

**Kupfer-katalysierte aerobe Oxidation in der Entwicklung  
einer nachhaltigen Synthesestrategie des Xenican-  
Diterpens 4-Hydroxydictyolacton**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von  
Diplom-Chemiker Daniel Könning  
aus Selm

Fakultät Chemie  
der Technischen Universität Dortmund

Dortmund, Juni 2013



Für meine Familie und Jana

„L'homme c'est rien - l'oeuvre c'est tout.”

(Gustave Flaubert, 1821-1880)



Arbeiten zu dieser Dissertation wurden zwischen Juli 2009 und Juni 2013 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann an der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund durchgeführt.

Erster Gutachter: Herr Prof. Dr. Mathias Christmann

Zweiter Gutachter: Herr Prof. Dr. Norbert Krause

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

D. Könning, W. Hiller, M. Christmann, „One-Pot Oxidation/Isomerization of Z-Allylic Alcohols with Oxygen as Stoichiometric Oxidant.” *Org. Lett.* **2012**, *14*(20), 5258-5261.

**DOI:** 10.1021/o1302420k.



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die sehr hilfreiche Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit und die tolle Arbeitsatmosphäre, die ich in den letzten Jahren genießen durfte, herzlich danken.

Für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Norbert Krause.

Für die gute Zusammenarbeit und sein mir zur Verfügung gestelltes *know-how* danke ich Herrn Dr. Wolf Hiller, ohne den die Ausarbeitung und Durchführung einiger NMR-spektroskopischer Experimente nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Kollegen Dr. Philipp Winter, Dr. Jörg Swatschek, Dr. Lea Radtke, Dr. Matthieu Willot, Dr. Julian Stiller, M. Sc. Stephanie Sauerland, M. Sc. Sven Hahn und meinem Auszubildenden Herrn Sascha Gerber danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre in Büro und Labor, letzterem für seine fleißige und engagierte Arbeit, durch die er mich sehr unterstützt hat. Meinen Studenten B. Sc. Bernhard Feldhues, B. Sc. Tobias Olbrisch, B. Sc. Martin Schmidt, B. Sc. Sarah Demand, B. Sc. Christopher Golz und B. Sc. Sven Weber danke ich für ihre Unterstützung bei den praktischen Arbeiten im Labor.

Dem gesamten Arbeitskreis Christmann möchte ich für die tolle Arbeitsatmosphäre, die lustigen Zeiten - auch außerhalb des Labors - und die fruchtbaren Diskussionen die Chemie betreffend danken. Frau Andrea Bokelmann danke ich für die interessanten Diskussionen auch abseits der Arbeit und ihre Hilfe bei der Erarbeitung von Lösungen zu chromatographischen Problemstellungen. Frau Katja Weber danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Synthese diverser wichtiger Substanzen im Labor. Bei Frau Silvia Lessing, Frau Heidi Zimmermann, Frau Dr. Monika Wyszogrodzka, Herrn Andreas Hammer und Herrn Gerhard Schilling möchte ich mich für ihre tolle organisatorische Hilfe bedanken.

Mein besonderer Dank für das Korrekturlesen dieser Arbeit gilt Herrn Dr. Philipp Winter, Frau Dr. Lea Radtke, Frau M. Sc. Stephanie Sauerland, Herrn M. Sc. Sven Hahn und Frau B. Sc. Jana Jungkurth.

Weiterhin danke ich den NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Abteilungen der Fakultät Chemie, insbesondere Herrn Ben Kissel, Frau Christa Nettelbeck, Herrn Dr. Matthias Hehn und Frau Chantale Martin für ihre tatkräftige Unterstützung. Letzterer gilt der besondere Dank für ihre schnelle Hilfe bei zeitlich knappen Analysen.

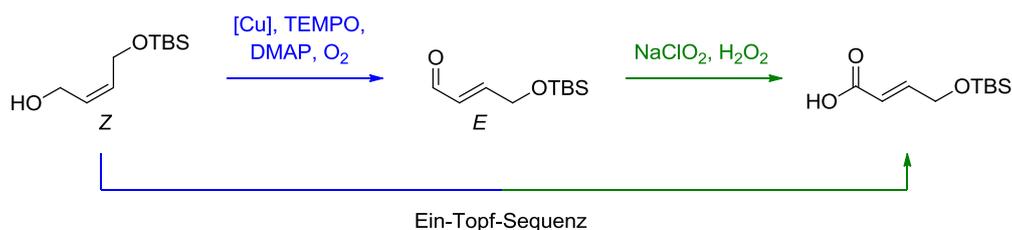
Meinen Eltern Annegret und Werner, meinem Bruder Christian und meiner Freundin Jana möchte ich herzlich für ihre Unterstützung und ihr Verständnis für die langen Labortage während der vergangenen Jahre danken.



## Kurzfassung

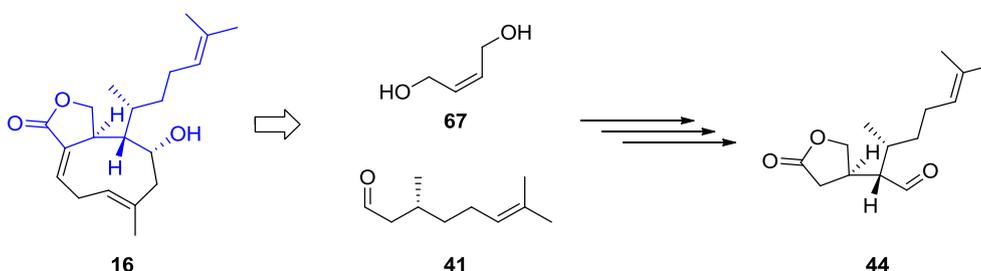
Xenican-Diterpene stellen eine Klasse mariner Naturstoffe dar, deren Vertreter diverse biologische Aktivitäten aufweisen. Trotz vielversprechender cytotoxischer und antibakterieller Eigenschaften sind bisher nur wenige synthetische Zugänge zu Xenican-Diterpenen beschrieben. Einer der Vertreter dieser Naturstoffklasse ist das 4-Hydroxydictyolacton (**16**), welches 1991 von Guella und Pietra erstmals aus der braunen Seealge *Dictyota ciliolata* isoliert und 2009 von Williams *et al.* totalsynthetisch hergestellt werden konnte.

Diese Arbeit beschreibt einen Ansatz, das nördliche Fragment des 4-Hydroxydictyolactons (**16**) in wenigen Stufen, diastereoselektiv und unter Verwendung nachwachsender Rohstoffe und nachhaltiger Synthesemethoden aufzubauen. Dabei konnte eine Kupfer-katalysierte aerobe Oxidation optimiert und in sequentiellen Ein-Topf-Oxidation/Organokatalyse-Reaktionen getestet werden. Eine Ein-Topf-Sequenz aus Oxidation und *Z/E*-Isomerisierung, die von (*Z*)-Allylalkoholen zu (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden führt, konnte etabliert werden. Dieses System vereint die gewünschte Oxidations- und Isomerisierungsaktivität toxischer Reagenzien wie Pyridiniumchlorochromat (PCC), während es deren toxische und umweltbelastende Eigenschaften meidet und diese Reagenzien somit vollständig ersetzen kann.



Die Kombination von Alkohol-Oxidation, *Z/E*-Isomerisierung und Aldehyd-Oxidation zu einer Ein-Topf-Sequenz machte es möglich, von (*Z*)-Allylalkoholen direkt zu (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäuren zu gelangen. Eine Reinigung der Carbonsäuren war in den meisten Fällen unnötig.

Der Schlüsselschritt zum diastereoselektiven Aufbau der Chiralitätszentren in **16** war eine weiterentwickelte Mukaiyama-Michael-Addition. Mit Hilfe einer Titan-vermittelten Enamin-Michael-Addition konnte der Aldehyd **44** in guter Ausbeute und hoher Diastereoselektivität erhalten werden.



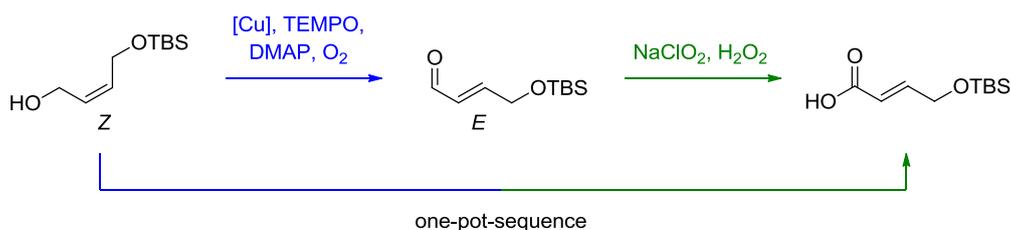
Ausgehend von (*R*)-Citronellal (**41**) als nachwachsendem Rohstoff und (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (**67**) war es so möglich, das nördliche Fragment des 4-Hydroxydictyolactons zu erhalten und den Grundstein für eine zukünftige nachhaltigere Totalsynthese dieses Xenican-Diterpens zu legen.



## Abstract

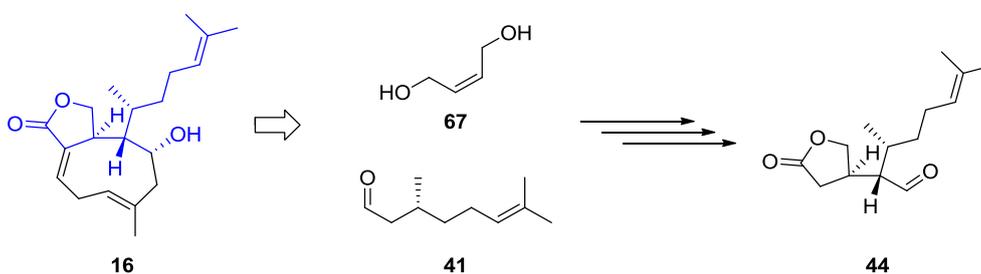
Xenicane-diterpenes represent a class of marine natural products with manifold interesting biological activity. Despite their promising cytotoxic and antibacterial properties, only few synthetic approaches to xenicane-diterpenes are known. One member of this class of natural products is the 4-hydroxydictyolactone (**16**), which could initially be isolated by Guella and Pietra in 1991 from the brown seaweed *Dictyota ciliolata*. Its first total synthesis was achieved by Williams *et al.* in 2009.

This work presents a diastereoselective approach to the northern fragment of the 4-hydroxydictyolactone (**16**). Key features include the use of renewable resources and sustainable synthetic methods. During the course of this campaign, a copper-catalyzed aerobic oxidation could be optimized and its applicability in diverse sequential one-pot oxidation/organocatalysis reactions could be demonstrated. A one-pot sequence consisting of oxidation and *Z/E*-isomerization was established to directly convert (*Z*)-allylic alcohols to (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. This system combines the desired oxidation and isomerization activity of reagents like pyridinium chlorochromate (PCC) while it avoids their toxic and environmentally pollutive properties and is consequently able to substitute these reagents completely.



The combination of alcohol oxidation, *Z/E*-isomerization and aldehyde oxidation to give a one-pot sequence allowed for the direct conversion of (*Z*)-allylic alcohols to (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids. Purification of the isolated carboxylic acids was not necessary in most cases.

The key step in the diastereoselective formation of the chiral centers in **16** was a Mukaiyama-Michael addition. A titanium-mediated enamine Michael addition afforded aldehyde **44** in satisfying yield and high diastereoselectivity.



Starting from chiral-pool derived (*R*)-citronellal (**41**) and (*Z*)-2-butene-1,4-diol (**67**) the northern fragment of 4-hydroxydictyolactone was obtained en route to its total synthesis.



## Inhalt

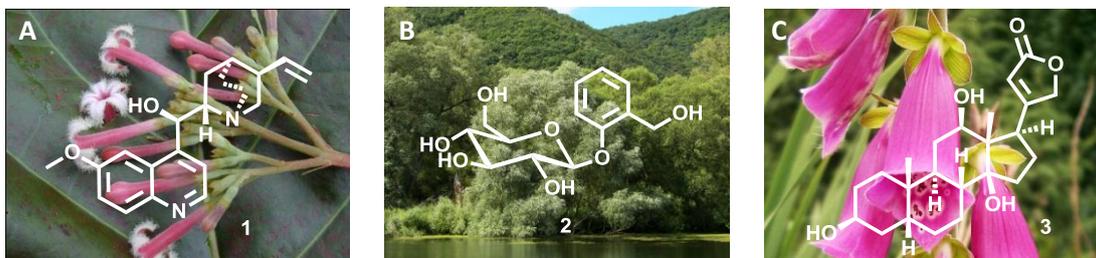
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Naturstoffsynthese.....	1
1.2	Xenican-Diterpene und verwandte Naturstoffklassen.....	2
1.3	4-Hydroxydictyolacton und die Verwandtschaft zu den Crenulatanen.....	4
1.4	Erste bekannte Totalsynthese des 4-Hydroxydictyolactons.....	6
1.5	Nachhaltigkeit und das Konzept der grünen Chemie.....	10
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISTEIL</b> .....	<b>15</b>
3.1	Retrosynthetische Analyse.....	15
3.2	Butenolid-Äquivalent und Mukaiyama-Michael-Addition.....	17
3.3	Entwicklung einer Enamin-Michael-Addition.....	23
3.4	Möglicher Reaktionsmechanismus der Enamin-Michael-Addition.....	35
3.5	Verifizierung der Konfiguration des Michael-Adduktes <b>91</b> .....	37
3.6	Kupfer-katalysierte Oxidation - alternative Michael-Acceptor Synthese.....	42
3.7	Cyclisierung des Michael-Adduktes <b>91</b> .....	86
3.8	Propargylierung des Aldehyds <b>44</b> .....	96
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b> .....	<b>109</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>113</b>
5.1	Allgemeine Hinweise.....	113
5.2	Beschreibung der durchgeführten Experimente.....	118
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>223</b>
6.1	Literaturverzeichnis.....	223
6.2	Abkürzungsverzeichnis.....	235
6.3	Abbildungsnachweise.....	242
6.4	Verzeichnis synthetisierter Substanzen.....	243
6.5	Eidesstattliche Versicherung.....	256
6.6	Spektrenanhang.....	257



# 1 Einleitung

## 1.1 Naturstoffsynthese

Die Zunahme der großen Volkskrankheiten<sup>1</sup> stellt bereits seit Jahrzehnten besondere Herausforderungen an die naturwissenschaftliche Forschung. Das vermehrte Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fettstoffwechsel-Störungen mit der Folge einer Typ-2-Diabetes und chronischen Schmerzen lässt sich häufig auf eine wenig gesunde Lebensweise sowie erhöhte Belastungen durch Stress und schädliche Umwelteinflüsse zurückführen.<sup>[1,2]</sup> Aber auch psychische und neurodegenerative Erkrankungen erfordern die Entdeckung neuer Leitstrukturen zur Entwicklung moderner Wirkstoffe. Besonders neue cytotoxische Wirkstoffe werden zur Therapie von häufig auftretenden Tumorerkrankungen dringend benötigt.



**Abbildung 1: Drei Naturstoffe, die selbst oder als Vorbild für weit bekannte Medikamente dienen:**

A) Chinin (1) aus *Cinchona spec.* zur Malaria-Therapie. B) Salicin (2) als pflanzliche Aspirin®-Leitstruktur aus *Salix alba*. C) Aglykon des Digoxins (3) aus *Digitalis purpurea* zur Behandlung von Herzerkrankungen.

Der übermäßige Einsatz von Antibiotika in der Nahrungsmittelerzeugung und die häufige Anwendung am Patienten führen durch den hohen Selektionsdruck, der auf Bakterien ausgeübt wird, zu einem vermehrten Auftreten Antibiotika-resistenter Erreger.<sup>[3]</sup> Dies hat zur Folge, dass die bekannten Wirkstoffe zur Behandlung bakterieller Infektionen ihre Wirkung verlieren und durch neue Stoffe bzw. neue Behandlungsstrategien ersetzt werden müssen.

Die Bekämpfung von Erkrankungen durch Anwendung heilender Pflanzen hat bereits seit Jahrtausenden bei unterschiedlichen Volksgruppen einen sehr hohen Stellenwert.<sup>[4]</sup> Die beginnende systematische Isolierung und Charakterisierung der in diesen Pflanzen vorkommenden Wirkstoffe Anfang des 19. Jahrhunderts legte den Grundstein für die moderne Pharmakotherapie. Die allerdings häufig sehr geringe Menge, in der sich Wirkstoffe aus natürlichen Quellen isolieren lassen, macht eine total- oder partialsynthetische Herstellung der Zielsubstanzen attraktiv, um deren

<sup>1</sup> <http://www.vergleich.de/informationen/versicherung/krankenversicherungen/volkskrankheiten.html>, 29.03.2013, 12.15 h.

pharmakologisches Potential eingehender untersuchen und auf dieser Basis ausgereifte Medikamente entwickeln zu können.

Nicht selten treten unerwünschte Wirkungen der natürlichen Substanzen auf. Diese Nebenwirkungen können durch Optimierung pharmakologischer Parameter, mit Hilfe synthetischer Modifikation der Wirkstoffe, minimiert und zugleich deren erwünschte Aktivität gesteigert werden. Trotz der Entwicklung kombinatorischer Synthesemethoden zur Herstellung neuer Wirkstoffe entstammt der größte Teil aller Wirkstoffe direkt der Natur oder ist zumindest auf natürliche Quellen zurückzuführen (Abb. 1).<sup>[5]</sup>

Während der letzten Jahrzehnte wurde bei der Suche nach Leitstrukturen ein besonderes Augenmerk auf Substanzen marinen Ursprungs als potentielle Wirkstoffe gelegt, von denen mehr als 30.000<sup>2</sup> bereits bekannt sind und jährlich hunderte neue Stoffe entdeckt werden.<sup>[6-9]</sup> Besonders groß ist dabei der Bedarf an cytotoxischen Wirkstoffen zur Bekämpfung tumoröser Erkrankungen sowie antibakteriellen Wirkstoffen im Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen.

## 1.2 Xenican-Diterpene und verwandte Naturstoffklassen

Eine der vielen Klassen mariner Naturstoffe stellen die Xenican-Diterpene dar.<sup>3</sup> Der erste Vertreter dieser Sekundärmetaboliten, das Xenicin (4), konnte 1977 durch van der Helm *et al.*<sup>[14]</sup> aus der Weichkoralle (*Alcyonacea*) *Xenia elongata* isoliert und strukturell mittels röntgendiffraktometrischer Analyse charakterisiert werden (Abb. 2).



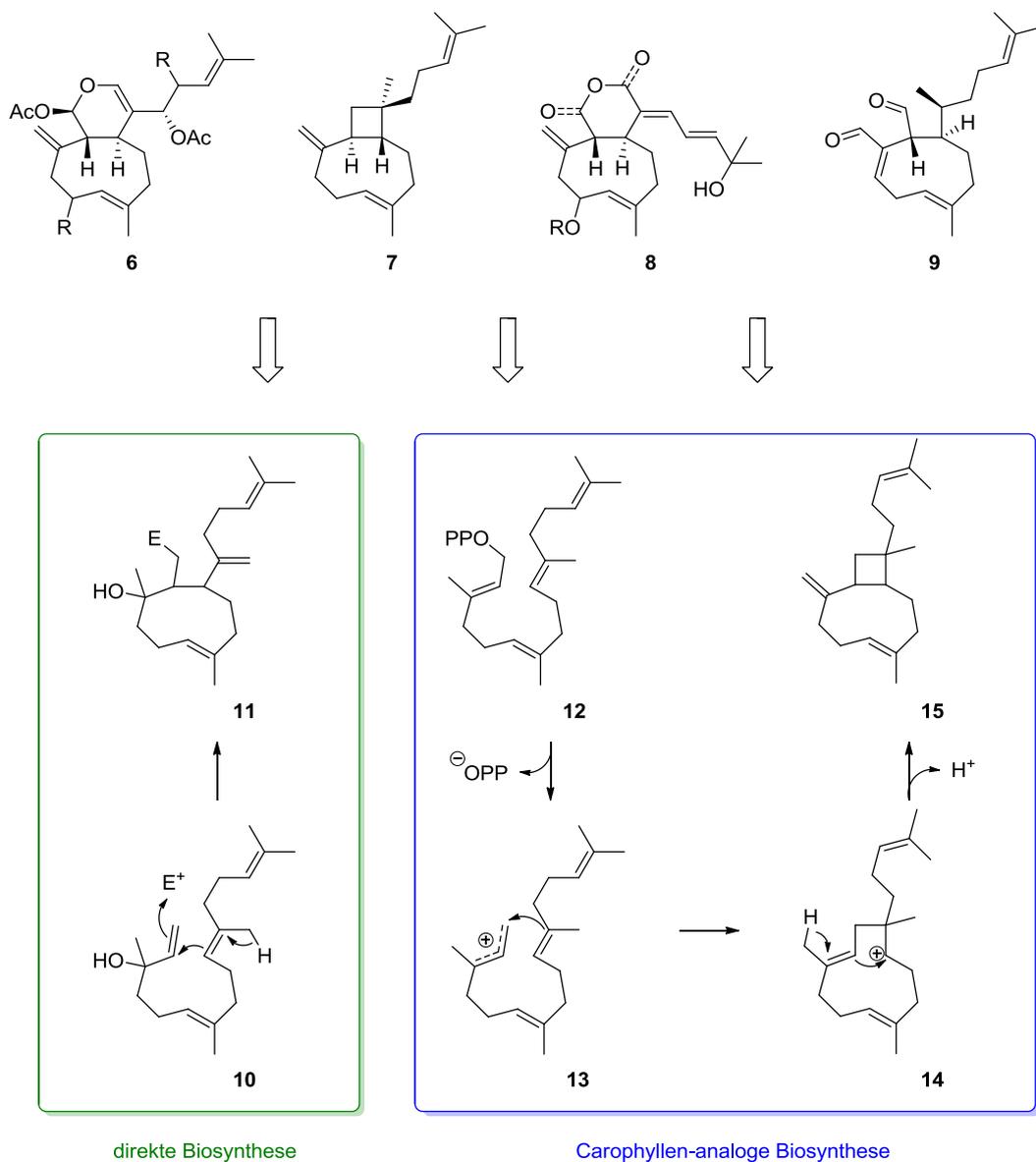
Abbildung 2: A) Weichkoralle *Xenia elongata* und die Struktur des daraus isolierten Xenicins (4).

B) Das Xenican-verwandte  $\beta$ -Caryophyllen (5), das unter anderem in Zimt, Pfeffer und anderen Gewürzpflanzen zu finden ist.

<sup>2</sup> Database of Marine Natural Products: <http://dmnp.chemnetbase.com/intro/index.jsp>, 29.03.2013, 13.00 h.

<sup>3</sup> Eine ausführliche Darstellung der Xenican-Diterpene, ihrer Eigenschaften und der bereits angewandten Strategien zu deren synthetischem Aufbau finden sich bei Pollex,<sup>[10]</sup> Miller,<sup>[11]</sup> Carr<sup>[12]</sup> und Walsh.<sup>[13]</sup>

Das Cyclononen-Grundgerüst der Xenicane (auch Xeniane)<sup>[14]</sup> lässt eine verwandtschaftliche Beziehung zu den Caryophyllenen vermuten.<sup>[14,15]</sup> Seit der Isolierung des Xenicins konnten weitere Xenicane isoliert und charakterisiert werden.<sup>[16–51]</sup> Quellen dieser Naturstoffe sind unter anderem Korallen der Gattungen *Xenia sp.*, *Anthelia sp.*, *Acalycigorgia sp.*, *Heliopora sp.*, *Capnella sp.*, aber auch Algen der Gattungen *Dictyota sp.*, *Padina sp.* und *Dilophus sp.* Kurz nach der Isolierung des Xenicins wurde eine Unterteilung der Xenicane in die Xenicine (**6**, Schema 1), Xeniphyllane (**7**) und Xeniolide (**8**) vorgenommen.<sup>[16–18]</sup> Die Untergruppe der Dictyotadiale (**9**) schloss sich 1995 an.<sup>[52]</sup> Weitere verwandte Naturstoffklassen neben den Caryophyllenen sind die Dolabellane und Crenulatane.<sup>[53]</sup>



**Schema 1: Die Grundgerüste der Xenicine (**6**), Xeniphyllane (**7**), Xeniolide (**8**) und Dictyotadiale (**9**) und deren vermutete Biosynthesewege.**

Biosynthetisch werden die Xenican-Diterpene vermutlich direkt aus dem Geranylinalool (**10**) bzw. analog zu den Caryophyllenen aus dem Diterpen-Grundbaustein Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP, **12**) aufgebaut (Schema 1). Die von van der Helm postulierte direkte Synthese erfolgt ausgehend von Geranylinalool durch eine Elektrophil-induzierte kationische Cyclisierung zu der Cyclononen-Grundstruktur **11**.<sup>[14]</sup> Die Caryophyllen-analoge Synthese erfolgt ausgehend von GGPP durch Abspalten des Pyrophosphates, kationische Cyclisierung der Verbindung **13** zum Humulyl-Kation **14** und anschließende Cyclisierung zum  $\beta$ -Caryophyllen-analogen Bicyclus **15**.<sup>[4,54,55]</sup>

Das große Interesse an dieser Naturstoffklasse begründet sich vor allem in den bisher bekannten Wirkungen einzelner Vertreter, die Ichtyotoxizität,<sup>[56,57]</sup> Cytotoxizität,<sup>[20,24,25,28,33–40,42,44,45,47,58]</sup> entzündungshemmende,<sup>[27,29,47]</sup> bakterizide<sup>[31,42,59]</sup> und antivirale<sup>[60]</sup> Eigenschaften aufweisen. Da stets neue Xenican-Diterpene aus Algen und Korallen isoliert werden, besteht die Chance, darunter auch Vertreter mit interessanter biologischer Aktivität zu finden.<sup>[46–51]</sup>

### 1.3 4-Hydroxydictyolacton und die Verwandtschaft zu den Crenulatanen

Ein dem Dictyodial (**9**) verwandtschaftlich nahestehendes Xenican-Diterpen ist das 4-Hydroxydictyolacton (**16**, Abb. 3), das dem schon lange bekannten Diterpen Dictyolacton (**17**) strukturell sehr ähnlich ist.<sup>[61]</sup> Das Enantiomer der Verbindung **16** wurde zuerst von Ochi *et al.* 1982 semisynthetisch aus Fukurinolal (**18**) hergestellt,<sup>[62]</sup> anschließend konnte das natürliche Enantiomer von Guella und Pietra 1993 aus braunen Seealgen der Gattung *Dictyota sp.* isoliert werden.<sup>[63]</sup>

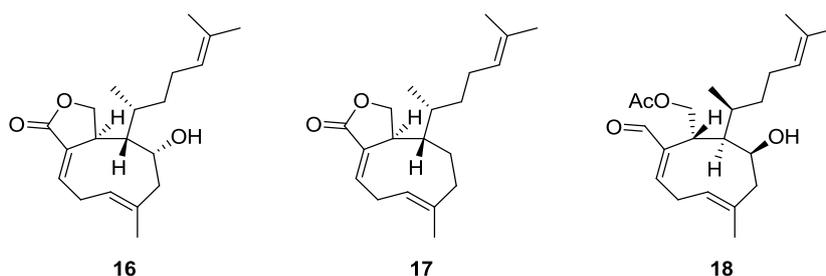


Abbildung 3: 4-Hydroxydictyolacton (**16**) und dessen direkter Verwandter Dictyolacton (**17**).

Die Grundstruktur der Verbindung **16** besteht aus einem bicyclischen System, das ein  $\gamma$ -Butyrolacton und ein Cyclononadien-Gerüst aufweist (Abb. 4). Wesentliche strukturelle Merkmale umfassen ein 1,4-Dien, eine stereochemische Triade inklusive sekundärem Alkohol und ein Chiralitätszentrum in der Seitenkette. Die Nummerierung des Xenican-Grundgerüsts geht dabei auf van der Helm *et al.* zurück.<sup>[14]</sup>

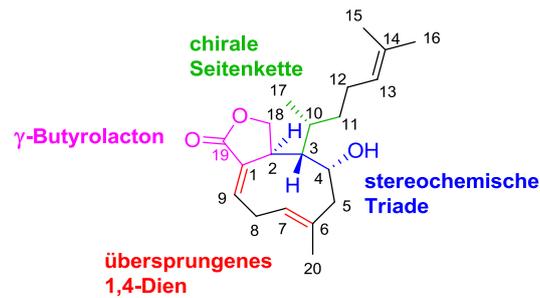
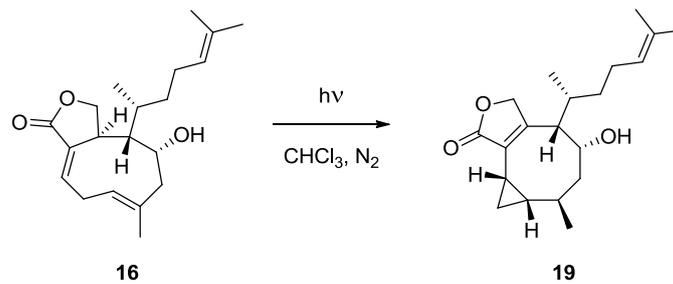


Abbildung 4: Wesentliche strukturelle Merkmale des 4-Hydroxydictyolactons.

Wie Guella und Pietra herausfinden konnten, zeigt **16** bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht eine interessante Photocyclisierung, welche zur Bildung des 4-Hydroxycrenulids (**19**) führt, einem Crenulatan-Diterpen mit hoher ichtyotoxischer Aktivität (Schema 2).<sup>[63]</sup> Da Braunalgen bei niedrigem Wasserstand starker Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind, liegt die Vermutung nahe, dass diese Umwandlung ebenfalls *in vivo* stattfindet. Bei dem 4-Hydroxydictyolacton könnte es sich also durchaus um eine biosynthetische Vorstufe von **19** handeln.



Schema 2: Umwandlung des Xenican-Diterpens **16** in das Crenulatan-Diterpen **19** durch photoinduzierte Cyclisierung.

Die interessanten, vielfältigen biologischen Aktivitäten der Xenican-Diterpene machen diese Naturstoffklasse zu einem attraktiven Ziel für Totalsynthesen, um neue Wirkstoffe für die Therapie unterschiedlicher Krankheitsbilder zu finden. Die potentielle Anwendung in der Tumorthherapie steht dabei im Vordergrund.

## 1.4 Erste bekannte Totalsynthese des 4-Hydroxydictyolactons

Die erste Totalsynthese des 4-Hydroxydictyolactons (**16**) und einen der wenigen Zugänge zur Xenican-Diterpen-Grundstruktur überhaupt wurde 2009 von Williams *et al.* entwickelt (Abb. 5).<sup>[60]</sup> Schlüsselschritte dieser Synthese sind eine diastereoselektive Ireland-Claisen-Umlagerung (Schema 3) zum Aufbau der (2*S*,3*S*)-Konfiguration, eine ebenfalls diastereoselektive Nozaki-Hiyama-Kishi-(NHK)-Kupplung zur Synthese der  $\gamma$ -Butyrolacton-Substruktur (Schema 4) und eine B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung, um einen Ringschluss zur Cyclononen-Einheit zu erreichen (Schema 6).

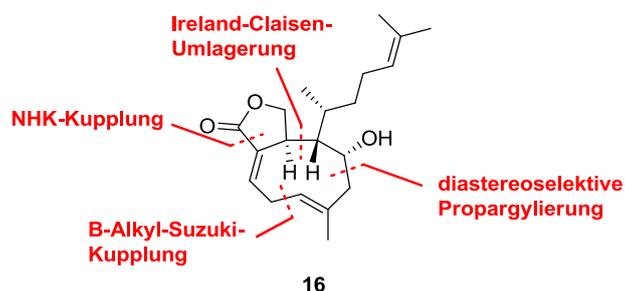
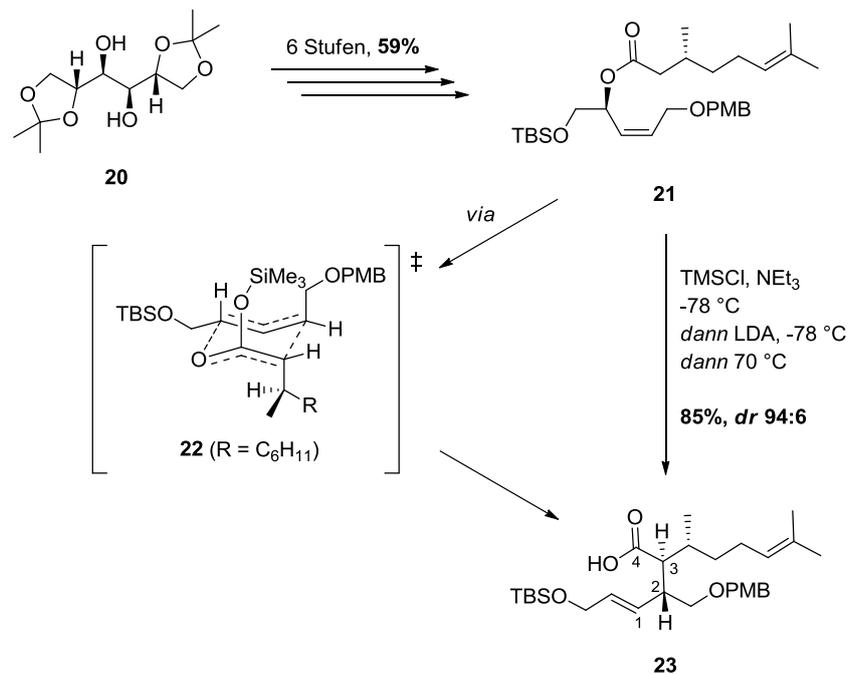


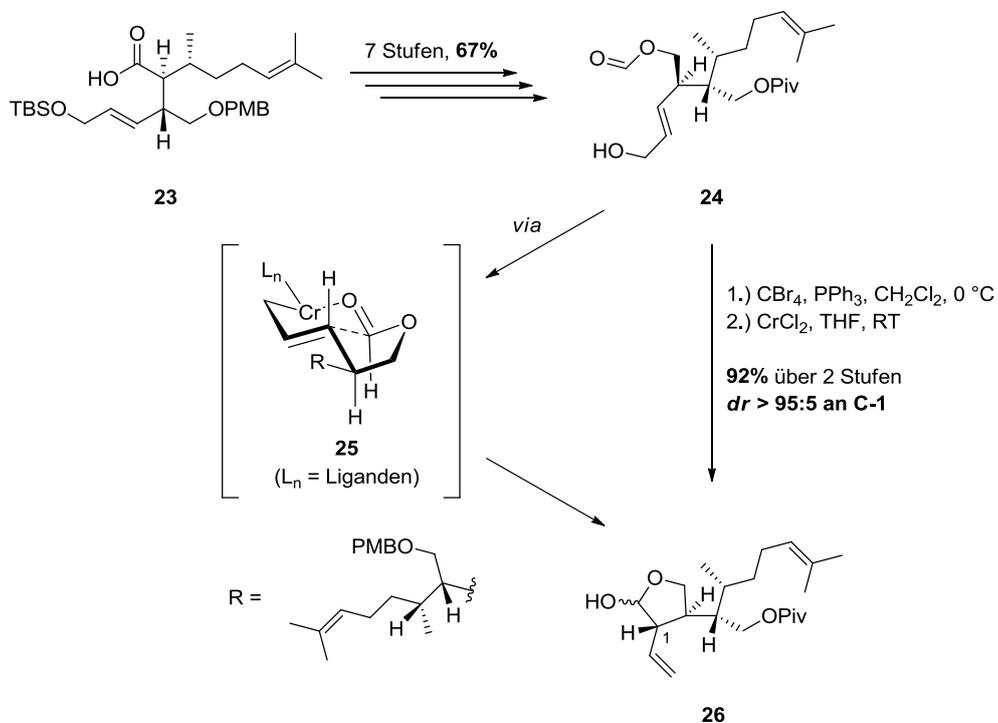
Abbildung 5: Retrosynthetische Analyse des 4-Hydroxydictyolactons nach Williams *et al.*

Die Synthese geht von kommerziell erhältlichem D-Mannitol-diacetonid (**20**) aus, das in sechs Stufen in den Ireland-Claisen-Vorläufer **21** umgesetzt wird (Schema 3). Die anschließende Ireland-Claisen-Umlagerung zum Aufbau der (2*S*,3*S*)-Konfiguration führte mit einer hohen Diastereoselektivität zu der gewünschten Carbonsäure **23**. Eine nachfolgende Umsetzung dieser zu dem NHK-Vorläufer **24** gelang in sieben Stufen (Schema 4).



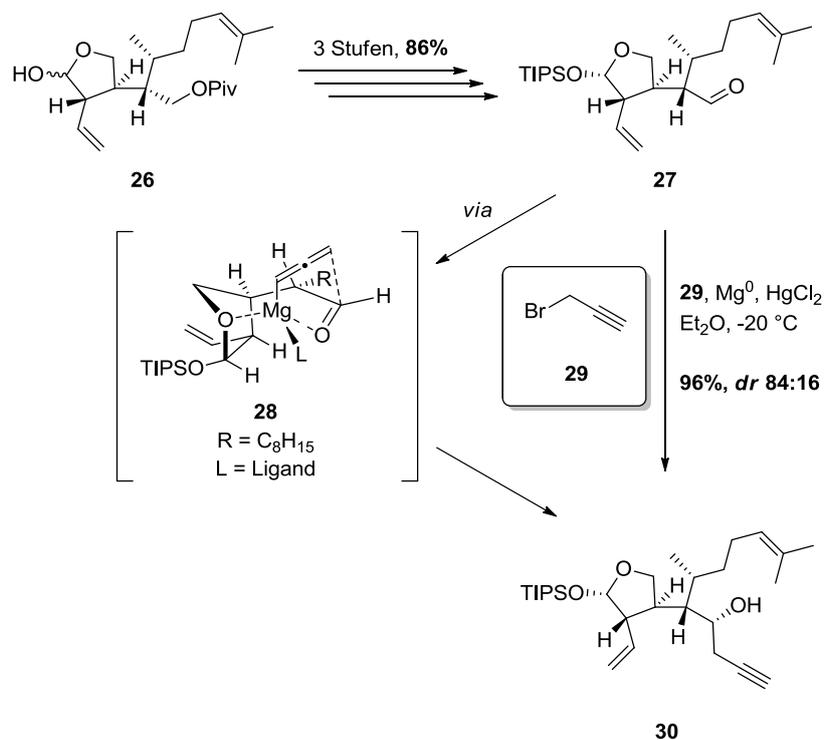
**Schema 3: Umwandlung des D-Mannitol-diacetonids (20) in den Vorläufer 21 und anschließende Ireland-Claisen-Umlagerung.<sup>[60]</sup>**

Appel-Bromierung des Allylalkohols und Chrom-vermittelte Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung führten zu dem Halbacetal **26** mit hoher Diastereoselektivität an C-1.



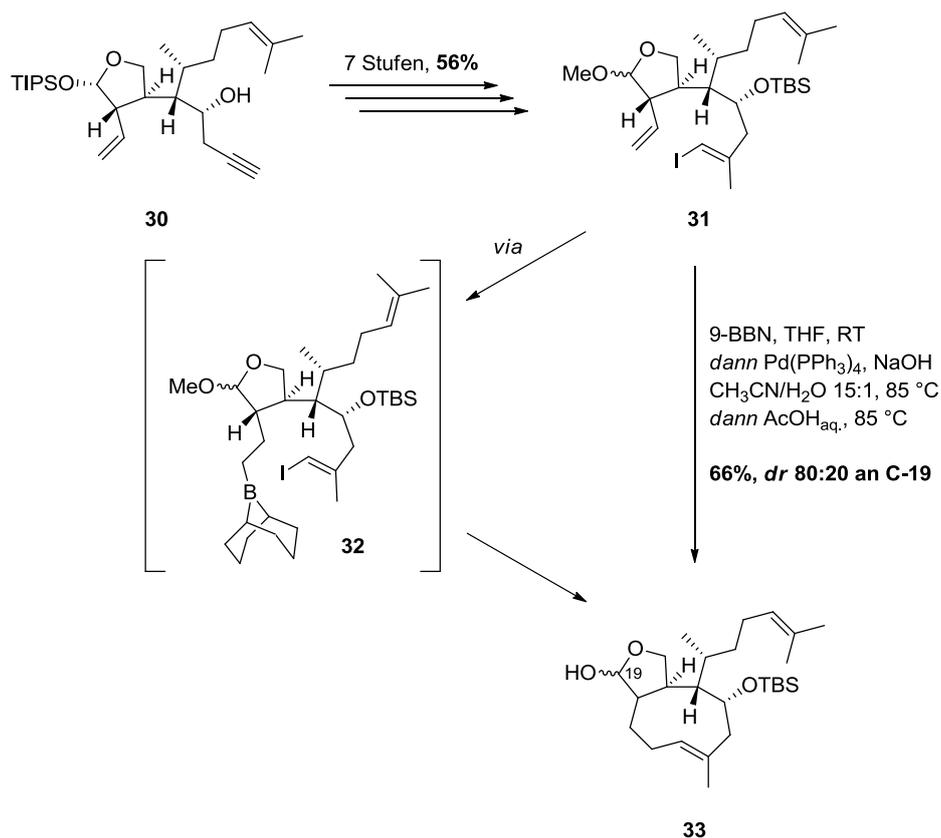
**Schema 4: Umsetzung der Carbonsäure 23 zum NHK-Vorläufer 24 und anschließende diastereoselektive Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung.<sup>[60]</sup>**

Die diastereoselektive Propargylierung des in drei weiteren Stufen zugänglichen Aldehyds **27** wurde durch intramolekulare Komplexierung des Allenylmagnesium-Reagenzes möglich. Das Propargylierungsreagenz wird hier durch den endocyclischen Sauerstoff des Silylacetals und den Carbonyl-Sauerstoff der Aldehyd-Gruppe komplexiert (**28**). Dadurch wird eine Diastereoselektivität von ca. 5:1 zu Gunsten des gewünschten Diastereomers erreicht (Schema 5).



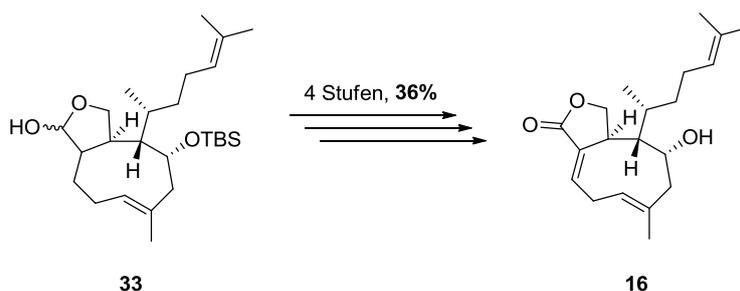
**Schema 5: Diastereoselektive Propargylierung des Aldehyds **27** durch intramolekulare Komplexierung des Propargylierungsreagenzes.<sup>[60]</sup>**

Schwierigkeiten der Hydroborierung des sterisch anspruchsvollen TIPS-Acetals **30** machten es notwendig, diese funktionelle Gruppe in ein sterisch weniger anspruchsvolles Methylacetal (**31**, Schema 6) umzusetzen. Die Hydroborierung des Alkens führte so durch anschließende B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung und saure Spaltung des Methylacetals in einer dreistufigen Reaktionssequenz, von denen zwei Stufen in einer Ein-Topf-Reaktion durchgeführt wurden, zu dem Cyclononen-Gerüst **33**.



**Schema 6: B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung des Vinyliodids 31 zum Aufbau des Cyclononen-Gerüsts in 33.<sup>[60]</sup>**

Die Synthese des 4-Hydroxydictyolactons (**16**) konnte ausgehend von Halbacetal **33** in vier weiteren Stufen abgeschlossen werden (Schema 7).



**Schema 7: Abschluss der Synthese des 4-Hydroxydictyolactons (16) durch Williams *et al.***

Die Gruppe um Williams konnte das 4-Hydroxydictyolacton (**16**) so in 33 linearen Synthesestufen ausgehend von kommerziell erhältlichem D-Mannitol-diacetonid (**20**) mit einer Gesamtausbeute von 3.3% erfolgreich synthetisieren. Diese Synthese illustriert die Schwierigkeiten, die mit dem Zugang zu Xenican-Diterpenen verbunden sind. Der diastereoselektive Aufbau der Chiralitätszentren und der Ringschluss zum Cyclononadien stellen besondere Herausforderungen bei der Synthese dieser Naturstoffklasse dar.

## 1.5 Nachhaltigkeit und das Konzept der grünen Chemie

Der Begriff der Nachhaltigkeit (oder nachhaltigen Entwicklung) wurde ursprünglich durch den so genannten „Brundtland Bericht“ der Vereinten Nationen von 1987 geprägt.<sup>[64]</sup> Dieser stellt im Wesentlichen die damals (und heute noch) vorherrschenden Weltprobleme in Bezug auf Energieverwendung, Populationswachstum, Nahrungsmittelerzeugung und den Umgang mit natürlichen Ressourcen dar und gibt Hinweise, wie die gesellschaftlichen Ziele stattdessen nachhaltiger erreicht werden können.

Dieses Umdenken in der Produktion gesellschaftlich relevanter Güter hat im vergangenen Vierteljahrhundert ebenfalls Einzug in die Planung neuer und die Umgestaltung bestehender chemischer Prozesse, nicht nur auf akademischer, sondern auch auf industrieller Ebene gefunden. Die Verfahren zur Herstellung wichtiger Produkte nachhaltig zu gestalten ist das Ziel; und das Werkzeug, dies zu erreichen, sind die zwölf Grundprinzipien der grünen Chemie (R. A. Sheldon 2008: „Sustainability is our ultimate common goal and green chemistry is a means to achieve it“).<sup>[65,66]</sup> Diese Prinzipien wurden 1998 erstmals von Anastas und Warner formuliert<sup>[67]</sup> und dienen als Leitfaden, chemische Synthesekonzepte und -prozesse ökologisch und ökonomisch sinnvoller zu gestalten, um deren in der Natur hinterlassene Spuren zu minimieren (Abb. 6).



Abbildung 6: Die zwölf Grundprinzipien der grünen Chemie.

Diese Grundprinzipien berücksichtigen die Energieeffizienz eines Prozesses, die Vermeidung von Abfällen, die chemische Effizienz einer Synthese und die Unfallverhütung durch inhärent höhere Sicherheit von chemischen Reaktionen, nicht-toxischen Reagenzien und Prozessen.

Besonders großes Interesse bei der nachhaltigen Gestaltung chemischer Prozesse hat die Substitution stöchiometrischer Verfahren durch katalytische Prozesse erlangt. Ein „idealer“ Katalysator sollte möglichst in minimaler Menge eingesetzt werden können, leicht von dem gewünschten Produkt abtrennbar sein und ohne Aktivitätsverlust wiederverwendet werden können. Ein solcher Katalysator muss sich zeitgleich durch hohe Aktivität bei möglichst geringer Temperatur (Raumtemperatur) und hohe Selektivität in Bezug auf das gewünschte Produkt auszeichnen. Dadurch sollte es möglich sein, Abfälle, die während eines Prozesses anfallen, signifikant zu senken. Die Entwicklung eines Katalysatorsystems, das all diesen Anforderungen entspricht, stellt in der Praxis allerdings eine große Herausforderung dar.

Die Kombination einzelner Reaktionsschritte zu einem Ein-Topf-Prozess ist eine weitere Strategie zur Vermeidung von Abfällen. Dabei werden aufeinander folgende Reaktionsschritte in einem Reaktionsgefäß kombiniert. Dies macht es möglich, Arbeitsschritte zu sparen und somit den Verbrauch an Lösungsmitteln zu senken, intermediäre Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte zu minimieren und somit Kosten und Abfälle zu reduzieren. Problematisch ist häufig die Inkompatibilität unterschiedlicher Reaktanden und Reagenzien, so dass sich Ein-Topf-Prozesse nicht für jede Reaktion eignen.

#### *Der E-Faktor und die Atomökonomie einer Reaktion*

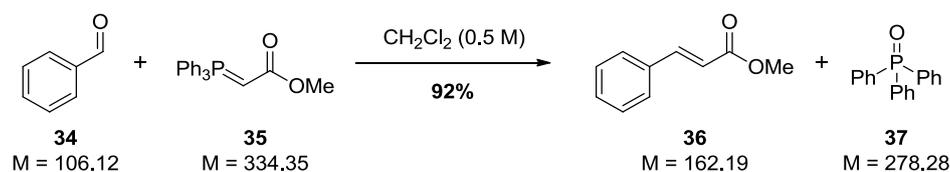
Zur Messung und Bewertung der Nachhaltigkeit eines Prozesses im Hinblick auf dessen Abfallerzeugung wurde der so genannte „E-Faktor“ (*environmental factor*, Umweltfaktor)<sup>[65]</sup> eingeführt. Der E-Faktor ist der Quotient aus der Masse des entstehenden Abfalls eines Prozesses und der Masse des gewünschten Produktes (siehe Gl. 1). Je geringer dieser Faktor ist, desto umweltschonender in Bezug auf die Abfallerzeugung gestaltet sich der Prozess. Dabei wird allerdings nur der bei dem Prozess entstehende Abfall berücksichtigt, der Energieverbrauch und andere Parameter der zwölf Grundprinzipien der grünen Chemie werden dabei vollkommen vernachlässigt. Somit ist in die Bewertung der Prozessnachhaltigkeit mehr als nur der E-Faktor einzubeziehen.

$$E = \frac{\text{kg (Abfall)}}{\text{kg (Produkt)}} \quad (1)$$

Die Entwicklung von Synthesen sollte nach den Grundprinzipien der grünen Chemie mit möglichst hoher Atomökonomie einhergehen (*atom economy*, AE, Gl. 2). Die Atomökonomie wurde 1991 von Trost eingeführt und ist der Quotient der Molmasse des Produktes und der Summe der Molmassen aller eingesetzten Reaktanden.<sup>[68]</sup> Auch dieser Parameter spiegelt nur einen Teilaspekt der Gesamtnachhaltigkeit eines Prozesses wider, da der Energiebedarf der Reaktion und die Verwendung von Lösungsmitteln unberücksichtigt bleiben. Um die gesamte Nachhaltigkeit eines Prozesses zu bestimmen, müssen also möglichst alle der oben genannten Prinzipien zusammen betrachtet werden.

$$AE = \frac{M(\text{Produkt})}{\sum M(\text{Reaktanden})} \quad (2)$$

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Aussagekraft der Atomökonomie einer Reaktion und des E-Faktors verdeutlichen. In der in Schema 8 dargestellten Wittig-Reaktion zur Synthese des Zimtsäureesters **36** wird Triphenylphosphinoxid (**37**) als stöchiometrisches Koppelprodukt gebildet.<sup>[69]</sup> Dadurch werden effektiv nur 37% des eingesetzten Materials tatsächlich im Produkt wiederzufinden sein. Bei Einbeziehung des Lösungsmittels ( $c = 0.5 \text{ M}$ ) ergibt sich ein E-Faktor von 18, d. h. dass pro Kilogramm synthetisiertem Zimtsäureester 18 kg Abfall entstehen, die entsorgt werden müssen. Angenommen wird hierbei, dass das Lösungsmittel nicht wiederverwendet wird. Die bei der Aufarbeitung und Reinigung des Produktes anfallenden Abfälle werden nicht mit in die Berechnung einbezogen, der Einsatz der Reaktanden wird äquimolar und als Ausbeute der Reaktion 100% angenommen. Diese idealisierten Bedingungen finden sich in der Praxis eher selten, so dass der tatsächliche E-Faktor oft weit höher liegt.



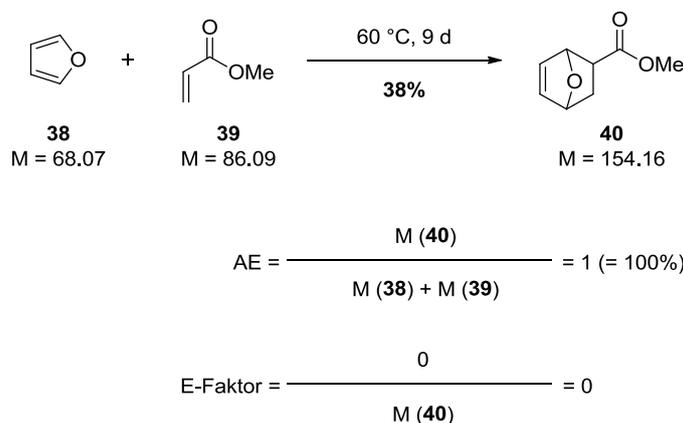
$$AE = \frac{M(\mathbf{36})}{M(\mathbf{34}) + M(\mathbf{35})} = 0.37 (= 37\%)$$

$$\text{E-Faktor} = \frac{M(\mathbf{37}) + m(2 \text{ L CH}_2\text{Cl}_2)}{M(\mathbf{36})} = 18$$

**Schema 8: Beispiel zur Berechnung der Atomökonomie und des E-Faktors anhand einer Wittig-Reaktion.**<sup>[69]</sup>

Bei der in Schema 9 dargestellten Diels-Alder-Reaktion findet sich jedes Atom der Reaktanden im Produkt wieder, daher liegt die Atomökonomie hier bei 100%. Der E-Faktor nimmt hier - unter der

Annahme äquimolarer Stöchiometrie der Reaktanden und 100% Ausbeute - einen Wert von Null an. Bei der Reaktion entstehen keinerlei Abfälle, es wird kein Lösungsmittel benötigt und somit muss auch nichts entsorgt werden. Allerdings wird bei dieser Reaktionsführung nur eine Ausbeute von 38% erhalten, wobei die Reaktionstemperatur neun Tage lang auf 60 °C gehalten werden muss.<sup>[70]</sup> Dadurch hat die Reaktion trotz des idealen E-Faktors eine äußerst schlechte Nachhaltigkeitsbilanz.



**Schema 9: Beispiel zur Berechnung der Atomökonomie und des E-Faktors anhand einer thermischen Diels-Alder-Reaktion.<sup>[70]</sup>**

Die beiden Beispiele zeigen, dass die Bewertung der Nachhaltigkeit einer Synthese bzw. eines Prozesses schwierig ist. In vielen Fällen ist es nur möglich, einen Prozess auf einigen Teilgebieten des in Abb. 6 dargestellten Konzeptes der grünen Chemie zu optimieren, aber nicht unbedingt alle geforderten Kriterien zu erfüllen. Aber auch die Erfüllung der Erfordernisse dieser Teilgebiete macht die angewandte Strategie relativ zu dem nicht-optimierten Prozess unter den Gesichtspunkten der Nachhaltigkeit attraktiver. So gewinnen auch kleine Optimierungsschritte unter den Leitlinien der grünen Chemie eine große Bedeutung. Dies formulierte Sheldon zusammenfassend in dem aussagekräftigen Satz: „There are many shades of green.“<sup>[65]</sup>

## 2 Zielsetzung

Für eine Herstellung des 4-Hydroxydictyolactons (**16**) in größerem Maßstab nach der Synthese von Williams *et al.* sind vor allem die hohe Anzahl von 33 Synthesestufen zur Verknüpfung von 20 Kohlenstoffatomen sowie der Einsatz überstöchiometrischer Mengen Chromverbindungen bei der Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion problematisch.

Der Zugang zu größeren Mengen dieser Substanz ist zur genaueren Untersuchung der biologischen Aktivität und zur Einschätzung des pharmakologischen Potentials der Verbindung **16** von großer Bedeutung. Unter synthetischen Gesichtspunkten wäre außerdem die Entwicklung eines effizienteren Zugangs zu der Naturstoffklasse der Xenican-Diterpene interessant.

Somit ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, durch Orientierung an den Prinzipien der grünen Chemie eine neue Synthesestrategie für das 4-Hydroxydictyolacton zu entwickeln. Dabei soll eine hohe Effizienz und Nachhaltigkeit der Synthese erreicht werden. Die während der Synthese anfallenden Abfälle zu minimieren ist ein ebenso hohes Ziel, wie die Anzahl der Synthesestufen möglichst gering zu halten. Dabei sollen toxische Synthesemethoden nach Möglichkeit durch weniger gefährliche ersetzt werden.

Als Substruktur-Element des 4-Hydroxydictyolactons kann das (*R*)-Citronellal (**41**) identifiziert werden. Daher soll ein Synthesepan an eine Verwendung dieses aus dem *chiral pool* erhältlichen Rohstoffes als Startmaterial angepasst werden.

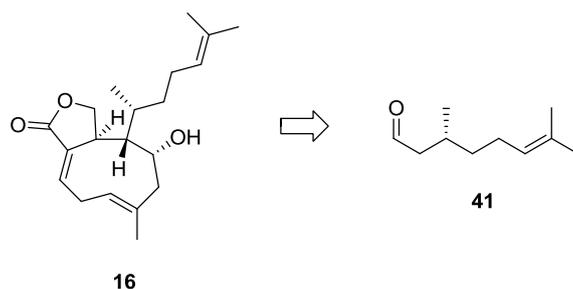
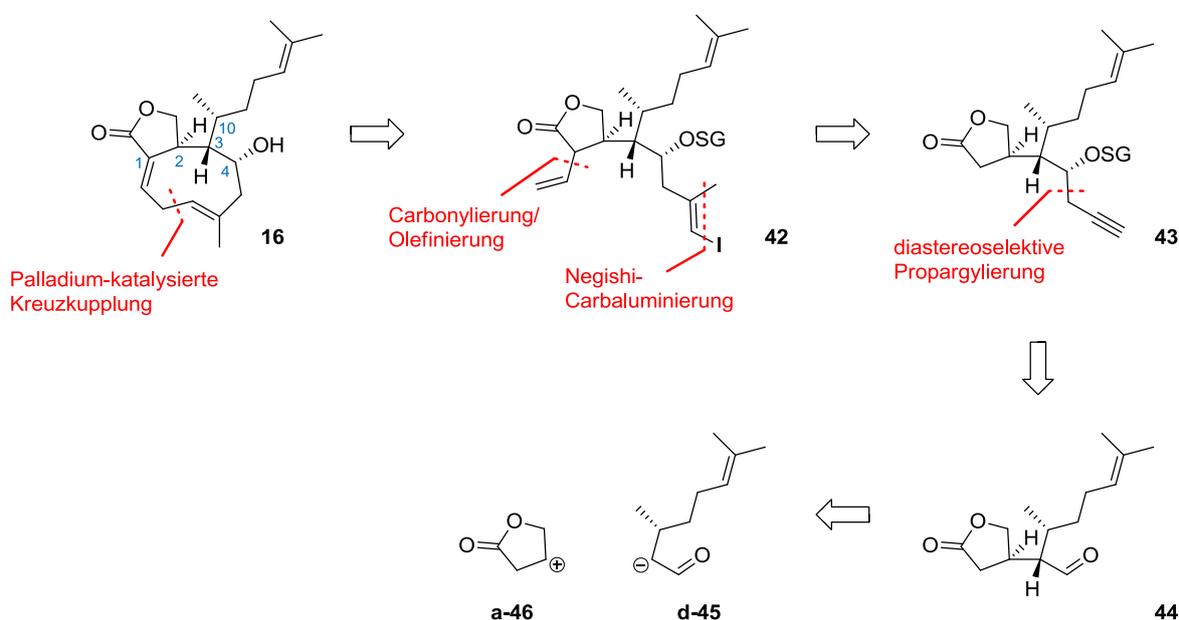


Abbildung 7: Das Xenican-Diterpen 4-Hydroxydictyolacton (**16**) und der nachwachsende Rohstoff (*R*)-Citronellal (**41**).

## 3 Ergebnisteil

### 3.1 Retrosynthetische Analyse

Unser Plan zur Synthese des 4-Hydroxydictyolactons (**16**, Schema 10) sieht zur Cyclisierung des neungliedrigen Ringes eine B-Alkyl-Suzuki-Miyaura Kupplung nach dem Vorbild von Williams *et al.* vor. Das Vinyliodid **42** sollte über eine Zirconocen-vermittelte Negishi-Carbaminierung aus dem Alkin **43** zugänglich sein. Durch  $\alpha$ -Carbonylierung/Olefinierung des Lactons in **43** könnte der Hydroborierungsvorläufer synthetisiert werden. Das dazu benötigte Intermediat **43** mit der erwünschten (*R*)-Konfiguration an C-4 sollte durch Propargylierung des Schlüsselintermediates **44** der Synthese erhalten werden können.



Schema 10: Retrosynthetische Analyse des Diterpens 4-Hydroxydictyolacton (**16**).

Die 1,5-Dicarbonylverbindung **44** stellt hier ein Schlüsselintermediat unserer Synthesestrategie dar. Sie lässt sich retrosynthetisch in ein Acceptor-Synthon **a-46** und ein Donor-Synthon **d-45** zerlegen. Der Grundidee entsprechend, regenerierbare Ressourcen für die Totalsynthese zu nutzen, stellt das synthetische Äquivalent zu **d-45** ein  $\alpha$ -nucleophiles Derivat des (*R*)-Citronellals (**41**) dar (Abb. 8).

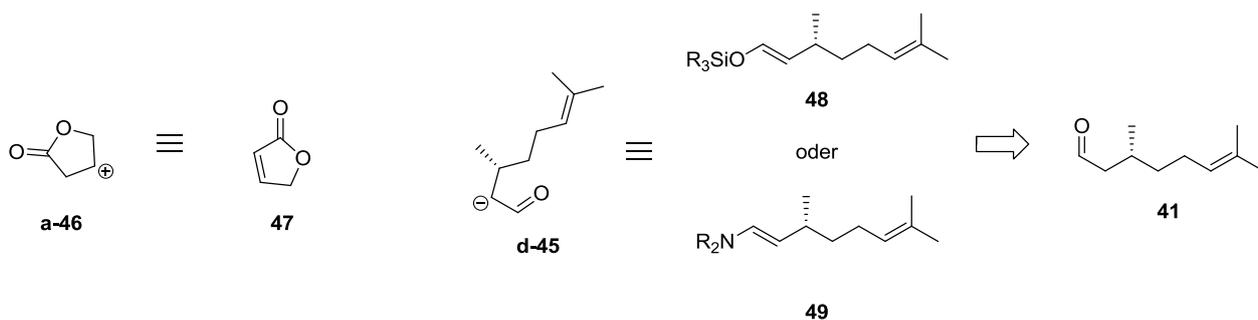
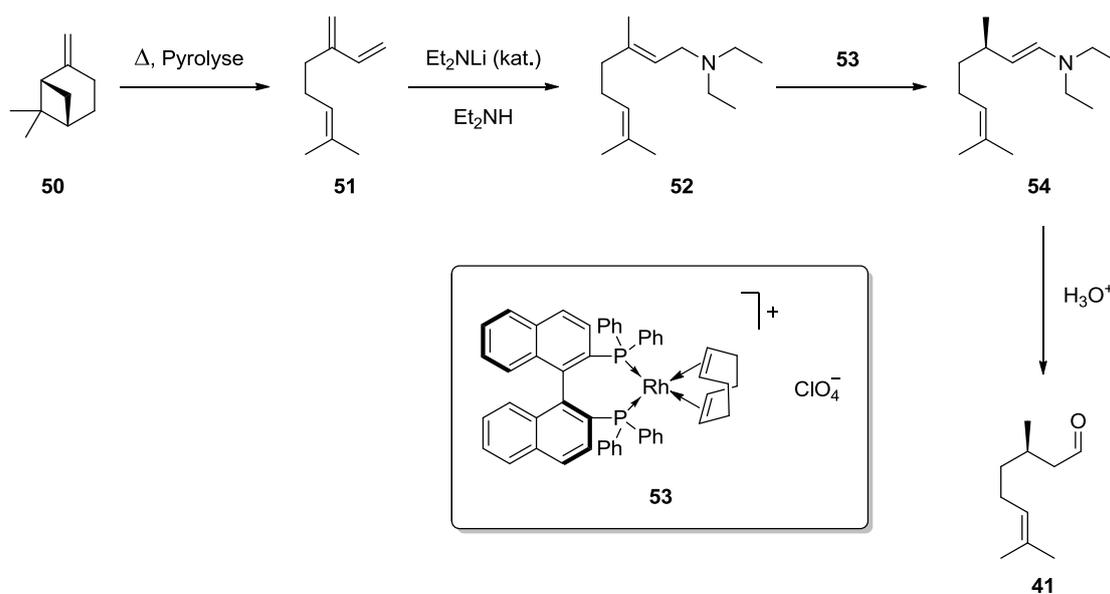


Abbildung 8: Die realen Syntheseäquivalente der Synthone a-46 und d-45.

Dieses könnte ein Silyl-Enol-Ether **48** oder ein entsprechendes Enamin **49** sein. Dadurch kann die korrekte Konfiguration des Chiralitätszentrums C-10 aus dem *chiral pool* erhalten werden.

(*R*)-(+)-Citronellal (**41**) kommt als reines Enantiomer z.B. bis zu einem Anteil von 45% in Citronella-Öl vor, das aus *Cymbopogon* Arten (Zitronengras) isoliert wird. Daraus wird es auch heute noch durch fraktionierte Destillation gewonnen.<sup>[71]</sup> Ein Verfahren, beide Citronellal-Enantiomere indirekt aus nachwachsenden Quellen zu gewinnen, ist die Pyrolyse von  $\beta$ -Pinen (**50**, Schema 11).<sup>[72]</sup> Diese führt zu Myrcen (**51**), welches mit N,N-Diethylamin unter Basenkatalyse zum entsprechenden N,N-Diethyl-N-geranylamin (**52**) umgesetzt wird. Eine katalytische Isomerisierung mit Hilfe des abgebildeten Rhodium(I)-BINAP-Komplexes **53** führt enantioselektiv zu Enamin **54**, das nach saurer Hydrolyse (*R*)-(+)-Citronellal (**41**) freisetzt. Dieser synthetische Zugang findet industriell Anwendung im Takasago-Prozess zur großtechnischen Herstellung von L-Menthol, für den Citronellal den Grundstoff darstellt.



Schema 11: Großtechnische Synthese von (*R*)-(+)-Citronellal (**41**) ausgehend von dem nachwachsenden Rohstoff  $\beta$ -Pinen (**50**).<sup>[72]</sup>

Die besondere Herausforderung bei der Entwicklung einer Synthesestrategie für das 4-Hydroxydictyolacton ausgehend von Citronellal liegt darin, eine diastereoselektive konjugierte Addition zu etablieren, die gleichzeitig beide Chiralitätszentren an C-2 und C-3 mit der korrekten absoluten Konfiguration aufbaut (vgl. Schema 10, S. 15). Trotz einiger literaturbekannter Michael-Additionen verschiedener Kohlenstoff-Nucleophile<sup>[73–102]</sup> an das dem Acceptor-Synthon **a-46** entsprechende Butenolid **47**, war zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit keine direkte konjugierte Addition eines Aldehyd-Enolates an ein Butenolid bekannt.

## 3.2 Butenolid-Äquivalent und Mukaiyama-Michael-Addition

### 3.2.1 Theoretische Betrachtungen eines Butenolid-Äquivalentes

Ein denkbare Butenolid-Äquivalent **55** müsste einige definierte strukturelle Merkmale aufweisen, um alle an die konjugierte Addition gestellten Anforderungen in sich zu vereinen (Abb. 9). Für die konjugierte Addition des  $\alpha$ -nucleophilen Citronellal-Äquivalentes (**48** oder **49**) müsste eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung mit definierter Doppelbindungskonfiguration vorhanden sein. Nach der konjugierten Addition muss sich das Butenolid-Äquivalent in wenigen Stufen zum 3-substituierten  $\gamma$ -Butyrolacton **44** cyclisieren lassen. Dazu wäre eine geschützte Alkoholfunktion in **55** von Vorteil, die nach erfolgter konjugierter Addition entschützt wird und möglichst *in situ* mit der Carbonylgruppe zum Lacton cyclisiert. Dieses beinhaltet, dass der Substituent  $X_{c/ac}$  (c = chiral, ac = achiral) der Carbonylgruppe als gute Abgangsgruppe fungieren muss, um die Lactonisierung ohne Weiteres zu ermöglichen.

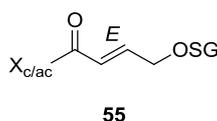


Abbildung 9: Ein denkbare Butenolid-Äquivalent sollte definierte strukturelle Merkmale aufweisen.

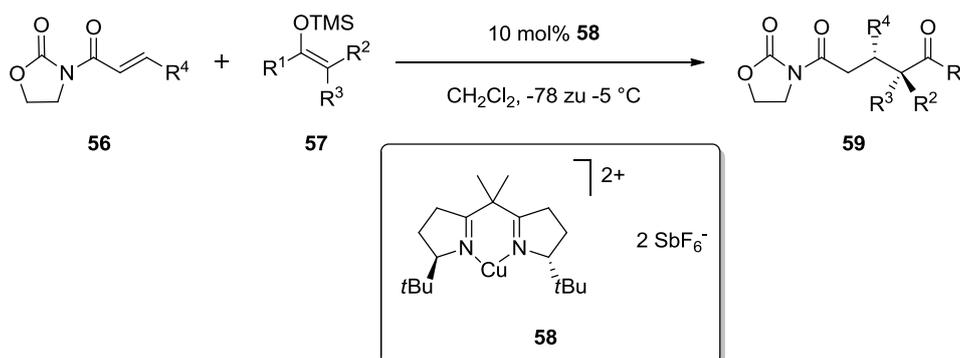
Der Aufbau von gleich zwei Chiralitätszentren in einem Schritt würde ohne stereochemische Kontrolle zu vier möglichen stereoisomeren Produkten führen (eines der drei Chiralitätszentren in **44** ist bereits im *chiral pool*-abgeleiteten (*R*)-Citronellal (**41**) vordefiniert). Um die Bildung der unerwünschten Stereoisomere auf ein Minimum zu reduzieren, sollte bereits eine stereochemische Information in **55** enthalten sein ( $X_c$  = chirales Auxiliar) oder, falls dies nicht der Fall ist ( $X_{ac}$  = achiraler Substituent), die Möglichkeit der Koordination eines externen chiralen Induktors ermöglicht werden. Dies könnte z.B. eine chirale Lewis-Säure sein, welche an die Carbonylgruppe

koordiniert. Im Falle eines chiralen Substituenten  $X_c$  muss dieser durch eine Koordination fixierbar sein, um eine freie Drehbarkeit um die  $X_c$ -C-Bindung zu verhindern und somit selektiv einen der beiden enantiotopen Halbräume abzuschirmen. Durch die Koordination einer Lewis-Säure sollte eine energetische Absenkung des LUMO in **55** erfolgen,<sup>[103]</sup> die eine genügend hohe Reaktivität gegenüber dem elektronenreichen Donor **d-45** ermöglichen könnte.

Die Citronellal-Äquivalente **48** und **49** müssten in jedem Fall ein definiertes strukturelles Merkmal enthalten, um die gewünschte relative Konfiguration zwischen den Atomen C-2 und C-3 in **44** zu realisieren. Im Falle eines achiralen Substituenten  $X_{ac}$  in **55** könnten die Verbindungen **48** und **49** chirale Umgebungen am Silicium bzw. Stickstoff aufweisen, um bei der konjugierten Addition Chiralität in **55** zu induzieren. Des Weiteren sollten diese Äquivalente möglichst elektronenreich sein, um eine energetische Annäherung des HOMO an das LUMO des Acceptors und somit eine hohe Reaktivität gegenüber dem elektronenarmen Acceptor **55** zu erzielen.

