mit der unkatalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung der Propargylvinylether **E.4a–f** in fluorierten Lösungsmitteln, bei der mit dem Testsystem **E.4a** in zuvor getrocknetem 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) sowie 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol (HFIP) die Cycloalkene **E.8a** und **E.9a** bzw. **E.10a** erhalten wurden. **E.4b** (*R* = Bn) ausgenommen, konnten alle Propargylvinylether in getrocknetem HFIP in die entsprechenden Carbacyclen **E.9** und **E.8** überführt werden (Tab. 9). Das erhaltene Produktverhältnis (**E.9**:**E.8**) zeigt jedoch eine starke Substratabhängigkeit der Umsetzung. Im Falle des Propargylvinylethers **E.4g** (*R* = MeC≡C) wurde bei-

Tab. 9 Umlagerung in getrocknetem HFIP (1 ppm H₂O)



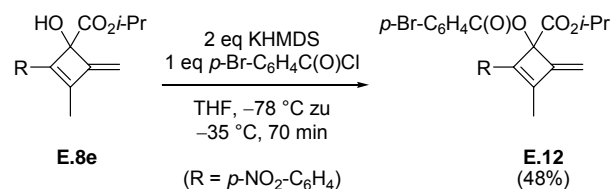
	R	(E.4 : E.6 : E.9 : E.8) ^b	[%] ^c	[%] ^d
1	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	4:28:28:40	10% 4%
2	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	–:–:100:–:–	– –
3	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	–:–:40:60	28% 31%
4	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:–:55:45	21% 9%
5	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:–:85:15	52% 19%
6	E.4f ^a	H ₂ C=CH	–:–:33:67	14% 9%
7	(<i>Z</i>)- E.4g	MeC≡C	7:–:93:–	60% –

(^a *dr*=73:27; ^b aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung; ^c **E.9**, ^d **E.8** isolierte Ausbeuten)

spielsweise ausschließlich das Cyclopenten **E.9g** gebildet. Neben **E.4g** lieferte weiterhin Propargylvinylether **E.4e** (*R* = *p*-NO₂-C₆H₄) das Cyclopenten **E.9e** in moderater Ausbeute.

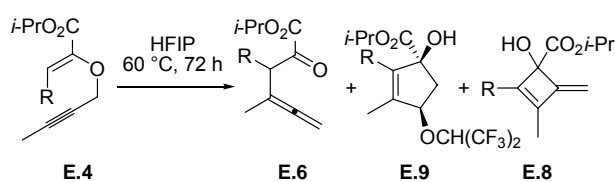
Die Strukturaufklärung der isolierten Cycloalkene erfolgte mit Hilfe von 1D- und 2D-NMR Experimenten. Aufgrund ihrer ähnlichen Polarität konnten die beiden Cycloalkene allerdings nicht in allen Fällen vollständig voneinander getrennt werden, sodass zum Teil Substanzgemische für die Charakterisierung eingesetzt wurden. Der Strukturvorschlag für die Cyclopentene konnte erfreulicherweise mit einer Röntgenkristallstrukturanalyse⁴² von **E.9g** bestätigt werden. Diese ermöglichte außerdem die Bestimmung der relativen Konfiguration der Cyclopentene. Um auch den Strukturvorschlag für die Cyclobutene **E.8** belegen zu können, wurde der *p*-Brombenzoesäureester von **E.8e** synthetisiert (Abb. 16). Leider wurde der Cyclobutenester **E.12** nicht wie erwartet als kristalliner Feststoff, sondern als farbloses Öl erhalten.

Abb. 16 Synthese des *p*-Brombenzoesäureesters von **E.8e**



Die nachfolgend abgebildete Tabelle (Tab. 10) fasst die Ergebnisse der unkatalysierten Umlagerung der Propargylvinylether **E.4a–f** in „nassem“, d. h. in nicht zuvor getrocknetem, HFIP (370 ppm) zusammen. Es zeigt sich, dass bereits kleine Mengen an Wasser ausreichen, um die

Tab. 10 Umlagerung in „nassem“ HFIP (370 ppm H₂O)

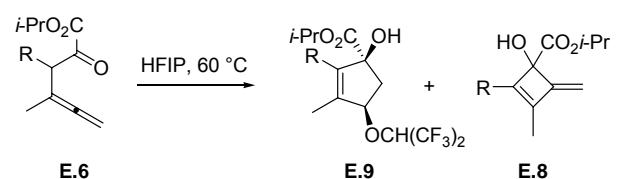


	R	(E.4 : E.6 : E.9 : E.8) ^b	[%] ^c
1	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	3:97:–:– 66%
2	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	–:–:100:–:– 99%
3	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	–:–:100:–:– 99%
4	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:–:100:–:– 89%
5	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:–:100:–:– 99%
6	E.4f ^a	H ₂ C=CH	–:–:100:–:– 90%
7	(<i>Z</i>)- E.4g	MeC≡C	5:–:51:26:(18) ^d 99%

(^a *dr*=60:40; ^b aus dem ¹H NMR der ^c rohen Produktmischung, ^d **E.7g**)

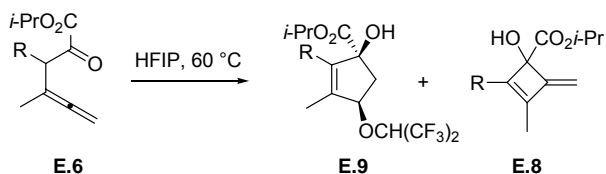
⁴¹ a) Otter, B. A.; Saluja, S. S.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2858–2863. b) Bhat, L.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1749–1752.

⁴² Gille, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, o1660.

Tab. 11 Umlagerung der Allene in getrocknetem HFIP (1 ppm H₂O)

	R	t	(E.6:E.9:E.8) ^a	[%] ^b	[%] ^c
1	E.6a Me	20 h	100:--	–	–
2	E.6b Bn	20 h	1:1:1	12%	9%
3	E.6c Ph	17 h	--:35:65	25%	17%
4	E.6d <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	19 h	--:67:33	29%	7%
5	E.6e <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	17 h	--:70:30	42%	15%
6	E.6f H ₂ C=CH	19 h	Zersetzung	–	–

(^a aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung; ^b **E.9**, ^c **E.8** isolierte Ausbeuten)

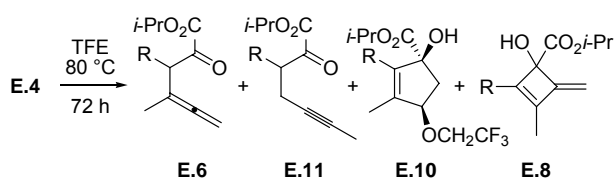
Tab. 12 Umlagerung der Allene in nassem HFIP (370 ppm H₂O)

	R	t	(E.6:E.9:E.8) ^a	[%] ^b
1	E.6a Me	47 h	100:--	91%
2	E.6b Bn	47 h	100:--	99%
3	E.6c Ph	47 h	100:--	99%
4	E.6d <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	47 h	100:--	99%
5	E.6f H ₂ C=CH	47 h	100:--	99%

(^a aus dem ¹H NMR der ^b rohen Produktmischung)

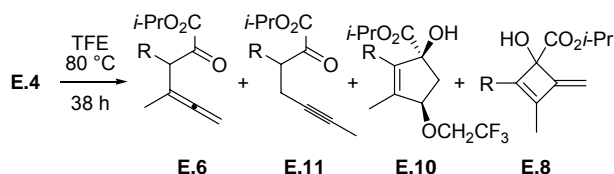
Cycloalken-Bildung zu unterdrücken und die Umsetzung auf Stufe der Umlagerungsprodukte, der Allene **E.6a–f**, anzuhalten. Eine Ausnahme bildet Propargylvinylether **E.4g**. Neben den beiden Carbacyclen wurde bei der Umsetzung in „nassem“ HFIP außerdem 2*H*-Pyran **E.7g** detektiert. Das anschließend durchgeführte Kontrollexperiment mit den Allenen **E.6a–f** in zuvor getrocknetem HFIP zeigt, dass sich bis auf **E.6a** (R = Me) alle Allene in die entsprechenden Cycloalkene überführen lassen (Tab. 11). In Abweichung zur Umsetzung der Propargylvinylether (Tab. 9) konnte hierbei auch **E.6b** (R = Bn) umgewandelt werden. Das Kontrollexperiment unterstützt somit die Annahme, dass die Cyclopenten-Bildung über das entsprechende Allen verläuft. Die hierzu äquivalente Versuchsreihe in „nassem“ HFIP (Tab. 12) bestätigt die obige Schlussfolgerung (aus Tab. 10), dass bereits kleine Mengen an Wasser ausreichen, um die Cycloalken-Bildung zu unterdrücken und die Umsetzung auf Stufe der Umlagerungsprodukte, der Allene, stehen bleibt.

Bei der unkatalysierten Umlagerung der Propargylvinylether **E.4a–g** in getrocknetem 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) wurde neben den erwarteten Carbacyclen außerdem das

Tab. 13 Umlagerung in getrocknetem TFE (14 ppm H₂O)

	R	(E.6:E.11:E.10:E.8) ^c	[%] ^d
1	(<i>Z</i>)- E.4a Me	85:--:3:12	–
2	(<i>Z</i>)- E.4b Bn	100:--:--	–
3	(<i>Z</i>)- E.4c Ph	--:4:96:--	28%
4	(<i>Z</i>)- E.4d <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	70:--:30:--	18%
5	(<i>Z</i>)- E.4e <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	--:43:31:26	23%
6	E.4f^a H ₂ C=CH	19:--:53:28	9%
7	(<i>Z</i>)- E.4g MeC≡C ^b	--:50:50:--	33%

(^a dr=73:27, ^b 42 h, ^c aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung, ^d **E.10** isolierte Ausbeute)

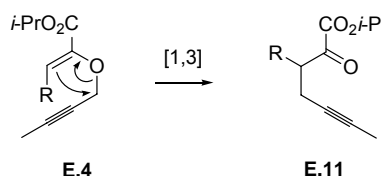
Tab. 14 Umlagerung in nassem TFE (800 ppm H₂O)

	R	(E.6:E.11:E.10:E.8) ^b	[%] ^c
1	(<i>Z</i>)- E.4a Me	100:--:--	99%
2	(<i>Z</i>)- E.4b Bn	100:--:--	99%
3	(<i>Z</i>)- E.4c Ph	100:--:--	99%
4	(<i>Z</i>)- E.4d <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	100:--:--	99%
5	(<i>Z</i>)- E.4e <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	100:--:--	99%
6	E.4f^a H ₂ C=CH	100:--:--	99%
7	(<i>Z</i>)- E.4g MeC≡	100:--:--	99%

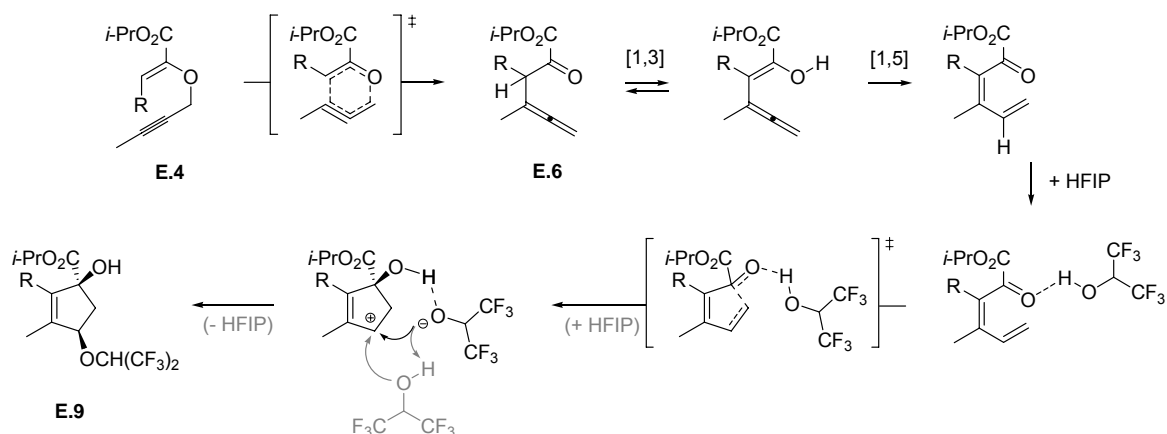
(^a dr=71:29, ^b aus dem ¹H NMR der ^c rohen Produktmischung)

Produkt einer [1,3]-sigmatropen Umlagerung⁴³ (Abb. 17), α -Ketoester **E.11c** (R = Ph), **E.11e** (R = *p*-NO₂-C₆H₄) und **E.11g** (R = MeC≡C), erhalten (Tab. 13). Wie auch in HFIP bleibt die Umsetzung von Propargylvinylether **E.4b** (R = Bn) auf der Stufe des Allens **E.6b** stehen.

Das Kontrollexperiment in „nassem“ TFE (Tab. 14) steht in Übereinstimmung zu dem in „nassem“ HFIP (Tab. 10, Tab. 12). Auch hier reichen bereits kleine Mengen an Wasser, um die Cycloalken-Bildung zu unterdrücken und die

Abb. 17 [1,3]-Umlagerung der Propargylvinylether

⁴³ a) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979. b) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.

Abb. 18 Mechanistisches Modell zur Bildung der Cyclopentene **E.9** bei der Umlagerung der Propargylvinylether **E.4** in getrocknetem HFIP

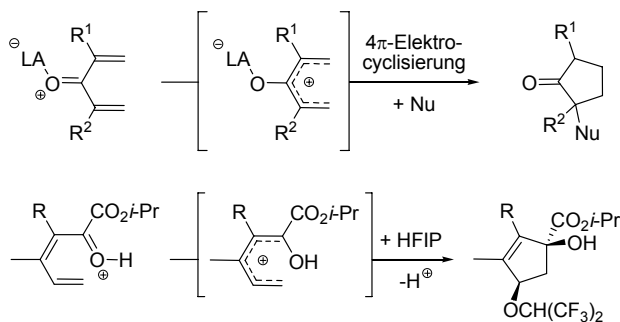
Umsetzung auf der Stufe der Allene anzuhalten.

Im Folgenden soll nun ein möglicher Reaktionsmechanismus für die Cyclopenten-Bildung in HFIP diskutiert werden (Abb. 18). Gestützt wird die mechanistische Hypothese durch die kürzlich publizierten Ergebnisse einer entsprechenden DFT-Studie zur Cyclisierung der Propargylvinylether **E.4a** und **E.4g**.⁴⁴ Die postulierte Reaktionskaskade beginnt mit der konzertierten Gosteli–Claisen-Umlagerung des Propargylvinylethers **E.4**. Durch einen [1,3]- und einen anschließenden [1,5]-sigmatropen H-Shift⁴¹ kann das Allen **E.6** über das entsprechende Enol in ein Dienon überführt werden. Für den weiteren Verlauf der Umsetzung nicht mehr zu vernachlässigen ist die starke Wasserstoffbrückendonorfähigkeit²⁹ des Lösungsmittels HFIP. Für die computerchemischen Berechnungen⁴⁴ wurde diese durch eine einfache Protonierung der Carbonylgruppe imitiert. Als nächster Schritt könnte dann ein nucleophiler Angriff der terminalen Doppelbindung auf die aktivierte Carbonylgruppe formuliert werden. Hierbei handelt es sich um eine Nazarov-ähnliche Cyclisierung (Abb. 19).⁴⁵ Der abschließende nucleophile Angriff des

Propanolats auf das intermediär gebildete Cyclopentenyl-Kation (denkbar wäre auch der Angriff eines weiteren HFIP-Moleküls) würde dann das Cyclopenten **E.9** ergeben. Entsprechend der aus der Röntgenkristallstruktur von **E.9g**⁴² ermittelten relativen Konfiguration muss der nucleophile Angriff des HFIP auf das Cyclopentenyl-Kation von der Seite der Hydroxyfunktion erfolgen.

Cu(II) –katalysierte Reaktionskaskade

Bei der Cu(II)-katalysierten Umsetzung des Testsystems **E.4a** (R = Me) in nicht getrocknetem HFIP (370 ppm H₂O) wurde neben dem erwarteten Umlagerungsprodukt Allen **E.6a** außerdem das Cycloisomerisierungsprodukt Furan **E.13a** erhalten. Ob und wie gut sich die beobachtete Reaktionskaskade aus Gosteli–Claisen-Umlagerung und Cycloisomerisierung auf die anderen Propargylvinylether **E.4b–g** übertragen ließ, zeigen die in Tab. 15 zusammengefassten Ergebnisse.

Abb. 19 Die Nazarov-Reaktion im Vergleich zur beobachteten Cyclopenten-Bildung**Tab. 15** Cu(II)-katalysierte Umlagerung in HFIP (370 ppm H₂O)

	R	(E.4 : E.6 : E.13) ^d	[%] ^e
1	(<i>Z</i>)- E.4a Me	3:16:81	59%
2	(<i>Z</i>)- E.4b Bn	–:–:100	75%
3	(<i>Z</i>)- E.4c Ph	–:–:100	84%
4	E.4d ^a <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:36:21(:43) ^f	59%
5	(<i>Z</i>)- E.4e <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:–:30(:70) ^g	15% ^h
6	E.4f ^b H ₂ C=CH	Zersetzung	–
7	E.4g ^c MeC≡C	100:–:–	47%

(^a dr=85:15, ^b dr=78:22, ^c dr=87:13, ^d aus dem ¹H NMR der ^e isolierten Produktmischung, ^f **E.14**, ^g **E.7e**, ^h Zersetzung)

⁴⁴ Gille, A.; Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2122–2125.

⁴⁵ Beispiel einer ähnlichen Cyclisierung: Iglesias, B.; de Lera, A. R.; Rodriguez-Otero, J.; Lopez, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4021–4033.

Demnach scheint sich die Reaktionskaskade zur Cu(II)-katalysierten Furan-Bildung (**E.13**) nur für die Propargylvinylether **E.4a** (R = Me), **E.4b** (R = Bn) und **E.4c** (R = Ph) zu eignen. Bei Propargylvinylether **E.4d** (R = *p*-MeO-C₆H₄) wurde zusätzlich die Bildung eines zu **E.13d** regioisomeren Furans **E.14** beobachtet. Dessen Konstitution wurde mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten bestimmt. Bei Propargylvinylether **E.4e** (R = *p*-NO₂-C₆H₄) bildete sich neben dem gewünschten Furan **E.13e** das 2*H*-Pyran **E.7e**. Propargylvinylether **E.4g** zeigte hingegen keinerlei Reaktivität unter den Reaktionsbedingungen; **E.4f** zersetzte sich sogar vollständig.

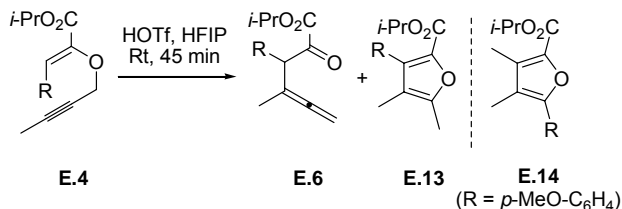
Unklar ist bislang, wie im Falle von Propargylvinylether **E.4d** (R = *p*-MeO-C₆H₄) der beobachtete 1,3-Aryl-Shift mechanistisch ablaufen könnte. In der Literatur werden 1,2-Alkyl- und 1,2-Aryl-Shifts in Cycloisomerisierungskaskaden von Allenylketonen zu multisubstituierten Furanen in Anwesenheit von π -philen [Au(I), Ag, Cu(I) u. a.] sowie oxophilen [Cu(II), In(III) u. a.] Katalysatoren beschrieben.⁴⁶ Im Jahre 2005 publizierte Toste⁴⁷ erstmals einen 1,2-Alkyl-Shift bei einer Au(I)-katalysierten Heterocyclen-Synthese. Der 1,3-Shift ist ebenfalls literaturbekannt. Hier wandert die Alkyl-Gruppe allerdings ausgehend von einem Heteroatom auf ein nucleophiles C-Atom.⁴⁸ Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation beobachtete Aryl-Gruppen-Wanderung kann jedoch nicht über derartige Mechanismen erklärt werden.

Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionskaskade

Die nachfolgend abgebildete Versuchsreihe (Tab. 16) zeigt, dass die am Testsystem **E.4a** (R = Me) entwickelte HOTf-katalysierte Reaktionskaskade lediglich auf Propargylvinylether **E.4c** (R = Ph) übertragbar ist. Das entsprechende Furan **E.13c** konnte in guten Ausbeuten isoliert werden (84%). Die Umsetzung des Bn-substituierten Propargylvinylethers **E.4b** war hingegen unvollständig und wies zudem eine schlechte Ausbeute auf. Bei Propargylvinylether **E.4d** (R = *p*-MeO-C₆H₄) wurde wiederum ein Gemisch der beiden regioisomeren Furane **E.13d** und **E.14** erhalten. Durch den Austausch der *p*-MeO-Gruppe mit einer *p*-NO₂-Gruppe kam es zu einer deutlichen Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Furan-Bildung (**E.13e**). Die Propargylvinylether **E.4f** (R = H₂C=CH) und **E.4g** (R = MeC≡C) zeigten keinerlei Reaktivität unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen. Dass im Falle von **E.4b**, **d**, **e** die entsprechenden Allene **E.6b**, **d**, **e** detektiert wurden, bestätigt die Annahme, dass die Brønsted-Säure-

katalysierte Furan-Bildung ebenfalls über eine Gosteli-Claisen-Umlagerung im primären Schritt verläuft. Meinem Wissen nach handelt es sich dabei um eine neuartige Brønsted-Säure-katalysierte Gosteli-Claisen-Umlagerung bzw. um eine neuartige Reaktionskaskade bestehend aus Brønsted-Säure-katalysierter Gosteli-Claisen-Umlagerung und 5-*exo*-dig Cycloisomerisierung.

Tab. 16 HOTf-katalysierte Umlagerung in HFIP (370 ppm H₂O)



	R	(E.4 : E.6 : E.13) ^c	[%] ^d	
1	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	–:–:100	44%
2	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	–:43:57	34%
3	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	–:1:99	84%
4	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:–:27(:73) ^e	99%
5	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	49:22:29	86%
6	E.4f ^a	H ₂ C=CH	100:–:–	47%
7	E.4g ^b	MeC≡C	<i>f</i>	70%

(^a dr = 60:40, ^b dr = 79:21, ^c aus dem ¹H NMR der ^d isolierten Produktmischung, ^e **E.14**, ^f nicht identifizierbares Nebenprodukt)

Im Vergleich zur HOTf-katalysierten Reaktionskaskade (Tab. 16) verläuft die Umsetzung der Propargylvinylether **E.4a–e** mit der schwächeren Brønsted-Säure PTSA•H₂O wesentlich langsamer (Tab. 17). Bei Propargylvinylether **E.4b** (R = Bn) kam es unter den schwach sauren Reaktionsbedingungen zu einer Enoetherhydrolyse, sodass hauptsächlich Fragment **E.15b** erhalten wurde.³⁴ Wie auch bei der HOTf-katalysierten Umsetzung wurde neben dem erwarteten Furan **E.13d** (R = *p*-MeO-C₆H₄) das Regioisomer **E.14** erhalten. Außerdem konnten auch hier weder **E.4f** (R = H₂C=CH) noch **E.4g** (R = MeC≡C) in das entsprechende Furan überführt werden.

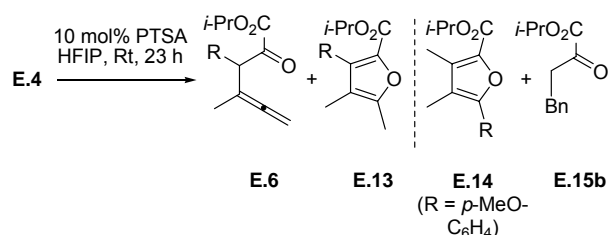
Auffällig ist, dass bei der PTSA-katalysierten Furan-Bildung (Tab. 17) neben den nicht vollständig umgesetzten Propargylvinylethern keine Allene detektiert wurden. Daraus könnte geschlossen werden, dass die Allen-Bildung der limitierende Schritt der Reaktionskaskade ist.

Diese Vermutung konnte durch die in Tab. 18 zusammengestellte Versuchsreihe zur Cycloisomerisierung der Allene **E.6a–f** bestätigt werden. Dabei lieferten die Allene **E.6a**, **c** unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die Propargylvinylether die gewünschten Furane **E.13a**, **c** in hohen Ausbeuten (83–99%). Demnach verläuft die PTSA-katalysierte Gosteli-Claisen-Umlagerung zu den Allenen wesentlich langsamer als die sich anschließende 5-*exo*-dig Cycloisomerisierung zu den entsprechenden Furanen. Dies führt im Falle von Propargylvinylether **E.4b** (R = Bn)

⁴⁶ Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5195–5197.

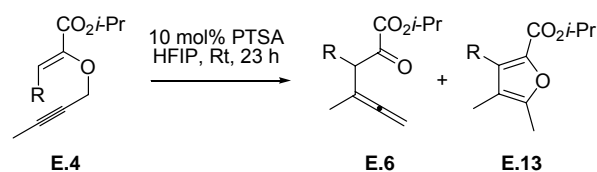
⁴⁷ Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260–11261.

⁴⁸ Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 37–46.