### 3.2.2 Literaturbekannte Entsprechungen zu den theoretischen Betrachtungen

Sehr gut realisiert ist das oben beschriebene Konzept bereits in Arbeiten von Evans *et al.* aus den Jahren 1999 und 2001.<sup>[104,105]</sup> Darin wird eine asymmetrische Kupfer(II)-katalysierte Mukaiyama-Michael-Addition<sup>[106]</sup> beschrieben, mit deren Hilfe verschiedene 1,5-Dicarbonylverbindungen **59** zugänglich sind (Schema 12).

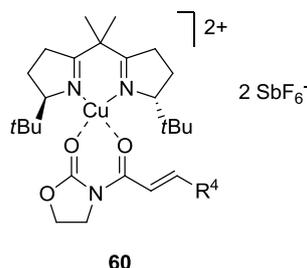


Schema 12: Mukaiyama-Michael-Addition nach Evans *et al.* (2001).

Zur Katalyse dieser Reaktion wird Kupfer(II)-bis(hexafluorantimonat) verwendet, das von einem  $C_2$ -symmetrischen *tert*-Butyl-bis(oxazolin)-Liganden komplexiert wird. Dieser Katalysator **58** wurde bereits in vorangegangenen Studien von Evans *et al.* in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen<sup>[107]</sup> verwendet. Das nur schwach-koordinierende Hexafluorantimonat-Ion spielt dabei eine wichtige Rolle für die hohe Aktivität des Kupfer-Katalysatorkomplexes **58**. Dieser ermöglicht,

wie in den 1999 und 2001 erschienenen Studien dargestellt, die asymmetrische Addition von Silyl-Enol-Ethern (**57**,  $R^1 = \text{H, Alkyl, Aryl}$ ), Silyl-Thioketenacetalen (**57**,  $R^1 = \text{SR}$ ) und Silyl-Azaketenacetalen (**57**,  $R^1 = \text{NR}_2$ ) an unterschiedlich substituierte N-Acryl-1,3-oxazolidin-2-one **56**. Dabei werden bei guten Ausbeuten hohe Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99% und Diastereomerenüberschüsse von bis zu 98% erreicht.

Dieses von Evans etablierte System weist genau die Eigenschaften auf, welche im vorherigen Abschnitt zur Synthese des Schlüsselintermediates **44** als hilfreich erachtet worden sind. Das acylierte 1,3-Oxazolidin-2-on Grundgerüst **56** enthält zwei chelatisierende Carbonylgruppen, welche den Katalysatorkomplex **58** verzerrt quadratisch-planar koordinieren (Abb. 10). Die Koordination beider Carbonylgruppen konnte von Evans *et al.* IR-spektroskopisch belegt werden. Der  $C_2$ -symmetrische Katalysatorkomplex schirmt selektiv einen der beiden enantiotopen Halbräume der Verbindung **56** ab, so dass der Angriff des Nucleophils nur durch den gegensätzlichen Halbraum erfolgen kann. Durch einen geeigneten Substituenten ( $R^4 = \text{CH}_2\text{OSG}$ ) sollte es möglich sein, ein Substrat zu erzeugen, welches nach der Michael-Addition und Abspaltung der Schutzgruppe zum  $\gamma$ -Butyrolacton cyclisiert werden kann.



**Abbildung 10: Verzerrt quadratisch-planar koordinierter Kupfer(II)-Komplex nach Evans *et al.* (2001).**

Die Doppelbindungskonfiguration der Silyl-Enol-Ether **57** steuert den Studien von Evans *et al.* zufolge die Diastereoselektivität der Michael-Addition. Eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung ( $R^2 = \text{Alkyl}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ) führt dabei zu einer *anti*-Diastereoselektivität im Produkt **59**. Umgekehrt führt eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung ( $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Alkyl}$ ) zur *syn*-Selektivität. Erklärt wird dieser Zusammenhang durch eine sekundäre HOMO  $\rightarrow$  LUMO-Interaktion zwischen dem Enolsilan **57** und dem Oxadien **60**, wodurch der in Abb. 11 dargestellte *endo*-Übergangszustand stabilisiert wird.

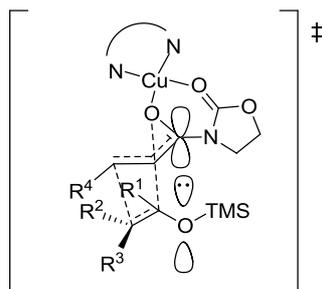
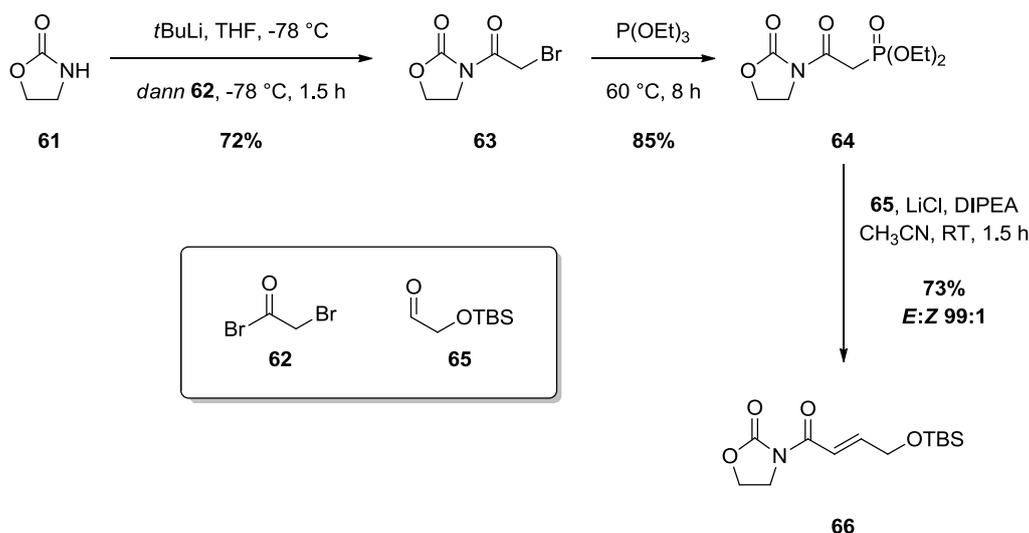


Abbildung 11: Sekundäre Orbitalwechselwirkungen stabilisieren den *endo*-Übergangszustand.<sup>[104,105]</sup>

Die hier beschriebene Methode ist ein Ausgangspunkt für erste Studien zur Synthese des Schlüsselintermediates **44**. Die Ergebnisse werden im folgenden Kapitel diskutiert.

### 3.2.3 Synthese der Startmaterialien für die Mukaiyama-Michael-Addition

Zunächst sollte, angelehnt an die Arbeiten von Dias *et al.*, das für die Mukaiyama-Michael-Addition benötigte N-Acyl-1,3-oxazolidin-2-on **66** synthetisiert werden (Schema 13).<sup>[108]</sup>

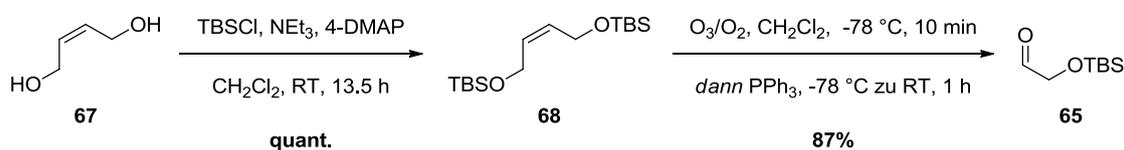


Schema 13: Synthese des N-Acyl-1,3-oxazolidin-2-ons **66** für die Mukaiyama-Michael-Addition (nach Dias *et al.*, 2005).

Dazu wurde kommerziell erhältlichliches 1,3-Oxazolidin-2-on (**61**) bei tiefer Temperatur mit *tert*-Butyllithium deprotoniert und mit 2-Bromacetyl bromid (**62**) acyliert. Eine darauf folgende lösungsmittelfreie Michaelis-Arbuzov-Reaktion<sup>[109,110]</sup> mit Triethylphosphit bei erhöhter Temperatur lieferte das Phosphonat **64** in 85% Ausbeute. Durch Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung<sup>[111–113]</sup> dieses Phosphonates unter Masamune-Roush-Bedingungen<sup>[114]</sup> konnte das

$\alpha,\beta$ -ungesättigte N-Acyl-1,3-oxazolidin-2-on **66** erhalten werden. Dessen korrespondierendes (Z)-Diastereomer war NMR-spektroskopisch nicht detektierbar.

Der Aldehyd **65** konnte durch eine von Schaus *et al.* angewandte Methode aus kommerziell erhältlichem (Z)-2-Buten-1,4-diol (**67**) erhalten werden (Schema 14).<sup>[115]</sup>



Schema 14: Synthese des 2-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyds (**65**) (nach Schaus *et al.*, 2004).

Hierbei verlief die doppelte TBS-Schutzgruppeneinführung unproblematisch. Die anschließende Ozonolyse des geschützten Diols **68** allerdings musste in ihrer Durchführung zunächst optimiert werden. Dabei konnte durch einen geeigneten apparativen Aufbau die Ausbeute von 61% mit einer Reaktionszeit von 30 Min. auf eine Ausbeute von 87% nach bereits 10-minütiger Reaktionszeit gesteigert werden. Der Aldehyd **65** muss grundsätzlich frisch synthetisiert und nach destillativer Reinigung stets direkt in der nachfolgenden HWE-Reaktion eingesetzt werden, da selbst bei -26 °C im Tiefkühlschrank innerhalb weniger Tage Polymerisation beobachtet werden konnte.

Nach der erfolgreichen Synthese des N-Acyl-oxazolidinons **66** konnte der Silyl-Enol-Ether des (*R*)-Citronellals<sup>4</sup> synthetisiert werden. Aus Arbeiten von Evans *et al.* ist bekannt, dass für eine *syn*-selektive Addition des Citronellals an das Butenolid-Äquivalent **66** der Silyl-Enol-Ether die thermodynamisch stabilere (*E*)-konfigurierte Doppelbindung aufweisen muss. Bei Silyl-Enol-Ethern muss stets ein Kompromiss zwischen Stabilität des Silyl-Enol-Ethers, um einen einfachen synthetischen Zugang zu ermöglichen, und dessen Reaktivität in der anschließenden Mukaiyama-Michael-Addition eingegangen werden. Die geringste Stabilität, und somit die höchste Reaktivität, weisen Trimethylsilyl-Enol-Ether **69** auf (Abb. 12). Je größer die Reste am Silicium gewählt werden, desto stabiler werden die Silyl-Enol-Ether und desto geringer wird ihre Reaktivität.

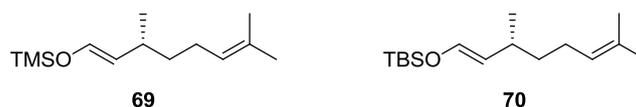
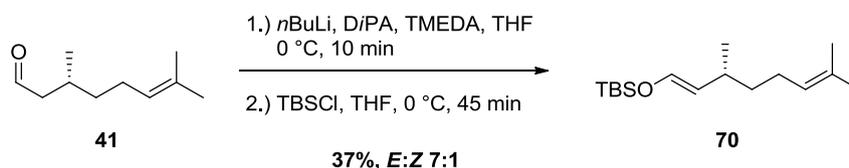


Abbildung 12: Trimethylsilyl-(TMS, **69**) und *tert*-Butyldimethylsilyl-(TBS, **70**) Enol-Ether des (*R*)-Citronellals.

<sup>4</sup> (*R*)-(+)-Citronellal wurde freundlicherweise von der Takasago International Corporation, Japan, zur Verfügung gestellt.

Aufgrund der schwachen Acidität des zur Reinigung der Silyl-Enol-Ether eingesetzten Kieselgels konnte der TMS-Enol-Ether **69** nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Auch Zusatz von 3% Triethylamin zu dem Säuleneluenten konnte dessen Zersetzung nicht verhindern. Der TBS-Enol-Ether **70** konnte jedoch in zunächst akzeptabler Ausbeute hergestellt (Schema 15) und in der anschließenden Mukaiyama-Michael-Addition eingesetzt werden.

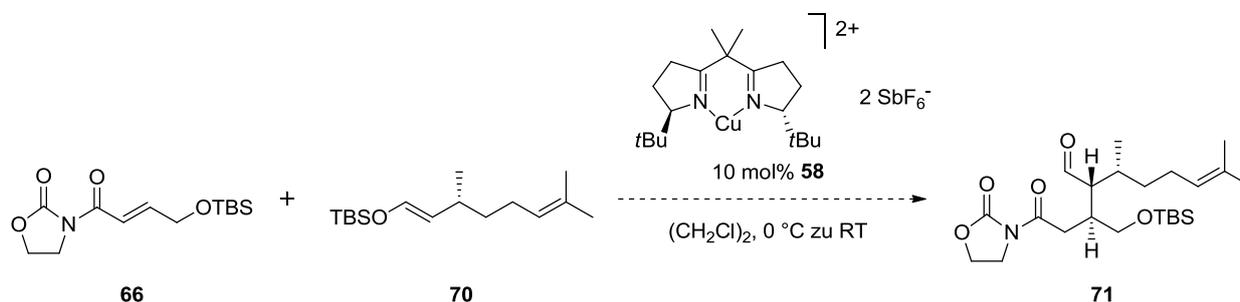


Schema 15: Synthese des TBS-Enol-Ethers **70** des (*R*)-Citronellals (**41**).

Ein Vergleich der Kopplungskonstanten der Olefinprotonen mit den von Saegusa *et al.* publizierten Daten des TMS-Enol-Ethers<sup>[116]</sup> wies auf eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung hin (TBS-Enol-Ether:  $^3J_{\text{HH}} = 12.0$  Hz, TMS-Enol-Ether:  $^3J_{\text{HH}} = 12.2$  Hz). Der (*Z*)-konfigurierte Silyl-Enol-Ether zeigte in der Literatur nur eine Kopplungskonstante der olefinischen Protonen von  $^3J_{\text{HH}} = 5.9$  Hz.

### 3.2.4 Ergebnisse der Mukaiyama-Michael-Addition

Nach erfolgreicher Synthese des Michael-Acceptors **66** und des TBS-Enol-Ethers **70** konnte die Mukaiyama-Michael-Addition nach Evans *et al.* getestet werden. Anstelle von Dichlormethan als Lösungsmittel wurde hier 1,2-Dichlorethan verwendet, um Verunreinigungen durch Ethanol zu umgehen (Stabilisator in Dichlormethan). Die Reaktion wurde bei möglichst niedrigen Temperaturen durchgeführt, um eine hohe Diastereoselektivität im Produkt **71** zu erreichen.



Schema 16: Mukaiyama-Michael-Addition des Silyl-Enol-Ethers **70** an den Michael-Acceptor **66**.

Unter den in Schema 16 dargestellten Bedingungen<sup>5</sup> konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Gründe hierfür könnten möglicherweise in der zu geringen Reaktivität des TBS-Enol-Ethers durch dessen hohe sterische Abschirmung liegen, zu der zum Einen die großen Substituenten am Silicium, zum Anderen die Verzweigung des Citronellal-Restes nahe der Enol-Ether-Doppelbindung beitragen. Durch diese Ergebnisse der Mukaiyama-Michael-Addition war die Motivation gegeben, sich intensiver mit den Möglichkeiten einer Reaktionsoptimierung auseinander zu setzen. Wünschenswert wären bei einer Optimierung der experimentell einfachere Zugang zu einem  $\alpha$ -nucleophilen Citronellal-Derivat, die Erhöhung der Nucleophilie dieses Derivates und die Steigerung der Reaktivität des Michael-Acceptors **66**. Die Ergebnisse dieser Optimierung werden im nächsten Abschnitt näher erläutert.

### 3.3 Entwicklung einer Enamin-Michael-Addition

#### 3.3.1 Theoretische Betrachtungen der Reaktivität des Michael-Additionssystems

Weil vermutet wurde, dass der im vorherigen Abschnitt beschriebene Silyl-Enol-Ether **70** keine ausreichende Reaktivität für die erfolgreiche Durchführung der Mukaiyama-Michael-Addition aufweist, wurde nach alternativen  $\alpha$ -nucleophilen Citronellal-Derivaten gesucht, die eine höhere Nucleophilie aufweisen als der Silyl-Enol-Ether. Eine naheliegende Alternative stellen die aus Aldehyden synthetisch sehr leicht zugänglichen Enamine **49** (Abb. 8, S. 16) dar. Aufgrund der geringeren Elektronegativität des Stickstoffatoms in der Enamin-Struktur gegenüber dem Sauerstoff im Enol-Ether stellt der Stickstoff sein freies Elektronenpaar sehr viel leichter zur Verfügung. Das Enamin- $\pi$ -System ist also als elektronenreicher einzustufen als das Enol-Ether- $\pi$ -System. Damit ist das Enamin das Derivat mit der höheren Nucleophilie. Diese Aussagen können unter anderem durch Quantifizierung der Nucleophilie durch die Arbeiten von Mayr *et al.* gestützt werden.<sup>[117,118]</sup> Der Nucleophilie-Parameter  $N$ , 1994 von Mayr und Patz als Maß für die Nucleophilie einer spezifischen Verbindung eingeführt,<sup>[119]</sup> liegt für Enamine hier um ein Vielfaches höher als der  $N$ -Parameter des entsprechenden Silyl-Enol-Ethers. Durch den Austausch des Silyl-Enol-Ethers durch ein geeignetes Enamin sollte es also möglich sein, die Reaktivität des Michael-Donors noch zu erhöhen. Als Substituenten am Enamin-Stickstoff sind cyclische Alkylreste sehr gut geeignet. Diese vom Piperidin oder Pyrrolidin abgeleiteten Enamine weisen die höchste Nucleophilie aller von Mayr betrachteten Enamine auf.<sup>[117]</sup> Zusätzlich dazu sind Enamine

<sup>5</sup> Der [Cu(BOX)](SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-Komplex wurde freundlicherweise von der Arbeitsgruppe um Prof. Martin Hiersemann zur Verfügung gestellt. Die Tatsache, dass mit dem (*S,S*)-BOX-Liganden das unerwünschte Diastereomer erhalten würde, war an dieser Stelle für die ersten Tests noch ohne Belang.

aus cyclischen Aminen besonders leicht herstellbar und gut handhabbar, weshalb für das verbesserte Michael-Additionssystem das in Abb. 13 dargestellte Enamin **74** verwendet werden soll.

Auch die Reaktivität des Michael-Acceptors sollte erhöht werden, um eine höhere Reaktivität des Gesamtsystems der Michael-Addition zu erreichen. Dazu sollte Kupfer(II) als vergleichsweise schwache Lewis-Säure gegen ein stärker Lewis-saures Metall-Kation ausgetauscht werden. Weitere Kriterien zur Beurteilung der Eignung einer Lewis-Säure schließen die leichte und günstige Verfügbarkeit und ihre möglichst geringe Toxizität ein. Wird eine Einteilung Lewis-saurer Kationen zu Grunde gelegt,<sup>[120]</sup> so kommt eine Vielzahl von Metallen in Frage. Die Entscheidung für ein spezifisches Metall fiel zunächst auf Titan, welches alle oben genannten Kriterien erfüllt. Darüber hinaus kann das Titan(IV)-Kation je nach Wahl der Gegenionen in seiner Lewis-Acidität sehr leicht moduliert werden.<sup>[121]</sup> So ließen sich verschiedene kommerziell erhältliche  $\text{Cl}_x\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_{4-x}$ -Verbindungen als Lewis-Säuren testen, wobei zunächst mit dem Chlortitan(IV)-tri-*iso*-propanolat (**73**) begonnen werden sollte (Abb. 13).

Mit der Option einer Feineinstellung der Lewis-Acidität des Metallzentrums verliert sich jedoch gleichzeitig die Möglichkeit, Chiralität im Molekül durch die Wahl eines geeigneten chiralen Liganden am Metall zu induzieren. Daher sollte an Stelle des chiralen Liganden ein chirales 4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (**72**) verwendet werden, dass die Aufgabe, eine der beiden enantiotopen Halbräume selektiv abzuschirmen, übernehmen sollte. So konnte durch überlegte Feineinstellung der Reaktivitäten und strukturellen Eigenschaften der Reaktanden ein neues Testsystem für eine Titan-vermittelte Michael-Addition entwickelt werden, welches im Folgenden zeigen sollte, ob es die gestellten Anforderungen erfüllen kann. Die Synthese der modifizierten Startmaterialien wird im nächsten Abschnitt diskutiert.

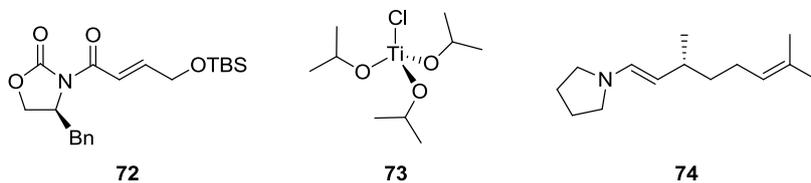
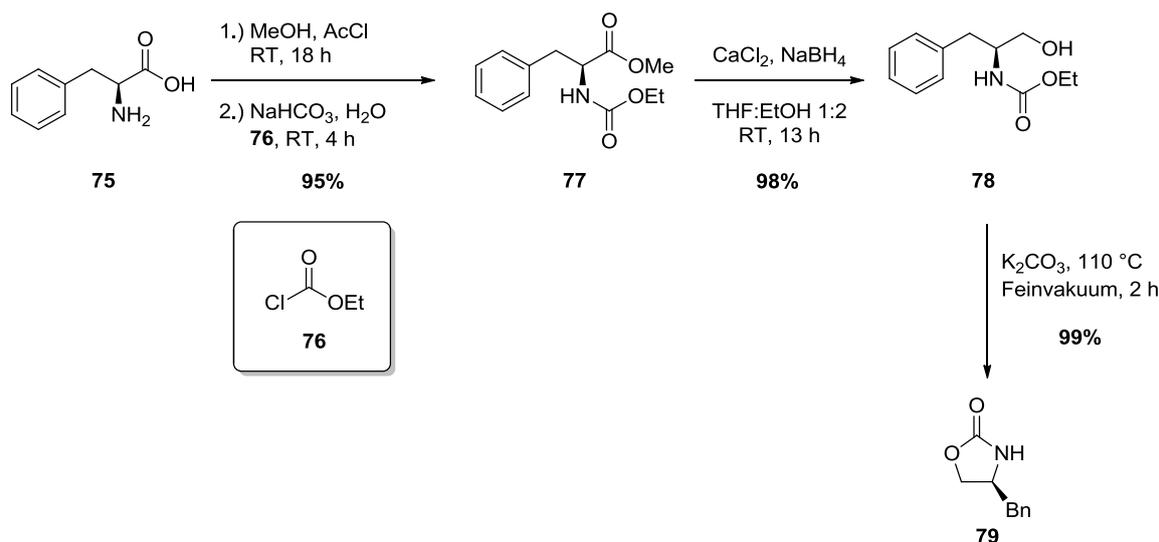


Abbildung 13: Die drei Hauptkomponenten eines Michael-Additionssystems mit verbesserter Reaktivität.

### 3.3.2 Synthese der Startmaterialien für das optimierte Michael-Additionssystem

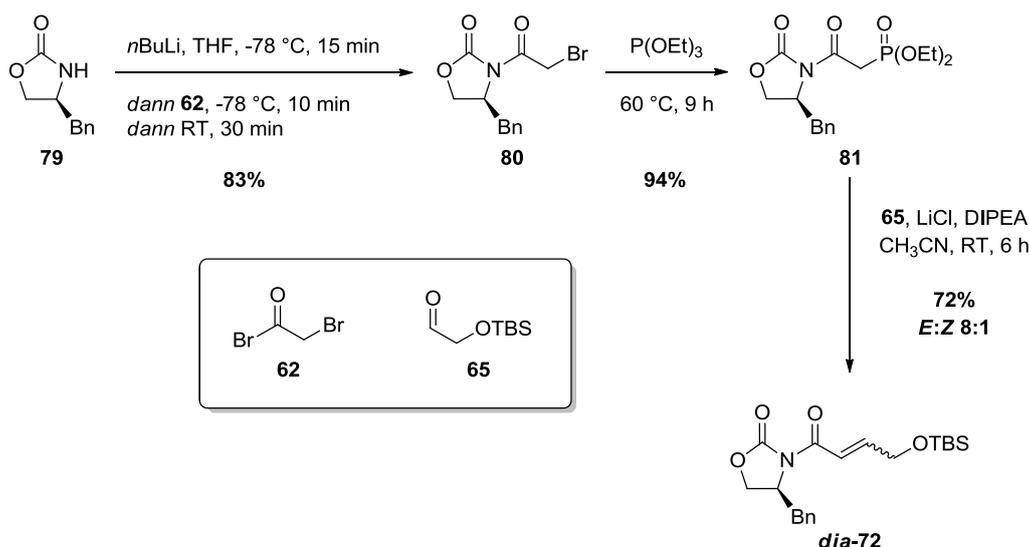
Zunächst soll die Synthese des chiralen N-Acyl-1,3-oxazolidin-2-on **72** erläutert werden. Angelehnt an die in Schema 13 (S. 20) vorgestellte Synthese des achiralen Michael-Acceptors **66** wurde die Herstellung des chiralen Materials ausgehend von (4*S*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (**79**) durchgeführt. Aufgrund des relativ hohen Preises wurde **79** ausgehend von L-Phenylalanin (**75**) nach einer Methode von Taylor *et al.* synthetisiert (Schema 17).<sup>[122]</sup>



Schema 17: Synthese des Evans-Auxiliars **79** (nach Taylor *et al.*, 1995).

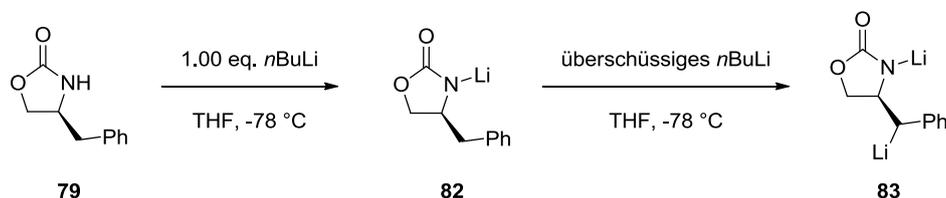
Die Entscheidung zur Herstellung von **79** fiel auf diese Methode, weil sie gegenüber anderen Methoden große Vorteile mit sich bringt. So kann auf eine Reduktion der freien Aminosäure zum Aminoalkohol verzichtet werden, wobei laut Taylor *et al.* zwei Hauptprobleme umgangen werden können. Erstens wird auf giftiges Boran (BH<sub>3</sub>) im Reduktionsschritt zum Alkohol verzichtet, zweitens wird kein freier Aminoalkohol während der Reaktionen als Zwischenprodukt erhalten. Diese weisen häufig eine sehr hohe Wasserlöslichkeit auf und sind dadurch oftmals bei wässriger Aufarbeitung der Reaktion schwierig zu isolieren.

Die Synthese des Auxiliars **79** verlief mit 92% Gesamtausbeute über vier Stufen ausgehend von Phenylalanin **75** zufriedenstellend. So konnte der chirale Baustein des Michael-Acceptors in synthetisch praktikabler Menge hergestellt werden und stand nun für die Synthese des chiralen Michael-Acceptors **72** zur Verfügung (Schema 18).



Schema 18: Synthese des chiralen Michael-Acceptors **72** (*dia* = Diastereomergemisch).

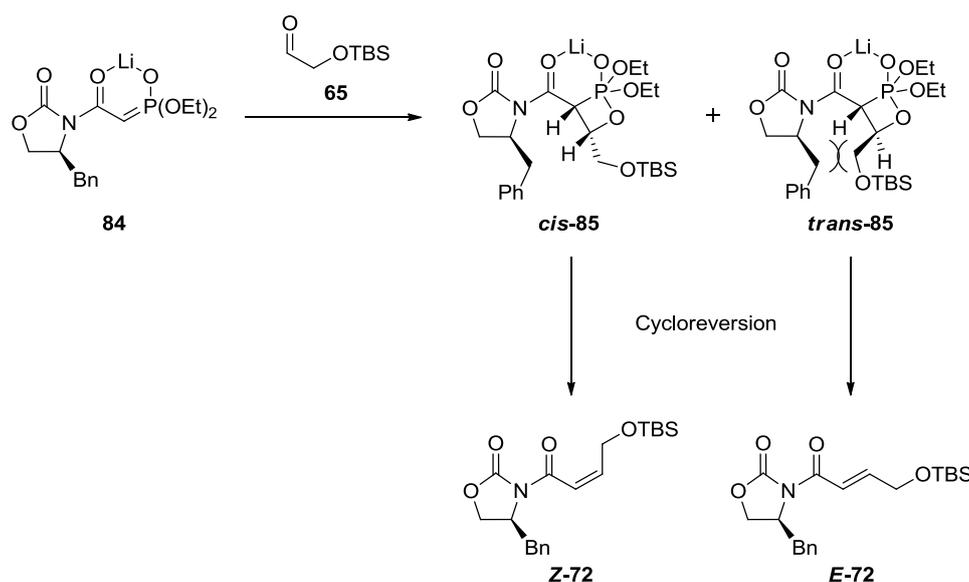
Die Synthese des chiralen Michael-Acceptors **72** warf zuvor bei der Herstellung des achiralen Materials unbekannte Probleme auf. Bei der Deprotonierung des Auxiliars **79** musste darauf geachtet werden, dass sich die Lösung gegen Ende des Zutropfens des *n*-Butyllithiums nicht gelb verfärbt. Diese Farbe ist vermutlich auf die Bildung der doppelt-lithiierten Spezies **83** (Schema 19) zurückzuführen, bei der durch einen Überschuss *n*-Butyllithium an der nächst-acideren, benzyllischen Position des Moleküls ein Proton abstrahiert worden ist. Das hat zur Folge, dass das Startmaterial durch Nebenreaktionen des Bromoacetyl bromides nicht vollständig umgesetzt und somit **79** teilweise reisoliert wird. Ein mögliches Experiment zum Beweis dieser Theorie wäre die Umsetzung des Oxazolidinons **79** mit 2 eq. *n*-Butyllithium und anschließender Aufarbeitung mit DCl oder ND<sub>4</sub>Cl. Dadurch kann über den Einbau des Deuteriums das Dianion **83** indirekt nachgewiesen werden. Ein solches Experiment wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt.



Schema 19: Potentielle Nebenreaktion bei der Deprotonierung des 4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-ons (**79**).

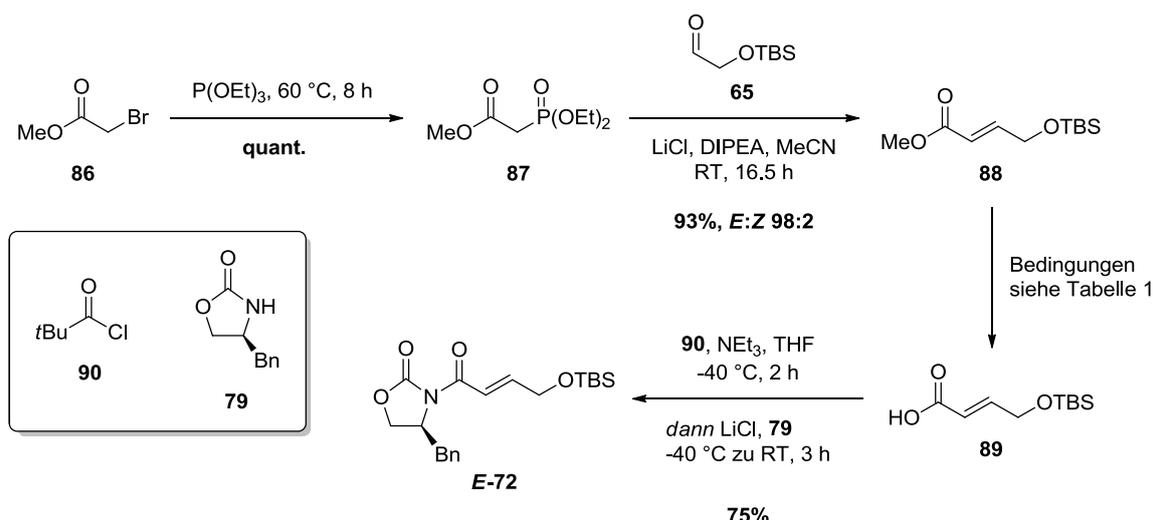
Ein weiteres gravierenderes Problem der Synthesestrategie aus Schema 18 ist die schlechte *E:Z*-Selektivität der Masamune-Roush-HWE-Reaktion. Wo zuvor bei der Reaktion des achiralen Phosphonates **64** das (*Z*)-Diastereomer NMR-spektroskopisch nicht detektiert werden konnte, liegt

nun im chiralen Material ein säulenchromatographisch nicht-trennbares *E:Z*-Gemisch von 8:1 vor. Dieses Ergebnis ist durch die Abschirmung des *Si*-Halbraumes des deprotonierten Phosphonates **84** durch die sterisch anspruchsvolle Benzylgruppe zu erklären (Schema 20). Dadurch bedingt erfolgt der Angriff des Aldehyds über die *Re*-Seite des Phosphonates. Durch sterische Wechselwirkung des Benzylrestes mit der  $-\text{CH}_2\text{OTBS}$ -Gruppe des Aldehyds **65** wird die Bildung des *trans*-Oxaphosphetans *trans*-**85** destabilisiert und es kommt zur Bildung des *cis*-Oxaphosphetans *cis*-**85** in größerem Anteil. Beide Intermediate zerfallen im Laufe der Reaktion unter Cycloreversion, wobei *cis*-**85** zum (*Z*)-konfigurierten Produkt **Z-72** führt.



Schema 20: Erklärung der geringen *E:Z*-Selektivität der HWE-Reaktion des chiralen Phosphonates **81**.

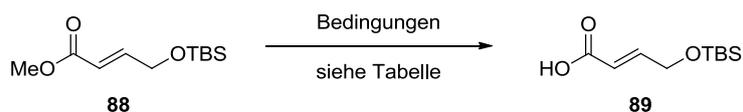
Ein *E:Z*-Gemisch des Michael-Acceptors ist für die nachfolgende Michael-Addition ungeeignet, da es die Diastereoselektivität dieser Reaktion erheblich beeinflusst. Eine alternative Synthesestrategie zur Herstellung des Michael-Acceptors **E-72** ist in Schema 21 dargestellt.



**Schema 21: Alternative Synthese des (*E*)-konfigurierten Michael-Acceptors *E-72*.**

Diese Synthesestrategie beginnt mit der Darstellung des Phosphonates **87** durch die bereits oben beschriebenen Michaelis-Arbuzov-Bedingungen.<sup>[123]</sup> Die Anwendung der Masamune-Roush-Variante der HWE-Reaktion erwies sich hier als äußerst praktikabel, wobei das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute mit sehr gutem *E:Z*-Verhältnis isoliert werden konnte. Zudem konnten die beiden gebildeten Diastereomere säulenchromatographisch getrennt werden, was zu einem rein (*E*)-konfigurierten Carbonsäureester **88** führte. Als problematisch stellte sich allerdings die anschließende Esterspaltung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen heraus. Die Tabelle 1 gibt dazu einen kurzen Überblick. Hier konnten trotz literaturbekannter Vorschrift<sup>[124]</sup> nur 47% der Carbonsäure **89** isoliert werden.

Tabelle 1: Ergebnisse der Esterspaltungen.



Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	T	t	[%] <sup>a</sup>
1	NaOH (0.5 M)	MeOH	RT	5.5 h <sup>b</sup>	41 <sup>c</sup>
2	NaOH (1.0 M)	THF	RT	24 h	0 <sup>d</sup>
3	LiOH · H <sub>2</sub> O	MeOH	RT	24 h <sup>b</sup>	0 <sup>e</sup>
4	LiOH · H <sub>2</sub> O	THF: H <sub>2</sub> O 1:1	RT	24 h	0 <sup>d</sup>
5	TMSI	CDCl <sub>3</sub>	50 °C	6 h	0 <sup>b,f</sup>
6	NaOH (3.75 M)	H <sub>2</sub> O:DMF 2:1	RT	4 h	62 <sup>c,e</sup>
7	LiOH (0.2 M)	THF	RT	6 h	49 <sup>g</sup>
8	LiOH (0.4 M)	THF	RT	5.5 h	75 <sup>c</sup>
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF: H <sub>2</sub> O 1:1	RT	24 h	0 <sup>d</sup>
10	KOSiMe <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	0 °C	4 h	20
11	KOSiMe <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	0 °C zu RT	2 h	44
12	KOSiMe <sub>3</sub>	THF	0 °C	20 min	0 <sup>f</sup>
13	AlCl <sub>3</sub> /DMA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	30 h	0 <sup>f</sup>
14	LiCl	Pyridin	RT	15.5 h	0 <sup>d</sup>
15	LiCl	Pyridin	125 °C	48 h	0 <sup>d</sup>
16	Ba(OH) <sub>2</sub> · 8 H <sub>2</sub> O	THF	80 °C	3 h	48

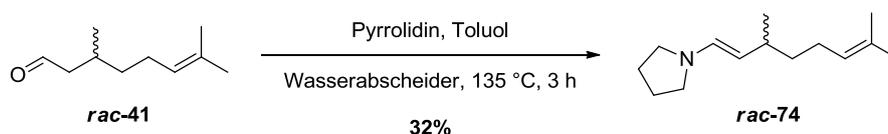
<sup>a</sup> isolierte Ausbeute, <sup>b</sup> noch Startmaterial vorhanden, <sup>c</sup> Rohausbeute, <sup>d</sup> kein Umsatz, <sup>e</sup> hauptsächlich TBS-Entschützung, <sup>f</sup> Zersetzung, <sup>g</sup> aus Roh-NMR-Spektrum kalkuliert.

Als die schonendste Esterspaltungsmethode stellte sich die Behandlung der Verbindung **88** mit Bariumhydroxid-Octahydrat unter Rückfluss heraus (Eintrag 16, Tabelle 1), obwohl auch hier nur 47% Ausbeute erhalten werden konnten. Trotz der präparativ nicht sinnvollen Ausbeute wurde an dieser Stelle auf eine Optimierung der Reaktionsbedingungen verzichtet, da im Falle eines Scheiterns der Michael-Addition diese Optimierung hinfällig wäre. Somit sollte zunächst die optimierte Michael-Addition untersucht werden.

Die Kupplung der Carbonsäure **89** mit dem chiralen Auxiliar **79** unter Bedingungen von Keay *et al.* führten zu einem diastereomerenreinen Michael-Acceptor **E-72** (Schema 21, S. 28).<sup>[124]</sup>

### 3.3.3 Synthese des Enamins ausgehend von Citronellal

Als nächstes sollte die Darstellung des Pyrrolidin-Enamins **74** (Abb. 13, S. 24) aus (*R*)-Citronellal (**41**) erfolgen. Die Generierung von Enaminen aus Aldehyden und Aminen bedarf einer Entfernung des entstehenden Reaktionswassers, um das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite des Produktes zu verschieben. Als Standardmethode hat sich hierbei die Entfernung des Wassers mit Hilfe eines Wasserabscheiders bewährt. Bei dem Versuch, das Enamin **74** in siedendem Toluol am Wasserabscheider darzustellen, konnten tatsächlich 32% des gewünschten Enamins durch Destillation des rohen Produktgemisches erhalten werden (Schema 22). Hier wurden wiederum aus Kostengründen zunächst alle Versuche mit racemischem Citronellal durchgeführt. Die braune Farbe der nach Entfernen des Toluols im Vakuum erhaltenen Rohmischung deutet auf Zersetzung der Komponenten während des Reaktionsvorganges und der anschließenden Destillation hin.

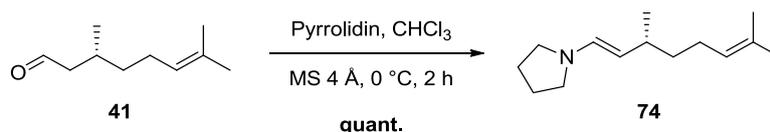


Schema 22: Darstellungsversuch des Enamins **74** am Wasserabscheider.

Die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung des Enamins **74** konnte durch Vergleich der skalaren Kopplungskonstante der beiden Olefinprotonen mit Literaturwerten eindeutig nachgewiesen werden.<sup>[125]</sup>

Wegen des hohen Zersetzungsgrades unter Rückflussbedingungen musste eine Methode gefunden werden, die es erlaubt, das Enamin bei niedriger Temperatur herzustellen und es dabei nach Entfernen der flüchtigen Komponenten im Vakuum in so hoher Reinheit zu erhalten, dass es

anschließend ohne weitere Reinigung direkt weiter eingesetzt werden konnte. Eine Lösung dieses Problems konnte in Arbeiten von Bélanger *et al.* gefunden werden, welche zur Entfernung des Reaktionswassers aus dem Gleichgewicht Molekularsiebe mit einer Porenweite von 4 Å verwendeten.<sup>[126]</sup> Diese Methode ermöglichte es, innerhalb sehr kurzer Reaktionszeiten unter milden Bedingungen das gewünschte Enamin in quantitativer Ausbeute herzustellen (Schema 23). Das korrespondierende Roh-NMR-Spektrum des Enamins, dessen wichtigste Signale und Kopplungskonstanten sind in Abb. 14 hervorgehoben.



Schema 23: Erfolgreiche Synthese des Enamins 74 unter milden Bedingungen (nach Bélanger *et al.*, 2006).<sup>[126]</sup>

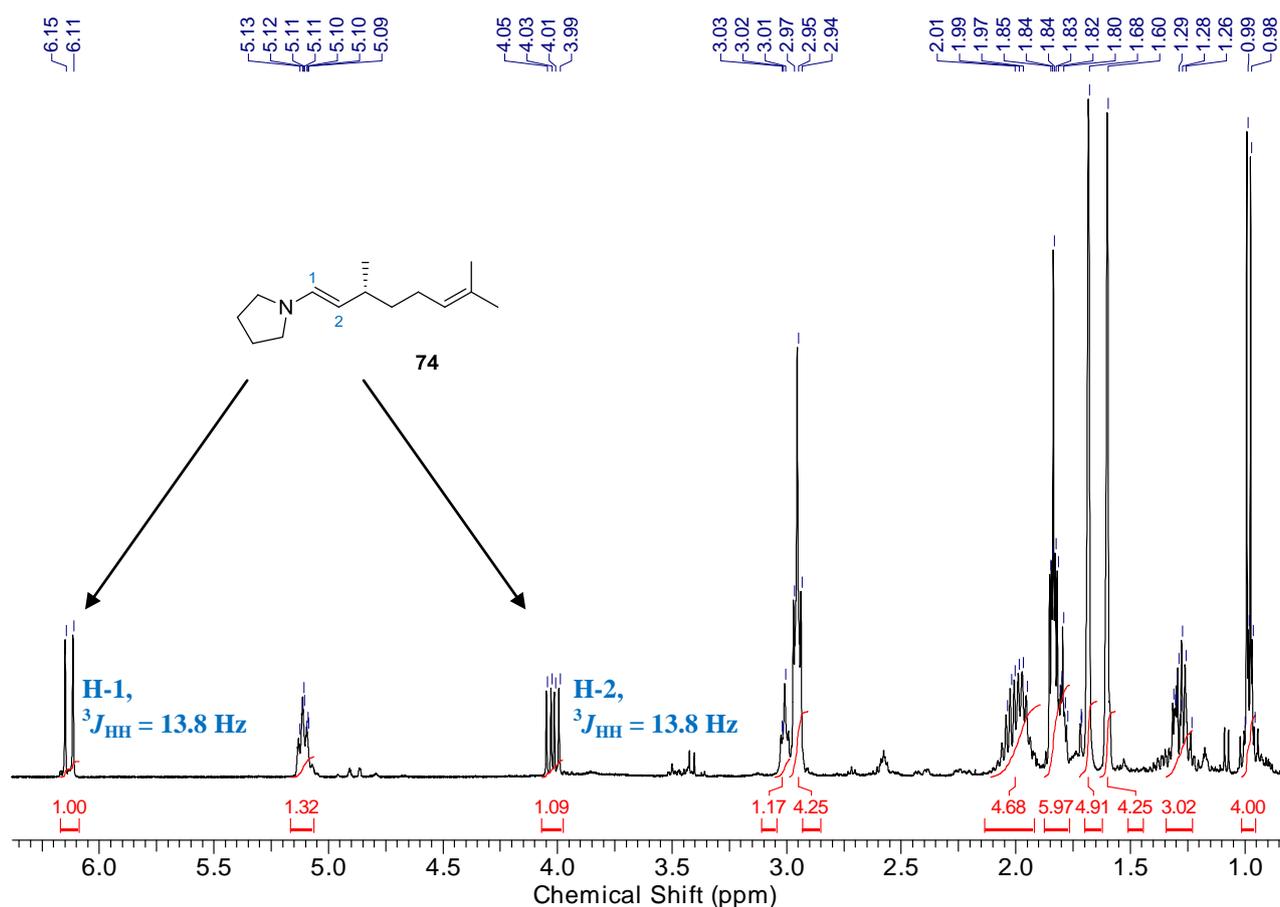


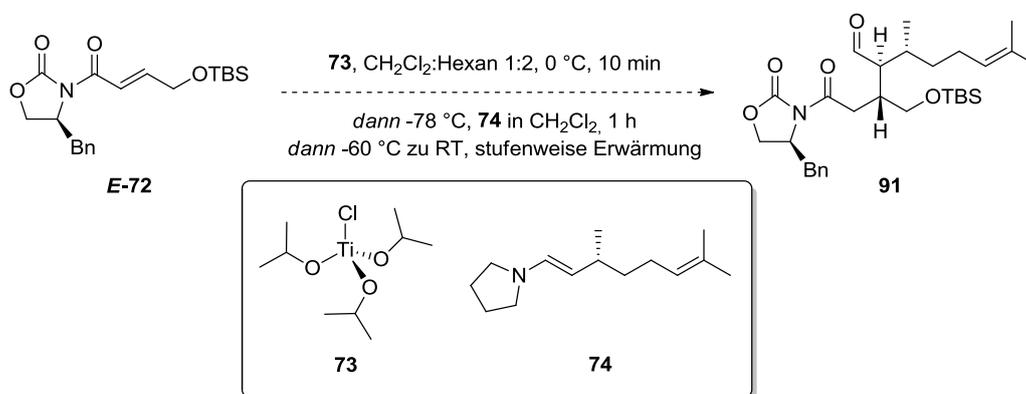
Abbildung 14: Roh-NMR-Spektrum des Enamins 74 mit den wichtigsten Kenngrößen der olefinischen Protonen.

Durch die guten Ergebnisse, die in Chloroform erzielt werden konnten, wurde ein Wechsel des Lösungsmittels von Chloroform zu Dichlormethan in Betracht gezogen, da die Michael-Addition

ebenfalls in Dichlormethan durchgeführt werden sollte und so ein Verlust des Enamins beim Entfernen von Lösungsmittelresten im Vakuum vermieden werden sollte. In Dichlormethan verlief die Synthese des Enamins **74** mit gleichbleibender Ausbeute und sogar höherer Reinheit als in Chloroform und es konnte direkt ohne weitere Reinigung für die Michael-Addition verwendet werden.

### 3.3.4 Erste Tests und Optimierung der Enamin-Michael-Addition

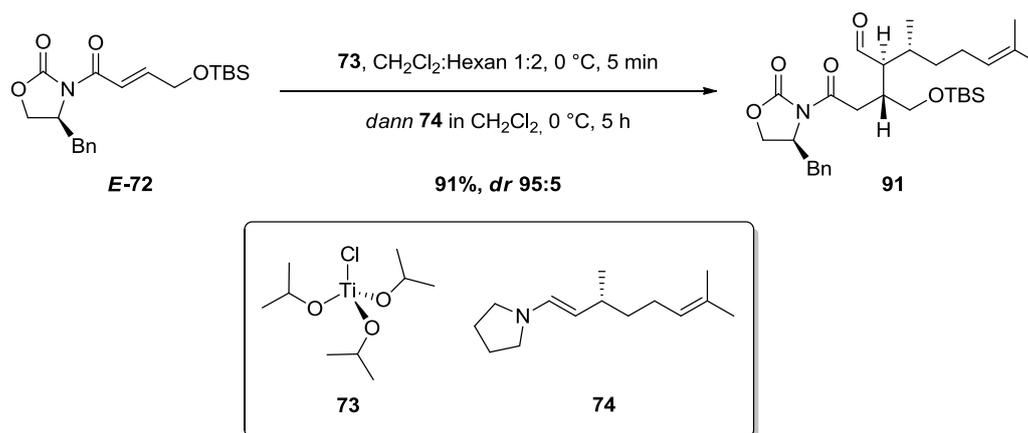
Zunächst sollte mit den diastereomerenreinen Startmaterialien **E-72** und **74** (Schema 24) eine erste Michael-Addition in Anlehnung an die Arbeiten von Evans *et al.* bei niedriger Temperatur in Dichlormethan durchgeführt werden.



Schema 24: Erste Versuche der optimierten Michael-Addition.

Zur Komplexierung des Michael-Acceptors **E-72** durch die Lewis-Säure **73** wurde eine kommerziell erhältliche Lösung der Lewis-Säure in Hexan zu einer Dichlormethan-Lösung des Michael-Acceptors bei 0 °C getropft und 10 Min. bei dieser Temperatur gerührt, um den Komponenten genug Zeit für die Komplexbildung zu lassen. Daraufhin wurde auf -78 °C gekühlt, wobei bereits eine Trübung der Lösung festzustellen war. Trotzdem wurde eine Lösung des Enamins **74** in Dichlormethan zugetropft und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Wegen des nur sehr geringen Umsatzes der Reaktion wurde die Lösung in Schritten von 20 °C nach jeweils 1 h Reaktionszeit bis zu Raumtemperatur erwärmt. Trotz des mehr als 60-stündigen anschließenden Rührens bei Raumtemperatur konnte keinerlei Reaktionsfortschritt beobachtet werden. Es scheint, als ob bei zu niedrigen Temperaturen die Reaktion inhibiert wird, so dass selbst nach Erhöhung der Temperatur keine Reaktion mehr stattfindet.

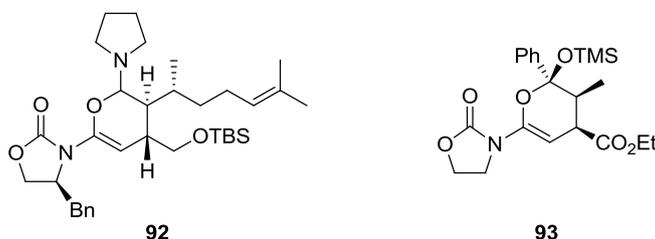
Nach einer ebenfalls erfolglosen Reaktionsführung bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Reaktion von Beginn an bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt (Schema 25). Die frische Herstellung des Enamins **74** kurz vor Einsatz in der Michael-Addition ist hier von großer Bedeutung, da sich das Enamin bei Lagerung zu zersetzen scheint. Lediglich eine kurze Filtration der Reaktionsmischung über ein Celite<sup>®</sup>-Bett zur Entfernung des feinpulvrigen Molekularsiebes und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bei erhöhter Temperatur ( $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ist notwendig, um das Enamin für den direkten Einsatz in der Michael-Addition in ausreichend hoher Reinheit zu erhalten.



**Schema 25: Erfolgreiche Michael-Addition unter optimierten Reaktionsbedingungen.**

Nach Kühlen einer Lösung des Michael-Acceptors **E-72** (1.00 eq.) in trockenem Dichlormethan und Zutropfen der Lewis-Säure **73** in Hexan (1.00 eq.) wurde das System 5 Min. bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  äquilibriert. Anschließend wurde das frisch-hergestellte Enamin in leicht überstöchiometrischer Menge (1.50 eq.) in trockenem Dichlormethan langsam bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Die Farbe der homogenen Lösung ändert sich dabei von einem schwachen Gelb zu gold-gelb, die dann während der gesamten Reaktionszeit bestehen blieb. Nach Ende der Reaktion müssen die Titan-Verbindungen durch Behandlung der Reaktionsmischung mit gesättigter Kalium-Natrium-Tartrat Lösung entfernt werden, da diese als Phasenvermittler zwischen einer zur Aufarbeitung verwendeten wässrigen Phase und der Dichlormethan/Hexan-Phase dienen und so eine untrennbare Emulsion hervorrufen. Diese kann durch Einsatz der Rochelle-Salz Lösung gebrochen werden. Die in Schema 25 angegebene Ausbeute bezieht sich auf einen Reaktionsmaßstab in der Größe von 2.5 mmol. Die Reaktion konnte allerdings auch auf einen 9 mmol-Maßstab mit lediglich geringen Ausbeuteverlusten, aber keinerlei Änderung des Diastereomerenverhältnisses übertragen werden. Dieses konnte leicht NMR-spektroskopisch ermittelt werden. Die Menge des eingesetzten Enamins konnte in größeren Maßstäben auf 1.30 eq. gesenkt werden, da enantiomerenreines Enamin aufgrund des hohen Preises des (*R*)-Citronellals eine relativ kostenintensive Komponente der Reaktion darstellt.

Bei Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung des Produktes an Kieselgel wurde festgestellt, dass es bei dem vermeintlichen Produkt zu Zersetzungsreaktionen kam. Das isolierte Produkt nach Aufarbeitung stimmte offensichtlich nicht mit dem Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung überein. Da das gewünschte Produkt **91** NMR-spektroskopisch einwandfrei bestimmt werden konnte, musste zuvor eine andere Verbindung als **91** vorgelegen haben, welche durch schwach-saure Bedingungen zersetzt werden konnte. Theoretische Überlegungen in Abgleich mit den von Evans *et al.* beschriebenen Beobachtungen der Katalysatorinhibierung<sup>[105]</sup> (vgl. Kapitel 3.4, S. 35) legten nahe, dass als tatsächliches Produkt der Reaktion das N,O-Acetal **92** erhalten worden war (Abb. 15). Evans *et al.* beschrieben ein auf ähnliche Weise gebildetes Zwischenprodukt **93** der Reaktion, welches den Katalysezyclus der Mukaiyama-Michael-Addition inhibierte.

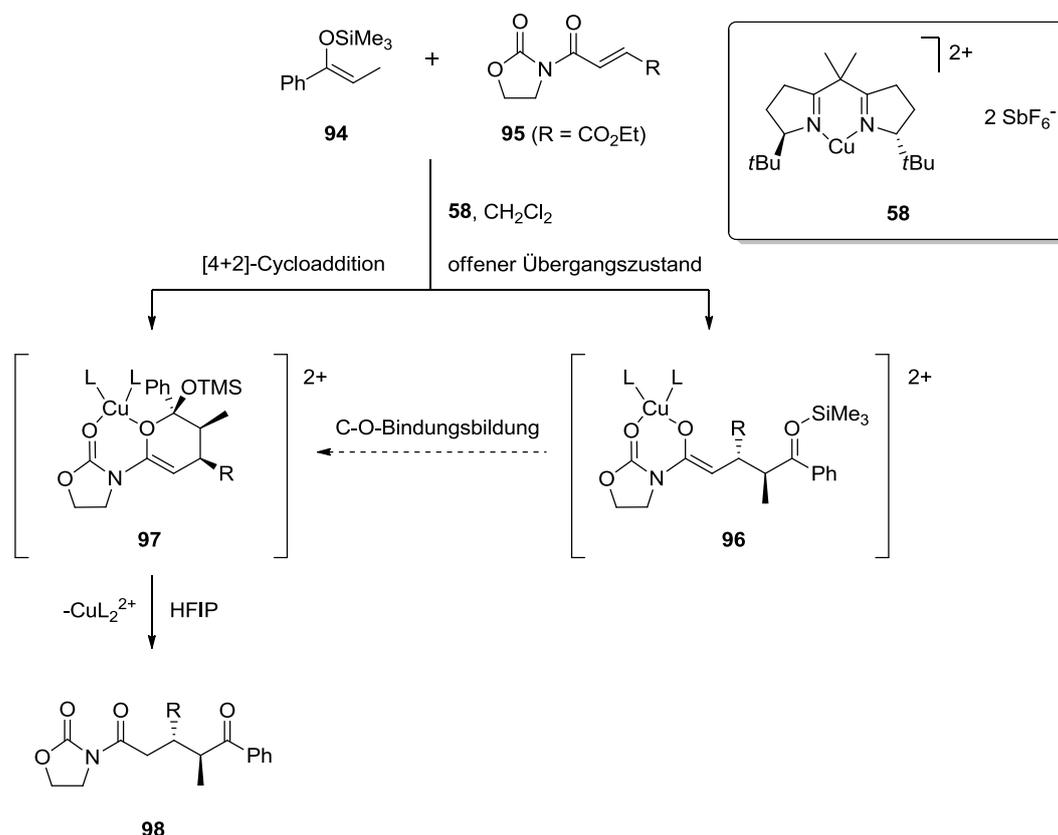


**Abbildung 15: Vermutetes Zwischenprodukt der Enamin-Michael-Addition und von Evans *et al.* nachgewiesenes Analogon.**

Tatsächlich war es möglich, charakteristische NMR-Signale eines N,O-Acetals nachzuweisen. Nach Durchführung der Reaktion in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  und NMR-spektroskopischer Messung der rohen Reaktionsmischung, konnte ein  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signal bei einer chemischen Verschiebung von 101.5 ppm identifiziert werden. Diese Verschiebung ist sehr charakteristisch für Acetal-Kohlenstoffatome.

### 3.4 Möglicher Reaktionsmechanismus der Enamin-Michael-Addition

Die Bildung der Verbindung **93** wurde von Evans durch zwei mögliche Reaktionsmechanismen beschrieben (Schema 26). Zum Einen wird der übliche Michael-Additionsmechanismus mit anschließender Cyclisierung des Zwischenproduktes **96** angenommen. Zum Anderen vermuteten Evans *et al.* eine konzertierte Bindungsbildung über einen [4+2]-Cycloadditionsmechanismus.

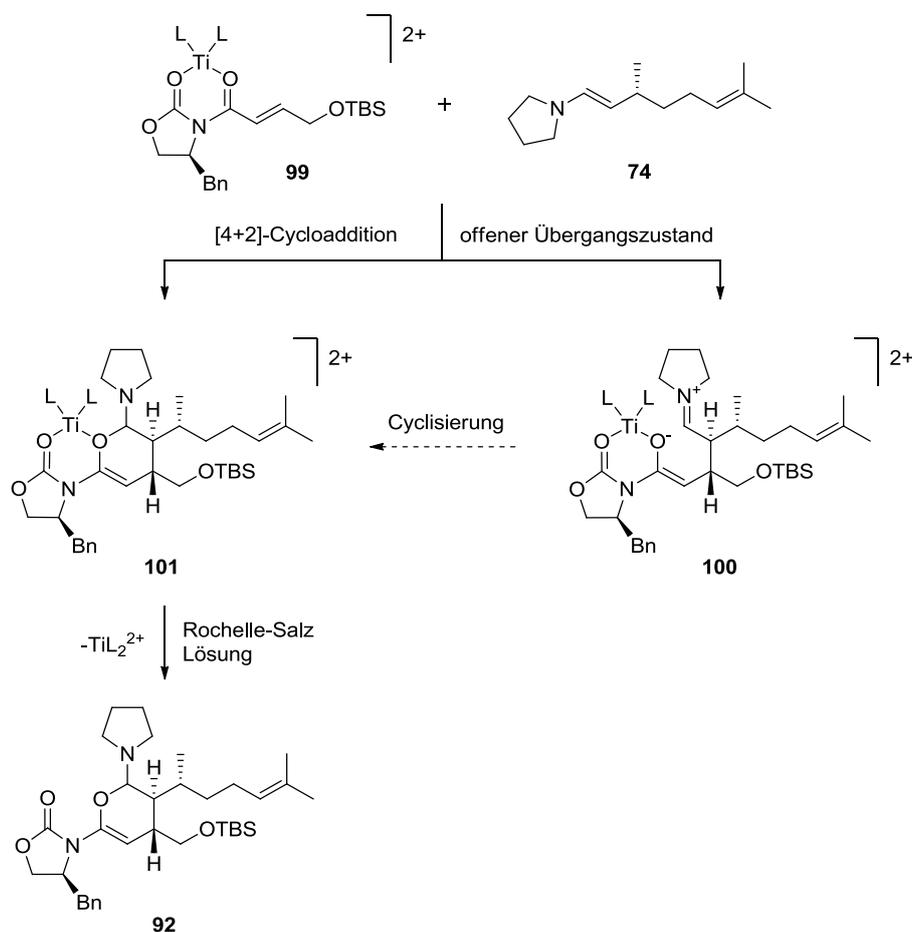


Schema 26: Von Evans vorgeschlagene Mechanismen zur Produktbildung der Mukaiyama-Michael-Addition.<sup>[105]</sup>

Beide Reaktionspfade führen letztlich zu dem gleichen Katalysator-Produkt-Komplex **97**, welcher einen so stabilen Komplex darstellt, dass der Katalysator daraus nicht ohne weiteres entlassen werden kann. Evans *et al.* verwendeten zur Freisetzung des Katalysators 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-*iso*-propanol (HFIP), welches eine schwache Brønsted-Säure darstellt und so den Katalysatorkomplex **58** durch Zersetzung des Zwischenproduktes **97** freisetzt.

Ohne nähere mechanistische Studien unternommen zu haben, können hier analoge Schlüsse zu dem Reaktionsverlauf gezogen werden. Auch das Enamin **74** könnte prinzipiell beide von Evans *et al.* genannte Reaktionspfade durchlaufen. Die [4+2]-Cycloaddition entspräche damit einer hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, da es sich bei dem Michael-Acceptor/Titan-

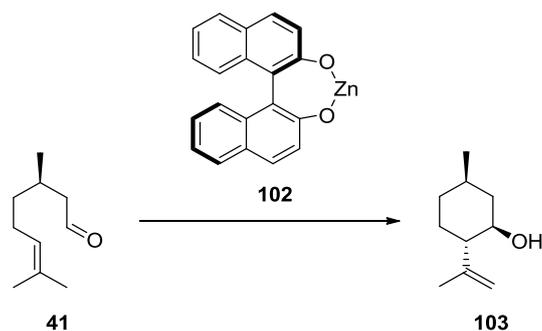
Komplex **99** um ein elektronenarmes Hetero-Dien handelt und bei dem Enamin **74** um ein elektronenreiches Dienophil (Schema 27).



Schema 27: Analog zu Evans *et al.* formulierter Reaktionsmechanismus zur Bildung des N,O-Acetals **92**.

Unter den neutralen Bedingungen der Reaktion bleibt das N,O-Acetal stabil. Erst in schwach saurem, wässrigem Milieu kann ein Zerfall herbeigeführt werden. Daher wurde der Michael-Addition eine schwach saure, wässrige Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung angeschlossen.

Theoretisch hätte auf eine ähnliche Weise, der Strategie von Evans *et al.* folgend, der Komplex **101** durch ein saures Additiv zersetzt werden können, um während der Reaktion direkt das gewünschte Produkt **91** freizusetzen. So hätte eventuell auch eine katalytische Variante dieser Enamin-Michael-Addition entwickelt werden können. Allerdings ist aus der Literatur bestens bekannt, dass Lewis-Säuren sehr leicht dazu verwendet werden können, Citronellal selektiv in einer Carbonyl-En-Reaktion zu Pulegolen zu cyclisieren (Schema 28, S. 37).<sup>[127–132]</sup> Auch eine Freisetzung des Pyrrolidins nach Hydrolyse des N,O-Acetals könnte möglicherweise katalytische Mengen der Lewis-Säure inhibieren oder zumindest deren Reaktivität beeinflussen.



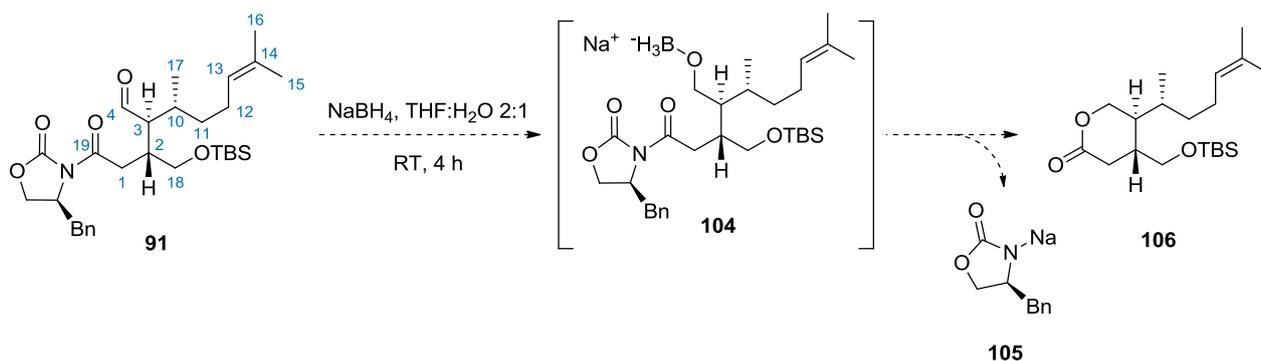
Schema 28: Cyclisierung von Citronellal (41) unter Zink-Katalyse  
zum *iso*-Pulegol (103) nach Yamamoto *et al.*<sup>[127]</sup>

Diese Nebenreaktionen sind auszuschließen, solange die Citronellal-Substruktur des Michael-Adduktes in Form des N,O-Acetals **92** geschützt bleibt. Erst nach Entfernen der Lewis-Säure aus der Reaktionsmischung wird diese Substruktur freigesetzt und somit eine mögliche Cyclisierung unterdrückt. Die starke Komplexierung des Titans verhindert den Einsatz der Lewis-Säure in katalytischen Mengen.

### 3.5 Verifizierung der Konfiguration des Michael-Adduktes **91**

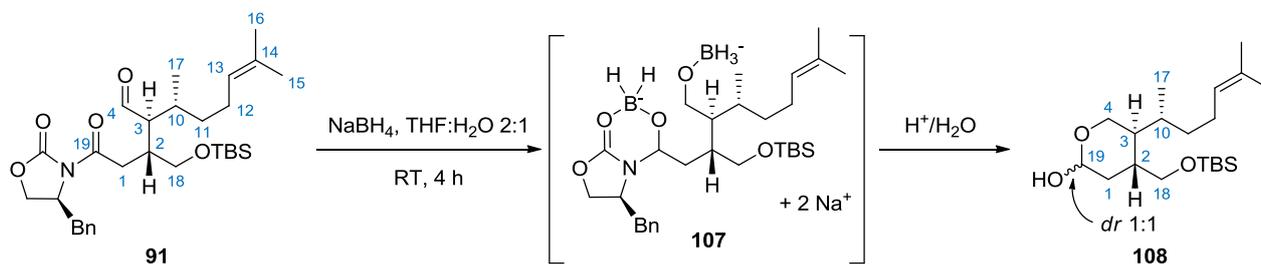
Der oben beschriebenen Theorie folgend sollte die in Schema 25 (S. 33) dargestellte absolute Konfiguration an allen Chiralitätszentren des Produktes **91** korrekt sein. Um dies sicherzustellen, sollte die Bestimmung der Konfigurationen mittels spektroskopischer Methoden erfolgen. Dazu waren zusätzliche Experimente erforderlich, da die Verbindung **91** nur als amorpher Feststoff erhalten werden konnte, welcher sich in diesem Zustand nicht kristallisieren ließ. Somit war eine Röntgenstrukturanalyse dieses Produktes nicht möglich.

Zunächst sollte eine Aussage über die relative Konfiguration der beiden neu aufgebauten Chiralitätszentren C-2 und C-3 der Verbindung **91** getroffen werden (Schema 29), wobei die Strukturnummerierung aus der Nummerierung des 4-Hydroxydictyolactons (**16**, Abb. 4, S. 5) folgt. Dazu könnte eine Reduktion des Aldehyds zum Alkoholat **104** erfolgen, welches *in situ* selbstständig zum Lacton **106** cyclisieren sollte. Durch Vergleiche der vicinalen NMR-Kopplungskonstanten der Protonen an C-2 und C-3 könnte dann eine Zuordnung möglich sein, ob es sich bei der relativen Konfiguration um eine *cis*- oder *trans*-Verknüpfung handelt.



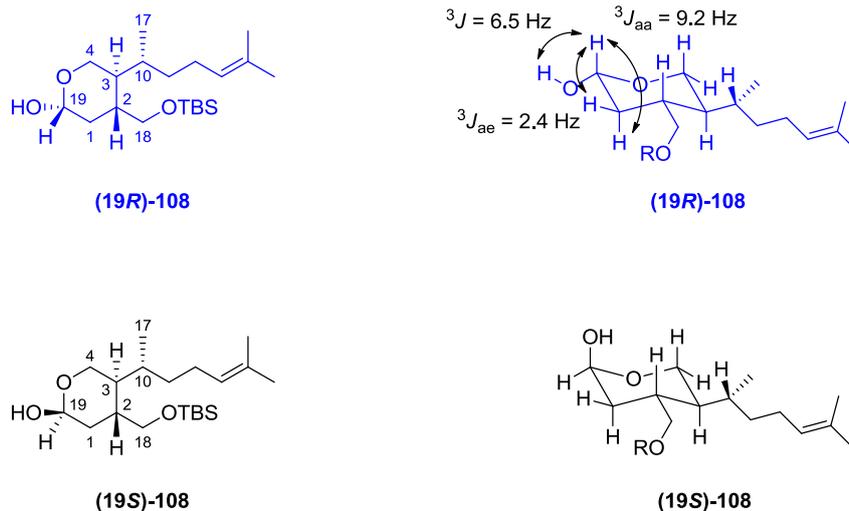
**Schema 29: Forcierte Reduktion des Michael-Additionsproduktes **91** zur Bestimmung der relativen Konfiguration an C-2 und C-3.**

Auf die in Schema 29 dargestellte Weise der Reduktion konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt **106** erhalten werden. Stattdessen wurde ein 1:1-Diastereomergemisch des Halbacetals **108** erhalten (Schema 30). Die Bildung dieses Produktes könnte durch eine partielle Reduktion des Imids an C-19 erklärt werden. Diese Reduktion führt zu einem cyclischen Boran-Komplex **107**, der erst bei wässrig-saurer Aufarbeitung das Oxazolidinon absplattet und so die Aldehyd-Funktion freisetzt, welche dann mit dem freien Alkohol an C-4 zum Halbacetal **108** cyclisiert.



**Schema 30: Tatsächlich erhaltenes Produkt **108** der Natriumborhydrid-Reduktion und dessen vermuteter Bildungsmechanismus.**

Diese unerwartete Reaktion war allerdings ebenso zielführend, wie die erwünschte Reduktion zum Lacton. Auf das Diastereomergemisch des Halbacetals **108** konnte ein zweidimensionales NOE-NMR-Experiment angewandt werden, um die relative Lage der beiden Protonen an C-2 und C-3 zu dem Proton an C-19 zu ermitteln. Nach Zuordnung der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale zu den einzelnen Protonen der Verbindungen (**19R**)-**108** und (**19S**)-**108** war es notwendig, zunächst einmal festzulegen, welches der beiden im 1:1-Gemisch vorliegenden Diastereomere welchem Signalsatz angehörte. Da davon auszugehen war, dass sich die größten Substituenten des Cyclohexan-Ringes ( $-\text{CH}_2\text{OTBS}$  und C-10 bis C-17) in der energetisch günstigsten Konformation äquatorial anordnen würden, gab es zwei mögliche Strukturen, in denen die Zuordnungen vorgenommen werden mussten (Abb. 16, der Übersichtlichkeit halber sind die beiden Diastereomere in unterschiedlichen Farben dargestellt).



**Abbildung 16: Die beiden möglichen diastereomeren Halbacetale und die aus dem NMR-Spektrum ermittelten Kopplungskonstanten.**

Bei der in blau dargestellten Verbindung handelt es sich um das (19*R*)-Diastereomer. Dessen anomeres Proton kann eindeutig dem entsprechenden Signal im  ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zugeordnet werden und bildete den Ausgangspunkt für die Zuordnung aller anderen Signale mit Hilfe von  ${}^1\text{H}$ - ${}^1\text{H}$ -COSY-Experimenten. Die Eindeutigkeit der Zuordnung resultiert hier aus der großen Kopplungskonstante von  ${}^3J_{\text{HH}} = 9.2 \text{ Hz}$ , die aus dem NMR-Spektrum zu entnehmen ist. Diese spricht hier für eine skalare axial-axial Kopplung des anomeren H-Atoms mit einem der Protonen an C-1. Eine solche Kopplung ist nur in dem (19*R*)-Diastereomer möglich. Im (19*S*)-Diastereomer kommt eine derartige skalare axial-axial-Kopplung zwischen dem anomeren und einem benachbarten Proton nicht vor. Einzig axial-äquatorial-Kopplungen könnten hier ermittelt werden, deren Kopplungskonstanten aber im Bereich von 2-5 Hz zu erwarten sein sollten. Die Größe der Kopplungskonstanten resultiert hierbei aus der Karplus-Beziehung, welche den Diederwinkel zwischen zwei vicinalen Protonen mit deren  ${}^3J$ -Kopplungskonstante verbindet.<sup>[133]</sup>

In Abb. 17 sind die aus dem zweidimensionalen NMR-Spektrum ermittelten, räumlichen Kopplungen (NOE-Kontakte) des (19*R*)-Diastereomers mit roten Pfeilen dargestellt, sowie die Raumkopplungen, die im Spektrum nicht auftraten und laut der Theorie auch nicht erwartet werden sollten. Eine ähnliche Darstellung kann für das (19*S*)-Diastereomer aus Abb. 18 entnommen werden.

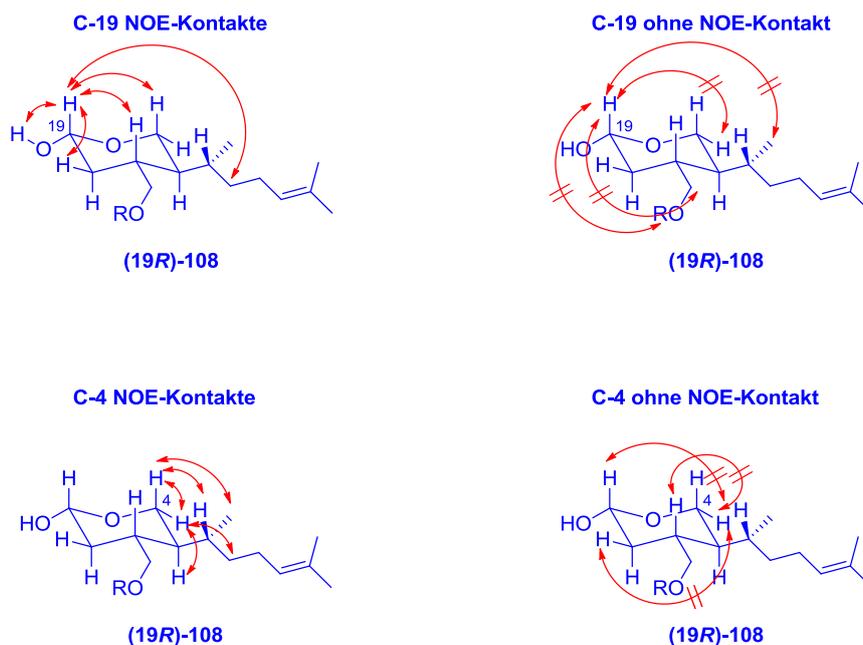


Abbildung 17: NOE-Kontakte und nicht-erkennbare Kontakte des Diastereomers (19R)-108.

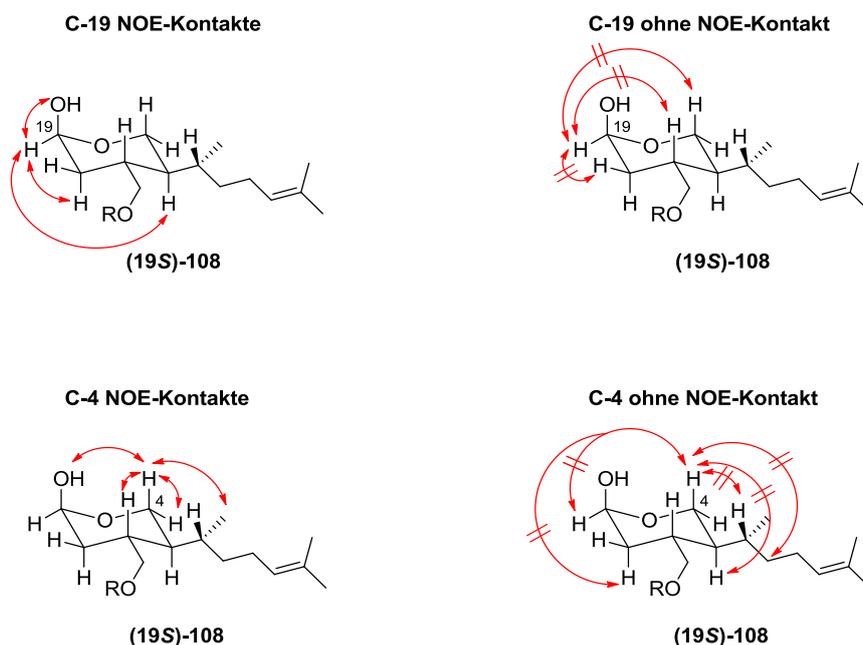
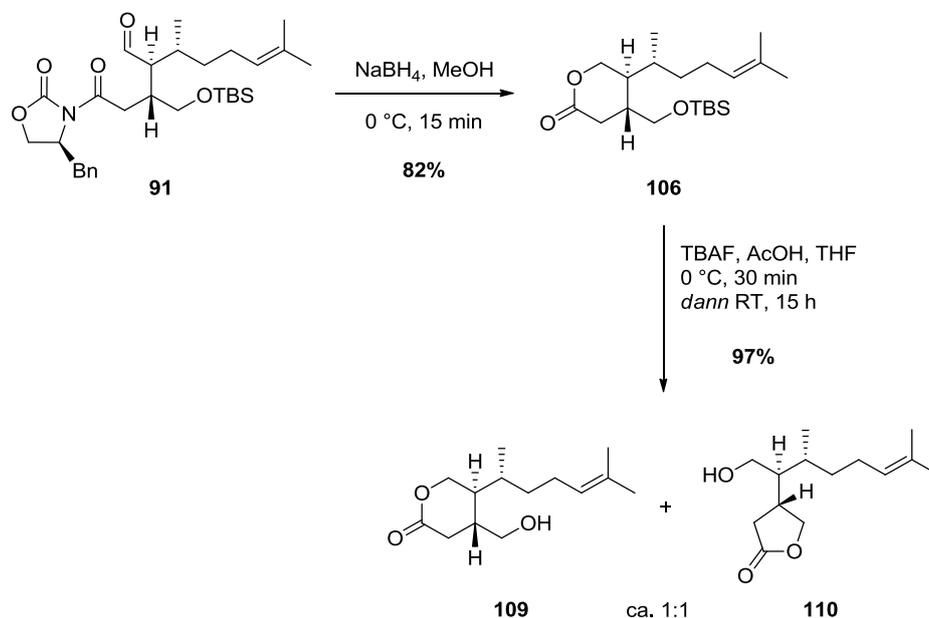


Abbildung 18: NOE-Kontakte und nicht-erkennbare Kontakte des Diastereomers (19S)-108.

Die oben dargestellten Ergebnisse der 2D-NOE-NMR-Messungen lassen den Schluss zu, dass tatsächlich die korrekte relative Konfiguration zwischen C-2 und C-3 angenommen wurde.

Eine weitere Bekräftigung dieses Ergebnisses ließ sich durch geringfügige Veränderungen der Natriumborhydrid-Reduktionsbedingungen erreichen (Schema 31). Die Reduktion des Aldehyds **91**

zum Alkohol mit *in situ*-Cyclisierung zum gewünschten Lacton **106** verlief in Methanol unter den gewählten Bedingungen unproblematisch. Eine nachfolgende Spaltung des TBS-Ethers mittels Essigsäure-gepufferter Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF)-Lösung in THF führte zu einem 1:1-Gemisch der Lactone **109** und **110**.



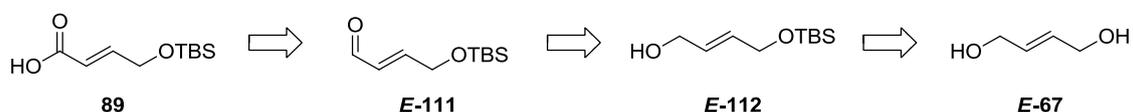
**Schema 31: Synthetischer Zugang zu den Lactonen 109 und 110.**

Das NMR-Spektrum der Mischung beider Lactone konnte mit NMR-Daten der literaturbekannten Enantiomere verglichen werden.<sup>[134]</sup> Dabei wurde eine exakte Übereinstimmung der Daten gefunden, woraus geschlossen werden kann, dass es sich bei der angenommenen absoluten Konfiguration der neu aufgebauten Chiralitätszentren tatsächlich um die korrekte Konfiguration handelt.

### 3.6 Kupfer-katalysierte Oxidation - alternative Michael-Acceptor Synthese

#### 3.6.1 Literatur-bekannte Überführung von (*Z*)-Allylalkoholen in (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde

Nachdem die Enamin-Michael-Addition erfolgreich durchgeführt werden konnte, mussten nun größere Mengen des Michael-Acceptors **E-72** hergestellt werden. Aufgrund der mäßigen Ausbeute der Ester-Hydrolyse zur Synthese der Carbonsäure **89** (vgl. Schema 21, S. 28, und Tabelle 1, S. 29) sollte deren Herstellung optimiert werden. Ein alternativer Zugang zu **89** unter Vermeidung einer Ester-Hydrolyse wäre die zweistufige Oxidation des mono-TBS-geschützten Diols **E-112** (Schema 32). Die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung in Michael-Acceptor **72** liegt bereits in kommerziell erhältlichem Diol **E-67** vor und müsste nicht, wie durch die oben beschriebene HWE-Reaktion, aufgebaut werden.

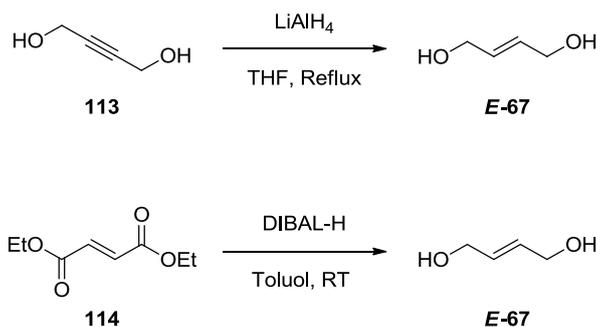


Schema 32: Alternativer Zugang zu Carbonsäure **89** für die Michael-Acceptor Synthese.

Bei einer Kostenanalyse erwies sich insbesondere der hohe Preis des kommerziell erhältlichen (*E*)-konfigurierten Diols **E-67** als problematisch.<sup>6</sup> Auch die literaturbekannten Synthesemethoden wie die Reduktion von 2-Butin-1,4-diol **113**<sup>[135]</sup> oder Fumarsäurediethylester **114**<sup>[136]</sup> sind in großem Maßstab nicht praktikabel (Schema 33). Zum Einen sollte die Brandgefahr beim Einsatz großer Mengen komplexer Aluminiumhydride nicht unterschätzt werden, andererseits stellt das Di-*iso*-butylaluminiumhydrid einen sehr hohen Kostenfaktor dar.<sup>7</sup>

<sup>6</sup> Als günstigster Anbieter für dieses Produkt konnte TCI Europe gefunden werden (Produktnummer B3384 im TCI Online Katalog). 5 g (= 56.75 mmol) des gewünschten Diols waren hier zu einem Preis von 235.00 € erhältlich. Dies entspricht einem kalkulierten Preis von 4141.17 €/mol. Daten abgerufen am 04.03.2013 um 12.30 h von <http://www.tcichemicals.com/de/eu/index.html>.

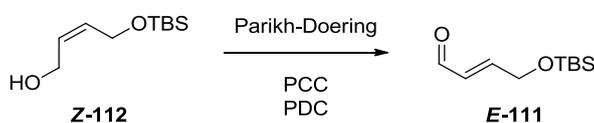
<sup>7</sup> Sigma-Aldrich bietet DIBAL-H-Lösungen in Dichlormethan für 251.00 €/mol an. Für die Reduktion von Fumarsäurediethylester zum (*E*)-2-Buten-1,4-diol sind mindestens 4.00 eq. DIBAL-H notwendig, so dass schnell ein Preis von 1000 €/mol **E-67** erreicht wird. Daten abgerufen am 04.03.2013, 13.30 h von <http://www.sigmaaldrich.com/>.



Schema 33: Gängige Methoden zur Synthese des (*E*)-2-Buten-1,4-diols *E-67*.

Auch die Isolierung des Produktes aus einer Matrix von Aluminiumhydroxiden, die bei Aufarbeitung der Aluminiumhydrid-Reaktion entstehen, ist nicht ohne Schwierigkeiten. Aus diesem und oben genannten Gründen wurde von (*E*)-2-Buten-1,4-diol (*E-67*) als Ausgangsmaterial Abstand genommen und nach anderen Darstellungsmöglichkeiten des Aldehyds *E-111* gesucht.

Im Vergleich zum Alkohol *E-67* sind die Kosten für das entsprechende (*Z*)-Diastereomer *Z-67* eher gering.<sup>8</sup> Aus diesem Grund wäre es attraktiv, vom mono-geschützten (*Z*)-Diol *Z-112* durch Oxidation und Isomerisierung der Doppelbindung zu dem (*E*)-Aldehyd *E-111* zu gelangen, welcher anschließend weiter zur Carbonsäure **89** oxidiert werden sollte. Die meisten bekannten Methoden zur selektiven Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden<sup>9</sup> finden unter Erhalt der Doppelbindungskonfiguration statt.<sup>[139–143]</sup> Lediglich drei Oxidationen verlaufen unter vollständiger *Z/E*-Isomerisierung (Schema 34).<sup>[139,144–148]</sup> Jede dieser Methoden ist jedoch im großen Maßstab mit erheblichen Gefährdungen verbunden. Während Chrom(VI)-Verbindungen wie Pyridiniumchlorochromat (PCC) und Pyridiniumdichromat (PDC) für ihre hohe Langzeit-Toxizität bekannt sind,<sup>[149]</sup> entsteht bei DMSO-basierten Oxidationsmethoden wie Parikh-Doering übelriechendes und gesundheitsschädliches Dimethylsulfid als stöchiometrisches Koppelprodukt.



Schema 34: Literatur-bekannte Oxidationen mit Isomerisierung von *Z-112* zu *E-111*.

Entsprechend der Leitlinien der „grünen Chemie“ sollten diese Methoden nach Möglichkeit durch weniger bedenkliche Methoden ersetzt werden.<sup>[66]</sup> Dieses Optimierungspotential galt es an dieser

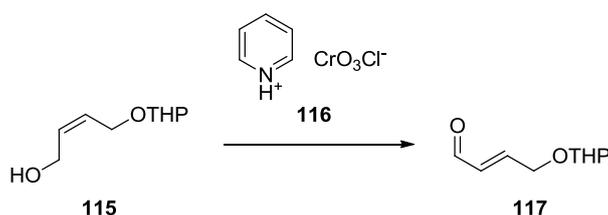
<sup>8</sup> Sigma-Aldrich bietet 500 g (= 5.67 mol) *cis*-2-Buten-1,4-diol für 32.50 € an. Dies entspricht einem kalkulierten Preis von 5.73 €/mol. Daten abgerufen am 04.03.2013, 13.50 h von <http://www.sigmaaldrich.com/>.

<sup>9</sup> Für eine allgemeine Übersicht über Oxidationsmethoden siehe auch Tojo<sup>[137]</sup> und Bäckvall.<sup>[138]</sup>

Stelle zu nutzen. Im Folgenden wird erläutert, wie die Nachteile der oben genannten Methoden unter Erhalt der Oxidations-/Isomerisierungsstrategie beseitigt werden konnten.

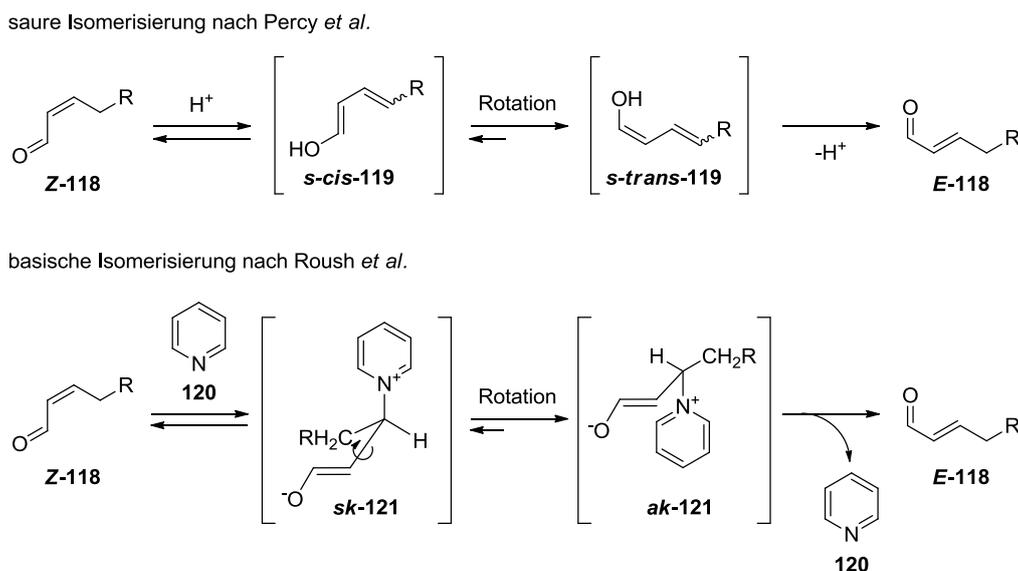
### 3.6.2 Kupfer-katalysierte aerobe Ein-Topf-Oxidation/-Isomerisierung

Die *Z/E*-Isomerisierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen ist eine lange bekannte Reaktion. Bereits bei der Einführung des Pyridiniumchlorochromates als selektives Oxidationsmittel für Alkohole stellten Corey und Suggs<sup>[150]</sup> fest, dass mono-THP-geschütztes (*Z*)-2-Buten-1,4-diol **115** bei Oxidation mit PCC zum (*E*)-Aldehyd **117** isomerisiert (Schema 35).



Schema 35: PCC-Oxidation mit *in situ*-Isomerisierung (nach Corey und Suggs, 1975).

Prinzipiell wurden für diese Isomerisierung zwei Mechanismen vorgeschlagen (Schema 36). Nach Percy *et al.* isomerisiert der Aldehyd **Z-118** unter sauren Bedingungen in einer Enal-Dienol-Tautomerie, wobei sich die Dienol-Zwischenstufe *s-cis*-**119** bildet, welche durch Rotation um die C-C- $\sigma$ -Bindung und Dienol-Enal-Tautomerie zum thermodynamisch stabileren Aldehyd **E-118** führt.<sup>[151]</sup>



Schema 36: Zwei mögliche Mechanismen der *Z/E*-Isomerisierung (*sk* = *syn-klinal*, *ak* = *anti-klinal*).

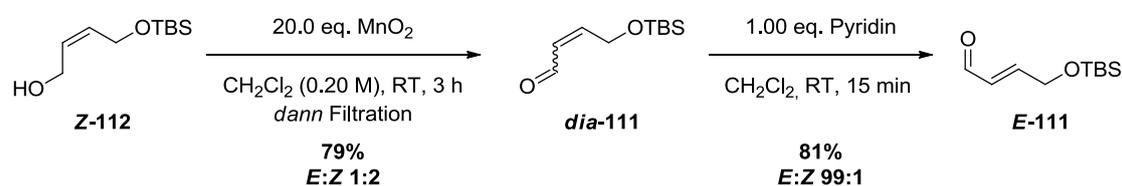
Im Basischen hingegen wird eine konjugierte Addition des Pyridins **120** an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd angenommen, die zur Bildung des Intermediates *sk-121* führt (*sk* = *syn-klinal*, Beziehung zwischen der  $\text{CH}_2\text{R}$ -Gruppe und der Doppelbindung). Nach Rotation um die C-C- $\sigma$ -Bindung, wodurch das System der 1,3-Allylspannung in der *syn-klinalen* Konformation ausweicht, und Eliminierung des Pyridins wird der Aldehyd **E-118** gebildet. Mit dem Mechanismus der reversiblen konjugierten Addition erklärte Roush bereits 1983 die Isomerisierung von (*Z*)-konfigurierten Carbonsäure-Derivaten bei der Yamaguchi-Veresterung.<sup>[152]</sup> Bei dieser Art der Acylierungsreaktion, die 4-(Dimethylamino)pyridin als Katalysator verwendet, wurde die *Z/E*-Isomerisierung häufig beobachtet.<sup>[153,154]</sup>

#### Braunstein-Oxidation mit anschließender Pyridin-vermittelter Isomerisierung

Zur Optimierung der Oxidation mit *in situ*-Isomerisierung durch PCC sollte zunächst getestet werden, ob Pyridin in Gegenwart anderer Oxidationsmittel in der Lage ist, eine vollständige *Z/E*-Isomerisierung zu bewirken. Dazu wurde als gängiges Oxidationsmittel für Allylalkohole die Mangandioxid-Oxidation verwendet.<sup>[155,156]</sup> Diese Reaktion gilt als sehr selektiv und führt sauber von Allylalkoholen zu den entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.

Nach Oxidation des Alkohols **Z-112** zum Aldehyd *dia-111* konnten das Oxidationsmittel und dessen reduktiv gebildete Koppelprodukte durch Filtration entfernt werden (Schema 37). Die NMR-spektroskopische Analyse des Zwischenproduktes *dia-111* zeigte ein *E:Z*-Gemisch des Aldehyds **111** in einem Verhältnis von 1:2.

Der Aldehyd *dia-111* wurde anschließend wieder in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 1.00 eq. Pyridin konnte der Aldehyd **E-111** in akzeptabler Ausbeute isoliert werden.



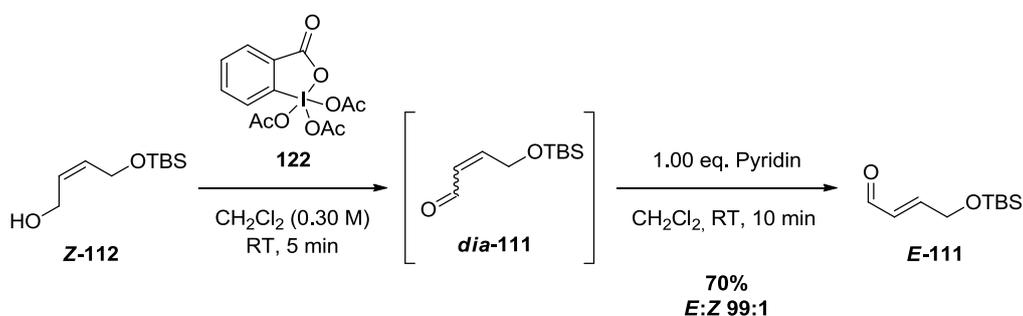
**Schema 37: Braunstein-Oxidation mit anschließender Pyridin-katalysierter Isomerisierung.**

Somit konnte sichergestellt werden, dass Pyridin tatsächlich die Isomerisierung der Doppelbindung vermittelt. Nicht zufriedenstellend waren jedoch der Einsatz überstöchiometrischer Mengen des Braunsteins, sowie die intermediäre Filtration des Reaktionsgemisches und die damit verbundenen Ausbeuteverluste. Weiterhin führten sehr starke Schwankungen in der Qualität des verwendeten

Braunsteins dazu, dass eine vollständige Oxidation innerhalb der vorgegebenen Reaktionszeit nicht immer garantiert war. Um eine gute Vermischung der Suspension gewährleisten zu können, mussten außerdem große Mengen Dichlormethan verwendet werden, was unter ökologischen Gesichtspunkten nicht vertretbar ist.

#### *Oxidation mit hypervalenten Iodverbindungen (Dess-Martin Oxidation)*

Das Dess-Martin Periodinan **122** gilt allgemein als sauberes Oxidationsmittel (Schema 38).<sup>[157]</sup> Es zeichnet sich insbesondere durch seine schnelle und selektive Oxidation von Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden aus. Zusätzlich kann die bei der Oxidation freigesetzte Essigsäure mit Natriumhydrogencarbonat abgefangen werden, so dass auch säurelabile funktionelle Gruppen den Reaktionsbedingungen standhalten.<sup>[158]</sup> Ein erster Test dieser Methode zeigte, dass nach sehr kurzer Reaktionszeit der Alkohol vollständig umgesetzt worden war, wobei sich dünnschichtchromatographisch ein Diastereomergemisch des Aldehyds *dia*-**111** feststellen ließ. Diese Isomerisierung ist vermutlich auf die sauren Bedingungen zurückzuführen, die sich mit fortschreitender Oxidation einstellen. Zugabe von 1.00 eq. Pyridin nach erfolgter Oxidation führten sehr schnell zu einer vollständigen Isomerisierung der Doppelbindung. Das Produkt *E*-**111** konnte in einer mit der Braunstein-Oxidation vergleichbaren Ausbeute isoliert werden.



**Schema 38: Dess-Martin Periodinan-Oxidation mit anschließender Pyridin-katalysierter Isomerisierung.**

Die klaren Vorteile dieser Methode liegen in der kurzen Reaktionszeit und der sequentiell durchführbaren Isomerisierung ohne intermediäre Aufarbeitung. Von Nachteil ist der notwendige, leicht überstöchiometrische Einsatz des Dess-Martin Periodinans. Aufgrund der hohen molaren Masse und des hohen Preises des DMP<sup>10</sup> ist es für Oxidationen im großen Maßstab ungeeignet.

<sup>10</sup> Acros Organics bietet 100 mL einer 0.45 molaren Lösung (= 45 mmol) des Dess-Martin Periodinans ( $M = 424 \text{ g/mol}$ ) für 243.90 € an. Dies entspricht einem kalkulierten Preis von 5420 €/mol. Daten abgerufen am 05.03.2013, 11.50 h von <http://www.acros.com/>.

### Metall-katalysierte Alkohol-Oxidation mit Sauerstoff als stöchiometrischem Oxidationsmittel

Während der Untersuchungen der zweistufigen Oxidation auf dem Weg zu Carbonsäure **89** erlangte eine von Hoover und Stahl optimierte Kupfer-katalysierte aerobe Oxidation unsere Aufmerksamkeit.<sup>[159]</sup> Das verwendete Katalysatorsystem besteht aus einem Kupfer(I)-Salz **123** als primärem Oxidationskatalysator, einem 2,2'-Bipyridin-Liganden **124**, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) **125** als Co-Oxidationskatalysator und N-Methylimidazol (NMI, **126**) als Base (Abb. 19). Als stöchiometrisches Oxidationsmittel dient der umgebende Luftsauerstoff.

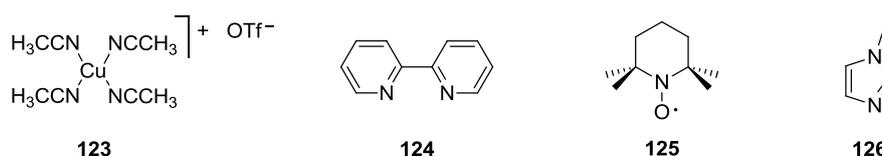


Abbildung 19: Komponenten des Oxidationskatalysatorsystems nach Hoover und Stahl (2011).

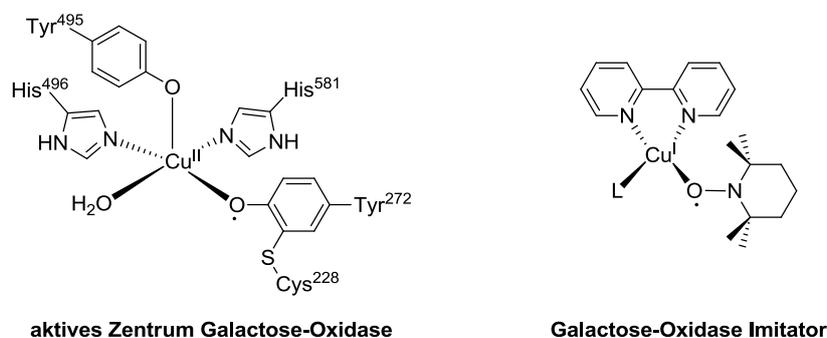
Das Stahl-System basiert auf intensiven Studien des zu Grunde liegenden Katalysatorsystems von Koskinen<sup>[160]</sup> und ähnlicher Systeme von Sheldon,<sup>[161–164]</sup> Markó,<sup>[165–169]</sup> und Semmelhack.<sup>[170–172]</sup> Es ist deshalb synthetisch äußerst reizvoll, weil es wesentliche Vorteile in sich vereint, die sich sehr gut in das Konzept der „grünen Chemie“ einfügen.<sup>[66]</sup> Im Gegensatz zu anderen Systemen lassen sich die Oxidationsreaktionen bei Raumtemperatur durchführen, wobei ubiquitär-vorhandener Luftsauerstoff das stöchiometrische Oxidationsmittel darstellt. Die Katalysatoren **123** und **125** sowie der Ligand **124** lassen sich in geringen Mengen von 5 mol% einsetzen, von der Base **126** werden 10 mol% zugesetzt.<sup>11</sup> Dieses führt einerseits zu Kosteneinsparungen, andererseits auch zur Minimierung der zu entsorgenden Abfälle. Als einziges stöchiometrisches Koppelprodukt der Reaktion wird Wasser gebildet.

Die Selektivität des Katalysatorsystems zwischen primären und sekundären Alkoholen ist äußerst hoch einzustufen, wobei allylische und benzyliche Alkohole zusätzlich eine schnellere Oxidation zeigen als aliphatische. Ein weites Spektrum funktioneller Gruppen wird toleriert, auch solche, die normalerweise durch starke Komplexbildung mit Übergangsmetall-Ionen zu Problemen führen (z.B. Schwefel- und Stickstoff-Verbindungen). Durch die Verwendung von Acetonitril kann auf chlorierte Lösungsmittel verzichtet werden, was einen zusätzlichen ökologischen Vorteil bietet.

Dieses und die zuvor entwickelten, modernen Katalysatorsysteme bestehen aus Komponenten-Kombinationen, die das aktive Zentrum der natürlich-vorkommenden Galactose-Oxidase

<sup>11</sup> Die optimierten Verhältnisse von Kupfer-Salz zu Ligand, TEMPO und Base konnten in Studien von Kumpulainen und Koskinen 2009 ermittelt werden.<sup>[160]</sup>

imitieren.<sup>[173]</sup> Dabei handelt es sich um ein einkerniges, Kupfer-enthaltendes Metalloenzym, welches die selektive Oxidation primärer Alkohole zu Aldehyden katalysiert (Abb. 20).<sup>[174,175]</sup> Das Kupferatom wird im aktiven Zentrum des Enzyms von einem Cystein-verbrückten Tyrosin-Radikal, zwei Histidin-Resten und einem Wassermolekül quadratisch-planar koordiniert. Ein weiterer Tyrosin-Rest koordiniert das Kupfer zusätzlich in pyramidalen Position.



**Abbildung 20: Aktives Zentrum der natürlichen Galactose-Oxidase nach Whittaker<sup>[175]</sup> und dessen synthetische Entsprechung des Stahl-Katalysatorsystems.<sup>[159]</sup>**

Stack *et al.* veröffentlichten 1998 den ersten Kupferkomplex, der das aktive Zentrum der Galactose-Oxidase nachahmt und katalytische Aktivität gegenüber allylischen und benzyllischen Alkoholen zeigt.<sup>[176]</sup> Seither wurden viele Systeme entwickelt, die ihrerseits Mimikry des katalytisch-aktiven Zentrums dieses Metalloenzym darstellen.<sup>[177–183]</sup> Neben den Kupfer-basierten Katalysator-komplexen wurde auch die katalytische Aktivität von Komplexen anderer Metallzentren intensiv untersucht.<sup>[137,138,184–192]</sup>

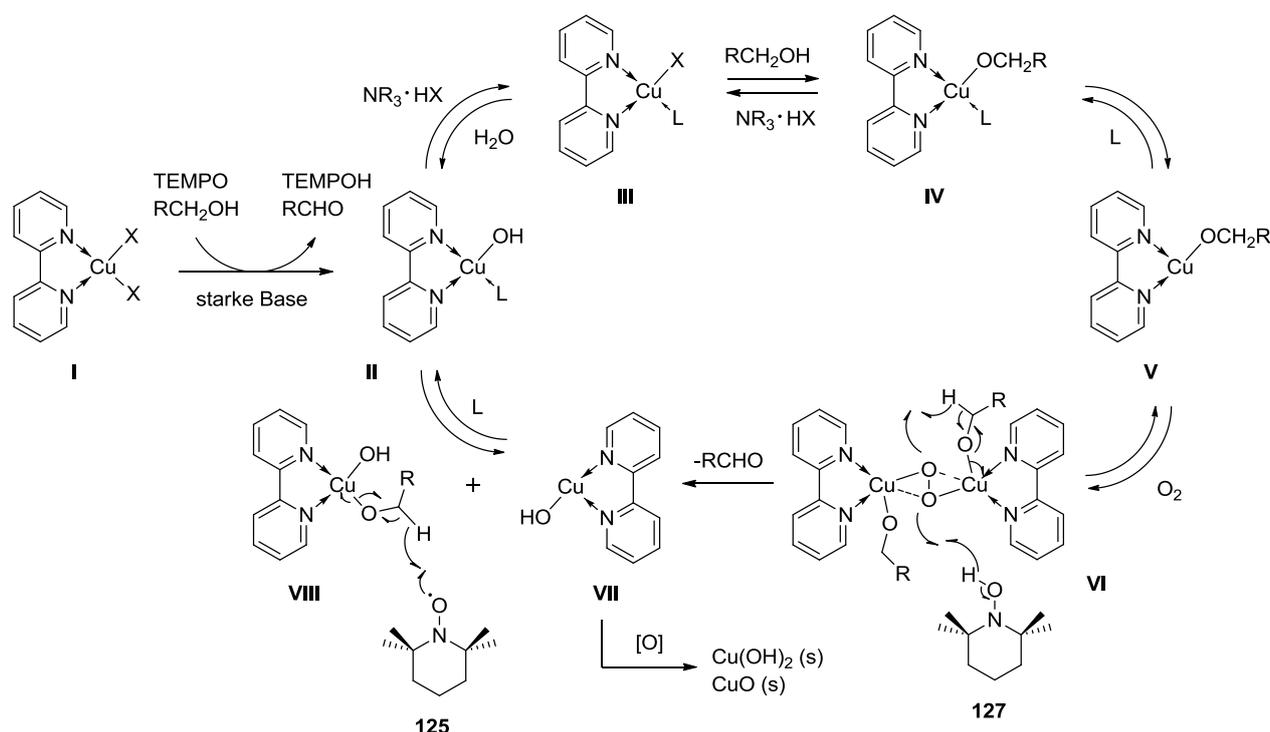
### 3.6.3 Mechanismus der Kupfer-katalysierten aeroben Oxidation

Ein sehr guter Überblick über die geschichtliche Entwicklung der mechanistischen Vorstellungen zur kupferkatalysierten Oxidation findet sich in der Dissertation von Esa T. T. Kumpulainen.<sup>[193]</sup> Daher wird hier auf eine erneute Übersicht verzichtet, um nur auf die beiden aktuellsten mechanistischen Studien näher einzugehen.

#### *Mechanismus nach Koskinen*

Die von Sheldon *et al.* postulierten, allgemein akzeptierten mechanistischen Vorstellungen der kupferkatalysierten Oxidation<sup>[163,164,173]</sup> wurden von Kumpulainen und Koskinen als Ausgangspunkt genommen, diesen Mechanismus durch kinetische Studien näher zu untersuchen. Sheldon nahm

einen mono-nuklearen Kupferkomplex als katalytisch aktive Spezies an, ähnlich dem aktiven Zentrum der Galactose-Oxidase. Durch experimentelle Studien konnten Kumpulainen und Koskinen zeigen, dass ein Verhältnis der Katalysator-Komponenten von 1:1:1:2 (Cu-Salz:Ligand:TEMPO:Base) zur Maximierung der Katalysatoraktivität beiträgt.<sup>[160]</sup> Weiterhin wurde gefunden, dass die Kinetiken der Reaktion sich als erster Ordnung bezogen auf TEMPO und Sauerstoff erwiesen, aber als zweiter Ordnung bezüglich des Alkohols und des Kupfer-Salzes. Auf dieser Grundlage wurde ein neuer, von Sheldon *et al.* abweichender mechanistischer Vorschlag veröffentlicht, der diese kinetischen Befunde berücksichtigt (Schema 39).



Schema 39: Mechanismus der Kupfer-katalysierten aeroben Oxidation nach Koskinen (2009).<sup>[160]</sup>

Dieser Mechanismus sieht eine Initiationsphase (**I** → **II**) vor, in der das eingesetzte  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salz zunächst unter Oxidation des Alkohols zum Aldehyd zu  $\text{Cu}^{\text{I}}$  reduziert wird. Dieser  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Komplex koordiniert letztendlich den zu oxidierenden Alkohol (**IV**) und Sauerstoff, wodurch der zweikernige  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Peroxo-Komplex **VI** gebildet wird. Durch Oxidation des Alkohols zum Aldehyd wird das  $\text{Cu}^{\text{II}}$  wiederum zu  $\text{Cu}^{\text{I}}$  unter Bildung des Komplexes **VII** reduziert. Das dabei entstehende TEMPO-Radikal oxidiert sehr schnell den zweiten koordinierten Alkohol in Komplex **VIII**, wodurch sich der Katalysezyklus schließt. Die Beobachtung ausfallender Feststoffe gegen Ende der Oxidationsreaktion wird anhand der möglichen Bildung von Kupferhydroxid und Kupferoxid aus Komplex **VII** erklärt. Die Natur der für die Oxidation tatsächlich verantwortlichen TEMPO-Spezies bleibt jedoch ungeklärt. Bisher ließ sich nicht mit Sicherheit sagen, ob ein TEMPO-Radikal oder ein

TEMPO<sup>+</sup>-Kation an dem Prozess der Alkohol-Oxidation beteiligt ist. DFT-Rechnungen legen nahe, dass es sich hier um einen nicht-radikalischen Mechanismus handelt.<sup>[194,195]</sup> Eine definitive Aussage diesbezüglich ist jedoch Gegenstand aktueller Forschung.

Mit dem von Kumpulainen und Koskinen etablierten Katalysatorsystem (CuBr<sub>2</sub>, bpy, TEMPO, aromatische Stickstoffbase) war es möglich, eine Vielzahl von allylischen und benzyllischen Alkoholen mit lediglich 3 mol% Katalysatorbeladung zu oxidieren (Koskinen, 2009, Tabelle 2).<sup>[160]</sup> Aliphatische Alkohole hingegen konnten mit diesem ursprünglichen Katalysatorsystem, das Kupfer(II)-bromid als Kupfer-Quelle verwendete, nicht vollständig oxidiert werden, da der Katalysator vorher deaktiviert worden ist. Ein Austausch des Kupfersalzes zu Kupfer(II)-bis(trifluormethansulfonat) und das Entfernen des Reaktionswassers durch Bindung an Molekularsieb 3 Å ermöglichte eine längere Lebensdauer des aktiven Katalysators und dadurch gute Ergebnisse bei der Oxidation aliphatischer Alkohole (Koskinen, 2009, Tabelle 3).<sup>[160]</sup>

Eine weitere Verbesserung dieser Kupfer-katalysierten Methode konnte zwei Jahre später durch die Optimierungsstudie von Hoover und Stahl demonstriert werden, wie auf S. 47 bereits diskutiert wurde.<sup>[159]</sup> Diese Studie konnte zeigen, dass der Einsatz von Cu<sup>I</sup>-Salzen aktivere Katalysatorsysteme als die der Cu<sup>II</sup>-Verbindungen hervorbringt. Diese Erkenntnis führte zur Entwicklung eines Systems, das als Oxidationsmittel Luftsauerstoff verwenden und auf die Nutzung einer konzentrierten Sauerstoffatmosphäre verzichten konnte. Kurz nach dem neuen Katalysatorsystem wurde auch eine neue mechanistische Studie publiziert, welche im Folgenden kurz diskutiert werden soll.<sup>[196]</sup>

### *Mechanismus nach Stahl*

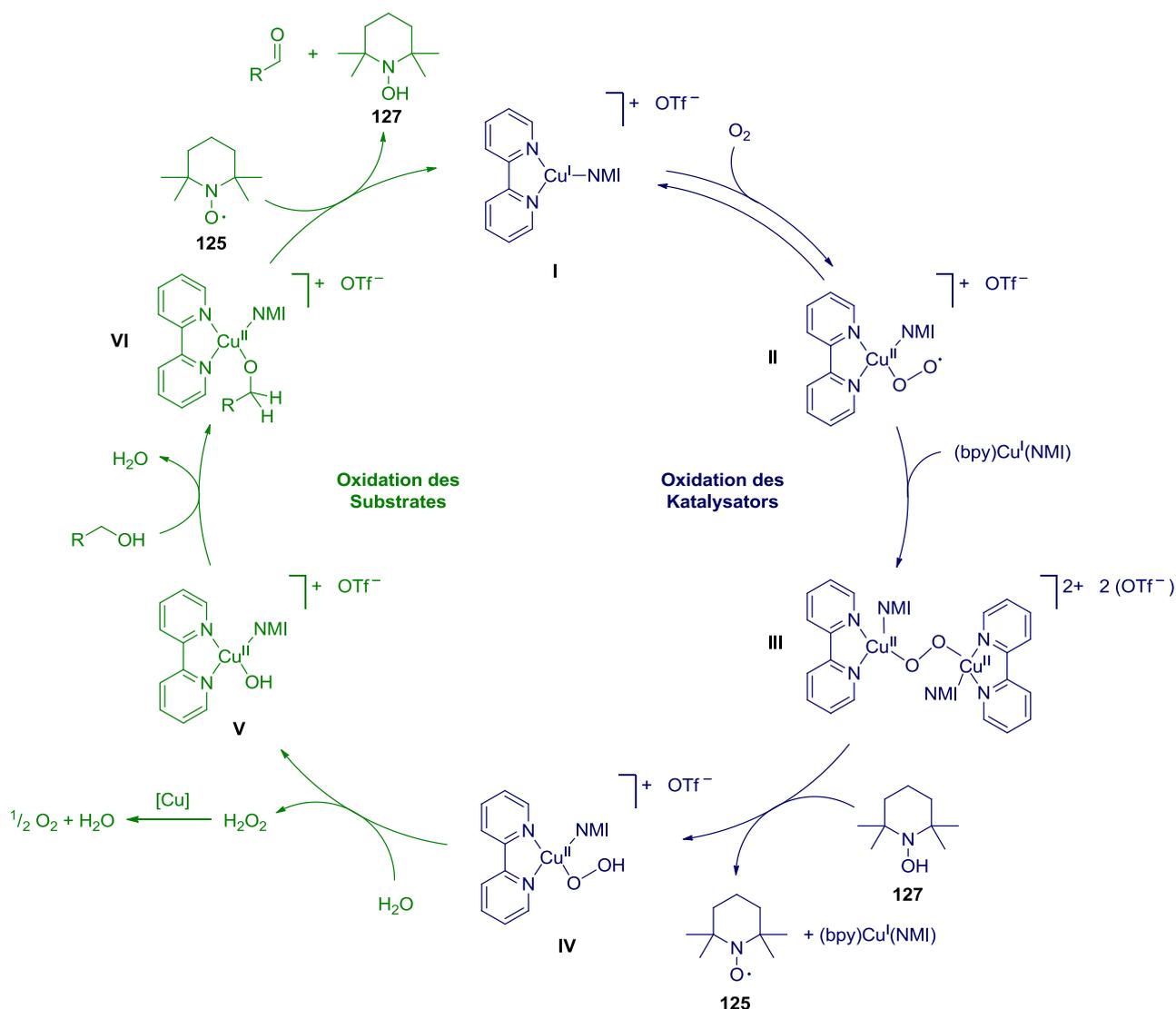
Nach Veröffentlichung der Optimierungsstudie wurde Anfang 2013 durch Stahl *et al.* eine eigene mechanistische Studie publiziert.<sup>[196]</sup> Im Wesentlichen basiert der dort dargestellte Mechanismus (Schema 40) auf den zuvor erforschten Mechanismen, es konnten aber auch wichtige Einblicke in die Beteiligung einzelner Katalysator-Komponenten und in die Unterschiede der Oxidation allyllischer/benzyllischer Alkohole auf der einen, und aliphatischer Alkohole auf der anderen Seite gewonnen werden.

Wie oben bereits beschrieben legten 2009 und 2011 durchgeführte DFT-Rechnungen nahe, dass die Alkohol-Oxidation TEMPO-vermittelter Reaktionen durch Oxoammonium-Ionen erfolgt, die durch Oxidation des TEMPO-Radikals durch den Kupferkatalysator erzeugt werden. Diese Ergebnisse

konnten für das vorliegende Katalysatorsystem durch die von Stahl *et al.* durchgeführten ESR- und Cyclovoltammetrie-Studien nicht bestätigt werden. Auch die direkte Oxidation mittels eines von TEMPO abgeleiteten Oxoammonium-Salzes konnte durch *in situ*-IR-Spektroskopie deutlich zeigen, dass diese Reaktion sehr viel langsamer als der katalysierte Reaktionsweg erfolgt, und daher keine Konkurrenzreaktion zu diesem darstellt.

Für die Abhängigkeit der Reaktionskinetik von der Kupferkonzentration konnten Stahl *et al.* eine zweite Reaktionsordnung bezüglich des Kupfers (zumindest für geringe Kupferkonzentrationen) ermitteln. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Kumpulainen und Koskinen von 2009 überein. Das bedeutet, dass auch in diesem mechanistischen Vorschlag wiederum zwei Kupferatome am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt sein sollten. Weiterhin konnte belegt werden, dass beide Sauerstoffatome des eingesetzten O<sub>2</sub> für die Reaktion verbraucht werden. Für die vollständige Oxidation des Alkohols zum Aldehyd konnte ein Verhältnis des O<sub>2</sub>-Verbrauches zum eingesetzten Alkohol von 1:2 bestimmt werden. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit dem Koskinen-Mechanismus. Eine Verschiebung der mechanistischen Umstände konnte durch Stahl *et al.* dargelegt werden, der die unterschiedlichen Geschwindigkeiten der Oxidation von benzyllischen und aliphatischen Alkoholen widerspiegelt. Somit liegt der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Oxidation von Benzylalkoholen in der Oxidation des Katalysator-komplexes begründet (**I-IV** in Schema 40). Bei aliphatischen Alkoholen nehmen mehrere geschwindigkeitsbestimmende Schritte Einfluss auf die Gesamtgeschwindigkeit der Reaktion. Einfluss hat einerseits die Katalysatoroxidation (**I-IV**, Schema 40), andererseits die Oxidation des Alkohols selbst, da diese aufgrund geringerer Acidität aliphatischer Alkohole und der stärkeren C<sub>α</sub>-H-Bindung gegenüber benzyllischen Alkoholen verlangsamt ist (**VI-I**, Schema 40).

So kommen Stahl *et al.* letztendlich zu einem neuen Reaktionsmechanismus für ihr Katalysatorsystem, welcher in Schema 40 dargestellt ist. Zur besseren Übersicht sind die beiden von Stahl postulierten Teilreaktionen farblich hervorgehoben.

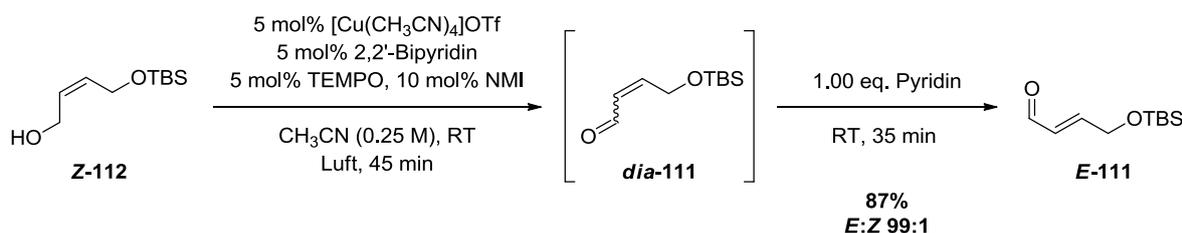


Schema 40: Reaktionsmechanismus nach Stahl *et al.* (2013).<sup>[196]</sup>

Der Katalysezyklus beginnt mit der Oxidation des mono-nuklearen Kupferkomplexes **I** durch Anlagerung des Sauerstoffs, wobei der Superoxo-Cu<sup>II</sup>-Komplex **II** gebildet wird. Dieser kann einen weiteren Komplex **I** oxidieren, wobei der bi-nukleare Peroxo-Cu<sup>II</sup>-Komplex **III** entsteht. Dieser wird durch TEMPOH (**127**) zu dem Hydroperoxo-Cu<sup>II</sup>-Komplex **IV** reduziert, der dann in den Substrat-Oxidationsteil des Mechanismus eintritt. Nach Ligandenaustausch wird letztendlich in Komplex **VI** der zu oxidierende Alkohol koordiniert, welcher anschließend durch das TEMPO-Radikal (**125**) oxidiert wird, wobei das Kupfer von der Oxidationsstufe II zu I reduziert wird und der Komplex **I** den Katalysezyklus wieder schließt. Bei der Reaktion entstehendes Wasserstoffperoxid wird durch den Kupferkatalysator sehr schnell zersetzt, so dass es sich während der Reaktion nicht in signifikanter Menge konzentriert.

### 3.6.4 Anwendung der Kupfer-katalysierten Oxidation nach Koskinen und Stahl

Aufgrund der bereits ausführlich dargestellten ökologischen, ökonomischen und synthetischen Vorteile der kupferkatalysierten Oxidationen sollte diese in der vorliegenden synthetischen Aufgabenstellung der Oxidation des mono-TBS-geschützten 2-Buten-1,4-diols **Z-112** getestet werden (Schema 41). Neben den Aspekten der „grünen Chemie“ bietet diese Oxidationskatalyse darüber hinaus den Vorteil, dass Wasser als einziges stöchiometrisches Koppelprodukt der Reaktion entsteht. Dieses und die geringen Mengen der Katalysatorkomponenten sollten die nachfolgende organokatalytische Isomerisierung nicht signifikant beeinflussen.

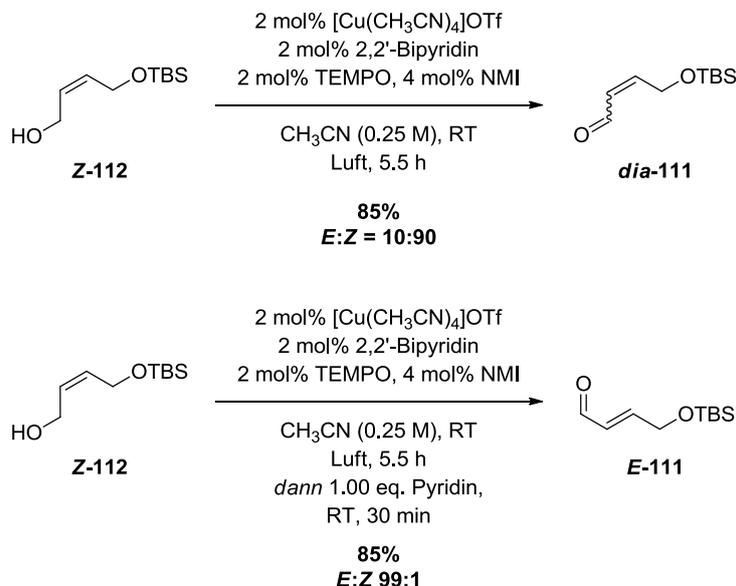


**Schema 41: Kupferkatalysierte aerobe Oxidation des mono-geschützten Diols **Z-112** nach Stahl mit anschließender Isomerisierung.**

Nach einer raschen Oxidation unter den von Koskinen und Stahl etablierten Reaktionsbedingungen wird 1.00 eq. Pyridin zugegeben, um eine vollständige Isomerisierung der Doppelbindung zu erreichen. Acetonitril setzt die Isomerisierungsaktivität des Pyridins gegenüber Dichlormethan als Lösungsmittel merklich herab. Des Weiteren ist aus der Publikation von Stahl bekannt, dass (*Z*)-konfigurierte Aldehyde unter den Reaktionsbedingungen nicht oder nur sehr langsam isomerisieren (vgl. Hoover, Stahl, Tabelle 4, Eintrag 4).<sup>[159]</sup> Aus diesen Gründen verlängert sich die Reaktionszeit der Isomerisierung mit Pyridin gegenüber den zuvor getesteten Oxidationsmethoden, weil hier von einem Diastereomerenverhältnis des Aldehyds **dia-111** ausgegangen wird, welches sehr weit auf der Seite des (*Z*)-konfigurierten Aldehydes liegt. Zusätzlich könnte ein Teil des Isomerisierungskatalysators kompetitiv von dem Kupferkomplex gebunden werden, was allerdings bei 1.00 eq. Pyridin keine signifikante Verlängerung der Reaktionszeit mit sich bringt. Dennoch kann in akzeptabler Zeit eine vollständige Isomerisierung erreicht und der Aldehyd **E-111** in der höchsten bisher erlangten Ausbeute isoliert werden.

Nach diesem zufriedenstellenden Zwischenergebnis sollte aus ökologischen und ökonomischen Gründen versucht werden, die Katalysatorbeladung so weit wie möglich zu senken. Dies würde eventuell auftretende Nebenreaktionen minimieren und eine anschließende organokatalytische Reaktion noch weniger beeinflussen. Die Absenkung der Katalysatorbeladung war, wie in

Schema 42 dargestellt, unter Verlängerung der Reaktionszeit um mehr als den Faktor sieben tatsächlich möglich, und der Aldehyd *dia*-111 konnte in guter Ausbeute und einem *E:Z*-Verhältnis von 10:90 isoliert werden. Bei dieser verlängerten Reaktionszeit zeigt sich im Produkt deutlich, dass eine signifikante Isomerisierung des Aldehydes stattfindet. Vermutlich wird diese durch die aromatische Base N-Methylimidazol ausgelöst (vgl. hierzu Isomerisierungsstudien, Kapitel 3.6.5).



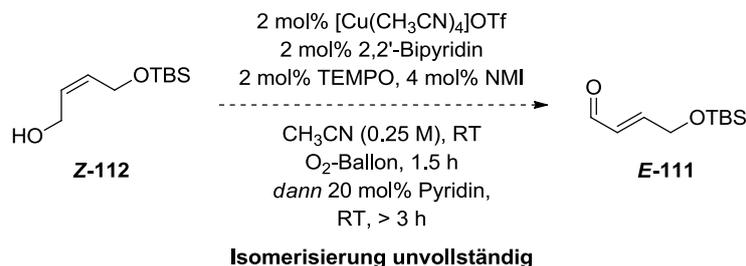
**Schema 42: Absenkung der Katalysatorbeladung auf 2 mol%, mit und ohne anschließende Isomerisierung.**

Bei der anschließenden Isomerisierung konnten keine signifikanten Nebenreaktionen beobachtet werden, was die vergleichbar gute Ausbeute mit und ohne Isomerisierung deutlich zeigt. Eine weitere Absenkung der Katalysatorbeladung auf 1 mol% konnte mit diesem Katalysatorsystem trotz Verwendung einer konzentrierten Sauerstoff-Atmosphäre und der Ausdehnung der Reaktionszeit auf 22 h nicht erreicht werden. Dennoch wurde von nun an eine konzentrierte Sauerstoff-Atmosphäre bei den Oxidationsreaktionen durch Aufsetzen eines Sauerstoff-Ballons auf das Reaktionsgefäß geschaffen, um die Reaktionszeiten minimal zu halten. Die Reaktionszeiten ließen sich so von 5.5 h auf nur noch 1.5 h senken.

### 3.6.5 Isomerisierungsstudien

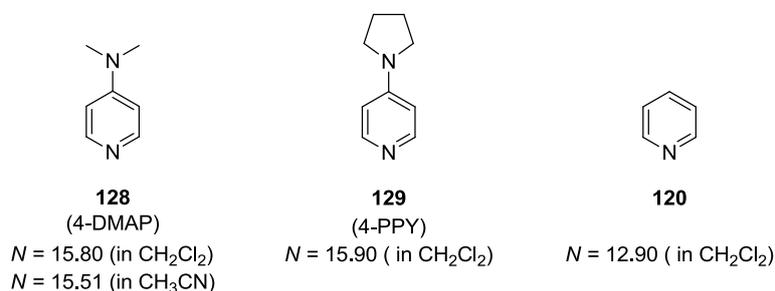
Nachdem die Katalysatorbeladung der kupferkatalysierten Oxidation auf 2 mol% gesenkt werden konnte, sollte nun die Isomerisierung eingehender untersucht werden. Aufgrund der Verwendung von Pyridin als Katalysator ist der Einsatz von 1.00 eq. im Hinblick auf die Leitlinien der „grünen Chemie“ nicht praktikabel. Für den Einsatz in substöchiometrischen oder sogar katalytischen

Mengen war Pyridin zu unreaktiv, was die Reaktionszeiten für die Isomerisierung in nicht-akzeptabler Weise verlängerte (Schema 43).



**Schema 43: Substöchiometrische Mengen Pyridin führen zu nicht akzeptablen Reaktionszeiten der Isomerisierung.**

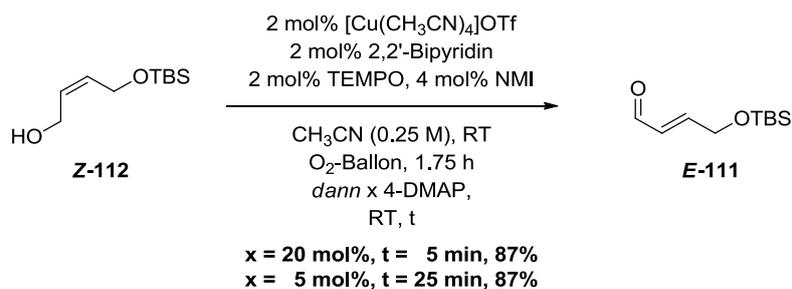
Vorbrüggen, Steglich und Höfle stellten in einem Übersichtsartikel 1978 zwei hochaktive Pyridin-Derivate **128** und **129** (Abb. 21) vor, mit deren Hilfe die Effizienz der Acylierung von Alkoholen signifikant gesteigert werden konnte.<sup>[197]</sup> Keck *et al.* berichteten 1985 über die hoch (*E*)-selektive Wittig-Reaktion, wenn katalytische Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin (**128**) zugesetzt wurden.<sup>[198]</sup> Die höhere Nucleophilie dieser Derivate gegenüber Pyridin spiegelt sich in den jeweiligen von Mayr entwickelten Nucleophilie-Parametern *N* wider.<sup>[199]</sup>



**Abbildung 21: Vergleich der Nucleophilie-Parameter von 4-(Dimethylamino)pyridin (**128**), 4-(Pyrrolidino)pyridin (**129**) und Pyridin (**120**) nach Mayr *et al.*<sup>[199]</sup>**

Die sehr hohen Kosten<sup>12</sup> des 4-PPY (**129**) gegenüber dem 4-DMAP (**128**) bei vergleichbarer Nucleophilie machen 4-DMAP als Isomerisierungskatalysator attraktiver als das 4-PPY. Daher wurde zunächst 4-DMAP auf seine Isomerisierungsaktivität hin getestet (Schema 44).

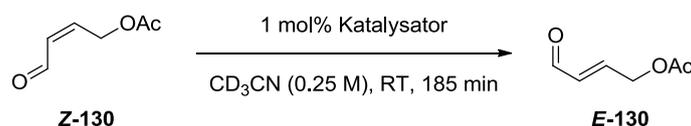
<sup>12</sup> Sigma-Aldrich bietet 25 g 4-PPY für 114.50 € an. Dies entspricht einem kalkulierten Preis von 678.76 €/mol. 4-DMAP hingegen ist bei dem gleichen Anbieter bereits für 91.99 €/mol erhältlich. Daten abgerufen am 08.03.2013, 18.30 h von <http://www.sigmaaldrich.com/>.



Schema 44: Isomerisierungsaktivität von 4-DMAP.

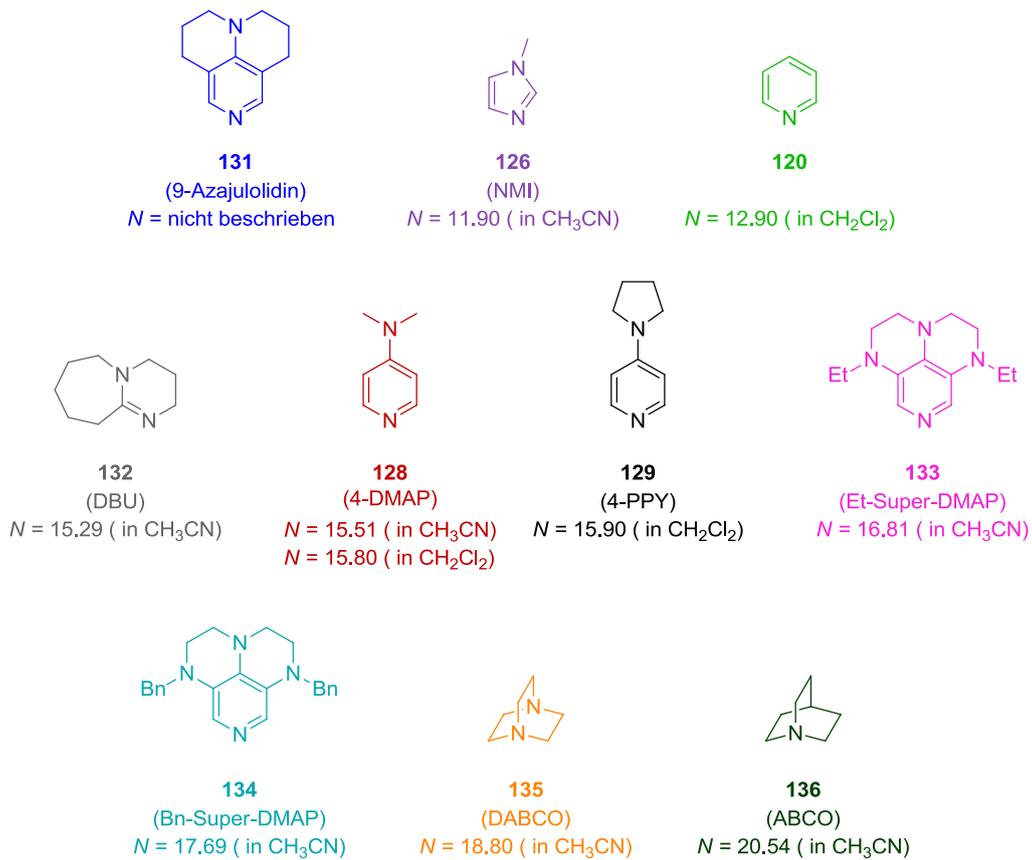
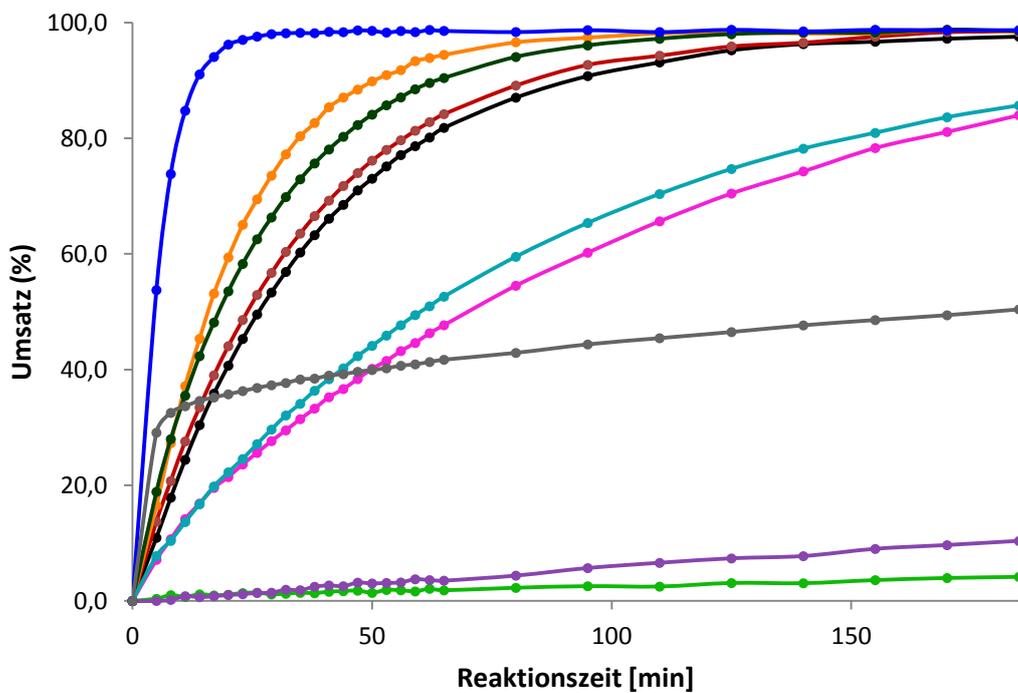
Die Aktivität des 4-DMAP ist gegenüber dem Pyridin signifikant höher, wie die Ergebnisse in Schema 44 belegen. Mit nur fünf Prozent der ursprünglichen Katalysatorbeladung kann die Isomerisierung in der gleichen Zeit erfolgen wie zuvor mit Pyridin. Das Produkt **E-111** wird hierbei in vergleichbarer Ausbeute erhalten.

Dieses Ergebnis ließ es sinnvoll erscheinen, systematisch nach aktiveren Katalysatoren für die Isomerisierung zu suchen, um die Beladung senken zu können und die Reaktionszeit zu verkürzen. Ein guter Ansatzpunkt sind dabei die nucleophilen Katalysatoren, die für Morita-Baylis-Hillman-(MBH)-<sup>[200–203]</sup> und Rauhut-Currier-(RC)-Reaktionen<sup>[204,205]</sup> eingesetzt werden.<sup>[206]</sup> Dort kommen häufig Stickstoff- oder Phosphor(III)-basierte Katalysatoren zum Einsatz, welche eine nucleophile konjugierte Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen eingehen. Dies lässt den Schluss zu, dass gute MBH- und RC-Katalysatoren auch gute Isomerisierungskatalysatoren sein dürften. Phosphor(III)-basierte Katalysatoren wurden hierbei von vornherein jedoch ausgeschlossen, weil die Oxidation durch das Kupferkatalysatorsystem zu den entsprechenden Phosphor(V)-oxiden zu erwarten war. Daher werden an dieser Stelle die Amin-basierten Katalysatoren vorgezogen. Das in Schema 45 dargestellte Testsystem soll die Grundlage für die Tests der Isomerisierungsaktivität der verschiedenen Katalysatoren sein. Der vollständig (Z)-konfigurierte Aldehyd **Z-130** wurde in Acetonitril-d<sub>3</sub> gelöst, der Isomerisierungskatalysator hinzugegeben und der Umsatz NMR-spektroskopisch verfolgt (für Details siehe Kapitel 5.2.4, S. 145, „Isomerisierungsstudie“).



Schema 45: Testsystem für die NMR-spektroskopische Verfolgung der Isomerisierungsaktivität.

Abb. 22 gibt eine Übersicht über die getesteten Katalysatoren mit ihren Mayr-Nucleophilie-Parametern  $N$ .<sup>[199,207–209]</sup> Die Farben entsprechen den farblichen Hervorhebungen der NMR-Messkurven, die in Diagramm 1 zusammengefasst dargestellt sind.

Abbildung 22: Katalysatoren für die *Z/E*-Isomerisierung und ihre Nucleophilie-Parameter nach Mayr *et al.*Diagramm 1: NMR-spektroskopische Verfolgung der *Z/E*-Isomerisierung.

Die NMR-spektroskopischen Messungen zeigen deutlich, dass der Nucleophilie-Parameter  $N$  eine sehr gute Orientierungshilfe darstellt, wenn es um die Bewertung der Isomerisierungsaktivität einzelner Katalysatoren geht. Allerdings korrelieren die gemessenen Aktivitäten nicht exakt mit der Nucleophilie der Katalysatoren. Auch deren nucleofuge Eigenschaften haben einen entscheidenden Einfluss auf die Isomerisierungsaktivität. Houk *et al.* stellten dazu kürzlich eine computergestützte Studie zur konjugierten Addition von Thiolen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone vor.<sup>[210]</sup> In dieser wurde festgestellt, dass die nucleophile Addition an (*Z*)-konfigurierte Vinylketone schneller erfolgt als an ihre (*E*)-konfigurierten Analoga. Wenn das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität<sup>[211]</sup> Gültigkeit hat, so sollte die Eliminierung des Katalysators, die zum (*E*)-konfigurierten Produkt führt, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion sein. Somit dominieren die nucleofugen Eigenschaften der Katalysatoren gegenüber ihrer Nucleophilie.

Die in Diagramm 1 dargestellten qualitativen Messungen zeigen, welche Katalysatoren sich als geeignet für die Isomerisierung erweisen und welche nicht. N-Methylimidazol (**126**) ist einer der Katalysatoren mit der geringsten Aktivität. Daher konnten Hoover und Stahl auch nur eine geringe Isomerisierung ihres Benzyl-geschützten (*Z*)-2-Buten-1,4-diols beobachten (vgl. Hoover, Stahl, Tabelle 4, Eintrag 4).<sup>[159]</sup> Einen geringeren Umsatz zeigte nur Pyridin (**120**), dass dadurch für die Oxidation sehr isomerisierungssensitiver Substrate als Base an Stelle des NMI dienen könnte, falls die (*Z*)-Doppelbindung ihre Konfiguration im Produkt bewahren soll.

Gute Isomerisierungskatalysatoren stellen die beiden Super-DMAP-Derivate **133** und **134**<sup>13</sup> dar,<sup>[209]</sup> auch wenn diese nicht in dem beobachteten Zeitfenster von 185 Min. zu vollständigem Umsatz führten.

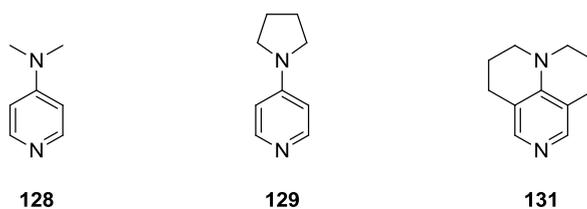
Ein ungewöhnlicher Bruch in der Isomerisierungsaktivität wurde für DBU (**132**) gefunden, mit dem anfänglich hohe Umsatzzahlen erzielt werden konnten. Jedoch ging nach Aufnahme des ersten Messpunktes nach 5 Min. und ca. 30% Umsatz dessen Aktivität sehr stark zurück und es konnte nur noch ein geringer Umsatz beobachtet werden. Möglicherweise ist dies auf die Bildung eines stabilen Produktes zwischen DBU (**132**) und dem Aldehyd **130** zurückzuführen. Tatsächlich kann mit fortschreitender Reaktion die Bildung von Nebenprodukten NMR-spektroskopisch festgestellt werden, deren Natur jedoch unbekannt ist. DBU schied somit als Isomerisierungskatalysator aus.