Tab. 17 PTSA-katalysierte Umlagerung in HFIP (370 ppm H₂O)

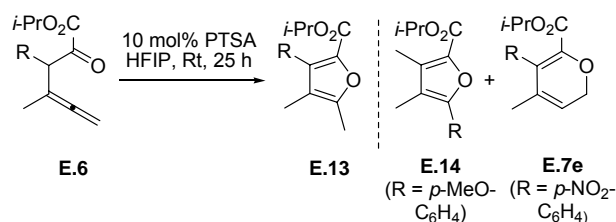
	R	(E.4:E.6:E.13) ^c	[%] ^d	
1	E.4a^a	Me	72:–:28	63%
2	(Z)-E.4b	Bn	12:–:5(:83) ^e	87%
3	(Z)-E.4c	Ph	15:–:85	99%
4	(Z)-E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	23:–:25(:52) ^f	99%
5	(Z)-E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	93:–:7	99%
6	E.4f^b	H ₂ C=CH	Zersetzung	–
7	(Z)-E.4g	MeC≡C	100:–:–	63%

(^a Z:E=97:3, ^b dr=60:40, ^c aus dem ¹H NMR der ^d isolierten Produktmischung, ^e E.15b, ^f E.14)

Tab. 19 PTSA-katalysierte Umlagerung in getrocknetem HFIP (1 ppm H₂O)

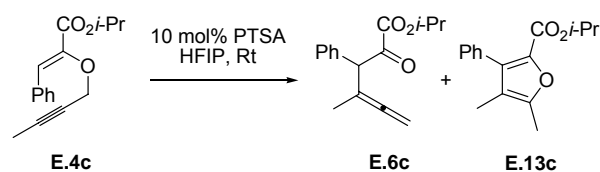
	R	(E.4:E.6:E.13) ^c	[%] ^d	
1	E.4a^a	Me	97:3:–	98%
2	(Z)-E.4b	Bn	97:3:–	99%
3	(Z)-E.4c	Ph	95:5:–	99%
4	(Z)-E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	94:6:–	99%
5	(Z)-E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	94:6:–	99%
6	E.4f^b	H ₂ C=CH	100:–:–	43% ^e
7	(Z)-E.4g	MeC≡C	100:–:–	30% ^e

(^a Z:E=97:3, ^b dr=60:40, ^c aus dem ¹H NMR der ^d isolierten Produktmischung, ^e Zersetzung)

Tab. 18 PTSA-katalysierte Cycloisomerisierung in HFIP (370 ppm H₂O)

	R	(E.6:E.13) ^a	[%] ^b	
1	E.6a	Me	–:100	99%
2	E.6b	Bn	45:55	99%
3	E.6c	Ph	–:100	83%
4	E.6d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:33(:67) ^c	99%
5	E.6e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:32(:68) ^d	51%
6	E.6f	MeC≡C	Zersetzung	–

(^a aus dem ¹H NMR der ^b isolierten Produktmischung, ^c E.14, ^d E.7e)

Tab. 20 Bestimmung der benötigten Wassermenge für die PTSA-katalysierte Umlagerung in HFIP (370 ppm H₂O)

	H ₂ O	t in h	(E.4c:E.6c:E.13c) ^b	[%] ^c
1	0 mol% ^a	23 h	95:5:–	99%
2	1.4 mol%	14 h	30:–:70	99%
3	5 mol%	14 h	40:–:60	99%
4	10 mol%	14 h	30:–:70	99%
5	20 mol%	14 h	30:–:70	99%
6	50 mol%	14 h	40:–:60	99%
7	100 mol%	14 h	35:–:65	99%

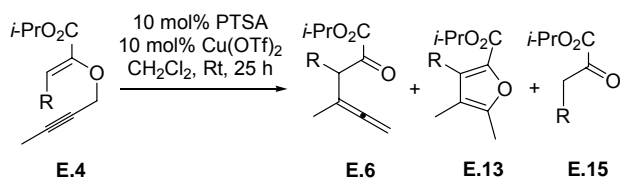
(^a getrocknetes HFIP (1 ppm H₂O), ^b aus dem ¹H NMR der ^c isolierten Produktmischung)

zur Fragmentierung und bei **E.4f** (R = H₂C=CH) sogar zur Zersetzung des Substrates. Ausgehend von dem *p*-MeO-C₆H₄-substituierten Allen **E.6d** wurde wiederum das regioisomere Furan **E.14** erhalten. Bei der Cycloisomerisierung von **E.6e** (R = *p*-NO₂-C₆H₄) wurde ferner das 2*H*-Pyran **E.7e** gebildet. (Tab. 18)

Das anschließend durchgeführte Kontrollexperiment zur PTSA-katalysierten Reaktionskaskade zeigt, dass die Propargylvinylether in getrocknetem HFIP (1 ppm H₂O) nicht reagieren. Es konnten lediglich Spuren der Umlagerungsprodukte detektiert werden (Tab. 19). Daraus lässt sich schließen, dass H₃O⁺ der aktive Katalysator sein könnte. Daraufhin folgte eine Versuchsreihe zur Bestimmung der für die PTSA-katalysierte Furan-Bildung benötigten Wassermenge (Tab. 20). Am Beispiel von Propargylvinylether **E.4c** (R = Ph) konnte somit gezeigt werden, nicht die Wassermenge ist entscheidend, sondern ledig-

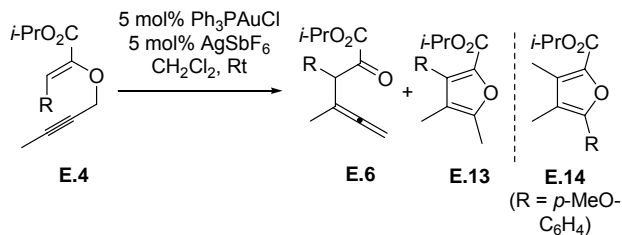
lich die Anwesenheit von Spuren von Wasser. Folglich ist der Einsatz von ungetrocknetem HFIP völlig ausreichend, sodass auf eine zusätzliche Wasserzugabe verzichtet werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Abhängigkeit von der Substratstruktur die Brønsted-Säure PTSA•H₂O für den Teilschritt der Cycloisomerisierung als Katalysator geeignet ist, die Gosteli-Claisen-Umlagerung jedoch nur schlecht katalysiert wird. Es entstand die Idee, den Brønsted-Säure-Katalysator PTSA•H₂O für die Cycloisomerisierung mit der Lewis-Säure Cu(II) als Katalysator für die Propargyl-Claisen-Umlagerung zu kombinieren (Tab. 21). Da Cu(II) in HFIP bereits beide Teilschritte der Reaktionskaskade relativ gut katalysiert (Tab. 15), wurde für die kombinierte Katalyse kein fluoridiertes Lösungsmittel, sondern CH₂Cl₂ eingesetzt. Unter den in Tab. 21 be-

Tab. 21 PTSA-Cu(II)-katalysierte Umlagerung in CH₂Cl₂ (190 ppm H₂O)

	R	(E.4:E.6:E.13:E.15) ^d	[%] ^e	
1	E.4a ^a	Me	–:–:–:100	99%
2	(Z)- E.4b	Bn	10:–:–:90	99%
3	(Z)- E.4c	Ph	100:–:–:–	99%
4	(Z)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	100:–:–:–	99%
5	(Z)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	100:–:–:–	99%
6	E.4f ^b	H ₂ C=CH	40:–:–:60	98%
7	(Z)- E.4g	MeC≡C	100:–:–:–	99%

(^a Z:E=97:3, ^b dr=60:40, ^c aus dem ¹H NMR der ^d isolierten Produktmischung)

Tab. 22 Au(I)-katalysierte Umlagerung in CH₂Cl₂ (10 ppm H₂O)

	R	t	(E.4:E.6:E.13) ^b	[%] ^c	
1	(Z)- E.4a	Me	20 min	–:–:100	99%
2	(Z)- E.4b	Bn	20 min	–:–:100	99%
3	(Z)- E.4c	Ph	20 min	–:–:100	99%
4	(Z)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	2.5 h	–:–:86:(14) ^d	99%
5	(Z)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	20 min	–:–:100	99%
6	E.4f ^a	H ₂ C=CH	20 min	–:–:100	98%
7	(Z)- E.4g	MeC≡C	24 h	100:–:–	99%
8	(Z)- E.4g	MeC≡C ^e	23 h	100:–:–	99%

(^a dr=73:27, ^b aus dem ¹H NMR der ^c isolierten Produktmischung, ^d **E.14**, ^e 40–60 °C)

schriebenen Reaktionsbedingungen wurden jedoch neben den Substraten **E.4a–g** lediglich die Produkte der Enol-etherhydrolyse³⁴ **E.15a, b, f** detektiert. Eine kombinierte Katalyse mit Cu(OTf)₂ und PTSA·H₂O ist somit nicht möglich.

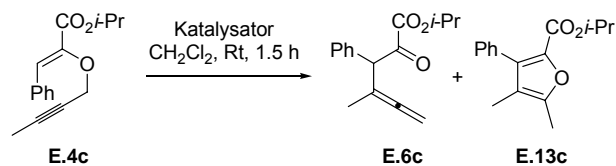
Au(I)-katalysierte Reaktionskaskade

Nachdem die homogene Gold-Katalyse erst im Jahre 2000 den Einzug in die organische Synthese schaffte,⁴⁹ befindet sich Gold heute auf dem Vormarsch der katalysierten organischen Reaktionen. Immer mehr Forschungsgruppen berichten über bemerkenswert effiziente und milde Gold-Katalysen.⁵⁰ 2010 lautete der Titel einer Ausgabe von *Aldrichimica Acta* (Volume 43, Issue 2) "The coming age of gold catalysis".

Erste Versuche mit dem Testsystem **E.4a** (R = Me) zeigten bereits, dass Au(I) der für die im Rahmen der vorliegenden Dissertation untersuchte Reaktionskaskade zur Bildung des Furans **E.13a** beste Katalysator ist. Dieses Ergebnis ließ sich, **E.4g** ausgenommen, auf die anderen Propargylvinylether **E.4b–f** übertragen (Tab. 22). Die Propargylvinylether konnten unter den in Tab. 22 angegebenen Reaktionsbedingungen sauber und vor allem schnell in die jeweiligen Furane überführt werden.

Vorhergehende Untersuchungen zum Au(I)-Katalysator haben gezeigt, dass sich in der Tat das von Kirsch¹⁷ publizierte Prekatalysatorsystem Ph₃PAuCl/AgSbF₆ am besten

für die Umsetzung der 2-Alkoxycarbonyl-substituierten Propargylvinylether eignet. Stellvertretend sind hierfür die Ergebnisse von Propargylvinylether **E.4c** (R = Ph) in Tab. 23 zusammengefasst. Mit Ph₃PAuCl/AgBF₄ wie auch mit AuCl waren die Umsätze deutlich schlechter. Hierbei wurde sogar das entsprechende Allen **E.6c** detektiert. Dadurch bestätigt sich die Annahme (Abb. 11), dass die Au(I)-katalysierte Reaktionskaskade über das intermediär gebildete Allen verläuft. In abschließenden Kontrollversuchen zum Prekatalysatorsystem Ph₃PAuCl/AgSbF₆ konnte mit bloßem Ph₃PAuCl oder AgSbF₆ kein Furan isoliert werden (Tab. 23, Eintrag 4 und 5).

Tab. 23 Kontrollversuche zur Au(I)-katalysierten Umlagerung mit Propargylvinylether **E.4c**

	Katalysator	(E.4c:E.6c:E.13c) ^b	[%] ^c
1	Ph ₃ PAuCl / AgSbF ₆ (0.1 eq) ^a	–:–:100	99%
2	Ph ₃ PAuCl / AgBF ₄ (0.1 eq)	10:8:82	85%
3	AuCl (0.1 eq)	–:62:38	99%
4	Ph ₃ PAuCl (0.1 eq)	100:–:–	96%
5	AgSbF ₆ (0.1 eq)	94:6:–	68%

(^a 20 min, ^b aus dem ¹H NMR der ^c isolierten Produktmischung)

⁴⁹ a) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237–4239. b) Sawamura, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857–871.

⁵⁰ a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211. b) Hashmi, A. S.; Bührle, M. *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 27–33.

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Ergebnisse des Forschungsprojekts 2 „Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden“ lassen sich wie folgt zusammenfassen (Abb. 20).

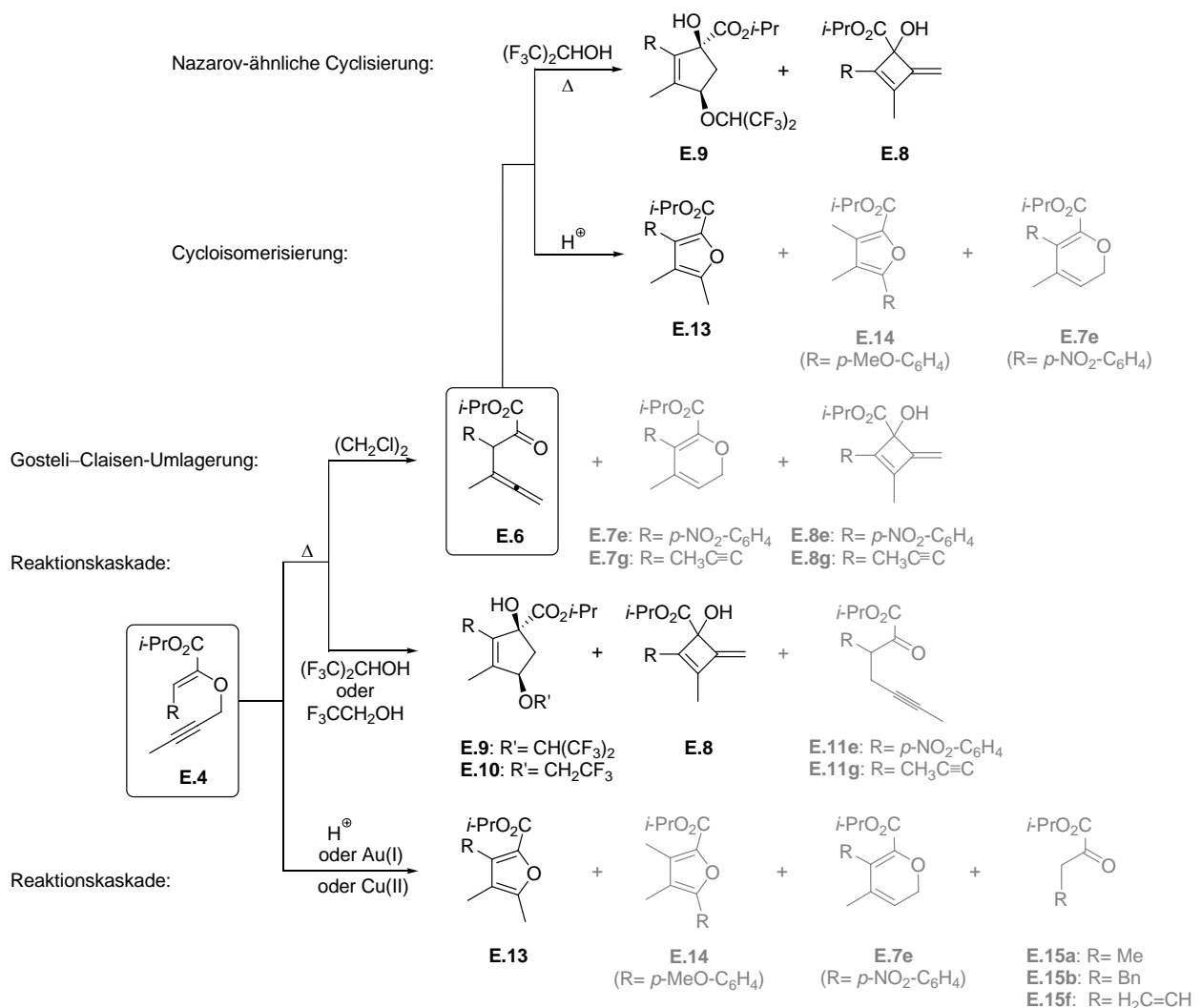
Die synthetisierten 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Propargylvinylether **E.4** konnten unkatalysiert durch Erhitzen in 1,2-Dichlorethan in die entsprechenden Allene **E.6** umgelagert werden. Dabei zeigten die Aryl-substituierten Propargylvinylether **E.4c–e** ($R = \text{Ph}$, $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$) eine vergleichsweise höhere Reaktivität.

Beim Erhitzen der Propargylvinylether **E.4** in getrockneten fluorierten Lösungsmitteln reagierten die Umlagerungsprodukte **E.6** in einer Art Nazarov-Cyclisierung weiter zu den Cycloalkenen **E.9** bzw. **E.10** und **E.8**. Der beste Umsatz konnte hierbei in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol (HFIP) erzielt werden. Das gewünschte Cyclopenten **E.9** in moderaten Ausbeuten lieferten die Propargylvinylether

E.4e ($R = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$) und **E.4g** ($R = \text{MeC}\equiv\text{C}$). Propargylvinylether **E.4b** ($R = \text{Bn}$) konnte hingegen nicht cyclisiert werden. Kontrollexperimente in „nassem“, d. h. nicht explizit zuvor getrocknetem, fluoriertem Lösungsmittel, zeigten, dass bereits Spuren von Wasser genügen, um die Umsetzung nach der Propargyl-Claisen-Umlagerung auf der Stufe der Allene **E.6** anzuhalten. Dass bis auf **E.6a** ($R = \text{Me}$) alle Allene **E.6**, sogar **E.6b** ($R = \text{Bn}$), in heißem HFIP cyclisiert werden konnten, bestätigt die mechanistische Hypothese, nach der die Cyclopenten-Bildung über das entsprechende Allen verläuft.

Unter Brønsted- sowie Lewis-sauren Bedingungen reagierten die Propargylvinylether **E.4** über eine Reaktionskaskade aus Gosteli–Claisen-Umlagerung und 5-*exo*-dig Cycloisomerisierung zu den Furanen **E.13**. Als geeignete Brønsted-Säure-Katalysatoren konnten Trifluormethansulfonsäure (HOTf) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat

Abb. 20 Zusammenfassung der Ergebnisse des Forschungsprojekts 2 „Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden“



(PTSA•H₂O) identifiziert werden. Dabei verlief die Umsetzung der Propargylvinylether **E.4** mit der schwächeren Brønsted-Säure PTSA•H₂O wesentlich langsamer. Im Gegensatz zur Bildung der Cycloalkene sind für die Brønsted-Säure-katalysierte Furan-Bildung Spuren von Wasser im Lösungsmittel zwingend notwendig. Das gewünschte Furan in guten Ausbeuten lieferten lediglich die Propargylvinylether **E.4a** (R = Me) und **E.4c** (R = Ph). Keinerlei Reaktivität unter den Brønsted-sauren Reaktionsbedingungen zeigten **E.4f** (R = H₂C=CH) und **E.4g** (R = MeC≡C). Im Vergleich mit den äquivalenten Versuchsreihen zur Brønsted-Säure-katalysierten Cycloisomerisierung der Allene **E.6** zeigte sich die Allen-Bildung als der limitierende Schritt der Reaktionskaskade. Folglich wird die Gosteli–Claisen-Umlagerung nur schlecht durch eine Brønsted-Säure katalysiert.

Unter den Lewis-Säuren konnten Cu(OTf)₂ und das Prekatalysatorsystem Ph₃PAuCl/AgSbF₆ als geeignete Katalysatoren für die Furan-Bildung identifiziert werden. Bis auf **E.4g** (R = MeC≡C) konnten alle Propargylvinylether mit dem Au(I)-Katalysatorsystem sauber und vor allem schnell in die gewünschten Furane überführt werden. Bei Propargylvinylether **E.4d** (R = *p*-MeO-C₆H₄) wurde zusätzlich die Bildung eines zu **E.13d** regioisomeren Furans **E.14** beobachtet. Die Cu(II)-Katalyse scheint sich hingegen nur für die Propargylvinylether **E.4a, b, c** (R = Me, Bn, Ph) zu eignen. So zeigt **E.4g** (R = MeC≡C) keinerlei Reaktivität und **E.4f** (R = H₂C=CH) zersetzt sich sogar vollständig. Mit der Ph₃PAuCl/AgSbF₆-katalysierten Umsetzung von 2-Alkoxy-carbonylsubstituierten Propargylvinylethern in einer Reaktionskaskade aus Gosteli–Claisen-Umlagerung

und 5-*exo*-dig Cycloisomerisierung wurde eine hoch effiziente und zudem atomökonomische Synthesemethode zum Aufbau tetrasubstituierter Furane gefunden, welche im Allgemeinen als schwer zugänglich gelten.¹⁷

Abschließend zu bemerken bleibt, dass bei einigen Propargylvinylethern zum Teil bei fortschreitender Reaktionszeit weitere Reaktionspfade beobachtet werden konnten. So wurden bei der Umsetzung von **E.4e** (R = *p*-NO₂-C₆H₄) und **E.4g** (R = MeC≡C) als Nebenprodukte 2*H*-Pyrane **E.7** und [1,3]-Umlagerungsprodukte **E.11** erhalten. Des Weiteren wurden bei der katalysierten Umlagerung von Propargylvinylether **E.4a, b, f** (R = Me, Bn, H₂C=CH) Fragmente der entsprechenden Enoetherhydrolyse **E.15** detektiert. Auffällig ist auch das Auftreten des regioisomeren Furans **E.14** bei Propargylvinylether **E.4d** (R = *p*-MeO-C₆H₄).

Noch zu untersuchen wären die Auswirkungen der Einführung verschiedener Substituenten am Propargyl-Henkel der Propargylvinylether. Denkbar wäre auch eine Veränderung der Position oder gar eine Eliminierung der Esterfunktion. Eventuell könnte durch derartige Substratvariationen die Effektivität der beobachteten Reaktionskaskaden verbessert werden. Wünschenswert wäre natürlich auch deren Einsatz in der Naturstoffsynthese. Beispielsweise sind der Furan-Ring und seine Derivate (Di-, Tetrahydro-, γ -Lactone) als Struktureinheit in den verschiedensten Naturstoffklassen vertreten, wie in Polyketiden, Terpenen und hochkomplexen Alkaloiden. Und so sind auch die natürlichen Quellen sehr vielseitig. Unter ihnen befinden sich sowohl terrestrische als auch marine Organismen.⁵¹

⁵¹ Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K. *Heterocycles in Natural Product Synthesis* **2011**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, First Edition.

• Experimenteller Teil •

Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden

Annika Gille – Dissertation Teil 2

Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann, Fakultät Chemie, Technische Universität Dortmund, 44227 Dortmund

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Experimentelle Angaben	Exp-1
Liste aller synthetisierter Verbindungen	Exp-2
Compound Characterisation Checklist	Exp-3
Experimentelle Vorschriften und Analytische Daten	Exp-5
Liste aller Versuche zur Umlagerung der Propargylvinylether	Exp-27
Kopien der NMR Spektren	Exp-37 (CD)
IR Spektren	Exp-196 (CD)
Elementaranalysen, HRMS	Exp-221 (CD)

Allgemeine Experimentelle Angaben

Die verwendeten kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Diisopropylamin wurde durch Destillation über CaH_2 und Isopropanol durch Destillation über Natrium gereinigt und anschließend über aktiviertem 3 \AA Molekularsieb in einer Argon-Atmosphäre gelagert. Folgende Lösungsmittel wurden über das Lösemittelrocknungssystem MB SPS 800 der Firma M. Braun GmbH absolutiert: Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan (CH_2Cl_2) und 1,2-Dichlorethan (CH_2Cl_2). 1,1,1-Trifluorethanol (TFE) und 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) wurden durch Lagerung über aktiviertem 4 \AA Molekularsieb getrocknet. Die Konzentration von *n*-BuLi in *n*-Hexan wurde durch Titration mit Diphenyllessigsäure als Indikator bestimmt.²

Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre in einer mit Septum verschlossenen Normalschliff-Glasapparatur durchgeführt, die zuvor unter Argon mit einem Heißluftfön ($600 \text{ }^\circ\text{C}$) ausgeheizt wurde. Flüssige Reagenzien oder Substrate sowie Lösungen derer wurden mit Einwegspritzen, Feststoffe wurden im Argonstrom zugegeben. Die Prozentangaben beziehen sich im Allgemeinen auf Gewichtsprozente, die Mischungsverhältnisse der Laufmittel hingegen auf die entsprechenden Volumina. Die Ausbeuten wurden ausgehend von der als Minderkomponente eingesetzten Substanz berechnet.

Für die Reinigung durch Flash- und Säulenchromatographie³ bzw. Filtration wurde als stationäre Phase kommerziell erhältliches Kieselgel 60 (Partikelgröße $0.040\text{--}0.063 \text{ mm}$) und als Eluent Cyclohexan bzw. Gemische von Cyclohexan/Ethylacetat verwendet.

Die analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf kommerziell erhältlichen, mit Kieselgel 60 F_{254} vorbeschichteten DC-Alufolien der Firma Merck (zugeschnitten auf 4 cm Länge). Zur Detektion der chromatographisch getrennten Substanzen wurden die DC-Platten zuerst im UV-Licht (254 nm) analysiert und anschließend mit dem Kägi-Miescher-Reagenz⁴ (2.53 Vol\% Anisaldehyd, 0.96 Vol\% Essigsäure, 93.06 Vol\% Ethanol, 3.45 Vol\% konz. H_2SO_4) angefärbt.

Die Aufnahme der ^1H NMR-Spektren erfolgte bei 300 MHz , 400 MHz oder 500 MHz . Die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu Chloroform CHCl_3 ($\delta 7.26 \text{ ppm}$)⁵ angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, br s = breites Singulett, m = Multiplet oder Überlappung nicht äquivalenter Resonanzen. ^{13}C NMR-Spektren wurden bei 101 MHz oder 126 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu Deuteriochloroform CDCl_3 ($\delta 77.16 \text{ ppm}$) angegeben. Die Zahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch APT oder DEPT Experimente bestimmt. Die Angaben "haupt" und "minder" bei Diastereomergemischen beziehen sich auf die Haupt- bzw. Mindermengenkomponekte des Gemisches. Die Aufnahme von ^{19}F NMR-Spektren erfolgte bei 282 MHz . Als externer Standard wurde Hexafluorbenzol C_6F_6 (-164.9 ppm)⁶ verwendet.

Für die Aufnahme der FTIR-Spektren wurden die Proben als Reinsubstanz zwischen zwei KBr-Platten aufgebracht. Die gemessenen Absorptionsbanden sind in reziproken Wellenlängen cm^{-1} angegeben. Für die Intensität der Absorptionsbanden werden folgende Abkürzungen verwendet: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit; und für die Schwingungsform: v = Valenzschwingung, δ = Deformationsschwingung. Die Angaben "s" und "as" dienen der Unterscheidung von symmetrischen und asymmetrischen Schwingungen. Die Zuordnung von funktionellen Gruppen basiert auf tabellierten Werten.⁷

Der Nachweis der elementaren Zusammensetzung der synthetisierten Verbindungen (C-, H-, N-Gehalt) erfolgte größtenteils durch Verbrennungsanalytik (Elementaranalyse). In einigen Fällen wurde die Summenformel auch mittels eines hochaufgelösten Massenspektrums (HRMS) abgesichert. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kapillarschmelzpunkt-Messgerät bestimmt. Für die Ermittlung des Wassergehaltes der Lösungsmittel wurde ein Karl Fischer-Coulometer verwendet.

¹ 0.05 mbar , $200 \text{ }^\circ\text{C}$, $1\text{--}2 \text{ h}$.

² Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879–1880.

³ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

⁴ a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 743–752. b) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatog.* **1961**, *5*, 351–355.

⁵ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

⁶ a) Jameson, C. J. in *Multinuclear NMR*; Mason, J. (Eds.); Plenum Press, New York, **1987**, Chapter 16, 437–446. b) Dungan, C. H.; van Wazer, J. R. *Compilation of Reported F19 NMR Chemical Shifts, 1951 to Mid-1967*; John Wiley & Sons Inc.; **1970**.

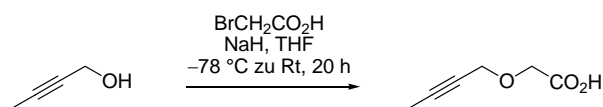
⁷ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag **1995**, *6*, 43–65.

Compound Characterisation Checklist

COMPOUND		IDENTITY										PURITY	
Compound	New	Known	Melting point	Boiling point	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	2D NMR	HRMS	Optical rotation	X-ray	Copy of NMR in SI	EA
Säure E.1	x		x	x	x	x	x					x	x
Ester E.2	x			x	x	x	x					x	x
Aldoladdukt E.3a	x				x	x	x					x	x
Aldoladdukt E.3b	x				x	x	x					x	x
Aldoladdukt E.3c	x				x	x	x					x	x
Aldoladdukt E.3d	x				x	x	x					x	x
Aldoladdukt E.3e	x				x	x	x					x	x
Aldoladdukt E.3f	x				x	x	x					x	x
Aldoladdukt E.3g	x				x	x	x					x	x
Propargylvinylether E.4a	x				x	x	x					x	x
Propargylvinylether E.4b	x				x	x	x	x				x	x
Tautomer E.5	x					x	x					x	
Propargylvinylether E.4c	x				x	x	x	x				x	x
Propargylvinylether E.4d	x				x	x	x	x				x	x
Propargylvinylether E.4e	x				x	x	x	x				x	x
Propargylvinylether E.4f	x				x	x	x					x	x
Propargylvinylether E.4g	x				x	x	x	x				x	x
Allen E.6a	x				x	x	x					x	x
Allen E.6b	x				x	x	x					x	x
Allen E.6c	x				x	x	x					x	x
Allen E.6d	x				x	x	x	x				x	x
Allen E.6e	x				x	x	x					x	x
Allen E.6f	x				x	x	x					x	x
Allen E.6g	x					x						x	
Pyran E.7e	x				x	x	x	x	x			x	
Pyran E.7g	x				x	x	x					x	x
Cyclobuten E.8a	x					x						x	
Cyclobuten E.8b	x					x	x		x			x	
Cyclobuten E.8c	x					x	x	x	x			x	
Cyclobuten E.8d	x					x			x			x	
Cyclobuten E.8e	x				x	x	x	x	x			x	
Cyclobuten E.8f	x					x						x	
Cyclobuten E.8g	x				x	x	x	x	x			x	
Cyclopenten E.9a	x				x	x	x					x	
Cyclopenten E.9b	x				x	x	x		x			x	
Cyclopenten E.9c	x				x	x	x		x			x	
Cyclopenten E.9d	x		x		x	x	x		x			x	
Cyclopenten E.9e	x				x	x	x					x	x
Cyclopenten E.9f	x					x			x			x	
Cyclopenten E.9g		x			x	x	x					x	x

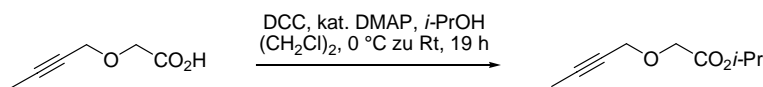
Compound	New	Known	Melting point	Boiling point	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	2D NMR	HRMS	Optical rotation	X-ray	Copy of NMR in SI	EA
Cyclopenten E.10c	x				x	x	x					x	
Cyclopenten E.10d	x				x	x	x		x			x	
Cyclopenten E.10e	x				x	x	x		x			x	
Cyclopenten E.10f	x				x	x	x		x			x	
Cyclopenten E.10g	x					x	x		x			x	
α -Ketoester E.11e	x				x	x			x			x	
α -Ketoester E.11g	x				x	x	x	x	x			x	
Cyclobutenester E.12	x				x	x	x		x			x	
Furan E.13a	x				x	x	x					x	x
Furan E.13b	x				x	x	x					x	x
Furan E.13c	x				x	x	x					x	x
Furan E.13d	x				x	x	x					x	x
regioisomeres Furan E.14	x				x	x	x	x				x	
Furan E.13e	x				x	x	x					x	x
Furan E.13f	x				x	x	x	x				x	x
Fragment E.15a		x			x	x	x	x	x			x	
Fragment E.15b		x			x	x	x	x	x			x	
Fragment E.15f	x					x	x	x	x			x	

Experimentelle Vorschriften und Analytische Daten



E.1 (99%)

Säure E.1: Zu einer Suspension von NaH (60%-ige Suspension in Öl, 19.58 g, 489.5 mmol, 3 eq) in THF (122 ml, 0.75 ml/mmol Alkohol) wurde bei -78 °C langsam eine Lösung von Bromessigsäure⁸ (21.53 g, 155.0 mmol, 0.95 eq) in THF (82 ml, 0.5 ml/mmol Alkohol) gegeben (Gasentwicklung!). Die Suspension wurde bei -78 °C gerührt, bis die Gasentwicklung nachließ (etwa 40 min). Daraufhin erfolgte die Zugabe einer Lösung von 2-Butin-1-ol (11.44 g, 163.2 mmol, 1 eq) in THF (82 ml, 0.5 ml/mmol Alkohol) bei -78 °C . Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei langsam aufgetaut. Zur Beendigung der Reaktion wurde bei 0 °C vorsichtig 1 N KOH-Lösung (82 ml, 0.5 ml/mmol Alkohol) zugegeben. Nach dem Trennen der Phasen wurde die organische Phase mit 1 N KOH-Lösung extrahiert (3×). Die vereinigten KOH-Phasen wurden auf 0 °C abgekühlt und mit konzentrierter HCl-Lösung auf $\text{pH} \leq 2$ angesäuert. Die saure wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert (5×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach dem Trocknen am Feinvakuum (0.1 mbar, 10 min) wurde die rohe Säure E.1 (20.80 g, 162.3 mmol, 99%) ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt. R_f 0.1 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); Sdp 115 °C , 0.2 mbar; Smp 52.5 °C ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.85 (t, $^5J = 2.3\text{ Hz}$, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.25 (q, $^5J = 2.3\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.7 (CH_3), 59.2 (CH_2), 65.7 (CH_2), 73.6 (C), 84.5 (C), 175.4 (C); IR (cm^{-1}): 3455(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 2920(s) (ν C–H, CH, CH_2 , CH_3), 2645(m) 2560 (m) (ν C–H, Ether), 2225(w) (ν C≡C), 1735(s) (ν C=O, Carbonsäure), 1430(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1365(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1230(s) (ν C–O, Säure), 1140(s) 1110(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$: C, 56.2; H, 6.3; gefunden: C, 56.0; H, 6.5; $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$; $M = 128.13\text{ g/mol}$.