Die aktivsten Isomerisierungskatalysatoren stellten die im Vergleich zu den Super-DMAPs sterisch weniger anspruchsvollen Pyridin-Derivate **128**, **129** und **131**, sowie die bicyclischen Amine **135**

<sup>13</sup> Super-DMAP-Derivate **133** und **134** wurden freundlicherweise von Herrn Dr. Olivier R. P. David, Université de Versailles, für die Tests zur Verfügung gestellt.

und **136** dar. Die Bildung von Nebenprodukten in signifikanten Mengen konnte bei den Pyridin-Derivaten nicht festgestellt werden, so dass diese im beobachteten Zeitfenster von 185 Min. sauber zu vollständiger Isomerisierung des Aldehyds **Z-130** bis zu einem *E:Z*-Verhältnis von 99:1 führten. Nebenprodukte waren bei den bicyclischen Aminen im Verlaufe der Reaktion zunehmend nachweisbar, so dass auch diese Katalysatoren sich als ungeeignet erwiesen.

Letztendlich stellten sich das 4-DMAP (**128**), das 4-PPY (**129**) und das 9-Azajulolidin (**131**) als die am besten geeigneten Katalysatoren des Screenings dar (Abb. 23). 4-DMAP und 4-PPY zeigten dabei annähernd die gleiche Reaktionsgeschwindigkeit, wodurch das 4-DMAP bedingt durch den hohen Preis des 4-PPY (siehe Fußnote 12, S. 55) als Isomerisierungskatalysator für weitere Reaktionen ausgewählt wurde. Für Substrate, die sich nur schwer isomerisieren lassen, stellte sich 9-Azajulolidin als geeigneter Katalysator heraus. Dessen sehr hoher Preis macht es jedoch für Routineanwendungen ungeeignet.<sup>14</sup>



**Abbildung 23: Die Katalysatoren mit der höchsten Isomerisierungsaktivität bei gleichzeitig geringster Nebenproduktbildung.**

<sup>14</sup> TCI Europe bietet als einziger gefundener Anbieter 1 g 9-Azajulolidin für 160.35 € an. Dies entspricht einem kalkulierten Preis von 27939.38 €/mol. Daten abgerufen am 09.03.2013, 13.30 h von <http://www.tcichemicals.com/en/eu/>.

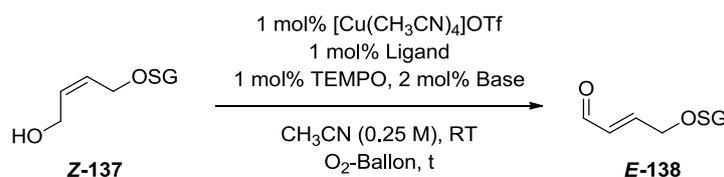
### 3.6.6 Optimierung der Oxidationskatalyse

Nachdem sich 4-DMAP (**128**) als der aus Kosten- und Aktivitätsgründen bevorzugte Isomerisierungskatalysator herausgestellt hatte, sollte nun die Oxidationsreaktion weiter optimiert werden. Die Möglichkeit, 4-DMAP nicht nur als Isomerisierungsreagenz, sondern auch zeitgleich als Base für die Oxidation einzusetzen,<sup>[160]</sup> erspart den Einsatz von NMI. Die Isomerisierung kann außerdem sofort nach Entstehung des (Z)-konfigurierten Aldehyds erfolgen (siehe Reaktionsschema der Tabelle 2, S. 61), ohne den vollständigen Umsatz des Alkohols zum Aldehyd vor Zugabe des 4-DMAP vorauszusetzen. Zusätzlich dazu konnten Kumpulainen und Koskinen gegenüber dem NMI eine höhere Aktivität des Katalysatorsystems feststellen, das 4-DMAP als Base nutzt.<sup>[160]</sup> Tatsächlich konnte durch Austausch von NMI (Standardsystem nach Hoover und Stahl, Tabelle 2, Eintrag 1)<sup>[159]</sup> gegen 4-DMAP eine Beschleunigung der Reaktion festgestellt werden (Tabelle 2, Eintrag 2). In einem gegebenen Zeitfenster von 1.5 h war es möglich, die Ausbeute annähernd zu verdreifachen.

Sheldon *et al.* konnten 2004 schon eine Erhöhung der Katalysatoraktivität durch Austausch des 2,2'-Bipyridin-Liganden (bpy) gegen das elektronenreichere 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin ((MeO)<sub>2</sub>bpy) erreichen.<sup>[164]</sup> Dieser Austausch gegenüber dem Standardsystem führte sogar zu einer Erhöhung der Ausbeute um das Vierfache (Tabelle 2, Eintrag 3). Bemerkenswert an dieser Stelle war die Verdopplung der Isomerisierungsgeschwindigkeit. Da bei den Tests ausschließlich der Ligand ausgetauscht wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass freier, nicht Kupfergebundener Ligand ebenfalls zur Isomerisierung beiträgt. Auch die weniger starke Bindung des NMI an den elektronenreicheren (MeO)<sub>2</sub>bpy-Cu-Komplex gegenüber dem bpy-Cu-Komplex wäre ein denkbarer Mechanismus, der eine höhere Isomerisierungsrate erklären könnte.

Eine Kombination der beiden beschleunigenden Effekte verhielt sich zwar nicht additiv, ermöglichte aber den Routineeinsatz von nur 1 mol% des Katalysatorsystems bei einer Reihe unterschiedlich-geschützter (Z)-2-Buten-1,4-diole (Tabelle 2, Einträge 4-8).

Tabelle 2: Ergebnisse der Optimierung der Oxidationskatalyse.



Eintrag	Schutzgruppe	Ligand <sup>d</sup>	Base	t [h]	Aldehyd [%] <sup>a</sup>	<i>E:Z</i> <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	Ac ( <b>Z-139</b> )	bpy	NMI	1.5	20 ( <i>dia-130</i> )	7:93
2	Ac ( <b>Z-139</b> )	bpy	4-DMAP	1.5	58 ( <b>E-130</b> )	99:1
3	Ac ( <b>Z-139</b> )	(MeO) <sub>2</sub> bpy	NMI	1.5	78 ( <i>dia-130</i> )	15:85
4	Ac ( <b>Z-139</b> )	(MeO) <sub>2</sub> bpy	4-DMAP	1.5	89 ( <b>E-130</b> )	99:1
5	TBS ( <b>Z-112</b> )	(MeO) <sub>2</sub> bpy	4-DMAP	1.25	86 ( <b>E-111</b> )	99:1
6	Bn ( <b>Z-140</b> )	(MeO) <sub>2</sub> bpy	4-DMAP	3.5	96 ( <b>E-141</b> )	99:1
7	PMB ( <b>Z-142</b> )	(MeO) <sub>2</sub> bpy	4-DMAP	5	86 ( <b>E-143</b> )	99:1
8	THP ( <b>Z-115</b> )	(MeO) <sub>2</sub> bpy	4-DMAP	2.5	95 ( <b>E-117</b> )	99:1

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute, <sup>b</sup> mittels NMR-Spektroskopie bestimmt; <sup>c</sup> Standard-Bedingungen nach Hoover, Stahl;<sup>[159]</sup>

<sup>d</sup> bpy = 2,2'-Bipyridin; (MeO)<sub>2</sub>bpy = 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin.<sup>15</sup>

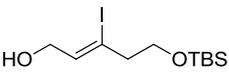
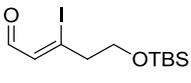
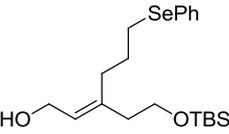
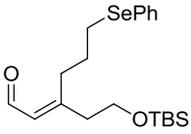
Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, konnten allgemein zufriedenstellende Ausbeuten der Oxidation mit *in situ*-Isomerisierung verschieden geschützter Dirole **Z-137** mit nur 1 mol% Katalysatorbeladung erreicht werden. Die Minimierung der Katalysatorbeladung, um nachfolgende Reaktionen nicht zu stören, erschien uns an dieser Stelle wichtiger als der Einsatz von Luftsauerstoff als Oxidationsmittel. Um die Anwendbarkeit dieses Systems auf andere Substrate zu testen und die Grenzen der Methode aufzuzeigen, wurden weitere Substrate den Bedingungen der Oxidations-/Isomerisierungskatalyse unterzogen. Die Ergebnisse hierzu sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

<sup>15</sup> Der Einfluss weiterer Liganden auf die Reaktionsgeschwindigkeit und den Umsatz der Reaktion wurde von Martin Schmidt im Rahmen seines Wahlpflicht Praktikums untersucht. Das 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin erwies sich auch hier als der beste Ligand für die Oxidation.<sup>[212]</sup>

Tabelle 3: Substratspektrum und Grenzen der Oxidations-/Isomerisierungskatalyse.

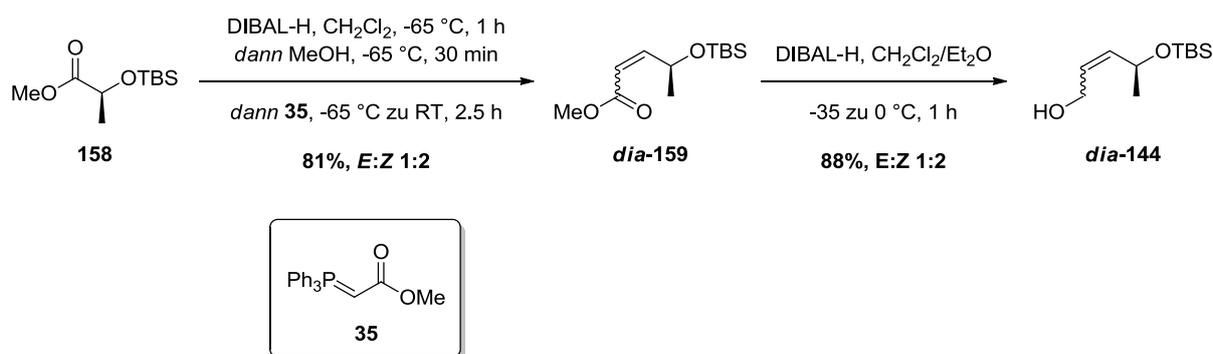


Eintrag	Alkohol	Aldehyd	t [h]	[%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>			11	91
2 <sup>b</sup>	<b>dia-144</b> (E:Z 1:2)	<b>E-145</b> (E:Z 99:1)	5 <sup>c</sup>	89
3 <sup>d</sup>			15.5 <sup>c</sup>	66 <sup>e</sup>
	<b>Z-146</b> (E:Z 3:97)	<b>E-147</b> (E:Z 99:1)		
4 <sup>b,f</sup>			7.5	91
	<b>(2Z,8E)-148</b> (EE:EZ 1:99)	<b>(2E,8E)-149</b> (EE:EZ 99:1)		
5 <sup>d</sup>			69 <sup>g</sup>	67 <sup>e</sup>
	<b>Z-150</b> (E:Z 1:99)	<b>E-151</b> (E:Z 99:1)		
6 <sup>b</sup>			28 <sup>h</sup>	85
	<b>Z-152</b> (E:Z 2:98)	<b>E-153</b> (E:Z 99:1)		
7 <sup>b</sup>			2 <sup>h</sup>	86
	<b>E-152</b> (E:Z 99:1)			

Eintrag	Alkohol	Aldehyd	t [h]	[%] <sup>a</sup>
8 <sup>b</sup>	 <b>Z-154</b> (E:Z 1:99)	 <b>Z-155</b> (E:Z 1:99)	1.25	89
9 <sup>16</sup>	 <b>E-156</b> (E:Z 99:1)	 <b>E-157</b> (E:Z 99:1)	0.75	73 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute; <sup>b</sup> 1 mmol-Maßstab; <sup>c</sup> 9-Azajulolidin anstatt 4-DMAP verwendet; <sup>d</sup> 10 mmol-Maßstab, Produkte wurden destillativ gereinigt; <sup>e</sup> Ausbeuteverluste durch hohe Flüchtigkeit der Aldehyde; <sup>f</sup> 1 mol% Katalysatorbeladung pro Allylalkohol-Funktion; <sup>g</sup> nach vollständiger Oxidation wurden 5 mol% 9-Azajulolidin zugegeben und die Reaktionslösung auf 95 °C erwärmt; <sup>h</sup> c = 0.5 M; <sup>i</sup> Zersetzung bei Lagerung in CDCl<sub>3</sub> bei -26 °C.

Der Alkohol **dia-144** ist ein synthetisch interessanter, chiraler Baustein, der leicht durch Reduktion des geschützten Milchsäureesters **158**, sequentieller Wittig-Reaktion<sup>[213]</sup> und anschließender DIBAL-H-Reduktion des entstehenden Esters **dia-159** hergestellt werden kann (Schema 46).



Schema 46: Synthese des Allylalkohols **144** (nach Loh *et al.*).<sup>[213]</sup>

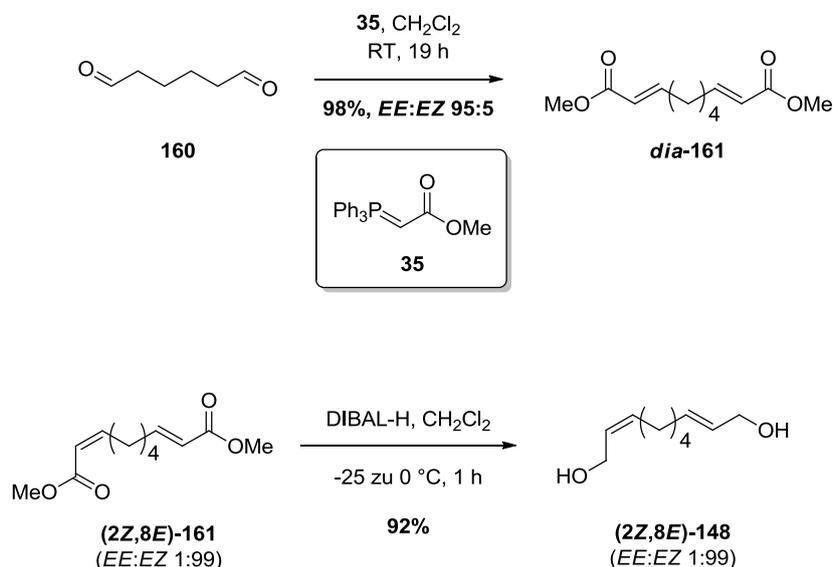
Für eine *E:Z*-Selektivität von 4:1 bei der sequentiellen Wittig-Reaktion muss das Reaktionsgemisch laut Literaturangaben nach Zugabe des Wittig-Reagenzes über einen längeren Zeitraum erhitzt werden,<sup>[213]</sup> und selbst dann sind 20% des hergestellten Produktes aufgrund der unerwünschten Doppelbindungskonfiguration unbrauchbar. Durch die Oxidations-/Isomerisierungskatalyse ist es

<sup>16</sup> Der Alkohol **E-156** wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Philipp Winter zur Verfügung gestellt.

möglich, auch diese 20% des (*Z*)-Allylalkoholes weiter zu nutzen, soweit der Aldehyd **E-145** (Tabelle 3, Eintrag 1) das gewünschte Produkt/Syntheseintermediat darstellt.

Wie mild die Bedingungen der Kupfer-katalysierten Oxidation tatsächlich sind, ist deutlich in Eintrag 9 der Tabelle 3 zu erkennen. Selenverbindungen wie **E-156** sind normalerweise sehr oxidationsempfindliche Substanzen, die die Anwendung von Oxidationsmethoden in deren Gegenwart erschweren. Die hier angewandte Oxidation stellt sich dabei als wenig problematisch heraus und liefert den Aldehyd **E-157** in akzeptabler Ausbeute. Bei Lagerung in  $\text{CDCl}_3$  im Eisschrank allerdings konnte Zersetzung des Produktes beobachtet werden, möglicherweise kommt es zur Isomerisierung der Doppelbindung durch intramolekularen Angriff des Selens.

Der Dialdehyd (**2E,8E**)-**149** (Tabelle 3, Eintrag 4) stellt einen in organokatalytischen intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen eingesetzten Baustein dar.<sup>[214,215]</sup> Die doppelte Kettenverlängerung durch Wittig-Reaktionen erfolgt mit hoher *E:Z*-Selektivität (Schema 47, oben). Dennoch können 5% des erhaltenen Materials aufgrund der unerwünschten (*Z*)-Doppelbindungskonfiguration nicht verwendet werden. Abgesehen davon ist die säulenchromatographische Trennung beider Diastereomere zwar möglich, aber schwierig. Hier gelingt es, ausgehend von einem *EE:EZ*-Gemisch von 1:99 der Verbindung (**2Z,8E**)-**148**, nach Oxidation und Isomerisierung vollständig *EE*-konfiguriertes Produkt (**2E,8E**)-**149** zu erhalten.



**Schema 47: Synthese des Bis-Allylalkohol-Vorläufers *dia*-161 und Reduktion des Diastereomers (**2Z,8E**)-161.**

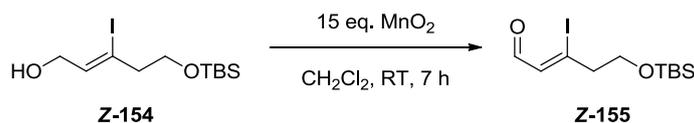
Die in den Tabellen 2 und 3 dargestellten Substrate unterscheiden sich in ihren Oxidationsgeschwindigkeiten so gut wie nicht. Die Oxidationen sind innerhalb von 1-3 h vollständig abgeschlossen (vgl. hierzu Tabelle 3, Einträge 6,7 mit und ohne Isomerisierung). Die unter-

schiedlich langen Reaktionszeiten ergeben sich durch die sehr unterschiedliche Isomerisierungsbereitschaft der Substrate bei der *in situ*-Isomerisierung.

Allgemein lässt sich eine Korrelation zwischen der Isomerisierungsgeschwindigkeit der Doppelbindung und dem Substitutionsmuster des Aldehyds erkennen. Substrate, die geschützte Hydroxy-Gruppen in  $\gamma$ -Position aufweisen (vgl. Tabelle 2), gehen eine vergleichsweise schnelle Isomerisierungsreaktion ein, was auf den elektronenziehenden Effekt dieser Substituenten zurückzuführen ist. Wird an der C-4-Methylengruppe des Substrates **Z-112** (Tabelle 2, Eintrag 5) auch nur ein Wasserstoff-Atom gegen eine Methylgruppe getauscht (*dia-144*, Tabelle 3, Einträge 1,2), so wird die Isomerisierungsgeschwindigkeit bereits signifikant vermindert. Dies liegt einerseits in der zunehmenden sterischen Abschirmung durch die zusätzliche Methylgruppe, andererseits in der elektronenreicheren und somit weniger elektrophilen Doppelbindung begründet. Der Einsatz des aktiveren Isomerisierungskatalysators 9-Azajulolidin (**131**, Abb. 23) kann hier bereits eine Halbierung der Reaktionszeit bewirken.

Wird der geschützte Hydroxy-Substituent aus der Verbindung **144** vollständig entfernt, so verringert sich die Isomerisierungsgeschwindigkeit sogar so stark, dass 4-DMAP als Katalysator der Isomerisierung nicht mehr ausreicht und selbst das 9-Azajulolidin nur noch eine äußerst langsame Isomerisierung bewirkt (Tabelle 3, Eintrag 3). Bei zusätzlicher sterischer Abschirmung und Erhöhung der Elektronendichte der Doppelbindung durch Alkyl-Substituenten wie bei dem Alkohol **Z-150** (Tabelle 3, Eintrag 5), ist es nur noch durch Erhöhung der Reaktionstemperatur möglich, eine Isomerisierung mit Hilfe des aktivsten Katalysators zu erreichen. Ein signifikanter Beitrag der thermischen Belastung zur Isomerisierung (auch ohne Katalysator) kann hier nicht ausgeschlossen werden.

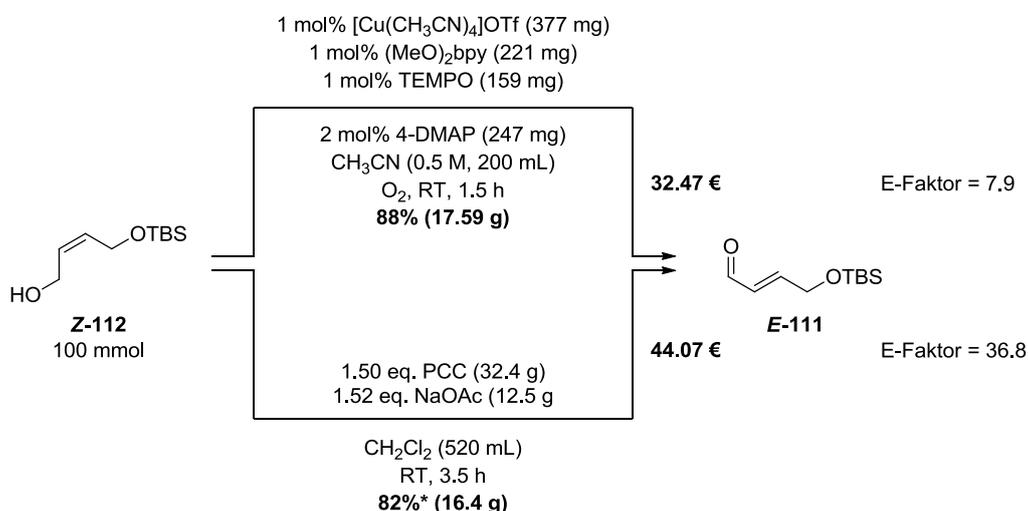
Auch ohne Isomerisierung stellt die hier vorgestellte Optimierung der Koskine/Stahl-Oxidation aufgrund der geringen Katalysatorbeladung eine sehr attraktive Synthesemethode dar. Bei der Verbindung **Z-155** (Tabelle 3, Eintrag 8) handelt es sich um ein fortgeschrittenes Intermediat in der von Christmann *et al.* 2012 vorgestellten Totalsynthese des RNA-Polymerase-Inhibitors Ripostatin B.<sup>[216]</sup> Die Synthese dieses Bausteins nach Shishido *et al.* geht von dem Alkohol **Z-154** aus.<sup>[217]</sup> Unter Verwendung von 15 eq. Mangan(IV)-oxid kann dieser innerhalb von 7 h in den Aldehyd **Z-155** konvertiert werden (Schema 48).



Schema 48: Oxidation des Allylkohols 154 nach Shishido *et al.*<sup>[217]</sup>

Die Kupfer-katalysierte Oxidation zum Aldehyd vereint hier die Vorteile einer niedrigen Katalysatorbeladung bei kürzerer Reaktionszeit und ermöglicht den Verzicht auf große Mengen chlorierter Lösungsmittel und überstöchiometrische Mengen Oxidationsreagenz.

Um die synthetische Anwendbarkeit und die aufgewendeten Kosten der optimierten kupfer-katalysierten Oxidation mit aktuell in der Literatur verwendeten Methoden der Synthese  $\alpha,\beta$ -unge-sättigter Aldehyde zu vergleichen, wird an dieser Stelle ein praktisches Beispiel mit realistischer Kostenkalkulation gegeben. Der Vergleich soll mit der PCC-Oxidation erfolgen.<sup>[218]</sup> Zum besseren Vergleich werden die Kosten auf 100 mmol kalkuliert und die aktuellen Preise der verwendeten Chemikalien veranschlagt.<sup>17</sup> Die Kosten für Sauerstoff wurden vernachlässigt. Zum Vergleich der besseren Umweltverträglichkeit beider Prozesse sind zusätzlich die E-Faktoren der Reaktionen angegeben (vgl. Kapitel 1.5, S. 10ff.). Dabei wurden sowohl die Reagenzien, wie auch die Lösungsmittel in die Berechnung mit einbezogen. Die Ausbeute wird hier zu 100% angenommen.



Schema 49: Synthetische Anwendbarkeit und Kostenvergleich der Kupfer-katalysierten Oxidation mit literaturbekannter PCC-Oxidation (\*die Ausbeute bezieht sich auf einen 25 mmol-Maßstab dieser Reaktion).

<sup>17</sup> Alle Preise sind aktuelle Händlerpreise, welche unter <http://www.sigmaaldrich.com/germany.html> bezogen worden sind. Eventuelle Händler-abhängige Preisschwankungen und Sonderangebote bleiben hier unberücksichtigt. Die Kosten für einen Sauerstoffballon wurden nicht einbezogen, da diese nicht ausschlaggebend sind. [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf: 5 g, 49.70 € = 3.75 €/mmol; (MeO)<sub>2</sub>bpy: 5 g, 122.00 € = 5.28 €/mmol; TEMPO: 25 g, 86.70 € = 0.54 €/mmol; 4-DMAP: 100 g, 75.30 € = 0.18 €/mmol; CH<sub>3</sub>CN (HPLC-Reinheit): 2.5 L, 284.00 € = 0.11 €/mL; PCC: 500 g, 119 € = 0.05 €/mmol; 0.004 €/mmol; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2 L, 137.50 € = 0.07 €/mL. Daten bezogen am 09.03.2013, 21.15 h von <http://www.sigmaaldrich.com/germany.html>.

Anhand der Kostenaufstellung in Schema 49 kann verdeutlicht werden, dass die Kupfer-katalysierte Oxidation mit 1 mol% Katalysatorbeladung den gängigen literaturbekannten Methoden durchaus überlegen ist. Die eingesetzten Mengen der Katalysatorkomponenten sind sehr gut handhabbar und lassen eine Minimierung anfallender Abfälle zu. Der kleinere E-Faktor der Kupfer-katalysierten aeroben Oxidation verdeutlicht, dass hier fast fünf Mal weniger Abfälle entsorgt werden müssen als bei der PCC-Oxidation. Dies ist nachvollziehbar, weil die Katalysatorkomponenten nur in geringen Mengen eingesetzt werden müssen. Die Größe des E-Faktors für die kupferkatalysierte Oxidation resultiert hauptsächlich aus dem Einsatz großer Mengen Acetonitril als Lösungsmittel.

### 3.6.7 Kombination der aeroben Oxidation mit organokatalytischen Folgereaktionen

#### *Organokatalytische $\alpha$ -Chlorierung nach Christmann*

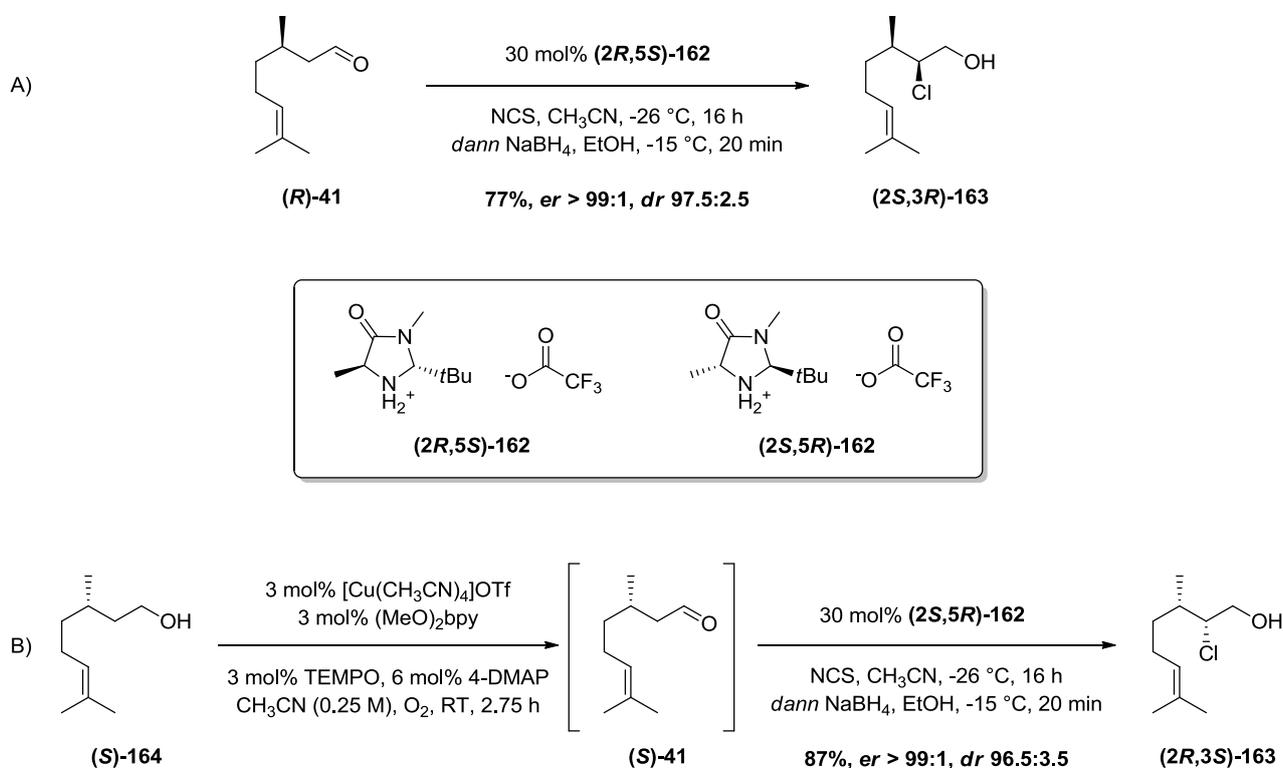
Nach Optimierung der kupferkatalysierten Oxidation mit organokatalytischer Isomerisierung durch 4-DMAP wollten wir die Oxidation aufgrund der geringen Katalysatorbeladung auch in Kombination mit anderen organokatalytischen Reaktionen untersuchen. Ein-Topf-Reaktionen erfreuen sich wachsender Beliebtheit, da sie auf intermediäre Aufarbeitung und Reinigung der Zwischenprodukte verzichten und so Synthesestufen und vor allem die Erzeugung großer Abfallmengen reduzieren können.<sup>[219–221]</sup> Die bisher längste Ein-Topf-Sequenz konnte von der Gruppe um Waldmann 2011 vorgestellt werden und umfasst zwölf aufeinander folgende Synthesestufen.<sup>[222]</sup>

Besonders attraktiv sind Ein-Topf-Reaktionen beim Umgang mit Aldehyden, da diese häufig eine hohe Flüchtigkeit aufweisen, sich bei erhöhten Temperaturen zersetzen oder durch Luftsauerstoff zu den entsprechenden Carbonsäuren weiteroxidiert werden können. Somit ist hier eine Ein-Topf-Sequenz besonders sinnvoll.

Die Braunstein-Oxidation mit nachfolgenden Reaktionen zu Ein-Topf-Prozessen zu vereinen, ist schon lange bekannt.<sup>[223–226]</sup> Kürzlich veröffentlichte Studien von Rüping *et al.* nutzen Oxidationsreaktionen zur Kopplung mit organokatalytischen Transformationen.<sup>[227–229]</sup> Auch eine kupferkatalysierte Oxidation wurde kürzlich von Jang *et al.* mit einer organokatalytischen Reaktion in einer Ein-Topf-Sequenz kombiniert.<sup>[230]</sup> Im Folgenden werden kurz die aktuellen Ergebnisse der Kombination der optimierten kupferkatalysierten Oxidation nach Koskinen/Stahl mit organokatalytischen Reaktionen in einer Ein-Topf-Sequenz erläutert.

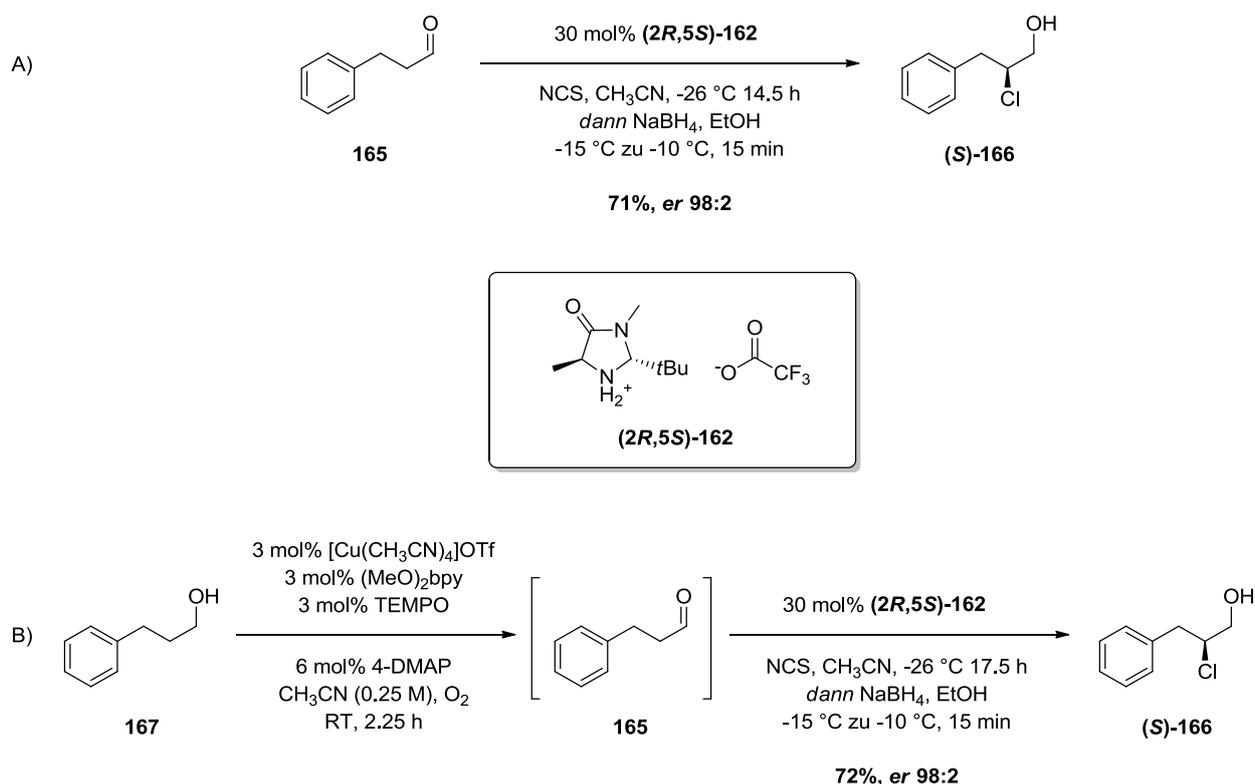
Basierend auf der organokatalytischen asymmetrischen  $\alpha$ -Chlorierung nach Jørgensen<sup>[231]</sup> und MacMillan,<sup>[232]</sup> veröffentlichten Christmann *et al.* 2011 eine Studie zur enantioselektiven  $\alpha$ -Chlorierung von Terpen-verwandten Aldehyden, deren anschließender Reduktion und Cyclisierung zu enantiomerenangereicherten Epoxiden.<sup>[233]</sup> Eine Anwendung dieser Methode ist die enantioselektive Synthese von Naturstoffen wie dem (-)-Aerangis-Lakton. Basierend auf dieser Methode sollten, aufgrund oben genannter Nachteile in der Handhabung von Aldehyden, Studien zur Kombination der kupferkatalysierten Oxidation mit nachfolgender organokatalytischer  $\alpha$ -Chlorierung durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Studien werden nachfolgend diskutiert.

Zunächst wurden Vergleichsexperimente durchgeführt, mit deren Hilfe festgestellt werden sollte, ob ein Unterschied in Ausbeute und Selektivität zwischen der  $\alpha$ -Chlorierung allein (Schemata 50A und 51A) und der sequentiellen Ein-Topf-Reaktion (Schemata 50B und 51B) besteht. Als Modellsubstrate wurden Citronellol (**164**) bzw. Citronellal (**41**) verwendet (Schema 50). Bei der asymmetrischen  $\alpha$ -Chlorierung dieser Substanzen handelt es sich um eine diastereoselektive Reaktion, da bereits ein Chiralitätszentrum im Molekül vorgegeben ist. Um eine enantioselektive Reaktion zu testen, wird als zweites Testsubstrat 3-Phenylpropanol (**167**) bzw. 3-Phenylpropanal (**165**) verwendet (Schema 51).



Schema 50: A) Vergleichsexperiment der  $\alpha$ -Chlorierung von (*R*)-Citronellal (*R*)-**41**. B) Sequentielle Ein-Topf-Oxidation/ $\alpha$ -Chlorierung von (*S*)-Citronellol (*S*)-**164** nach Christmann *et al.*<sup>[233]</sup>

Da es sich bei den gewählten Substraten um weniger reaktive aliphatische Alkohole handelt, muss die Katalysatorbeladung bei der Oxidation auf 3 mol% gesteigert werden. Bemerkenswert an dieser Stelle ist, dass im Falle von aliphatischen Alkoholen die bei den Allylalkoholen (Tabelle 2, Einträge 1-4, S. 61) beobachtete Beschleunigung der Oxidation ausblieb. Sowohl durch Austausch der Base NMI gegen 4-DMAP, als auch des Liganden bpy gegen (MeO)<sub>2</sub>bpy, konnte keinerlei Beschleunigung der Oxidation festgestellt werden.

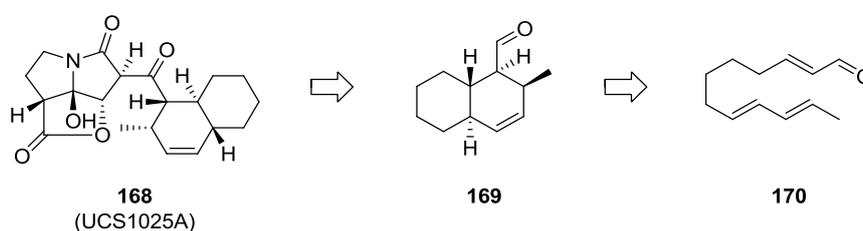


**Schema 51: A) Vergleichsexperiment der  $\alpha$ -Chlorierung von 3-Phenylpropanal (165). B) Sequentielle Ein-Topf-Oxidation/ $\alpha$ -Chlorierung von 3-Phenylpropanol (167) nach Christmann *et al.*<sup>[233]</sup>**

Ein Vergleich der Referenzexperimente mit den sequentiell durchgeführten Reaktionen (Schemata 50 und 51) zeigt, dass die geringen Mengen der Kupferkatalysatorkomponenten weder auf die Ausbeute, noch auf die Selektivität der Reaktionen einen negativen Einfluss haben. Die geringfügig höhere Ausbeute im Fall des Citronellols bei der Ein-Topf-Reaktion (Schema 50B) ist ausschließlich auf die bessere Qualität des Organokatalysators gegenüber dem Vergleichsexperiment zurückzuführen. Die Verwendung der enantiomeren Katalysatoren für die Chlorierung des Citronellals hat an dieser Stelle lediglich praktische Bedeutung und auf die Repräsentativität dieses Vergleiches keinen Einfluss, da ebenfalls das andere Enantiomer des Citronellals eingesetzt wurde. Diese Ergebnisse der sequentiellen Oxidation/ $\alpha$ -Chlorierung konnten bereits in der Synthese diverser Riechstoffe und Pheromone von Swatschek angewandt werden.<sup>[234]</sup>

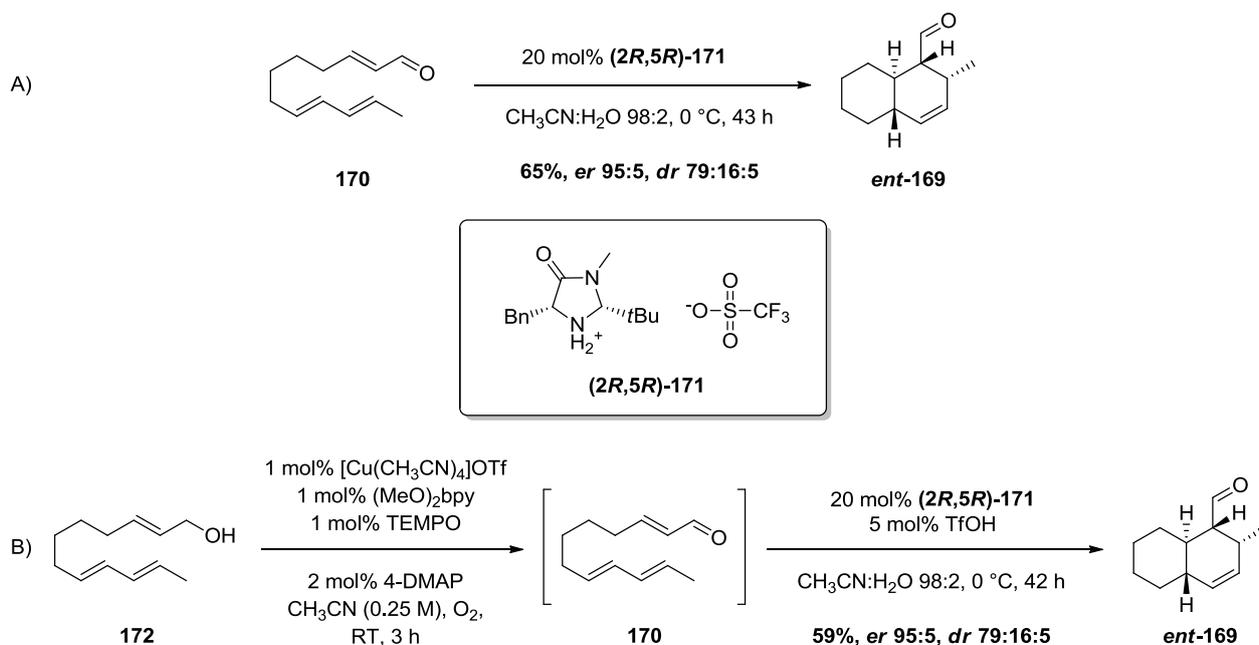
## Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese von UCS1025A

Im Jahr 2006 konnten Lambert und Danishefsky über die erfolgreiche Totalsynthese des Telomerase-Inhibitors UCS1025A (**168**) berichten, welcher die in Schema 52 dargestellte Decalin-Untereinheit besitzt.<sup>[235]</sup> Diese konnte durch Christmann *et al.* 2007 retrosynthetisch auf den Aldehyd **170** zurückgeführt werden. Durch Studien von MacMillan *et al.* zur Totalsynthese des phytotoxischen Polyketids Solanapyron D konnte herausgearbeitet werden, dass der bicyclische Aldehyd (bzw. dessen Enantiomer *ent*-**169**) durch eine asymmetrische, organokatalytische intramolekulare Diels-Alder-(IMDA)-Reaktion aus dem Vorläufer-Aldehyd **170** erhalten werden kann.<sup>[236]</sup>



Schema 52: Retrosynthetische Zerlegung des Telomerase-Inhibitors UCS1025A (**168**) nach Christmann *et al.*<sup>[237]</sup>

Der Aufbau des Aldehyds **169** soll durch sequentielle Ein-Topf-Oxidation/organokatalytische IMDA-Reaktion erfolgen. Hier wird wieder die Testreaktion, die direkt vom Aldehyd **170** ausgeht, mit der sequentiellen Reaktion ausgehend von Alkohol **172** verglichen (Schema 53).

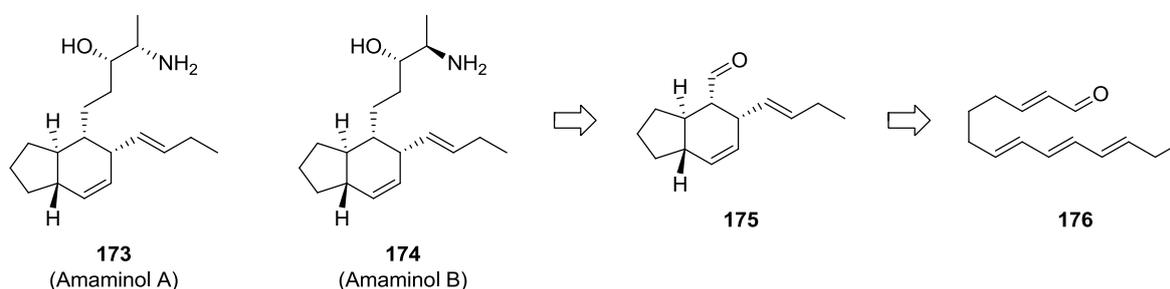


Schema 53: Vergleich der Testreaktion (A) mit der sequentiellen Oxidation/organokatalytischen IMDA-Reaktion (B) zur Synthese des enantiomeren UCS1025A-Vorläufers *ent*-**169**.

Auch diese sequentielle Ein-Topf-Reaktion zeigt nur geringfügige Unterschiede in der erhaltenen Ausbeute und keinerlei Unterschied in der Enantio- und Diastereoselektivität der IMDA-Reaktion. Allerdings ist hier der Zusatz von 5 mol% Trifluormethansulfonsäure notwendig, um die dargestellte Ausbeute zu erreichen. Ohne diesen Zusatz verringert sich die Ausbeute, vermutlich beeinflusst durch die basischen Komponenten des Kupferkatalysatorsystems ((MeO)<sub>2</sub>bpy, 4-DMAP).

#### *Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese von Amaminol B*

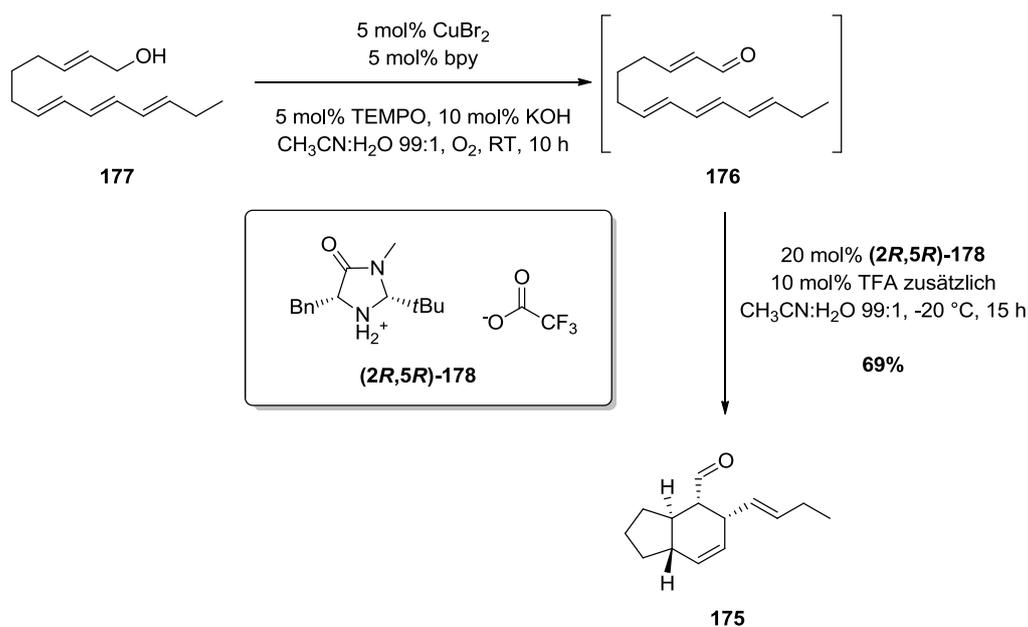
Eine ähnliche Substruktur wie das Solanapyron D und das UCS1025A enthalten die von Sata und Fusetani 2000 vorgestellten Amaminole A und B (**173** und **174**, Schema 54).<sup>[238]</sup> Die ersten Totalsynthesen dieser bicyclischen Sphingosine konnten von Koskinen und Christmann kürzlich vorgestellt werden.<sup>[239,240]</sup> Der Aufbau der bicyclischen Kernstruktur wird durch Modifikation des Aldehyd-Vorläufers **175** vorgenommen. Dieser kann basierend auf Studien von Selkälä und Koskinen durch eine asymmetrische organokatalytische IMDA-Reaktion des Aldehyds **176** aufgebaut werden.<sup>[241]</sup>



**Schema 54: Die Amaminole A und B und deren Aldehyd-Vorläufer.**

Ein erster Versuch, die kupferkatalysierte Oxidation des Allylalkohols **177** mit der IMDA-Reaktion zum Aufbau des Aldehyds **175** in einer Ein-Topf-Sequenz zu verbinden, wurde von Kumpulainen in dessen Dissertation 2010 unternommen.<sup>[193]</sup> Diese Kombination war hier wünschenswert, weil sich der Aldehyd **176** als empfindlich gegenüber Hitze, Licht und starken Brønsted- bzw. Lewis-Säuren herausstellte. Eine Eintopf-Reaktion zur Herstellung des Aldehyds aus seinem stabileren Vorläufer **177** wurde etabliert, die die weitere Umsetzung ohne Isolierung und Reinigung des Aldehyds erlaubt. Problematisch ist jedoch die lange Reaktionszeit der Oxidation in dem von Kumpulainen entwickelten Kupferkatalysatorsystem. Während dieser langen Oxidationszeit unterliegt der Aldehyd zersetzenden Einflüssen. Zusätzlich zu der langen Reaktionszeit liegt die Schwierigkeit des Katalysatorsystems in der Verwendung von Kaliumhydroxid als Base für die

Oxidation. Diese muss vor weiterer Umsetzung in der IMDA-Reaktion durch 10 mol% Trifluoressigsäure zunächst neutralisiert werden (Schema 55). Das Produkt **175** konnte in Kumpulainens Arbeit in akzeptabler Ausbeute von 69% erhalten werden, auch wenn leider nicht näher darauf eingegangen wurde, ob und welchen Einfluss die Ein-Topf-Kombination auf die Selektivität der IMDA-Reaktion hatte. Diese Ein-Topf-Reaktion erwies sich zudem als schlecht reproduzierbar.<sup>[193]</sup>

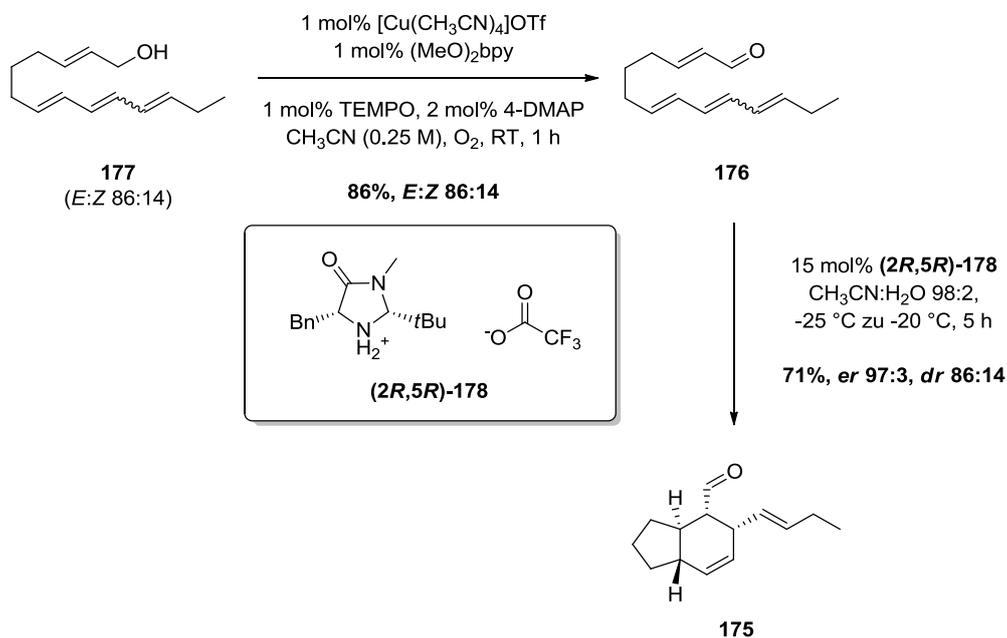


**Schema 55: Von Kumpulainen etablierte Ein-Topf-Oxidations-/IMDA-Reaktions-Sequenz zum Aufbau des Bicyclus **175**.**<sup>[193]</sup>

Zum Aufbau von **175** könnte das in dieser Arbeit optimierte Kupferkatalysatorsystem für eine kürzere Reaktionszeit und durch weniger Katalysatorbeladung für eine sauberere IMDA-Reaktion sorgen. Die hier präsentierten Studien, die Synthese des Vorläufers **177** und die weitere Total-synthese von Amaminol B sind Teil der von Bernhard Feldhues in der Zeit von Mai bis August 2012 angefertigten Bachelor-Arbeit.<sup>[242]</sup> Diese basieren auf den Arbeiten zur Dissertation von Wiebke Jacobs.<sup>[243]</sup>

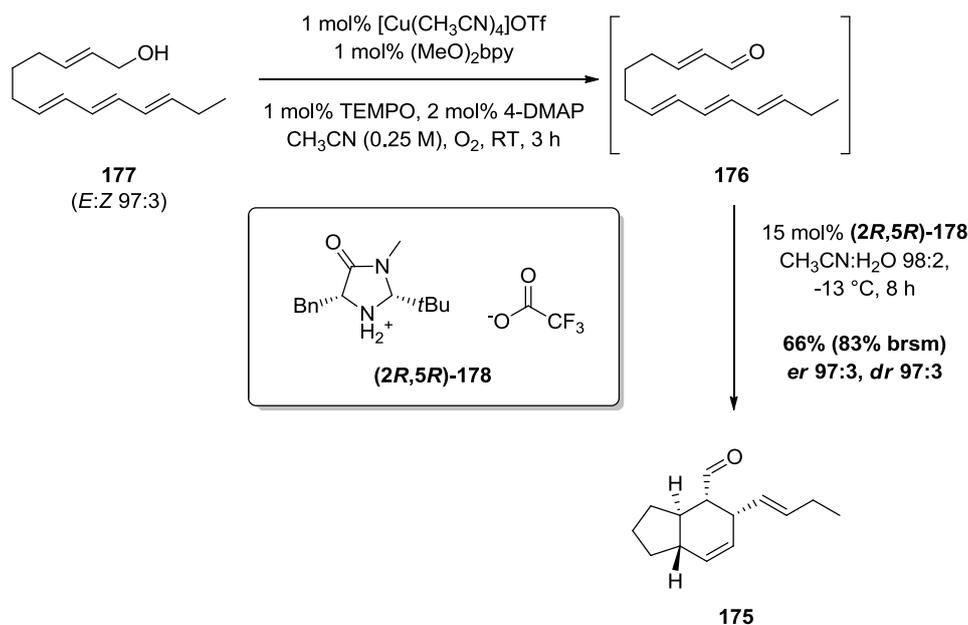
Ausgehend von einem Doppelbindungsisomeren-Gemisch von 86:14 des Allylkohols **177** wurde eine erste Testreaktion der organokatalytischen IMDA-Reaktion vorgenommen, um ein Referenz-experiment zu erhalten (Schema 56). Der Vorläufer wurde zunächst mittels Kupferkatalysierter Oxidation zum Aldehyd **176** umgesetzt. Diese erwies sich auch mit nur 1 mol% Katalysator-beladung als äußerst schnell und der Aldehyd konnte nach nur 1 h Reaktionszeit in 86% Ausbeute

isoliert werden. Nach Isolierung und Reinigung des Aldehyds wurde dieser den IMDA-Reaktionsbedingungen unterzogen.



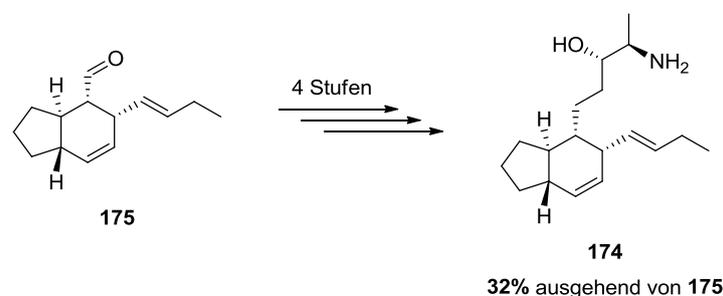
**Schema 56: Referenzexperiment zur organokatalytischen IMDA-Reaktion zum Aufbau des Amaminol B Vorläufers 175.**

Das Produkt **175** der Diels-Alder Reaktion konnte in zufriedenstellender Ausbeute, gutem Enantiomerenverhältnis und einem Diastereomerenverhältnis, das dem Startmaterial entspricht, isoliert werden. Somit konnte nun die Kombination beider Reaktionen in einem Ein-Topf-Prozess evaluiert werden (Schema 57). Um ein besseres Diastereomerenverhältnis und damit eine sauberere IMDA-Reaktion zu erhalten, wurde der Allylalkohol **177** zunächst durch präparative HPLC von dessen Diastereomeren befreit. Dadurch konnte ein *dr* von 97:3 des Allylalkohols **177** erreicht werden. Dieser wurde in der nachfolgend dargestellten Ein-Topf-Reaktion verwendet.



Schema 57: Ein-Topf-Oxidation/IMDA-Reaktion zum Aufbau des Amaminol B-Vorläufers 175.

Wie Schema 57 zu entnehmen ist, gab es bei der Oxidation des Allylalkohols **177** Schwierigkeiten, einen vollen Umsatz zu erreichen. Selbst nach 3 h Reaktionszeit war der Alkohol nicht vollständig oxidiert worden. Ein Grund dafür könnte die Komplexierung des Kupferkatalysators durch das Trien-System sein, was zu Inhibierung des Katalysatorsystems führt. Die Erhöhung der Katalysatorbeladung könnte dieses Problem lösen. Nichts desto trotz wurde die nachfolgende IMDA-Reaktion fortgeführt und das Produkt **175** konnte in vergleichbarer Ausbeute zum Referenzsystem erhalten werden (brsm = Ausbeute basierend auf reisoliertem Startmaterial). Die Enantioselectivität der Reaktion leidet nicht unter der Anwesenheit des Kupferkatalysatorsystems und die Diastereoselectivität wird aus dem Startmaterial exakt übertragen. Die Synthese des Amaminol B (**174**) konnte basierend auf Studien von Kumpulainen<sup>[193]</sup> und Jacobs<sup>[243]</sup> in vier weiteren Stufen von Bernhard Feldhues im Rahmen seiner Bachelorarbeit abgeschlossen werden (Schema 58).<sup>[242]</sup>

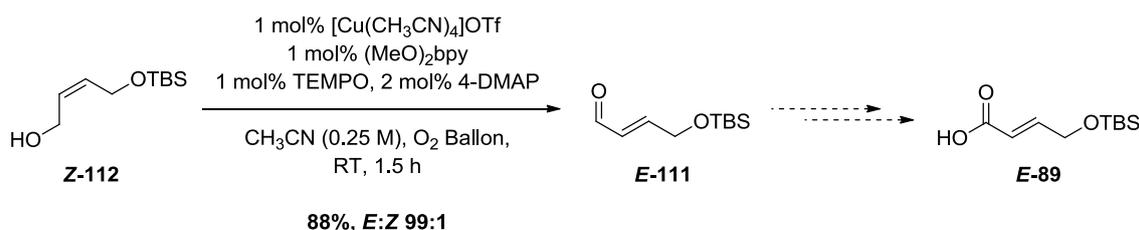


Schema 58: Synthese von Amaminol B (**174**) ausgehend von Bicyclus **175** durch Feldhues.<sup>[242]</sup>

In diesem Kapitel konnte in verschiedenen Ein-Topf-Prozessen gezeigt werden, dass sich die optimierte kupferkatalysierte Oxidation von allylischen und aliphatischen Alkoholen zu den korrespondierenden Aldehyden sehr gut und ohne signifikante Beeinflussung nachfolgender Prozesse mit unterschiedlichen organokatalytischen Folgereaktionen vereinen lässt. Nun folgend werden die weiteren Ergebnisse auf dem Weg zur Totalsynthese des 4-Hydroxydictyolactons beschrieben.

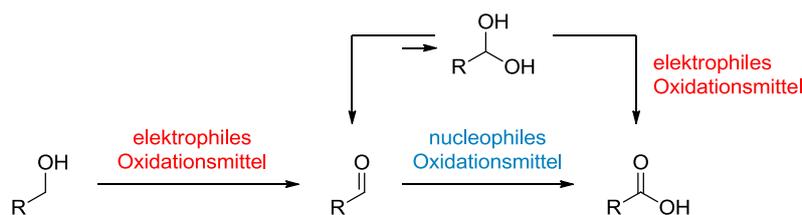
### 3.6.8 Ein-Topf-Oxidation/Isomerisierung von (*Z*)-Allylalkoholen zu (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäuren

Nachdem die Oxidations-/Isomerisierungssequenz ausgehend von mono-geschützten (*Z*)-2-Buten-1,4-diolen zu den korrespondierenden (*E*)-Aldehyden zufriedenstellend optimiert werden konnte, sollte nun die Oxidation zur Carbonsäure **E-89** realisiert werden (Schema 59).



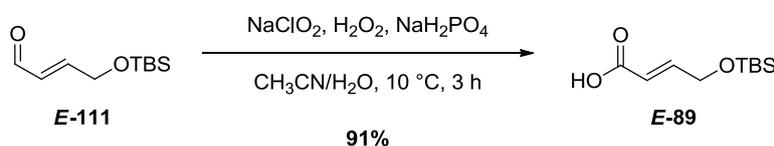
**Schema 59: Optimierte Oxidations-/Isomerisierungssequenz zur Synthese von Aldehyd *E-111* und noch ausstehende Oxidation zur Carbonsäure *E-89*.**

In der Literatur ist eine Vielzahl von Methoden bekannt, Aldehyde zu Carbonsäuren zu oxidieren.<sup>[138,244]</sup> Einige dieser Methoden verwenden stöchiometrische oder überstöchiometrische Mengen toxischer Oxidationsmittel, andere rufen unerwünschte Nebenreaktionen hervor. Viele elektrophile Oxidationsmethoden benötigen ein günstiges Aldehyd-Hydrat-Gleichgewicht oder eine Möglichkeit, das Hydrat zu stabilisieren,<sup>[245]</sup> um durch Oxidation des Hydrates die Carbonsäure erzeugen zu können (Schema 60). Dies ist aber gerade bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden, die gegenüber gesättigten Aldehyden elektronenreicher sind, durch die geringere Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatoms nicht gegeben. Ergo wird hier ein nucleophiles Oxidationsmittel benötigt, das möglichst einen schnellen, Nebenreaktion-freien und Koppelprodukt-armen Zugang zu Carbonsäure **E-89** bietet.



**Schema 60: Oxidation von Alkoholen, Aldehyden und Aldehyd-Hydraten und die Natur der korrespondierenden Oxidationsmittel.**

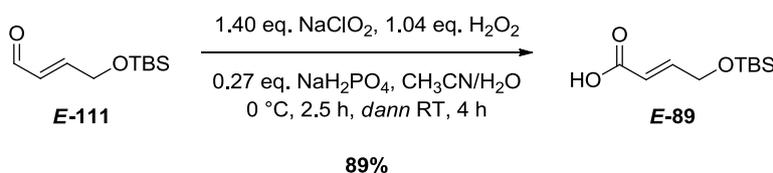
Eine solche Methode wurde für den Aldehyd **E-111** durch Sorensen *et al.* beschrieben (Schema 61).<sup>[246]</sup> Es handelt sich dabei um eine von Montanari und Dalcanale<sup>[247]</sup> optimierte Oxidation nach Lindgren.<sup>[248]</sup>



**Schema 61: Aldehyd-Oxidation durch Sorensen *et al.* (2009).**<sup>[246]</sup>

Die Lindgren-Oxidation, auch bekannt als Pinnick-Lindgren-Oxidation, verwendet Natriumchlorit als stöchiometrisches Oxidationsmittel. Anfangs war die Erzeugung von hypochloriger Säure als Koppelprodukt der Reaktion problematisch, da diese als Nebenreaktion in einigen Substraten zu Chlorierungen führte. Somit mussten für die Oxidation geeignete Hypochloritfänger eingesetzt werden, die diese Nebenreaktion unterdrücken sollten. Zunächst wurde von Nilsson und Lindgren dafür Amidosulfonsäure eingesetzt, später setzten Roth und Kraus der Reaktion 2-Methyl-2-buten zu.<sup>[249]</sup> Pinnick *et al.* konnten ein Jahr darauf einen ersten Überblick über die Anwendungsbreite der Lindgren-Oxidation geben.<sup>[250]</sup> Da 2-Methyl-2-buten relativ teuer ist und in überstöchiometrischer Menge der Reaktion zugesetzt werden muss, entwickelten Montanari und Dalcanale eine Methode, die Wasserstoffperoxid als Fänger der bei der Reaktion entstehenden hypochlorigen Säure verwendet.<sup>[247]</sup> Dieser Hypochloritfänger bietet zwei große Vorteile: Einerseits wird entstehende hypochlorige Säure zu Sauerstoff, Wasser und Chlorwasserstoff umgesetzt, andererseits wird eventuell entstehendes Chlordioxid zu chloriger Säure reduziert. Somit werden durch ein Reagenz gleich zwei störende Nebenprodukt-Bildner eliminiert. Als Nebenprodukte bleiben schließlich Wasser, Sauerstoff und Natriumchlorid (in  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -gepufferter Lösung). Dies steht nicht nur im Einklang mit dem Konzept der grünen Chemie, sondern erleichtert auch die Aufarbeitung und Reinigung der Carbonsäure immens. Lediglich eine Extraktion der Carbonsäure mit Ethylacetat aus der rohen Reaktionsmischung ist notwendig, um die Säure NMR-spektroskopisch rein zu erhalten.

Die Oxidationsbedingungen von Sorensen *et al.*<sup>[246]</sup> erwiesen sich bereits im 7 mmol-Maßstab als sehr gut reproduzierbar (Schema 62). Der Einsatz einer leicht überstöchiometrischen Menge Natriumchlorit und eines Äquivalentes Wasserstoffperoxid in gepufferter Acetonitril/Wasser-Mischung führte sehr sauber zur gewünschten Carbonsäure **E-89**, die allein durch einen Extraktionsprozess ohne weitere Reinigung NMR-spektroskopisch rein und in zufriedenstellender Ausbeute erhalten werden konnte.



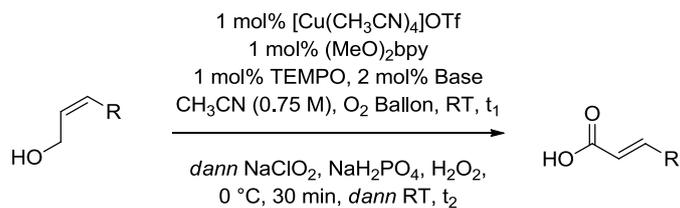
**Schema 62: Reproduktion der Aldehyd-Oxidation zu Carbonsäure E-89 nach Sorensen *et al.***

Auch in einem größeren Maßstab von 90 mmol, mit einer erreichten Ausbeute der Carbonsäure von 85%, erwiesen sich diese Ergebnisse als gut reproduzierbar.

Die geringe Katalysatorbeladung bei der Oxidations-/Isomerisierungssequenz von Allylalkohol **Z-112** zum Aldehyd **E-111** von nur 1 mol% und die Tatsache, dass sich diese Beladung auf nachfolgende organokatalytische Reaktionen nicht störend auswirkte (vgl. Kapitel 3.6.6 S. 60ff.), machte auch hier eine Kombination der Alkohol- und der Aldehyd-Oxidation in einer Ein-Topf-Reaktion denkbar. Dies ist insofern attraktiv, da die oft flüchtigen und wenig stabilen Aldehyde nicht isoliert werden müssen, sondern ihre wesentlich stabileren und nicht-flüchtigen analogen Carbonsäuren gewonnen werden können. Die Kompatibilität beider Oxidationen wird dadurch erleichtert, dass beide Oxidationssysteme Acetonitril als Lösungsmittel verwenden.

Gleichzeitig zur Vermeidung von Ausbeuteverlusten durch intermediäre Isolierung der Aldehyde wird die Menge anfallender Abfälle minimiert, da die notwendige Lösungsmittelmenge halbiert und auf Extraktions- und Chromatographieschritte zur Reinigung der Aldehyde verzichtet werden kann. So konnte eine Ein-Topf-Reaktion entwickelt werden, die direkt von den in Tabelle 4 dargestellten (*Z*)-konfigurierten Allylalkoholen zu den entsprechenden (*E*)-konfigurierten Carbonsäuren führte. Lediglich eine abgestimmte Waschprozedur war nach Extraktion der Carbonsäuren aus der wässrigen Phase notwendig, um diese in hoher Ausbeute und NMR-spektroskopischer Reinheit zu erhalten.

**Tabelle 4: Ein-Topf-Oxidation-Isomerisierung-Oxidation zur Synthese von Carbonsäuren aus Allyl- und Benzylalkoholen.**



Eintrag	Alkohol	Carbonsäure	Base/ Isomerisierungs- reagenz	t <sub>1</sub> [h]	t <sub>2</sub> [h]	[%] <sup>a</sup>
1	 <b>Z-112</b> ( <i>E:Z</i> 1:99)	 <b>E-89</b> ( <i>E:Z</i> 99:1)	4-DMAP	1.5	6	94
2	 <b>Z-139</b> ( <i>E:Z</i> 1:99)	 <b>E-179</b> ( <i>E:Z</i> 99:1)	4-DMAP	1.5	5.5	82
3	 <b>Z-140</b> ( <i>E:Z</i> 1:99)	 <b>E-180</b> ( <i>E:Z</i> 99:1)	4-DMAP	3	6	94
4	 <b>Z-181</b> ( <i>E:Z</i> 10:90)	 <b>E-182</b> ( <i>E:Z</i> 99:1)	9-Azajulolidin	15	19	93
5	 <b>Z-146</b> ( <i>E:Z</i> 3:97)	 <b>E-183</b> ( <i>E:Z</i> 99:1)	9-Azajulolidin	16	22.5	82
6	 <b>Z-144</b> ( <i>E:Z</i> 1:99)	 <b>E-184</b> ( <i>E:Z</i> 99:1)	4-DMAP	15	11.5	97

Eintrag	Alkohol	Carbonsäure	Base/ Isomerisierungs- reagenz	t <sub>1</sub> [h]	t <sub>2</sub> [h]	[%] <sup>a</sup>
7	 <b>Z-152</b> (E:Z 2:98)	 <b>E-185</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	37	7.5	93
8	 <b>186</b>	 <b>187</b>	4-DMAP	4	4.5 <sup>d</sup>	72
9	 <b>188</b>	 <b>189</b>	4-DMAP	1	1.25	94
10	 <b>190</b>	 <b>191</b>	4-DMAP	0.75	11	96
11	 <b>192</b>	 <b>193</b>	4-DMAP	0.75	19	74 <sup>b</sup>
12 <sup>c</sup>	 <b>194</b>	 <b>195</b>	4-DMAP	0.5	3.5	88
13 <sup>c</sup>	 <b>196</b>	 <b>197</b>	4-DMAP	0.5	15.5	82

<sup>a</sup> isolierte Rohausbeute nach Aufarbeitung ohne weitere Reinigung, <sup>b</sup> unter Wärmeeinwirkung leicht sublimierbar, <sup>c</sup> 2 mol% Cu-Katalysatorsystem, <sup>d</sup> gesamte Oxidation zur Carbonsäure bei 0 °C durchgeführt.

Die unterschiedlichen Reaktionszeiten der Oxidation vom Aldehyd zur Carbonsäure korrelieren relativ gut mit der Polarität der Aldehyd-Intermediate. Je unpolarer der Aldehyd ist, desto weniger gut ist die Durchmischung des Zweiphasen-Systems Acetonitril/Wasser und dadurch bedingt verlängern sich die Reaktionszeiten.