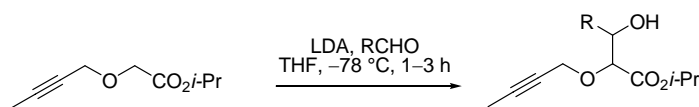
E.1

E.2 (99%)

Ester E.2: Eine Lösung von Säure E.1 (10.0 g, 78.1 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (120 ml, 1.5 ml/mmol E.1) wurde bei 0 °C zuerst mit einer Lösung von DCC (17.71 g, 85.9 mmol, 1.1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (80 ml, 1.0 ml/mmol E.1) dann mit DMAP⁹ (0.48 g, 3.9 mmol, 0.05 eq) und zuletzt mit *i*-PrOH (17.9 ml, 234.1 mmol, 3 eq) versetzt. Danach wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde nach beendeter Reaktionszeit abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Kugelrohrdestillation (2 mbar, 75 °C). Der Ester E.2 (13.14 g, 77.2 mmol, 99%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.4 (Isohexan/Ethylacetat 10/1); Sdp 75 °C , 2 mbar; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.26 (d, $^3J = 6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.85 (t, $^5J = 2.4\text{ Hz}$, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.25 (q, $^5J = 2.4\text{ Hz}$, 2H), 5.10 (sep, $^3J = 6.3\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.5 (CH_3), 21.7 ($2\times\text{CH}_3$), 58.7 (CH_2), 66.2 (CH_2), 68.5 (CH), 73.9 (C), 83.5 (C), 169.6 (C); IR (cm^{-1}): 2980(m) 2925(m) 2875(w) (ν C–H, CH, CH_2 , CH_3), 2220(w) (ν C≡C), 1750(s) (ν C=O, Ester), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH_3 , CH_2), 1385(m) (δ_{s} C–H, CH_3), 1285(m) (ν C–O, Ester), 1215(s) 1140(s) 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 63.5; H, 8.3; gefunden: C, 63.4; H, 8.4; $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$, $M = 170.21\text{ g/mol}$.

⁸ a) Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 69–72. b) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143–2153.

⁹ a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556–557. b) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4475–4478. c) Hassner, A.; Krepski, L. R.; Alexanian, V. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2069–2076.



E.2

- E.3a:** R = Me (80%, dr = 2/1)
E.3b: R = Bn (63%, dr = 2/1)
E.3c: R = Ph (64%, dr = 2/1)
E.3d: R = *p*-MeO-C₆H₄ (68%, dr = 55/45)
E.3e: R = *p*-NO₂-C₆H₄ (67%, dr = 3/2)
E.3f: R = H₂C=CH (71%, dr = 2/1)
E.3g: R = MeC≡C (57%, dr = 2/1)

Allgemeine Vorschrift Exp-A: Aldoladdition:¹⁰ Zu einer aus (*i*-Pr)₂NH (1.3 eq) und *n*-BuLi (1.2 eq) *in situ* hergestellten LDA-Lösung in THF (2.5 ml/mmol E.2) wurde bei -78 °C eine vorgekühlte Lösung von Ester E.2 (1–1.1 eq) in THF (2.5 ml/mmol E.2) gegeben. Nach 15 min Reaktionszeit wurde bei -78 °C ebenfalls vorgekühlter Aldehyd (1–3 eq) zugegeben und danach für 1–3 h bei -78 °C gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung bei -78 °C. Nach dem Auftauen erfolgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1 zu 10/1) wurde der entsprechende β-Hydroxyester E.3 als Diastereomerenmischung erhalten.

Aldoladdukt E.3a: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift Exp-A wurde der Ester E.2 (3.01 g, 17.7 mmol, 1 eq) mit (*i*-Pr)₂NH (3.23 ml, 23.0 mmol, 1.3 eq), *n*-BuLi (2.0 M in *n*-Hexan, 10.61 ml, 21.2 mmol, 1.2 eq) und frisch destilliertem (1 atm, 40 °C) Acetaldehyd (3.0 ml, 53.0 mmol, 3 eq) in 1 h zum Aldoladdukt E.3a (3.01 g, 14.0 mmol, 80%, dr = 2/1) umgesetzt. R_f 0.4 (Isohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 2/1): 1.19 (d, ³J = 6.3 Hz, 2H_{haupt}), 1.22 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H_{minder}), 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.83 (t, ⁵J = 2.3 Hz, 3H), 2.33 (d, ³J = 6.3 Hz, 0.7H_{haupt}), 2.39 (d, ³J = 6.3 Hz, 0.3H_{minder}), 3.86–4.19 (Serie von Multiplets, 2H_{haupt}, 1H_{minder}), 4.29–4.39 (m, 1H), 5.10 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 2/1): 3.50/3.53 (CH₃), 18.0/18.7 (CH₃), 21.6/21.7/21.72 (2×CH₃), 58.41/58.44 (CH₂), 68.2/68.3 (CH), 68.80/68.83 (CH), 73.9/74.0 (C), 80.2/81.1 (CH), 83.6 (C), 169.7 (C); IR (cm⁻¹): 3435(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 2980(m) 2935(m) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2240(w) (ν C≡C), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1450(w) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1380(m) (δ_s C–H, CH₃), 1145(m) 1100(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₈O₄: C, 61.7; H, 8.5; gefunden: C, 61.8; H, 8.4; C₁₁H₁₈O₄, M = 214.26 g/mol.

Aldoladdukt E.3b: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift Exp-A wurde der Ester E.2 (1.0 g, 5.9 mmol, 1 eq) mit (*i*-Pr)₂NH (1.07 ml, 7.4 mmol, 1.3 eq), *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 3.07 ml, 7.1 mmol, 1.2 eq) und frisch destilliertem (1 mbar, 70–80 °C) Phenylacetaldehyd (0.82 ml, 7.1 mmol, 1.2 eq) in 1.5 h zum Aldoladdukt E.3b (1.07 g, 3.7 mmol, 63%, dr = 2/1) umgesetzt. R_f 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 3/2): 1.27 (d, ³J = 6.3 Hz, 2.4H_{minder}), 1.29 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.8H_{haupt}), 1.30 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.8H_{haupt}), 1.829 (dd, ⁵J = 2.3, 2.3 Hz, 1.8H_{haupt}), 1.834 (dd, ⁵J = 2.3, 2.3 Hz, 1.2H_{minder}), 2.33 (br s, 1H), 2.77–2.86 (m, 0.8H_{minder}), 2.88–2.97 (m, 1.2H_{haupt}), 4.02 (d, ³J = 3.3 Hz, 0.4H_{minder}), 4.11–4.25 (m, 2.6H), 4.34 (dq, ²J = 15.3 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 0.6H_{haupt}), 4.39 (dq, ²J = 15.3 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 0.4H_{minder}), 5.10 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.4H_{minder}), 5.12 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.6H_{haupt}), 7.15–7.39 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 3/2): 3.70/3.73 (CH₃), 21.8/21.94 (CH₃), 21.91/21.94 (CH₃), 38.9/39.9 (CH₂), 58.4/58.6 (CH₂), 69.06/69.08 (CH), 73.4/73.8 (CH), 74.18/74.23 (C), 77.9/79.6 (CH), 83.8/83.9 (C), 126.6 (CH_{ar}), 128.5 (2×CH_{ar}), 129.6 (2×CH_{ar}), 137.8/138.0 (C), 170.0/170.4 (C); IR (cm⁻¹): 3465(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3085(w) 3060(w) 3030(m) (ν C–H, Aryl), 2980(m) 2920(m) 2875(m) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2225(w) (ν C≡C), 1740(s) (ν C=O, Ester), 1605(w) (ν C=C, Aryl), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1275(m) (ν C–O, Ester), 1205(m) (δ O–H), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₂O₄: C, 70.3; H, 7.6; gefunden: C, 70.2; H, 7.9; C₁₇H₂₂O₄, M = 290.35 g/mol.

Aldoladdukt E.3c: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift Exp-A wurde der Ester E.2 (1.0 g, 5.9 mmol, 1 eq) mit (*i*-Pr)₂NH (1.07 ml, 7.4 mmol, 1.3 eq), *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 3.07 ml, 7.1 mmol, 1.2 eq) und frisch destilliertem (1 mbar, 40–50 °C) Benzaldehyd (0.71 ml, 7.1 mmol, 1.2 eq) in 1.5 h zum Aldoladdukt E.3c (1.04 g, 3.8 mmol, 64%, dr = 2/1) umgesetzt. R_f 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 3/2): 0.98 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.2H_{minder}), 1.08 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.8H_{haupt}), 1.16 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.8H_{haupt}), 1.18 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.2H_{minder}), 1.81 (dd, ⁵J = 2.4, 2.4 Hz, 1.2H_{minder}), 1.84 (dd, ⁵J = 2.4, 2.4 Hz, 1.8H_{haupt}), 2.97 (d, ³J = 4.7 Hz, 0.4H_{minder}), 2.99 (d, ³J = 5.7 Hz, 0.6H_{haupt}), 4.13 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.6H_{haupt}), 4.17 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.4H_{minder}), 4.21 (d, ³J = 6.0 Hz,

¹⁰ Hiersemann, M. *Synthesis* **2000**, 1279–1290.

0.4H_{minder}), 4.30 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (d, ³J = 5.3 Hz, 0.6H_{haupt}), 4.90 (dd, ³J = 6.0, 4.7 Hz, 0.4H_{minder}), 4.98 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, ³J = 5.7, 5.3 Hz, 0.6H_{haupt}), 7.24–7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 3/2): 3.7/3.8 (CH₃), 21.5/21.6 (CH₃), 21.8/21.9 (CH₃), 58.7/58.8 (CH₂), 68.9/69.0 (CH), 73.9 (C), 74.1/74.9 (CH), 80.6/82.0 (CH), 83.9/84.0 (C), 126.9/127.1 (2×CH_{ar}), 128.0/128.2 (2×CH_{ar}), 128.3/128.4 (CH_{ar}), 138.9/139.3 (C_{ar}), 169.6/169.7 (C); IR (cm⁻¹): 3480(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3090(m) 3065(m) 3035(m) (ν C–H, Aryl), 2980(m) 2920(m) 2875(m) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2245(w) 2225(w) (ν C≡C), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1635(m) (ν C=C, Aryl), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1280(m) (ν C–O, Ester), 1195(m) (δ O–H), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₀O₄: C, 69.5; H, 7.3; gefunden: C, 69.4; H, 7.1; C₁₆H₂₀O₄, M = 276.33 g/mol.

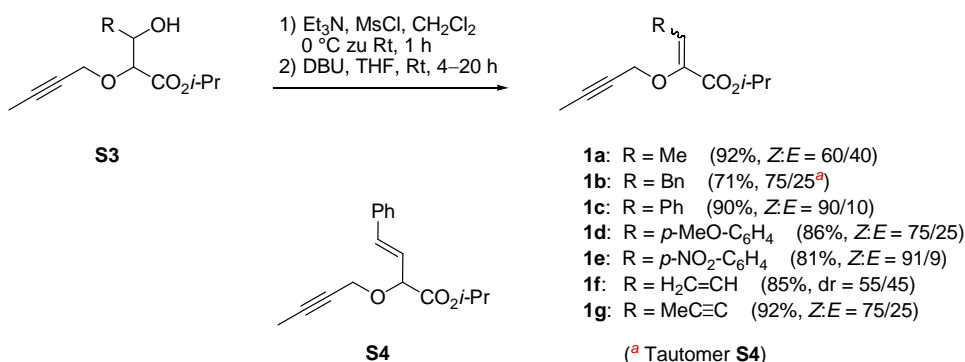
Aldoladdukt E.3d: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-A** wurde der Ester **E.2** (1.0 g, 5.9 mmol, 1 eq) mit (*i*-Pr)₂NH (1.07 ml, 7.4 mmol, 1.3 eq), *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 3.07 ml, 7.1 mmol, 1.2 eq) und frisch destilliertem (1 mbar, 100–110 °C) Anisaldehyd (0.86 ml, 7.1 mmol, 1.2 eq) in 1.5 h zum Aldoladdukt **E.3d** (1.23 g, 4.0 mmol, 68%, dr = 55/45) umgesetzt. R_f 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 55/45): 0.99 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.35H_{minder}), 1.12 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.65H_{haupt}), 1.17 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.81 (dd, ³J = 2.4, 2.4 Hz, 1.35H_{minder}), 1.83 (dd, ³J = 2.4, 2.4 Hz, 1.65H_{haupt}), 2.96 (br s, 1H), 3.78 (s, 1.35H_{minder}), 3.79 (s, 1.65H_{haupt}), 4.12 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.45H_{minder}), 4.16 (d, ³J = 6.3 Hz, 0.45H_{minder}) überlagert von 4.16 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.55H_{haupt}), 4.27 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.55H_{haupt}), 4.29 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.45H_{minder}), 4.33 (d, ³J = 5.5 Hz, 0.55H_{haupt}), 4.80–5.04 (m, 2H), 6.85 (d, ³J = 8.8 Hz, 1.1H_{haupt}), 6.86 (d, ³J = 8.8 Hz, 0.9H_{minder}), 7.30 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 55/45): 3.7/3.8 (CH₃), 21.5/21.7 (CH₃), 21.9 (CH₃), 55.3/55.4 (CH₃), 58.7/58.8 (CH₂), 68.9/69.0 (CH), 73.7/74.5 (CH), 74.0/74.1 (C), 80.7/82.2 (CH), 83.9/84.0 (C), 113.6/113.8 (2×CH_{ar}), 128.2/128.4 (2×CH_{ar}), 130.9/131.6 (C_{ar}), 159.4/159.7 (C_{ar}), 169.7 (C); IR (cm⁻¹): 3470(br s) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3060(w) 3030(w) (ν C–H, Aryl), 2980(m) 2935(m) 2920(m) 2840(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2250(w) (ν C≡C), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1615(s) 1585(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1460(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1250(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₂O₅: C, 66.7; H, 7.2; gefunden: C, 66.8; H, 7.1; C₁₇H₂₂O₅, M = 306.35 g/mol.

Aldoladdukt E.3e: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-A** wurde der Ester **E.2** (2.0 g, 11.8 mmol, 1.1 eq) mit (*i*-Pr)₂NH (1.95 ml, 13.4 mmol, 1.3 eq), *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 5.57 ml, 12.8 mmol, 1.2 eq) und *p*-Nitrobenzaldehyd (1.61 g, 10.7 mmol, 1 eq) in 3 h zum Aldoladdukt **E.3e** (2.28 g, 7.1 mmol, 67%, dr = 3/2) umgesetzt. R_f 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 1/1): 1.12 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.13 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.18 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.78 (dd, ³J = 2.4, 2.4 Hz, 1.5H), 1.82 (dd, ³J = 2.4, 2.4 Hz, 1.5H), 3.11 (d, ³J = 5.3 Hz, 0.5H), 3.22 (d, ³J = 5.0 Hz, 0.5H), 4.15 (dq, ²J = 15.6 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.5H), 4.17 (dq, ²J = 15.6 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.5H), 4.27 (d, ³J = 5.0 Hz, 0.5H), 4.26–4.38 (m, 1H), 4.35 (d, ³J = 5.3 Hz, 0.5H), 5.01 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.5H), 5.04 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.5H), 5.08 (dd, ³J = 5.3, 5.3 Hz, 0.5H), 5.13 (dd, ³J = 5.0, 5.0 Hz, 0.5H), 7.58 (d, ³J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (d, ³J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 1/1): 3.68/3.74 (CH₃), 21.71/21.86 (CH₃), 21.74/21.90 (CH₃), 58.9 (CH₂), 69.60/69.64 (CH), 73.3/73.9 (CH), 73.5/73.7 (C), 79.9/80.3 (CH), 84.3/84.4 (C), 123.4/123.5 (2×CH_{ar}), 127.8/127.9 (2×CH_{ar}), 146.7/146.9 (C_{ar}), 147.7/147.8 (C_{ar}), 169.2/169.4 (C); IR (cm⁻¹): 3465(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3115(w) 3080(w) (ν C–H, Aryl), 2985(m) 2920(m) 2870(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2225(w) (ν C≡C), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1605(m) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1350(s) (ν N=O), 1280(m) (ν C–O, Ester), 1210(m) (δ O–H), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₉NO₆: C, 59.8; H, 6.0; N, 4.4; gefunden: C, 59.7; H, 6.0; N, 4.4; C₁₆H₁₉NO₆, M = 321.33 g/mol.

Aldoladdukt E.3f: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-A** wurde der Ester **E.2** (2.0 g, 11.8 mmol, 1 eq) mit (*i*-Pr)₂NH (2.15 ml, 15.3 mmol, 1.3 eq), *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 6.13 ml, 14.1 mmol, 1.2 eq) und Acrolein (0.94 ml, 14.1 mmol, 1.2 eq) in 1.5 h zum Aldoladdukt **E.3f** (1.89 g, 8.4 mmol, 71%, dr = 2/1) umgesetzt. R_f 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 70/30): 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 2.1H_{haupt}), 1.270 (d, ³J = 6.3 Hz, 0.9H_{minder}), 1.275 (d, ³J = 6.3 Hz, 2.1H_{haupt}), 1.28 (d, ³J = 6.3 Hz, 0.9H_{minder}), 1.845 (dd, ⁵J = 2.4, 2.4 Hz, 0.9H_{minder}), 1.852 (dd, ⁵J = 2.4, 2.4 Hz, 2.1H_{haupt}), 2.49 (d, ³J = 7.8 Hz, 0.7H_{haupt}), 2.54 (d, ³J = 6.5 Hz, 0.3H_{minder}), 4.09 (d, ³J = 5.0 Hz, 0.3H_{minder}), 4.19 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.7H_{haupt}), 4.20 (dq, ²J = 15.1 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.3H_{minder}), 4.27 (d, ³J = 4.0 Hz, 0.7H_{haupt}), 4.35 (dq, ²J = 15.1 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.3H_{minder}), 4.39 (dq, ²J = 15.5 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.7H_{haupt}), 4.42–4.49 (m, 1H), 5.10 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.7H_{haupt}), 5.11 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.3H_{minder}), 5.23 (dd, ³J(Z) = 10.4 Hz, ²J = 1.4 Hz, 0.7H_{haupt}), 5.25 (dd, ³J(Z) = 10.4 Hz, ²J = 1.4 Hz, 0.3H_{minder}), 5.34 (dd, ³J(E) = 17.0 Hz, ²J = 1.4 Hz, 0.7H_{haupt}), 5.38 (dd, ³J(E) = 17.0 Hz, ²J = 1.4 Hz, 0.3H_{minder}), 5.89 (ddd, ³J(E) = 17.0 Hz, ³J(Z) = 10.4 Hz, ³J = 6.1 Hz, 0.7H_{haupt}), 5.91 (ddd, ³J(E) = 17.0 Hz, ³J(Z) = 10.4 Hz, ³J = 5.8 Hz, 0.3H_{minder}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 70/30): 3.73/3.75 (CH₃), 21.88/21.92 (CH₃), 21.94 (CH₃), 58.69/58.71 (CH₂), 69.1/69.2 (CH), 73.1/73.5 (CH), 74.1 (C), 79.6/79.8 (CH),

83.99/84.02 (C), 117.4/117.5 (CH₂), 135.3/135.9 (CH), 169.3/169.8 (C); IR (cm⁻¹): 3480(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3080(w) (ν C–H, Olefin), 2980(m) 2925(m) 2875(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2225(w) (ν C≡C), 1740(s) (ν C=O, Ester), 1645(w) (ν C=C, Olefin), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1275(m) (ν C–O, Ester), 1205(m) (δ O–H), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₈O₄: C, 63.7; H, 8.0; gefunden: C, 63.8; H, 8.1; C₁₂H₁₈O₄, M = 226.27 g/mol.

Aldoladdukt E.3g: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-A** wurde der Ester **E.2** (1.0 g, 5.9 mmol, 1 eq) mit (*i*-Pr)₂NH (1.07 ml, 7.4 mmol, 1.3 eq), *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 3.07 ml, 7.1 mmol, 1.2 eq) und frisch synthetisiertem 2-Butinal¹¹ (0.60 g, 8.8 mmol, 1.5 eq) in 1 h zum Aldoladdukt **E.3g** (0.79 g, 3.3 mmol, 57%, dr = 2/1) umgesetzt. R_f 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 70/30): 1.28 (d, ³J = 6.3 Hz, 2.1H^{haupt}), 1.29 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (d, ³J = 6.3 Hz, 0.9H^{minder}), 1.83 (d, ⁵J = 2.1 Hz, 3H), 1.848 (dd, ⁵J = 2.4, 2.4 Hz, 2.1H^{haupt}), 1.852 (dd, ⁵J = 2.4, 2.4 Hz, 0.9H^{minder}), 2.67 (d, ³J = 9.8 Hz, 0.7H^{haupt}), 2.72 (d, ³J = 7.8 Hz, 0.3H^{minder}), 4.16 (d, ³J = 5.0 Hz, 0.3H^{minder}), 4.27 (dq, ²J = 15.6 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 1H), 4.31 (d, ³J = 4.3 Hz, 0.7H^{haupt}), 4.40 (dq, ²J = 15.6 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.3H^{minder}), 4.47 (dq, ²J = 15.6 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 0.7H^{haupt}), 4.59 (ddq, ³J = 7.8, 5.0 Hz, ⁵J = 2.1 Hz, 0.3H^{minder}), 4.73 (ddq, ³J = 9.8, 4.3 Hz, ⁵J = 2.1 Hz, 0.7H^{haupt}), 5.13 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.7H^{haupt}), 5.14 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.3H^{minder}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere dr = 70/30): 3.7/3.8 (2×CH₃), 21.79/21.82 (CH₃), 21.86/21.89 (CH₃), 59.0/59.1 (CH₂), 63.1/63.7 (CH), 69.2/69.3 (CH), 73.9/74.0 (C), 75.7/76.1 (C), 79.0/79.9 (CH), 82.8/82.9 (C), 84.1/84.2 (C), 168.6/169.3 (C); IR (cm⁻¹): 3480(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 2980(m) 2920(m) 2875(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2240(w) (ν C≡C), 1740(s) (ν C=O, Ester), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1275(m) (ν C–O, Ester), 1205(m) (δ O–H), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₈O₄: C, 65.5; H, 7.6; gefunden: C, 65.5; H, 7.6; C₁₃H₁₈O₄, M = 238.28 g/mol.



Allgemeine Vorschrift Exp-B: Mesylierung/Eliminierung:¹⁰ Eine Lösung von Aldoladdukt **E.3** (1 eq) in CH₂Cl₂ (2 ml/mmol **E.3**) wurde bei 0 °C mit Et₃N (1.3 eq) und MsCl (1.2 eq) versetzt. Nach 5 min Reaktionszeit wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und abschließend am Feinvakuum (0.1 mbar) getrocknet.

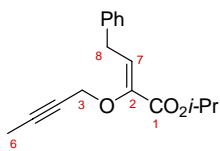
Das Rohprodukt der Mesylierung wurde im folgenden Schritt in THF (2 ml/mmol **E.3**) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit DBU (3 eq) versetzt. Nach 5 min Reaktionszeit wurde das Eisbad entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der entstandene klebrige Feststoff wurde durch Zugabe von CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen (2×). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dann mit CH₂Cl₂ extrahiert (2×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde der Propargylvinylether **E.4** als Diastereomeregemisch erhalten.

Propargylvinylether E.4a: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-B** wurde das Aldoladdukt **E.3a** (2.97 g, 13.9 mmol, 1 eq) zuerst mit Et₃N (2.51 ml, 18.0 mmol, 1.3 eq) und MsCl (1.29 ml, 16.6 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (28 ml, 2 ml/mmol **E.3a**) zum Mesylat und dann weiter mit DBU (6.21 ml, 41.6 mmol, 3 eq) in THF (28 ml, 2 ml/mmol **E.3a**) in 4 h zum Propargylvinylether **E.4a** (2.50 g, 12.8 mmol, 92%, Z:E = 60/40) umgesetzt. (**Z**)-**E.4a**: R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.79 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H), 1.81 (dd, ⁵J = 2.3, 2.3 Hz, 3H),

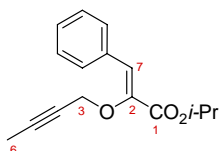
¹¹ 2-Butinal wurde ausgehend von 2-Butin-1-ol (1.0 g, 14.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (30 ml, 2 ml/mmol Alkohol) bei Raumtemperatur durch Umsetzung mit MnO₂ (12.28 g, 142.7 mmol, 10 eq) frisch hergestellt. Dazu wurde das MnO₂ nach 2.5 h Reaktionszeit über Celite® abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. 2-Butinal (90%-ig in CH₂Cl₂, 0.92 g, 12.2 mmol, 85%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

4.48 (q, $^5J = 2.3$ Hz, 2H), 5.06 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 6.40 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.7 (CH_3), 11.7 (CH_3), 21.9 ($2\times\text{CH}_3$), 59.8 (CH_2), 68.4 (CH), 74.6 (C), 83.4 (C), 125.7 (CH), 144.9 (C), 163.2 (C); IR (cm^{-1}): 2980(m) 2920(m) 2875(w) (ν C-H, CH, CH_2 , CH_3), 2230(w) (ν $\text{C}\equiv\text{C}$), 1715(s) (ν C=O, Ester), 1655(m) (ν C=C), 1455(m) (δ_{as} C-H, CH_3 , CH_2), 1385(m) (δ_{s} C-H, CH_3), 1270(s) (ν C-O, Ester), 1140(s) 1110(s) (ν C-O, Ether), 1020(m) (δ C-H, Alken); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 67.3; H, 8.2; gefunden (Mischung der Diastereomere): C, 66.9, H, 8.3; $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$, $M = 196.24$ g/mol. **(E)-E.4a**: R_f 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.32 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H), 1.85 (dd, $^5J = 2.3$, 2.3 Hz, 3H), 1.98 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H), 4.41 (q, $^5J = 2.3$ Hz, 2H), 5.14 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 5.61 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.8 (CH_3), 12.9 (CH_3), 22.0 ($2\times\text{CH}_3$), 57.8 (CH_2), 68.7 (CH), 74.0 (C), 83.9 (C), 115.4 (CH), 144.6 (C), 163.4 (C); IR (cm^{-1}): 3060(w) (ν C-H, Olefin), 2980(s) 2925(s) 2865(m) (ν C-H, CH, CH_2 , CH_3), 2245(w) 2225(w) (ν $\text{C}\equiv\text{C}$), 1720(s) (ν C=O, Ester), 1645(s) (ν C=C), 1455(m) (δ_{as} C-H, CH_3 , CH_2), 1385(s) 1375(s) (δ_{s} C-H, CH_3), 1250(s) (ν C-O, Ester), 1105(s) (ν C-O, Ether), 1020(s) (δ C-H, Olefin); $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$, $M = 196.24$ g/mol.

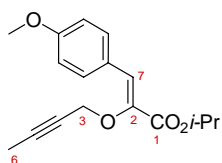
Propargylvinylether E.4b und Tautomer E.5: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-B** wurde das Aldoladdukt **E.3b** (0.91 g, 3.1 mmol, 1 eq) zuerst mit Et_3N (0.57 ml, 4.1 mmol, 1.3 eq) und MsCl (0.29 ml, 3.8 mmol, 1.2 eq) in CH_2Cl_2 (6 ml, 2 ml/mmol **E.3b**) zum Mesylat und dann weiter mit DBU (1.40 ml, 9.4 mmol, 3 eq) in THF (6 ml, 2 ml/mmol **E.3b**) in 19 h zum Propargylvinylether **E.4b** (0.48 g, 1.7 mmol, 57%) umgesetzt. Als Nebenprodukt wurde das Tautomer **E.5** (0.12 g, 0.4 mmol, 14%) erhalten. **(Z)-E.4b**: R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.29 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, *i*-Pr- CH_3), 1.80 (dd, $^5J = 2.4$, 2.4 Hz, 3H, 6- CH_3), 3.66 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, 8- CH_2), 4.61 (q, $^5J = 2.4$ Hz, 2H, 3- CH_2), 5.10 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 6.49 (dd, $^3J = 7.6$, 7.6 Hz, 1H, 7-CH), 7.18–7.35 (m, 5H, Ar-CH); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [$^1\text{H}, ^1\text{H}$]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 7-CH/*i*-Pr- CH_3 , 3- CH_2 /Aryl-CH, 6- CH_3 /Aryl-CH; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.7 (CH_3), 21.9 ($2\times\text{CH}_3$), 32.2 (CH_2), 59.9 (CH_2), 68.7 (CH), 74.6 (C), 83.9 (C), 126.4 (CH), 128.5 (CH), 128.6 ($2\times\text{CH}$), 128.8 ($2\times\text{CH}$), 139.4 (C), 144.1 (C), 163.1 (C); IR (cm^{-1}): 3085(w) 3065(m) 3030(m) (ν C-H, Aryl, Olefin), 2980(s) 2940(m) 2920(m) 2875(m) (ν C-H, CH, CH_2 , CH_3), 2230(w) (ν $\text{C}\equiv\text{C}$), 1715(s) (ν C=O, Ester), 1650(s) (ν C=C), 1605(m) (ν C=C, Aryl), 1455(s) (δ_{as} C-H, CH_3 , CH_2), 1375(s) (δ_{s} C-H, CH_3), 1255(s) (ν C-O, Ester), 1105(s) (ν C-O, Ether), 1005(s) (δ C-H, Olefin); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 75.0; H, 7.4; gefunden: C, 75.2; H, 7.4; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 272.34$ g/mol. **E.5**: R_f 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.26 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.29 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.87 (dd, $^5J = 2.4$, 2.4 Hz, 3H), 4.26 (q, $^5J = 2.4$ Hz, 1H), 4.27 (q, $^5J = 2.4$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H), 5.11 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $^3J(E) = 15.9$, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $^3J(E) = 15.9$ Hz, 1H), 7.23–7.43 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.8 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.9 (CH_3), 57.1 (CH_2), 69.2 (CH), 74.3 (C), 77.8(CH), 83.7 (C), 123.6 (CH), 126.9 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.3 (CH), 128.7 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.7 (CH), 136.2 (C), 170.1 (C); $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 272.34$ g/mol.



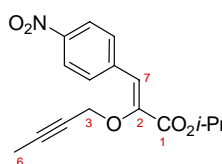
Propargylvinylether E.4c: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-B** wurde das Aldoladdukt **E.3c** (0.85 g, 3.1 mmol, 1 eq) zuerst mit Et_3N (0.56 ml, 4.0 mmol, 1.3 eq) und MsCl (0.29 ml, 3.7 mmol, 1.2 eq) in CH_2Cl_2 (6 ml, 2 ml/mmol **E.3c**) zum Mesylat und dann weiter mit DBU (1.4 ml, 9.2 mmol, 3 eq) in THF (6 ml, 2 ml/mmol **E.3c**) in 19 h zum Propargylvinylether **E.4c** (0.72 g, 2.8 mmol, 90%, $Z:E = 90/10$) umgesetzt. **(Z)-E.4c**: R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.35 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, *i*-Pr- CH_3), 1.75 (dd, $^5J = 2.4$, 2.4 Hz, 3H, 6- CH_3), 4.66 (q, $^5J = 2.4$ Hz, 2H, 3- CH_2), 5.17 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 7.03 (s, 1H, 7-CH), 7.28–7.40 (m, 3H, Ar-CH), 7.82 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, Ar-CH); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [$^1\text{H}, ^1\text{H}$]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 7-CH/*i*-Pr- CH_3 , 3- CH_2 /Aryl-CH; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 3.7 (CH_3), 22.0 ($2\times\text{CH}_3$), 59.7 (CH_2), 69.0 (CH), 74.2 (C), 84.4 (C), 125.1 (CH), 128.5 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.0 (CH), 130.5 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.6 (C), 143.7 (C), 164.0 (C); IR (cm^{-1}): 3090(w) 3055(w) 3025(w) (ν C-H, Aryl, Olefin), 2980(m) 2940(m) 2920(m) 2875(w) (ν C-H, CH, CH_2 , CH_3), 2235(w) (ν $\text{C}\equiv\text{C}$), 1715(s) (ν C=O, Ester), 1635(m) (ν C=C), 1450(m) (δ_{as} C-H, CH_2 , CH_3), 1380(m) 1375(m) (δ_{s} C-H, CH_3), 1270(s) 1255(s) (ν C-O, Ester), 1100(s) (ν C-O, Ether); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 74.4; H, 7.0; gefunden: C, 74.5; H, 7.0; $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$, $M = 258.31$ g/mol. **(Z/E)-E.4c**: R_f 0.51_{haupt} R_f 0.41_{minder} (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ , Mischung der Diastereomere $dr = 80/20$): 1.07 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.2H_{minder}), 1.35 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 4.8H_{haupt}), 1.76 (dd, $^5J = 2.4$, 2.4 Hz, 2.4H_{haupt}), 1.88 (dd, $^5J = 2.4$, 2.4 Hz, 0.6H_{minder}), 4.58 (q, $^5J = 2.4$ Hz, 0.4H_{minder}), 4.66 (q, $^5J = 2.4$ Hz, 1.6H_{haupt}), 4.99 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.2H_{minder}), 5.17 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.8H_{haupt}), 6.32 (s, 0.2H_{minder}), 7.03 (s, 0.8H_{haupt}), 7.19–7.40 (m, 3H), 7.81 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ , Mischung der Diastereomere $dr = 4/1$): 3.7/3.9 (CH_3), 21.4/22.0 ($2\times\text{CH}_3$), 57.6/59.7 (CH_2), 69.0/69.3 (CH), 74.2 (C), 84.4 (C), 111.8/125.1 (CH), 127.1/130.5 ($2\times\text{CH}$), 128.1/128.5 ($2\times\text{CH}$), 128.8/129.0 (CH), 133.6/134.9 (C), 143.7/146.5 (C), 164.0 (C); $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$, $M = 258.31$ g/mol.



Propargylvinylether E.4d: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-B** wurde das Aldoladdukt **E.3d** (2.42 g, 7.9 mmol, 1 eq) zuerst mit Et₃N (1.43 ml, 10.3 mmol, 1.3 eq) und MsCl (0.73 ml, 9.5 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (16 ml, 2 ml/mmol **E.3d**) zum Mesylat und dann weiter mit DBU (3.54 ml, 23.7 mmol, 3 eq) in THF (16 ml, 2 ml/mmol **E.3d**) in 16 h zum Propargylvinylether **E.4d** (1.96 g, 6.8 mmol, 86%, *Z*:*E* = 75/25) umgesetzt. **(Z)-E.4d:** *R*_f 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.34 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 1.77 (dd, ⁵*J* = 2.3, 2.3 Hz, 3H, 6-CH₃), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.62 (q, ⁵*J* = 2.3 Hz, 2H, 3-CH₂), 5.15 (sep, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 6.90 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-CH), 7.01 (s, 1H, 7-CH), 7.80 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-CH); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [¹H,¹H]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 7-CH/ *i*-Pr-CH₃, 3-CH₂/ Ar-CH; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 3.8 (CH₃), 22.1 (2×CH₃), 55.4 (CH₃), 59.6 (CH₂), 68.8 (CH), 74.4 (C), 84.1 (C), 114.0 (2×CH), 125.2 (CH), 126.3 (C), 132.2 (2×CH), 142.1 (C), 160.2 (C), 164.2(C); IR (cm⁻¹): 3035(w) (ν C–H, Aryl), 2980(m) 2935(m) 2875(w) 2835(m) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2245(w) 2230(w) (ν C≡C), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1635(m) (ν C=C), 1610(s) 1575(m) 1510(s) (ν C=C, Aryl), 1460(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1245(br s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₀O₄: C, 70.8; H, 7.0; gefunden: C, 70.8; H, 7.0; C₁₇H₂₀O₄, M = 288.34 g/mol. **(E)-E.4d:** *R*_f 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.13 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 6H), 1.87 (dd, ⁵*J* = 2.3, 2.3 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.54 (q, ⁵*J* = 2.3 Hz, 2H), 5.02 (sep, ³*J* = 6.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.82 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 3.8 (CH₃), 21.5 (2×CH₃), 55.3 (CH₃), 57.8 (CH₂), 69.2 (CH), 73.4 (C), 84.5 (C), 112.9 (CH), 113.5 (2×CH), 126.9 (C), 130.1 (2×CH), 145.3 (C), 158.9 (C), 163.8(C); C₁₇H₂₀O₄, M = 288.34 g/mol.

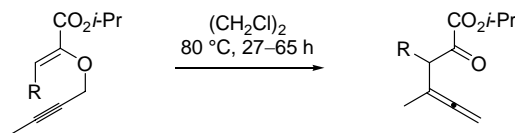
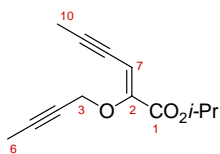


Propargylvinylether E.4e: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-B** wurde das Aldoladdukt **E.3e** (0.64 g, 2.0 mmol, 1 eq) zuerst mit Et₃N (0.36 ml, 2.6 mmol, 1.3 eq) und MsCl (0.19 ml, 2.4 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (4 ml, 2 ml/mmol **E.3e**) zum Mesylat und dann weiter mit DBU (0.89 ml, 6.0 mmol, 3 eq) in THF (4 ml, 2 ml/mmol **E.3e**) in 20 h zum Propargylvinylether **E.4e** (0.49 g, 1.6 mmol, 81%, *Z*:*E* = 91/9) umgesetzt. **(Z)-E.4e:** *R*_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.36 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 1.74 (dd, ⁵*J* = 2.4, 2.4 Hz, 3H, 6-CH₃), 4.77 (q, ⁵*J* = 2.4 Hz, 2H, 3-CH₂), 5.18 (sep, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 6.97 (s, 1H, 7-CH), 7.95 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-CH), 8.20 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-CH); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [¹H,¹H]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 7-CH/ *i*-Pr-CH₃, 3-CH₂/ Ar-CH; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 3.7 (CH₃), 22.0 (2×CH₃), 60.0 (CH₂), 69.7 (CH), 73.8 (C), 85.2 (C), 121.3 (CH), 123.7 (2×CH), 130.8 (2×CH), 140.2 (C), 146.4 (C), 147.2 (C), 163.1 (C); IR (cm⁻¹): 3105(w) 3085(w) 3065(w) 3050(w) (ν C–H, Aryl, Olefin), 3000(w) 2980(m) 2970(m) 2940(w) 2890(w) 2845(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2225(m) (ν C≡C), 1710(s) (ν C=O, Ester), 1635(m) (ν C=C), 1595(m) (ν C=C, Aryl), 1515(s) (ν N=O), 1455(w) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(m) 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1345(s) (ν N=O), 1270(m) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₀O₄: C, 63.4; H, 5.7; N, 4.6; gefunden: C, 63.1; H, 6.1; N, 4.6; C₁₆H₁₇NO₅, M = 303.31 g/mol. **(E)-E.4e:** *R*_f 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.13 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 6H), 1.90 (dd, ⁵*J* = 2.3, 2.3 Hz, 3H), 4.63 (q, ⁵*J* = 2.3 Hz, 2H), 5.03 (sep, ³*J* = 6.3 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.37 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H), 8.16 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 3.9 (CH₃), 21.5 (2×CH₃), 57.7 (CH₂), 69.7 (CH), 72.7 (C), 85.4 (C), 108.7 (CH), 123.4 (2×CH), 129.5 (2×CH), 142.3 (C), 146.6 (C), 148.4 (C), 162.9 (C); C₁₆H₁₇NO₅, M = 303.31 g/mol.



Propargylvinylether E.4f: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-B** wurde das Aldoladdukt **E.3f** (0.70 g, 3.1 mmol, 1 eq) zuerst mit Et₃N (0.56 ml, 4.0 mmol, 1.3 eq) und MsCl (0.29 ml, 3.7 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (6 ml, 2 ml/mmol **E.3f**) zum Mesylat und dann weiter mit DBU (1.4 ml, 9.3 mmol, 3 eq) in THF (6 ml, 2 ml/mmol **E.3f**) in 20 h zum Propargylvinylether **E.4f** (0.55 g, 2.6 mmol, 85%, *dr* = 55/45) umgesetzt. **E.4f:** *R*_f 0.52^{minder} *R*_f 0.46^{haupt} (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung der Diastereomere *dr* = 30/70): 1.30 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 1.8H^{minder}), 1.33 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 4.2H^{haupt}), 1.82 (dd, ⁵*J* = 2.4, 2.4 Hz, 0.9H^{minder}), 1.86 (dd, ⁵*J* = 2.4, 2.4 Hz, 2.1H^{haupt}), 4.50 (q, ⁵*J* = 2.4 Hz, 1.4H^{haupt}), 4.57 (q, ⁵*J* = 2.4 Hz, 0.6H^{minder}), 5.11 (sep, ³*J* = 6.3 Hz, 0.3H^{minder}), 5.16 (sep, ³*J* = 6.3 Hz, 0.7H^{haupt}), 5.21 (dd, ³*J*(*Z*) = 10.2 Hz, ²*J* = 1.2 Hz, 0.7H^{haupt}), 5.340 (d, ³*J*(*Z*) = 10.0 Hz, 0.3H^{minder}), 5.344 (d, ³*J*(*E*) = 17.0 Hz, ²*J* = 1.2 Hz, 0.7H^{haupt}), 5.51 (d, ³*J*(*E*) = 16.8 Hz, 0.3H^{minder}), 6.06 (d, ³*J* = 11.0 Hz, 0.7H^{haupt}), 6.78 (d, ³*J* = 11.0 Hz, 0.3H^{minder}), 6.84 (ddd, ³*J*(*E*) = 16.8 Hz, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J*(*Z*) = 10.0 Hz, 0.3H^{minder}), 7.23 (ddd, ³*J*(*E*) = 16.8, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J*(*Z*) = 10.2 Hz, 0.7H^{haupt}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ, Mischung der Diastereomere *dr* = 30/70): 3.7/3.8 (CH₃), 21.9/22.0 (2×CH₃), 57.5/60.4 (CH₂), 68.8/69.2 (CH), 73.4/74.3 (C), 84.3/84.5 (C), 117.8/127.6 (CH), 120.2/122.5 (CH₂), 130.6/131.9 (CH), 143.4/144.4 (C), 162.7/163.4(C); IR (cm⁻¹): 3090(w) 3055(w) (ν C–H, Olefin), 2980(m) 2935(m) 2935(m) 2875(w) 2860(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2245(w) 2230(w) (ν C≡C), 1715(s) (ν C=O, Ester), 1625(m) 1590(m) (ν C=C, Dien), 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1375(s) 1360(s) (δ_s C–H, CH₃), 1245(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₆O₃: C, 69.2; H, 7.7; gefunden: C, 69.2; H, 7.7; C₁₂H₁₆O₃, M = 208.25 g/mol.

Propargylvinylether E.4g: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-B** wurde das Aldoladdukt **E.3g** (0.64 g, 2.7 mmol, 1 eq) zuerst mit Et₃N (0.49 ml, 3.5 mmol, 1.3 eq) und MsCl (0.25 ml, 3.2 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (6 ml, 2 ml/mmol **E.3g**) zum Mesylat und dann weiter mit DBU (1.2 ml, 8.1 mmol, 3 eq) in THF (6 ml, 2 ml/mmol **E.3g**) in 20 h zum Propargylvinylether **E.4g** (0.55 g, 2.5 mmol, 92%, *Z:E* = 75/25) umgesetzt. (**Z**)-**E.4g**: R_f 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 1.84 (dd, ⁵J = 2.3, 2.3 Hz, 3H, 6-CH₃), 2.03 (d, ⁵J = 2.5 Hz, 3H, 10-CH₃), 4.79 (q, ⁵J = 2.3 Hz, 2H, 3-CH₂), 5.07 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 6.14 (q, ⁵J = 2.5 Hz, 1H, 7-CH); Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe eines 2D [¹H,¹H]-NOESY Experiments bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 7-CH/ *i*-Pr-CH₃; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 3.8 (CH₃), 5.2 (CH₃), 21.9 (2×CH₃), 60.1 (CH₂), 69.2 (CH), 74.1 (C), 74.2 (C), 84.3 (C), 98.0 (C), 104.2 (CH), 151.2 (C), 162.9 (C); IR (cm⁻¹): 3060(w) (ν C-H, Olefin), 2980(m) 2940(m) 2920(m) 2875(w) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 2220(m) (ν C≡C), 1715(s) (ν C=O, Ester), 1620(m) (ν C=C), 1455(m) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1385(m) 1375(m) (δ_s C-H, CH₃), 1270(s) (ν C-O, Ester), 1100(s) (ν C-O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₆O₃: C, 70.9; H, 7.3; gefunden: C, 70.5; H, 7.2; C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol. (**E**)-**E.4g**: R_f 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.33 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.85 (dd, ⁵J = 2.3, 2.3 Hz, 3H), 2.03 (d, ⁵J = 2.7 Hz, 3H), 4.49 (q, ⁵J = 2.3 Hz, 2H), 5.16 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.51 (q, ⁵J = 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 3.8 (CH₃), 5.0 (CH₃), 21.9 (2×CH₃), 57.7 (CH₂), 69.4 (CH), 72.7 (C), 74.5 (C), 85.1 (C), 93.8 (C), 95.5 (CH), 152.2 (C), 161.7 (C); C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol.

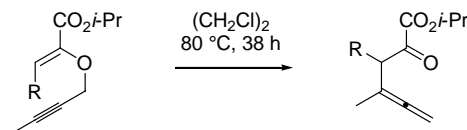
**E.4**

- (**Z**)-**E.4a**: R = Me (65 h)
 (**Z**)-**E.4b**: R = Bn (60 h)
 (**Z**)-**E.4c**: R = Ph (27 h)
 (**Z**)-**E.4d**: R = *p*-MeO-C₆H₄ (48 h)
 (**Z**)-**E.4e**: R = *p*-NO₂-C₆H₄ (27 h)
E.4f: R = H₂C=CH (dr = 71/29) (47 h)
 (**Z**)-**E.4g**: R = MeC≡C (38 h)

E.6

- E.6a**: R = Me (85%)
E.6b: R = Bn (99%)
E.6c: R = Ph (99%)
E.6d: R = *p*-MeO-C₆H₄ (99%)
E.6e: R = *p*-NO₂-C₆H₄ (99%)
E.6f: R = H₂C=CH (99%)
E.6g: R = MeC≡C (99%, **E.4g**:**E.6g** = 41:59)

Allgemeine Vorschrift Exp-C: Unkatalysierte Gosteli-Claisen-Umlagerung in 1,2-Dichlorethan:¹² Eine Lösung von Propargylvinylether **E.4** (0.1 g) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) wurde bei 80 °C in einem Druckreaktionsrohr¹³ für 27–65 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann am Rotationsverdampfer und Feinvakuum (2 mbar) entfernt. Das erhaltene Allen **E.6** konnte aufgrund seiner Instabilität nicht säulenchromatographisch gereinigt werden.

**E.4**

- (**Z**)-**E.4a**: R = Me
 (**Z**)-**E.4b**: R = Bn
 (**Z**)-**E.4c**: R = Ph
 (**Z**)-**E.4d**: R = *p*-MeO-C₆H₄
 (**Z**)-**E.4e**: R = *p*-NO₂-C₆H₄
E.4f: R = H₂C=CH (dr = 71/29)
 (**Z**)-**E.4g**: R = MeC≡C

E.6

	ratio (E.4 : E.6) ¹⁴	Ausbeute der rohen Produktmischung
(Z)- E.4a : R = Me	14:86	99%
(Z)- E.4b : R = Bn	12:88	99%
(Z)- E.4c : R = Ph	–:100	99%
(Z)- E.4d : R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	6:94	99%
(Z)- E.4e : R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:100	99%
E.4f : R = H ₂ C=CH (dr = 71/29)	11:89	99%
(Z)- E.4g : R = MeC≡C	41:59	99%

Unkatalysierte Gosteli-Claisen Umlagerung in 1,2-Dichlorethan:¹² Eine Lösung von Propargylvinylether **E.4** (0.02 g) in (CH₂Cl)₂ (2 ml) wurde bei 80 °C in einem Druckreaktionsrohr¹³ für 38 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann am Rotationsverdampfer und Feinvakuum (2 mbar) entfernt. Die Zusammensetzung der rohen Produktmischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.

Allen E.6a: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-C** wurde der Propargylvinylether (**Z**)-**E.4a** (0.100 g, 0.51 mmol) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) bei 80 °C innerhalb von 65 h zum Allen **E.6a** (0.085 g, 0.43 mmol, 85%) umgesetzt. R_f 0.51

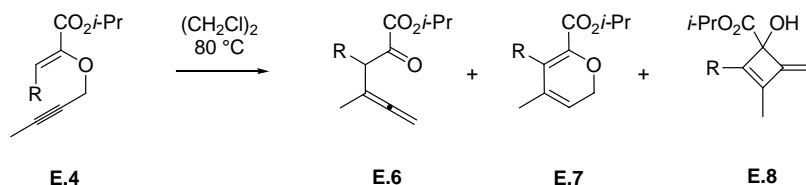
¹² 14 ppm H₂O.

¹³ SIGMA-Aldrich: Ace pressure tube, bushing type A, volume 15 ml (10.2 cm) 35 ml (17.8 cm) with #7 Ace-Thred PTFE bushing and FETFE O-ring.

¹⁴ Aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung bestimmt.

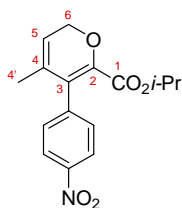
Allen E.6f: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-C** wurde der Propargylvinylether **E.4f** (0.109 g, 0.52 mmol, dr = 73/27) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) bei 80 °C innerhalb von 47 h zum Allen **E.6f** (0.109 g, 0.52 mmol, 99%) umgesetzt. R_f 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.34 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.76 (t, J = 3.3 Hz, 3H), 4.26 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H), 4.68–4.77 (sym. m, 2H), 5.14 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.22 (d, ³J(E) = 17.2 Hz, 1H), 5.28 (d, ³J(Z) = 10.2 Hz, 1H), 5.91 (ddd, ³J(E) = 17.2 Hz, ³J(Z) = 10.2 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 17.8 (CH₃), 21.7 (2×CH₃), 56.2 (CH), 70.8 (CH), 76.9 (CH₂), 95.5 (C), 119.5 (CH₂), 132.1 (CH), 161.2 (C), 191.3 (C), 207.0 (C); IR (cm⁻¹): 3085(w) (ν C–H, Olefin, Allen), 2985(s) 2940(m) 2880(m) (ν C–H, CH, CH₃), 1955(m) (ν C=C, kumuliert), 1730(br s) (ν C=O, Ester, Keton), 1640(m) (ν C=C, Olefin), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1385(m) 1375(s) (δ_s C–H, CH₃), 1255(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₆O₃: C, 69.2; H, 7.7; gefunden: C, 69.0; H, 7.6; C₁₂H₁₆O₃, M = 208.25 g/mol.

Allen E.6g: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-C** wurde der Propargylvinylether (Z)-**E.4g** (0.026 g, 0.12 mmol) in (CH₂Cl)₂ (1.5 ml) bei 80 °C gerührt. Nach 38 h wurde das Allen **E.6g** im Gemisch mit dem Propargylvinylether (Z)-**E.4g** (0.026 g, 0.12 mmol, 99%, (Z)-**E.4g**:**E.6g** = 41/59) erhalten. R_f 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, Mischung von **E.4g**:**E.6g** = 40/60): 1.29 (d, ³J = 6.3 Hz, 2.4H^{E.4g}), 1.335 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.8H^{E.6g}), 1.344 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.8H^{E.6g}), 1.79 (t, J = 3.2 Hz, 1.8H^{E.6g}), 1.85 (dd, ⁵J = 2.3, 2.3 Hz, 1.2H^{E.4g}), 1.88 (d, ⁵J = 2.3 Hz, 1.8H^{E.6g}), 2.05 (d, ⁵J = 2.5 Hz, 1.2H^{E.4g}), 4.64–4.67 (m, 0.6H^{E.6g}), 4.73–4.78 (sym m, 1.2H^{E.6g}), 4.81 (q, ⁵J = 2.3 Hz, 0.8H^{E.4g}), 5.09 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.4H^{E.4g}), 5.16 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.6H^{E.6g}), 6.16 (q, ⁵J = 2.5 Hz, 0.4H^{E.4g}); C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol.



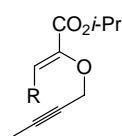
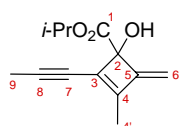
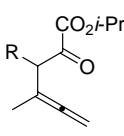
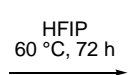
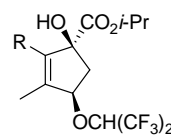
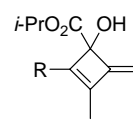
	ratio (E.4 : E.6 : E.7 : E.8) ¹⁵	
(Z)- E.4e : R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (40 h)	–:–:57:43	E.7e : R ¹ = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (18%)
(Z)- E.4g : R = MeC≡C (120 h)	8:–:48:44	E.7g : R ¹ = MeC≡C (21%)

Pyran E.7e und Cyclobuten E.8e: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-C** wurde der Propargylvinylether (Z)-**E.4e** (0.109 g, 0.359 mmol) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) bei 80 °C für 40 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1 zu 20/1 zu 10/1) wurde allerdings nicht das Allen **E.6e** sondern ein Gemisch aus Pyran **E.7e** (0.020 g, 0.066 mmol, 18%) und Cyclobuten **E.8e** (0.016 g, 0.053 mmol, 15%) erhalten. R_f 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HSQC und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 0.99 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 1.46–1.51 (sym. m, 3H, 4'-CH₃), 4.31–4.74 (sym. m, 2H, 6-CH₂), 4.87 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 5.54–5.60 (sym. m, 1H, 5-CH), 7.31 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, *o*-CH_{ar}), 8.22 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, *m*-CH_{ar}); Die Konstitution wurde mit Hilfe des 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experiments bestimmt. Signifikante COSY-Kreuzpeaks: 5-CH/ 4'-CH₃, 5-CH/ 6-CH₂, 6-CH₂/ 4'-CH₃; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 6-CH₂/ 5-CH, 3-C, 4-C, 2-C; 5-CH/ 4'-CH₃, 3-C; 4'-CH₃/ 5-CH, 3-C, 4-C; *o*-CH_{ar}/ 3-C; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 19.3 (4'-CH₃), 21.5 (2×*i*-Pr-CH₃), 65.7 (6-CH₂), 69.2 (*i*-Pr-CH), 117.0 (5-CH), 123.3 (2×*m*-CH_{ar}), 126.0 (3-C), 130.4 (2×*o*-CH_{ar}), 132.2 (4-C), 141.6 (2-C), 144.5 (*p*-C_{ar}), 147.2 (C_i), 162.2 (1-C); IR (cm⁻¹): 3110(w) 3080(w) (ν C–H, Aryl), 2985(m) 2930(m) 2875(w) 2855(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1600(m) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1375(m) (δ_s C–H, CH₃), 1350(s) (ν N=O), 1265(br s) (ν C–O, Ester), 1180(s) 1105(s) (ν C–O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₁₈O₅N ([M+H]⁺): 304.11795; gefunden: 304.11763; C₁₆H₁₇NO₅, M = 303.31 g/mol. **E.8e**: R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.10 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.20 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.80 (d, ²J = 1.8 Hz, 1H), 4.86 (d, ²J = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.51 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 8.21 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.0 (CH₃), 21.5 (CH₃), 12.7 (CH₃), 70.7 (CH), 81.4 (C), 96.3 (CH₂), 124.2 (2×CH_{ar}), 127.2 (2×CH_{ar}), 138.2 (C), 144.4 (C), 146.9 (C), 151.6 (C), 152.7 (C), 173.2 (C); IR (cm⁻¹): 3480(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 3110(w) 3080(w) (ν C–H, Aryl), 2980(m) 2935(m) 2875(w) 2855(w) (ν C–H, CH, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1595(s) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1375(s) (δ_s C–H, CH₃), 1345(s) (ν N=O), 1270(s) (ν C–O, Ester), 1180(s) 1105(s) (ν C–O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₁₈O₅N ([M+H]⁺): 304.11795; gefunden: 304.11766; C₁₆H₁₇NO₅, M = 303.31 g/mol.