Im Vergleich mit den Tabellen 2 und 3 (S. 61ff.) stellt Tabelle 4 sehr deutlich die Vorteile einer Ein-Topf-Reaktion gegenüber der intermediären Isolierung der entsprechenden Aldehyde heraus. Die sequentielle Durchführung der Oxidation des mono-TBS-geschützten Buten-1,4-diols **Z-112** mit intermediärer Isolierung und Reinigung des Aldehyds liefert 78% Gesamtausbeute über zwei Stufen (Schemata 49, S. 66 und 62, S. 77), die Ein-Topf-Prozedur hingegen 94% (Tabelle 4, Eintrag 1). Gerade bei sehr flüchtigen Aldehyden (2-Hexenal, Eintrag 5, 3-Methyl-2-butenal, Eintrag 11, Tabelle 4) können die Carbonsäuren in vergleichsweise guten Ausbeuten erhalten werden. Zur Oxidation stark komplexierender Alkohole ist jedoch eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 2 mol% nicht zu umgehen, um einen vollständigen Umsatz zum Aldehyd zu erreichen (Tabelle 4, Einträge 12 und 13). Dies bedingt leider auch gleichzeitig eine Erhöhung des Reagenzieneinsatzes bei der nachfolgenden Aldehyd-Oxidation, da anderenfalls kein vollständiger Umsatz des Aldehyds erreicht werden konnte.

### 3.6.9 Weitere Optimierung der Oxidationskatalyse/Ein-Topf-Oxidation zu Carbonsäuren

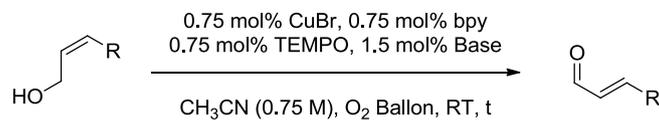
Im Rahmen eines erneuten Screenings der Katalysatorkomponenten<sup>18</sup> konnte, entgegen allen Erwartungen, das Kupfer(I)-bromid als eine dem Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-triflat überlegene Kupferquelle identifiziert werden. Dieses Kupfersalz war bereits Teil der von Hoover und Stahl durchgeführten Optimierungsstudie, dennoch wurde diese Kupferquelle als ungeeignet befunden, weil bei aliphatischen Alkoholen Probleme bei Erreichen eines vollständigen Umsatzes festgestellt wurden.<sup>[159]</sup>

Die Aktivität des resultierenden Katalysatorsystems unter Verwendung des Kupfer(I)-bromides war bei Allylalkoholen sogar so groß, dass die Katalysatorbeladung unter 1 mol% gesenkt und gleichzeitig der wesentlich preisgünstigere 2,2'-Bipyridin-Ligand verwendet werden konnten (Schema zu Tabelle 5). Die Ergebnisse der Oxidation diverser (Z)-konfigurierter Allylalkohole zu

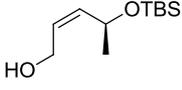
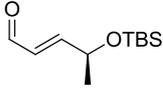
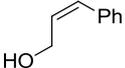
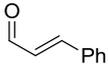
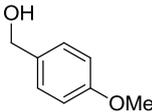
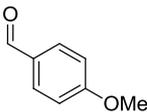
<sup>18</sup> Dieses Screening und die in Tabelle 5 dargestellten Ergebnisse wurden von Tobias Olbrisch im Rahmen seines Forschungspraktikums erarbeitet.<sup>[251]</sup>

den entsprechenden (*E*)-Aldehyden sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung der Carbonsäuren kann Tabelle 6 entnommen werden.

**Tabelle 5: Ein-Topf-Oxidation/Isomerisierung diverser (*Z*)-Allylkohole zu (*E*)-konfigurierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden unter Verwendung eines optimierten Katalysatorsystems.**

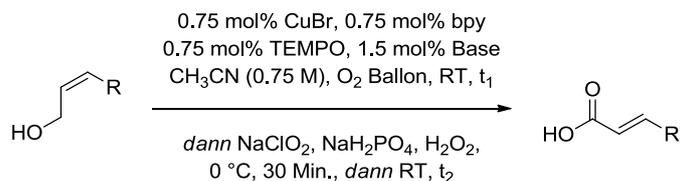


Eintrag	Alkohol	Aldehyd	Base/ Isomerisierungs- reagenz	t [h]	[%] <sup>a</sup>
1	 <b>Z-112</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-111</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	2.5	99
2	 <b>Z-139</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-130</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	1.75	92
3	 <b>Z-140</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-141</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	4	98
4 <sup>b</sup>	 <b>Z-181</b> (E:Z 10:90)	 <b>E-198</b> (E:Z 99:1)	9-Azajulolidin	25	89
5 <sup>b</sup>	 <b>Z-146</b> (E:Z 3:97)	 <b>E-147</b> (E:Z 99:1)	9-Azajulolidin	18	63 <sup>c,d</sup>

Eintrag	Alkohol	Aldehyd	Base/ Isomerisierungs- reagenz	t [h]	[%] <sup>a</sup>
6 <sup>b</sup>	 <b>Z-144</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-145</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	17	97
7	 <b>Z-152</b> (E:Z 2:98)	 <b>E-153</b> (E:Z 99:1)	9-Azajulolidin	16.5	98
8	 <b>186</b>	 <b>199</b>	4-DMAP	6	55 <sup>c</sup>
9	 <b>188</b>	 <b>34</b>	4-DMAP	1	84
10	 <b>190</b>	 <b>200</b>	4-DMAP	1	96

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute, <sup>b</sup> 1 mol% Katalysatorbeladung, <sup>c</sup> sehr leicht flüchtige Aldehyde, <sup>d</sup> destillativ gereinigt.

**Tabelle 6: Ein-Topf-Oxidation-Isomerisierung-Oxidation zur Synthese von Carbonsäuren aus Allyl- und Benzylalkoholen unter Verwendung eines optimierten Katalysatorsystems.**



Eintrag	Alkohol	Carbonsäure	Base/ Isomerisierungs- reagenz	t <sub>1</sub> [h]	t <sub>2</sub> [h]	[%] <sup>a</sup>
1	 <b>Z-112</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-89</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	3	6.25	93
2	 <b>Z-139</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-179</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	3	6.75	86
3	 <b>Z-140</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-180</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	5	6	97
4 <sup>b</sup>	 <b>Z-181</b> (E:Z 10:90)	 <b>E-182</b> (E:Z 99:1)	9-Azajulolidin	15	19	94
5 <sup>b</sup>	 <b>Z-146</b> (E:Z 3:97)	 <b>E-183</b> (E:Z 99:1)	9-Azajulolidin	16	11.75	82
6 <sup>b</sup>	 <b>Z-144</b> (E:Z 1:99)	 <b>E-184</b> (E:Z 99:1)	4-DMAP	15	12	95

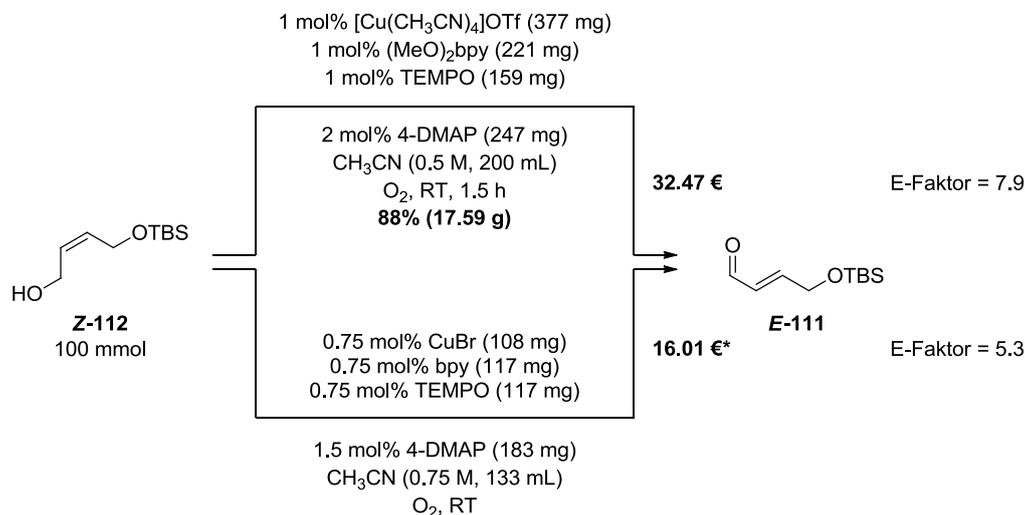
Eintrag	Alkohol	Carbonsäure	Base/ Isomerisierungs- reagenz	t <sub>1</sub> [h]	t <sub>2</sub> [h]	[%] <sup>a</sup>
7	 <b>Z-152</b> (E:Z 2:98)	 <b>E-185</b> (E:Z 99:1)	9-Azajulolidin	13	9	95
8	 <b>186</b>	 <b>187</b>	4-DMAP	5	8.5	53
9	 <b>188</b>	 <b>189</b>	4-DMAP	1	1.25	95
10	 <b>190</b>	 <b>191</b>	4-DMAP	1	9	96

<sup>a</sup> Rohausbeute nach Aufarbeitung ohne weitere Reinigung, <sup>b</sup> 1 mol% Katalysatorbeladung.

Die Verwendung des neuen Katalysatorsystems auf Kupfer(I)-bromid-Basis hat gegenüber dem ersten Oxidationssystem große Vorteile. Zum Einen gehören Kupfer(I)-bromid und 2,2'-Bipyridin zur Standardausstattung eines jeden synthetischen Labors, zum Anderen sind diese Reagenzien gegenüber dem zuvor verwendeten sehr speziellen Kupfer-Salz und Liganden vergleichsweise preiswert. Eine zuvor in dieser Arbeit angestellte Kostenkalkulation für die Oxidation von mono-TBS-Diol **Z-112** zu Aldehyd **E-111** (Schema 49, S. 66) wird an dieser Stelle exemplarisch noch einmal mit dem neuen Katalysatorsystem auf Kupfer(I)-bromid-Basis verglichen (Schema 63).<sup>19</sup> Durch die Erhöhung der Konzentration und somit die Verringerung des

<sup>19</sup> Alle Preise sind aktuelle Händlerpreise, welche unter <http://www.sigmaaldrich.com/germany.html> bezogen worden sind. Eventuelle Händler-abhängige Preisschwankungen und Sonderangebote bleiben hier unberücksichtigt. Die Kosten für einen Sauerstoffballon wurden nicht einbezogen, da diese nicht ausschlaggebend sind. CuBr (98%): 1 kg, 164.50 € = 0.024 €/mmol; bpy (99%): 500 g, 684.00 € = 0.21 €/mmol; TEMPO: 25 g, 86.70 € = 0.54 €/mmol;

Lösungsmittelsatz reduziert sich der E-Faktor des CuBr-Systems nur geringfügig. Eine weitere Erhöhung der Konzentration auf 1.5 M lässt eine zusätzliche Reduzierung der Katalysatorbelastung auf 0.5 mol% zu. Dadurch werden sowohl der Preis, wie auch der E-Faktor weiter gesenkt (Preis (1.5 M): 7.88 €, E-Faktor: 2.61).

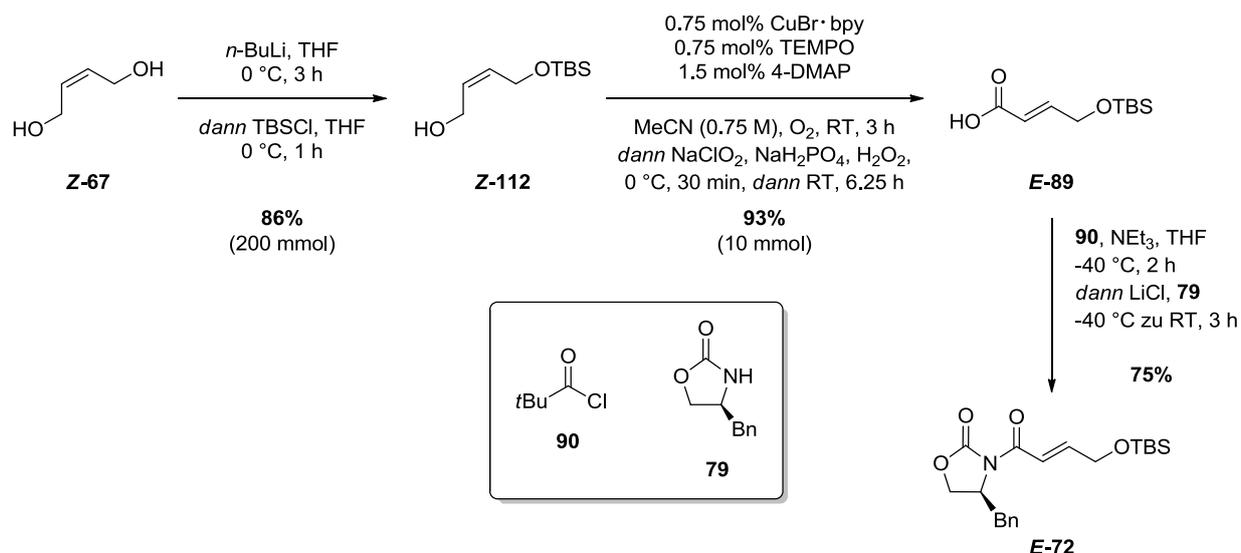


**Schema 63: Kostenkalkulation für das Kupfer(I)-bromid-basierte Katalysatorsystem.**

(\*lediglich kalkulierte Kosten, die Reaktion wurde so im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt)

Durch die Optimierung des Hoover/Stahl-Katalysatorsystems und die Kombination der Alkohol-Oxidation mit der Isomerisierung und nachfolgender Aldehyd-Oxidation war es möglich, eine effiziente Synthese verschiedener Carbonsäuren zu realisieren. Aus Schema 64 kann zusammenfassend ein kurzer Überblick zur vollständigen Synthese des Michael-Acceptors **E-72** entnommen werden. Auf diese Weise ist die Synthese des Michael-Acceptors kostengünstig, effizient und im großen Maßstab durchführbar.

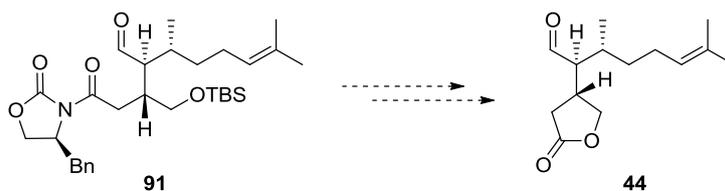
4-DMAP: 100 g, 75.30 € = 0.18 €/mmol; CH<sub>3</sub>CN (HPLC-Reinheit): 2.5 L, 284.00 € = 0.11 €/mL. Daten bezogen am 15.03.2013, 16.45 h von <http://www.sigmaaldrich.com/germany.html>.



**Schema 64: Überblick zur Synthese des Michael-Acceptors *E-72* durch eine Ein-Topf-Oxidation-Isomerisierung-Oxidation.**

### 3.7 Cyclisierung des Michael-Adduktes **91**

Nachdem die Michael-Addition in zufriedenstellender Ausbeute und guter Diastereoselektivität durchgeführt werden konnte (vgl. Kapitel 3.3.4, S. 32ff.), war es nun notwendig, in möglichst wenigen Stufen die TBS-Schutzgruppe, so wie das chirale Auxiliar zu entfernen, um das Schlüsselintermediat **44** der Synthese zu erhalten (Schema 65).

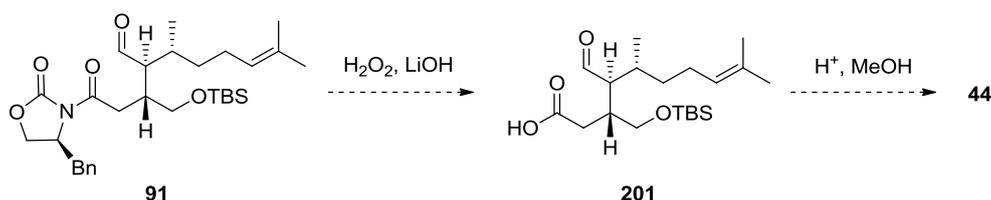


**Schema 65: Geplante Spaltung der TBS-Schutzgruppe und des Auxiliars zur Synthese des Schlüsselintermediats **44**.**

Dabei muss beachtet werden, dass die Citronellal-Substruktur empfindlich auf Lewis-saure Bedingungen reagiert (vgl. Schema 28, S. 37) und dass zu basische Reaktionsbedingungen zur Epimerisierung des  $\alpha$ -Chiralitätszentrums des Aldehyds führen können.

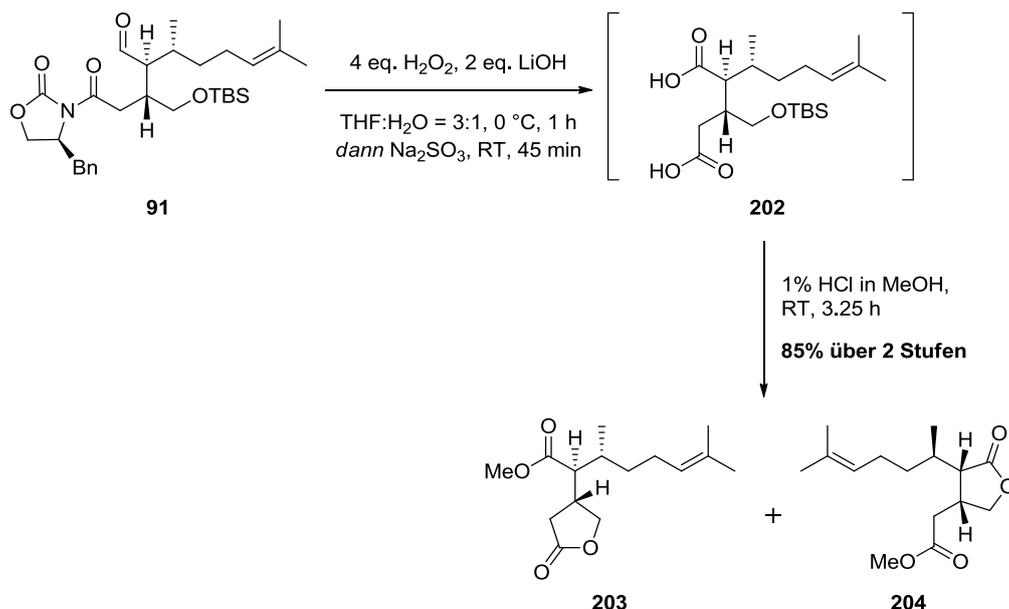
### 3.7.1 Entfernen des Evans-Auxiliars

Zunächst sollte versucht werden, das chirale Auxiliar zu entfernen, um dadurch zur freien Carbonsäure **201** zu gelangen (Schema 66). Dazu wurde eine von Evans *et al.* entwickelte Methode verwendet, die sich besonders für epimerisierungsempfindliche Substrate eignet.<sup>[252]</sup> Diese Methode verwendet das im Vergleich zum Hydroxid weniger basische, aber nucleophilere Hydroperoxid-Anion zur selektiven Spaltung der Amid-Bindung. Das cyclische Carbamat wird dabei nur geringfügig hydrolysiert. Nach der Spaltung zur Carbonsäure sollte unter sauren Bedingungen die TBS-Schutzgruppe entfernt und der entstehende freie Alkohol mit der Carbonsäurefunktion *in situ* zum  $\gamma$ -Butyrolacton **44** cyclisiert werden.



Schema 66: Schrittweise Spaltungen des Auxiliars und der TBS-Schutzgruppe.

Durch die Anwendung der von Evans *et al.* etablierten Lithiumhydroperoxid-Bedingungen konnte allerdings nicht die gewünschte Carbonsäure erhalten werden. Stattdessen konnte nachgewiesen werden, dass nach Behandlung der rohen Spaltprodukte mit 1% HCl in Methanol eine 2:3-Mischung der  $\gamma$ -Butyrolactone **203** und **204** in hoher Ausbeute erhalten wurde (Schema 67). Diese Beobachtung ließ darauf schließen, dass durch die oxidativen Lithiumhydroperoxid-Bedingungen nicht nur die Spaltung des Auxiliars erfolgte, sondern auch die Oxidation der Aldehydfunktion zur Carbonsäure. Das Rohprodukt der Spaltung müsste also die Dicarbonsäure **202** gewesen sein. Durch säurekatalysierte Veresterung, Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und Cyclisierung der freien Alkoholfunktion mit jeweils einer der Estergruppen entstehen vermutlich die dargestellten  $\gamma$ -Butyrolactone **203** und **204**.



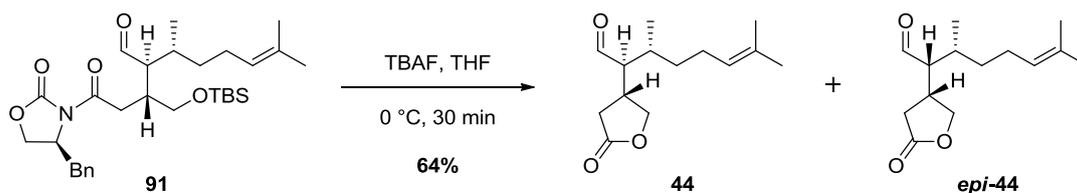
Schema 67: Erhaltenen  $\gamma$ -Butyrolactone 203 und 204 während der Auxiliar- und TBS-Spaltungen.

Die Oxidation des Aldehyds unter den gewählten Bedingungen machte es unmöglich, diese Methode weiter einzusetzen.

### 3.7.2 Abspaltung der TBS-Schutzgruppe

Da aus den bisher erhaltenen Ergebnissen geschlossen werden konnte, dass eine Abspaltung des chiralen Auxiliars unter Anwesenheit der freien Aldehydfunktion nicht gelingen würde, sollte ein Weg zur Spaltung des TBS-Ethers gefunden werden. Anschließend sollte die Cyclisierung des freien Alkohols unter Austritt des Auxiliars als Fluchtgruppe möglich sein.

Ein Standardreagenz zur Spaltung von Silyl-Schutzgruppen ist Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF). Die stark basischen Eigenschaften dieses Reagenzes führten bei dessen Einsatz jedoch zu Epimerisierung des  $\alpha$ -Chiralitätszentrums des Aldehyds und somit zur Bildung des in Schema 68 dargestellten untrennbaren 1:1-Epimerengemisches.



Schema 68: TBS-Etherspaltung mit TBAF in THF.

Später wird dieses Versuchsergebnis wichtig zur Charakterisierung des Minderdiastereoisomers der Michael-Addition (vgl. Kapitel 3.7.3, S. 91ff.). Die Durchführung der TBAF-Entschützung unter gepufferten Reaktionsbedingungen (Tabelle 7) kann entweder die Epimerisierung nicht verhindern, oder die Reaktionen führen zu einem unvollständigen Umsatz.

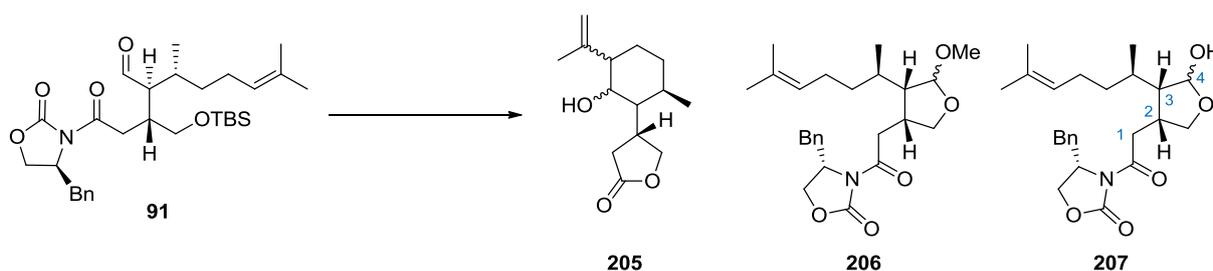
**Tabelle 7: Reaktionsbedingungen der TBS-Etherspaltung mittels TBAF.**

Eintrag	TBAF (eq.)	Additiv (eq.)	Lösungsmittel	T	t [h]	Ergebnis <sup>a</sup>
1	1.50	--	THF	0 °C	0.5	Epimerisierung (64%)
2	1.50	AcOH (0.30)	THF	RT	6.5	Epimerisierung (30%)
3	1.50	AcOH (29.0)	THF	RT	41	unvollständig
4	5.00	NH <sub>4</sub> F (5.00)	THF	RT	0.25	Epimerisierung (68%)
5	2.00	NH <sub>4</sub> F (5.00)	DMF	0 °C	0.75	Epimerisierung

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute in Klammern.

Durch diese Ergebnisse musste TBAF zur Spaltung des TBS-Ethers ausgeschlossen werden. Eine Auswahl der getesteten Brønsted- bzw. Lewis-sauren Bedingungen ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Saure Reaktionsbedingungen der TBS-Etherspaltung.



Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	T	t [h]	Ergebnis <sup>a</sup>
1	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub> (4 eq.)	CH <sub>3</sub> CN	0 °C → RT	18.5	<b>205</b> (21%)
2	HCl (0.20 eq.)	MeOH	0 °C	2	<b>206</b> , <i>dr</i> 1.3:1 (92%)
3	HCl (4 eq.)	EtOAc	RT	24	Zersetzung
4	TFA	CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O 3:1	RT	1	Zersetzung
5	HF · Pyridin	THF	0 °C → RT	21	<b>207</b> , <i>dr</i> 1:1 (87%)

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute in Klammern.

Die Behandlung des TBS-Ethers **91** mit der Lewis-Säure Bortrifluorid in Acetonitril (Eintrag 1, Tabelle 8) führte wie erwartet zu dem Produkt **205** der Carbonyl-En-Reaktion. Eine exakte Zuordnung der absoluten Konfiguration der neu-gebildeten Chiralitätszentren war an dieser Stelle ohne Bedeutung und wurde daher unterlassen.

Die Verwendung von Hydrogenchlorid in Methanol (Eintrag 2, Tabelle 8) führt schnell zur Spaltung des TBS-Ethers und liefert über die Halbacetal-Zwischenstufe **207** das Acetal **206** in hoher Ausbeute. Dieses konnte leider nicht gespalten werden, so dass auch dieser Ansatz verworfen wurde.

Die Lösung zur Spaltung des TBS-Ethers lag in der Verwendung des Hydrogenfluorid-Pyridin-Adduktes (Eintrag 5, Tabelle 8). Das Halbacetal **207** konnte in akzeptabler Ausbeute als 1:1-Diastereomergemisch am anomeren Zentrum erhalten werden. Diese Reaktionsbedingungen führten zwar nicht direkt zu dem gewünschten  $\gamma$ -Butyrolacton, ebneten allerdings den Weg, dieses Ziel zu erreichen (vgl. Kapitel 3.7.3, S. 91ff.). Essenziell für den Erfolg dieser Reaktion sind prinzipiell zwei wesentliche Dinge: Zum Einen muss die Reaktion in Kunststoff-Gefäßen

durchgeführt werden, zum Anderen darf die Ansatzgröße 200 mg bezogen auf das Startmaterial **91** nicht überschreiten. In Glasgefäßen ist die Konkurrenzreaktion des Glases mit dem Hydrogenfluorid ein ernst zu nehmender Faktor, der die Reaktion entscheidend beeinflusst. Diese Nebenreaktion konsumiert HF, was zur Freisetzung übermäßiger Mengen Pyridin führt. Das Pyridin wiederum kann noch nicht umgesetztes Startmaterial **91** epimerisieren, was zu einem Gemisch von Epimeren der Verbindung **207** an C-3 führt (vgl. Schema zu Tabelle 8). Bei einer Ansatzgröße von vier Gramm wurde die Bildung großer Mengen eines Dimers **208** beobachtet, welches in Abb. 24 dargestellt ist. Das NMR-Spektrum dieses dimeren Acetals zeigt ausschließlich einen einzelnen Signalsatz, was darauf schließen lässt, dass das Molekül eine inhärente Symmetrie aufweist. Vermutlich handelt es sich um die  $C_2$ -symmetrische Struktur in Abb. 24. Die Konfiguration am anomeren Zentrum konnte jedoch nicht ermittelt werden. Eine Spaltung des Dimers unter wässrig-sauren Bedingungen, um wieder das monomere Halbacetal **207** zu erhalten, gelang nicht.

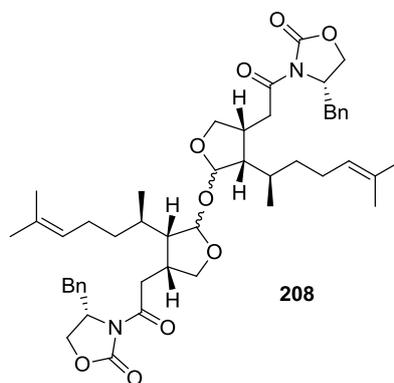
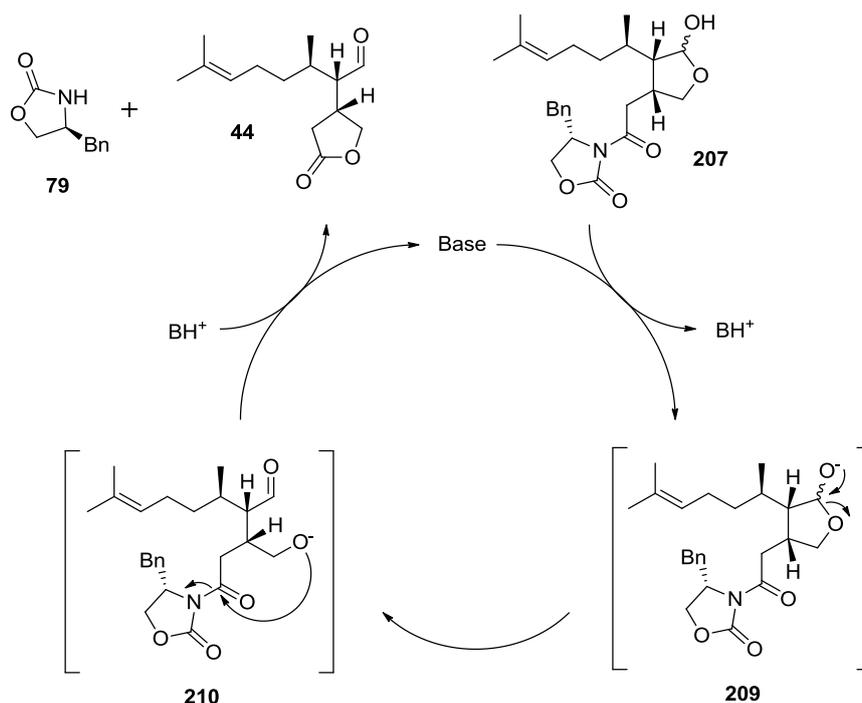


Abbildung 24: Bei der TBS-Etherspaltung in großem Maßstab erhaltenes  $C_2$ -symmetrisches Dimer.

### 3.7.3 Recyclisierung des Halbacetals **207**

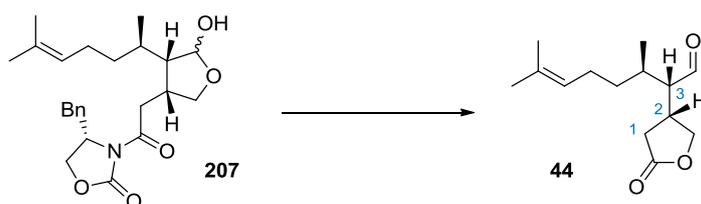
Das durch TBS-Etherspaltung erhaltene Halbacetal **207** stellt ein Intermediat auf dem Weg zu Aldehyd **44** dar (Schema 69). Durch Anwendung einer schwachen Base in einem geeigneten Lösungsmittel sollte es möglich sein, das Halbacetal zu deprotonieren. In Folge dessen sollte eine Öffnung zum Aldehyd und Alkoholat erfolgen (**210**) und das Evans-Auxiliar **79** als Fluchtgruppe abgespalten werden.



**Schema 69: Katalysezyklus der basenkatalysierten Halbacetalöffnung.**

Als Base dient in diesem Falle Kaliumcarbonat. In organischen Lösungsmitteln sollte es möglich sein, ein schwach-basisches Milieu zu erzeugen, das gerade basisch genug ist, um die Deprotonierung hervorzurufen, aber eine Epimerisierung des entstehenden Aldehyds in  $\alpha$ -Position zu vermeiden. Aus Tabelle 9 lassen sich einige ausgewählte Ergebnisse dieser Recyclisierungsversuche ansehen.

**Tabelle 9: Recyclisierungsbedingungen des Halbacetals 207.**

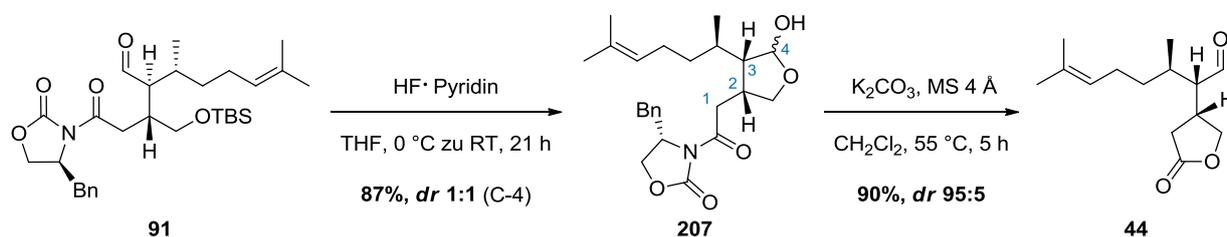


Eintrag	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (eq.)	Lösungsmittel	T	t [h]	Ergebnis <sup>a</sup>
1	1.0	CDCl <sub>3</sub>	RT	24	Umsatz unvollständig, <i>dr</i> 95:5
2	2.0	CDCl <sub>3</sub>	RT	1.75	Umsatz unvollständig, <i>dr</i> 95:5
3	0.5	CDCl <sub>3</sub>	60 °C	1.75	Umsatz unvollständig, <i>dr</i> 95:5

Eintrag	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (eq.)	Lösungsmittel	T	t [h]	Ergebnis <sup>a</sup>
4	0.5	CHCl <sub>3</sub> (techn.)	65 °C	1	Umsatz vollständig (91%), <i>dr</i> 87:13
5	0.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45	1	Umsatz vollständig (89%), <i>dr</i> 92:8
6	0.75 <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55	5	Umsatz vollständig (90%), <i>dr</i> 95:5

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute in Klammern, <sup>b</sup> 4 Å Molsieb (100 mg/mmol **207**) zugegeben.

Aus Tabelle 9 kann entnommen werden, dass die Recyclisierung bei Raumtemperatur ein relativ langsamer Prozess ist (Eintrag 1, Tabelle 9, NMR-Experiment). Eine Erwärmung des Reaktionsgemisches führte zu einer Beschleunigung der Reaktion, ohne signifikante Nebenreaktionen hervorzurufen (Eintrag 3, Tabelle 9, NMR-Experiment). Probleme traten bei der Übertragung der Reaktionsbedingungen in den präparativen Maßstab und Austausch von Chloroform-d<sub>1</sub> gegen Chloroform auf. Technisches Chloroform weist offenbar einen ausreichend hohen Wassergehalt auf, um die Löslichkeit des Kaliumcarbonats signifikant zu erhöhen. Dadurch kommt es vermehrt zu Epimerisierung des Produktes an C-3 (vgl. Schema zu Tabelle 9). Es ist daher notwendig, das Wasser aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Der Zusatz von Molekularsieb ist diesbezüglich eine verlässliche Methode, scheint aber zugleich die Reaktionszeit zu verlängern und erfordert mehr Kaliumcarbonat (Eintrag 6, Tabelle 9). Eine Epimerisierung kann so vollständig verhindert werden und das Produkt **44** wird in guter Ausbeute und hoher Diastereomerenreinheit erhalten. Schema 70 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der TBS-Etherspaltung und der Recyclisierung des erhaltenen Halbacetals **207**.



**Schema 70: Überblick über die Ergebnisse der TBS-Etherspaltung und Recyclisierung des Halbacetals.**

Die mit TBAF in THF nicht gelungene TBS-Etherspaltung hilft an dieser Stelle weiter, das Minderdiastereomer der vorangegangenen Reaktionen zu identifizieren. Das Chiralitätszentrum der Citronellal-Seitenkette wird bereits aus dem kommerziell erhältlichen Startmaterial eingebracht und liegt somit bei einem *ee* des Citronellals von 99% fast vollständig in der (*R*)-Konfiguration vor.

Somit kommen noch zwei Chiralitätszentren in Frage, die im Minderdiastereomer die unerwünschte Konfiguration aufweisen könnten. Dasjenige an C-2 (vgl. Schema 70) wird während der Michael-Addition aufgebaut und ausschließlich durch die Abschirmung eines von zwei enantiotopen Halbräumen des Michael-Acceptors durch das chirale Auxiliar vorgegeben. Das Auxiliar weist ebenfalls einen *ee* von >99% auf, somit sollte bei einem vollständig kontrollierten Prozess durch das Auxiliar dieses Zentrum ausschließlich in der korrekten Konfiguration gebildet werden. Dieses Zentrum kann nach dem Aufbau nicht mehr epimerisieren. Somit bliebe nur noch das Chiralitätszentrum an C-3, welches während der gesamten Synthese nach der Michael-Addition prinzipiell anfällig gegen Epimerisierung ist. Bei der Michael-Addition selbst wird bereits eine Diastereoselektivität von 95:5 erreicht. Dies spricht dafür, dass entweder das Enamin mit einer teilweisen (*Z*)-Doppelbindungskonfiguration vorliegt, was zur Bildung des unerwünschten Diastereomers führen würde, oder die Epimerisierung erfolgt bei Freisetzung des Aldehyds aus dem N,O-Acetal durch die sauren Reaktionsbedingungen. Durch das Ergebnis der TBS-Etherspaltung unter stark basischen TBAF-Bedingungen wird die Vermutung bekräftigt, dass es sich bei dem Minderdiastereomer um ein C-3-Epimer handelt. Ein Vergleich der NMR-Spektren zeigt deutlich, dass durch die Epimerisierung die Signale zunehmen, die im diastereomeren-angereicherten Produkt dem Minderdiastereomer zuzuordnen sind (Abb. 25, rote Kurve: Epimerengemisch; blaue Kurve: diastereomeren-angereichertes Produkt).

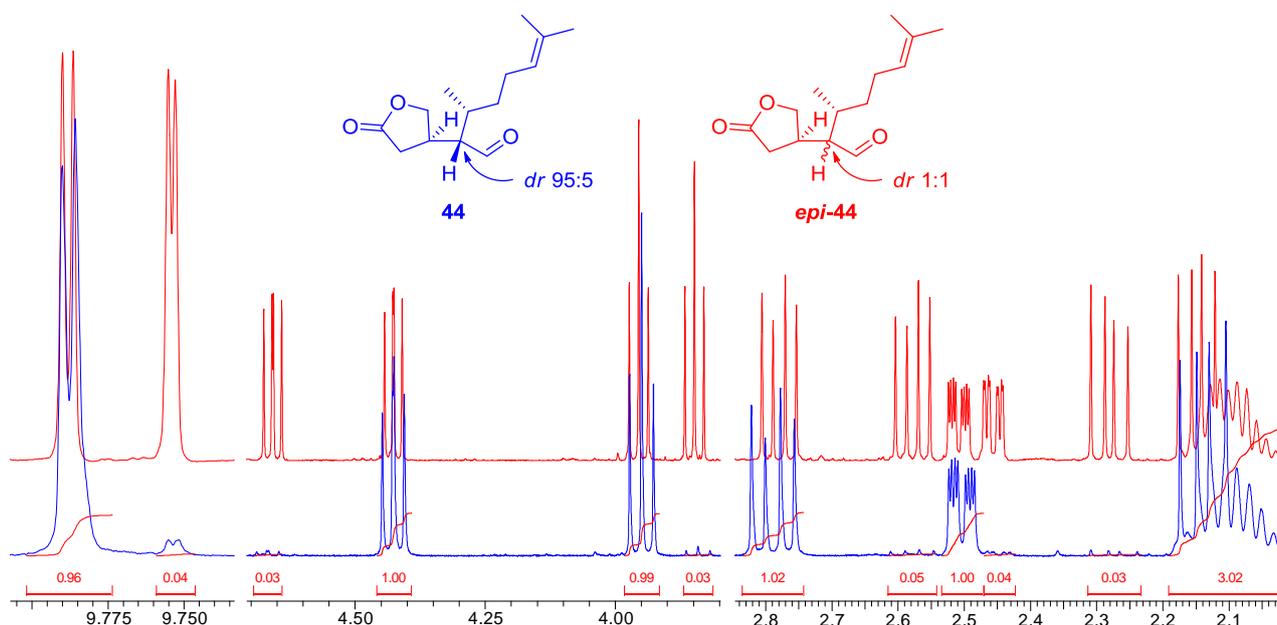
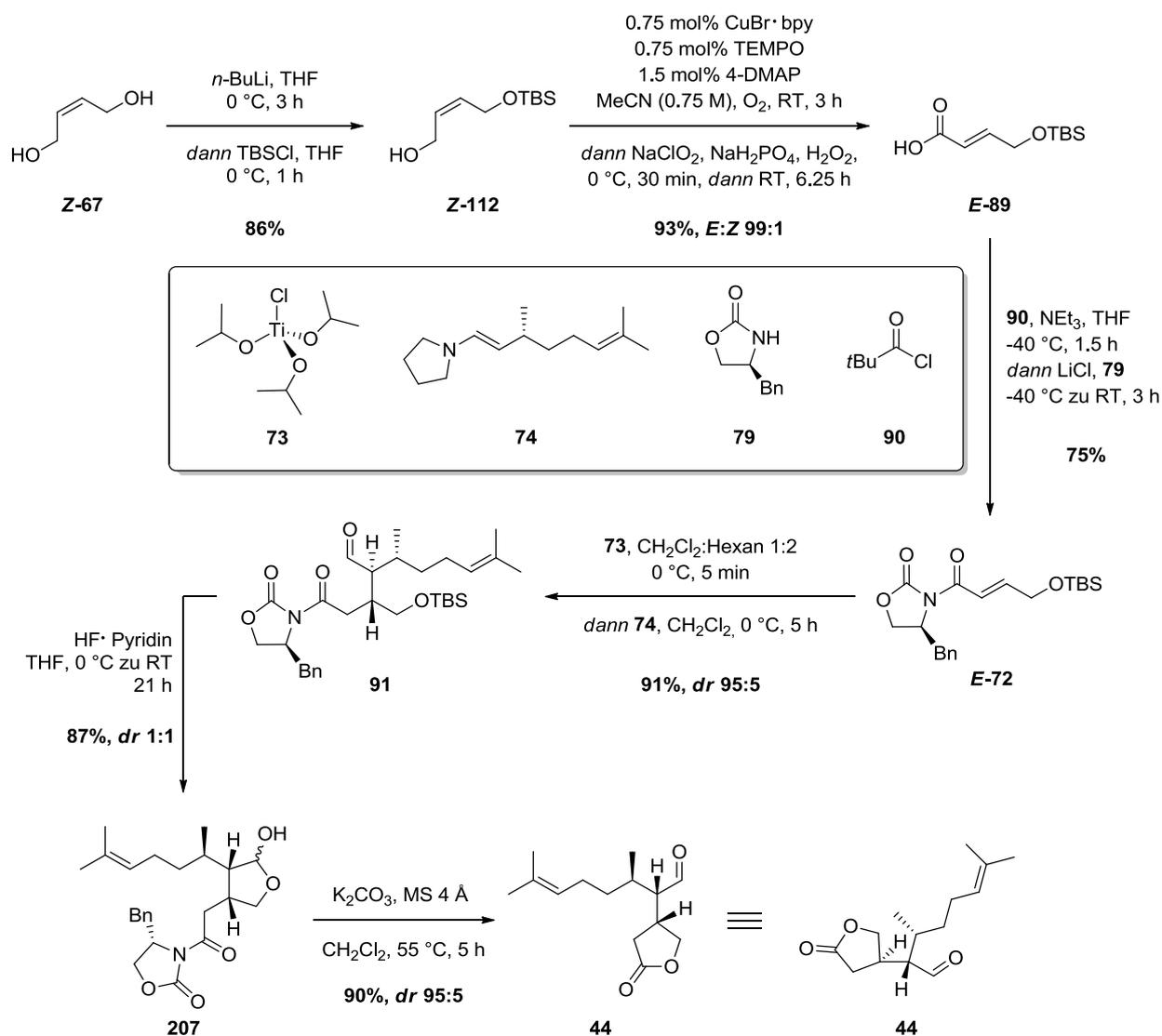


Abbildung 25: Ausschnitte aus den NMR-Spektren des diastereomeren-angereicherten Aldehyds 44 (blau) und eines 1:1-Epimerengemisches (rot) zum Nachweis des Minderdiastereomers.

Die gemessenen NMR-Daten des Minderdiastereomers stimmen außerdem mit den Literaturdaten<sup>[134]</sup> überein und bekräftigen somit die zuvor getroffenen Annahmen.

Ein kurzer Überblick zu den Ergebnissen der Synthese des Schlüsselintermediates **44** ist Schema 71 zu entnehmen.



**Schema 71: Übersicht zur Synthese des Schlüsselintermediates **44**.**

Einen Vergleich der Effizienz der hier angewandten Methode zum Aufbau der Verbindung **44** stellt Abb. 26 dar. Hieraus wird ersichtlich, dass die in dieser Arbeit optimierte Synthesestrategie in ihrer längsten linearen Sequenz die literaturbekannte Synthese des Enantiomers *ent*-**44** um elf Stufen verkürzen und die Ausbeute um den Faktor elf verbessern konnte.<sup>[134]</sup>

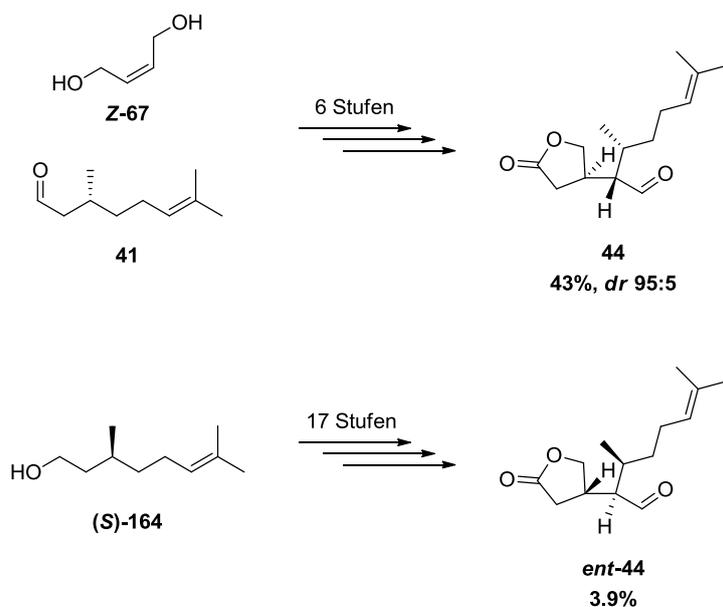
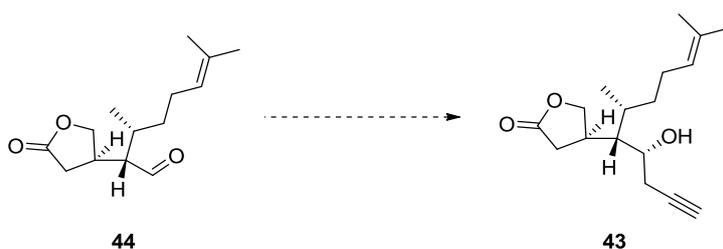


Abbildung 26: Vergleich der hier angewandten Synthesestrategie zum Aufbau von Verbindung **44** mit der literaturbekannten Strategie des Enantiomers nach Paquette *et al.*<sup>[134]</sup>

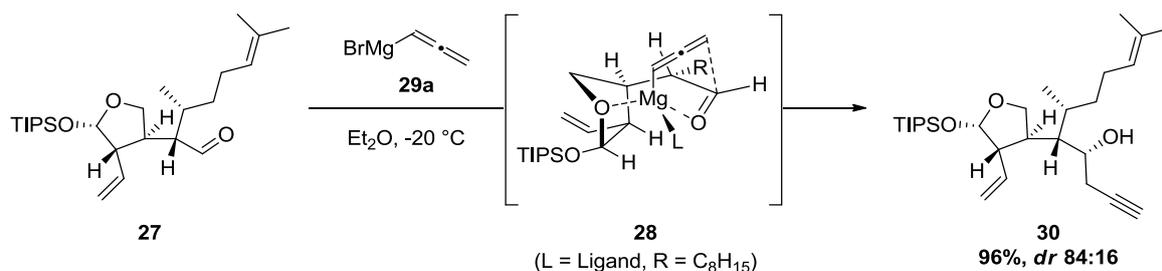
### 3.8 Propargylierung des Aldehyds **44**

Nachdem das Schlüsselintermediat **44** der Synthese erfolgreich in guter Ausbeute und hoher Diastereoselektivität synthetisiert werden konnte, sollte nun eine diastereoselektive Propargylierung des Aldehyds das Intermediat **43** liefern (Schema 72). Dieser Reaktionsschritt schließt die erfolgreiche Synthese des nördlichen Fragmentes des 4-Hydroxydictyolactons (**16**) ab.



Schema 72: Diastereoselektive Propargylierung des Aldehyds **44**.

Eine derartige Propargylierungsreaktion wurde bereits von Williams *et al.* angewandt.<sup>[60]</sup> Dabei konnte festgestellt werden, dass eine intramolekulare Koordination des eingesetzten Allenyl-Grignard-Reagenzes **29a** zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff des Aldehyds und dem endocyclischen Sauerstoff des Silylacetals der Verbindung **27** die Bildung des gewünschten Diastereomers bevorzugt (Schema 73). Dieses wird so in hoher Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von ca. 5:1 erhalten.



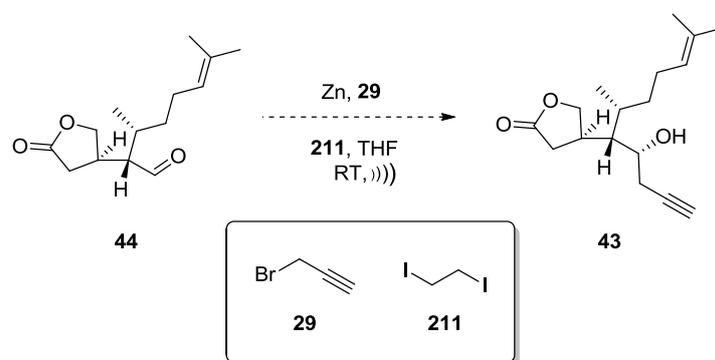
Schema 73: Diastereoselektive Propargylierung nach Williams *et al.*<sup>[60]</sup>

Die von Williams *et al.* angewandte Methode kann in dem hier vorliegenden Fall so nicht eingesetzt werden, da durch die hohe Reaktivität des Grignard-Reagenzes ein Angriff der  $\gamma$ -Butyrolacton-Substruktur der Verbindung **44** nicht auszuschließen ist. Daher sollte hier ein weniger reaktives Propargylierungsreagenz zum Einsatz kommen, welches die Estergruppe leicht toleriert. Dabei darf die Propargylierungsmethode keine stark Lewis-sauren Reaktionsbedingungen erfordern, weil es unter diesen Bedingungen leicht zu einer Carbonyl-En-Reaktion der Citronellal-Substruktur kommen kann (vgl. dazu auch Kapitel 3.4, S. 35ff., und Williams *et al.*).<sup>[60]</sup>

Eine Vielzahl Metall-vermittelter Propargylierungsmethoden von Aldehyden, Ketonen und Iminen ist bereits bekannt.<sup>[253]</sup> Einige Methoden wenden Scandium-, Bor- und Aluminium-basierte Reagenzien an, die eine hohe Lewis-Acidität aufweisen und daher im vorliegenden Fall zu Problemen führen könnten. Andere Methoden verwenden toxische Metalle wie Zinn, Nickel und Chrom, was unter den Gesichtspunkten der grünen Chemie möglichst vermieden werden sollte. Propargylierungsvorläufer wie Propargyl-/Allenylboronate oder -silicium-Verbindungen sind aufwendig herzustellen und oft nicht leicht zu handhaben. Ein häufig auftretendes Problem bei Propargylierungen von Carbonylverbindungen ist der, neben dem gewünschten Homopropargylalkohol, in nicht unerheblichen Mengen entstehende unerwünschte Homoallenylalkohol.<sup>[253–265]</sup> Dabei hängt das Ausmaß des Auftretens dieser Allenspezies von der Natur des verwendeten Metalls, den gewählten Reaktionsbedingungen und nicht zuletzt der Propargyl-Quelle ab. Äußerst problematisch ist häufig die fehlende säulenchromatographische Trennbarkeit von Homoallenyl- und Homopropargylalkoholen, weshalb der beste Weg, diese Probleme zu vermeiden, die Unterdrückung der Entstehung des Allenylalkohols ist.

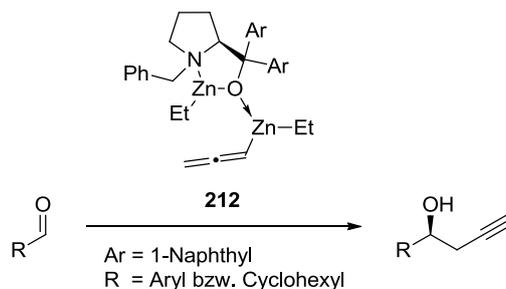
### 3.8.1 Basische Propargylierungsbedingungen

Eine der einfachsten Methoden zur Propargylierung ist die Zink-vermittelte direkte Umsetzung des Aldehyds **44** mit Propargylbromid unter Ultraschall-Bedingungen (Schema 74).<sup>[263]</sup> Die Methode nach Lee *et al.* unterdrückt zumindest bei der Propargylierung von Aldehyden die Entstehung des Homoallenylalkohols. Ein großer Überschuss Zink und eine Aktivierung des Zinks durch 1,2-Diodethan (**211**) sind hierbei notwendig. Bei Anwendung dieser Methode unter Standardbedingungen konnte das gewünschte Produkt zwar NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, allerdings war dieses nicht in hoher Ausbeute und zufriedenstellender Reinheit isolierbar. Daher musste zur Propargylierung eine andere Methode gefunden werden.



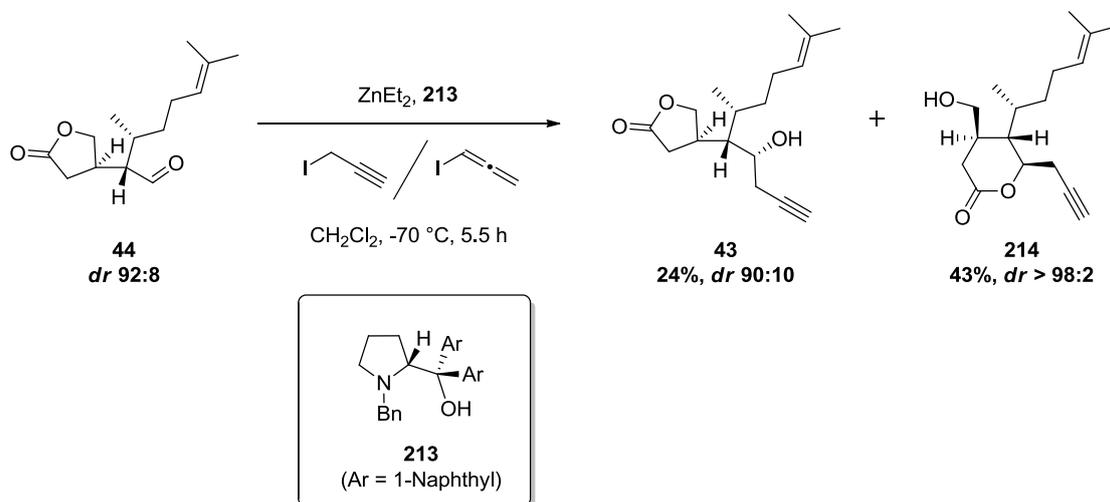
**Schema 74: Zink-vermittelte Propargylierung des Aldehyds **44** unter Ultraschallbedingungen.**

Eine vielversprechende enantioselective Propargylierungsmethode wurde 2011 von Trost *et al.* vorgestellt.<sup>[266]</sup> Als chirales Propargylierungsreagenz dient ein  $\alpha,\alpha$ -Di-(1-naphthyl)prolinol-Zink-Komplex **12** (Schema 75), der aus katalytischen Mengen des Liganden **13** (Schema 76), einer Propargyl-/Allenyliodid-Mischung und Diethylzink gebildet wird. Dabei genügt der Einsatz von 10 mol% des chiralen Liganden zur Kontrolle der gebildeten absoluten Konfiguration des Homopropargylalkohols, da die Übertragung des Propargylrestes durch das komplexierte Allenylzink-Reagenz schneller erfolgt als von freiem Allenylzink (beschleunigender Liganden-Effekt).



**Schema 75: Enantioselective ligandenbeschleunigte Propargylierung von Aldehyden nach Trost *et al.***<sup>[266]</sup>

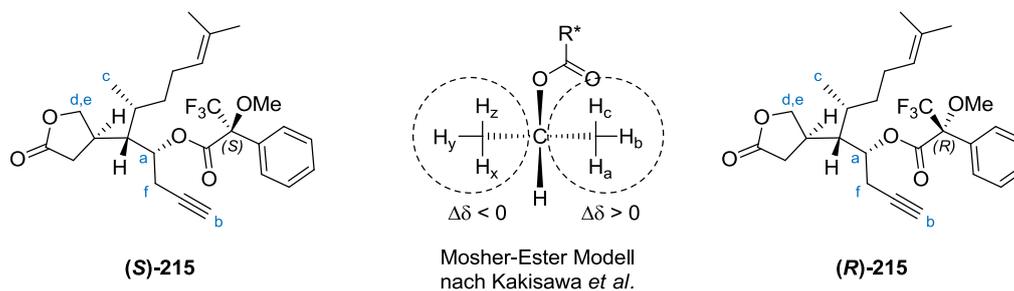
Eine Anwendung dieses Systems auf den Aldehyd **44** führte tatsächlich zur Bildung des Homopropargylalkohols **43**, allerdings konnte unter den basischen Reaktionsbedingungen eine Translactonisierung des Produktes zu dem unerwünschten  $\delta$ -Lacton **214** beobachtet werden (Schema 76).



**Schema 76: Anwendung der Propargylierungsbedingungen nach Trost *et al.***

Dieses erste Ergebnis der diastereoselektiven Propargylierung half bei der Bestimmung der absoluten Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums. Dazu wurde die von Williams *et al.* bereits angewandte Mosher-Ester-Methode nach Kakisawa *et al.* verwendet.<sup>[60,267,268]</sup> Diese empirische Methode erlaubt eine einfache Bestimmung der absoluten Konfiguration des sekundären Alkohols. Durch Synthese beider Mosher-Ester ((*R*)-**215** und (*S*)-**215**) und Vergleich der chemischen Verschiebungen charakteristischer Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, ist die Bestimmung der absoluten Konfiguration des sekundären Alkohols möglich (Tabelle 10).

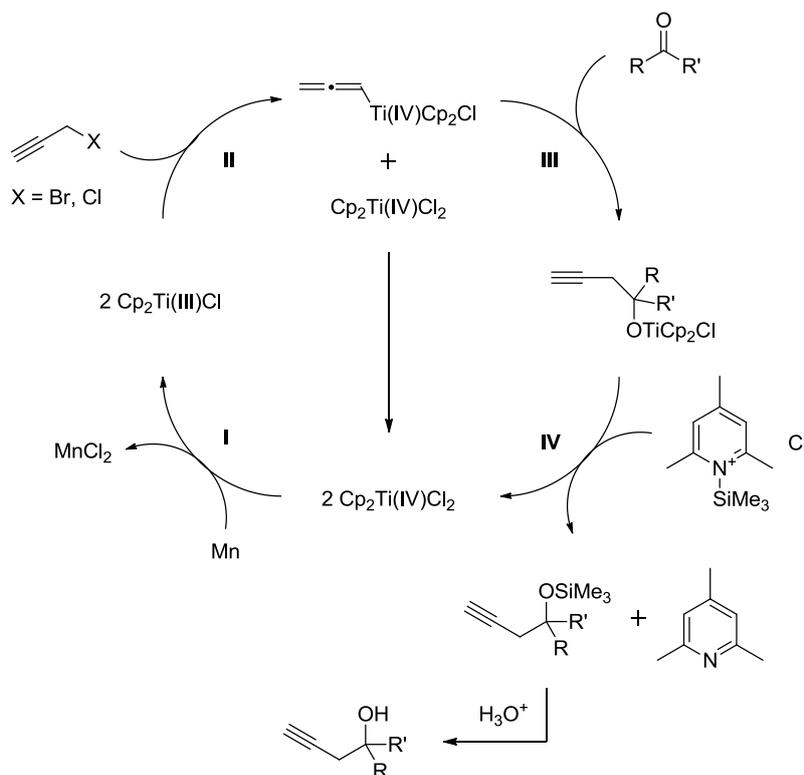
Tabelle 10: Mosher-Ester-Analyse nach Kakisawa *et al.* zur Verifizierung der absoluten Konfiguration des neu aufgebauten Chiralitätszentrums.<sup>[268]</sup>



Proton	$\delta$ (S)-215 [ppm]	$\Delta\delta$ ( $\delta_S - \delta_R$ ) [Hz]	$\delta$ (R)-215 [ppm]
a	5.2051	-2.84	5.2122
b	2.1053	+14.92	2.068
c	0.6613	-19.28	0.7095
d	3.7445	-18.08	3.7897
e	4.2277	-19.56	4.2766
f	2.646	+126.72	2.3292

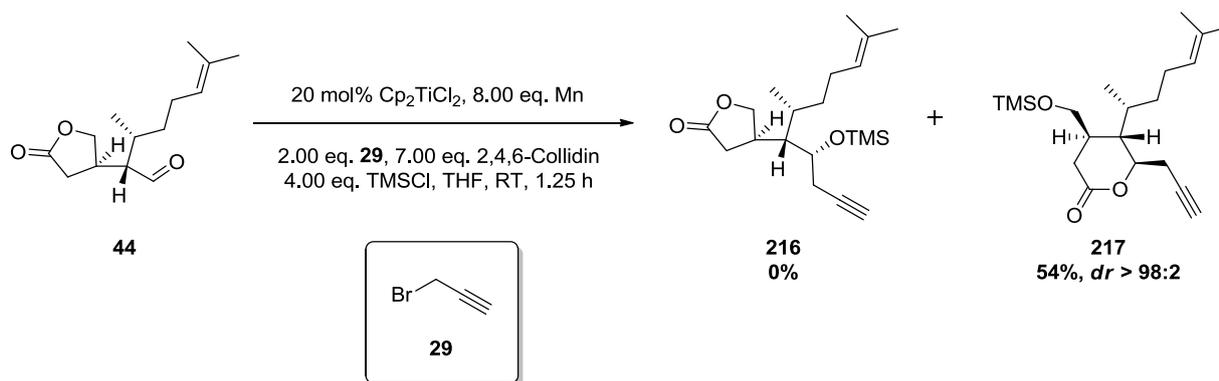
Nach Tabelle 10 wurde tatsächlich die korrekte absolute Konfiguration für das neu-aufgebaute Chiralitätszentrum angenommen. Damit stellte sich die Propargylierung nach Trost *et al.* als durchaus selektiv heraus, da das unerwünschte Diastereomer nicht beobachtet werden konnte. Problematisch war unter den basischen Reaktionsbedingungen lediglich die unerwünschte Translactonisierungsreaktion zu  $\delta$ -Lacton **214**. Diese zu unterdrücken ist ein wichtiges Kriterium, um die Methode weiterhin anwenden zu können. Eine forcierte Translactonisierung zu dem thermodynamischen Gleichgewicht zwischen  $\gamma$ - und  $\delta$ -Lacton ist unter basischen und sauren Bedingungen zwar möglich, stellt aber einen äußerst uneleganten und unter nachhaltigen Gesichtspunkten ungünstigen Syntheseschritt dar.

Eine Möglichkeit, die Translactonisierung zu verhindern, könnte der Einsatz von Abfangreagenzien sein, die das gebildete Alkoholat nach der Propargylierung direkt zu einer nicht-nucleophilen funktionellen Gruppe umsetzen. Cuerva *et al.* beschrieben dazu 2009 eine Propargylierungsmethode von Aldehyden und Ketonen, die durch einen *in situ* gebildeten Titanocen(III)-Komplex katalysiert wird (Schema 77).<sup>[269]</sup> Dazu wird Bis-(cyclopentadienyl)titan(IV)-chlorid durch elementares Mangan zum Titan(III) reduziert (**I**, Schema 77), welches dann durch oxidative Insertion in die C-Halogen-Bindung eines Propargylhalogenids zum Allenyltitan-Komplex umgesetzt wird (**II**). Dieser kann Carbonylgruppen propargylieren (**III**), wobei anschließend der Katalysator durch Schützen des entstandenen Alkoholats mittels Chlortrimethylsilan/2,4,6-Collidin als TMS-Ether wieder freigesetzt wird (**IV**). Diese Einführung einer Schutzgruppe direkt nach Propargylierung könnte es ermöglichen, die Translactonisierung zu verhindern, sollte die Übertragung der TMS-Gruppe schneller sein als die Translactonisierung.



Schema 77: Katalytische Propargylierung mit *in situ*-Silylierung nach Cuerva *et al.* (2009).<sup>[269]</sup>

Das Ergebnis der Anwendung dieser Methode ist in Schema 78 wiedergegeben. Dabei ist ersichtlich, dass die Propargylierung mit der erwünschten Diastereoselektivität einhergeht, allerdings kein geschütztes  $\gamma$ -Butyrolacton **216**, sondern ausschließlich TMS-geschütztes  $\delta$ -Lacton **217** erhalten werden konnte.



Schema 78: Propargylierung des Aldehyds **44** nach Cuerva *et al.*<sup>[269]</sup>

Somit ist die Translactonisierung schneller als die TMS-Schützung des Alkoholats. Ein Versuch, die Silylierung durch Austausch von  $\text{TMSCl}$  gegen das reaktivere  $\text{TMSOTf}$  zu beschleunigen, scheiterte aufgrund der Bildung des Carbonyl-En-Reaktionsproduktes **218** (Abb. 27). Dieses wird mit hoher Diastereoselektivität in 56% Ausbeute gebildet. Auf eine exakte Zuordnung, welches Diastereomer genau entsteht, wurde an dieser Stelle verzichtet.

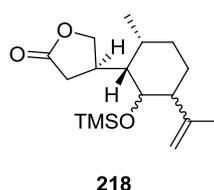
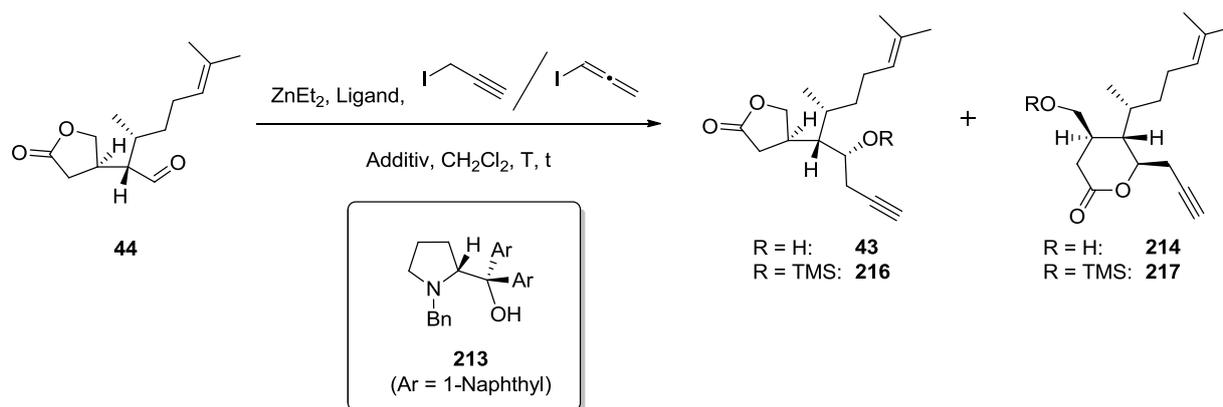


Abbildung 27: Produkt der  $\text{TMSOTf}$ -vermittelten Carbonyl-En-Reaktion des Aldehyds **44**.

Auch wenn sich die Titan(III)-vermittelte Propargylierung nach Cuerva *et al.* unter den literaturbekannten Reaktionsbedingungen für das vorliegende Problem als nicht effizient genug erwiesen hatte, so könnte die Strategie, das entstehende Alkoholat mittels eines Chlorsilans abzufangen, eventuell auf die zuvor angewandte Propargylierung nach Trost übertragen werden (vgl. Schema 76, S. 99). In Tabelle 11 sind nachfolgend die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse verschiedener Ansätze zusammengefasst.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Trost-Propargylierung.

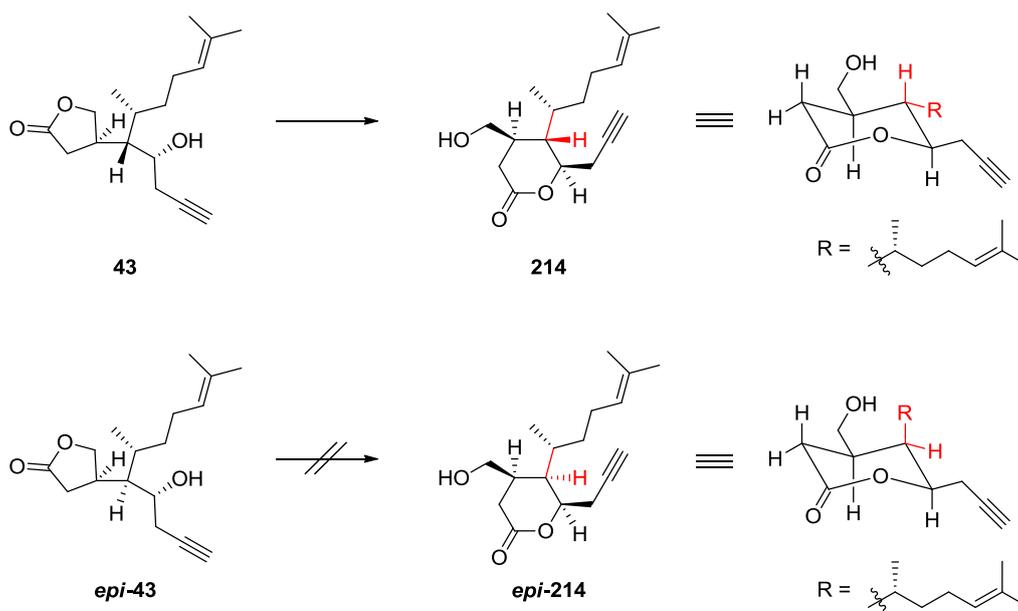


Eintrag	Ligand	Additiv	T	t [h]	<b>43/216</b> ( <i>dr</i> )	<b>214/217</b> ( <i>dr</i> )
1 <sup>a,b</sup>	<b>213</b>	--	-70 °C	5.5	24% <b>43</b> (90:10)	43% <b>214</b> (> 98:2)
2 <sup>c</sup>	--	--	-70 °C	6	30% <b>43</b> (70:30)	30% <b>214</b> (> 98:2)
3 <sup>d</sup>	<b>213</b>	TMSCl/Collidin	-70 °C	7	--	99% <b>217</b> brsm <sup>e</sup> (> 98:2)
4 <sup>d</sup>	<b>213</b>	TMSCl/Collidin	-70 bis -20 °C	5	--	67% <b>217</b> (95:5)

<sup>a</sup> vgl. Schema 76, S. 99, <sup>b</sup> *dr* (**44**) 92:8, <sup>c</sup> *dr* (**44**) 87:13, <sup>d</sup> *dr* (**44**) 95:5, <sup>e</sup> 80% des eingesetzten Startmaterials reisoliert.