¹⁵ Aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung bestimmt.

Pyran E.7g und Cyclobuten E.8g: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-C** wurde der Propargylvinylether (*Z*)-**E.4g** (0.107 g, 0.486 mmol) in (CH₂Cl)₂ (4 ml) bei 80 °C für 120 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde allerdings nicht das Allen **E.6g** sondern ein Gemisch aus Pyran **E.7g** (0.023 g, 0.104 mmol, 21%) und Cyclobuten **E.8g** (0.021 g, 0.096 mmol, 20%) erhalten. **E.7g:** R_f 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.33 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.88–1.92 (sym. m, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.52–4.60 (sym. m, 2H), 5.17 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.45–5.51 (sym. m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 5.0 (CH₃), 19.2 (CH₃), 22.0 (2×CH₃), 65.6 (CH₂), 69.1 (CH), 74.4 (C), 96.1 (C), 111.1 (C), 115.7 (CH), 132.8 (C), 147.1 (C), 162.0 (C); IR (cm⁻¹): 3045(w) (ν C–H, Olefin), 2980(s) 2935(s) 2920(s) 2875(m) 2850(m) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 2230(m) (ν C≡C), 1735(br s) 1725(br s) (ν C=O, Ester), 1650(m) 1555(m) (ν C=C), 1465(s) 1455(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1385(s) 1375(s) (δ_s C–H, CH₃), 1290(s) 1245(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₆O₃: C, 70.9; H, 7.3; gefunden: C, 70.9; H, 7.5; C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol. **E.8g:** R_f 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HSQC und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 1.90 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.06 (s, 3H, 9-CH₃), 3.82 (s, 1H, OH), 4.63 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, 6-CH₂), 4.66 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, 6-CH₂), 5.09 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH); Die Konstitution wurde mit Hilfe des 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experiments bestimmt. Keine signifikanten COSY-Kreuzpeaks; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 6-CH₂/ 5-C, 4-C, 2-C; OH/ 5-C, 3-C, 2-C, 1-C; 7-C/ 9-CH₃, 4'-CH₃; 8-C/ 9-CH₃; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 5.2 (9-CH₃), 11.4 (4'-CH₃), 21.5 (*i*-Pr-CH₃), 21.8 (*i*-Pr-CH₃), 70.3 (*i*-Pr-CH), 70.7 (7-C), 83.2 (2-C), 95.4 (6-CH₂), 99.0 (8-C), 132.6 (5-C), 152.8 (3-C), 156.0 (4-C), 172.6 (1-C); IR (cm⁻¹): 3465(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 2985(s) 2940(m) 2880(w) 2855(w) (ν C–H, CH, CH₃), 2225(w) (ν C≡C), 1730(br s) (ν C=O, Ester), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1375(s) (δ_s C–H, CH₃), 1270(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₇O₃ ([M+H]⁺): 221.11722; gefunden: 221.11723; C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol.

**E.4****E.6****E.9****E.8**

	ratio (E.4 : E.6 : E.9 : E.8) ¹⁶		
(<i>Z</i>)- E.4a : R = Me	4:28:28:40	E.9a : R = Me (10%)	E.8a : R = Me (4%)
(<i>Z</i>)- E.4b : R = Bn	–:100:–:–		
(<i>Z</i>)- E.4c : R = Ph	–:–:40:60	E.9c : R = Ph (28%)	E.8c : R = Ph (31%)
(<i>Z</i>)- E.4d : R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:–:55:45	E.9d : R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (21%)	E.8d : R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (9%)
(<i>Z</i>)- E.4e : R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:–:85:15	E.9e : R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (52%)	E.8e : R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (19%)
E.4f : R = H ₂ C=CH (dr = 73/27)	–:–:33:67	E.9f : R = H ₂ C=CH (14%)	E.8f : R = H ₂ C=CH (9%)
(<i>Z</i>)- E.4g : R = MeC≡C	7:–:93:–	E.9g : R = MeC≡C (60%)	

Allgemeine Vorschrift Exp-D: Unkatalysierte Cycloalken-Bildung in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP):¹⁷ Eine Lösung von Propargylvinylether **E.4** (0.1 g) in trockenem HFIP (1 ml) wurde bei 60 °C in einem Druckreaktionsrohr¹³ für 72 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann am Rotationsverdampfer und Feinvakuum (2 mbar) entfernt. Es wurden Gemische aus den entsprechenden Allenen **E.6**, Cyclopentenonen **E.9** und Cyclobutenen **E.8** erhalten.

(Umsetzung in nassem HFIP) ¹⁸	ratio (E.4 : E.6 : E.9 : E.8) ¹⁶	Ausbeute der rohen Produktmischung
(<i>Z</i>)- E.4a : R = Me	3:97:–:–	66%
(<i>Z</i>)- E.4b : R = Bn	–:100:–:–	99%
(<i>Z</i>)- E.4c : R = Ph	–:100:–:–	99%
(<i>Z</i>)- E.4d : R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:100:–:–	89%
(<i>Z</i>)- E.4e : R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:100:–:–	99%
E.4f : R = H ₂ C=CH (dr = 60/40)	–:100:–:–	90%
(<i>Z</i>)- E.4g : R = MeC≡C	5:–:51:26:(18) ^a	99%
	(^a E.7g)	

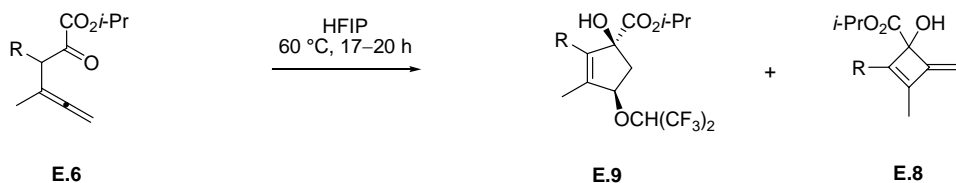
Unkatalysierte Umsetzung von Propargylvinylether E.4 in nassem HFIP:¹⁸ Eine Lösung von Propargylvinylether **E.4** (0.03 g) in nassem HFIP (0.8 ml) wurde bei 60 °C in einem Druckreaktionsrohr¹³ für 72 h gerührt. Das Lösungsmittel

¹⁶ Aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung bestimmt.

¹⁷ 1 ppm H₂O.

¹⁸ 370 ppm H₂O.

wurde dann am Rotationsverdampfer und Feinvakuum (2 mbar) entfernt. Die Zusammensetzung der rohen Produktmischung wurde durch ^1H NMR bestimmt.



	ratio (E.6:E.9:E.8) ¹⁹	
E.6a: R = Me (20 h)	100:--:--	
E.6b: R = Bn (20 h)	1:1:1	E.9b: R = Bn (12%)
E.6c: R = Ph (17 h)	--:35:65	E.9c: R = Ph (25%)
E.6d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (19 h)	--:67:33	E.9d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (29%)
E.6e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (17 h)	--:70:30	E.9e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (42%)
E.6f: R = H ₂ C=CH (19 h)	Zersetzung	E.8b: R = Bn (9%)
		E.8c: R = Ph (17%)
		E.8d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (7%)
		E.8e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (15%)

Unkatalysierte Umsetzung der Allene E.6 in trockenem HFIP:¹⁷ Eine Lösung von Allen E.6 (0.1 g) in trockenem HFIP (1 ml) wurde bei 60 °C in einem Druckreaktionsrohr¹³ für 17–20 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann am Rotationsverdampfer und Feinvakuum (2 mbar) entfernt. Die Zusammensetzung der rohen Produktmischung wurde durch ^1H NMR bestimmt.

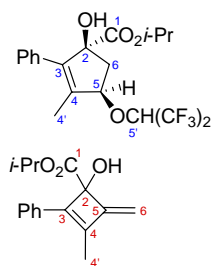
Cycloalkene E.9a und E.8a: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-D** wurde der Propargylvinylether (Z)-E.4a (0.084 g, 0.428 mmol) in HFIP (1 ml) bei 60 °C für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde Cyclopenten **E.9a** (0.018 g, 0.051 mmol, 10%) als Gemisch mit Cyclobuten **E.8a** (0.004 g, 0.018 mmol, 4%) erhalten. **E.9a:** R_f 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.20 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.25 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.98 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.22 (sep, $^3J_{\text{H,F}} = 6.0$ Hz, 1H), 4.53–4.61 (sym. m, 1H), 5.03 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 9.4 (CH₃), 11.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 43.1 (CH₂), 70.4 (CH), 75.8 (sep, $^2J_{\text{C,F}} = 32.6$ Hz, CH), 84.1 (C), 89.7 (CH), (CF₃ nicht erkennbar), 137.0 (C), 137.6 (C), 175.0 (C); IR (cm⁻¹): 3495(br m) (ν O–H, OH in H-Brücken), 2985(m) 2945(m) 2925(m) 2885(w) 2865(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1470(m) 1445(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1390(s) 1375(s) (δ_{s} C–H, CH₃), 1290(s) (ν C–O, Ester), 1265(s) 1220(s) 1190(s) (ν C–F), 1130(s) 1105(s) (ν C–O, Ether); C₁₄H₁₈F₆O₄, M = 364.28 g/mol. **E.8a:** R_f 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9a/E.8a** = 60/40): 1.20 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.8H^{E.9a}), 1.23 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.2H^{E.8a}), 1.249 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.8H^{E.9a}), 1.255 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.2H^{E.8a}), 1.58 (s, 1.8H^{E.9a}), 1.75 (s, 1.8H^{E.9a}), 1.77 (s, 2.4H^{E.8a}), 1.98 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 0.6H^{E.9a}), 2.78 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 0.6H^{E.9a}), 3.60 (s, 0.4H^{E.8a}), 3.69 (s, 0.6H^{E.9a}), 4.22 (sep, $^3J_{\text{H,F}} = 6.0$ Hz, 0.6H^{E.9a}), 4.42 (sym m, 0.4H^{E.8a}), 4.43 (sym m, 0.4H^{E.8a}), 4.53–4.61 (sym. m, 0.6H^{E.9a}), 5.03 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.6H^{E.9a}), 5.08 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.4H^{E.8a}); C₁₁H₁₆O₃, M = 196.24 g/mol.

Cycloalkene E.9b und E.8b: Entsprechend der Vorschrift "Unkatalysierte Umsetzung der Allene E.6 in trockenem HFIP" wurde das Allen **E.6b** (0.095 g, 0.349 mmol) in HFIP (1 ml) bei 60 °C für 20 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde Cyclopenten **E.9b** (0.018 g, 0.040 mmol, 12%) als Gemisch mit Cyclobuten **E.8b** (0.008 g, 0.024 mmol, 9%) erhalten. **E.9b:** R_f 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 51.6 °C; ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9b/E.8b** = 80/20): 0.90 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 2.4H^{E.9b}), 1.02 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 0.6H^{E.8b}), 1.09 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 2.4H^{E.9b}), 1.15 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 0.6H^{E.8b}), 1.62 (s, 0.6H^{E.8b}), 1.90 (s, 2.4H^{E.9b}), 2.02 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 0.8H^{E.9b}), 2.73 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 0.8H^{E.9b}), 3.42 (d, $^2J = 15.2$ Hz, 0.8H^{E.9b}) überlagert von 3.48 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 0.2H^{E.8b}), 3.53 (d, $^2J = 15.2$ Hz, 0.8H^{E.9b}) überlagert von 3.57 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 0.2H^{E.8b}), 3.72 (s, 0.2H^{E.8b}), 3.81 (s, 0.8H^{E.9b}), 4.22 (sep, $^3J_{\text{H,F}} = 5.9$ Hz, 0.8H^{E.9b}), 4.48 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.8H^{E.9b}) überlagert von 4.44 (sym m, 0.2H^{E.8b}) und 4.47 (sym m, 0.2H^{E.8b}), 4.63 (dd, $^3J = 6.8$, 5.8 Hz, 0.8H^{E.9b}), 4.84 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.2H^{E.8b}), 7.07–7.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9b/E.8b** = 80/20): 9.9 (CH₃^{E.8b}), 12.0 (CH₃^{E.9b}), 21.3 (CH₃^{E.9b}/CH₃^{E.8b}), 21.4 (CH₃^{E.8b}), 21.5 (CH₃^{E.9b}), 30.8 (CH₂^{E.9b}), 32.3 (CH₂^{E.8b}), 44.5 (CH₂^{E.9b}), 70.0 (CH^{E.8b}), 70.7 (CH^{E.9b}), 76.1 (sep, $^2J_{\text{C,F}} = 32.1$ Hz, CH^{E.9b}), 77.4 (C^{E.8b}), 83.0 (C^{E.9b}), 89.3 (CH^{E.9b}), 91.0 (CH₂^{E.8b}), (CF₃^{E.9b} nicht erkennbar), 126.47 (CH_{ar}^{E.9b}), 126.54 (CH_{ar}^{E.8b}), 128.4 (2×CH_{ar}^{E.9b}), 128.6 (2×CH_{ar}^{E.8b}), 129.1 (2×CH_{ar}^{E.9b}), 129.4 (2×CH_{ar}^{E.8b}), 137.3 (C^{E.8b}), 138.1 (C^{E.9b}), 139.0 (C^{E.9b}), 139.9 (C^{E.9b}), 148.6 (C^{E.8b}), 149.8 (C^{E.8b}), 153.3 (C^{E.8b}), 174.9 (C^{E.9b}); IR (cm⁻¹): 3460(m) (ν O–H), 3085(w) 3065(w) 3030(m) (ν C–H, Aryl), 2995(m) 2945(m) 2920(m) 2850(w) (ν C–H, CH, CH₂, CH₃), 1715(s) (ν C=O, Ester), 1600(w) (ν C=C, Aryl), 1495(m) 1470(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₂, CH₃), 1385(s) 1375(s) (δ_{s} C–H, CH₃), 1290(s) (ν C–O, Ester), 1250(s) 1225(s)

¹⁹ Aus dem ^1H NMR der rohen Produktmischung bestimmt.

1190(s) (v C–F), 1130(s) 1120(s) 1100(s) (v C–O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für $C_{20}H_{23}O_4F_6$ ($[M+H]^+$): 441.14950; gefunden: 441.14889; $C_{20}H_{22}F_6O_4$, $M = 440.38$ g/mol. **E.8b**: R_f 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9b**/**E.8b** = 40/60): 0.90 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.2H^{E.8b}), 1.2 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.8H^{E.8b}), 1.09 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.2H^{E.9b}), 1.15 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1.8H^{E.8b}), 1.62 (s, 1.8H^{E.8b}), 1.90 (s, 1.2H^{E.9b}), 2.02 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 0.4H^{E.9b}), 2.73 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 0.4H^{E.9b}), 3.41 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 0.4H^{E.9b}), 3.48 (d, $^2J = 16.7$ Hz, 0.6H^{E.8b}), 3.53 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 0.4H^{E.9b}), 3.57 (d, $^2J = 16.7$ Hz, 0.6H^{E.8b}), 3.72 (s, 0.6H^{E.8b}), 3.82 (s, 0.4H^{E.9b}), 4.22 (sep, $^3J_{H,F} = 6.0$ Hz, 0.4H^{E.9b}), 4.44 (sym m, 0.6H^{E.8b}), 4.47 (sym m, 0.6H^{E.8b}), 4.48 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.4H^{E.9b}), 4.63 (dd, $^3J = 7.0$, 5.8 Hz, 0.4H^{E.9b}), 4.84 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.6H^{E.8b}), 7.07–7.30 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9b**/**E.8b** = 40/60): 9.9 ($CH_3^{E.8b}$), 12.0 ($CH_3^{E.9b}$), 21.3 ($CH_3^{E.9b}$), 21.4 ($CH_3^{E.8b}$), 21.5 ($CH_3^{E.9b}/CH_3^{E.8b}$), 30.8 ($CH_2^{E.9b}$), 32.3 ($CH_2^{E.8b}$), 44.5 ($CH_2^{E.9b}$), 70.0 ($CH^{E.8b}$), 70.7 ($CH^{E.9b}$), 76.1 (sep, $^2J_{C,F} = 32.1$ Hz, $CH^{E.9b}$), 77.4 ($CE^{E.8b}$), 82.2 ($CE^{E.8b}$), 83.0 ($CE^{E.9b}$), 89.3 ($CH^{E.9b}$), 91.0 ($CH_2^{E.8b}$), ($CF_3^{E.9b}$ nicht erkennbar), 126.47 ($CH_{ar}^{E.9b}$), 126.54 ($CH_{ar}^{E.8b}$), 128.4 ($2 \times CH_{ar}^{E.8b}$), 128.6 ($2 \times CH_{ar}^{E.8b}$), 129.1 ($2 \times CH_{ar}^{E.9b}$), 129.4 ($2 \times CH_{ar}^{E.8b}$), 137.3 ($CE^{E.8b}$), 138.1 ($CE^{E.9b}$), 139.0 ($CE^{E.9b}$), 139.9 ($CE^{E.9b}$), 148.6 ($CE^{E.8b}$), 149.8 ($CE^{E.8b}$), 153.3 ($CE^{E.8b}$), 173.6 ($CE^{E.8b}$), 174.9 ($CE^{E.9b}$); HRMS (ESI) berechnet für $C_{17}H_{20}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 295.13047; gefunden: 295.13057; $C_{17}H_{20}O_3$, $M = 272.34$ g/mol.

Cycloalkene E.9c und E.8c: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-D** wurde der Propargylvinylether (Z)-**E.4c** (0.104 g, 0.403 mmol) in HFIP (1 ml) bei 60 °C für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde Cyclopenten **E.9c** (0.046 g, 0.108 mmol, 28%) als Gemisch mit Cyclobuten **E.8c** (0.032 g, 0.123 mmol, 31%) erhalten. **E.9c**: R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ): 1.13 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.20 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.19 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 3.74 (br s, 1H), 4.34 (sep, $^3J_{H,F} = 6.0$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $^3J = 7.0$, 5.0 Hz, 1H), 4.98 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 7.16–7.21 (m, 2H), 7.27–7.38 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ): 12.6 (CH_3), 21.67 (CH_3), 21.70 (CH_3), 43.9 (CH_2), 70.6 (CH), 75.9 (sep, $^2J_{C,F} = 32.6$ Hz, CH), 84.2 (C), 89.2 (CH), (CF_3 nicht erkennbar), 128.1 (CH_{ar}), 128.3 ($2 \times CH_{ar}$), 129.0 ($2 \times CH_{ar}$), 133.6 (C), 140.0 (C), 141.7 (C), 175.0 (C); IR (cm^{-1}): 3480(br m) (v O–H, OH in H-Brücken), 3085(w) 3060(w) 3025(w) (v C–H, Aryl), 2985(s) 2940(m) 2880(w) (v C–H, CH, CH_2 , CH_3), 1730(br s) (v C=O, Ester), 1600(w) 1575(w) (v C=C, Aryl), 1495(w) 1470(m) 1450(m) (δ_{as} C–H, CH_2 , CH_3), 1390(s) 1375(s) (δ_s C–H, CH_3), 1290(s) (v C–O, Ester), 1265(s) 1220(s) 1195(s) (v C–F), 1130(s) 1100(s) (v C–O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für $C_{19}H_{20}O_4F_6Na$ ($[M+Na]^+$): 449.11580; gefunden: 449.11539; $C_{19}H_{20}F_6O_4$, $M = 426.35$ g/mol. **E.8c**: R_f 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [$^1H, ^1H$]-COSY, 2D [$^1H, ^{13}C$]-HSQC und 2D [$^1H, ^{13}C$]-HMBC Experimente. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9c**/**E.8c** = 30/70): 1.11 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 2.1H^{E.8c}, *i*-Pr- CH_3), 1.13 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 0.9H^{E.9c}, *i*-Pr- CH_3), 1.21 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, *i*-Pr- CH_3 , *i*-Pr- CH_3), 1.82 (s, 0.9H^{E.9c}, 4'- CH_3), 2.15 (s, 2.1H^{E.8c}, 4'- CH_3), 2.19 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 0.3H^{E.9c}, 6- CH_2), 2.89 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 0.3H^{E.9c}, 6- CH_2), 3.72 (s, 0.3H^{E.9c}, OH), 3.93 (s, 0.7H^{E.8c}, OH), 4.34 (sep, $^3J_{H,F} = 6.0$ Hz, 0.3H^{E.9c}, 5'-CH), 4.65 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 0.7H^{E.8c}, 6- CH_2), 4.69 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 0.7H^{E.8c}, 6- CH_2), 4.75 (dd, $^3J = 6.9$, 5.0 Hz, 0.3H^{E.9c}, 5-CH), 4.99 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.3H^{E.9c}, *i*-Pr-CH), 5.09 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 0.7H^{E.8c}, *i*-Pr-CH), 7.15–7.41 (m, 5H); Die Konstitution von **E.8c** wurde mit Hilfe des 2D [$^1H, ^1H$]-COSY und 2D [$^1H, ^{13}C$]-HMBC Experiments bestimmt: keine COSY-Kreuzpeaks; signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 6- CH_2 / 5-C, 4-C, 2-C; OH/ 1-C, 5-C, 3-C, 2-C; 4'- CH_3 / 5-C, 3-C, Ar-C_i, Ar-CH, 6- CH_2 , 2-C; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9c**/**E.8c** = 30/70): 11.6 (4'- $CH_3^{E.8c}$), 12.5 (4'- $CH_3^{E.9c}$), 21.5 (*i*-Pr- $CH_3^{E.8c}$), 21.6 (*i*-Pr- $CH_3^{E.8c}$), 21.69 (*i*-Pr- $CH_3^{E.9c}$), 21.72 (*i*-Pr- $CH_3^{E.9c}$), 43.9 (6- $CH_2^{E.9c}$), 70.2 (*i*-Pr- $CH^{E.8c}$), 70.6 (*i*-Pr- $CH^{E.9c}$), 75.9 (sep, $^2J_{C,F} = 32.1$ Hz, 5'- $CH^{E.9c}$), 81.6 (2- $CE^{E.8c}$), 84.2 (2- $CE^{E.9c}$), 89.2 (5- $CH^{E.9c}$), 93.1 (6- $CH_2^{E.8c}$), ($CF_3^{E.9c}$ nicht erkennbar), 126.9 ($2 \times CH_{ar}^{E.8c}$), 128.1 (*p*- $CH_{ar}^{E.9c}$), 128.32 ($2 \times CH_{ar}^{E.9c}$), 128.35 (*p*- $CH_{ar}^{E.8c}$), 128.8 ($2 \times CH_{ar}^{E.8c}$), 129.0 ($2 \times CH_{ar}^{E.9c}$), 132.2 ($C_i^{E.8c}$), 133.7 ($C_i^{E.9c}$), 140.0 (4- $CE^{E.9c}$), 141.8 (3- $CE^{E.9c}$), 146.8/147.0 (3- $CE^{E.8c}$, 4- $CE^{E.8c}$), 153.3 (5- $CE^{E.8c}$), 174.0 (1- $CE^{E.8c}$), 174.7 (1- $CE^{E.9c}$); HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{19}O_3$ ($[M+H]^+$): 259.13287; gefunden: 259.13317; $C_{16}H_{18}O_3$, $M = 258.31$ g/mol.



Cycloalkene E.9d und E.8d: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-D** wurde der Propargylvinylether (Z)-**E.4d** (0.105 g, 0.364 mmol) in HFIP (1 ml) bei 60 °C für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1 zu 20/1) wurde Cyclopenten **E.9d** (0.034 g, 0.074 mmol, 21%) als Gemisch mit Cyclobuten **E.8d** (0.009 g, 0.031 mmol, 9%) erhalten. **E.9d**: R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp 54.4 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ): 1.12 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.21 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.17 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.32 (sep, $^3J_{H,F} = 6.0$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $^3J = 7.0$, 5.0 Hz, 1H), 4.98 (sep, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ): 12.6 (CH_3), 21.7 ($2 \times CH_3$), 43.8 (CH_2), 55.3 (CH_3), 70.5 (CH), 75.8 (sep, $^2J_{C,F} = 32.3$ Hz, CH), 84.1 (C), 89.2 (CH), 113.8 ($2 \times CH_{ar}$), (CF_3 nicht erkennbar), 125.9 (C), 130.2 ($2 \times CH_{ar}$), 139.4 (C), 141.3 (C), 159.4 (C), 174.9 (C); IR (cm^{-1}): 3495(br m) (v O–H, OH in H-Brücken), 3040(w) (v C–H, Aryl), 2985(s) 2945(m) 2860(w) 2840(w) (v C–H, CH, CH_2 , CH_3), 1725(s) (v C=O, Ester), 1610(s) 1575(w)

1515(s) (ν C=C, Aryl), 1465(m) 1460(m) 1445(m) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1390(s) 1370(s) (δ_{s} C-H, CH₃), 1290(s) (ν C-O, Ester), 1250(s) 1230(s) 1195(s) (ν C-F), 1130(s) 1100(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₂O₅F₆Na ([M+Na]⁺): 479.12636; gefunden: 479.1274; C₂₀H₂₂F₆O₅, M = 456.38 g/mol. **E.8d**: R_f 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9d**/**E.8d** = 55/45): 1.11 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.35H^{E.8d}), 1.12 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.65H^{E.9d}), 1.206 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.35H^{E.8d}), 1.210 (d, ³J = 6.3 Hz, 1.65H^{E.9d}), 1.82 (s, 1.65H^{E.9d}), 2.11 (s, 1.35H^{E.8d}), 2.17 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 5.0 Hz, 0.55H^{E.9d}), 2.86 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 6.9 Hz, 0.55H^{E.9d}), 3.72 (s, 0.55H^{E.9d}), 3.80 (s, 1.65H^{E.9d}), 3.81 (s, 1.35H^{E.8d}), 3.88 (s, 0.45H^{E.8d}), 4.32 (sep, ³J_{H,F} = 6.0 Hz, 0.55H^{E.9d}), 4.58 (d, ²J = 1.5 Hz, 0.45H^{E.8d}), 4.62 (d, ²J = 1.5 Hz, 0.45H^{E.8d}), 4.73 (dd, ³J = 6.9, 5.0 Hz, 0.55H^{E.9d}), 4.98 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.55H^{E.9d}), 5.08 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.45H^{E.8d}), 6.87 (d, ³J = 8.8 Hz, 1.1H^{E.9d}), 6.89 (d, ³J = 8.8 Hz, 0.9H^{E.8d}), 7.13 (d, ³J = 8.8 Hz, 1.1H^{E.9d}), 7.33 (d, ³J = 8.8 Hz, 0.9H^{E.8d}); HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₂₁O₄ ([M+H]⁺): 289.14344; gefunden: 289.14375; C₁₇H₂₁O₄, M = 288.34 g/mol.

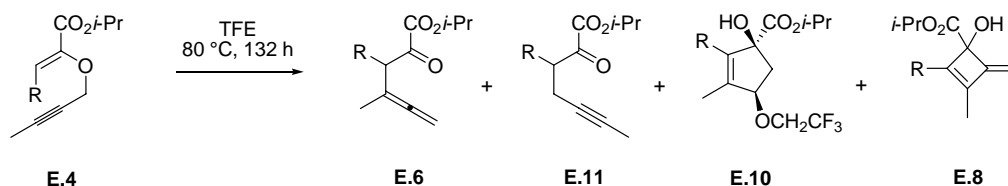
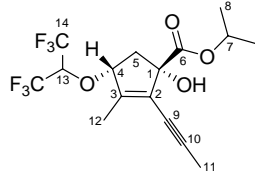
Cycloalkene E.9e und E.8e: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-D** wurde der Propargylvinylether (Z)-**E.4e** (0.103 g, 0.340 mmol) in HFIP (1 ml) bei 60 °C für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) wurde Cyclopenten **E.9e** (0.080 g, 0.171 mmol, 52%) als Gemisch mit Cyclobuten **E.8e** (0.019 g, 0.064 mmol, 19%) erhalten. **E.9e**: R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.12 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.23 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.33 (sep, ³J_{H,F} = 5.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, ³J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 4.99 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.41 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 8.21 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.7 (CH₃), 21.70 (CH₃), 21.73 (CH₃), 44.2 (CH₂), 71.1 (CH), 76.0 (sep, ²J_{C,F} = 32.6 Hz, CH), 84.1 (C), 88.8 (CH), 121.2 (q, ¹J_{C,F} = 283.8 Hz, CF₃), 121.8 (q, ¹J_{C,F} = 279.9 Hz, CF₃), 123.6 (2×CH_{ar}), 130.0 (2×CH_{ar}), 139.7 (C), 140.7 (C), 142.6 (C), 147.6 (C), 174.2 (C); IR (cm⁻¹): 3495(br m) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3110(w) 3080(w) (ν C-H, Aryl), 2985(m) 2945(m) 2880(w) 2860(w) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1600(s) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1470(m) 1455(m) 1445(m) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1390(s) 1370(s) (δ_{s} C-H, CH₃), 1350(s) (ν N=O), 1285(s) (ν C-O, Ester), 1265(s) 1220(s) 1195(s) (ν C-F), 1130(s) 1105(s) (ν C-O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₁₉F₆NO₆: C, 48.4; H, 4.1; N, 3.0; gefunden: C, 48.5; H, 4.2; N, 2.9; C₁₉H₁₉F₆NO₆, M = 471.35 g/mol. **E.8e**: R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.10 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.20 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.80 (d, ²J = 1.8 Hz, 1H), 4.86 (d, ²J = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.51 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 8.21 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.0 (CH₃), 21.5 (CH₃), 12.7 (CH₃), 70.7 (CH), 81.4 (C), 96.3 (CH₂), 124.2 (2×CH_{ar}), 127.2 (2×CH_{ar}), 138.2 (C), 144.4 (C), 146.9 (C), 151.6 (C), 152.7 (C), 173.2 (C); IR (cm⁻¹): 3480(br m) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3110(w) 3080(w) (ν C-H, Aryl), 2980(m) 2935(m) 2875(w) 2855(w) (ν C-H, CH, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1595(s) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C-H, CH₃), 1375(s) (δ_{s} C-H, CH₃), 1345(s) (ν N=O), 1270(s) (ν C-O, Ester), 1180(s) 1105(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₁₈O₅N ([M+H]⁺): 304.11795; gefunden: 304.11766; C₁₆H₁₇NO₅, M = 303.31 g/mol.

Cycloalkene E.9f und E.8f: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-D** wurde der Propargylvinylether **E.4f** (0.100 g, 0.479 mmol, dr = 73/27) in HFIP (1 ml) bei 60 °C für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde Cyclopenten **E.9f** (0.026 g, 0.068 mmol, 14%) als Gemisch mit Cyclobuten **E.8f** (0.009 g, 0.045 mmol, 9%) erhalten. **E.9f**: R_f 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Cyclopenten **E.9f** konnte nicht sauber isoliert werden; folgende Signale können **E.9f** zugeordnet werden: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.89 (s, 3H), 2.08 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 5.07 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.25 (d, ³J(Z) = 11.3 Hz, 1H), 5.43 (d, ³J(E) = 18.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, ³J(E) = 18.0 Hz, ³J(Z) = 11.3 Hz, 1H); HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₁₉O₄F₆ ([M+H]⁺): 377.11820; gefunden: 377.11816; C₁₅H₁₈F₆O₄, M = 376.29 g/mol. **E.8f**: R_f 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Cyclobuten **E.8f** konnte nicht sauber isoliert werden; folgende Signale können der Mischung **E.9f**/**E.8f** zugeordnet werden: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , Mischung der Cycloalkene **E.9f**/**E.8f** = 60/40): 1.88 (s, 3H), 2.08 (dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 5.1 Hz, 0.6H^{E.9f}), 2.75 (dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 7.3 Hz, 0.6H^{E.9f}), 3.78 (s, 0.4H^{E.8f}), 3.80 (s, 0.6H^{E.9f}), 4.43 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.6H^{E.9f}), 4.61 (d, ²J = 1.1 Hz, 0.4H^{E.8f}), 4.64 (d, ²J = 1.1 Hz, 0.4H^{E.8f}), 5.05 (sep, ³J = 6.2 Hz, 0.4H^{E.8f}), 5.08 (sep, ³J = 6.2 Hz, 0.6H^{E.9f}), 5.24 (d, ³J(Z) = 11.6 Hz, 0.6H^{E.9f}), 5.25 (d, ³J(E) = 18.0 Hz, 0.4H^{E.8f}), 5.26 (d, ³J(Z) = 11.0 Hz, 0.4H^{E.8f}), 5.43 (d, ³J(E) = 18.0 Hz, 0.6H^{E.9f}), 6.35 (dd, ³J(E) = 18.0 Hz, ³J(Z) = 11.6 Hz, 0.6H^{E.9f}), 6.40 (dd, ³J(E) = 18.0 Hz, ³J(Z) = 11.0 Hz, 0.4H^{E.8f}); C₁₂H₁₆O₃, M = 208.25 g/mol.

Cyclopenten E.9g:²⁰ Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-D** wurde der Propargylvinylether (Z)-**E.4g** (0.108 g, 0.490 mmol) in HFIP (1 ml) bei 60 °C für 72 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) wurde Cyclopenten **E.9g** (0.106 g, 0.272 mmol, 60%) als kristalliner weißer Feststoff erhalten. Umkristallisation durch Gasdiffusion von Isohexan in eine Lösung von **E.9g** in Ethylacetat lieferte einen geeigneten Einkristall für eine Röntgenkristallstrukturanalyse.²⁰ R_f 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 112.3 °C; Die Zuordnung der

²⁰ Gille, A.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, o1660.

NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HSQC und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.91 (s, 3H, 12-CH₃), 2.01 (s, 3H, 11-CH₃), 2.03 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, 5-CH₂), 2.86 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.76 (br.s, 1H, -OH), 4.23 (sep, ³J_{H,F} = 5.9 Hz, 1H, 13-CH), 4.67 (t, ³J = 5.9 Hz, 1H, 4-CH), 5.06 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, 7-CH); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz, C₆F₆ als externen Standard, δ): (-77.0) -(-76.7) (m, 6F); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 4.8 (11-CH₃), 13.3 (12-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 21.8 (8-CH₃), 42.7 (5-CH₂), 70.6 (7-CH), 71.6 (9-C), 76.0 (sep, ²J_{C,F} = 32.6 Hz, 13-CH), 83.1 (1-C), 88.9 (4-CH), 94.5 (10-C), 121.2 (q, ¹J_{C,F} = 283.0 Hz, 14-C), 121.8 (q, ¹J_{C,F} = 283.0 Hz, 14-C), 126.5 (2-C), 146.9 (3-C), 173.6 (6-C); IR (cm⁻¹): 3485(br s) (ν O-H, OH in H-Brücken), 2990(m) 2940(m) 2920(m) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 2230(w) (ν C≡C), 1715(s) (ν C=O, Ester), 1635(m) (ν C=C), 1380(m) (δ_s C-H, CH₃), 1295(s) (ν C-O, Ester), 1240(s) 1230(s) 1220(s) (ν C-F), 1185(s) 1120(s) 1105(s) (ν C-O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₈F₆O₄: C, 49.5; H, 4.7; gefunden: C, 49.1; H, 4.7; C₁₆H₁₈F₆O₄, M = 388.30 g/mol.



	ratio (E.6:E.11:E.10:E.8) ²¹	
(Z)-E.4a: R = Me	85:–:3:12	E.10c: R = Ph (28%)
(Z)-E.4b: R = Bn	100:–:–:–	E.10d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (18%)
(Z)-E.4c: R = Ph	–:4:96:–	E.10e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (23%)
(Z)-E.4d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	70:–:30:–	E.10f: R = H ₂ C=CH (9%)
(Z)-E.4e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:43:31:26	E.10g: R = MeC≡C (33%)
E.4f: R = H ₂ C=CH (dr = 73/27)	19:–:53:28	
(Z)-E.4g: R = MeC≡C (42 h)	–:50:50:–	

Allgemeine Vorschrift Exp-E: Unkatalysierte Cycloalken-Bildung in 1,1,1-Trifluorethanol (TFE):²² Eine Lösung von Propargylvinylether **E.4** (0.1 g) in TFE (4 ml) wurde bei 80 °C in einem Druckreaktionsrohr¹³ für 132 h bzw. 42 h (**E.4g**) gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann am Rotationsverdampfer und Feinvakuum (2 mbar) entfernt. Es wurden Gemische aus den entsprechenden Allenen **E.6**, [1,3]-Umlagerungsprodukten **E.11**, Cyclopenten **E.10** und Cyclobutenen **E.8** erhalten.

Cyclopenten E.10c: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-E** wurde Propargylvinylether (Z)-**E.4c** (0.102 g, 0.395 mmol) in TFE (4 ml) bei 80 °C für 132 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde Cyclopenten **E.10c** (0.0385 g, 0.107 mmol, 28%) erhalten. R_f 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.08 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.20 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.06 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.83–4.01 (sym. m, 2H), 4.67 (dd, ³J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 4.96 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.18–7.24 (m, 2H), 7.27–7.36 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 43.2 (CH₂), 65.6 (q, ²J_{C,F} = 34.0 Hz, CH₂), 70.4 (CH), 84.4 (C), 85.5 (CH), 124.3 (q, ¹J_{C,F} = 278.6 Hz, CF₃), 127.9 (CH_{ar}), 128.3 (2×CH_{ar}), 129.0 (2×CH_{ar}), 134.0 (C), 140.4 (C), 141.4 (C), 175.0 (C); IR (cm⁻¹): 3500(br m) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3085(w) 3060(w) 3025(w) (ν C-H, Aryl), 2985(s) 2940(m) 2880(w) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1600(w) 1575(w) (ν C=C, Aryl), 1465(m) 1445(m) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1390(m) 1375(s) 1350(m) (δ_s C-H, CH₃), 1280(s) (ν C-O, Ester), 1250(s) (ν C-F), 1160(s) 1125(s) 1105(s) (ν C-O, Ether); C₁₈H₂₁F₃O₄, M = 358.35 g/mol.

Cyclopenten E.10d: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-E** wurde Propargylvinylether (Z)-**E.4d** (0.100 g, 0.347 mmol) in TFE (4 ml) bei 80 °C für 132 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1 zu 20/1) wurde Cyclopenten **E.10d** (0.024 g, 0.061 mmol, 18%) erhalten. R_f 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ): 1.08 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.20 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.04 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H), 2.79 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82–3.99 (m, 2H), 4.65 (dd, ³J = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 4.96 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 6.86 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.7 (CH₃), 21.66 (CH₃), 21.70 (CH₃), 43.1 (CH₂), 55.3 (CH₃), 65.5 (q, ²J_{C,F} = 34.0 Hz, CH₂), 70.3 (CH), 84.4 (C), 85.5 (CH), 113.7 (2×CH_{ar}), 124.3 (q, ¹J_{C,F} = 278.9 Hz, CF₃), 126.2 (C), 130.2 (2×CH_{ar}), 139.8 (C), 141.0 (C), 159.3 (C), 175.2 (C); IR (cm⁻¹): 3495(br m) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3040(w) (ν C-H, Aryl), 2985(m) 2940(m) 2860(w) 2840(w) (ν C-H, CH,

²¹ Aus dem ¹H NMR der rohen Produktmischung bestimmt.

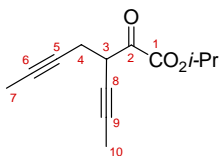
²² 14 ppm H₂O.

CH₂, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1610(s) 1575(w) 1515(s) (ν C=C, Aryl), 1465(m) 1445(m) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C-H, CH₃), 1280(s) (ν C-O, Ester), 1250(s) (ν C-F), 1160(s) 1120(s) 1105(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₃O₅F₃Na ([M+Na]⁺): 411.13898; gefunden: 411.13873; C₁₉H₂₃F₃O₅, M = 388.38 g/mol.

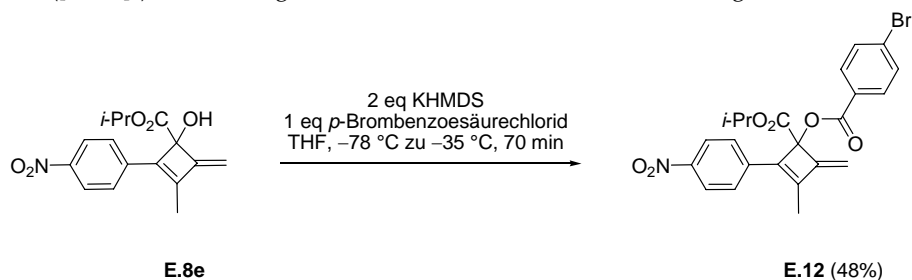
Cyclopenten E.10e und α-Ketoester E.11e: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-E** wurde Propargylvinylether (Z)-**E.4e** (0.100 g, 0.330 mmol) in TFE (4 ml) bei 80 °C für 132 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde Cyclopenten **E.10e** (0.031 g, 0.076 mmol, 23%) und α-Ketoester **E.11e** (0.038 g, 0.126 mmol, 38%) erhalten. **E.10e:** R_f 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.07 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.21 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.10 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.85–4.01 (m, 2H), 4.65 (dd, ³J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 4.97 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.43 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 8.19 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.8 (CH₃), 21.7 (2×CH₃), 43.7 (CH₂), 66.2 (q, ²J_{C,F} = 34.3 Hz, CH₂), 70.9 (CH), 84.4 (C), 85.4 (CH), 123.5 (2×CH_{ar}), 124.1 (q, ¹J_{C,F} = 278.9 Hz, CF₃), 130.0 (2×CH_{ar}), 139.1 (C), 141.1 (C), 143.3 (C), 147.5 (C), 174.6 (C); IR (cm⁻¹): 3490(br m) (ν O-H, OH in H-Brücken), 3110(w) 3080(w) (ν C-H, Aryl), 2985(s) 2940(m) 2880(w) 2860(w) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1600(s) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1465(m) 1445(m) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1375(s) (δ_s C-H, CH₃), 1350(s) (ν N=O), 1280(s) (ν C-O, Ester), 1250(s) (ν C-F), 1160(s) 1105(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₂₄O₆N₂F₃ ([M+NH₄]⁺): 421.15810; gefunden: 421.15796; C₁₈H₂₀F₃NO₆, M = 403.35 g/mol. **E.11e:** R_f 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, als Mischung mit nicht identifiziertem Nebenprodukt): 1.25 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.84–1.88 (sym. m, 3H), 2.97 (ddq, ²J = 23.1 Hz, ³J = 2.3 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 1H), 3.20 (ddq, ²J = 23.1 Hz, ³J = 2.3 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 6.23–6.29 (sym. m, 1H), 7.43 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H), 8.21 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H); IR (cm⁻¹): 3110(w) 3080(w) 3050(w) (ν C-H, Aryl), 2985(m) 2940(m) 2880(w) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1765(s) (ν C=O, Keton), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1605(m) 1600(m) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C-H, CH₃, CH₂), 1385(m) 1375(m) (δ_s C-H, CH₃), 1350(s) (ν N=O), 1280(s) 1245(s) (ν C-O, Ester), 1105(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₁₈O₅N ([M+H]⁺): 304.11795; gefunden: 304.11781; C₁₆H₁₇NO₅, M = 303.31 g/mol.

Cyclopenten E.10f: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-E** wurde Propargylvinylether **E.4f** (0.100 g, 0.480 mmol, dr = 73/27) in TFE (4 ml) bei 80 °C für 132 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1 zu 20/1) wurde Cyclopenten **E.10f** (0.013 g, 0.043 mmol, 9%) erhalten. R_f 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.17 (d, ³J = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (d, ³J = 6.2 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.95 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.74–3.91 (m, 2H), 4.55 (dd, ³J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 5.05 (sep, ³J = 6.2 Hz, 1H), 5.22 (d, ³J(Z) = 11.6 Hz, 1H), 5.38 (d, ³J(E) = 17.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, ³J(E) = 17.9 Hz, ³J(Z) = 11.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 43.5 (CH₂), 65.2 (q, ²J_{C,F} = 34.0 Hz, CH₂), 70.5 (CH), 83.1 (C), 85.4 (CH), 117.6 (CH₂), 124.2 (q, ¹J_{C,F} = 278.9 Hz, CF₃), 127.7 (CH), 137.8 (C), 141.8 (C), 175.8 (C); IR (cm⁻¹): 3485(br s) (ν O-H, OH in H-Brücken), 2985(s) 2940(s) 2880(m) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1465(m) 1455(m) 1445(m) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1375(s) 1350(m) (δ_s C-H, CH₃), 1280(s) (ν C-O, Ester), 1250(s) (ν C-F), 1160(s) 1120(s) 1105(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₁₉O₄F₃Na ([M+Na]⁺): 331.11276; gefunden: 331.11305; C₁₄H₁₉F₃O₄, M = 308.29 g/mol.

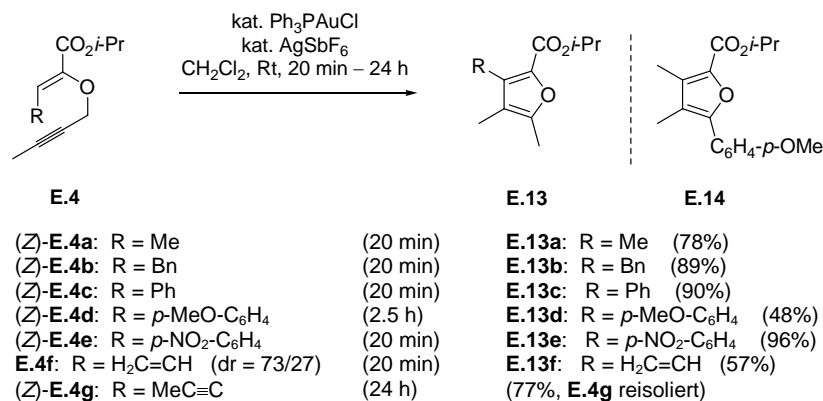
Cyclopenten E.10g and α-Ketoester E.11g: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **Exp-E** wurde Propargylvinylether (Z)-**E.4g** (0.100 g, 0.454 mmol) in TFE (4 ml) bei 80 °C für 132 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1 zu 20/1) wurde Cyclopenten **E.10g** (0.048 g, 0.150 mmol, 33%) und α-Ketoester **E.11g** (0.013 g, 0.058 mmol, 13%) erhalten. **E.10g:** R_f 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.90 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.78 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H), 3.74–3.90 (m, 3H), 4.60 (dd, ³J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.06 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 4.7 (CH₃), 13.4 (CH₃), 21.67 (CH₃), 21.75 (CH₃), 41.9 (CH₂), 65.5 (q, ²J_{C,F} = 34.2 Hz, CH₂), 70.4 (CH), 71.8 (C), 83.4 (C), 85.2 (CH), 93.9 (C), 124.1 (q, ¹J_{C,F} = 278.6 Hz, CF₃), 126.3 (C), 147.5 (C), 174.0 (C); HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₁₉O₄F₃Na ([M+Na]⁺): 343.11276; gefunden: 343.11299; C₁₅H₁₉F₃O₄, M = 320.30 g/mol. **E.11g:** R_f 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HSQC und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.22 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 1.84–1.87 (sym. m, 3H, 10-CH₃), 1.89 (s, 3H, 7-CH₃), 3.00 (ddq, ²J = 22.7 Hz, ³J = 2.3 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 1H, 4-CH₂), 3.13 (ddq, ²J = 22.7 Hz, ³J = 2.3 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 1H, 4-CH₂), 5.01 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 5.85–5.90 (sym. m, 1H, 3-CH); Die Konstitution wurde mit Hilfe des 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experiments bestimmt. Signifikante COSY-Kreuzpeaks: 3-CH/ 10-CH₃, 4-CH₂/ 7-CH₃; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 3-CH/ 10-CH₃, 4-CH₂, 9-C, 8-C, 2-C; 4-CH₂/ 3-CH, 8-C, 2-C; 7-



CH₃/ 6-C, 5-C; 10-CH₃/ 9-C, 3-CH, 8-C; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 4.1 (7-CH₃), 15.0 (10-CH₃), 21.6 (2×*i*-Pr-CH₃), 42.1 (4-CH₂), 63.2 (9-C), 70.4 (*i*-Pr-CH), 72.3 (6-C), 82.4 (5-C), 124.1 (3-CH), 140.2 (8-C), 166.8 (1-C), 206.9 (2-C); HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₇O₃ ([M+H]⁺): 221.11722; gefunden: 221.11740; C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol.

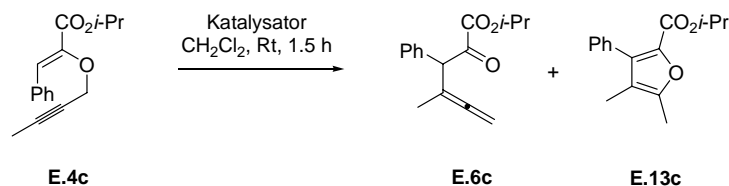


Cyclobutenester E.12: Zu einer Lösung von Cyclobuten **E.8e** (0.12 g, 0.04 mmol, 1 eq) in THF (4 ml, 100 ml/mmol **E.8e**) wurde bei -78 °C KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.16 ml, 0.08 mmol, 2 eq) getropft. Nach 10 min Rühren bei -78 °C wurde eine Lösung von *p*-Brombenzoesäurechlorid (0.009 g, 0.04 mmol, 1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann über einen Zeitraum von 70 min auf -35 °C erwärmt. Beendet wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1) wurde der Cyclobutenester **E.12** (0.009 g, 0.019 mmol, 48%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.15 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 1.21 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 5.01 (d, ²J = 1.0 Hz, 1H), 5.12 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.33 (d, ²J = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 8.25 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 12.1 (CH₃), 21.69 (CH₃), 21.73 (CH₃), 70.0 (CH), 85.5 (C), 101.1 (CH₂), 124.2 (2×CH_{ar}), 127.7 (2×CH_{ar}), 128.4 (C), 128.8 (C), 131.5 (2×CH_{ar}), 132.0 (2×CH_{ar}), 138.0 (C), 141.5 (C), 147.0 (C), 148.1 (C), 153.5 (C), 165.6 (C), 167.7 (C); IR (cm⁻¹): 2980(m) 2965(m) 2925(m) 2870(w) 2855(w) (ν C-H, CH, CH₃), 1730(s) (ν C=O, Ester), 1590(s) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1465(w) 1455(w) (δ_{as} C-H, CH₃), 1375(m) (δ_s C-H, CH₃), 1340(s) (ν N=O), 1290(s) 1265(s) (ν C-O, Ester), 1110(s) 1095(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₂₁O₆NBr ([M+H]⁺): 486.05468; gefunden: 486.05387; C₂₃H₂₀BrNO₆, M = 486.31 g/mol.



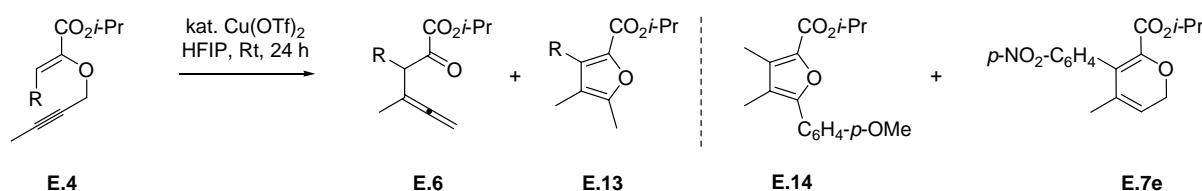
Allgemeine Vorschrift SI-F: Au(I) katalysierte Furan-Bildung:²³ Unter Lichtausschluss wurde zu einer Lösung von AgSbF₆ (0.05 eq) in CH₂Cl₂ (1 ml) Ph₃PAuCl (0.05 eq) gegeben. Die weiße Suspension wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dabei verfärbte sich die Lösung leicht violett. Danach wurde der Propargylvinylether **E.4** (0.1 g) mit CH₂Cl₂ (0.5 ml) zugegeben. Die Lösung färbte sich sofort dunkelbraun. Des Weiteren wurde eine Wärmeentwicklung festgestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min (bzw. 2.5 h (**E.4d**) oder 24 h (**E.4g**)) unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von Kieselgel. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) wurde das Furan **E.13** als farbloses Öl (bzw. weißer Feststoff **E.13e**) erhalten.

²³ Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925–3927.



Katalysator	ratio (E.4c:E.6c:E.13c) ²⁴	Ausbeute der isolierten Produktmischung
Ph ₃ PAuCl (0.1 eq)	100:--	96%
AgSbF ₆ (0.1 eq)	94:6:--	68%
Ph ₃ PAuCl / AgBF ₄ (0.1 eq)	10:8:82	85%
AuCl (0.1 eq)	--:62:38	99%

Kontrollversuch zur Au(I) katalysierten Furan-Bildung: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift SI-F wurde der Propargylvinylether (Z)-E.4c (0.02 g, 0.077 mmol, 1 eq) mit Lösungen verschiedener Au(I)- und Ag(I)-Katalysatoren (0.1 eq) in CH₂Cl₂ (2 ml) in 1.5 h umgesetzt. Die Zusammensetzung der isolierten Produktmischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.



	ratio (E.4:E.6:E.13) ²⁴	Ausbeute der isolierten Produktmischung
(Z)-E.4a: R = Me	3:16:81	59%
(Z)-E.4b: R = Bn	--:--:100	75%
(Z)-E.4c: R = Ph	--:--:100	84%
E.4d: R = p-MeO-C ₆ H ₄ (dr = 85/15)	--:36:21(:43) ^a	59%
(Z)-E.4e: R = p-NO ₂ -C ₆ H ₄	--:--:30(:70) ^b	15%
E.4f: R = H ₂ C=CH	Zersetzung	
E.4g: R = MeC≡C (dr = 87/13)	100:--:--	47%
	(^a E.14, ^b E.7e)	

Cu(II) katalysierte Furan-Bildung in nassem HFIP:²⁵ Zu einer Lösung von Cu(OTf)₂ (0.1 eq) in HFIP (0.5 ml) wurde bei Raumtemperatur Propargylvinylether E.4 (0.03 g, 1 eq) mit HFIP (0.5 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Die Produktmischung wurde über eine kurze Kieselgelsäule (Isohexan/Ethylacetat 50/1) gereinigt. Die Zusammensetzung der isolierten Mischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.

Furan E.13a: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift SI-F wurde Propargylvinylether (Z)-E.4a (0.102 g, 0.51 mmol, 1 eq) mit Ph₃PAuCl (0.013 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) und AgSbF₆ (0.009 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) in 20 min zum Furan E.13a (0.079 g, 0.41 mmol, 78%) umgesetzt. R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.34 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.21 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 8.2 (CH₃), 10.1 (CH₃), 12.1 (CH₃), 22.2 (2xCH₃), 67.8 (CH), 118.0 (C), 132.1 (C), 138.2 (C), 151.4 (C), 159.7 (C); IR (cm⁻¹): 2980(s) 2925(s) 2875(m) (ν C-H, CH, CH₃), 1715(br s) (ν C=O, Ester), 1631(s) 1565(s) (ν C=C, aromatisch), 1465(s) 1455(s) (δ_{as} C-H, CH₃), 1375(s) 1355(s) 1335(s) (δ_s C-H, CH₃), 1311(s) (ν C-O, Furan), 1257(s) (ν C-O, Ester), 1105(s) (ν C-O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₆O₃: C, 67.3; H, 8.2; gefunden: C, 67.3; H, 8.1; C₁₁H₁₆O₃, M = 196.24 g/mol.

Furan E.13b: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift SI-F wurde Propargylvinylether (Z)-E.4b (0.106 g, 0.37 mmol, 1 eq) mit Ph₃PAuCl (0.009 g, 0.018 mmol, 0.05 eq) und AgSbF₆ (0.006 g, 0.018 mmol, 0.05 eq) in 20 min zum Furan E.13b (0.094 g, 0.35 mmol, 89%) umgesetzt. R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.30 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.23 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.13–7.28 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 8.4 (CH₃), 12.2 (CH₃), 22.1 (2xCH₃), 30.5 (CH₂), 68.0 (CH), 118.0 (C), 126.1 (CH_{ar}), 128.4 (2xCH_{ar}), 128.5 (2xCH_{ar}), 134.1 (C), 138.7 (C), 139.5 (C), 152.1 (C), 159.5 (C); IR (cm⁻¹): 3085(w) 3060(w) 3030(m) (ν C-H, Aryl), 2980(s) 2925(s) 2875(m) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1715(br s) (ν C=O, Ester), 1630(m) (ν C=C), 1605(m) 1560(s) (ν C=C, aromatisch),

²⁴ Aus dem ¹H NMR der isolierten Produktmischung bestimmt.