Auch wenn die oben dargestellten Ergebnisse nicht in zufriedenstellender Weise zu dem gewünschten Produkt **43** führten, so konnten trotzdem wichtige Erkenntnisse aus den Experimenten gewonnen werden. Der Zusatz des Liganden **213** scheint die Produktausbeute nur geringfügig zu beeinflussen (Einträge 1 und 2, Tabelle 11). Dabei scheint das NMR-spektroskopisch ermittelte Diastereomerenverhältnis der Verbindung **43** in Eintrag 2 nicht auf die fehlende chirale Induktion des Liganden zurückzuführen zu sein, sondern allein auf die Tatsache, dass von unterschiedlichen Diastereomerenverhältnissen des Startmaterials ausgegangen worden ist. Bei Eintrag 1 wird mit

einem *dr* von 92:8 der Verbindung **44** begonnen, während bei Eintrag 2 nur ein *dr* von 87:13 vorlag. Eine interessante Beobachtung ist an dieser Stelle, dass das entstehende  $\delta$ -Lacton **214** stets in sehr gutem Diastereomerenverhältnis gebildet wird, während der *dr* des  $\gamma$ -Lactons sich zusehends verschlechtert. Dies kann dadurch erklärt werden, dass nur das Diastereomer **43** zur Translactonisierung befähigt ist, *epi-43* aufgrund der ungünstigen axialen Anordnung der Citronellal-Seitenkette jedoch nicht (Schema 79).



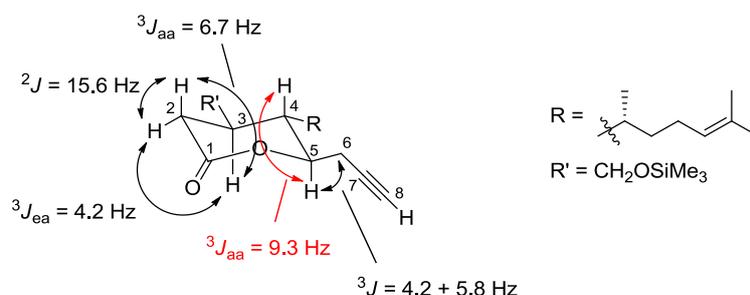
**Schema 79: Bevorzugte Translactonisierung des Alkohols 214 und ungünstige Translactonisierung des Epimers *epi-214*.**

Durch die Verhinderung der Translactonisierung von *epi-43* reichert sich **214** diastereomerenrein an, während dem Gemisch von **43** und *epi-43* das Hauptepimer immer mehr entzogen wird. Dadurch bedingt verschlechtert sich das Diastereomerenverhältnis; die Propargylierungsreaktion scheint hingegen mit hoher Diastereoselektivität zu erfolgen.

Die Strategie nach Cuerva *et al.*, das entstehende Alkoholat *in situ* mittels TMS-Chlorid als Silylether zu schützen und so eine Translactonisierung zu unterdrücken, führte hier ebenfalls nicht zum Erfolg. Die Translactonisierung erfolgt sehr schnell und es wird der primäre TMS-geschützte Alkohol **217** erhalten (Einträge 3 und 4, Tabelle 11). Zusätzlich scheint bei tiefer Temperatur durch Zusatz von TMSCl/Collidin eine Inhibierung der Reaktion aufzutreten (Eintrag 3), wiewohl eine sehr selektive Reaktion erfolgt. Das  $\delta$ -Lacton **217** wird hier neben 80% des eingesetzten Startmaterials als einziges Produkt in quantitativer Ausbeute (brsm = basierend auf reisoliertem Startmaterial) erhalten. Der Effekt der Inhibierung kann durch Erwärmung des Reaktionsgemisches

vermieden werden (Eintrag 4). Dadurch kann das  $\delta$ -Lacton **217** in akzeptabler Ausbeute erhalten werden.

Die angenommene absolute Konfiguration der Chiralitätszentren der Verbindung **214** kann durch die genauere Analyse der NMR-spektroskopischen Daten der Verbindung **217** bestätigt werden (Abb. 28).



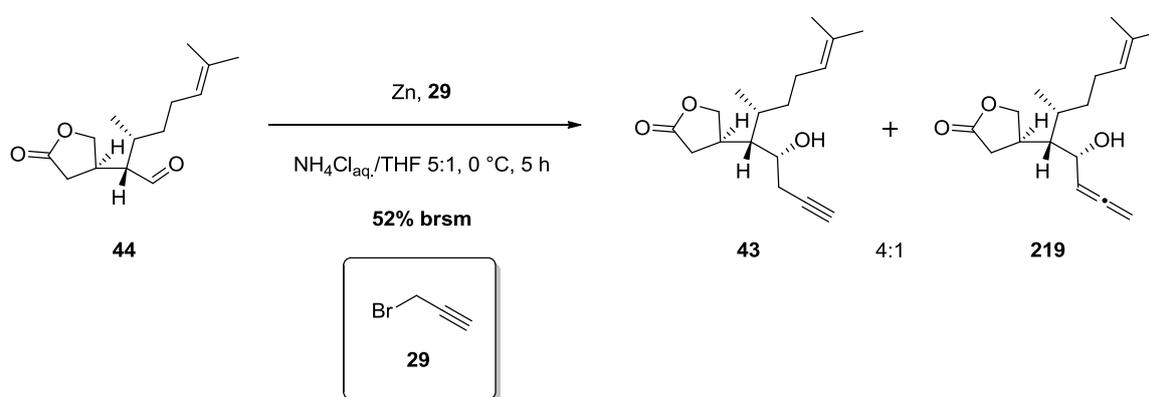
**Abbildung 28: Die wichtigsten Kopplungskonstanten der Ringprotonen von Verbindung 217 zur Verifizierung der absoluten Konfiguration.**

Besonders günstig ist die äquatoriale Anordnung der Substituenten. Ausschlaggebend für die Bestätigung der absoluten Konfiguration des neu aufgebauten Chiralitätszentrums C-5 ist die große axial-axial-Kopplung mit einer Kopplungskonstante von  $^3J_{aa} = 9.3 \text{ Hz}$  (Abb. 28, rot markiert). Eine so große Kopplungskonstante ist nur in dem dargestellten Diastereomer möglich.

### 3.8.2 Saure Propargylierungsbedingungen

Die unerwünschte Translactonisierung zu Verbindung **214** sollte durch einen Wechsel von basischen hin zu sauren Propargylierungsbedingungen möglich sein, da durch Protonierung des entstehenden Alkoholats dessen Nucleophilie drastisch reduziert wird.

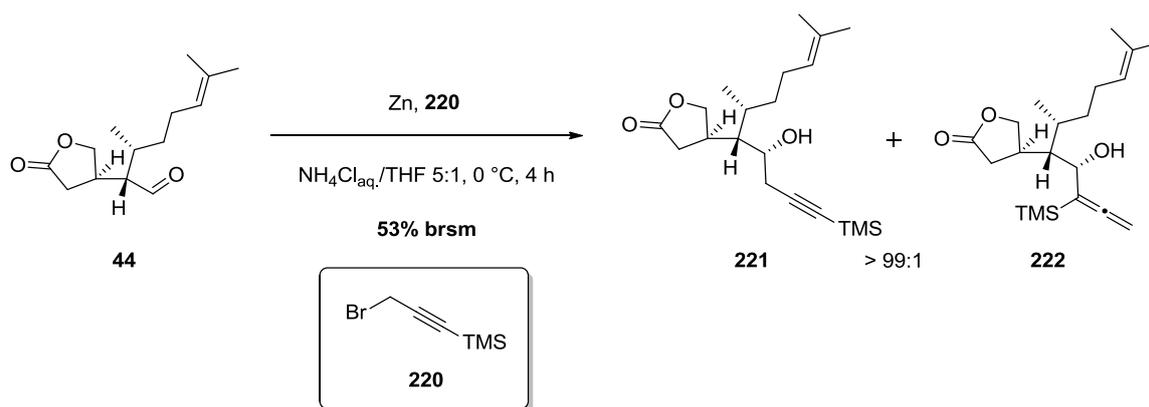
Sehr bekannt ist die Methode der Zink-vermittelten Propargylierung in einer Mischung aus gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und THF.<sup>[257,259,260]</sup> Probleme bringt diese Methode in Form der Entstehung teilweise hoher Anteile des Homoallenylalkohols an Stelle des erwünschten Homopropargylalkohols mit sich (Schema 80).



**Schema 80: Propargylierung des Aldehyds 44 unter sauren Bedingungen.**

Die Reaktion läuft nur unvollständig ab, wobei ein Anteil von 20% des unerwünschten Homoallenylalkohols entsteht. Die Bildung des  $\delta$ -Lactons **214** hingegen kann vollständig durch die schwach-sauren Reaktionsbedingungen unterdrückt werden. Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten des gebildeten Produktes mit denen der zuvor dargestellten Verbindung **43** zeigt, dass ausschließlich das erwünschte Diastereomer der Propargylierung erzeugt worden ist. An dieser Stelle sind die offensichtlichen Ziele die Unterdrückung des Homoallenylalkohols **219** und die Optimierung der Reaktionsbedingungen, so dass vollständiger Umsatz und eine höhere Ausbeute des Homopropargylalkohols **43** erzielt werden können.

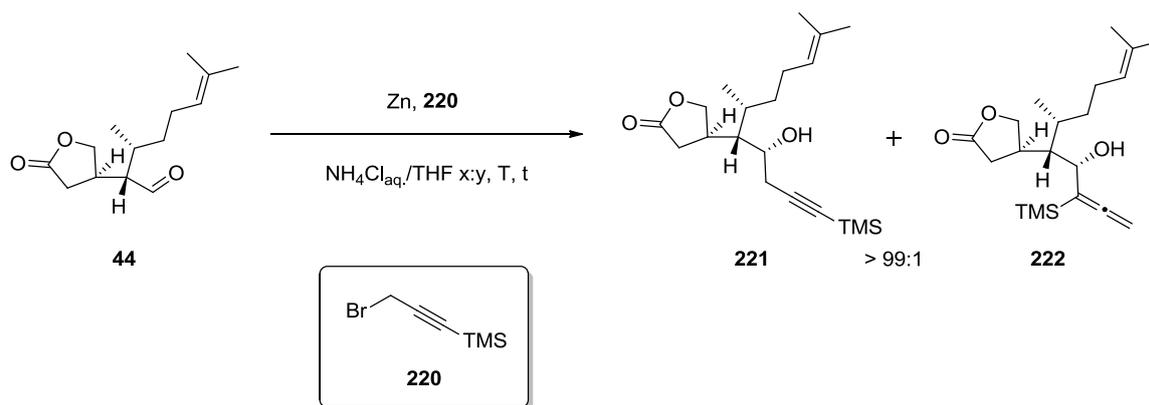
Die Bildung des Homoallenylalkohols konnte durch den Einsatz des terminal TMS-geschützten Propargylbromides **220** unterdrückt werden (Schema 81). Der Homopropargylalkohol **222** konnte NMR-spektroskopisch nicht beobachtet werden, die Ausbeute und der schlechte Umsatz der Reaktion waren jedoch fast unverändert. Es wurden 44% des Startmaterials **44** reisoliert. Eine Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Temperatur zu 20 °C führen zu einer vermehrten Bildung des unerwünschten  $\delta$ -Lactons (Eintrag 2, Tabelle 12).



**Schema 81: Propargylierung des Aldehyds 44 unter Verwendung des terminal TMS-geschützten Propargylbromids.**

Da der Verdacht bestand, dass das aktivierte Zink-Pulver durch die sauren Bedingungen zu schnell zu unbrauchbaren Zinksalzen abgebaut werden könnte, wurde der Reaktion alle 30 Min. 1.00 eq. frisches Zinkpulver zugeführt. Jedoch führte auch diese Vorgehensweise nicht zu einem vollständigen Umsatz, so dass ebenfalls 49% des unverbrauchten Startmaterials reisoliert werden konnten, bei einer Ausbeute des gewünschten Produktes **221** von gerade einmal 46% basierend auf reisoliertem Startmaterial (Eintrag 3). Eine Verringerung des Anteils der wässrigen Komponente am Lösungsmittelgemisch führte auch zu keinem besseren Ergebnis (Eintrag 4), sondern letztendlich zu einer Inhibierung der Reaktion (Eintrag 5).

Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Propargylierung unter sauren Reaktionsbedingungen.



Eintrag	Lösungsmittel (x:y)	T	t [h]	<b>221</b>	<b>44</b> reisoliert
1	5:1	0 °C	4	53% (brsm)	44%
2	5:1	RT	24	nach 2 h bereits Bildung des unerwünschten $\delta$ -Lactons	
3	5:1	0 °C	6 <sup>a</sup>	46% (brsm)	50%
4	3:1	0 °C	4.5 <sup>a</sup>	57% (brsm)	55%
5	2:5	0 °C	1	keine Produktbildung	

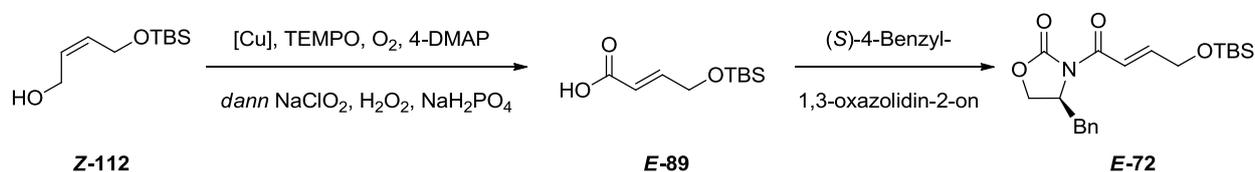
<sup>a</sup> 1.00 eq. Zn-Pulver am Anfang der Reaktion, dann alle 30 Min. 1.00 eq. frisches Zn-Pulver zugegeben.

Die hier getesteten Bedingungen der Aldehyd-Propargylierung führten nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen. Eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen, um die störende Translactonisierung zu unterdrücken und die Umsätze der Reaktionen zu erhöhen, ist zur Fortsetzung der Synthese des 4-Hydroxydictyolactons nach der in dieser Arbeit verfolgten Synthesestrategie unerlässlich.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte die partielle Synthese des Xenican-Diterpens 4-Hydroxydictyolacton (**16**) aus kommerziell preisgünstig erhältlichen und teilweise nachwachsenden Rohstoffen vorgestellt werden. Unter Verwendung optimierter Synthesemethoden, die die Verwendung hochtoxischer Verfahren vermeiden, war es möglich, während der Synthese auftretende Schwierigkeiten zu lösen.

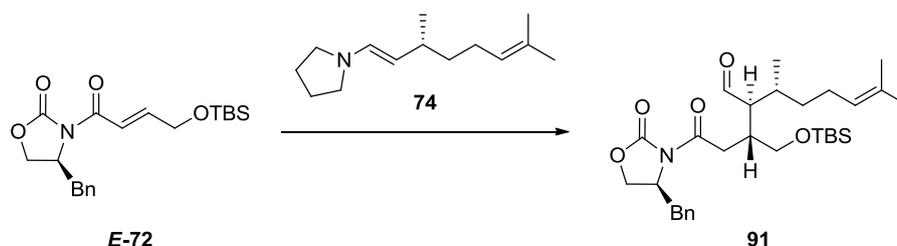
Zur nachhaltigen Gestaltung der Synthese wurde zwecks Darstellung des Michael-Acceptors **E-72** eine literaturbekannte Kupfer-katalysierte aerobe Oxidation mit einer Variation der bekannten Lindgren-Oxidation zu einer Ein-Topf-Reaktion kombiniert.



**Schema 82: Ein-Topf-Reaktion der kupferkatalysierten Oxidation mit Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure und anschließender Umsetzung dieser zum Michael-Acceptor **E-72**.**

Durch Optimierung des bekannten Kupferkatalysatorsystems war es möglich, die Katalysatorbeladung von 5 mol% auf 0.75 mol% zu senken, wobei gleichzeitig eine preisgünstigere Kupferquelle verwendet werden konnte. Eine Kombination der Sauerstoff-basierten Oxidation mit einer *Z/E*-Isomerisierung des entstehenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds machte es möglich, (*Z*)-Allylalkohole zu den entsprechenden (*E*)-konfigurierten Aldehyden umzusetzen. Die Ein-Topf-Oxidation zur Carbonsäure ermöglichte weiterhin den Zugang zu diversen Carbonsäuren ohne Isolierung der Aldehyd-Intermediate. Durch eine auf das Reaktionsgemisch abgestimmte Aufarbeitung wurden die Isolierung der Carbonsäuren ohne weitere Reinigung in hoher NMR-spektroskopischer Reinheit und deren direkter Einsatz in nachfolgenden Reaktionen möglich. Zukünftig interessant wäre eine Weiterentwicklung der kupferkatalysierten Oxidation in Richtung niedrigerer Katalysatorbeladung durch die Entwicklung noch aktiverer Katalysatoren.

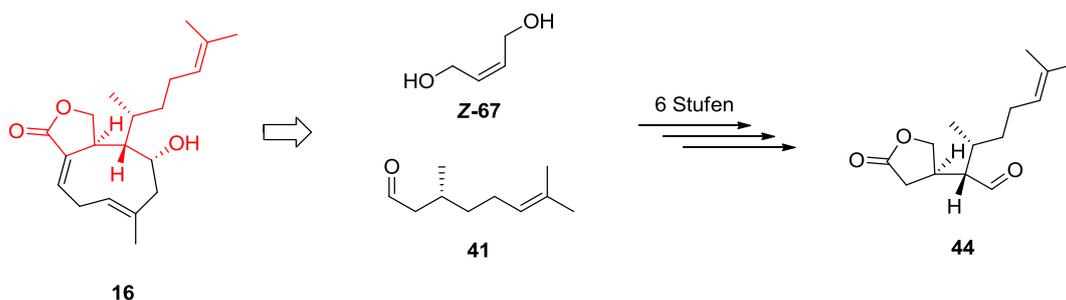
Eine literaturbekannte Mukaiyama-Michael-Addition konnte in dieser Arbeit zu einer diastereoselektiven Enamin-Michael-Addition ausgebaut werden, wodurch die Darstellung des fortgeschrittenen Intermediates **91** zur Synthese des 4-Hydroxydictyolactons mit hoher Diastereoselektivität aus dem Michael-Acceptor **E-72** möglich war.



**Schema 83: Enamin-Michael-Addition zum diastereoselektiven Aufbau des Syntheseintermediates 91.**

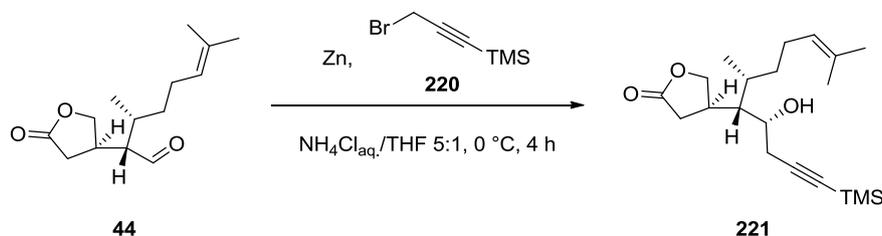
Die Entwicklung einer katalytischen Variante dieser Enamin-Michael-Addition wäre ein wünschenswertes Ziel und könnte die Effizienz und Nachhaltigkeit dieser Methode immens steigern.

Beide hier beschriebenen Methoden konnten zur Umwandlung teilweise nachwachsender Rohstoffe angewandt werden und führten letztlich zur Synthese des nördlichen Fragmentes der Zielverbindung **16** in einer kurzen diastereoselektiven Synthesesequenz von nur sechs Stufen.



**Schema 84: Sechsstufige Synthesesequenz zur Umwandlung des Monoterpens (*R*)-Citronellal in das obere Fragment des 4-Hydroxydictyolactons.**

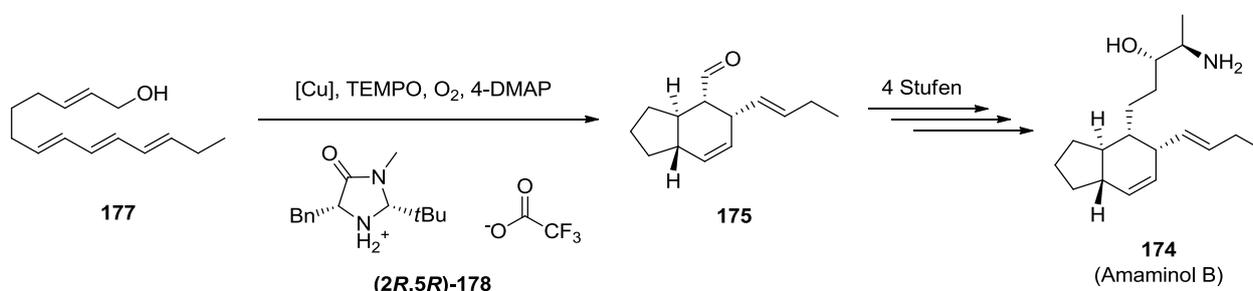
Anschließend waren erste Studien zum diastereoselektiven Aufbau des sekundären Alkohols möglich, die zeitgleich den Grundstein für eine Fortsetzung der Totalsynthese des Ziel-Diterpens dieser Arbeit legen konnten.



**Schema 85: Diastereoselektiver Aufbau des sekundären Alkohols der stereochemischen Triade.**

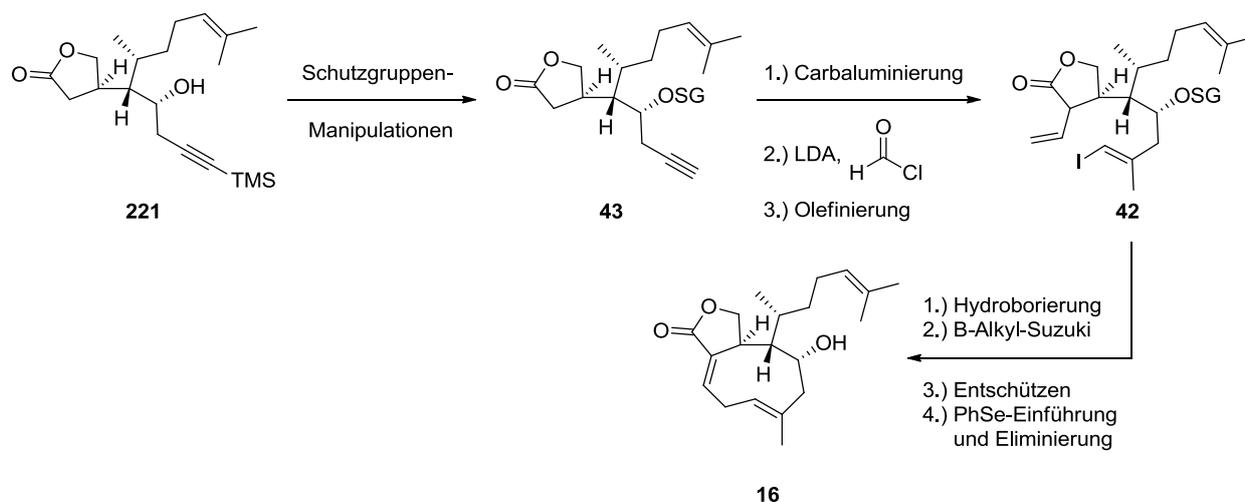
Die Kombination der hier optimierten kupferkatalysierten Oxidation mit nachfolgenden organokatalytischen Transformationen konnte beispielhaft dargestellt werden. Dabei konnten unter

anderem eine  $\alpha$ -Chlorierung und zwei organokatalytische Diels-Alder-Reaktionen mit den Oxidationsbedingungen kombiniert werden. Dies ermöglichte den Zugang zu diversen fortgeschrittenen Intermediaten bekannter Naturstoffsynthesen in ökologisch und ökonomisch sinnvollen Ein-Topf-Prozessen.



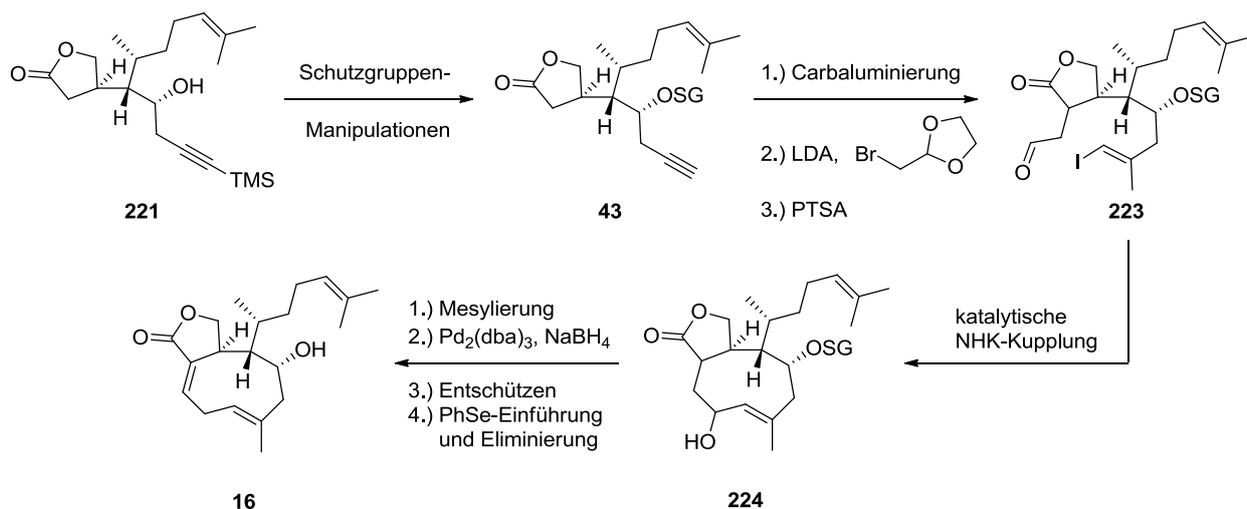
**Schema 86: Ein-Topf-Kombination der Kupfer-katalysierten aeroben Oxidation mit einer nachfolgenden organokatalytischen Diels-Alder-Reaktion zur Synthese des Amaminol B-Vorläufers 175.**

Eine Fortsetzung der Totalsynthese des 4-Hydroxydictyolactons könnte nach weiterer Optimierung der Propargylierungsreaktion durch Entschützen des Alkins der Verbindung **221**, Schützen des sekundären Alkohols und Negishi-Carbaluminierung<sup>[270,271]</sup> des Alkins erreicht werden. Deprotonierung des Lactons in  $\alpha$ -Position der Carbonyl-Gruppe und Addition an ein Ameisensäure-Derivat mit anschließender Olefinierung des entstehenden Aldehyds könnte den Vorläufer **42** für eine Hydroborierung des Alkens liefern. Das dadurch zugängliche Boran wiederum könnte nach dem Vorbild von Williams *et al.* in einer B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung zum Ringschluss verwendet werden, wonach durch Entschützen des TBS-Ethers und Einführung der Doppelbindung das 4-Hydroxydictyolacton (**16**) erhalten werden könnte.



**Schema 87: Fortsetzung der Synthese des 4-Hydroxydictyolactons ausgehend von dem in dieser Arbeit erfolgreich synthetisierten Intermediat 221 nach dem Vorbild von Williams *et al.***

Eine alternative Synthesestrategie findet sich in Schema 88. Hier wird nach den oben bereits beschriebenen Schutzgruppenmanipulationen die Negishi-Carbaluminierung durchgeführt. Anschließend wird das Lacton in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe deprotoniert und an das abgebildete Bromid addiert. Schwach-saure Bedingungen sollten die Aldehyd-Gruppe freisetzen, wodurch **223** erhalten wird. Eine Chrom(II)-katalysierte Nozaki-Hiyama-Kishi-(NHK)-Kupplung sollte den Alkohol **224** liefern. Entfernung der OH-Gruppe unter reduktiven Bedingungen und Einführung der Doppelbindung liefert dann das 4-Hydroxydictyolacton (**16**).



Schema 88: Alternative Fortsetzung der Synthese des 4-Hydroxydictyolactons (**16**).

Diese Synthesestrategie hat den Vorteil, dass noch andere Derivate des Hydroxydictyolactons synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität untersucht werden könnten.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Hinweise

Alle eingesetzten Reagenzien wurden von folgenden Chemikalienhändlern bezogen: *Sigma-Aldrich Corporation, Acros Organics-ThermoFisher Scientific GmbH, AlfaAesar GmbH & Co. KG, ABCR GmbH & Co. KG, Takasago International Corporation, Carbolution Chemicals GmbH, TCI Europe N.V.* Falls nicht anders angegeben, wurden die Reagenzien ohne weitere Reinigung in kommerziell erhältlicher Reinheit eingesetzt.

Die Beschreibung der verwendeten Reagenzien wird wie folgt vorgenommen: Reagenz (kommerzielle Reinheit [%], Masse [mg/g], Volumen [ $\mu\text{L}/\text{mL}$ ], Stoffmenge [ $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ], Äquivalente [eq.]). Die verwendeten Lösungsmittel werden wie folgt angegeben: Lösungsmittel (Volumen [mL], Konzentration des Startmaterials [ $M = \text{mol}/\text{L}$ ]). Die angegebene Konzentration bezieht sich dabei, falls nicht anders angegeben, auf die Minderkomponente der Reaktion.

#### *Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen*

Alle gegen Luftsauerstoff bzw. -feuchtigkeit empfindlichen Reaktionen wurden in Glasgeräten (Kolben oder Rohren) mit angeschmolzenem Absperrhahn und Schlaucholive, so genannten Schlenk-Kolben bzw. -rohren, durchgeführt. Diese wurden mit Hilfe einer Heißluftpistole bei einer Temperatur von 630 °C unter Anlegen eines Feinvakuums (ca. 0.1 mbar) innerlich getrocknet. Anschließend wurden die heißen Glasgeräte drei Mal abwechselnd mit Argon belüftet und evakuiert und dann unter leichtem Argonüberdruck auf Raumtemperatur abgekühlt. Austausch von Stopfen gegen Septen bzw. Zugabe von Feststoffen wurden grundsätzlich im Argon-Gegenstrom vorgenommen.

Die für diese Reaktionen verwendeten trockenen Lösungsmittel wurden einem Lösungsmitteltrockensystem der Firma *M. BRAUN Inertgas-Systeme GmbH* des Typs SPS-800 entnommen. Dieses wird mit Argon als Inertgas, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmitteln in HPLC-Reinheit der Firma *Acros Organics-ThermoFisher Scientific GmbH* betrieben. Nicht sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche flüssige Reagenzien bzw. Lösungen wurden mit Hilfe von Einwegspritzen und -kanülen über Silicon-Septen zugegeben. Feuchtigkeits- und sauerstoffempfindliche flüssige Reagenzien bzw. Lösungen wurden unter leichtem Argon-Überdruck den septumbestückten Lagerungsflaschen mittels Einwegspritzen und -kanülen entnommen und ebenfalls über Siliconsepten der Reaktion zugeführt.

### ***Lösungsmittel***

Die kommerziell erworbenen Lösungsmittel technischer Reinheit wurden vor deren Verwendung durch Destillation bei vermindertem Druck gereinigt. Hierzu wurden Rotationsverdampfersysteme auf Basis der Typen Rotavapor R-210 bzw. R-200 der Firma *Büchi Labortechnik GmbH* mit einer Wasserbadtemperatur von 50 °C und entsprechendem Druck verwendet. Mit diesen Systemen wurden auch die Lösungsmittel der Reaktionen und Eluentengemische der säulenchromatographischen Reinigungen der Produkte entfernt. Bei leicht flüchtigen Substanzen wurde die Badtemperatur auf 40 °C gesenkt.

### ***Reaktionskontrolle und Bestimmung der Retentionsfaktoren***

Die Umsatzkontrolle der Reaktionen und die Bestimmung der Retentionsfaktoren ( $R_f$ -Werte) der synthetisierten Substanzen erfolgte mittels dünnenschichtchromatographischer Analyse. Dazu wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfertigplatten als stationäre Phase (Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma *Merck*, 40 x 40 mm) verwendet. Nach Aufbringen der verdünnten Reaktionsgemische mittels einer Glaskapillare wurden die DC-Platten in den jeweils angegebenen Eluentengemischen entwickelt. Alle DC-Platten wurden zunächst mit einer UV-Lampe ( $\lambda = 254$  nm) auf Fluoreszenzlöschung geprüft und anschließend mit der jeweils angegebenen Tauchlösung gefärbt [Anisaldehyd-Lösung (450 mL EtOH, 25 mL Anisaldehyd, 25 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 8 mL AcOH) bzw. Kaliumpermanganat-Lösung (2.5 g KMnO<sub>4</sub>, 10 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.5 mL NaOH<sub>aq.</sub> (5%ig), 150 mL H<sub>2</sub>O<sub>dest.</sub>). Nach Tauchen der DC-Platten wurden die Spots durch leichtes Erwärmen der Platten mit einer Heißluftpistole (ca. 150 °C) sichtbar.

### ***Reinigung der Produkte***

Die säulenchromatographische Reinigung der Produkte wurde in Glassäulen ( $\varnothing = 10$ -80 mm, l = 300-700 mm) bei leicht erhöhtem Druck an Kieselgel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Porendurchmesser = 40-63  $\mu$ m) der Firma *Macherey-Nagel* als stationärer Phase durchgeführt. Der Überdruck wurde mit Hilfe eines Doppelgebläse-Ballons erzeugt. Die Zusammensetzung der Eluentengemische aus den destillierten Lösungsmitteln ist jeweils angegeben.

Die destillative Reinigung der Produkte wurde durch einfache fraktionierte Destillation mit Hilfe eines Liebigkühlers vorgenommen. Der Druck, die Badtemperatur und die Kopftemperatur sind bei den jeweiligen experimentellen Beschreibungen angegeben.

### **Schmelzpunktbestimmung**

Die Schmelzpunktbestimmung wurde mit einem Gerät der Firma *Büchi Labortechnik GmbH* vom Typ Melting Point B-450 durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert angegeben.

### **Optische Aktivität (Drehwert-Bestimmung)**

Die Messung der optischen Aktivität der synthetisierten chiralen Verbindungen erfolgte an einem Polarimeter der Firma *Perkin Elmer* des Typs 341. Zur Messung der Proben diente eine Küvette der Länge 1 dm und die optische Rotation wurde bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589$  nm (Na-D-Linie) vermessen. Die Angabe des gemessenen Drehwertes erfolgt als  $[\alpha]_D^T = \pm \text{Zahlenwert}^\circ$  ( $c$ , Lösungsmittel), wobei  $c$  die Konzentration in g/100 mL angibt.

### **NMR-Spektroskopie**

Die NMR-spektroskopische Charakterisierung ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{29}\text{Si}$  und  $^{31}\text{P}$ ) der dargestellten Substanzen wurde an FT-NMR-Geräten der Firma *Bruker* der Typen DPX-300 (300 MHz), DRX-400 (400 MHz) und DRX-500 (500 MHz) bei Raumtemperatur vorgenommen. Die  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden hierbei  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt gemessen. Daher handelt es sich, falls nicht anders angegeben, bei den  $^{13}\text{C}$ -Signalen um Singulett.

Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm relativ zu Tetramethylsilan angegeben, wobei über das Restsignal des unvollständig-deuterierten NMR-Lösungsmittels ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ) 7.27,  $\delta$  ( $^{13}\text{C}$ ) 77.0;  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ) 5.32,  $\delta$  ( $^{13}\text{C}$ ) 54.0;  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ) 7.16,  $\delta$  ( $^{13}\text{C}$ ) 128.0;  $\text{CD}_3\text{CN}$ :  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ) 1.94,  $\delta$  ( $^{13}\text{C}$ ) 1.39;  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ) 2.50,  $\delta$  ( $^{13}\text{C}$ ) 39.5) referenziert wird.

Die Multiplizitäten der NMR-Signale werden mit Hilfe folgender Nomenklatur angegeben: s = Singulett, br. s = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, dd = Dublett-von-Dublett, dt = Dublett-von-Triplett, dq = Dublett-von-Quartett, ddt = Dublett-von-Dublett-von-Triplett usw.).

Die skalaren Kopplungskonstanten  $J$  werden bezüglich ihres Grades als  $^2J$  (geminale Kopplung über zwei Bindungen),  $^3J$  (vicinale Kopplung über drei Bindungen) und  $^4J$  (Kopplung über vier Bindungen) in Hertz (Hz) und bezüglich der koppelnden Atomkern-Typen als  $J_{\text{HH}}$  (Protonenkopplung),  $J_{\text{HP}}$  (Protonen-Phosphor-Kopplung) und  $J_{\text{CP}}$  (Kohlenstoff-Phosphor-Kopplung) angegeben. Auf die Angabe der  $J_{\text{HSi}}$ -Kopplungen wurde verzichtet. Bei Angabe der Kopplungskonstanten wird ausschließlich der Betrag der Kopplungskonstanten angegeben und aus praktischen Gründen auf die Angabe des Vorzeichens verzichtet.

Die Prozessierung sämtlicher NMR-Spektren erfolgte mit der Software ACD/SpecManager v12 der Firma *Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs)*. Die von den NMR-Spektrometern erhaltenen Rohdaten wurden wie folgt bearbeitet:  $^1\text{H-NMR}$ : *zero filling* auf 131072 Datenpunkte, *Lorentz-Gauss-Funktion*:  $\text{LB} = -0.45$ ,  $\text{GF} = 0.3$ , anschließend automatische Fourier-Transformation, manuelle Phasenkorrektur, manuelle Basislinienkorrektur, Referenzierung des Lösungsmittel-Restprotonen-Signals und Integration/*peak picking*.  $^{13}\text{C-NMR}$ : *zero filling* auf 131072 Datenpunkte, *Exponential-Funktion*:  $\text{LB} = 0.45$ , anschließend automatische Fourier-Transformation, manuelle Phasenkorrektur, automatische Basislinienkorrektur, Referenzierung des Lösungsmittel-Restprotonen-Signals und *peak picking*.

Die Nummerierung der Atome in den nachfolgend aufgeführten Schemata dient ausschließlich der Zuordnung der NMR-Signale und stimmt nicht zwangsläufig mit der Atomnummerierung der Nomenklatur nach IUPAC überein. Des Weiteren werden ausschließlich Kohlenstoffatome nummeriert, die Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale ergibt sich dann aus dieser Nummerierung. Heteroatom-gebundene Wasserstoffatome werden dann mit -OH, -COOH bzw. -NH angegeben.

### ***Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)***

#### ***HRMS-HPLC-ESI***

Die HPLC-Trennung erfolgte mit einem *Accela* HPLC-System (Pumpe, Autosampler und PDA Detektor) unter Verwendung einer HPLC-Säule des Typs *Hypersil GOLD* (Länge: 50 mm, Innendurchmesser: 1 mm, Partikelgröße: 1.9  $\mu\text{m}$ ), einem Eluentengradienten (A: 0.1% Ameisensäure, B: 0.1% Ameisensäure in Acetonitril, 10% B  $\rightarrow$  90% B in 3 Min., dann 90% B für 1 Min., Flussrate: 250  $\mu\text{L}/\text{min}$ , Abweichungen werden angegeben) und unter Detektion von Wellenlängen im Bereich von 200-600 nm.

Die ESI-Massenspektren wurden mit einem *LTQ Orbitrap* Massenspektrometer aufgenommen (Quellspannung: 3.8 kV, Kapillarspannung: 41 V, Kapillartemperatur: 275  $^\circ\text{C}$ , Tubuslinsenspannung: 140 V, Auflösung: 60000, Massenbereich: 150-2000  $m/z$ ).

Beide Geräte sowie die HPLC-Säule stammen von der Firma *Thermo Electron*.

#### ***HRMS-GC-EI***

Die gaschromatographische Trennung erfolgt mit einem *Trace GC Ultra 2000* System unter Verwendung einer GC-Säule des Typs *DB-5MS* (Länge: 25 m, Innendurchmesser: 0.20 mm, Filmdicke: 0.33  $\mu\text{m}$ , Flussrate: 1 mL/min He) der Firma *J&W Scientific*, einem Temperaturgradienten (90  $^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  290  $^\circ\text{C}$  in 10 Min., dann 290  $^\circ\text{C}$  für 5 Min., Abweichungen werden

angegeben) und einem Autosampler des Typs TriPlus (Injektortemperatur: 250 °C, Injektionsvolumen: 1 µL, 1:10 split).

Die EI-Massenspektren wurden mit einem DFS High Resolution Magnetic Sector Double Focusing Mass Spectrometer aufgenommen (*electron impact* Ionisationsmodus mit 70 eV Quellspannung, Quelltemperatur: 160 °C, Hochauflösung im elektrischen Modus: 10000, Referenz = Perfluorkerosin (PFK)).

Beide Geräte stammen von der Firma *Thermo Electron*.

### ***IR-Spektroskopie***

Die Infrarot-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektroskop der Firma *Nicolet* vom Typ Impact 400D aufgenommen, die ATR-IR-Spektren an einem Spektroskop „Spectrum Two“ der Firma *Perkin-Elmer*. Die gemessenen Banden werden als reziproke Wellenlängen zwischen 400 und 4000 cm<sup>-1</sup> angegeben. Die Form der Messprobe ist jeweils angegeben.

### ***Diastereomeren und Enantiomerenverhältnisse***

Diastereomerenverhältnisse wurden direkt durch Integration der entsprechenden Signale in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren bestimmt.

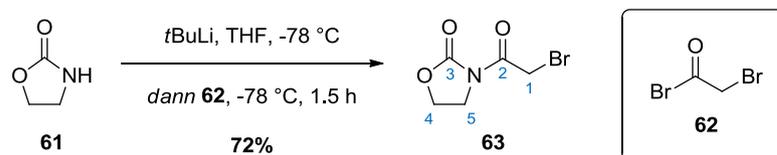
Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse wurde mit einem HPL-Chromatographen der Firma *Agilent Technologies* vom Typ 1200 mit einem Diodenarray- und Multiwellenlängendetektor vom Typ G1315C/D bzw. G1365C/D durchgeführt. Dieses System wird mit Lösungsmitteln der Firma *Acros Organics-ThermoFischer Scientific* betrieben. Die verwendeten Säulen und Messbedingungen sind jeweils angegeben.

Alternativ zur HPLC-Trennung der Enantiomere wurde eine GC-Trennung an einem Gaschromatographen der Firma *Agilent Technologies* des Typs 6850 mit Flammenionisationsdetektor (FID) durchgeführt. Die verwendeten Säulen und Messbedingungen sind jeweils angegeben.

## 5.2 Beschreibung der durchgeführten Experimente

### 5.2.1 Butenolid-Äquivalent und Mukaiyama-Michael-Addition

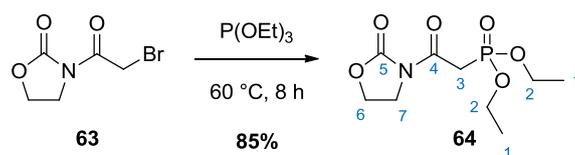
#### 3-(2-Bromacetyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**63**)



1,3-Oxazolidin-2-on (**61**, 98%, 1.50 g, 16.9 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (60 mL, 0.3 M) gelöst und anschließend auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt.<sup>[108]</sup> Zu der farblosen Lösung wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  *tert*-Butyllithium (1.6 M in Pentan, 11.6 mL, 18.6 mmol, 1.10 eq.) sehr langsam hinzuge tropft, so dass die Temperatur nicht über  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  stieg. Bromoacetyl bromid (**62**, 98%, 4.18 g, 1.80 mL, 20.3 mmol, 1.20 eq.) wurde in trockenem THF (30 mL, 0.7 M) gelöst und tropfenweise über 30 Min. hinzugegeben. Die hell-gelbe Lösung wurde 1 h bei  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt.

Anschließend wurde ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. zugegeben, gefolgt von ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., das Kühlbad entfernt und die Lösung auf RT erwärmt. Der weiße Niederschlag wurde filtrativ entfernt und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (1x) und ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ( $n$ -Pentan:EtOAc = 2:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  1:2) und **63** als hell-gelbes Öl erhalten (2.52 g, 12.1 mmol, 72%). Die analytischen Daten der Verbindung **63** stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[108]</sup>

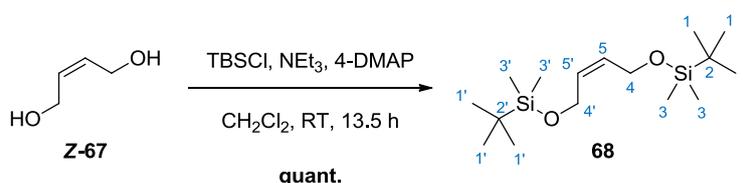
$R_f = 0.30$  (cHx:EtOAc = 1:1, UV und Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.52 (s, 2H, **H-1**), 4.50 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1\text{ Hz}$ , 2H, **H-4**), 4.09 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1\text{ Hz}$ , 2H, **H-5**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.0 (**C-2**), 153.0 (**C-3**), 62.5 (**C-4**), 42.7 (**C-5**), 27.6 (**C-1**).

**[2-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]phosphonsäurediethylester (64)**

Triethylphosphit wurde vor dessen Verwendung über Natrium getrocknet und destilliert.

3-(2-Bromacetyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**63**, 2.47 g, 11.9 mmol, 1.00 eq.) wurde mit Triethylphosphit (9.86 g, 10.2 mL, 59.4 mmol, 5.00 eq.) unter Argon gemischt und auf 60 °C erhitzt.<sup>[108]</sup> Nach 8 h wurde auf RT abgekühlt und über Nacht bei RT gerührt. Der Überschuss Triethylphosphit wurde bei 45 °C im Feinvakuum (0.9 mbar) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (reines EtOAc). Das Produkt wurde als schwach gelbes Öl hoher Viskosität erhalten (2.67 g, 10.1 mmol, 85%). Die analytischen Daten der Verbindung **64** stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[108]</sup>

$R_f = 0.10$  (cHx:EtOAc = 1:1, UV und  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.42 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, 2H, **H-6**), 4.21-4.15 (m, 4H, **H-2**), 4.06 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, 2H, **H-7**), 3.77 (d,  $^2J_{\text{HP}} = 22.1$  Hz, 2H, **H-3**), 1.34 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{HP}} = 0.4$  Hz, 6H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.1 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.5$  Hz, **C-4**), 153.3 (**C-5**), 62.7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.2$  Hz, **C-2**), 61.8 (**C-6**), 42.7 (**C-7**), 31.9 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 132.2$  Hz, **C-3**), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.2$  Hz, **C-1**);  $^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.2 (s).

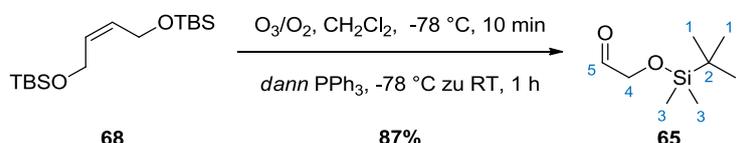
**(Z)-2,2,3,3,10,10,11,11-octamethyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodec-6-en (68)**

(Z)-2-Buten-1,4-diol (**Z-67**, 95%, 15.0 g, 161.7 mmol, 1.00 eq.) wurde mit trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (324 mL, 0.5 M) gemischt.<sup>[115]</sup> Imidazol (98%, 56.2 g, 808.7 mmol, 5.00 eq.) wurde unter Rühren hinzugegeben, gefolgt von 4-(Dimethylamino)pyridin (**128**, 99%, 3.99 g, 32.4 mmol, 0.20 eq.). *tert*-Butylchlorodimethylsilan (98%, 62.2 g, 404.3 mmol, 2.50 eq.) wurde portionsweise hinzugegeben und die Lösung 13.5 h bei RT gerührt.

Das resultierende Dreiphasen-System wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, der weiße Feststoff filtrativ entfernt, Wasser hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 10%iger wässriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lsg. (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über ein Kieselgel-Bett filtriert, mit *n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 20:1 eluiert und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Das Produkt **68** wurde als farbloses Öl erhalten (53.0 g, 167.4 mmol, quant.).

$R_f$  = 0.59 (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 10:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.56 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 3.4 Hz, 2H, **H-5**), 4.24 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 4.1 Hz, 4H, **H-4**), 0.91 (s, 18H, **H-1**), 0.08 (s, 12H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  130.2 (**C-5**), 59.6 (**C-4**), 25.9 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.2 (**C-3**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4 (s); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 317.23266, *gef.* 317.23351; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2929, 2885, 2857, 1472, 1463, 1254, 1085, 1005, 837, 814, 776  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2-[*tert*-Butyldimethylsilyl]oxy]acetaldehyd (**65**)

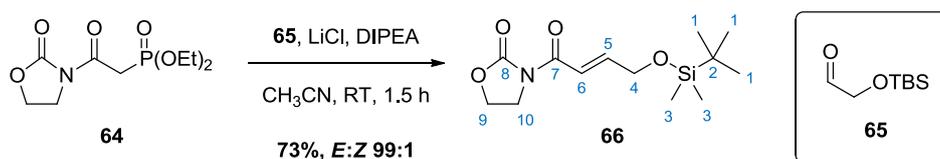


(*Z*)-2,2,3,3,10,10,11,11-octamethyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodec-6-en (**68**, 10.8 g, 34.0 mmol, 1.00 eq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL, 0.2 M) gelöst und auf  $-85$  °C gekühlt.<sup>[115]</sup> Ein Ozon/Sauerstoff-Gemisch wurde durch die Lösung geleitet, bis nach ca. 10 Min. eine blass-blaue Färbung der Lösung eintrat. Triphenylphosphin (99%, 11.7 g, 44.2 mmol, 1.30 eq.) wurde bei  $-70$  °C zugegeben, das Kühlbad entfernt und 1 h während der Erwärmung der Lösung gerührt.

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum vollständig entfernt. Anschließend wurde eine *n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$ -Mischung (6:1, 140 mL) zu dem Rückstand gegeben und heftig gerührt, woraufhin sich ein weißer Niederschlag bildete. Der weiße Feststoff wurde filtrativ entfernt und mit einer *n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$ -Mischung (6:1, 140 mL) gründlich gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand im Wasserstrahl-Vakuum destilliert. Der Aldehyd **65** wurde als farbloses Öl erhalten (10.4 g, 59.4 mmol, 87%), das umgehend bei  $-26$  °C gelagert und möglichst schnell verbraucht wurde.

**Sdp.:** 56-61 °C (Wasserstrahl-Vakuum); **R<sub>f</sub>** = 0.35 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1, Anisaldehyd); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.71 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 1H, **H-5**), 4.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 2H, **H-4**), 0.93 (s, 9H, **H-1**), 0.11 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.3 (**C-5**), 69.6 (**C-4**), 25.7 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.4 (**C-3**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.5 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 175.11488, *gef.* 175.11462; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2931, 2887, 2858, 1739, 1470, 1257, 1163, 1128, 878, 839, 780 cm<sup>-1</sup>.

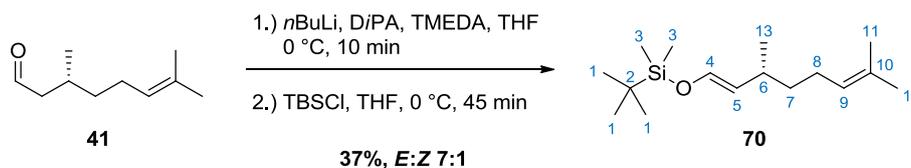
### 3-{4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-enoyl}-1,3-oxazolidin-2-on (**66**)



Lithiumchlorid wurde vor dessen Verwendung 6 h bei 140 °C im Feinvakuum getrocknet, Ethyldi-*iso*-propylamin wurde über KOH vorgetrocknet und anschließend von Calciumhydrid destilliert.

Lithiumchlorid (321 mg, 7.56 mmol, 4.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem CH<sub>3</sub>CN (38 mL, 0.05 M bzgl. **65**) suspendiert.<sup>[108]</sup> Phosphonat **64** (1.00 g, 3.77 mmol, 2.00 eq.) wurde hinzugeben, gefolgt von trockenem Ethyldi-*iso*-propylamin (733 mg, 0.97 mL, 5.67 mmol, 3.00 eq.) und Aldehyd **65** (329 mg, 1.89 mmol, 1.00 eq.). Die Lösung wurde 1.5 h bei RT gerührt, bevor sie in eine zweiphasige Mischung aus ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und EtOAc gegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (cHx:EOAc = 2:1 → 1:1) und das Produkt als farbloses Öl erhalten, das beim Stehen zu einem weißen Feststoff kondensiert (394 mg, 1.38 mmol, 73%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten der Verbindung **66** stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[272]</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (cHx:EtOAc = 1:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3, 2.2 Hz, 1H, **H-5**), 7.19 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz, 1H, **H-6**), 4.44-4.40 (m, 4H, **H-4** und **H-9**), 4.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 2H, **H-10**), 0.94 (s, 9H, **H-1**), 0.10 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.2 (**C-7**), 153.3 (**C-8**), 149.6 (**C-5**), 118.5 (**C-6**), 62.7 (**C-9**), 62.0 (**C-4**), 42.7 (**C-10**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.4 (**C-3**).

**(3*R*,1*E*)-*tert*-Butyl-[(3,7-dimethylocta-1,6-dien-1-yl)oxy]dimethylsilan (70)**

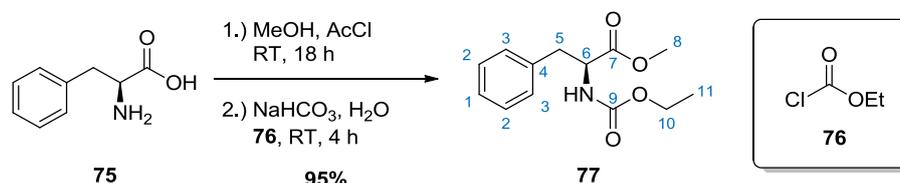
Di-*iso*-propylamin wurde vor dessen Verwendung über Calciumhydrid getrocknet und frisch von diesem destilliert. N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin wurde durch doppelte Destillation von KOH vorgetrocknet und schließlich durch Destillation von Calciumhydrid wasserfrei gewonnen.

Di-*iso*-propylamin (DiPA, 906 mg, 1.25 mL, 6.35 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem THF (10 mL, 0.6 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt.<sup>[273]</sup> *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.97 mL, 6.35 mmol, 1.00 eq.) wurde zu der Lösung getropft und die resultierende gelbe Lösung 10 Min. bei 0 °C gerührt. N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TMEDA, 738 mg, 0.95 mL, 6.35 mmol, 1.00 eq.) wurde zugetropft. Anschließend wurde langsam (*R*)-(+)-Citronellal (**41**, 98%, 900 mg, 1.06 mL, 5.72 mmol, 0.90 eq.) zugetropft und die Lösung 10 Min. bei 0 °C gerührt. *tert*-Butylchloridimethylsilan (1.15 g, 7.62 mmol, 1.20 eq.) wurde in trockenem THF (10 mL, 0.8 M) gelöst und portionsweise zu der Reaktionsmischung gegeben. Anschließend wurde die Lösung 45 Min. bei 0 °C gerührt.

Ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. wurde zugegeben, die Mischung auf RT erwärmt und zu 50 mL einer *n*-Pentan/Wasser-Mischung gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit *n*-Pentan (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:NEt<sub>3</sub> = 97:3) und der Silyl-Enol-Ether **70** rein erhalten (564 mg, 2.10 mmol, 37%, *E:Z* 7:1).

$R_f = 0.82$  (cHx:EtOAc = 10:1 + 3% NEt<sub>3</sub>, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (*E*-Diastereomer, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0 Hz, 1H, **H-4**), 5.10 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5, 1.2 Hz, 1H, **H-9**), 4.86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0, 8.9 Hz, 1H, **H-5**), 2.05-1.88 (m, 3H, **H-6,8**), 1.69 (s, 3H, **H-12**), 1.60 (s, 3H, **H-11**), 1.34-1.23 (m, 2H, **H-7**), 0.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, **H-13**), 0.93 (s, 9H, **H-1**), 0.14 (s, 6H, **H-3**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.2 (**C-4**), 131.1 (**C-10**), 124.8 (**C-9**), 117.9 (**C-5**), 37.9 (**C-7**), 32.2 (**C-8**), 26.0 (**C-6**), 25.8 (**C-1**), 25.7 (**C-12**), 21.9 (**C-13**), 18.4 (**C-2**), 17.7 (**C-11**), -5.2 (**C-3**).

## 5.2.2 Entwicklung einer Enamin-Michael-Addition

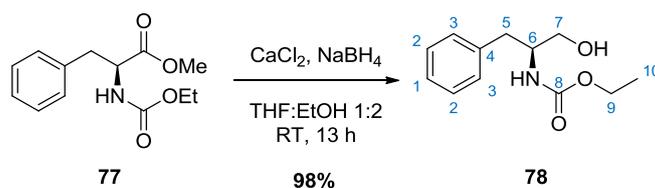
(2S)-2-[(Ethoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropansäuremethylester (**77**)

Acetylchlorid wurde vor dessen Verwendung unter Argonatmosphäre frisch destilliert.

Wasserfreies Methanol (62.5 mL, 0.8 M bzgl. **75**) wurde auf 0 °C gekühlt, Acetylchlorid (12.8 g, 11.6 mL, 160 mmol, 3.20 eq.) über 20 Min. hinzugegeben und die klare farblose Lösung auf RT erwärmt.<sup>[122]</sup> Nach Zugabe von L-Phenylalanin (**75**, 99%, 8.34 g, 50.0 mmol, 1.00 eq.) wurde die weiße Suspension 18 h bei RT gerührt, wobei sich der Feststoff mit der Zeit löste.

Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand (16.3 g eines braunen Öls) in Wasser (170 mL) gelöst. Nach Kühlen der Lösung auf 0 °C wurde vorsichtig festes NaHCO<sub>3</sub> (99%, 21.2 g, 250 mmol, 5.00 eq.) in kleinen Portionen unter starker Gasentwicklung zugegeben. Zu der erhaltenen weißen Suspension wurde Chlorameisensäureethylester (**76**, 99%, 6.58 g, 5.79 mL, 60.0 mmol, 1.20 eq.) gegeben und 4 h bei RT gerührt, wobei sich der Feststoff sehr schnell löste. Anschließend wurde die Suspension in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Feinvakuum getrocknet und das Produkt **77** als gelbliches Öl erhalten (12.3 g, 47.5 mmol, 95%). Dieses wurde ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

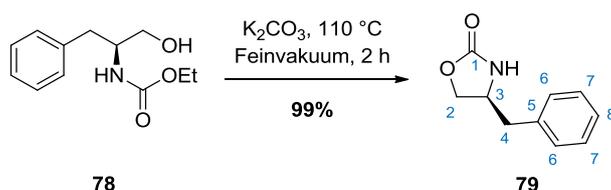
$R_f = 0.42$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, UV und KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{20} +53.8^\circ$  (*c* 1.73, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.21 (m, 3H, **H-1,2**), 7.14-7.12 (m, 2H, **H-3**), 5.26 (br. s, 1H, **-NH**), 4.67-4.62 (m, 1H, **H-6**), 4.09 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, **H-10**), 3.70 (s, 3H, **H-8**), 3.16-3.03 (m, 2H, **H-5**), 1.21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, **H-11**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.0 (**C-7**), 155.8 (**C-9**), 135.7 (**C-4**), 129.1 (**C-2**), 128.4 (**C-3**), 126.9 (**C-1**), 61.0 (**C-10**), 54.6 (**C-6**), 52.1 (**C-8**), 38.1 (**C-5**), 14.4 (**C-11**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N ([M+H]<sup>+</sup>) 252.12303, *gef.* 252.12328, *m/z* ber. für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>NNa ([M+Na]<sup>+</sup>) 274.10498, *gef.* 274.10485; **IR** (KBr-Platte):  $\tilde{\nu}$  3341, 3029, 2981, 2953, 1723, 1528, 1438, 1371, 1349, 1257, 1214, 1176, 1080, 1059, 779, 748, 701 cm<sup>-1</sup>.

(2S)-2-[(Ethoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropanol (**78**)

Das Rohprodukt **77** (12.3 g, 47.5 mmol, 1.00 eq.) wurde in einem Gemisch aus trockenem THF und Ethanol (96%, 1:2, 140 mL, 0.3 M) gelöst und bei RT mit wasserfreiem  $\text{CaCl}_2$  (11.5 g, 99.8 mmol, 2.10 eq.) und  $\text{NaBH}_4$  (8.05 g, 204 mmol, 4.30 eq.) versetzt.<sup>[122]</sup> Die Lösung wurde gerührt, während eine sehr starke Erwärmung und Gasentwicklung eintrat. Die Lösung wurde 13 h bei RT gerührt, bevor sie in eine wässrige Zitronensäurelösung (1 M, 200 mL) gegossen wurde.

Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über ein Kieselgel-Bett (ca. 50 g) filtriert, das Produkt mit EtOAc eluiert und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Das Produkt **78** wurde als schwach gelbes Öl hoher Viskosität erhalten, das beim Stehen zu einem weißen Feststoff kondensiert (10.4 g, 46.5 mmol, 98%).

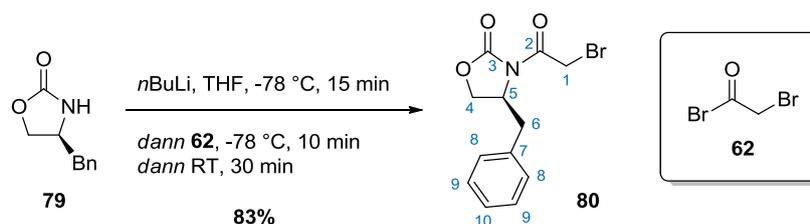
**Smp.:** +64.4 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 10:1, UV und  $\text{KMnO}_4$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -24.9° (c 1.04,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.29 (m, 2H, **H-2**), 7.25-7.21 (m, 3H, **H-1,3**), 5.04 (br. m., 1H, **-NH**), 4.08 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 2H, **H-9**), 3.92 (br. m., 1H, **H-6**), 3.69-3.64 (m, 1H, **H-7a**), 3.59-3.53 (m, 1H, **H-7b**), 2.86 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 2H, **H-5**), 2.72 (br. m., 1H, **-OH**), 1.22 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, **H-10**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.8 (**C-8**), 137.6 (**C-4**), 129.2 (**C-2**), 128.5 (**C-3**), 126.5 (**C-1**), 63.9 (**C-7**), 61.0 (**C-9**), 53.9 (**C-6**), 37.3 (**C-5**), 14.5 (**C-10**); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 224.12812, *gef.* 224.12846, *m/z* ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NNa}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 246.11006, *gef.* 246.11019; **IR** (KBr-Pressling):  $\tilde{\nu}$  3330, 3085, 3031, 2977, 2953, 2888, 1693, 1550, 1496, 1455, 1447, 1377, 1314, 1263, 1144, 1077, 1056, 1032, 1003, 748, 698, 509  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4S)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (79)**

Der feste Alkohol **78** (19.5 g, 78.5 mmol, 1.00 eq.) wurde in einem Rotationsverdampfer-Wasserbad bei 90 °C geschmolzen.<sup>[122]</sup> Festes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.48 g, 39.3 mmol, 0.50 eq.) wurde hinzugegeben und die Mischung bei 90 °C und einem Druck von 15 mbar bei kontinuierlicher Pumpleistung der Vakuumpumpe rotiert. Nach 1.25 h war keine Blasenbildung des entweichenden Ethanol mehr erkennbar. Die Mischung wurde auf RT abgekühlt, woraufhin sie sich verfestigte.

Der gelbe Feststoff wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, die erhaltene Suspension filtriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat im Vakuum entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus heißem Toluol umkristallisiert, die Kristalle mit *n*-Pentan (1x) gewaschen und anschließend im Feinvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (13.8 g, 77.9 mmol, 99%). Zwischenzeitlich erwies sich diese Prozedur als nicht-gut reproduzierbar, weshalb eine leichte Variation der Reaktionsbedingungen notwendig war. Dazu wurde die Reaktionstemperatur auf 110 °C erhöht und eine Feinvakuumpumpe mit einem Enddruck von 0.1 mbar zur Entfernung des Ethanol verwendet. Hier konnte ein Rotationsverdampfer zur Durchmischung der Komponenten nicht mehr eingesetzt werden, weshalb eine Standard-Kolbenapparatur mit Zweiwegehahn mit Schlaucholive, magnetischem Rührwerk und Rührkern eingesetzt wurde.

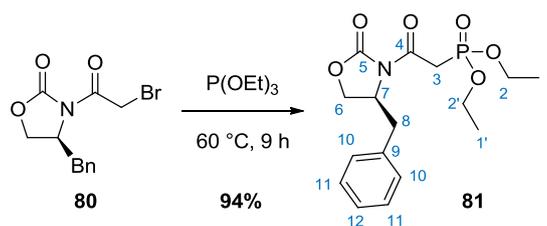
**Smp.:** +84.5 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +5.3° (*c* 1.10, EtOH); **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.32 (m, 2H, **H-7**), 7.28-7.25 (m, 1H, **H-8**), 7.19-7.17 (m, 2H, **H-6**), 6.20 (br. s., 1H, **-NH**), 4.43-4.39 (br. m, 1H, **H-2a**), 4.15-4.07 (m, 2H, **H-2b,3**), 2.94-2.90 (m, 1H, **H-4a**), 2.87-2.82 (m, 1H, **H-4b**); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.5 (**C-1**), 135.9 (**C-5**), 129.0 (**C-6**), 128.9 (**C-7**), 127.1 (**C-8**), 69.5 (**C-2**), 53.7 (**C-3**), 41.3 (**C-4**); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N ([M+H]<sup>+</sup>) 178.08626, *gef.* 178.08604, *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>NNa ([M+Na]<sup>+</sup>) 200.06820, *gef.* 200.06806; **IR** (KBr-Pressling):  $\tilde{\nu}$  3268, 2919, 1754, 1704, 1477, 1453, 1407, 1248, 1095, 1021, 1001, 938, 755, 704, 618 cm<sup>-1</sup>.

(4*S*)-4-Benzyl-3-(2-bromacetyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**80**)

(4*S*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (**79**, 15.0 g, 84.7 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (275 mL, 0.3 M) gelöst und anschließend auf -78 °C gekühlt.<sup>[108]</sup> Zu der farblosen Lösung wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (2.50 M in Hexan, 33.9 mL, 84.7 mmol, 1.00 eq.) über 15 Min. hinzuge tropft. Bromacetyl bromid (**62**, 98%, 19.2 g, 8.25 mL, 93.1 mmol, 1.10 eq.) wurde hinzugegeben und 10 Min. bei -80 bis -70 °C gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung anschließend 30 Min. bei RT gerührt.

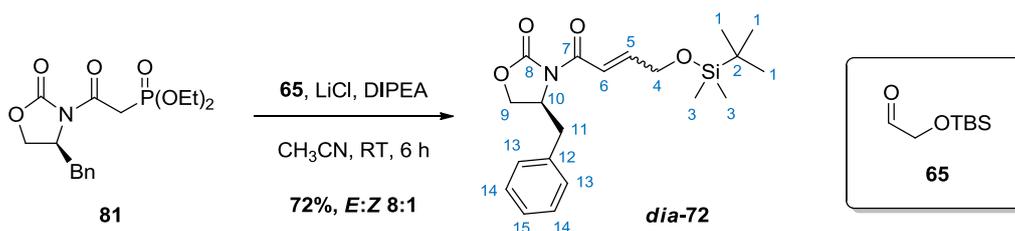
Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) aufgenommen und mit ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulen chromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Aceton = 5:1 → 4:1 → 3:1) und **80** als gelbes hoch-viskoses Öl erhalten (20.8 g, 69.9 mmol, 83%).

$R_f$  = 0.39 (*n*-Pentan:Aceton = 4:1, UV und KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{20}$  +60.6° (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.33 (m, 2H, **H-9**), 7.31-7.27 (m, 1H, **H-10**), 7.23-7.21 (m, 2H, **H-8**), 4.71 (ddt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.5, 7.7, 3.3 Hz, 1H, **H-5**), 4.58-4.50 (m, 2H, **H-1**), 4.30-4.26 (m, 1H, **H-4a**), 4.24-4.21 (m, 1H, **H-4b**), 3.32 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H, **H-6a**), 2.82 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.5 Hz, 1H, **H-6b**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.8 (**C-2**), 152.9 (**C-3**), 134.6 (**C-7**), 129.3 (**C-8**), 128.9 (**C-9**), 127.4 (**C-10**), 66.6 (**C-4**), 55.3 (**C-5**), 37.4 (**C-1**), 28.3 (**C-6**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sup>79</sup>Br ([M+H]<sup>+</sup>) 298.00733, gef. 298.00716, *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sup>81</sup>Br ([M+H]<sup>+</sup>) 300.00529, gef. 300.00509, *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sup>79</sup>BrNa ([M+Na]<sup>+</sup>) 319.98928, gef. 319.98923, *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sup>81</sup>BrNa ([M+Na]<sup>+</sup>) 321.98723, gef. 321.98714; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3063, 3028, 2985, 2921, 1772, 1694, 1496, 1486, 1476, 1454, 1409, 1383, 1357, 1325, 1318, 1296, 1239, 1209, 1199, 1146, 1097, 1049, 1023, 995, 927, 911, 895, 845, 777, 760, 738, 717, 700, 641, 621, 579, 544, 502 cm<sup>-1</sup>.

**(4S)-[2-(4-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]phosphonsäurediethylester (81)**

(4S)-4-Benzyl-3-(2-bromacetyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**80**, 5.81 g, 19.5 mmol, 1.00 eq.) wurde mit Triethylphosphit (98%, 16.2 g, 16.7 mL, 97.4 mmol, 5.00 eq.) unter Argon versetzt und die Mischung auf 60 °C erhitzt.<sup>[108]</sup> Nach 9 h wurde auf RT abgekühlt und über Nacht bei RT gerührt. Der Überschuss Triethylphosphit wurde bei 60 °C im Feinvakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Aceton = 5:1 → 2:1 → 1:1) und anschließend im Feinvakuum getrocknet. Das Phosphonat **81** wurde als schwach gelbes Öl erhalten (6.45 g, 18.2 mmol, 94%).

$R_f = 0.47$  (EtOAc, UV und  $\text{KMnO}_4$ );  $[\alpha]_D^{20} +49.6^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.33 (m, 2H, **H-11**), 7.30-7.26 (m, 1H, **H-12**), 7.24-7.22 (m, 2H, **H-10**), 4.75-4.69 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1, 6.9, 3.3$  Hz, 1H, **H-7**), 4.25-4.16 (m, 6H, **H-2,6**), 3.91-3.71 (m, 2H, **H-3**), 3.37 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3$  Hz, 1H, **H-8a**), 2.76 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.9$  Hz, 1H, **H-8b**), 1.36 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 6H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.0 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz, **C-4**), 153.3 (**C-5**), 135.1 (**C-9**), 129.4 (**C-10**), 129.0 (**C-11**), 127.4 (**C-12**), 66.0 (**C-6**), 62.7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.1$  Hz, **C-2**), 55.5 (**C-7**), 37.7 (**C-8**), 34.3 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 131.9$  Hz, **C-3**), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.3$  Hz, **C-1**);  $^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.3 (s); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{NP}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 356.12575, gef. 356.12622,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 373.15230, gef. 373.15298,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{NNaP}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 378.10770, gef. 378.10781; **ATR-IR**:  $\tilde{\nu}$  2983, 2930, 1775, 1693, 1390, 1353, 1316, 1255, 1211, 1159, 1097, 1048, 1016, 961, 788, 760, 739, 703, 598, 507  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4*S*,*E*/*Z*)-4-Benzyl-3-{4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]but-2-enoyl}-1,3-oxazolidin-2-on (*dia*-72)**

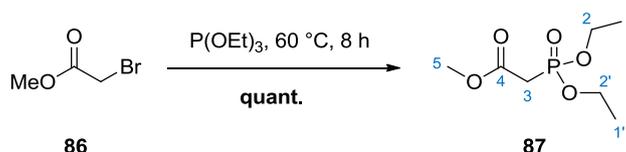
Lithiumchlorid wurde vor dessen Verwendung 6 h bei 140 °C im Feinvakuum getrocknet, Ethyldi-*iso*-propylamin wurde über KOH vorgetrocknet und anschließend von Calciumhydrid destilliert.

Lithiumchlorid (8.08 g, 190 mmol, 4.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem CH<sub>3</sub>CN (477 mL, 0.1 M bzgl. **81**) suspendiert.<sup>[108]</sup> Phosphonat **81** (17.8 g, 47.7 mmol, 1.00 eq.) wurde hinzugegeben, gefolgt von trockenem Ethyldi-*iso*-propylamin (18.5 g, 24.5 mL, 143 mmol, 3.00 eq.) und Aldehyd **65** (9.23 g, 52.4 mmol, 1.10 eq.). Die Lösung wurde 6 h bei RT gerührt, bevor sie in eine zweiphasige Mischung aus ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und EtOAc gegeben wurde. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde filtrativ entfernt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene orange Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 7:1 → 5:1 → 3:1 → 2:1 → 1:1). Das Produkt *dia*-72 wurde als weißer Feststoff erhalten (13.2 g, 34.7 mmol, 72%, *E*:*Z* 8:1). Durch Umkristallisation aus heißem *n*-Hexan konnte das Diastereomerenverhältnis auf *E*:*Z* 93:7 erhöht werden.

$R_f$  = 0.40 (Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.2, 2.2 Hz, 1H, (*E*)-H-5), 7.37-7.22 (m, 6H, H-6,13,14,15), 6.41 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, (*Z*)-H-6), 4.81-4.71 (m, 1H, (*E*)-H-10), 4.70-4.65 (m, 1H, (*Z*)-H-10), 4.45 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 3.5, 2.3 Hz, 2H, (*E*)-H-4), 4.27-4.16 (m, 2H, H-9), 3.80-3.78 (m, 2H, (*Z*)-H-4), 3.36 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H, (*E*)-H-11a), 3.33-3.29 (m, 1H, (*Z*)-H-11a), 2.80 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.7 Hz, 1H, (*E*)-H-11b), 0.96 (s, 9H, (*E*)-H-1), 0.94 (s, 9H, (*Z*)-H-1), 0.16 (s, 6H, (*Z*)-H-3), 0.12 (s, 6H, (*E*)-H-3); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.7 ((*Z*)-C-7), 164.9 ((*E*)-C-7), 153.2 (C-8), 149.7 ((*E*)-C-5), 141.4 ((*Z*)-C-5), 135.4 (C-12), 129.4 (C-13), 128.9 (C-14), 127.3 (C-15), 118.8 ((*E*)-C-6), 100.7 ((*Z*)-C-6), 66.1 ((*Z*)-C-9), 66.0 ((*E*)-C-9), 62.7 (C-4), 55.3 ((*E*)-C-10), 55.2 ((*Z*)-C-10), 37.8 ((*E*)-C-11), 31.1 ((*Z*)-C-11), 25.8 ((*E*)-C-1), 25.6 ((*Z*)-C-1), 18.3 (C-2), -5.4 ((*Z*)-C-3), -5.5 ((*E*)-C-3).

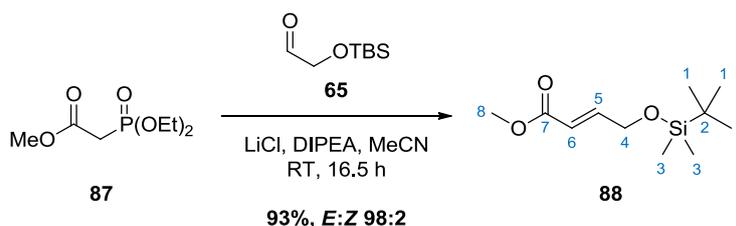
Die Analytik beschränkt sich an dieser Stelle auf die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, da es sich bei der isolierten Substanz um ein Diastereomergemisch handelt. Zur vollständigen Analytik der Verbindung **E-72** siehe S. 132.

### 2-(Diethoxyphosphoryl)essigsäuremethylester (**87**)



Bromessigsäuremethylester (**86**, 97%, 20.0 g, 12.4 mL, 127 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon mit Triethylphosphit (97%, 43.4 g, 44.8 mL, 254 mmol, 2.00 eq.) versetzt und auf 70 °C erhitzt.<sup>[123]</sup> Nach kurzer Zeit beginnt das Gemisch heftig zu refluxieren. Dieser Vorgang ist nach ca. 5 Min. bereits wieder beendet. Die Mischung wurde 8 h bei 70 °C gerührt, auf RT abgekühlt und über Nacht bei RT gerührt. Der Überschuss Triethylphosphit wurde im Vakuum bei 2.2 mbar und 90 °C entfernt und der Rückstand im Vakuum (1.9 mbar) destilliert. Das Phosphonat **87** wurde als farbloses Öl erhalten (26.5 g, 126 mmol, quant.).

**Sdp.:** 120-124 °C (1.9 mbar);  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.20-4.12 (m, 4H, **H-2**), 3.73 (s, 3H, **H-5**), 2.96 (d,  $^2J_{\text{HP}} = 21.6$  Hz, 2H, **H-3**), 1.33 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{HP}} = 0.5$  Hz, 6H, **H-1**);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 5.8$  Hz, **C-4**), 62.7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.1$  Hz, **C-2**), 52.5 (**C-5**), 34.0 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 134.6$  Hz, **C-3**), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.1$  Hz, **C-1**);  **$^{31}\text{P-NMR}$**  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_5\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 211.07299, *gef.* 211.07327, *m/z* ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_5\text{NaP}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 233.05493, *gef.* 233.05503; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2985, 1743, 1437, 1393, 1275, 1163, 1120, 1026, 969, 895, 840, 782, 489  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-ensäuremethylester (88)**

Lithiumchlorid wurde vor dessen Verwendung 6 h bei 140 °C im Feinvakuum getrocknet, Ethyldi-*iso*-propylamin wurde über KOH vorgetrocknet und anschließend von Calciumhydrid destilliert.

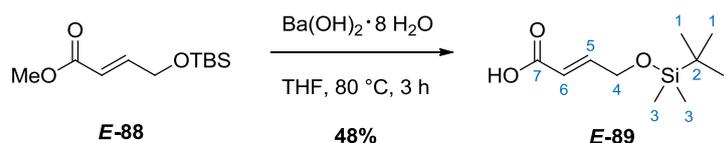
Lithiumchlorid (7.10 g, 166 mmol, 4.00 eq.) wurde in trockenem Acetonitril (99.4 mL, 0.4 M bzgl. **65**) unter Argon suspendiert.<sup>[108]</sup> Phosphonat **87** (11.0 g, 49.7 mmol, 1.20 eq.) wurde hinzugegeben gefolgt von Ethyldi-*iso*-propylamin (16.2 g, 21.5 mL, 124 mmol, 3.00 eq.) und TBS-Oxyacetaldehyd (**65**, 7.60 g, 41.4 mmol, 1.00 eq.) und die Mischung 16.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit EtOAc (100 mL) verdünnt, die Mischung in ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (150 mL) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (2x) koevaporiert, um restliches Acetonitril azeotrop zu entfernen, bevor das resultierende gelbe Öl säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 20:1 → 15:1 → 10:1). Das (*Z*)-konfigurierte Produkt **Z-88** (206 mg, 0.89 mmol, 2%) und das (*E*)-konfigurierte Produkt **E-88** (8.68 g, 37.7 mmol, 91%) wurden jeweils als farblose Öle erhalten (*E:Z* 98:2).

**E-88: Smp.:** -6 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.51 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.02 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5, 3.4 Hz, 1H, **H-5**), 6.12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H, **H-6**), 4.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H, **H-4**), 3.75 (s, 3H, **H-8**), 0.93 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.1 (**C-7**), 147.7 (**C-5**), 119.1 (**C-6**), 62.1 (**C-4**), 51.5 (**C-8**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.5 (**C-3**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.7 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 231.14110, *gef.* 231.14133, *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>) 253.12304, *gef.* 253.12307; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2954, 2930, 2886, 2857, 1727, 1663, 1436, 1299, 1280, 1192, 1165, 1137, 1021, 963, 837, 778 cm<sup>-1</sup>.

**Z-88: R<sub>f</sub>** = 0.67 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1, KMnO<sub>4</sub>) **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.39 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6, 4.8 Hz, 1H, **H-5**), 5.76 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, **H-6**), 4.77 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H, **H-4**), 3.72 (s, 3H, **H-8**), 0.91 (m, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**);

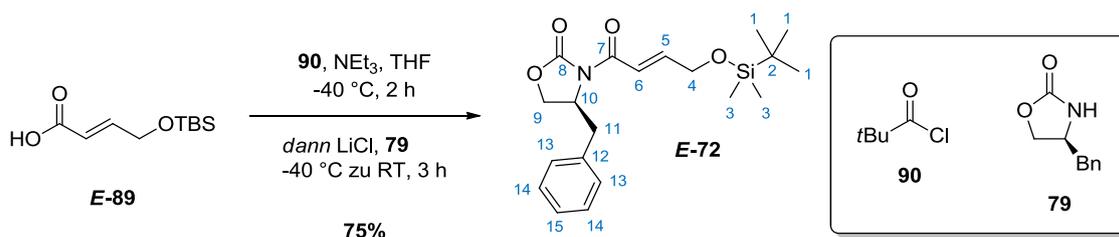
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.5 (**C-7**), 152.6 (**C-5**), 117.5 (**C-6**), 61.7 (**C-4**), 51.3 (**C-8**), 25.9 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.3 (**C-3**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.2 (s); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 231.14110, *gef.* 231.14149; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2954, 2930, 2886, 2857, 1723, 1648, 1437, 1402, 1254, 1194, 1181, 1097, 838, 813, 777  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-ensäure (*E*-89)**



Ester **E-88** (5.00 g, 20.6 mmol, 1.00 eq.) wurde bei RT in THF (83 mL, 0.3 M) gelöst, Bariumhydroxid-Octahydrat (7.53 g, 22.7 mmol, 1.10 eq.) hinzugegeben und die weiße Suspension für 3 h auf 70 °C erhitzt.<sup>[274,275]</sup> DC-Kontrolle (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, KMnO<sub>4</sub>-Färbereagenz) zeigte nach dieser Zeit vollständigen Umsatz. Die Reaktionsmischung wurde auf RT gekühlt, mit Et<sub>2</sub>O verdünnt und die organische Phase mit Wasser (3x) gewaschen. Die wässrige Phase wurde auf 0 °C gekühlt, mit wässr. NaHSO<sub>4</sub>-Lsg. (0.5 M, 90.7 mL, 45.4 mmol 2.00 eq.) angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Filtration über ein Kieselgel-Bett (h = 4 cm, *n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, 250 mL) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte die Carbonsäure **E-89** als weißen Feststoff (2.13 g, 9.86 mmol, 48%).

**Smp.:** 88-89 °C (Diethylether); **R<sub>f</sub>** = 0.37 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, KMnO<sub>4</sub>);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.83 (br. s., 1H, **-COOH**), 7.12 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ , 3.3 Hz, 1H, **H-5**), 6.12 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 1H, **H-6**), 4.34-4.40 (m, 2H, **H-4**), 0.93 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.1 (**C-7**), 150.2 (**C-5**), 118.9 (**C-6**), 62.1 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.5 (**C-3**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.0 (s); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 217.12545, *gef.* 217.12560; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2929, 2894, 2857, 1701, 1654, 1418, 1381, 1301, 1252, 1197, 1140, 956, 837, 776, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4*S*,*E*)-4-Benzyl-3-{4-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy]but-2-enoyl}oxazolidin-2-on (*E*-72)**

Lithiumchlorid wurde vor dessen Verwendung 6 h bei 140 °C im Feinvakuum getrocknet, Triethylamin wurde über Calciumhydrid 24 h bei RT getrocknet und anschließend von CaH<sub>2</sub> destilliert. Pivaloylchlorid wurde vor dessen Verwendung unter Argonatmosphäre destilliert.

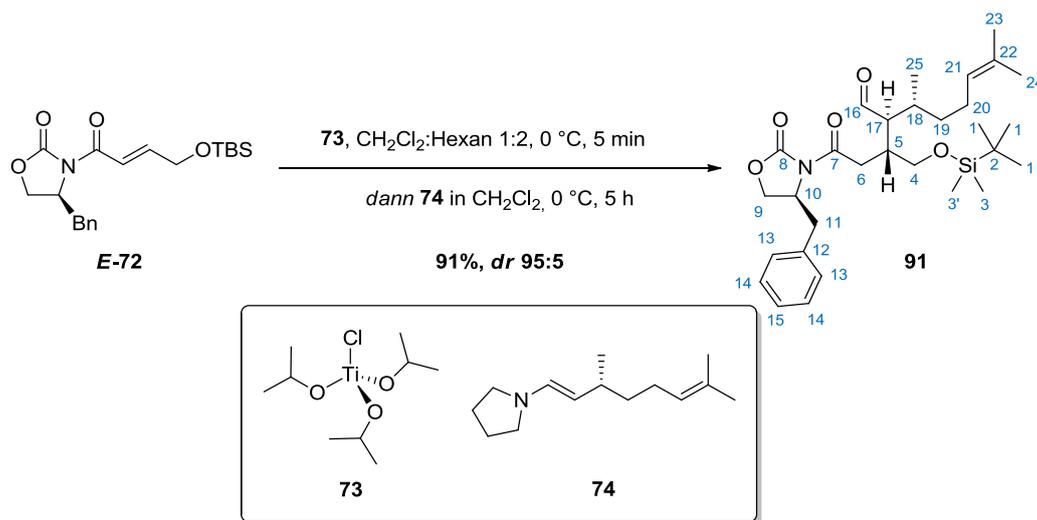
Die Carbonsäure **E-89** (4.32 g, 19.8 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (99 mL, 0.2 M) unter Argon gelöst und auf -40 °C gekühlt.<sup>[124]</sup> Triethylamin (5.25 g, 7.23 mL, 2.60 eq.) wurde hinzugegeben, gefolgt von Pivaloylchlorid (**90**, 2.50 g, 2.55 mL, 20.8 mmol, 1.05 eq.). Die Lösung wurde 2 h bei -40 °C gerührt, während sich ein voluminöser weißer Niederschlag bildete. Lithiumchlorid (970 mg, 22.7 mmol, 1.15 eq.) wurde hinzugegeben, gefolgt von (4*S*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (**79**, 4.05 g, 21.7 mmol, 1.10 eq.). Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 3 h bei RT gerührt.

Anschließend wurde ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zugegeben, mit Et<sub>2</sub>O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene braune Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1 → 3:1 → 2:1) und das Produkt **E-72** als bräunliches Öl erhalten, welches beim Stehen zu einem gelblichen Feststoff kondensiert (5.59 g, 14.9 mmol, 75%).

**Smp.:** 51.7 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.40 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +42.1° (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.2, 2.2 Hz, 1H, **H-5**), 7.36-7.33 (m, 2H, **H-14**), 7.30-7.22 (m, 4H, **H-6,13,15**), 4.77-4.71 (m, 1H, **H-10**), 4.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz, 2H, **H-4**), 4.23-4.16 (m, 2H, **H-9**), 3.35 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H, **H-11a**), 2.80 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, 1H, **H-11b**), 0.96 (s, 9H, **H-1**), 0.12 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.9 (**C-7**), 153.2 (**C-8**), 149.7 (**C-6**), 135.3 (**C-12**), 129.4 (**C-13**), 128.9 (**C-14**), 127.2 (**C-15**), 118.7 (**C-5**), 66.0 (**C-9**), 62.6 (**C-4**), 55.2 (**C-10**), 37.8 (**C-11**), 25.8 (**C-1**), 18.2 (**C-2**), -5.5 (**C-3**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.9 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>NSi ([M+H]<sup>+</sup>) 376.19386, *gef.* 376.19354, *m/z* ber. für C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>NNaSi ([M+Na]<sup>+</sup>)

398.17581, *gef.* 398.17466; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2953, 2932, 2856, 1782, 1681, 1636, 1386, 1353, 1322, 1248, 1199, 1141, 1107, 1052, 1005, 953, 838, 782, 709, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2*S*,3*R*)-2-[(2*R*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-oxobutan-2-yl]-3,7-dimethyloct-6-enal (91)**



Molekularsiebe 4 Å (Granulat) wurden vor deren Verwendung pulverisiert und mittels einer Heißluftpistole (630 °C) im Feinvakuum getrocknet.

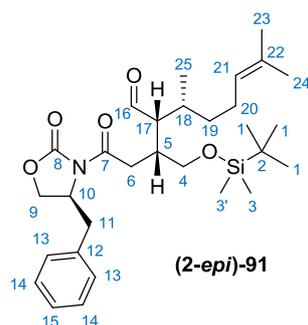
Getrocknete Molekularsiebe 4 Å (4.36 g, 1.15 g/mmol **41**) wurden unter Argon in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 mL, 0.2 M bzgl. **41**) suspendiert, auf 0 °C gekühlt und unter Rühren (*R*)-(+)-Citronellal (**41**, 99%, 0.62 g, 0.72 mL, 3.79 mmol, 1.50 eq.) gefolgt von Pyrrolidin (99%, 0.27 g, 0.32 mL, 3.79 mmol, 1.50 eq.) hinzugegeben. Die Suspension wurde 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend über ein Celite®-Bett (h = 3 cm) filtriert (Eluent: trockenes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Enamin **74** ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt.

(4*S*,*E*)-4-Benzyl-3-{4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]but-2-enoyl}oxazolidin-2-on (**E-72**, 1.00 g, 2.53 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL, 1.6 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Chlortitan(IV)-tri-*iso*-propanolat (1.0 M in Hexan, 2.53 mL, 2.53 mmol, 1.00 eq.) wurde zugegeben und die schwach-gelbe Lösung 5 Min. bei 0 °C gerührt. Das frisch hergestellte Enamin **74** wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.60 mL) aufgenommen und langsam zu der Titan-Komplex-Lösung hinzugegeben, wobei sich diese gold-gelb verfärbte. Die resultierende Lösung wurde 5 h bei 0 °C gerührt.

Wasser wurde hinzugegeben gefolgt von ges. wässr. Kaliumnatriumtartrat-Lsg., das Eisbad wurde entfernt und die resultierende weiße Suspension 1 h bei RT gerührt. Die Phasen wurde getrennt, die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (1x) gewaschen, um das N,O-Acetal zu spalten. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol:EtOAc = 40:1 → 30:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde eine zweite säulenchromatographische Reinigung angeschlossen (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1 → 2:1). Das Produkt **91** wurde als farbloses Öl erhalten, das im Eisschrank bei -26 °C mit der Zeit zu einem weißen Feststoff kondensiert (1.23 g, 2.30 mmol, 91%, *dr* 95:5).

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, UV und Anisaldehyd); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +25.2° (*c* 1.12, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 1H, **H-16**), 7.36-7.33 (m, 2H, **H-14**), 7.30-7.27 (m, 1H, **H-15**), 7.24-7.21 (m, 2H, **H-13**), 5.12-5.09 (m, 1H, **H-21**), 4.65 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.0, 6.9, 3.3 Hz, 1H, **H-10**), 4.21-4.15 (m, 2H, **H-9**), 3.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 2H, **H-4**), 3.31 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H, **H-11a**), 3.21 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 1H, **H-6a**), 2.86 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, 1H, **H-6b**), 2.79-2.72 (m, 2H, **H-5,11b**), 2.50 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5, 4.9, 4.0 Hz, 1H, **H-17**), 2.08-1.98 (m, 3H, **H-18,20**), 1.69 (s, 3H, **H-23**), 1.62 (s, 3H, **H-24**), 1.57-1.50 (m, 1H, **H-19a**), 1.39-1.31 (m, 1H, **H-19b**), 1.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, **H-25**), 0.89 (s, 9H, **H-1**), 0.04 (s, 3H, **H-3**), 0.03 (s, 3H, **H-3'**); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 205.7 (**C-16**), 172.4 (**C-7**), 153.2 (**C-8**), 135.3 (**C-12**), 131.9 (**C-22**), 129.4 (**C-13**), 129.0 (**C-14**), 127.3 (**C-15**), 123.9 (**C-21**), 66.2 (**C-9**), 63.0 (**C-4**), 56.8 (**C-17**), 55.3 (**C-10**), 37.9 (**C-11**), 35.5 (**C-19**), 35.2 (**C-6**), 34.3 (**C-5**), 31.2 (**C-20**), 25.8 (**C-1**), 25.7 (**C-23**), 25.6 (**C-18**), 18.2 (**C-2**), 17.7 (**C-24**), 15.9 (**C-25**), -5.6 (**C-3**), -5.7 (**C-3'**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.2 (s); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>NSi ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 512.31906, *gef.* 512.31922, *m/z* ber. für C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>NSi ([M+H]<sup>+</sup>) 530.32963, *gef.* 530.32942, *m/z* ber. für C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Si ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) 547.35618, *gef.* 547.35656, *m/z* ber. für C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>NNaSi ([M+Na]<sup>+</sup>) 552.31157, *gef.* 552.31144; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2928, 2856, 1785, 1699, 1386, 1352, 1253, 1213, 1101, 1003, 836, 778, 703 cm<sup>-1</sup>.

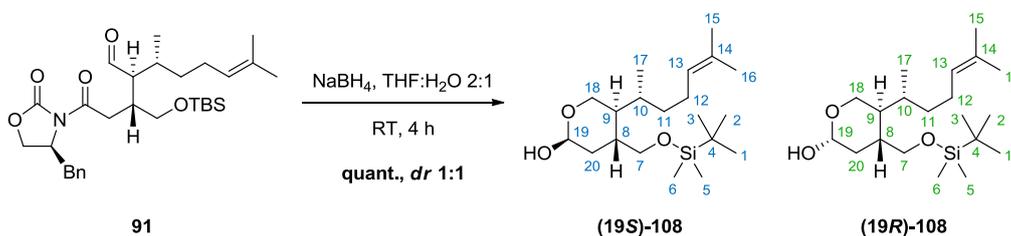
Signifikante  $^1\text{H-NMR}$ -Signale des Minderdiastereomers (**2-epi**)-**91**:



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.68 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Hz, 1H, **H-16**), 3.77 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.1$  Hz, 1H, **H-4a**), 3.62 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$  Hz, 1H, **H-4b**), 3.10 (m, 1H, **H-6a**), 3.02 (m, 1H, **H-6b**), 2.22 (m, 1H, **H-17**).

### 5.2.3 Verifizierung der Konfiguration des Michael-Adduktes **91**

**(4R,5S)**-4-[[*tert*-Butyldimethylsilyl]oxy]methyl}-5-((*2R*)-6-methylhept-5-en-2-yl)tetrahydro-**2H**-pyran-2-ol (**108**)

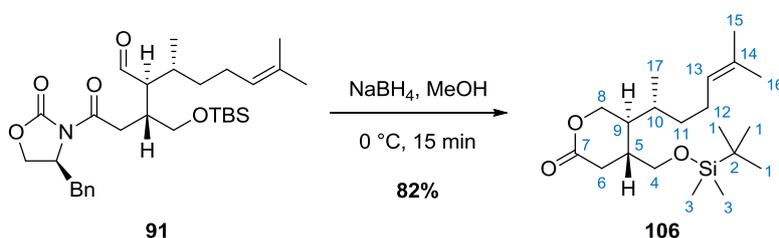


Aldehyd **91** (100 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (0.63 mL, 0.3 M) gelöst und bei RT gerührt.<sup>[276]</sup> Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von  $\text{NaBH}_4$  (96%, 43 mg, 1.14 mmol, 6.00 eq.) in Wasser (0.27 mL) getropft und 4 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (1x) und ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol:EtOAc = 15:1). Eine daran angeschlossene Säulenfiltration über Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  1:1) lieferte ein Diastereomeregemisch des Halbacetals **108** (66 mg, 0.19 mmol, quant., *dr* 1:1).

$R_f = 0.52$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.29 (m, 1H, **H-19**), 5.11-5.07 (m, 2H, **H-13**, **H-13**), 4.71 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.2, 6.5, 2.4$  Hz, **H-19**), 3.93 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,

$^3J_{\text{HH}} = 4.2$  Hz, **H-18a**), 3.83 (pseudo-t,  $^2J_{\text{HH}} = 11.3$  Hz, 1H, **H-18a**), 3.70 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 1H, **-OH**), 3.61-3.57 (m, 2H, **H-7a**, **H-7a**), 3.55-3.40 (m, 3H, **H-7b**, **H-7b**, **H-18b**), 3.35 (pseudo-t,  $^2J_{\text{HH}} = 11.2$  Hz, 1H, **H-18b**), 3.03 (m, 1H, **-OH**), 2.08-2.03 (m, 1H, **H-8**), 2.01-1.96 (m, 5H, **H-12,20a**, **H-12**), 1.81-1.71 (m, 4H, **H-8,10**, **H-10,20a**), 1.70-1.63 (m, 2H, **H-9,20b**), 1.68 (s, 6H, **H-15**, **H-15**), 1.60 (s, 6H, **H-16**, **H-16**), 1.58-1.54 (m, 1H, **H-9**), 1.39-1.20 (m, 5H, **H-11,20b**, **H-11**), 0.89 (s, 9H, **H-1,2,3**), 0.89 (s, 9H, **H-1,2,3**), 0.84 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 3H, **H-17**), 0.81 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 3H, **H-17**), 0.04 (s, 6H, **H-5,6**), 0.03 (s, 6H, **H-5,6**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.5 (**C-14**), 131.3 (**C-14**), 124.5 (**C-13**), 124.4 (**C-13**), 96.1 (**C-19**), 91.8 (**C-19**), 64.8 (**C-18**), 64.4 (**C-7**), 64.1 (**C-7**), 59.0 (**C-18**), 40.3 (**C-9**), 40.0 (**C-9**), 37.8 (**C-8**), 36.2 (**C-20**), 35.6 (**C-11**), 35.4 (**C-11**), 33.5 (**C-20**), 32.9 (**C-8**), 30.4 (**C-10**), 30.3 (**C-10**), 26.2 (**C-12**, **C-12**), 25.9 (**C-1,2,3**, **C-1,2,3**), 25.7 (**C-15**, **C-15**), 18.2 (**C-4**, **C-4**), 17.6 (**C-16**, **C-16**), 14.4 (**C-17**), 14.3 (**C-17**), -5.6 (**C-5,6**, **C-5,6**).

**(4R,5S)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]methyl]-5-((2R)-6-methylhept-5-en-2-yl)-tetrahydro-2H-pyran-2-on (106)**

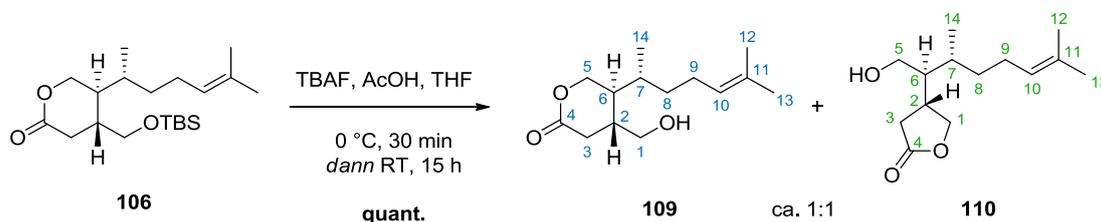


Aldehyd **91** (400 mg, 0.75 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem MeOH (2.5 mL, 0.3 M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (96%, 15.0 mg, 0.37 mmol, 0.5 eq.) zugegeben, wonach eine starke Gasentwicklung beobachtet werden konnte. Die Lösung wurde 15 Min. bei 0 °C gerührt, wonach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus  $\text{Et}_2\text{O}$  und Wasser aufgenommen, die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte das Lacton **106** (218 mg, 0.61 mmol, 82%).

$R_f = 0.38$  (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 3:1$ , Anisaldehyd);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.5^\circ$  (*c* 1.09,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.10-5.06 (m, 1H, **H-13**), 4.21 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 11.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Hz, 1H, **H-8a**), 4.13 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 11.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz, 1H, **H-8b**), 3.55-3.49 (m, 2H, **H-4**), 2.57-2.48 (m, 2H, **H-6**),

2.09-1.93 (m, 3H, **H-5,12**), 1.74-1.69 (m, 1H, **H-9**), 1.69 (s, 3H, **H-15**), 1.61 (s, 3H, **H-16**), 1.61-1.56 (m, 1H, **H-10**), 1.41 (dddd,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.2, 6.6, 4.9$  Hz, 1H, **H-11a**), 1.28-1.20 (m, 1H, **H-11b**), 0.92 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 3H, **H-17**), 0.90 (s, 9H, **H-1**), 0.06 (s, 3H, **H-3**), 0.06 (s, 3H, **H-3'**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.4 (**C-7**), 131.9 (**C-14**), 123.9 (**C-13**), 67.9 (**C-8**), 65.5 (**C-4**), 39.1 (**C-9**), 36.7 (**C-5**), 34.8 (**C-11**), 33.8 (**C-10**), 31.9 (**C-6**), 25.8 (**C-1,12**), 25.7 (**C-15**), 18.2 (**C-2**), 17.7 (**C-16**), 15.5 (**C-17**), -5.5 (**C-3**), -5.6 (**C-3'**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6 (s); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 355.26630, gef. 355.26703,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{NSi}$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 372.29285, gef. 372.29353,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{NaSi}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 377.24824, gef. 377.24866,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{77}\text{O}_6\text{Si}_2$  ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ ) 709.52532, gef. 709.52675,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{NSi}_2$  ( $[\text{2M}+\text{NH}_4]^+$ ) 726.55187, gef. 726.55289,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{O}_6\text{NaSi}_2$  ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ) 731.50726, gef. 731.50797; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2956, 2927, 2856, 1755, 1471, 1383, 1360, 1256, 1100, 1006, 836, 777  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4R,5S)-4-(Hydroxymethyl)-5-((2R)-6-methylhept-5-en-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on** (**109**)  
**und (4R)-4-((2S,3R)-1-Hydroxy-3,7-dimethyloct-6-en-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-on** (**110**)



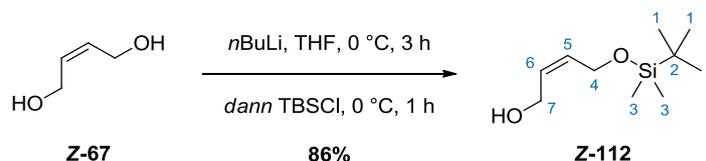
Lacton **106** (50 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.71 mL, 0.2 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. AcOH (99%, 8.07  $\mu\text{L}$ , 0.14 mmol, 1.00 eq.) wurde zugegeben, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF, 1 M in THF, 0.28 mL, 0.28 mmol, 2.00 eq.). Die Lösung wurde 30 Min. bei 0 °C gerührt, wonach das Eisbad entfernt und die Lösung bei RT weitere 15 h gerührt wurde. Anschließend wurden ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (2 mL) und Wasser (2 mL) hinzugegeben, die Mischung mit EtOAc (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte ein 1:1-Gemisch der beiden Lactone **109** und **110** (33 mg, 0.14 mmol, quant.). Die analytischen Daten beider Lactone stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[134]</sup>

$R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$ , Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.08-5.05 (m, 2H, **H-10**, **H-10**), 4.43 (m, 1H, **H-1a**), 4.23 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Hz, 1H, **H-5a**), 4.12 (dd,

$^2J_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz, 1H, **H-5b**), 3.96 (pseudo-t,  $^{2,3}J_{\text{HH}} = 9.2$  Hz, **H-1b**), 3.75 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.4$  Hz, 1H, **H-5a**), 3.66-3.60 (m, 2H, **H-1a**, **H-5b**), 3.50 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 1H, **H-1b**), 2.77-2.64 (m, 2H, **H-2**, **H-3a**), 2.57 (pseudo-d,  $^{2,3}J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 2H, **H-3**), 2.49-2.43 (m, 1H, **H-3b**), 2.10-1.92 (m, 5H, **H-2,9**, **H-9**), 1.77-1.66 (m, 2H, **H-6**, **H-7**), 1.68 (s, 6H, **H-13**, **H-13**), 1.60 (s, 6H, **H-12**, **H-12**), 1.61-1.54 (m, 2H, **H-7**, **H-8a**), 1.52-1.46 (m, 1H, **H-6**), 1.45-1.36 (m, 2H, **H-8b**, **H-8a**), 1.28-1.21 (m, 1H, **H-8b**), 0.92 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 3H, **H-14**), 0.89 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 3H, **H-14**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.7 (**C-4**), 173.7 (**C-4**), 132.0 (**C-11**), 131.9 (**C-11**), 124.0 (**C-10**), 123.9 (**C-10**), 72.7 (**C-1**), 67.9 (**C-5**), 65.3 (**C-1**), 61.8 (**C-5**), 47.5 (**C-6**), 39.1 (**C-6**), 37.1 (**C-2**), 36.5 (**C-2**), 35.3 (**C-8**), 34.6 (**C-8**), 33.9 (**C-7**), 33.7 (**C-7**), 32.7 (**C-3**), 31.7 (**C-3**), 25.9 (**C-9**), 25.7 (**C-13**), 25.6 (**C-13**, **C-9**), 17.7 (**C-12**, **C-12**), 15.6 (**C-14**), 15.5 (**C-14**).

#### 5.2.4 Kupfer-katalysierte Oxidation - alternative Michael-Acceptor Synthese

##### (Z)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-ol (**Z-112**)



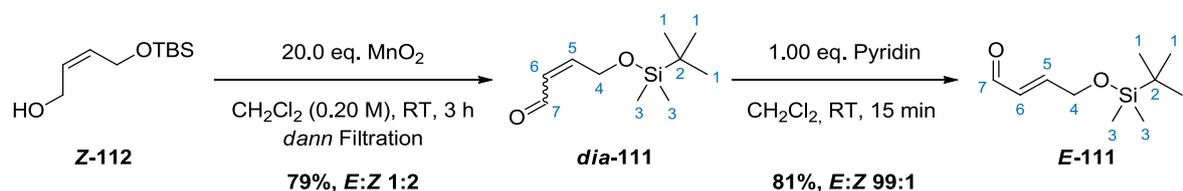
(Z)-But-2-en-1,4-diol (**Z-67**, 95%, 20.0 g, 216 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem THF (432 mL, 0.5 M) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und *n*-Butyllithium (2.50 M in Hexan, 86.4 mL, 216 mmol, 1.00 eq.) über einen Zeitraum von 2 h zugetropft.<sup>[145]</sup> Die Lösung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt und *tert*-Butylchlorodimethylsilan (98%, 35.5 g, 231 mmol, 1.07 eq.) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung 1 h bei 0 °C gerührt.

Ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (250 mL) wurde hinzugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Destillation des Rohproduktes im Vakuum über eine Vigreux-Kollone ( $h = 10$  cm) und anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ( $n$ -Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ) lieferten das mono-geschützte Diol **Z-112** (37.7 g, 186 mmol, 86%).

**Sdp.:** 98-103 °C (1.4 mbar); **R<sub>f</sub>** = 0.57 ( $n$ -Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 1:2$ , Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.74-5.65 (m, 2H, **H-5,6**), 4.27-4.26 (m, 2H, **H-4**), 4.21-4.19 (m, 2H, **H-7**), 2.17-2.09

(br. m, 1H, **-OH**), 0.91 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.3 (**C-6**), 130.0 (**C-5**), 59.6 (**C-4**), 58.8 (**C-7**), 25.9 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.3 (**C-3**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6 (s); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{OSi}$  ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ) 185.13562, gef. 185.13556,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 203.14618, gef. 203.14626; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3356, 2955, 2931, 2887, 2857, 1467, 1407, 1361, 1255, 1088, 1034, 981, 939, 838, 777, 668  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E/Z)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (dia-111) und (E)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (E-111), Braunstein-Oxidation**



Mangan(IV)-oxid (Braunstein) wurde zuvor nach einer Vorschrift von Attenburrow *et al.*<sup>[277]</sup> aus Mangan(II)-sulfat und Kaliumpermanganat(VII) frisch hergestellt und 17 h bei 120 °C im Trockenofen aktiviert.

(Z)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-ol (**Z-112**, 1.60 g, 7.90 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (39.5 mL, 0.2 M) gelöst, aktiviertes Mangan(IV)-oxid (13.8 g, 158 mmol, 20.0 eq.) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über ein Celite®-Bett filtriert (Eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **dia-111** wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten (1.27 g, 6.21 mmol, 79%, E:Z 1:2). Da es sich hierbei um ein Diastereomergemisch handelt, beschränkt sich die Angabe der analytischen Daten auf ein Minimum. Für eine vollständige Charakterisierung des Aldehyds **E-111** siehe S. 140.

**E-111**:  $R_f = 0.66$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.61 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H, **H-7**), 6.89 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ , 3.4 Hz, 1H, **H-5**), 6.41 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.5$ , 8.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 1H, **H-6**), 4.45 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 2H, **H-4**), 0.93 (s, 9H, **H-1**), 0.10 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.3 (**C-7**), 156.4 (**C-5**), 130.6 (**C-6**), 62.3 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.5 (**C-3**).

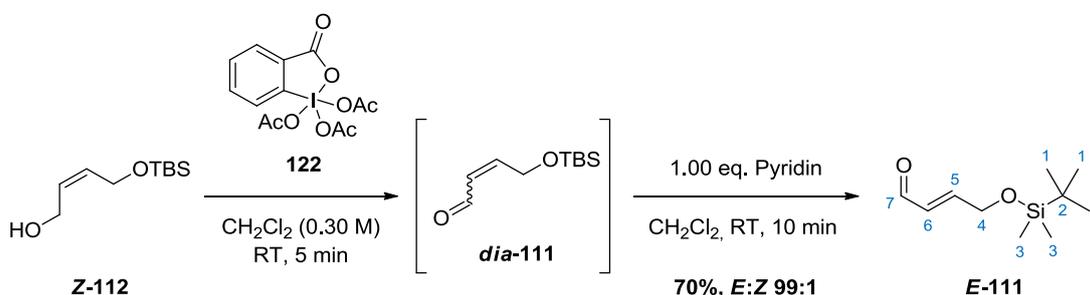
**Z-111**:  $R_f = 0.80$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.16 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 1H, **H-7**), 6.57 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ , 5.1 Hz, 1H, **H-5**), 5.99 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ , 6.8 Hz,

$^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H, **H-6**), 4.68 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Hz, 2H, **H-4**), 0.92 (s, 9H, **H-1**), 0.11 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.8 (**C-7**), 150.6 (**C-5**), 128.5 (**C-6**), 61.2 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.3 (**C-3**).

Das erhaltene Diastereomeren-Gemisch **dia-111** (1.27 g, 6.21 mmol, 1.00 eq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL, 0.3 M) gelöst und Pyridin (**120**, 99%, 0.49 g, 0.50 mL, 6.21 mmol, 1.00 eq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 15 Min. bei RT gerührt und anschließend mit ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 8:1$ ), wodurch das Produkt **E-111** als gelbes Öl erhalten werden konnte (1.01 g, 5.05 mmol, 81%, *E:Z* 99:1). Das Produkt wird bei RT beim Stehen an Luft langsam zur Carbonsäure **E-89** oxidiert.

$R_f = 0.66$  (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ , Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.60 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H, **H-7**), 6.89 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ , 3.3 Hz, 1H, **H-5**), 6.40 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.5$ , 8.1 Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H, **H-6**), 4.45 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 2H, **H-4**), 0.92 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.3 (**C-7**), 156.5 (**C-5**), 130.5 (**C-6**), 62.2 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.5 (**C-3**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.2 (s); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 201.13053, *gef.* 201.13038, *m/z* ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NaSi}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 223.11248, *gef.* 223.11227; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2931, 2887, 2857, 2721, 1692, 1641, 1468, 1444, 1256, 1148, 1114, 1017, 967, 837, 780, 673  $\text{cm}^{-1}$ .

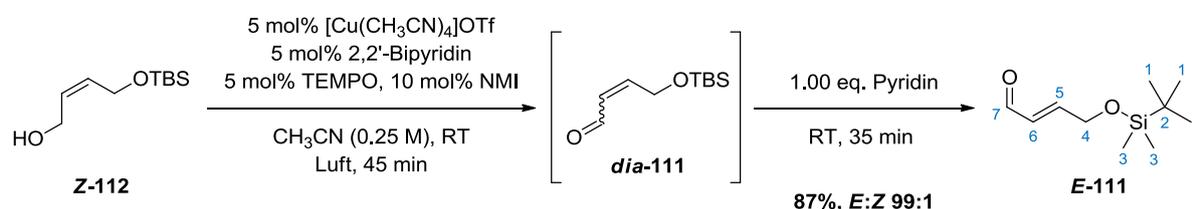
#### (*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (**E-111**), Dess-Martin-Oxidation



(*Z*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-ol (**Z-112**, 500 mg, 2.47 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.5 mL, 0.3 M) gelöst und Dess-Martin Periodinan (**122**, 0.48 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 7.06 mL, 3.39 mmol, 1.37 eq.) hinzuge tropft. Die Lösung wurde 5 Min. gerührt, während sie sich merklich erwärmte. Pyridin (**120**, 99%, 197 mg, 0.20 mL, 2.47 mmol, 1.00 eq.)

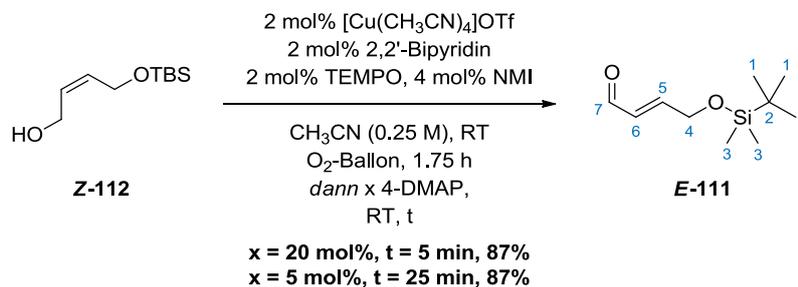
wurde hinzugegeben und 10 Min. bei RT gerührt. Ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. wurde zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **E-111** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (350 mg, 1.75 mmol, 71%, *E:Z* 99:1). Das Produkt wird bei RT beim Stehen an Luft langsam zur Carbonsäure **E-89** oxidiert. Zur analytischen Charakterisierung der Verbindung **E-111** siehe S. 140.

**(*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (**E-111**), *aerobe Oxidation nach Koskinen und Stahl***

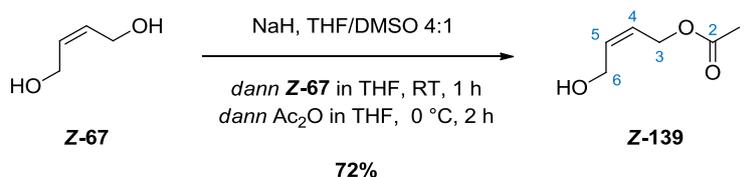


(*Z*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-ol (**Z-112**, 400 mg, 1.98 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem CH<sub>3</sub>CN (2.0 mL, 1.0 M) gelöst und bei RT gerührt.<sup>[159]</sup> Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 37.2 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (1.5 mL), 2,2'-Bipyridin (**124**, 99%, 15.6 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (1.5 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (**125**, TEMPO, 98%, 15.9 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (1.5 mL) und N-Methylimidazol (**126**, NMI, 99%, 16.6 mg, 16.1 μL, 0.20 mmol, 0.10 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (1.5 mL). Die rot-braune Lösung wurde im offenen Kolben 45 Min. bei RT heftig gerührt, wobei sich die Farbe gegen Ende der Reaktion zu grün änderte. Pyridin (**120**, 99%, 158 mg, 0.16 mL, 1.98 mmol, 1.00 eq.) wurde zugegeben und 35 Min. bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Pentan (6x) extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **E-111** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) als farblose Flüssigkeit erhalten (347 mg, 1.73 mmol, 87%, *E:Z* 99:1). Das Produkt wird bei RT beim Stehen an Luft langsam zur Carbonsäure **E-89** oxidiert.

Die Reaktion wurde mit 2 mol% Katalysatorbeladung in der gleichen Art durchgeführt. Dabei verlängerte sich die Reaktionszeit der Oxidation auf 5.5 h und es konnten 85% Ausbeute des Aldehyds **E-111** isoliert werden. Zur analytischen Charakterisierung der Verbindung **E-111** siehe S. 140.

**(E)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (*E*-111), 2 mol% Katalysatorsystem unter Sauerstoff-Atmosphäre und 4-DMAP als Isomerisierungskatalysator**

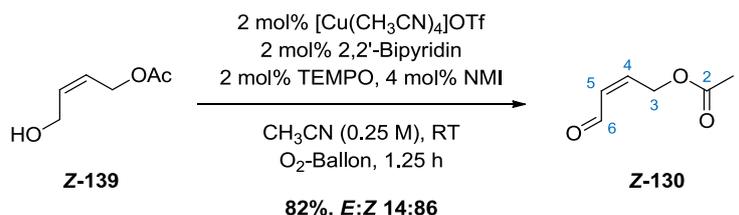
In einem Schlenk-Kolben wurde (*Z*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-ol (**Z-112**, 202 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (2.0 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 7.54 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL), 2,2'-Bipyridin (**124**, 99%, 3.16 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (**125**, TEMPO, 98%, 3.19 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL) und N-Methylimidazol (**126**, NMI, 99%, 3.32 mg, 3.32 μL, 0.04 mmol, 0.04 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend 1.75 h bei RT heftig gerührt, wobei sich die Farbe gegen Ende der Reaktion zu grün änderte. 4-(Dimethylamino)pyridin (**128**, 4-DMAP, 99%, 6.17 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) wurde zugegeben und 25 Min. bei RT gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde 0.5 M HCl<sub>aq.</sub> (5 mL) gegeben und anschließend mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (1x) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **E-111** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) als farblose Flüssigkeit erhalten (177 mg, 0.87 mmol, 87%, *E*:*Z* 99:1). Das Produkt wird bei RT unter Luft langsam zur Carbonsäure **E-89** oxidiert. Zur analytischen Charakterisierung der Verbindung **E-111** siehe S. 140.

**(Z)-4-Acetoxybut-2-en-1-ol (Z-139)**

Essigsäureanhydrid wurde vor dessen Verwendung unter Argon destilliert.

NaH (60% in Mineralöl, 475 mg, 11.9 mmol, 1.10 eq.) wurde in trockenem THF:DMSO (4:1, 23.7 mL, 0.5 M bzgl. **Z-67**) suspendiert.<sup>[145,278]</sup> (**Z**)-2-Buten-1,4-diol (**Z-67**, 95%, 1.00 g, 10.8 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (21.6 mL) gelöst und bei RT zu der NaH-Suspension getropft. Die weiße Suspension wurde 1 h bei RT gerührt, bevor sie auf 0 °C gekühlt wurde. Essigsäureanhydrid (99%, 1.14 mL, 1.24 g, 11.9 mmol, 1.10 eq.) wurde in trockenem THF (21.6 mL) gelöst und bei 0 °C zugetropft. Anschließend wurde die Mischung 2 h bei 0 °C gerührt. Wasser (100 mL) wurde hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (7x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (1x) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:2) lieferte das monoacetylierte Diol **Z-139** (1.01 g, 7.76 mmol, 72%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.34$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:2, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.88-5.81 (m, 1H, **H-4**), 5.65-5.59 (m, 1H, **H-5**), 4.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H **H-3**), 4.24 (pseudo-t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 2H, **H-6**), 2.06 (s, 3H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.2 (**C-2**), 133.3 (**C-4**), 125.4 (**C-5**), 60.1 (**C-3**), 58.3 (**C-6**), 21.0 (**C-1**); HPLC-ESI-HRMS: *m/z* ber. für C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 131.07027, *gef.* 131.06985; *m/z* ber. für C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub> ([M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 113.05971, *gef.* 113.05919; IR (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3435, 2939, 2880, 1739, 1440, 1374, 1236, 1030, 958, 608 cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-4-Acetoxybut-2-en-1-al (Z-130)**

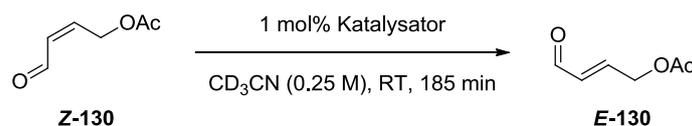
In einem Schlenk-Kolben wurde (Z)-4-Acetoxybut-2-en-1-ol (**Z-139**, 130 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) in trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.0 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 7.54 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL), 2,2'-Bipyridin (**124**, 99%, 3.16 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (**125**, TEMPO, 98%, 3.19 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) und N-Methylimidazol (**126**, NMI, 99%, 3.32 mg, 3.22  $\mu\text{L}$ , 0.04 mmol, 0.04 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend 1.25 h bei RT heftig gerührt, wobei sich die Farbe gegen Ende der Reaktion zu grün änderte. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und anschließend mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **Z-130** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $n\text{-Pentan:Et}_2\text{O} = 5:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 2:1$ ) als farblose Flüssigkeit erhalten (91 mg, 0.71 mmol, 71%). Der unerwünschte (*E*)-konfigurierte Aldehyd **E-130** konnte von seinem Diastereomer abgetrennt werden und wurde ebenfalls als farbloses Öl erhalten (15 mg, 0.11 mmol, 11%).

**Z-130:**  $R_f = 0.57$  ( $n\text{-Pentan:Et}_2\text{O} = 1:2$ , Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.01 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 1H, **H-6**), 6.52 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ , 6.1 Hz, 1H, **H-4**), 6.10 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ , 6.3 Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz, 1H, **H-5**), 5.08 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 6.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz, 2H, **H-3**), 2.10 (s, 3H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190.3 (**C-6**), 170.4 (**C-2**), 144.3 (**C-4**), 129.9 (**C-5**), 60.6 (**C-3**), 20.7 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 129.05462, gef. 129.05426; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2862, 1739, 1681, 1612, 1435, 1419, 1368, 1222, 1127, 1036, 954, 896, 842, 636, 604, 472  $\text{cm}^{-1}$ .

**E-130:**  $R_f = 0.48$  ( $n\text{-Pentan:Et}_2\text{O} = 1:2$ , Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.57 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 1H, **H-6**), 6.81 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ , 4.3 Hz, 1H, **H-4**), 6.27 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ , 7.8 Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz, 1H, **H-5**), 4.84 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz, 2H, **H-3**), 2.12 (s, 3H, **H-1**);

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.7 (**C-6**), 170.1 (**C-2**), 149.5 (**C-4**), 132.0 (**C-5**), 62.3 (**C-3**), 20.6 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 129.05462, gef. 129.05431; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2935, 2828, 2735, 1747, 1693, 1645, 1433, 1378, 1240, 1132, 1080, 1032, 971, 948, 843, 642, 605, 587, 539  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-4-Acetoxybut-2-en-1-al (E-130), Isomerisierungsstudie**



Der Aldehyd **Z-130** (99%,  $E:Z < 1:99$ , 32.0 mg, 250  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in  $\text{CD}_3\text{CN}$  (1.0 mL, 0.25 M) gelöst und bei RT gerührt. Der entsprechende Katalysator aus Tabelle 13 wurde hinzugegeben und die Lösung nach 20 Sek. rühren bei RT in ein NMR-Röhrchen übertragen.

Die NMR-Proben wurden mit einem Varian 500 MHz Spektrometer des Typs UnityINOVA vermessen. Dieses ist ausgestattet mit einem 5 mm Triple-Resonanzprobenkopf mit z-Gradienten. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden als Folgeexperimente durch Variation eines Wartezeitparameters aufgenommen. Die ersten 20 Messungen der Experimentenfolge erfolgten im Abstand von 185 Sek., die darauf folgenden im Abstand von 905 Sek. Alle FIDs wurden mit einer Abtastung unter Verwendung eines  $45^\circ$  Pulses, einer Aufnahmezeit von 5.13 Sek., einer Spektrenbreite von 6387.7 Hz und 64 kB Datenpunkten aufgenommen. Die NMR-Spektren (FT mit 256 kB Datenpunkten) wurden zueinander normiert und integriert. Alle Experimentenfolgen finden sich im Spektrenanhang dieser Arbeit.

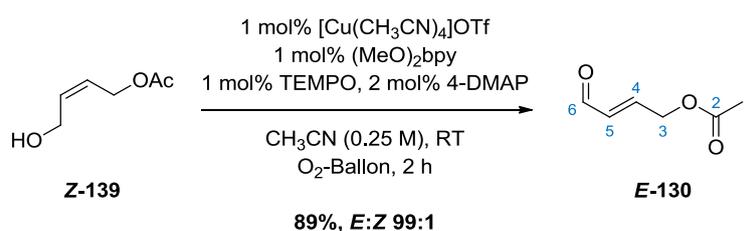
Tabelle 13: Übersicht über die getesteten Isomerisierungskatalysatoren.

Eintrag	Katalysator (Reinheit)	m [mg]	V [ $\mu$ L]	n [ $\mu$ mol]	eq.
1	Pyridin (99%) ( <b>120</b> )	0.20	0.20	2.50	0.01
2	NMI <sup>a</sup> (99%) ( <b>126</b> )	0.21	0.20	2.50	0.01
3	DBU <sup>b</sup> (98%) ( <b>132</b> )	0.38	--	2.50	0.01
4	Et-Super-DMAP (99%) ( <b>133</b> )	0.58	--	2.50	0.01
5	Bn-Super-DMAP (99%) ( <b>134</b> )	0.89	--	2.50	0.01
6	4-PPY <sup>c</sup> (98%) ( <b>129</b> )	0.38	--	2.50	0.01
7	4-DMAP <sup>d</sup> (99%) ( <b>128</b> )	0.31	--	2.50	0.01
8	ABCO <sup>e</sup> (97%) ( <b>136</b> )	0.29	--	2.50	0.01
9	DABCO <sup>f</sup> (97%) ( <b>135</b> )	0.29	--	2.50	0.01
10	9-Azajulolidin (97%) ( <b>131</b> )	0.45	--	2.50	0.01

<sup>a</sup> NMI = N-Methylimidazol, <sup>b</sup> DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, <sup>c</sup> 4-PPY = 4-(Pyrrolidino)pyridin, <sup>d</sup> 4-DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, <sup>e</sup> ABCO = 1-Azabicyclo[2.2.2]octan, <sup>f</sup> DABCO = 1,8-Diazabicyclo[2.2.2]octan

*Alkohol-Oxidation unter optimierten Bedingungen mit [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf als Katalysator***Allgemeine Vorschrift**

In einem 250 mL-Schlenk-Kolben wurde der (*Z*)-konfigurierte Allylkohol (10.0 mmol, 1.00 eq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (20.0 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 37.7 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 22.1 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (**125**, TEMPO, 98%, 16.0 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL) und Isomerisierungsreagenz [4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 24.7 mg, 0.20 mmol, 0.02 eq.) bzw. 9-Aza-julolidin (**131**, 97%, 35.9 mg, 0.20 mmol, 0.02 eq.)] in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über die in den Tabellen 2 und 3 angegebene Zeit bei RT heftig gerührt. Nach Ende der Isomerisierung wurde Wasser (100 mL) zu der Reaktionsmischung gegeben und anschließend mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigungsschritte, Ausbeute, *E:Z*-Verhältnis und eventuelle Abweichungen bei der Ansatzgröße sind bei den jeweiligen Substraten angegeben.

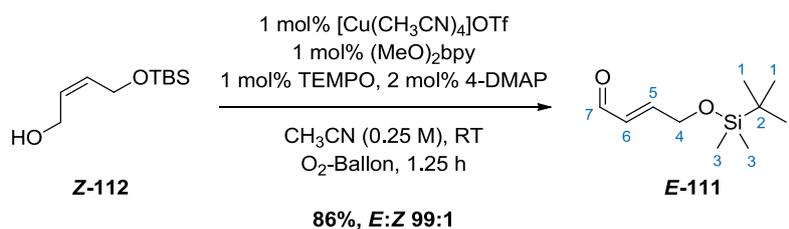
**(*E*)-4-Acetoxybut-2-en-1-al (*E*-130, Tabelle 2, Eintrag 4)**

Der Alkohol **Z-139** wurde nach der oben angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 2 h zu dem Aldehyd **E-130** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1 → 2:1) wurde **E-130** als farbloses Öl erhalten (1.14 g, 8.90 mmol, 89%, *E:Z* 99:1).

$R_f = 0.58$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:2, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H, **H-6**), 6.81 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8, 4.3 Hz, 1H, **H-4**), 6.27 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8, 7.8 Hz,

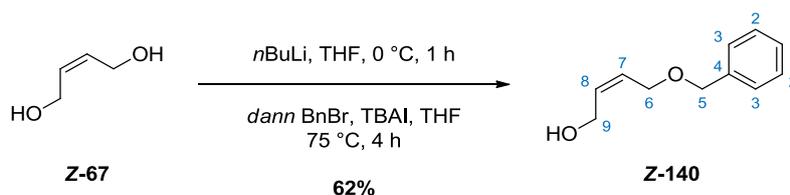
$^4J_{\text{HH}} = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, **H-5**), 4.84 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9 \text{ Hz}$ , 2H, **H-3**), 2.12 (s, 3H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.7 (**C-6**), 170.1 (**C-2**), 149.5 (**C-4**), 132.0 (**C-5**), 62.3 (**C-3**), 20.6 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 129.05462, gef. 129.05431; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2935, 2828, 2735, 1747, 1693, 1645, 1433, 1378, 1240, 1132, 1080, 1032, 971, 948, 843, 642, 605, 587, 539  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (E-111, Tabelle 2, Eintrag 5)**



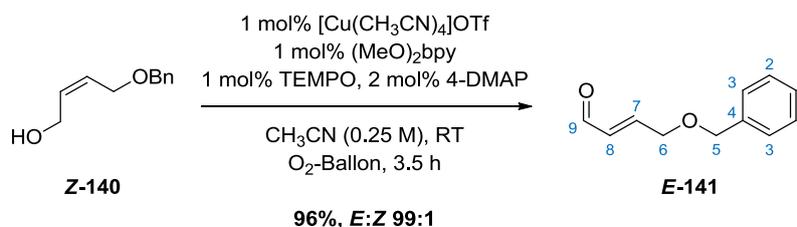
Der Alkohol **Z-112** wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 1.25 h zu dem Aldehyd **E-111** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **E-111** als farbloses Öl erhalten (1.72 g, 8.58 mmol, 86%, *E:Z* 99:1).

$R_f = 0.66$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.60 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, **H-7**), 6.89 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ , 3.3 Hz, 1H, **H-5**), 6.40 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.5$ , 8.1 Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, **H-6**), 4.45 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2 \text{ Hz}$ , 2H, **H-4**), 0.92 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.3 (**C-7**), 156.5 (**C-5**), 130.5 (**C-6**), 62.2 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.5 (**C-3**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.2 (s); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 201.13053, gef. 201.13038,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NaSi}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 223.11248, gef. 223.11227; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2931, 2887, 2857, 2721, 1692, 1641, 1468, 1444, 1256, 1148, 1114, 1017, 967, 837, 780, 673  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Z)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol (Z-140, zu Tabelle 2, Eintrag 6)**

(Z)-2-Buten-1,4-diol (**Z-67**, 95%, 2.00 g, 21.6 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (43 mL, 0.5 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt.<sup>[145]</sup> *n*-Butyllithium (2.50 M in Hexan, 8.63 mL, 21.6 mmol, 1.00 eq.) wurde über 20 Min. bei 0 °C zugetropft und die weiße Suspension 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (98%, 2.74 mL, 3.95 g, 23.1 mmol, 1.07 eq.) hinzugegeben, gefolgt von Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI, 98%, 4.06 g, 10.8 mmol, 0.50 eq.) und die Mischung 3.75 h bei 75 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Et<sub>2</sub>O aufgenommen, mit Wasser (2x) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1 → 1:2) und das Produkt **Z-140** als gelbes Öl erhalten (2.39 g, 13.4 mmol, 62%).

$R_f = 0.37$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:2, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.28 (m, 5H, **H-1,2,3**), 5.85-5.72 (m, 2H, **H-7,8**), 4.54 (s, 2H, **H-5**), 4.18 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.4 Hz, 2H, **H-9**), 4.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 2H, **H-6**), 2.03-1.97 (br. m, 1H, **-OH**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.8 (**C-4**), 132.3 (**C-7**), 128.4 (**C-2**), 128.2 (**C-1**), 127.8 (**C-3**), 127.8 (**C-8**), 72.5 (**C-5**), 65.6 (**C-9**), 58.7 (**C-6**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 179.10666, gef. 179.10656; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3371, 3063, 3027, 2858, 1495, 1453, 1069, 1026, 941, 735, 696, 605 cm<sup>-1</sup>.

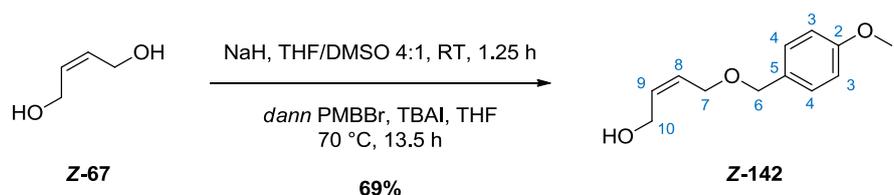
**(E)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-al (E-141, Tabelle 2, Eintrag 6)**

Der Alkohol **Z-140** wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 3.5 h zu dem Aldehyd **E-141** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl

stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1 → 3:1) wurde **E-141** als farbloses Öl erhalten (1.72 g, 9.57 mmol, 96%, *E:Z* 99:1).

$R_f = 0.33$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1, 2x entwickelt); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, **H-9**), 7.40-7.31 (m, 5H, **H-1,2,3**), 6.86 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8, 4.1 Hz, 1H, **H-7**), 6.42 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8, 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, **H-8**), 4.61 (s, 2H, **H-5**), 4.30 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H, **H-6**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.3 (**C-9**), 153.0 (**C-7**), 137.3 (**C-4**), 131.7 (**C-8**), 128.5 (**C-3**), 127.9 (**C-1**), 127.6 (**C-2**), 73.0 (**C-5**), 68.5 (**C-6**); HPLC-ESI-HRMS: *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 177.09101, gef. 177.09084; IR (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3063, 3030, 2843, 2729, 1689, 1642, 1496, 1454, 1360, 1293, 1208, 1140, 1112, 1026, 968, 739, 699, 545 cm<sup>-1</sup>.

#### (*Z*)-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (**Z-142**, zu Tabelle 2, Eintrag 7)



4-Methoxybenzylbromid (PMBBr) wurde vor dessen Verwendung wie folgt frisch hergestellt: 4-Methoxybenzylalkohol (98%, 10.0 g, 70.9 mmol, 1.00 eq.) wurde in einem Einhalskolben geschmolzen und Hydrogenbromid (48% in Wasser, 8.20 mL) hinzugegeben. Die Lösung wurde 30 Min. bei RT gerührt, mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2x) gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der farblose ölige Rückstand wurde im Vakuum destilliert (1.2 mbar). Das PMB-Bromid wurde als farbloses Öl erhalten (8.34 g, 41.5 mmol, 58%).

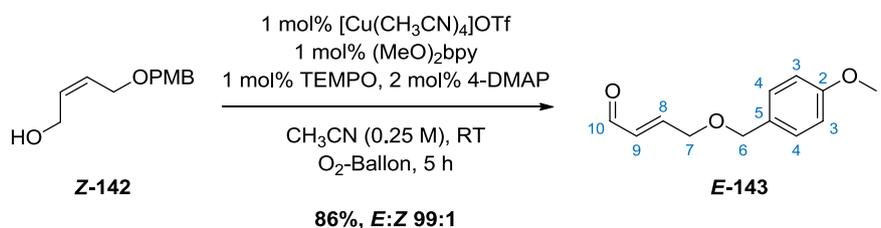
**Sdp.:** 97-99 °C (1.2 mbar); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.32 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

NaH (60% in Mineralöl, 1.32 g, 33.0 mmol, 1.10 eq.) wurde in trockenem THF:DMSO (4:1, 132 mL, 0.2 M bzgl. **Z-67**) suspendiert.<sup>[145,278]</sup> (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (**Z-67**, 95%, 2.78 g, 2.59 mL, 30.0 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (60 mL) gelöst und bei RT zu der NaH-Suspension getropft. Die weiße Suspension wurde 1.25 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 4-Methoxybenzylbromid (PMBBr, 6.64 g, 33.0 mmol, 1.10 eq.) in trockenem THF (66 mL) gelöst

und zu der Suspension getropft. Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI, 98%, 5.66 g, 15.0 mmol, 0.50 eq.) wurde hinzugegeben und die Mischung 13.5 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf RT gekühlt, Wasser (200 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:3) und das Produkt **Z-142** als oranges Öl erhalten (4.31 g, 20.7 mmol, 69%).

$R_f = 0.40$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:3, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 2H, **H-4**), 6.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 2H, **H-3**), 5.84-5.79 (m, 1H, **H-9**), 5.76-5.71 (m, 1H, **H-8**), 4.47 (s, 2H, **H-6**), 4.18-4.16 (m, 2H, **H-10**), 4.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 2H, **H-7**), 3.82 (d, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 3H, **H-1**), 2.32-2.13 (br. m, 1H, **-OH**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.3 (**C-2**), 132.3 (**C-9**), 129.9 (**C-8**), 129.4 (**C-4**), 128.2 (**C-5**), 113.8 (**C-3**), 72.1 (**C-6**), 65.3 (**C-7**), 58.6 (**C-10**), 55.2 (**C-1**); HPLC-ESI-HRMS: *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 209.11722, gefunden 209.11723; IR (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3410, 3020, 2932, 2860, 1611, 1513, 1461, 1300, 1249, 1176, 1033, 943, 820, 578, 519 cm<sup>-1</sup>.

#### (*E*)-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-al (**E-143**, Tabelle 2, Eintrag 7)

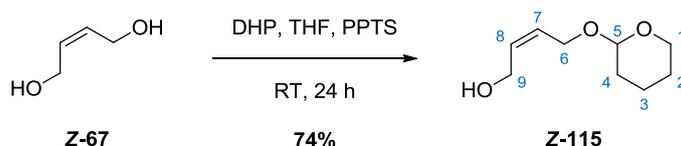


Der Alkohol **Z-142** (9.23 mmol) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 5 h zu dem Aldehyd **E-143** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1 → 1:1) wurde **E-143** als gelbes Öl erhalten (1.65 g, 7.98 mmol, 86%, *E:Z* 99:1).

$R_f = 0.36$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1, 2x entwickelt); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, **H-10**), 7.28 (m, 2H, **H-4**), 6.90 (m, 2H, **H-3**), 6.85 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8, 4.2 Hz, 1H, **H-8**), 6.39 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7, 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, **H-9**), 4.53 (s, 2H, **H-6**), 4.27 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H, **H-7**), 3.82 (s, 3H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.3

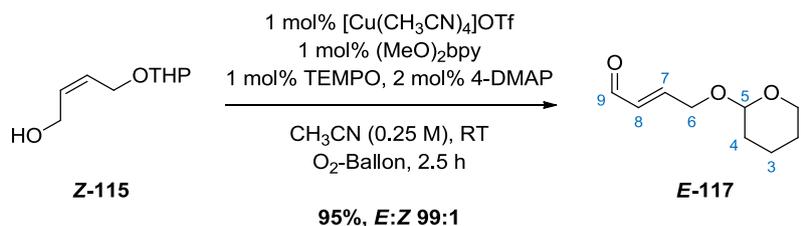
(**C-10**), 159.4 (**C-2**), 153.2 (**C-8**), 131.7 (**C-5**), 129.4 (**C-4**), 129.3 (**C-3**), 113.9 (**C-9**), 72.7 (**C-6**), 68.2 (**C-7**), 55.3 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $C_{12}H_{14}O_3Na$  ( $[M+Na]^+$ ) 229.08352, gefunden 229.08358; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3002, 2935, 2907, 2836, 2729, 1689, 1612, 1514, 1464, 1442, 1359, 1302, 1248, 1174, 1107, 1033, 968, 820, 758, 635  $cm^{-1}$ .

**(Z)-4-(3,4,5,6-Tetrahydropyran-2H-yloxy)but-2-en-1-ol (Z-115, zu Tabelle 2, Eintrag 8)**



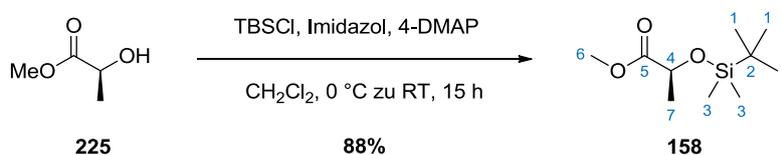
(Z)-2-Buten-1,4-diol (**Z-67**, 95%, 7.00 g, 6.53 mL, 79.5 mmol, 2.00 eq.) wurde in trockenem THF (159 mL, 0.25 M bzgl. DHP) gelöst und 3,4-Dihydro-2H-pyran (DHP, 3.34 g, 3.60 mL, 39.7 mmol, 1.00 eq.) hinzugegeben. Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS, 0.99 g, 3.97 mmol, 0.10 eq.) wurde zugegeben und die klare Lösung 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurden ges. wässr.  $NaHCO_3$ -Lsg. (25 mL) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (50 mL) zugegeben, die Mischung mit  $Et_2O$  (100 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $Et_2O$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan: $Et_2O$  = 1:2) lieferte den THP-Ether **Z-115** als farbloses Öl (5.03 g, 29.2 mmol, 74%).

$R_f$  = 0.24 (*n*-Pentan: $Et_2O$  = 1:2, Anisaldehyd);  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.89-5.80 (m, 1H, **H-8**), 5.74-5.65 (m, 1H, **H-7**), 4.68-4.66 (m, 1H, **H-5**), 4.29-4.09 (m, 4H, **H-1,9**), 3.89-3.81 (m, 1H, **H-6a**), 3.56-3.49 (m, 1H, **H-6b**), 2.48 (br. s, 1H, **-OH**), 1.85-1.67 (m, 2H, **H-4**), 1.66-1.50 (m, 4H, **H-2,3**);  $^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  132.4 (**C-8**), 128.0 (**C-7**), 97.4 (**C-5**), 62.4 (**C-9**), 62.1 (**C-1**), 58.3 (**C-6**), 30.4 (**C-4**), 25.3 (**C-2**), 19.2 (**C-3**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $C_9H_{16}O_3Na$  ( $[M+Na]^+$ ) 195.09917, gefunden 195.09920; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3402, 2940, 2869, 1200, 1117, 1019, 970, 903, 868, 812, 706, 566  $cm^{-1}$ .

**(E)-4-(3,4,5,6-Tetrahydropyran-2H-yloxy)but-2-en-1-al (117, Tabelle 2, Eintrag 8)**

Der Alkohol **Z-115** (1.00 mmol) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 2.5 h zu dem Aldehyd **E-117** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1) wurde **E-117** als farbloses Öl erhalten (161 mg, 0.95 mmol, 95%, *E:Z* 99:1).