²⁵ 370 ppm H₂O.

1455(s) (δ_{as} C–H, CH₃, CH₂), 1375(s) (δ_{s} C–H, CH₃), 1310(s) (ν C–O, Furan), 1260(m) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₀O₃: C, 75.0; H, 7.4; gefunden: C, 75.1; H, 7.3; C₁₇H₂₀O₃, M = 272.34 g/mol.

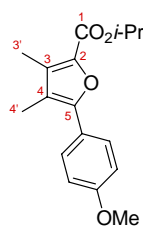
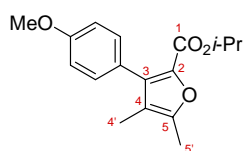
Furan E.13c: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **SI-F** wurde Propargylvinylether (Z)-**E.4c** (0.102 g, 0.39 mmol, 1 eq) mit Ph₃PAuCl (0.010 g, 0.019 mmol, 0.05 eq) und AgSbF₆ (0.007 g, 0.019 mmol, 0.05 eq) in 20 min zum Furan **E.13c** (0.092 g, 0.35 mmol, 90%) umgesetzt. R_f 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.13 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 5.07 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.26–7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 8.8 (CH₃), 12.3 (CH₃), 21.8 (2×CH₃), 68.0 (CH), 117.6 (C), 127.7 (CH_{ar}), 127.8 (2×CH_{ar}), 129.8 (2×CH_{ar}), 132.7 (C), 136.0 (C), 138.0 (C), 151.9 (C), 159.0 (C); IR (cm⁻¹): 3080(w) 3055(w) 3030(w) (ν C–H, Aryl), 2980(m) 2930(m) 2875(w) (ν C–H, CH, CH₃), 1710(s) (ν C=O, Ester), 1624(w) 1605(m) 1555(s) (ν C=C, aromatisch), 1445(m) 1415(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1385(m) 1375(s) (δ_{s} C–H, CH₃), 1310(s) (ν C–O, Furan), 1265(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₈O₃: C, 74.4; H, 7.0; gefunden: C, 74.2; H, 7.1; C₁₆H₁₈O₃, M = 258.31 g/mol.

Furan E.13d und Regioisomer E.14: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **SI-F** wurde Propargylvinylether (Z)-**E.4d** (0.102 g, 0.35 mmol, 1 eq) mit Ph₃PAuCl (0.009 g, 0.017 mmol, 0.05 eq) und AgSbF₆ (0.006 g, 0.017 mmol, 0.05 eq) in 2.5 h zum Furan **E.13d** (0.049 g, 0.17 mmol, 48%) umgesetzt. Außerdem wurde das regioisomere Furan **E.14** (0.008 g, 0.028 mmol, 8%) erhalten. **E.13d:** R_f 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹³C]-HSQC, 2D [¹H,¹³C]-HMBC und 2D [¹H,¹H]-NOESY Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.18 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 1.85 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.33 (s, 3H, 5'-CH₃), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 5.10 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 6.93 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, *m*-CH_{ar}), 7.24 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, *o*-CH_{ar}); Die Konstitution wurde mit Hilfe der 2D [¹H,¹³C]-HMBC und 2D [¹H,¹H]-NOESY Experimente bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: 4'-CH₃/ 5'-CH₃, 4'-CH₃/ *o*-CH_{ar}; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 5-C/ 5'-CH₃, 4'-CH₃; 4-C/ 5'-CH₃, 4'-CH₃; 3-C/ 4'-CH₃, (5'-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 8.9 (4'-CH₃), 12.3 (5'-CH₃), 21.9 (2×*i*-Pr-CH₃), 55.4 (-OCH₃), 67.9 (*i*-Pr-CH), 113.3 (2×*m*-CH_{ar}), 117.7 (4-C), 124.8 (C_i), 131.1 (2×*o*-CH_{ar}), 135.8 (2-C), 137.9 (3-C), 151.8 (5-C), 159.1 (1-C), 159.2 (*p*-C_{ar}); IR (cm⁻¹): 3040(w) (ν C–H, Aryl), 2980(s) 2930(s) 2875(m) 2835(m) (ν C–H, CH, CH₃), 1710(s) (ν C=O, Ester), 1625(s) 1615(s) 1575(s) 1555(s) 1505(s) (ν C=C, aromatisch), 1465(s) 1455(s) (δ_{as} C–H, CH₃), 1375(s) (δ_{s} C–H, CH₃), 1310(s) (ν C–O, Furan), 1245(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₀O₄: C, 70.8; H, 7.0; gefunden: C, 70.9; H, 7.1; C₁₇H₂₀O₄, M = 288.34 g/mol.

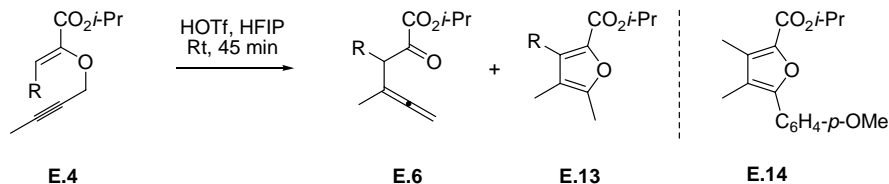
E.14: R_f 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹³C]-HSQC, 2D [¹H,¹³C]-HMBC und 2D [¹H,¹H]-NOESY Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.28 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 2.11 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.25 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 5.17 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 6.92 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, *m*-CH_{ar}), 7.73 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, *o*-CH_{ar}); Die Konstitution wurde mit Hilfe der 2D [¹H,¹³C]-HMBC und 2D [¹H,¹H]-NOESY Experimente bestimmt. Signifikante NOE-Kreuzpeaks: *i*-Pr-CH₃/ 4'-CH₃, 3'-CH₃; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 2-C/ 4'-CH₃, 3'-CH₃; 3/4-C/ 4'-CH₃, 3'-CH₃; 5-C/ 4'-CH₃; *o*-CH_{ar}/ 4'-CH₃; C_i/ 4'-CH₃, 3'-CH₃; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 10.3 (3'-CH₃), 11.4 (4'-CH₃), 22.1 (2×*i*-Pr-CH₃), 55.4 (-OCH₃), 67.7 (*i*-Pr-CH), 113.4 (2×*m*-CH_{ar}), 114.1 (2-C), 116.2 (3/4-C), 123.5 (5-C), 129.9 (2×*o*-CH_{ar}), 147.0 (3/4-C), 155.4 (C_i), 160.0 (*p*-C_{ar}), 164.5 (1-C); IR (cm⁻¹): 2980(m) 2930(m) 2840(w) (ν C–H, CH, CH₃), 1705(s) (ν C=O, Ester), 1610(m) 1580(m) 1505(s) (ν C=C, aromatisch), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1375(m) (δ_{s} C–H, CH₃), 1305(s) (ν C–O, Furan), 1255(s) (ν C–O, Ester), 1100(s) (ν C–O, Ether); C₁₇H₂₀O₄, M = 288.34 g/mol.

Furan E.13e: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **SI-F** wurde Propargylvinylether (Z)-**E.4e** (0.103 g, 0.33 mmol, 1 eq) mit Ph₃PAuCl (0.008 g, 0.016 mmol, 0.05 eq) und AgSbF₆ (0.006 g, 0.016 mmol, 0.05 eq) in 20 min zum Furan **E.13e** (0.098 g, 0.32 mmol, 96%) umgesetzt. R_f 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp 68.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.16 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 5.09 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 7.48 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 8.27 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 8.7 (CH₃), 12.3 (CH₃), 21.9 (2×CH₃), 68.6 (CH), 117.2 (C), 123.1 (2×CH_{ar}), 130.9 (2×CH_{ar}), 133.6 (C), 138.2 (C), 139.9 (C), 147.4 (C), 152.6 (C), 158.5 (C); IR (cm⁻¹): 3105(w) 3080(w) (ν C–H, Aryl), 2980(s) 2930(s) 2870(m) (ν C–H, CH, CH₃), 1715(br s) (ν C=O, Ester), 1625(m) 1600(s) 1555(s) (ν C=C, Aryl), 1520(s) (ν N=O), 1465(m) 1455(m) (δ_{as} C–H, CH₃), 1390(s) 1375(s) (δ_{s} C–H, CH₃), 1350(s) (ν N=O), 1310(s) (ν C–O, Furan), 1265(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₇NO₅: C, 63.4; H, 5.7; N, 4.6; gefunden: C, 63.3; H, 5.7; N, 4.3; C₁₆H₁₇NO₅, M = 303.31 g/mol.

Furan E.13f: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **SI-F** wurde Propargylvinylether **E.4f** (dr = 73/27, 0.100 g, 0.48 mmol, 1 eq) mit Ph₃PAuCl (0.012 g, 0.024 mmol, 0.05 eq) und AgSbF₆ (0.008 g, 0.024 mmol, 0.05 eq) in 20 min zum Furan **E.13f** (0.058 g, 0.28 mmol, 57%) umgesetzt. R_f 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.35 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 5.23 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H), 5.43 (dd, ³J(Z) = 11.8 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, ³J(E) = 18.2 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, ³J(E) = 18.2 Hz, ³J(Z) = 11.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 10.5

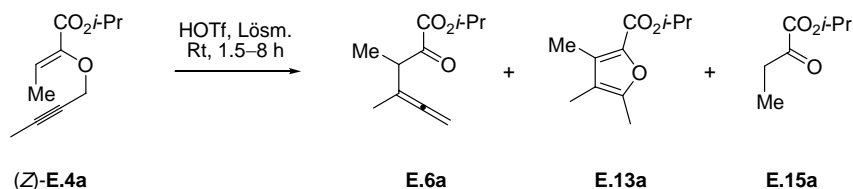


(CH₃), 11.9 (CH₃), 22.1 (2×CH₃), 68.3 (CH), 116.1 (C), 118.9 (CH₂), 128.3 (CH), 131.6 (C), 138.5 (C), 152.1 (C), 159.3 (C); IR (cm⁻¹): 3105(w) 3030(w) (ν C–H, Olefin, aromatisch), 2980(s) 2930(s) 2880(m) (ν C–H, CH, CH₃), 1710(br s) (ν C=O, Ester), 1635(m) 1605(s) 1540(s) (ν C=C, Olefin, aromatisch), 1455(s) 1430(s) (δ_{as} C–H, CH₃), 1385(s) 1375(s) (δ_s C–H, CH₃), 1310 (ν C–O, Furan), 1260(s) (ν C–O, Ester), 1105(s) (ν C–O, Ether); Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₆O₃: C, 69.2; H, 7.7; gefunden: C, 69.1; H, 7.8; C₁₂H₁₆O₃, M = 208.25 g/mol.



	ratio (E.4:E.6:E.13) ²⁶	Ausbeute der isolierten Produktmischung
(Z)-E.4a: R = Me	–:–:100	44%
(Z)-E.4a: R = Me ^a	69:16:15	70%
(Z)-E.4b: R = Bn	–:43:57	34%
(Z)-E.4c: R = Ph	–:1:99	84%
(Z)-E.4d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:–:27:(73) ^b	99%
(Z)-E.4e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	49:22:29	86%
E.4f: R = H ₂ C=CH (dr = 60/40)	100:–:–	47%
E.4g: R = MeC≡C (dr = 79/21)	nicht identifizierbares Nebenprodukt	
^a trockenes HFIP ²⁷ , ^b E.14		

HOTf katalysierte Furan-Bildung in nassem HFIP:²⁸ Zu einer Lösung von HOTf (1 Tropfen) in HFIP (1 ml) wurde bei Raumtemperatur Propargylvinylether E.4 (0.02 g) gegeben und für 45 min gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Die Produktmischung wurde über eine kurze Kieselgelsäule (Isohexan/Ethylacetat 50/1) gereinigt. Die Zusammensetzung der isolierten Mischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.



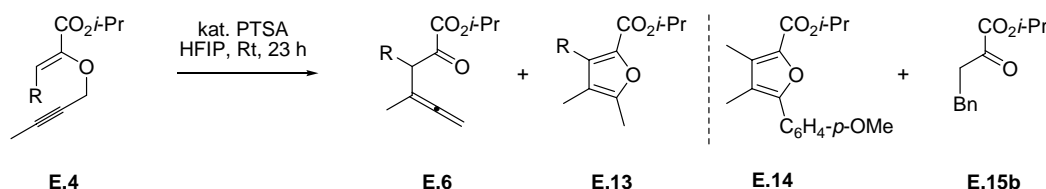
Lösm. (Wassergehalt)	ratio (E.4a:E.6a:E.13a:E.15a) ²⁶	Ausbeute der isolierten Produktmischung
<i>i</i> -PrOH (560 ppm H ₂ O) (4 h)	100:–:–:–	87%
CH ₂ Cl ₂ (7 ppm H ₂ O) (8 h)	17:–:–:83	59%
(CH ₂ Cl) ₂ (14 ppm H ₂ O) (8 h)	10:–:–:90	98%
<i>i</i> -PrOH (3265 ppm H ₂ O) (1.5 h)	100:–:–:–	90%
CH ₂ Cl ₂ (190 ppm H ₂ O) (1.5 h)	70:–:–:30	84%

HOTf katalysierte Umsetzung von Propargylvinylether (Z)-E.4a in verschiedenen Lösungsmitteln: Entsprechend der Vorschrift "HOTf katalysierte Furan-Bildung in nassem HFIP" (vide supra) wurde der Propargylvinylether (Z)-E.4a (0.03 g, 0.15 mmol) in verschiedenen Lösungsmitteln mit HOTf (1 Tropfen) umgesetzt. Die Zusammensetzung der isolierten Mischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.

²⁶ Aus dem ¹H NMR der isolierten Produktmischung bestimmt.

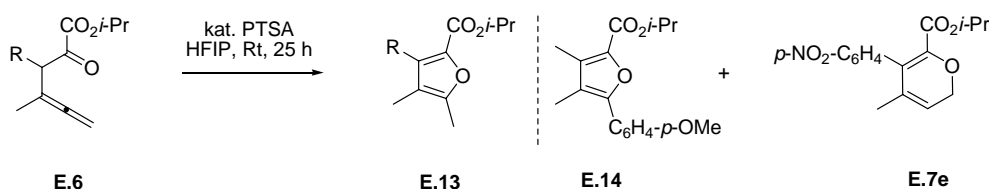
²⁷ 1 ppm H₂O.

²⁸ 370 ppm H₂O.



	ratio (E.4:E.6:E.13) ²⁹	Ausbeute der isolierten Produktmischung
E.4a: R = Me (dr = 97/3)	72:–:28	63%
(Z)-E.4b: R = Bn	12:–:5(:83) ^a	87%
(Z)-E.4c: R = Ph	15:–:85	99%
(Z)-E.4d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	23:–:25(:52) ^b	99%
(Z)-E.4e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	93:–:7	99%
E.4f: R = H ₂ C=CH (dr = 60/40)	Zersetzung	
(Z)-E.4g: R = MeC≡C	100:–:–	63%
	(^a E.15b, ^b E.14)	

PTSA katalysierte Furan-Bildung in nassem HFIP:³⁰ Eine Lösung von Propargylvinylether **E.4** (0.03 g, 1 eq) in HFIP (0.8 ml) wurde bei Raumtemperatur mit PTSA (0.1 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Die Produktmischung wurde über eine kurze Kieselsäule (Isohexan/Ethylacetat 20/1) gereinigt. Die Zusammensetzung der isolierten Mischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.



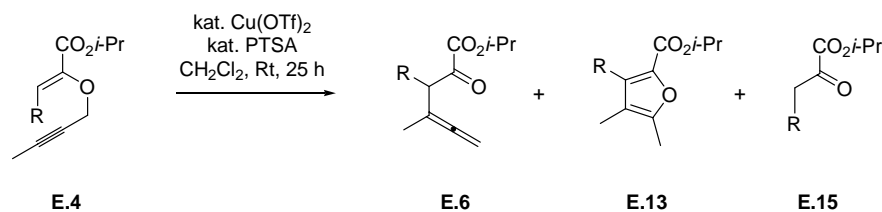
	ratio (E.6:E.13) ²⁹	Ausbeute der isolierten Produktmischung
E.6a: R = Me	–:100	99%
E.6b: R = Bn	45:55	99%
E.6c: R = Ph	–:100	83%
E.6d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:33(:67) ^a	99%
E.6e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	–:32(:68) ^b	51%
E.6f: R = H ₂ C=CH	Zersetzung	
	(^a E.14, ^b E.7e)	

PTSA katalysierte Umsetzung der Allene E.6 in nassem HFIP:³⁰ Eine Lösung von Allen **E.6** (0.03 g, 1 eq) in HFIP (1 ml) wurde bei Raumtemperatur mit PTSA (0.1 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Die Produktmischung wurde über eine kurze Kieselsäule (Isohexan/Ethylacetat 50/1) gereinigt. Die Zusammensetzung der isolierten Mischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.

Regioisomeres Furan E.14: Entsprechend der Vorschrift "PTSA katalysierte Umsetzung der Allene **E.6** in nassem HFIP" wurde Allen **E.6d** (0.029 g, 0.101 mmol, 1 eq) mit PTSA (0.002 g, 0.010 mmol, 0.1 eq) in HFIP (1 ml, 10 ml/mmol **E.6d**) in 25 h umgesetzt. Nach wiederholter säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan zu Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) der isolierten Produktmischung (0.0285 g, 0.099 mmol, 99%, **E.13d**:**E.14** = 33/67) konnte das regioisomere Furan **E.14** (0.011 g, 0.038 mmol, 38%) getrennt von Furan **E.13d** (0.006 g, 0.021 mmol, 21%) erhalten werden. (vide supra)

²⁹ Aus dem ¹H NMR der isolierten Produktmischung bestimmt.

³⁰ 370 ppm H₂O.



	ratio (E.4:E.6:E.13:E.15) ³¹	Ausbeute der isolierten Produktmischung
E.4a: R = Me (dr = 97/3)	–:–:–:100	99%
(Z)- E.4b: R = Bn	10:–:–:90	99%
(Z)- E.4c: R = Ph	100:–:–:–	99%
(Z)- E.4d: R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	100:–:–:–	99%
(Z)- E.4e: R = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	100:–:–:–	99%
E.4f: R = H ₂ C=CH (dr = 60/40)	40:–:–:60	98%
(Z)- E.4g: R = MeC≡C	100:–:–:–	99%

Allgemeine Vorschrift SI-G: Cu(OTf)₂-PTSA katalysierte Umsetzung der Propargylvinylether E.4 in nassem CH₂Cl₂:³² Eine Lösung von Propargylvinylether **E.4** (0.03 g, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.6 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cu(OTf)₂ (0.1 eq) und PTSA (0.1 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Produktmischung wurde über eine kurze Kieselgelsäule (Isohexan/Ethylacetat 20/1) gereinigt. Die Zusammensetzung der isolierten Mischung wurde durch ¹H NMR bestimmt.

Fragment E.15a:³³ Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **SI-G** kam es bei der Umsetzung von Propargylvinylether (Z)-**E.4a** (0.033 g, 0.153 mmol, 1 eq) mit Cu(OTf)₂ (0.006 g, 0.015 mmol, 0.1 eq) und PTSA (0.003 g, 0.015 mmol, 0.1 eq) zu einer Enoetherhydrolyse.³⁴ So wurde das Fragment **E.15a** (0.017 g, 0.152 mmol, 99%) erhalten. R_f 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HSQC und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.12 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.34 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 2.84 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, 3-CH₂), 5.13 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH); Die Konstitution wurde mit Hilfe des 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experiments bestimmt. Signifikante COSY-Kreuzpeaks: 3-CH₂/ 4-CH₃; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 3-CH₂/ 4-CH₃, 2-C; 4-CH₃/ 3-CH₂, 2-C; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 7.1 (4-CH₃), 21.7 (2×*i*-Pr-CH₃), 32.9 (3-CH₂), 70.6 (*i*-Pr-CH), 161.1 (1-C), 195.6 (2-C); IR (cm⁻¹): 2980(s) 2925(s) 2875(m) 2855(m) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1735(s) (ν C=O, Ester), 1455(m) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1375(m) (δ_s C-H, CH₃), 1270(s) (ν C-O, Ester), 1100(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₇H₁₃O₃ ([M+H]⁺): 145.08592; gefunden: 145.08555; C₇H₁₂O₃, M = 144.17 g/mol.

Fragment E.15b:³⁴ Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **SI-G** kam es bei der Umsetzung von Propargylvinylether (Z)-**E.4b** (0.032 g, 0.110 mmol, 1 eq) mit Cu(OTf)₂ (0.004 g, 0.011 mmol, 0.1 eq) und PTSA (0.002 g, 0.011 mmol, 0.1 eq) zu einer Enoetherhydrolyse.³⁴ Es wurde das Fragment **E.15b** (0.023 g, 0.106 mmol, 90%) als Gemisch mit (Z)-**E.4b** (0.003 g, 0.010 mmol, 9%) erhalten. R_f 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HSQC und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.33 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 2.96 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, 4-CH₂), 3.16 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, 3-CH₂), 5.13 (sep, ³J = 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-CH), 7.16–7.33 (m, 5H, Ph-CH); Die Konstitution wurde mit Hilfe des 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experiments bestimmt. Signifikante COSY-Kreuzpeaks: 3-CH₂/4-CH₂; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 3-CH₂/ 4-CH₂, 2-C, Ar-C_i; 4-CH₃/ 3-CH₂, 2-C, *o*-Ar-CH, Ar-C_i; Ar-CH/ 4-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 21.7 (2×*i*-Pr-CH₃), 29.2 (4-CH₂), 41.1 (3-CH₂), 70.8 (*i*-Pr-CH), 126.5 (CH_{ar}), 128.5 (2×CH_{ar}), 128.7 (2×CH_{ar}), 140.3 (C_{ar}), 160.7 (1-C), 194.1 (2-C); IR (cm⁻¹): 3085(w) 3065(w) 3030(m) (ν C-H, Aryl), 2985(s) 2935(m) 2875(w) (ν C-H, CH, CH₂, CH₃), 1725(s) (ν C=O, Ester), 1605(m) 1585(w) (ν C=C, Aryl), 1465(m) 1455(s) (δ_{as} C-H, CH₂, CH₃), 1390(m) 1375(s) (δ_s C-H, CH₃), 1280(s) 1255(s) (ν C-O, Ester), 1105(s) 1065(s) (ν C-O, Ether); HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₇O₃ ([M+H]⁺): 221.11722; gefunden: 221.11720; C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol.

Fragment E.15f: Entsprechend der Allgemeinen Vorschrift **SI-G** kam es bei der Umsetzung von Propargylvinylether **E.4f** (0.032 g, 0.144 mmol, 1 eq) mit Cu(OTf)₂ (0.005 g, 0.014 mmol, 0.1 eq) und PTSA (0.003 g, 0.014 mmol, 0.1 eq) zu einer

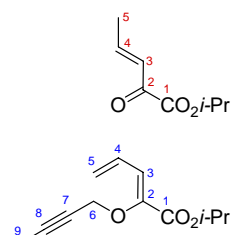
³¹ Aus dem ¹H NMR der isolierten Produktmischung bestimmt.

³² 190 ppm H₂O.

³³ Coutrot, P.; Legris, C. *Synthesis* **1975**, 118–120.

³⁴ Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703.

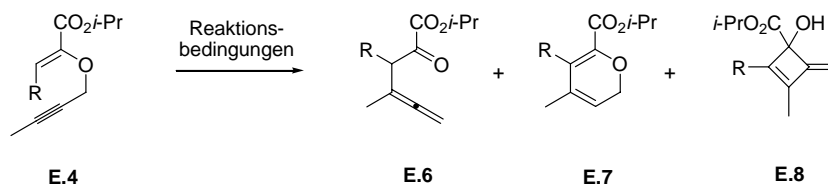
Enoletherhydrolyse.³⁴ Es wurde das Fragment **E.15f** (0.014 g, 0.091 mmol, 59%) als Gemisch mit **E.4f** (0.013 g, 0.060 mmol, 39%) erhalten. R_f 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H,¹H]-COSY, 2D [¹H,¹³C]-HSQC und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experimente. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ , Mischung von **E.4f**/**E.15f** =



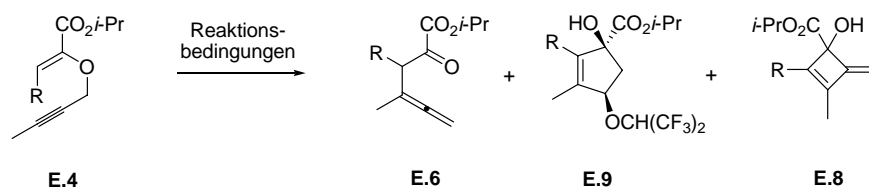
40/60): 1.29 (d, ³J = 6.3 Hz, 2.4H^{E.4f}, *i*-Pr-CH₃), 1.34 (d, ³J = 6.3 Hz, 3.6H^{E.15f}, *i*-Pr-CH₃), 1.81 (dd, ⁵J = 2.4, 2.4 Hz, 1.2H^{E.4f}, 9-CH₃), 1.99 (dd, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1.8H^{E.15f}, 5-CH₃), 4.56 (q, ⁵J = 2.4 Hz, 0.8H^{E.4f}, 6-CH₂), 5.10 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.4H^{E.4f}, *i*-Pr-CH), 5.16 (sep, ³J = 6.3 Hz, 0.6H^{E.15f}, *i*-Pr-CH), 5.32 (dd, ³J(Z) = 9.8 Hz, ²J = 1.8 Hz, 0.4H^{E.4f}, 5-CH₂), 5.49 (dd, ³J(E) = 16.4 Hz, ²J = 1.8 Hz, 0.4H^{E.4f}, 5-CH₂), 6.62 (dq, ³J(E) = 15.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 0.6H^{E.15f}, 3-CH), 6.78 (d, ³J = 11.0 Hz, 0.4H^{E.4f}, 3-CH), 6.83 (ddd, ³J(E) = 16.4 Hz, ³J = 11.0 Hz, ³J(Z) = 9.8 Hz, 0.4H^{E.4f}, 4-CH), 7.15 (dq, ³J(E) = 15.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, 0.6H^{E.15f}, 4-CH); Die Konstitution von **E.15f** wurde mit Hilfe des 2D [¹H,¹H]-COSY und 2D [¹H,¹³C]-HMBC Experiments bestimmt. Signifikante COSY-Kreuzpeaks:

3-CH/ 4-CH, 4-CH/ 5-CH₃; Signifikante HMBC-Kreuzpeaks: 4-CH/ 5-CH₃, 2-C; 3-CH/ 5-CH₃, 2-C; 5-CH₃/ 4-CH, 3-CH; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ , Mischung von **E.4f**/**E.15f** = 40/60): 3.7 (9-CH₃)^{E.4f}, 19.1 (5-CH₃)^{E.15f}, 21.8 (2×*i*-Pr-CH₃)^{E.15f}, 22.0 (2×*i*-Pr-CH₃)^{E.4f}, 60.5 (6-CH₂)^{E.4f}, 68.8 (*i*-Pr-CH)^{E.4f}, 70.6 (*i*-Pr-CH)^{E.15f}, 74.4 (7-C)^{E.4f}, 84.3 (8-C)^{E.4f}, 122.5 (5-CH₂)^{E.4f}, 127.2 (3-CH)^{E.15f}, 127.6 (4-CH)^{E.4f}, 130.6 (3-CH)^{E.4f}, 143.5 (2-C)^{E.4f}, 150.1 (4-CH)^{E.15f}, 162.3 (1-C)^{E.15f}, 163.4 (1-C)^{E.4f}, 183.9 (2-C)^{E.15f}; HRMS (ESI) berechnet für C₈H₁₃O₃ ([M+H]⁺): 157.08592; gefunden: 157.08573; C₈H₁₂O₃, M = 156.18 g/mol.

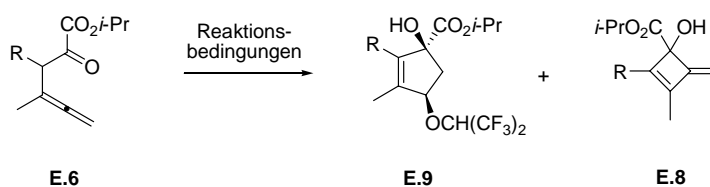
Liste aller Versuche zur Umlagerung der Propargylvinylether

Unkatalysierte Gosteli-Claisen-Umlagerung der Propargylvinylether **E.4**

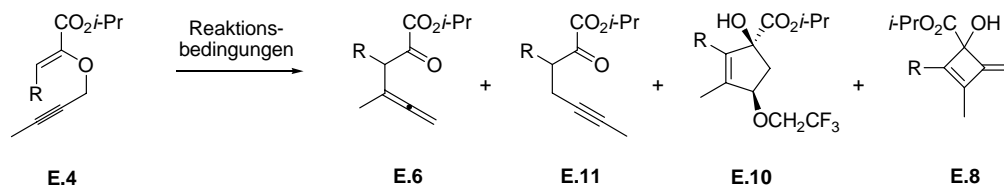
Vers.nr.	E.4	R =	Reaktionsbeding.	t in h	(E.4 : E.6 : E.7 : E.8)	Ausbeute	Bemerkung
BA1395	E.4a (dr = 80/20)	Me	(CH₂Cl)₂ ^{14 ppm} 80 °C	70 h	–:100:–:–	96%	
BA1397	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn		70 h	–:100:–:–	99%	
BA1396	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph		25 h	–:100:–:–	99%	
BA1398	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		47 h	–:100:–:–	99%	
BA1399	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		25 h	–:84:–:16	99%	Zersetzung
BA1400	E.4f (dr = 60/40)	CH ₂ =CH		47 h	–:100:–:–	95%	Zersetzung
BA1401	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C		47 h	26:–:46:31	99%	
BA1329	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	(CH₂Cl)₂ ^{14 ppm} 80 °C	65 h	–:100:–:–	85%	flüchtig bei 0.5 mbar
BA1333	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn		60 h	–:100:–:–	99%	
BA1330	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph		40 h	–:100:–:–	78%	Zersetzung auf Säule
BA1331	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		48 h	–:100:–:–	99%	
BA1332	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		40 h	–:–:57:43	E.7 : 18% E.8 : 15%	
BA1334	E.4f (dr = 73/27)	H ₂ C=CH		47 h	–:100:–:–	99%	Zersetzung
BA1336	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph		(CH₂Cl)₂ ^{14 ppm} 80 °C	27 h	–:100:–:–	99%
BA1337	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	27 h		–:100:–:–	99%	
BA1335	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C	120 h		8:–:48:44	E.7 : 21% E.8 : 20%	Zersetzung
BA703	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	Toluol ^{5 ppm} 100 °C	40 h	–:100:–:–	83%	flüchtig bei 0.5 mbar
BA698	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn		–:100:–:–	99%		
BA697	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph		–:100:–:–	99%		
BA699	E.4d (dr = 85/15)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		–:100:–:–	99%		
BA700	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		–:–:25:75	99%		
BA701	E.4f (dr = 78/22)	CH ₂ =CH		–:100:–:–	99%		
BA702	E.4g (dr = 87/13)	CH ₃ C≡C		Zersetzung			
BA670	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	(CH₂Cl)₂ ^{14 ppm} 80 °C	38 h	14:86:–:–	99%	
BA665	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn		12:88:–:–	99%		
BA664	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph		–:100:–:–	99%		
BA666	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		6:94:–:–	99%		
BA667	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		–:100:–:–	99%		
BA668	E.4f (dr = 71/29)	CH ₂ =CH		11:89:–:–	99%		
BA669	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C		41:59:–:–	99%		

Unkatalysierte Cycloalken-Bildung **E.9** in HFIP

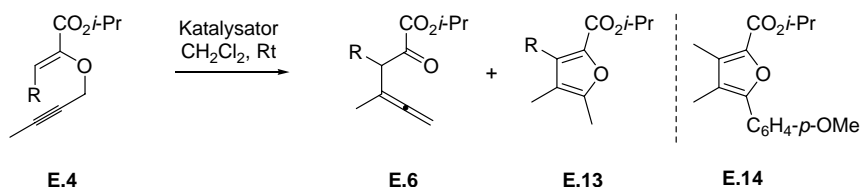
Vers.nr.	E.4	R =	Reaktionsbeding.	t in h	(E.4:E.6:E.9:E.8)	Ausbeute E.9	(Produktmischung)
BA1353	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	HFIP ^{1 ppm} , 60 °C	72 h	4:28:28:40	10%	
BA1355	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			–:100:–:–	–	
BA1354	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			–:–:40:60	28%	
BA1356	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			–:–:55:45	21%	
BA1357	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			–:–:85:15	52%	
BA1358	E.4f (dr = 73/27)	CH ₂ =CH			–:–:33:67	14%	
BA1359	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			7:–:93:–	60%	
BA1382	E.4a (dr = 97/3)	Me	HFIP ^{370 ppm} , 60 °C	72 h	3:97:–:–		(66%)
BA1384	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			–:100:–:–		(99%)
BA1383	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			–:100:–:–		(99%)
BA1385	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			–:100:–:–		(89%)
BA1386	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			–:100:–:–		(99%)
BA1387	E.4f (dr = 60/40)	CH ₂ =CH			–:100:–:–		(90%)
BA1388	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			5:18:51:26	n.b.	

Unkatalysierte Umsetzung der Allene **E.6** in HFIP zu den entsprechenden Cycloalkenen **E.9**

Vers.nr.	E.6	R =	Reaktionsbeding.	t in h	(E.6:E.9:E.8)	Ausbeute E.9 (E.8)	Bemerkung
BA1402	E.6a	Me	HFIP ^{1 ppm} , 60 °C	20.5 h	100:–:–	–	
BA1404	E.6b	Bn		20.5 h	1:1:1	12% (9%)	
BA1403	E.6c	Ph		17 h	–:35:65	25% (17%)	
BA1405	E.6d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		19 h	–:67:33	29% (7%)	Zersetzung
BA1406	E.6e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		17 h	–:70:30	42% (15%)	
BA1407	E.6f	CH ₂ =CH		19 h		6%	Zersetzung
BA1408	E.6g	CH ₃ C≡C		19 h	–:70:30	47%	
BA1389	E.6a	Me	HFIP ^{370 ppm} , 60 °C	47 h	100:–:–		
BA1391	E.6b	Bn			100:–:–		
BA1390	E.6c	Ph			100:–:–		
BA1392	E.6d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			100:–:–		
BA1393	E.6f	CH ₂ =CH			100:–:–		
BA1394	E.6c	Ph	HFIP ^{1 ppm} , 60 °C		–:40:60	17 % (19%)	

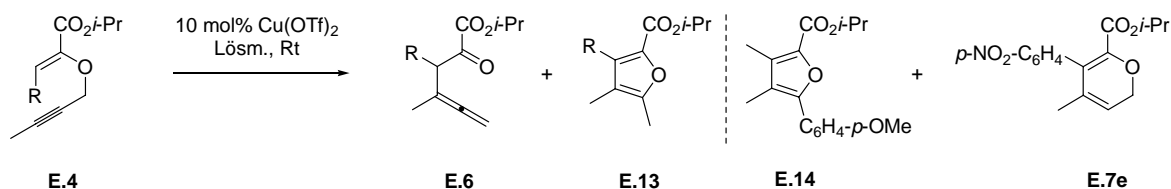
Unkatalysierte Cycloalken-Bildung **E.10** in TFE

Vers.nr.	E.4	R =	Reaktionsbeding.	t in h	(E.6 : E.11 : E.10 : E.8)	Ausbeute E.10
BA1346	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	TFE ¹⁴ ppm, 80 °C	132 h	85:–:3:12	3%
BA1348	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			100:–:–:–	–
BA1347	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			–:4:96:–	28%
BA1349	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			70:–:30:–	18%
BA1350	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			–:43:31:26	23%
BA1351	E.4f (dr = 73/27)	CH ₂ =CH			19:–:53:28	9%
BA1352	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C		42 h	–:50:50:–	33%
BA660	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	TFE ⁸⁰⁰ ppm, 80 °C	38 h	100:–:–:–	–
BA654	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			100:–:–:–	–
BA655	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			100:–:–:–	–
BA656	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			100:–:–:–	–
BA657	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			–:26:23:51	n.b.
BA658	E.4f (dr = 71/29)	CH ₂ =CH			100:–:–:–	–
BA659	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			100:–:–:–	–

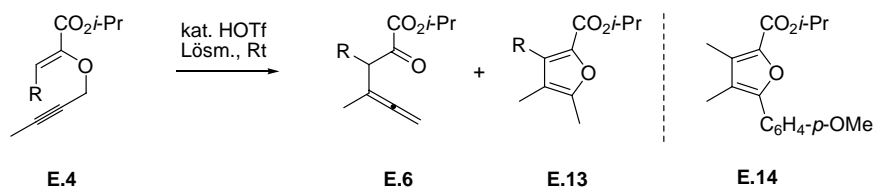
Au(I) katalysierte Furan-Bildung **E.13**

Vers.nr.	E.4	R =	Katalysator	t in h	(E.4 : E.6 : E.13)	Ausbeute	Bemerkung
BA1338	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	5 mol% AgSbF₆	20 min	–:–:100	78%	
BA1340	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	5 mol% Ph₃PAuCl	20 min	–:–:100	89%	
BA1339	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph		20 min	–:–:100	90%	
BA1341	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		2.5 h	–:–:86(:14) ^a	48% (8%)	
BA1342	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		20 min	–:–:100	96%	
BA1343	E.4f (dr = 73/27)	CH ₂ =CH		20 min	–:–:100	57%	
BA1344	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C		24 h	100:–:–	(77%)	
BA1345	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C	(40 – 60 °C)	22.5 h	100:–:–	(67%)	Zersetzung
BA708	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	10 mol% AgSbF₆	1.5 h	–:–:100	60%	Zersetzung
BA704	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	10 mol% Ph₃PAuCl		–:–:100	67%	Zersetzung
BA705	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			–:–:100	66%	
BA706	E.4f (dr = 78/22)	CH ₂ =CH			–:–:100	27%	Zersetzung
BA707	E.4g (dr = 87/13)	CH ₃ C≡C			100:–:–	73%	
BA694	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	10 mol% Ph₃PAuCl	1.5 h	100:–:–	96%	
BA695	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			94:6:–	68%	
BA681	E.4c (dr = 79/21)	Ph	10 mol% AgBF₄	1.5 h	10:8:82	85%	Zersetzung
BA682	E.4c (dr = 79/21)	Ph	10 mol% Ph₃PAuCl		–:–:100	88%	Zersetzung
BA672	E.4d (dr = 85/15)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			17:–:81(:2) ^a	64%	Zersetzung

BA673	E.4d (dr = 85/15)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₆			19:–:73(:8) ^a	49%	Zersetzung
BA641	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	10 mol% AuCl	22 h	–:–:100	97%	
BA640	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			–:10:90	95%	
BA642	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			–:53:44(:3) ^a	97%	
BA643	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			–:67:33	80%	
BA644	E.4f (dr = 71/29)	CH ₂ =CH			–:100:–	98%	
BA645	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			100:–:–	76%	
BA621	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	5 mol% AuCl	1.5 h	–:–:100	86%	
BA622	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		3 h	–:89:11	66%	
BA625	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn	10 mol% AuCl	1.5 h	–:54:46	93%	
BA626	E.5	Bn			E.5	78%	
BA624	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			–:62:38	99%	
BA627	(<i>E</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			–:75:25	88%	
BA623	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		18.5 h	–:10:90	72%	

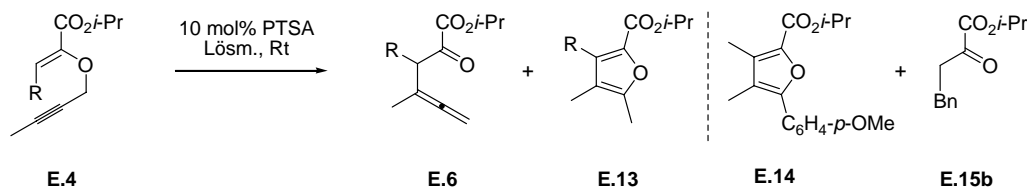
^a (E.14)Cu(II) katalysierte Furan-Bildung **E.13**

Vers.nr.	E.4	R =	Lösm.	t in h	(E.4:E.6:E.13)	Ausbeute	Bemerkung
BA716	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	HFIP ^{370 ppm}	24 h	3:16:81	59%	
BA711	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			–:–:100	75%	
BA710	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			–:–:100	84%	
BA713	E.4d (dr = 85/15)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			–:36:21(:43) ^a	59%	
BA712	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			–:–:70(:30) ^b	15%	Zersetzung
BA714	E.4f (dr = 78/22)	CH ₂ =CH			Zersetzung	–	
BA715	E.4g (dr = 87/13)	CH ₃ C≡C			100:–:–	47%	Zersetzung
BA680	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	4 Å MS, CH₂Cl₂ ^{10 ppm}	26 h	95:5:–	86%	
BA675	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			100:–:–	94%	
BA674	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			63:37:–	96%	
BA676	E.4d (dr = 85/15)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			43:57:–	93%	
BA677	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			93:7:–	99%	
BA678	E.4f (dr = 71/29)	CH ₂ =CH			100:–:–	96%	
BA679	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			100:–:–	94%	

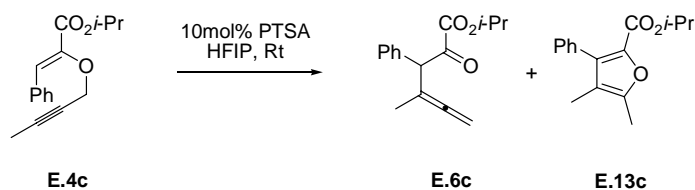
^a (E.14), ^b (E.7e)HOTf katalysierte Furan-Bildung **E.13**

Vers.nr.	E.4	R =	Lösm.	t in h	(E.4:E.6:E.13)	Ausbeute	Bemerkung
BA636	(<i>Z</i>)- E.4a	Me	HFIP ^{370 ppm}	45 min	–:–:100	44%	Zersetzung
BA573	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			–:43:57	34%	Zersetzung

BA663	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	2:3:95	93%	
BA572	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph	–:1:99	84%	
BA588	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	–:–:27(:73) ^a	99%	
BA611	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	49:22:29	86%	
BA589	E.4f (dr = 60/40)	CH ₂ =CH	100:–:–	47%	Zersetzung
BA590	E.4g (dr = 79/21)	CH ₃ C≡C	nicht identifizierbares Nebenprodukt	–	Zersetzung

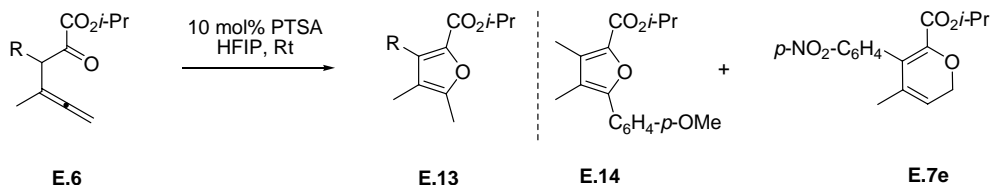
(^a **E.14**)PTSA katalysierte Furan-Bildung **E.13**

Vers.nr.	E.4	R =	Lösm.	t in h	(E.4 : E.6 : E.13)	Ausbeute
BA1375	E.4a (dr = 97/3)	Me	HFIP ^{370 ppm}	23 h	72:–:28	63%
BA1377	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			12:–:5(:83) ^a	87%
BA1376	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			15:–:85	99%
BA1378	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			23:–:25(:52) ^b	99%
BA1379	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			93:–:7	99%
BA1380	E.4f (dr = 60/40)	CH ₂ =CH			Zersetzung	
BA1381	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			100:–:–	(63%)
BA1361	E.4a (dr = 97/3)	Me	HFIP ^{1 ppm}	23 h	97:3:–	98%
BA1363	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			97:3:–	99%
BA1362	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			95:5:–	99%
BA1364	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			94:6:–	99%
BA1365	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			94:6:–	99%
BA1366	E.4f (dr = 60/40)	CH ₂ =CH			100:–:–	43% Zersetzung
BA1367	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			100:–:–	30% Zersetzung

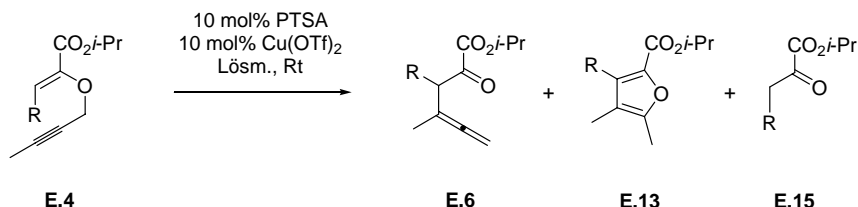
(^a **E.15b**, ^b **E.14**)Kontrollexperiment zur PTSA katalysierten Furan-Bildung **E.13** in HFIP

Vers.nr.	Wassermenge	t in h	(E.4c : E.6c : E.13c)	Ausbeute	
BA1362	HFIP ^{1 ppm}	0 mol%	23 h	95:5:–	99%
BA1409	HFIP ^{370 ppm}	1.4 mol%	14 h	30:–:70	99%
BA1410		5 mol%	14 h	40:–:60	99%
BA1411		10 mol%	14 h	30:–:70	99%
BA1412		20 mol%	14 h	30:–:70	99%
BA1413		50 mol%	14 h	40:–:60	99%
BA1414		100 mol%	14 h	35:–:65	99%

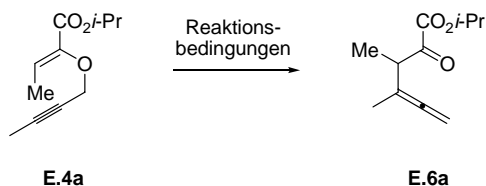
Das Kontrollexperiment zeigt, dass der Umsatz unabhängig von der zugegebenen Wassermenge ist. Wichtig ist demnach nur, dass Spuren von Wasser im Lösungsmittel enthalten sind. So ist bereits nasses HFIP (1.4 mol% H₂O) als Lösungsmittel für die Bildung des Furans ausreichend.

PTSA katalysierte Furan-Bildung **E.13** ausgehend von den Allenen **E.6**

Vers.nr.	E.6	R =	Reaktionsbeding.	t in h	(E.6 : E.13)	Ausbeute
BA687	E.6a	Me	HFIP ^{370 ppm}	25 h	–:100	99%
BA505	E.6a	Me		19 h	–:100	83%
BA684	E.6b	Bn		25 h	45:55	99%
BA683	E.6c	Ph		25 h	–:100	83%
BA685	E.6d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄		25 h	–:33(:67) ^a	99%
BA709	E.6e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		23 h	–:32(:68) ^b	51%
BA686	E.6f	CH ₂ =CH		25 h	Zersetzung	–

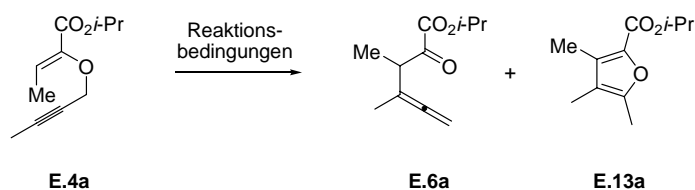
(^a **E.14**, ^b **E.7e**)PTSA-Cu(OTf)₂ katalysierte Furan-Bildung **E.13**

Vers.nr.	E.4	R =	Lösm.	t in h	(E.4 : E.6 : E.13 : E.15)	Ausbeute
BA1368	E.4a (dr = 97/3)	Me	CH₂Cl₂ ^{190 ppm}	25 h	–:–:–:100	99%
BA1370	(<i>Z</i>)- E.4b	Bn			10:–:–:90	99%
BA1369	(<i>Z</i>)- E.4c	Ph			100:–:–:–	99%
BA1371	(<i>Z</i>)- E.4d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄			100:–:–:–	99%
BA1372	(<i>Z</i>)- E.4e	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			100:–:–:–	99%
BA1373	E.4f (dr = 60/40)	CH ₂ =CH			40:–:–:60	98%
BA1374	(<i>Z</i>)- E.4g	CH ₃ C≡C			100:–:–:–	99%

Erste Versuche zur unkatalysierten Umsetzung am Beispiel des Propargylvinylethers **E.4a**

Vers.nr.	E.4a	Lösm.	Temp.	t in h	(E.4a : E.6a)	Ausbeute
BA487	(<i>E</i>)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	23 h	7:93	99%
BA488	(<i>E</i>)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	80 °C	23 h	35:65	99%
BA489	(<i>Z</i>)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	23 h	–:100	99%
BA490	(<i>Z</i>)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	80 °C	23 h	29:71	99%
BA482	(<i>Z</i>)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	50 h	–:100	99%
BA381	(<i>E</i>)-	HFIP ^{370 ppm}	80 °C	23 h	10:90	99%
BA383	(<i>E</i>)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	23 h	13:87	99%
BA384	(<i>E</i>)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	80 °C	23 h	40:60	99%

BA385	(E)-	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	80 °C	23 h	88:12	99%
BA474	(E)-	HFIP ^{370 ppm}	60 °C	23 h	38:62	99%
BA398	(E)-	HFIP ^{370 ppm}	60 °C	23 h	49:51	99%
BA475	(E)-	TFE ^{800 ppm}	60 °C	23 h	61:39	99%
BA397	(E)-	TFE ^{800 ppm}	60 °C	23 h	70:30	99%
BA476	(E)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	60 °C	23 h	85:15	99%
BA395	(E)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	60 °C	23 h	92:8	99%
BA477	(Z)-	HFIP ^{370 ppm}	60 °C	23 h	22:78	99%
BA411	(Z)-	HFIP ^{370 ppm}	60 °C	23 h	30:70	99%
BA413	(Z)-	HFIP ^{370 ppm}	60 °C	23 h	35:65	99%
BA478	(Z)-	TFE ^{800 ppm}	60 °C	23 h	37:63	99%
BA414	(Z)-	TFE ^{800 ppm}	60 °C	23 h	50:50	99%
BA479	(Z)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	60 °C	23 h	83:17	99%
BA415	(Z)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	60 °C	23 h	90:10	99%
BA399	(E)-	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	40 °C	23 h	98:2	99%
BA400	(E)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	40 °C	23 h	99:1	99%
BA385	(E)-	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	80 °C	23 h	88:12	99%
BA191	(Z)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	80 °C	23 h	20:80	99%
BA192	(E)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	80 °C	118 h	–:100	99%
BA384	(E)-	(CH ₂ Cl) ₂ ^{14 ppm}	80 °C	23 h	40:60	99%
BA198	(Z)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	90 h	–:100	99%
BA199	(E)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	23 h	14:86	99%
BA383	(E)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	23 h	13:87	99%
BA262	(E/Z)-	TFE ^{800 ppm}	80 °C	116 h	–:100	99%
BA377	(E)-	HFIP ^{370 ppm}	Rt	72 h	64:36	99%
BA378	(E)-	HFIP ^{370 ppm}	80 °C	7.5 h	22:78	95%
BA381	(E)-	HFIP ^{370 ppm}	80 °C	23 h	10:90	99%

Erste Versuche zur katalysierten Umsetzung am Beispiel des Propargylvinylethers **E.4a**

Vers.nr.	E.4a	Kat.	Lösm.	T	t in h	(E.4a:E.6a:E.13a)	Ausbeute
BA692	(Z)-	10 mol% Cu(OTf)₂	HFIP ^{1 ppm}	Rt	19 h	100:–:–	92%
BA493	(E)-	10 mol% Cu(OTf)₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	24 h	–:9:91	63%
BA546	(E)-	10 mol% Cu(OTf)₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	23 h	2:93:5	41%
BA547	(Z)-	10 mol% Cu(OTf)₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	23 h	76:24:–	80%
BA494	(E)-	10 mol% Cu(OTf)₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	22 h	19:81:–	76%
BA483	(E)-	5 mol% Cu(OTf)₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3 h	–:70:30	70%
BA548	(E)-	5 mol% Cu(OTf)₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	3 h	62:38:–	77%
BA484	(E)-	5 mol% Cu(OTf)₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	3 h	65:35:–	89%
BA485	(Z)-	5 mol% Cu(OTf)₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3 h	14:56:30	76.5%
BA549	(Z)-	5 mol% Cu(OTf)₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	3 h	47:51:2	74%
BA486	(Z)-	5 mol% Cu(OTf)₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	3 h	65:35:–	91%
BA380	(E)-	10 mol% Cu(OTf)₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	1.3 h	–:75:25	61%
BA379	(E)-	5 mol% Cu(OTf)₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3 h	–:75:25	58%
BA 495	(E)-	2.5 mol% Cu(OTf)₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	4.5 h	7:77:16	70%

BA386	(E)-	0 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3 h	100:--	(70%)
BA377	(E)-	0 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	72 h	64:36:--	83%
BA550	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	5 h	--:63:37	73%
BA551	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm} , 4 Å MS	Rt	5 h	25:71/4	79%
BA464	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	5 h	--:65:35	74%
BA465	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm} , 4 Å MS	Rt	5 h	30:69:1	99%
BA394	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	7 h	52:48:--	74%
BA404	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	7 h	35:65:--	68%
BA467	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm} , 4 Å MS	Rt	5 h	95:5:--	93%
BA466	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	5 h	60:40:--	80%
BA422	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm} , 4 Å MS	Rt	23 h	88:12:--	86%
BA423	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	23 h	10:89:1	70%
BA424	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm} , 4 Å MS	Rt	23 h	62:38:--	77%
BA425	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	23 h	1:98:1	63%
BAKN20	(E)-	20 mol% Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	20 h	75:25:--	38%
BAKN23	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	22 h	--:100:--	99%
BAKN28	(E)-	7 mol% Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	23 h	30:70:--	85%
BAKN25	(Z)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	22 h	85:15:--	99%
BAKN29	(Z)-	30 mol% Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	23 h	67:33:--	66%
BA344	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	18 h	--:100:--	99%
BA345	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm} , 4 Å MS	Rt	18 h	70:30:--	92%
BA346	(Z)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm}	Rt	18 h	31:69:--	91%
BA347	(Z)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	TFE ^{800 ppm} , 4 Å MS	Rt	18 h	77:23:--	95%
BA349	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3.5 h	--:100:--	77%
BA367	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm} , 4 Å MS	Rt	1.5 h	--:100:--	93%
BA350	(Z)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3.5 h	22:78:--	81%
BA380	(E)-	10 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	1.3 h	--:100:--	61%
BA382	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	2 h	9:91:--	38%
BA387	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	2.5 h	4:96:--	60.5%
BA379	(E)-	5 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3 h	--:100:--	58%
BA386	(E)-	0 mol% Cu(OTf) ₂	HFIP ^{370 ppm}	Rt	3 h	100:--:--	(70%)
BAKN22	(E)-	10 mol% Lu(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	70 h	100:--:--	99%
BAKN24	(E)-	10 mol% Lu(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	22 h	100:--:--	80%
BAKN26	(Z)-	10 mol% Lu(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	22 h	100:--:--	99%
BA200	(Z)-	25 mol% Cu(fBu-box)	TFE ^{800 ppm}	Rt	23 h	9:91:--	70%
BA201	(E)-	25 mol% Cu(fBu-box)	TFE ^{800 ppm}	Rt	23 h	--:100:--	65%
BA193	(Z)-	10 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	23 h	70:30:--	98%
BA214	(Z)-	16 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	5 h	63:37:--	97%
BA215	(Z)-	20 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	30 h	--:100:--	84%
BA206	(E)-	12 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	24 h	15:85:--	48%
BA207	(E)-	11 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	24 h	25:75:--	66%
BA208	(E)-	22 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	4.5 h	--:100:--	18%
BA209	(E)-	17 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	5 h	--:100:--	99%
BA213	(E)-	17 mol% Cu(fBu-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	5 h	--:100:--	87%
BA357	(Z)-	10 mol% Cu(Ph-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	44 h	96:4:--	81%
BA376	(Z)-	15 mol% Cu(Ph-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	72 h	100:--:--	(94%)
BA366	(Z)-	10 mol% Cu(Ph-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	45 h	95:5:--	99%
BA358	(E)-	10 mol% Cu(Ph-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	44 h	47:53:--	83%
BA375	(E)-	15 mol% Cu(Ph-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm}	Rt	72 h	45:55:--	65%
BA365	(E)-	10 mol% Cu(Ph-box)	CH ₂ Cl ₂ ^{10 ppm} , 4 Å MS	Rt	45 h	44:56:--	94%

Erste Umsetzungen des Allens **E.6a**

Vers.nr.	Kat.	Lösm.	Temp.	t in h	(E.6a : E.13a)	Ausbeute
BA508	1 Tr. HOTf	HFIP ^{370 ppm}	Rt	19 h	–:100	85%
BA509	1 Tr. HOTf	TFE ^{800 ppm}	Rt	19 h	(–:100)	Zersetzung
BA507	0.1 eq PTSA	TFE ^{800 ppm}	Rt	19 h	(–:100)	Zersetzung
BA505	0.1 eq PTSA	HFIP ^{370 ppm}	Rt	19 h	–:100	83%
BA498	0.15 eq PTSA	HFIP ^{370 ppm}	Rt	18.5 h	–:100	62%
BA506	0.05 eq PTSA	HFIP ^{370 ppm}	Rt	19 h	10:90	78%
BA499	(PhO) ₂ P(O)OH	HFIP ^{370 ppm}	Rt	18.5 h	100:–	–