$R_f = 0.32$  (*n*-Pentane:Et<sub>2</sub>O = 2:1, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.57 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H, **H-9**), 6.88 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.7, 4.0 Hz, 1H, **H-7**), 6.37 (ddt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.7, 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H, **H-8**), 4.67 (pseudo-t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H, **H-5**), 4.55-4.47 (m, 1H, **H-1a**), 4.28-4.21 (m, 1H, **H-1b**), 3.81 (ddd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.5, 3.4 Hz, 1H, **H-6a**), 3.55-3.48 (m, 1H, **H-6b**), 1.89-1.50 (m, 6H, **H-2,3,4**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  193.3 (**C-9**), 153.3 (**C-7**), 131.5 (**C-8**), 98.3 (**C-5**), 65.5 (**C-6**), 62.1 (**C-1**), 30.3 (**C-4**), 25.3 (**C-2**), 19.0 (**C-3**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 193.08352, gefunden 193.08347; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  2942, 2850, 2726, 1685, 1118, 1084, 1035, 1020, 967, 901, 869 cm<sup>-1</sup>.

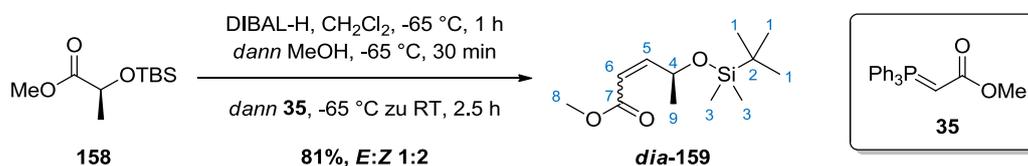
**(S)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propansäuremethylester (158, zu Tabelle 3, Einträge 1,2):**

Imidazol (99%, 1.03 g, 15.0 mmol, 1.50 eq.) wurde unter Argon in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.3 mL) gelöst.<sup>[279]</sup> 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 0.12 g, 1.00 mmol, 0.10 eq.) wurde hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. (*S*)-Milchsäuremethylester (**225**, 98%, 974  $\mu$ L, 1.06 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde zugegeben, gefolgt von *tert*-Butylchloridimethylsilan (98%, 1.69 g, 11.0 mmol, 1.10 eq.). Die resultierende Lösung wurde zunächst 5 Min. bei 0 °C, anschließend 15 h bei RT gerührt.

Wasser (10 mL) wurde zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 20:1) lieferte **158** als farbloses Öl (1.92 g, 8.81 mmol, 88%).

$R_f = 0.82$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1);  $[\alpha]_D^{25} -28.5^\circ$  (*c* 1.05,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.34 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 1H, **H-4**), 3.73 (s, 3H, **H-6**), 1.40 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 3H, **H-7**), 0.91 (s, 9H, **H-1**), 0.10 (s, 3H, **H-3**), 0.07 (s, 3H, **H-3'**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.5 (**C-5**), 68.4 (**C-6**), 51.9 (**C-4**), 25.7 (**C-1**), 21.4 (**C-7**), 18.3 (**C-2**), -5.0 (**C-3**), -5.3 (**C-3'**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.1 (s); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 219.14110, gef. 219.14115; *m/z* ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaSi}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 241.12304, gef. 241.12311; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2954, 2932, 2891, 2858, 1759, 1467, 1368, 1255, 1206, 1147, 1062, 1002, 977, 943, 835, 779, 737, 664, 518  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4*S*,2*E/Z*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ensäuremethylester (*dia*-159, zu Tabelle 3, Einträge 1,2):**



(*S*)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propansäuremethylester (**158**, 500 mg, 2.29 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.58 mL, 0.5 M) gelöst und auf  $-65^\circ\text{C}$  gekühlt.<sup>[213]</sup> Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBAL-H, 1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.40 mL, 2.40 mmol, 1.05 eq.) wurde über einen Zeitraum von 25 Min. bei  $-65^\circ\text{C}$  hinzugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor vorgekühltes trockenes MeOH (0.44 mL) hinzugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 30 Min. bei  $-65^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde 2-(Triphenylphosphoranylidene)essigsäuremethylester (**35**, 1.21 g, 3.45 mmol, 1.50 eq.) zugegeben, das Kühlbad entfernt und die Lösung 2.5 h bei RT gerührt.

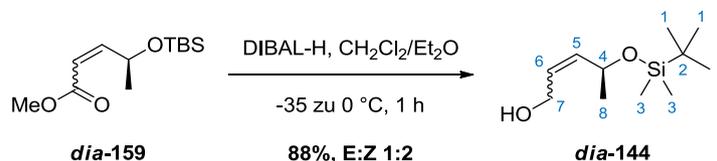
Ges. wässr. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (10 mL) wurde zugegeben und die Emulsion 30 Min. bei RT gerührt, wonach eine Trennung der Phasen erreicht werden konnte. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch

säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 40:1) konnte der Ester **dia-159** als farbloses Öl erhalten werden. (451 mg, 1.85 mmol, 81%, *E*:*Z* 1:2). Aufgrund der unterschiedlichen Retentionsfaktoren wäre eine Trennung beider Isomere möglich gewesen. Die Trennung erfolgte anhand eines anderen Experimentes, um die Substanzen analytisch vollständig zu erfassen.

**Z-159:**  $R_f = 0.22$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 40:1, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{25} +53.5^\circ$  (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.23 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 11.7, 7.8 Hz, 1H, **H-5**), 5.67 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 11.7, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, **H-6**), 5.45 (m, 1H, **H-4**), 3.72 (s, 3H, **H-8**), 1.26 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 3H, **H-9**), 0.88 (s, 9H, **H-1**), 0.06 (s, 3H, **H-3**), 0.04 (s, 3H, **H-3'**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.2 (**C-7**), 155.1 (**C-5**), 116.3 (**C-6**), 65.5 (**C-8**), 51.2 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 23.5 (**C-9**), 18.1 (**C-2**), -4.76 (**C-3**), -4.82 (**C-3'**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.4 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 245.15675, *gef.* 245.15696; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2931, 2890, 2857, 1725, 1648, 1467, 1439, 1400, 1364, 1254, 1200, 1117, 1078, 1001, 918, 832, 777, 703, 664, 583, 562, 471 cm<sup>-1</sup>.

**E-159:**  $R_f = 0.20$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 40:1, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{25} +5.8^\circ$  (*c* 0.96, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.5, 4.0 Hz, 1H, **H-5**), 6.01 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, **H-6**), 4.46 (qdd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.5, 4.4 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, **H-4**), 3.75 (s, 3H, **H-8**), 1.27 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 3H, **H-9**), 0.91 (s, 9H, **H-1**), 0.07 (s, 3H, **H-3**), 0.06 (s, 3H, **H-3'**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.3 (**C-7**), 152.3 (**C-5**), 118.5 (**C-6**), 67.7 (**C-8**), 51.5 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 23.5 (**C-9**), 18.2 (**C-2**), -4.9 (**C-3**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.5 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 245.15675, *gef.* 245.15691; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2954, 2931, 2857, 1728, 1662, 1467, 1437, 1363, 1297, 1257, 1159, 1093, 1056, 1007, 976, 890, 833, 778 cm<sup>-1</sup>.

**(4*S*,2*E*/*Z*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-en-1-ol (*dia*-144, zu Tabelle 3, Einträge 1,2):**

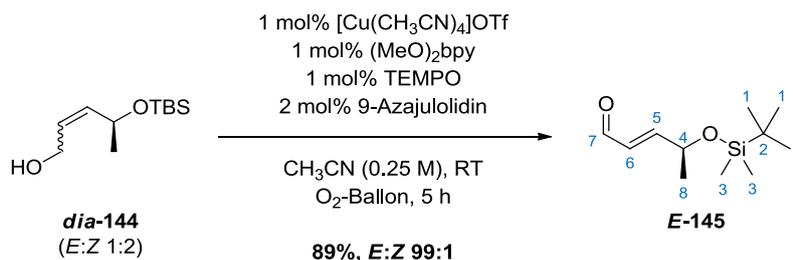


(4*S*,2*E*/*Z*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ensäuremethylester (**dia-159**, *E*:*Z* 1:2, 433 mg, 1.77 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17.7 mL, 0.1 M) gelöst und auf -35 °C gekühlt.<sup>[214]</sup> Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBAL-H, 1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5.32 mL, 5.32 mmol, 3.00 eq.) wurde über einen Zeitraum von 20 Min. bei -35 °C hinzugesetzt. Die Lösung

wurde 45 Min. bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend durch Austausch des Kühlbades gegen ein Eisbad auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Die Lösung wurde bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 Min. gerührt, bevor ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (2 mL) zugetropft wurde. Das Eisbad wurde entfernt und ges. wässr. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (25 mL) hinzugegeben. Die Emulsion wurde bei RT 1.5 h gerührt und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1) lieferte reines **dia-144** als farbloses Öl (336 mg, 1.55 mmol, 88%, *E:Z* 1:2). Die beiden Isomere erwiesen sich als säulenchromatographisch nicht-trennbar. Lediglich für die analytische Charakterisierung wurden die beiden Ester **E-159** und **Z-159** getrennt voneinander reduziert.

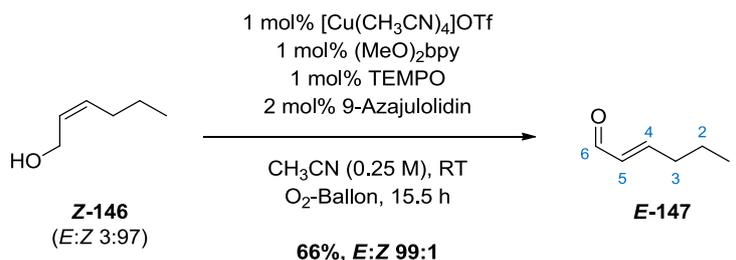
**Z-144:**  $R_f = 0.29$  (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1,  $\text{KMnO}_4$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +25.5^{\circ}$  (*c* 0.99,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.59-5.49 (m, 2H, **H-5,6**), 4.59 (pseudo-quin,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4\text{ Hz}$ , 1H, **H-4**), 4.27 (m, 1H, **H-7a**), 4.14 (m, 1H, **H-7b**), 1.98 (br. m, 1H, **-OH**), 1.23 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4\text{ Hz}$ , 3H, **H-8**), 0.89 (s, 9H, **H-1**), 0.07 (s, 3H, **H-3**), 0.06 (s, 3H, **H-3'**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.8 (**C-6**), 127.1 (**C-5**), 65.6 (**C-7**), 58.9 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 24.9 (**C-8**), 18.2 (**C-2**), -4.7 (**C-3**), -4.8 (**C-3'**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.0 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 217.16183, *gef.* 217.16203, *m/z* ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{OSi}$  ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ) 199.15127, *gef.* 199.15147; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3339, 2955, 2931, 2889, 2858, 1467, 1391, 1365, 1254, 1087, 1033, 1008, 944, 869, 834, 776, 669  $\text{cm}^{-1}$ .

**E-144:**  $R_f = 0.29$  (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1,  $\text{KMnO}_4$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.3^{\circ}$  (*c* 1.04,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.82-5.70 (m, 2H, **H-5,6**), 4.33 (m, 1H, **H-4**), 4.15-4.14 (m, 2H, **H-7**), 1.44 (br. m, 1H, **-OH**), 1.22 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4\text{ Hz}$ , 3H, **H-8**), 0.91 (s, 9H, **H-1**), 0.07 (s, 3H, **H-3**), 0.06 (s, 3H, **H-3'**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.4 (**C-6**), 127.2 (**C-5**), 68.4 (**C-4**), 63.2 (**C-7**), 25.9 (**C-1**), 24.3 (**C-8**), 18.3 (**C-2**), -4.6 (**C-3**), -4.8 (**C-3'**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.5 (s); **HPLC-ESI-HRMS** *m/z* ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 217.16183, *gef.* 217.16183; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3345, 2956, 2929, 2885, 2857, 1472, 1361, 1255, 1150, 1084, 1004, 969, 834, 810, 775, 665  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4*S*,2*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-en-1-al (*E*-145, Tabelle 3, Einträge 1,2):**

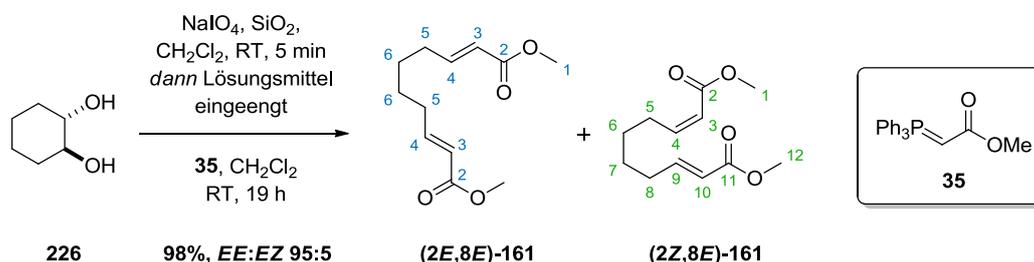
Der Alkohol **dia-144** (0.50 mmol, *E*:*Z* 1:2) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 11 h zu dem Aldehyd **E-145** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator wurde hier 4-DMAP (**128**) verwendet. 9-Azajulolidin (**131**) als Isomerisierungskatalysator verkürzt die Reaktionszeit auf 5 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **E-145** als farbloses Öl erhalten (für 4-DMAP (**128**): 99 mg, 0.45 mmol, 91%, *E*:*Z* 99:1; für 9-Azajulolidin (**131**): 96 mg, 0.44 mmol, 89%, *E*:*Z* 99:1).

$R_f = 0.65$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1, Anisaldehyd, **Z-145**);  $R_f = 0.54$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1, Anisaldehyd, **E-145**);  $[\alpha]_D^{20} +17.9^\circ$  (*c* 1.07, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.58 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H, **H-7**), 6.81 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.4, 4.0 Hz, 1H, **H-5**), 6.28 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.4, 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, **H-6**), 4.58 (ddq, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.7, 4.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, **H-4**), 1.32 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, **H-8**), 0.91 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 3H, **H-3**), 0.07 (s, 3H, **H-3'**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.7 (**C-7**), 160.9 (**C-5**), 129.8 (**C-6**), 67.7 (**C-4**), 25.7 (**C-1**), 23.3 (**C-8**), 18.1 (**C-2**), -4.9 (**C-3**), -5.0 (**C-3'**); <sup>29</sup>Si-NMR (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.1 (s); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 215.14618, *gef.* 215.14620; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  2955, 2930, 2857, 1692, 1254, 1157, 1122, 1088, 1049, 975, 918, 831, 807, 775, 669 cm<sup>-1</sup>.

**(E)-Hex-2-enal (147, Tabelle 3, Eintrag 3):**

Der kommerziell erhältliche Alkohol **Z-146** (*E:Z* 3:97) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 15.5 h zu dem Aldehyd **E-147** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator wurde hier 9-Azajulolidin (**131**) verwendet. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Wasser, Extraktion mit *n*-Pentan und destillativer Reinigung (147 °C) wurde **E-147** als farbloses Öl erhalten (706 mg, 6.62 mmol, 66%, *E:Z* 99:1). Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Produktes stellte sich die Abtrennung des *n*-Pentans als schwierig heraus.

$R_f = 0.66$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, **H-6**), 6.85 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6, 6.8 Hz, 1H, **H-4**), 6.11 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6, 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, **H-5**), 2.31 (m, 2H, **H-3**), 1.54 (pseudo-sxt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, **H-2**), 0.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 3H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.1 (**C-6**), 158.7 (**C-4**), 132.9 (**C-5**), 34.5 (**C-3**), 21.0 (**C-2**), 13.5 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>) 99.08044, *gef.* 99.07996; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  2962, 2933, 2874, 2733, 1686, 1152, 973 cm<sup>-1</sup>.

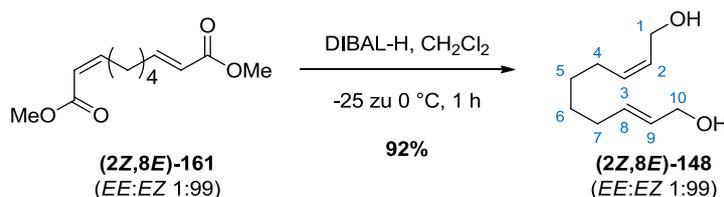
**((2Z,8E)-Deca-2,8-dien-1,10-disäuredimethylester ((2Z,8E)-161, zu Tabelle 3, Eintrag 4):**

Kieselgel (50 g) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL) suspendiert und bei RT heftig gerührt.<sup>[280–283]</sup> Natriumperodat (99%, 7.02 g, 32.5 mmol, 1.30 eq.) wurde in Wasser (50 mL) gelöst und zu der gerührten Suspension getropft. Anschließend wurde racemisches *trans*-Cyclohexan-1,2-diol (**226**, 98%, 2.96 g, 25.0 mmol, 1.00 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) gelöst und zu der Suspension gegeben. Nach 5 Min. wurde die Mischung durch einen Glasfilter mit eingesetzter Fritte filtriert, der Rückstand mit

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 200 mL) gewaschen und das Lösungsmittel bis auf ein Volumen von ca. 125 mL eingengt. Die Dialdehyd-Lsg. wurde bei RT gerührt und 2-(Triphenylphosphoranyliden)-essigsäuremethylester (**35**, 95%, 19.4 g, 55.0 mmol, 2.20 eq.) portionsweise zugegeben. Die Lösung wurde 19 h bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde in *n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O (6:1, 140 mL) suspendiert, wobei das Triphenylphosphinoxid als weißer Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde filtrativ entfernt und mit *n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O (6:1, 140 mL) gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum mit anschließender säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1 → 3:1) lieferte die einzelnen diastereomerenreinen Produkte (**(2Z,8E)-161**) (285 mg, 1.26 mmol, 5%, (2*E*,8*E*):(2*Z*,8*E*) 1:99) und (**(2E,8E)-161**) (4.08 g, 18.0 mmol, 72%, (2*E*,8*E*):(2*Z*,8*E*) 99:1) als farblose Öle. Der Ester (**(2E,8E)-161**) kondensierte beim Stehen zu einem weißen Feststoff. Eine weitere Zwischenfraktion der Produkte konnte erhalten werden, welche sich in einem Verhältnis von 95:5 aus beiden Produkten (**(2E,8E)-161**:**(2Z,8E)-161**) zusammensetzte (1.18 g, 5.22 mmol, 21%, (2*E*,8*E*):(2*Z*,8*E*) 95:5). Gesamtausbeute: 5.55 g, 24.5 mmol, 98%, (2*E*,8*E*):(2*Z*,8*E*) 95:5).

**(2Z,8E)-161**:  $R_f = 0.43$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.96 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6, 7.0 Hz, 1H, **H-9**), 6.20 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5, 7.6 Hz, 1H, **H-4**), 5.84-5.77 (m, 2H, **H-3,10**), 3.72 (s, 3H, **H-12**), 3.71 (s, 3H, **H-1**), 2.70-2.65 (m, 2H, **H-5**), 2.25-2.21 (m, 2H, **H-8**), 1.55-1.44 (m, 4H, **H-6,7**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.1 (**C-2**), 166.7 (**C-11**), 150.1 (**C-4**), 149.2 (**C-9**), 121.1 (**C-10**), 119.6 (**C-3**), 51.4 (**C-12**), 51.0 (**C-1**), 31.9 (**C-8**), 28.5 (**C-5**), 28.3 (**C-6**), 27.5 (**C-7**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 227.12779, gef. 227.12796, *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 249.10973, gef. 249.10985; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2992, 2948, 2858, 1725, 1652, 1437, 1407, 1315, 1272, 1199, 1176, 1110, 1038, 982, 849, 820, 720 cm<sup>-1</sup>.

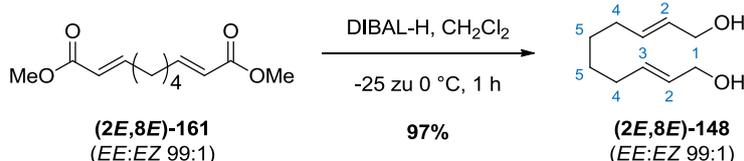
**(2E,8E)-161**:  $R_f = 0.35$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.94 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6, 7.0 Hz, 2H, **H-4**), 5.84-5.80 (m, 2H, **H-3**), 3.72 (s, 6H, **H-1**), 2.24-2.19 (m, 4H, **H-5**), 1.53-1.45 (m, 4H, **H-6**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.0 (**C-2**), 148.9 (**C-4**), 121.2 (**C-3**), 51.4 (**C-1**), 31.8 (**C-5**), 27.4 (**C-6**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 227.12779, gef. 227.12794, *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 249.10973, gef. 249.10974; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2995, 2946, 2858, 1726, 1657, 1436, 1316, 1272, 1201, 1146, 1113, 1041, 982, 919, 855, 716 cm<sup>-1</sup>.

**(2Z,8E)-Deca-2,8-dien-1,10-diol ((2Z,8E)-148, zu Tabelle 3, Eintrag 4):**

(2Z,8E)-Deca-2,8-dien-1,10-disäuredimethylester ((2Z,8E)-161, 171 mg, 0.75 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.50 mL) gelöst und auf  $-25 \text{ } ^\circ\text{C}$  gekühlt.<sup>[214]</sup> Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBAL-H, 1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.52 mL, 4.52 mmol, 6.00 eq.) wurde zugetropft und die Lösung anschließend 35 Min. bei  $-25 \text{ } ^\circ\text{C}$  gerührt. Die Lösung wurde durch Austausch des Kühlbades gegen ein Eisbad auf  $0 \text{ } ^\circ\text{C}$  erwärmt und weitere 20 Min. bei  $0 \text{ } ^\circ\text{C}$  gerührt. Ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (2 mL) wurde zugetropft und das Eisbad entfernt. Ges. wässr. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (25 mL) wurde zugegeben und die resultierende Emulsion über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$ ). Das Produkt **(2Z,8E)-148** konnte als farbloses Öl erhalten werden. (118 mg, 0.69 mmol, 92%).

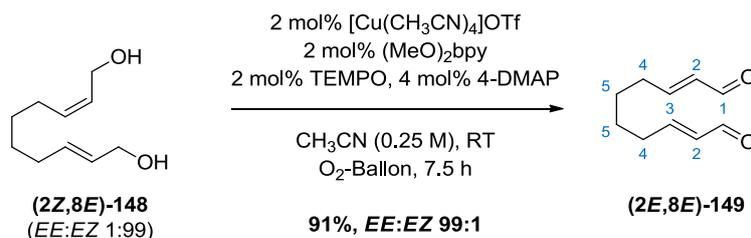
$R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$ ,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.71-5.51 (m, 4H, **H-2,3,8,9**), 4.19 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H, **H-1**), 4.09 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8 \text{ Hz}$ , 2H, **H-10**), 2.11-2.04 (m, 4H, **H-4,7**), 1.48 (s, 2H, **-OH**), 1.44-1.35 (m, 4H, **H-5,6**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  133.0 (**C-3**), 132.9 (**C-8**), 129.2 (**C-9**), 128.5 (**C-2**), 63.7 (**C-10**), 58.5 (**C-1**), 31.9 (**C-7**), 29.0 (**C-4**), 28.5 (**C-6**), 27.2 (**C-5**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$  ( $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ) 153.12739, gef. 153.12726; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3305, 3013, 2924, 2854, 1669, 1459, 1434, 1308, 1221, 1088, 1000, 967, 734, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

Der Ester **(2E,8E)-161** konnte auf die gleiche Art reduziert werden, wobei das Produkt **(2E,8E)-148** in 97% Ausbeute als farbloses Öl erhalten wurde. Die analytischen Daten sind der Vollständigkeit halber nachfolgend mit aufgeführt.



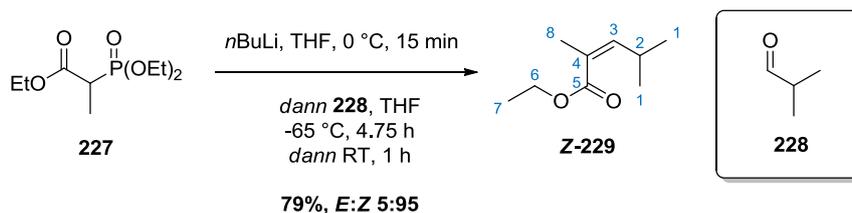
$R_f = 0.35$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.70-5.56 (m, 4H, **H-2,3**), 4.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 4H, **H-1**), 2.05-2.00 (m, 6H, **H-4,OH**), 1.43-1.33 (m, 4H, **H-5**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 132.9 (**C-3**), 129.0 (**C-2**), 63.5 (**C-1**), 31.9 (**C-4**), 28.5 (**C-5**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>15</sub> ([M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 135.11683, *gef.* 135.11652, *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O ([M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 153.12739, *gef.* 153.12724, *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 171.13796, *gef.* 171.13773, *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) 188.16451, *gef.* 188.16434; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3317, 2996, 2926, 2854, 1669, 1435, 1367, 1222, 1089, 1004, 968, 732, 660 cm<sup>-1</sup>.

**(2E,8E)-Deca-2,8-dien-1,10-dial ((2E,8E)-149, Tabelle 3, Eintrag 4):**



Der Bis-Allylalkohol ( $(2Z,8E)$ -148 (382 μmol, *EE:EZ* 1:99) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift mit 2 mol% Katalysatorbeladung innerhalb von 7.5 h zu dem Dialdehyd ( $(2E,8E)$ -149 oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator wurde hier 4-DMAP (**128**) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1 → 1:1) wurde ( $(2E,8E)$ -149 als farbloses Öl erhalten (60 mg, 0.35 mmol, 91%, *EE:EZ* 99:1).

$R_f = 0.49$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:2, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, **H-1**), 6.84 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6, 6.8 Hz, 2H, **H-3**), 6.13 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6, 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 2H, **H-2**), 2.38 (m, 4H, **H-4**), 1.58 (m, 4H, **H-5**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.9 (**C-1**), 157.7 (**C-3**), 133.2 (**C-2**), 32.3 (**C-4**), 27.7 (**C-5**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 167.10666, *gef.* 167.10648; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2934, 2860, 2816, 2737, 1695, 1636, 1458, 1305, 1133, 1013, 976 cm<sup>-1</sup>.

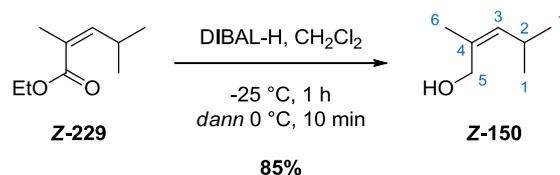
**(Z)-2,4-Dimethylpent-2-ensäureethylester (Z-229, zu Tabelle 3, Eintrag 5):**

Triethylphosphonopropionat (**227**, 98%, 2.19 mL, 2.43 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt.<sup>[284,285]</sup> *n*-Butyllithium (2.50 M in Hexan, 4.00 mL, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde langsam zu der heftig gerührten Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde 15 Min. bei 0 °C gerührt und anschließend auf -70 °C gekühlt. Isobutyraldehyd (**228**, 98%, 1.16 mL, 920 mg, 12.5 mmol, 1.25 eq.) wurde über einen Zeitraum von 5 Min. zugetropft und die Lösung bei -65 °C 4.75 h gerührt.

Das Kühlbad wurde entfernt, die Lösung 1 h bei RT gerührt und anschließend in ein Gemisch aus Wasser (100 mL) und Et<sub>2</sub>O (150 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 90:1 → 80:1) lieferte das Produkt **Z-229** als farbloses Öl (1.10 g, 7.04 mmol, 70%, E:Z 1:99) getrennt von einem Gemisch aus **Z-229** und **E-229** (129 mg, 0.83 mmol, 8%, E:Z 55:45). Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[286,287]</sup>

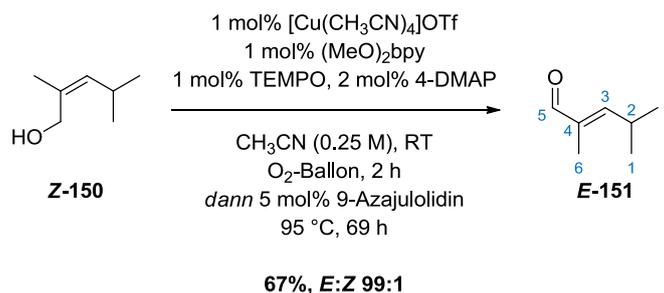
**Z-229:**  $R_f = 0.67$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.69 (dq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, **H-3**), 4.20 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, **H-6**), 3.21 (dsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.7, 6.6 Hz, 1H, **H-2**), 1.87 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, **H-8**), 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, **H-7**), 0.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.3 (**C-5**), 149.4 (**C-3**), 124.9 (**C-4**), 60.0 (**C-6**), 28.3 (**C-2**), 22.7 (**C-1**), 20.7 (**C-8**), 14.2 (**C-7**); HPLC-ESI-HRMS: *m/z* ber. für C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 157.12231, *gef.* 157.12205; IR (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2963, 2869, 1717, 1645, 1467, 1454, 1370, 1320, 1231, 1180, 1157, 1094, 1037, 773 cm<sup>-1</sup>.

**E-229:**  $R_f = 0.57$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.57 (dq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, **H-3**), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, **H-6**), 2.63 (dsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.7, 6.7 Hz, 1H, **H-2**), 1.84 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 3H, **H-8**), 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, **H-7**), 1.02 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 6H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.5 (**C-5**), 148.7 (**C-3**), 125.6 (**C-4**), 60.4 (**C-6**), 27.9 (**C-2**), 21.9 (**C-1**), 14.3 (**C-7**), 12.2 (**C-8**).

**(Z)-2,4-Dimethylpent-2-en-1-ol (Z-150, zu Tabelle 3, Eintrag 5):**

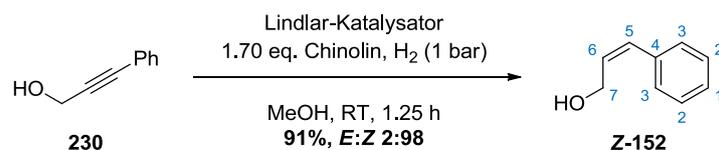
(Z)-2,4-Dimethylpent-2-ensäureethylester (**Z-229**, 700 mg, 4.48 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) gelöst und auf  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt.<sup>[214]</sup> Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBAL-H, 1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 13.4 mL, 13.4 mmol, 3.00 eq.) wurde über 14 Min. bei  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  zugetropft. Die Lösung wurde 50 Min. bei  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, bevor das Kühlbad gegen ein Eisbad ausgetauscht wurde. Die Lösung wurde weitere 10 Min. bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (10 mL) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und ges. wässr. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (50 mL) zugegeben. Die Emulsion wurde 1.25 h bei RT gerührt, um die Phasen anschließend zu trennen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1) lieferte den Alkohol **Z-150** als farbloses Öl (449 mg, 3.81 mmol, 85%, *E*:*Z* < 1:99).

$R_f$  = 0.48 (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 1:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.13 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.5 Hz, 1H, **H-3**), 4.13 (s, 2H, **H-5**), 2.59 (dsept,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.5, 6.7 Hz, 1H, **H-2**), 1.77 (d,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.4 Hz, 3H, **H-6**), 1.16 (br. m, 1H, **-OH**), 0.94 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.7 Hz, 6H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.4 (**C-3**), 131.8 (**C-4**), 61.7 (**C-5**), 26.8 (**C-2**), 23.6 (**C-1**), 21.2 (**C-6**); **GC-EI-HRMS** *m/z* ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{12}$  ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ) 96.09335, gef. 96.09336; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3307, 2956, 2868, 1466, 1450, 1380, 1361, 1004, 946, 860, 600  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-2,4-Dimethylpent-2-en-1-al (E-151, Tabelle 3, Eintrag 5):**

In einem 250 mL-Schlenk-Kolben wurde (Z)-2,4-Dimethylpent-2-en-1-ol (**Z-150**, 1.14 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (20.0 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 37.7 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 22.1 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 16.0 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL) und 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **126**, 99%, 24.7 mg, 0.20 mmol, 0.02 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiweghahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend 2 h bei RT heftig gerührt. Nach vollständiger Oxidation wurde 9-Azajulolidin (**131**, 97%, 89.8 mg, 0.50 mmol, 0.05 eq.) zugegeben und die Mischung 69 h auf 95 °C erhitzt. Der Fortschritt der Isomerisierung wurde gaschromatographisch nachvollzogen. Nach Ende der Isomerisierung wurde Wasser (50 mL) hinzugegeben und anschließend mit *n*-Pentan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei Atmosphärendruck und 60 °C entfernt. Destillation des Rückstandes bei Atmosphärendruck lieferte den Aldehyd **E-151** als farbloses Öl (754 mg, 6.72 mmol, 67%, *E:Z* 99:1). Die Abtrennung des *n*-Pentans von dem Produkt stellt hier aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Aldehyds **E-151** eine besondere Schwierigkeit dar.

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 20:1, Anisaldehyd); **Sdp.:** 132 °C (1 atm); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.34 (s, 1H, **H-5**), 6.26 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, **H-3**), 2.86-2.72 (m, 1H, **H-2**), 1.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 3H, **H-6**), 1.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 6H, **H-1**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 195.6 (**C-5**), 161.2 (**C-3**), 137.0 (**C-4**), 28.1 (**C-2**), 21.7 (**C-1**), 9.0 (**C-6**); **HPLC-ESI-HRMS** *m/z* ber. für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>) 113.09609, *gef.* 113.09563; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  2964, 2930, 2872, 2815, 1684, 1637, 1023, 824 cm<sup>-1</sup>.

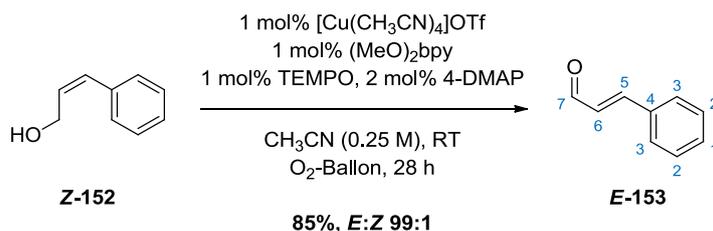
**(Z)-3-Phenylprop-2-en-1-ol (cis-Zimtalkohol, Z-152, zu Tabelle 3, Eintrag 6):**

3-Phenylprop-2-en-1-ol (**230**) wurde vor dessen Verwendung säulenchromatographisch mit anschließender Kugelrohr-Destillation gereinigt.

In einem 100 mL Schlenk-Kolben wurde 3-Phenylprop-2-en-1-ol (**230**, 2.64 g, 20.0 mmol, 1.00 eq.) in trockenem MeOH (36.4 mL, 0.6 M) gelöst und Lindlar's Katalysator (450 mg, 22.5 mg/mmol **230**) gefolgt von Chinolin (97%, 4.50 g, 4.12 mL, 33.8 mmol, 1.70 eq.) zugegeben.<sup>[288]</sup> Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Schlaucholive und Wasserstoffballon verschlossen, evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die schwarze Suspension anschließend 1.25 h bei RT heftig gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wurde gaschromatographisch verfolgt.

Die Mischung wurde über ein Celite<sup>®</sup>-Bett (h = 2 cm) filtriert (Eluent: MeOH) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O (100 mL) aufgenommen, mit 2 M HCl<sub>aq.</sub> (2x) und ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (n-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1) lieferte das Produkt **Z-152** als gelbliches Öl (2.53 g, 18.1 mmol, 91%, E:Z 2:98). Die Abtrennung des (E)-Diastereomers und des Dihydrozimtalkohols stellte hier eine besondere Herausforderung dar.

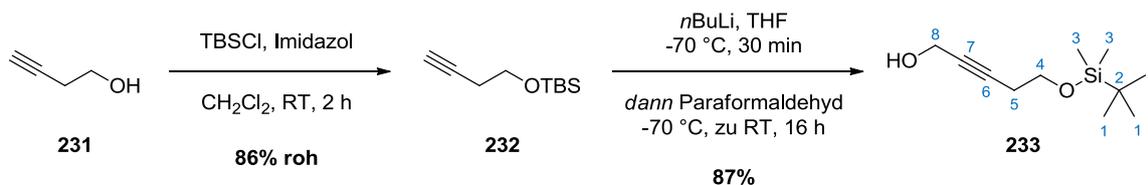
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.34 (m, 2H, **H-3**), 7.30-7.26 (m, 1H, **H-1**), 7.23-7.21 (m, 2H, **H-2**), 6.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, **H-5**), 5.88 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8, 6.4 Hz, 1H, **H-6**), 4.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2H, **H-7**), 2.09-1.99 (br. m, 1H, **-OH**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136.4 (**C-4**), 131.1 (**C-5**), 130.8 (**C-6**), 128.7 (**C-3**), 128.2 (**C-2**), 127.2 (**C-1**), 59.6 (**C-7**); **HPLC-ESI-HRMS** m/z ber. für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub> ([M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>) 117.06988, gef. 117.06945; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3306, 3021, 1493, 1446, 1316, 1012, 945, 770, 696, 539 cm<sup>-1</sup>.

**(E)-3-Phenylprop-2-en-1-al (trans-Zimtaldehyd, E-153, Tabelle 3, Einträge 6,7):**

*cis*-Zimtalkohol **Z-152** (1.00 mmol, *E:Z* 2:98) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 28 h zu dem Aldehyd **E-153** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator wurde hier 4-DMAP (**128**) verwendet. Die Isomerisierung wurde gaschromatographisch verfolgt. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Wasser, Extraktion mit *n*-Pentan und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **E-153** als gelbes Öl erhalten (113 mg, 0.85 mmol, 85%, *E:Z* 99:1).

$R_f = 0.47$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H, **H-7**), 7.62-7.57 (m, 2H, **H-2**), 7.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.9 Hz, 1H, **H-5**), 7.48-7.43 (m, 3H, **H-1,3**), 6.75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.9, 7.7 Hz, 1H, **H-6**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.6 (**C-7**), 152.7 (**C-5**), 133.8 (**C-4**), 131.2 (**C-6**), 129.0 (**C-2**), 128.4 (**C-1**), 128.4 (**C-3**); HPLC-ESI-HRMS *m/z* ber. für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>) 133.06479, *gef.* 133.06445; ATR-IR (Film):  $\tilde{\nu}$  2813, 1668, 1624, 1605, 1575, 1449, 1293, 1119, 970, 744, 686, 605, 582 cm<sup>-1</sup>.

Gleichermaßen wurde diese Reaktion ausgehend von dem *trans*-Zimtalkohol durchgeführt. Die Reaktionszeit lag aufgrund der ausbleibenden Isomerisierung bei 2 h und das Produkt **E-153** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) als gelbes Öl erhalten werden (114 mg, 0.86 mmol, 86%, *E:Z* 99:1).

**5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-in-1-ol (233, zu Tabelle 3, Eintrag 8):**

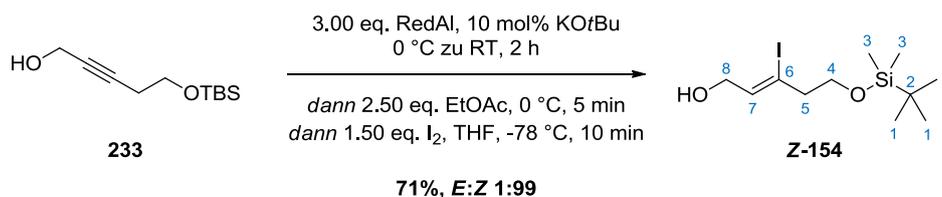
But-3-in-1-ol (**231**, 98%, 3.00 g, 3.24 mL, 42.0 mmol, 1.00 eq.) wurde unter Argon in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42 mL, 1.0 M) gelöst und Imidazol (99%, 6.06 g, 88.1 mmol, 2.10 eq.) gefolgt von

*tert*-Butylchlorodimethylsilan (98%, 6.45 g, 42.0 mmol, 1.00 eq.) hinzugegeben.<sup>[217]</sup> Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt, ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gefolgt von Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **232** wurde 1 h im Feinvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung direkt weiter eingesetzt (6.65 g trübes gelbes Öl).

Das Rohprodukt **232** wurde unter Argon in trockenem THF (140 mL, 0.3 M) gelöst und auf -70 °C gekühlt. *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 17.3 mL, 43.3 mmol, 1.20 eq.) wurde über einen Zeitraum von 20 Min. zugetropft und die Lösung weitere 30 Min. bei -70 °C gerührt. Paraformaldehyd (90%, 2.89 g, 86.6 mmol, 2.40 eq.) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht langsam auf RT erwärmt (16 h). Wasser (100 mL) wurde hinzugegeben, die Lösung mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1) lieferte den Propargylalkohol **233** als farbloses Öl (6.74 g, 31.4 mmol, 75% über zwei Stufen).

$R_f = 0.27$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.24 (t, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H, **H-8**), 3.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, **H-4**), 2.43 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H, **H-5**), 1.99-1.85 (br. m, 1H, **-OH**), 0.90 (s, 9H, **H-1**), 0.07 (s, 6H, **H-3**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 83.2 (**C-7**), 79.5 (**C-6**), 61.8 (**C-8**), 51.2 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 23.1 (**C-5**), 18.3 (**C-2**), -5.3 (**C-3**); HPLC-ESI-HRMS *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 215.14618, gef. 215.14633, *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>) 237.12813, gef. 237.12822; ATR-IR (Film):  $\tilde{\nu}$  3332, 2953, 2929, 2857, 1471, 1387, 1361, 1253, 1134, 1099, 1057, 1006, 910, 834, 810, 774, 731, 663 cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-iodopent-2-en-1-ol (Z-154, zu Tabelle 3, Eintrag 8):**

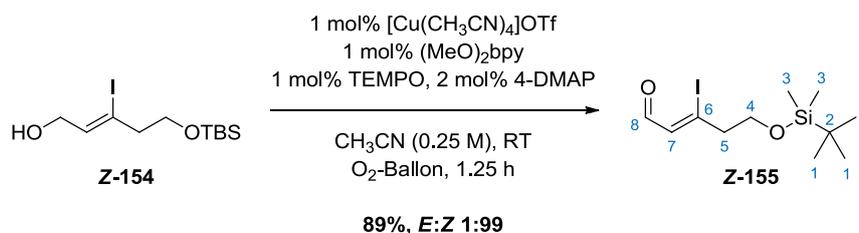


Kalium-*tert*-butanolat (97%, 0.16 g, 1.40 mmol, 0.10 eq.) wurde unter Argon in trockenem Et<sub>2</sub>O (84 mL) suspendiert, Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (RedAl<sup>®</sup>, 3.5 M in Toluol,

12.0 mL, 42.0 mmol, 3.00 eq.) hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt.<sup>[217]</sup> Alkohol **Z-154** (3.00 g, 14.0 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem Et<sub>2</sub>O (12 mL, 1.2 M) gelöst und über einen Zeitraum von 20 Min. zu der KO<sup>t</sup>Bu/RedAl<sup>®</sup>-Lsg. getropft. Es treten die Bildung von Wasserstoff und eine Trübung der Lösung ein. Im Anschluss wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde wiederum auf 0 °C gekühlt und trockenes EtOAc (3.42 mL, 35.0 mmol, 2.50 eq.) wurde portionsweise hinzugegeben, wonach sich die Lösung aufklärte. Die Reaktionsmischung wurde 5 Min. bei 0 °C gerührt und anschließend auf -70 °C gekühlt. Iod (99%, 5.38 g, 21.0 mmol, 1.50 eq.) wurde in trockenem THF (7.24 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 2 Min. zugetropft. Die Lösung wurde 10 Min. bei -70 °C gerührt, bevor eine Mischung aus ges. wässr. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (50 mL) und ges. wässr. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (50 mL) hinzugegeben wurde. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 6:1 → 4:1) und das Vinyljodid **Z-154** als farbloses Öl erhalten (3.42 g, 9.78 mmol, 71%, *E*:*Z* 1:99).

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1, Anisaldehyd); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.92 (tt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, **H-7**), 4.19 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 2H, **H-8**), 3.74 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, **H-4**), 2.72 (td, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 2H, **H-5**), 1.67 (br. s, 1H, **-OH**), 0.89 (s, 9H, **H-1**), 0.07 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.8 (**C-7**), 105.4 (**C-6**), 67.3 (**C-8**), 61.7 (**C-4**), 48.2 (**C-5**), 25.9 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.2 (**C-3**); **HPLC-ESI-HRMS** *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>OISi ([M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>) 325.04791, *gef.* 325.04821; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3330, 2952, 2927, 2856, 1646, 1471, 1387, 1360, 1252, 1095, 1005, 926, 831, 811, 773, 730, 663, 557, 463 cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-iodopent-2-en-1-al (**Z-155**, Tabelle 3, Eintrag 8):**

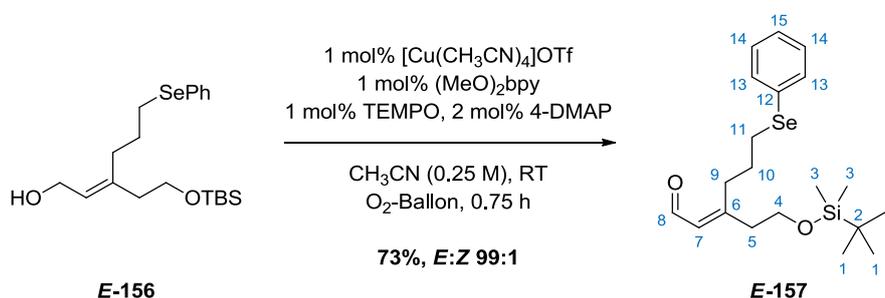


Der Alkohol **Z-154** (1.00 mmol, *E*:*Z* 1:99) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 1.25 h zu dem Aldehyd **Z-155** oxidiert. Es konnte keinerlei Isomerisierung

beobachtet werden. Als Base für die Oxidation wurde hier 4-DMAP (**128**) verwendet. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Wasser, Extraktion mit *n*-Pentan und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde **Z-155** als gelbes Öl erhalten (305 mg, 0.89 mmol, 89%, *E:Z* 1:99).

$R_f = 0.77$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.54 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, **H-8**), 6.27 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, **H-7**), 3.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 2H, **H-4**), 2.96 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 2H, **H-5**), 0.87 (s, 9H, **H-1**), 0.06 (s, 6H, **H-3**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.5 (**C-8**), 134.0 (**C-7**), 127.1 (**C-6**), 60.9 (**C-4**), 50.3 (**C-5**), 25.8 (**C-1**), 18.2 (**C-2**), -5.3 (**C-3**); <sup>29</sup>Si-NMR (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.6 (s); HPLC-ESI-HRMS *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>ISi ([M+H]<sup>+</sup>) 341.04283, gef. 341.04308; ATR-IR (Film):  $\tilde{\nu}$  2952, 2928, 2856, 1679, 1602, 1471, 1384, 1252, 1196, 1134, 1098, 1072, 1028, 1006, 926, 829, 774, 729, 663, 464 cm<sup>-1</sup>.

**(E)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-(phenylselanyl)hex-2-enal (*E*-157, Tabelle 3, Eintrag 9):**

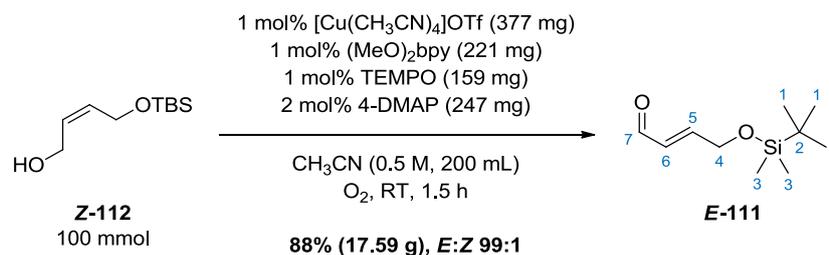


Der Alkohol **E-156** (145  $\mu$ mol, *E:Z* 99:1) wurde nach der auf S. 147 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 0.75 h zu dem Aldehyd **E-157** oxidiert. Es konnte keinerlei Isomerisierung beobachtet werden. Als Base für die Oxidation wurde hier 4-DMAP (**128**) verwendet. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Wasser, Extraktion mit *n*-Pentan und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **E-157** als farbloses Öl erhalten (42 mg, 102  $\mu$ mol, 73%, *E:Z* 99:1). Bei Lagerung von **E-157** im Eisschrank bei -26 °C in CDCl<sub>3</sub> konnte eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet werden. Aufgrund dieser Zersetzungsreaktion konnte diese Substanz nur unzureichend analytisch charakterisiert werden.

$R_f = 0.53$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, UV und Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H, **H-8**), 7.53-7.49 (m, 2H, **H-13**), 7.32-7.27 (m, 3H, **H-14,15**), 5.91 (d,

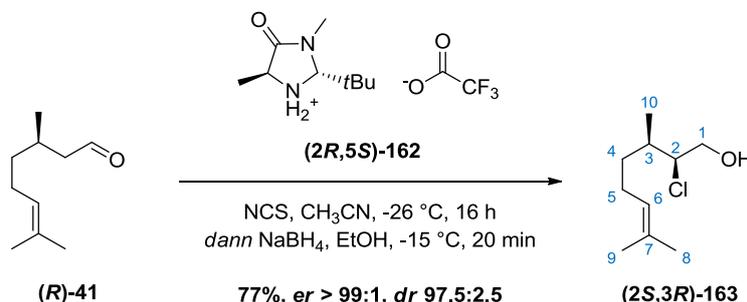
$^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, 1H, **H-7**), 3.77 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 2H, **H-4**), 2.94 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 2H, **H-11**), 2.76-2.72 (m, 2H, **H-5**), 2.40 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.8$  Hz, 2H, **H-9**), 1.97-1.88 (m, 2H, **H-10**), 0.89 (s, 9H, **H-1**), 0.05 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190.6 (**C-8**), 163.9 (**C-6**), 132.8 (**C-13**), 129.5 (**C-12**), 129.1 (**C-14,15**), 127.1 (**C-7**), 61.2 (**C-4**), 40.7 (**C-5**), 31.3 (**C-9**), 29.2 (**C-11**), 27.3 (**C-10**), 25.8 (**C-1**), 18.2 (**C-2**), -5.4 (**C-3**).

**(E)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (E-111), 100 mmol-Ansatz**



In einem 500 mL-Dreihalskolben mit zwei aufgesetzten Zweiweghähnen mit Schlaucholiven und Sauerstoff-Ballons wurde der Alkohol **Z-112** (20.2 g, 100.0 mmol, 1.00 eq.) in trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL, 2.0 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 377 mg, 1.00 mmol, 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25.0 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 221 mg, 1.00 mmol, 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (75.00 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 159 mg, 1.00 mmol, 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25.0 mL) und 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 247 mg, 2.00 mmol, 0.02 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25.0 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiweghahn mit Vakuumanschluss verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über einen Zeitraum von 1.5 h bei RT heftig gerührt. Nach Ende der Isomerisierung wurde zu der Reaktionsmischung Wasser (200 mL) hinzugegeben und anschließend mit *n*-Pentan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Destillative Reinigung des Rückstandes (1.0 mbar) lieferte den Aldehyd **E-111** (17.6 g, 87.8 mmol, 88%, *E:Z* 99:1). Zur analytischen Charakterisierung des Aldehyds **E-111** siehe S. 148.

## 5.2.5 Kombination der aeroben Oxidation mit organokatalytischen Folgereaktionen

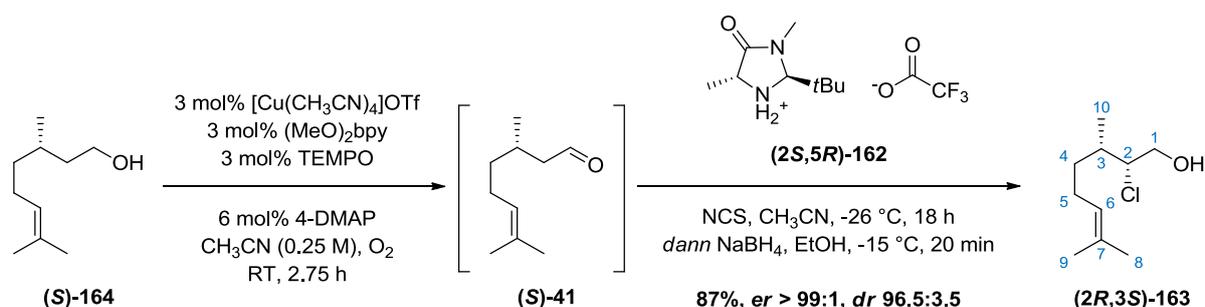
(2*S*,3*R*)-2-Chlor-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol ((2*S*,3*R*)-163), Vergleichsexperiment (Schema 50A):

(*R*)-Citronellal ((*R*)-41, 98%, 78.7 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) wurde in CH<sub>3</sub>CN (2.50 mL, 0.2 M) gelöst und auf -30 °C gekühlt.<sup>[233]</sup> (2*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-3,5-dimethyl-4-oxoimidazolidin-1-ium 2,2,2-trifluoracetat ((2*R*,5*S*)-162, 42.6 mg, 0.15 mmol, 0.30 eq.)<sup>[289]</sup> wurde hinzugegeben, gefolgt von *N*-Chlorsuccinimid (NCS, 98%, 88.6 mg, 0.65 mmol, 1.30 eq.). Die Mischung wurde 16 h bei -26 °C gerührt, dann auf -15 °C erwärmt und Natriumborhydrid (96%, 49.3 mg, 1.25 mmol, 2.50 eq.) gefolgt von EtOH (0.5 mL) zugegeben. Die Lösung wurde 20 Min. bei -15 bis -10 °C gerührt und anschließend ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (3 mL) hinzugegeben. Die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1). Das Produkt (2*S*,3*R*)-163 wurde als farbloses Öl erhalten (73.5 mg, 0.39 mmol, 77%, *er* > 99:1, *dr* 97.5:2.5).

$R_f = 0.38$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1, Anisaldehyd);  $[\alpha]_D^{20} -7.6^\circ$  (*c* 1.31, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.10 (tdt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.8, 1.4 Hz, 1H, **H-6**), 4.09 (td, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.2, 3.7 Hz, 1H, **H-2**), 3.77 (pseudo-t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, **H-1**), 2.02 (pseudo-q, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, **H-5**), 1.97 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, **-OH**), 1.94 (ddq, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.6, 6.5, 3.7 Hz, 1H, **H-3**), 1.70 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 3H, **H-8**), 1.62 (s, 3H, **H-9**), 1.58-1.51 (m, 1H, **H-4a**), 1.37-1.29 (m, 1H, **H-4b**), 0.98 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 3H, **H-10**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 132.0 (**C-6**), 123.8 (**C-7**), 70.2 (**C-2**), 65.8 (**C-1**), 35.3 (**C-3**), 34.2 (**C-4**), 25.7 (**C-8**), 25.3 (**C-5**), 17.7 (**C-9**), 14.6 (**C-10**); **GC-EI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>Cl ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 172.10133, *gef.* 172.10080, *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub><sup>37</sup>Cl ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 174.09838, *gef.* 174.09791; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3380, 2967, 2927, 2879, 2857, 1453, 1380, 1345, 1256, 1229, 1077, 1032, 953, 825, 667, 591 cm<sup>-1</sup>; **GC-er-Bestimmung**: Säule: Hydrodex-β-6TBDM, Flussrate: 1.1 mL/min He, Ofentemperatur: 130 °C isotherm, R<sub>t</sub> (Minderdiastereomer (2*R*,3*R*)-163): 26.120 min (1.1%), R<sub>t</sub> (Hauptenantiomere (2*S*,3*R*)-163): 26.913 min (97.4%), Minderenantiomere

nicht detektierbar,  $R_t$  (Hauptdiastereomer **(2S,3S)-163**): 32.000 min (1.4%), Chromatogramme siehe S. 353 im Spektrenanhang.

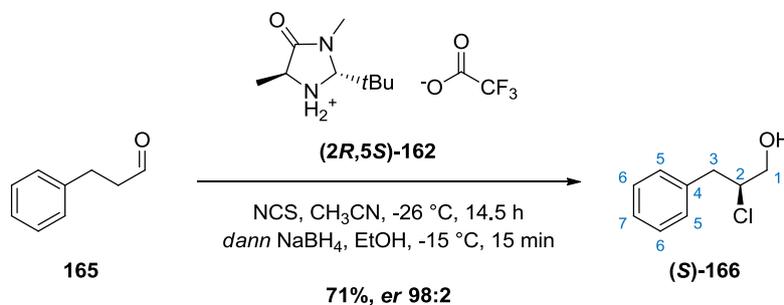
**(2R,3S)-2-Chlor-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol ((2R,3S)-163), Ein-Topf-Oxidation/- $\alpha$ -Chlorierung (Schema 50B):**



In einem 50 mL-Schlenk-Kolben wurde (*S*)-Citronellol (**(S)-164**, 98%, 156 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) in trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.00 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 11.3 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 6.62 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 4.78 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 7.40 mg, 0.06 mmol, 0.06 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über einen Zeitraum von 2.75 h bei RT heftig gerührt. Nach vollständiger Oxidation wurde die Lösung auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt.<sup>[233]</sup> (*2S,5R*)-2-(*tert*-Butyl)-3,5-dimethyl-4-oxoimidazolidin-1-ium 2,2,2-trifluoracetat (**(2S,5R)-162**, 85.3 mg, 0.30 mmol, 0.30 eq.)<sup>[289]</sup> wurde hinzugegeben, gefolgt von N-Chlorsuccinimid (NCS, 98%, 174 mg, 1.30 mmol, 1.30 eq.). Die Mischung wurde 18 h bei  $-26\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, dann auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und Natriumborhydrid (96%, 98.5 mg, 2.50 mmol, 2.50 eq.) gefolgt von EtOH (1.0 mL) zugegeben. Die Lösung wurde 20 Min. bei  $-20$  bis  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (5 mL) zugegeben. Die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1). Das Produkt **(2R,3S)-163** wurde als farbloses Öl erhalten (171 mg, 0.87 mmol, 87%,  $er > 99:1$ ,  $dr 96.5:3.5$ ).

$R_f = 0.38$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1, Anisaldehyd);  $[\alpha]_D^{20} +7.0^\circ$  (*c* 1.26, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{20} +4.7^\circ$  (*c* 0.80, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.09 (tdt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8, 1.3 Hz, 1H, **H-6**), 4.08 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2, 3.6 Hz, 1H, **H-2**), 3.77 (pseudo-t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, **H-1**), 2.07 (br. s, 1H, **-OH**), 2.01 (pseudo-q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, **H-5**), 1.94 (ddq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6, 6.7, 3.6 Hz, 1H, **H-3**), 1.69 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 3H, **H-8**), 1.61 (s, 3H, **H-9**), 1.58-1.49 (m, 1H, **H-4a**), 1.37-1.28 (m, 1H, **H-4b**), 0.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, **H-10**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 132.0 (**C-6**), 123.8 (**C-7**), 70.1 (**C-2**), 65.7 (**C-1**), 35.3 (**C-3**), 34.2 (**C-4**), 25.7 (**C-8**), 25.2 (**C-5**), 17.7 (**C-9**), 14.6 (**C-10**); **GC-EI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>Cl ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 172.10133, *gef.* 172.10080, *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub><sup>37</sup>Cl ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 174.09838, *gef.* 174.09779; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3360, 2967, 2927, 2879, 2857, 1453, 1380, 1229, 1077, 1032, 953, 825, 667, 590 cm<sup>-1</sup>; **GC-er-Bestimmung**: Säule: Hydrodex-β-6TBDM, Flussrate: 1.1 mL/min He, Ofentemperatur: 130 °C isotherm, Minderenantiomer nicht detektierbar, R<sub>t</sub> (Hauptdiastereomer **(2R,3R)-163**): 25.524 min (1.8%), R<sub>t</sub> (Hauptenantiomer **(2R,3S)-163**): 29.340 min (97.3%), R<sub>t</sub> (Minderdiastereomer **(2S,3S)-163**): 31.172 min (0.9%), Chromatogramme siehe S. 355 im Spektrenanhang.

**(2S)-2-Chlor-3-phenylpropan-1-ol ((S)-166), Vergleichsexperiment (Schema 51A):**



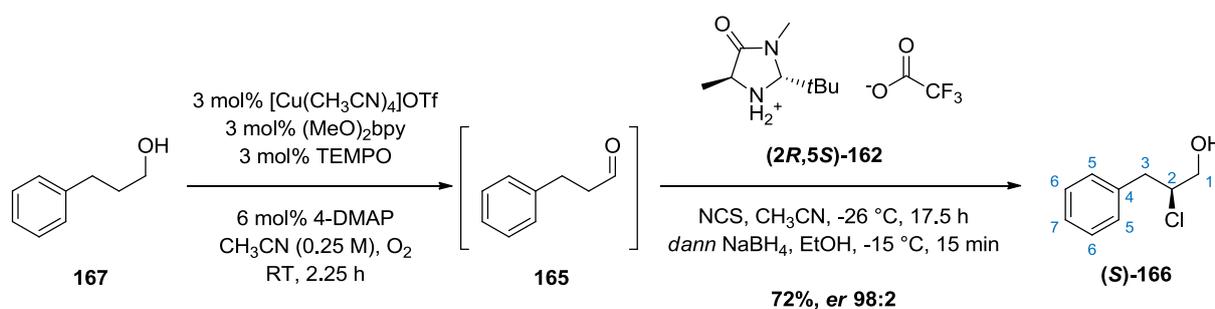
3-Phenylpropan-1-al (**165**, 95%, 141 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) wurde in CH<sub>3</sub>CN (4.0 mL, 0.25 M) gelöst und auf -30 °C gekühlt.<sup>[233]</sup> (2R,5S)-2-(*tert*-Butyl)-3,5-dimethyl-4-oxoimidazolidin-1-ium 2,2,2-trifluoroacetat ((**2R,5S**)-**162**, 85.3 mg, 0.30 mmol, 0.30 eq.)<sup>[289]</sup> wurde hinzugegeben, gefolgt von N-Chlorsuccinimid (NCS, 98%, 174 mg, 1.30 mmol, 1.30 eq.). Die Mischung wurde 14.5 h bei -26 °C gerührt, dann auf -15 °C erwärmt und Natriumborhydrid (96%, 98.5 mg, 2.50 mmol, 2.50 eq.) gefolgt von EtOH (1.0 mL) zugegeben. Die Lösung wurde 20 Min. bei -15 bis -10 °C gerührt und anschließend ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (3 mL) hinzugegeben. Die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1). Das Produkt (**S**)-**166** wurde als farbloses Öl erhalten (126 mg, 0.71 mmol, 71%, *er* 98:2).

$R_f = 0.45$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, UV und KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{20} -21.7^\circ$  (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.33 (m, 2H, **H-6**), 7.30-7.25 (m, 3H, **H-5,7**), 4.24 (m, 1H, **H-2**), 3.82 (m, 1H, **H-1a**), 3.71 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9, 6.1 Hz, 1H, **H-1b**), 3.16 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, **H-3a**), 3.07 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, **H-3b**), 2.14 (br. s, 1H, **-OH**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.1 (**C-4**), 129.3 (**C-6**), 128.5 (**C-5**), 127.0 (**C-7**), 65.8 (**C-1**), 64.8 (**C-2**), 40.7 (**C-3**); **GC-EI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sup>35</sup>Cl ([M]<sup>+</sup>) 170.04929, *gef.* 170.04916, *m/z* ber. für C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sup>37</sup>Cl ([M]<sup>+</sup>) 172.04634, *gef.* 172.04604; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3383, 3028, 2929, 2875, 1603, 1495, 1453, 1432, 1385, 1253, 1180, 1077, 1042, 977, 928, 749, 700, 596, 564, 534 cm<sup>-1</sup>; **HPLC-*er*-Bestimmung**: Säule: Daicel-OD-H, Eluent: *n*-Heptan:2-Propanol 99:1, Flussrate: 0.5 mL/min, Temperatur: 20 °C, R<sub>t</sub> (Hauptenantiomere (**S**)-**166**): 77.664 min (98.3%), R<sub>t</sub> (Minderenantiomere (**R**)-**166**): 83.327 min (1.7%), Chromatogramme siehe S. 358 im Spektrenanhang.

### (2*S*)-2-Chlor-3-phenylpropan-1-ol ((**S**)-**166**), *Ein-Topf-Oxidation/-α-Chlorierung*

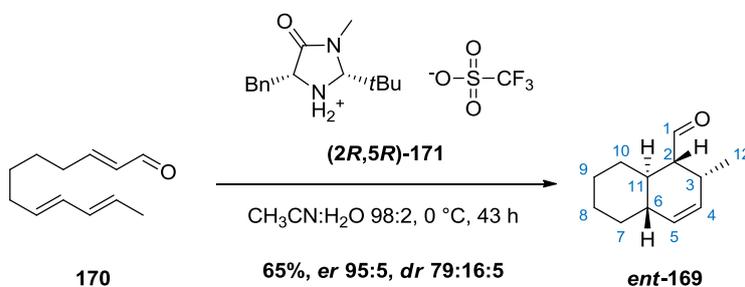
(*Schema 51B*):



In einem 50 mL-Schlenk-Kolben wurde 3-Phenylpropan-1-ol (**167**, 99%, 136 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (2.00 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 11.3 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 6.62 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 4.78 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL) und 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 7.40 mg, 0.06 mmol, 0.06 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff

belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über einen Zeitraum von 2.25 h bei RT heftig gerührt. Nach vollständiger Oxidation wurde die Lösung auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt.<sup>[233]</sup>  $(2R,5S)$ -2-(*tert*-Butyl)-3,5-dimethyl-4-oxoimidazolidin-1-ium 2,2,2-trifluoracetat (**(2R,5S)-162**, 85.3 mg, 0.30 mmol, 0.30 eq.)<sup>[289]</sup> wurde hinzugegeben, gefolgt von N-Chlorsuccinimid (NCS, 98%, 174 mg, 1.30 mmol, 1.30 eq.). Die Mischung wurde 17.5 h bei  $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann auf  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und Natriumborhydrid (96%, 98.5 mg, 2.50 mmol, 2.50 eq.) gefolgt von EtOH (1.0 mL) zugegeben. Die Lösung wurde 20 Min. bei  $-15$  bis  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (6 mL) hinzugegeben. Die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1). Das Produkt **(S)-166** wurde als farbloses Öl erhalten (123 mg, 0.72 mmol, 72%, *er* 98:2). Zur analytischen Charakterisierung des Chlorhydrins **(S)-166** siehe S. 174, Chromatogramme siehe S. 358 im Spektrenanhang.

**(1R,2R,4aS,8aR)-2-Methyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd** (**ent-169**),  
**Vergleichsexperiment (Schema 53A):**

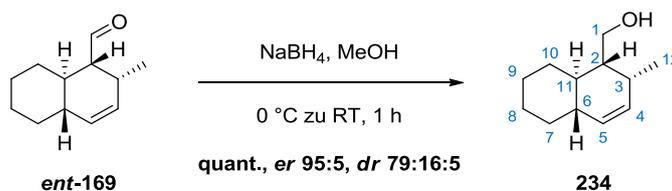


Der Aldehyd **170** (158 mg, 0.89 mmol, 1.00 eq.) wurde in  $\text{CH}_3\text{CN}$ :Wasser (98:2, 3.6 mL, 0.25 M) gelöst und auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt.<sup>[236,290]</sup>  $(2R,5R)$ -5-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-ium trifluormethansulfonat (**(2R,5R)-171**, 70.1 mg, 0.18 mmol, 0.20 eq.)<sup>[291]</sup> wurde zugegeben und die Lösung 43 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 50:1), wodurch das Produkt **ent-169** als farbloses Öl erhalten wurde (102 mg, 0.57 mmol, 65%, *er* 95:5, *dr* 79:16:5). Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der Aldehyd-Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt, das Enantiomerenverhältnis durch chirale GC-Messungen auf der Oxidationsstufe des korrespondierenden Alkohols **234** (siehe S. 176).

$R_f = 0.54$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 20:1, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{20} -94.6^\circ$  (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  9.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, 1H, **H-1**), 5.54 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9, 4.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, **H-4**), 5.42 (m, 1H, **H-5**), 2.62-2.55 (m, 1H, **H-3**), 2.41-2.36 (m, 1H, **H-2**), 1.83-1.73 (m, 4H, **H-7a,8a,9a,10a**), 1.72-1.68 (m, 1H, **H-6**), 1.67-1.60 (m, 1H, **H-11**) 1.38-1.31 (m, 2H, **H-8b,9b**), 1.14-1.10 (m, 1H, **H-7b**), 1.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, **H-12**), 1.02-0.99 (m, 1H, **H-10b**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  206.8 (**C-1**), 131.2 (**C-5**), 130.9 (**C-4**), 55.4 (**C-2**), 42.1 (**C-6**), 35.6 (**C-11**), 33.0 (**C-7**), 31.7 (**C-3**), 30.1 (**C-10**), 26.6 (**C-8**), 26.4 (**C-9**), 17.0 (**C-12**); HPLC-ESI-HRMS: *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>) 179.14304, *gef.* 179.14285; ATR-IR (Film):  $\tilde{\nu}$  3012, 2962, 2920, 2852, 2707, 1719, 1446, 1373, 1145, 1089, 1048, 845, 725 cm<sup>-1</sup>.

[(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aR*)-2-Methyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl]methanol (**234**),

Reduktion zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses der Verbindung *ent*-169:

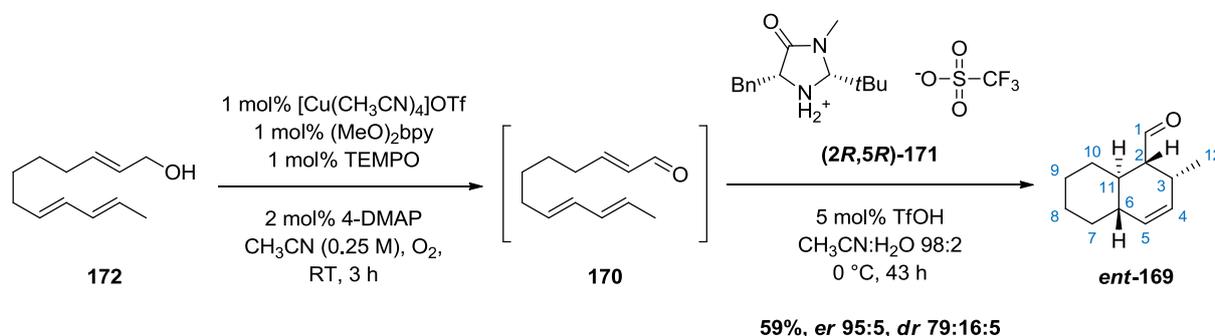


Der Aldehyd *ent*-169 (54 mg, 303  $\mu$ mol, 1.00 eq.) wurde in MeOH (1.0 mL, 0.3 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumborhydrid (96%, 29.8 mg, 757  $\mu$ mol, 2.50 eq.) wurde hinzugegeben, das Eisbad entfernt und die Lösung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (3 mL) zugegeben, mit Wasser (20 mL) verdünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **234** (56 mg, 311  $\mu$ mol, quant.) wurde ohne weitere Reinigung direkt für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses eingesetzt. Zur Gewinnung einer analytisch reinen Probe wurde das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1).

$R_f = 0.17$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{20} -87.4^\circ$  (*c* 2.39, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  5.59 (m, 1H, **H-4**), 5.37 (m, 1H, **H-5**), 3.83 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, **H-1a**), 3.53 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, 1H, **H-1b**), 2.46-2.38 (m, 1H, **H-3**), 1.81-1.75 (m, 2H, **H-2,8a**), 1.74-1.67 (m, 4H, **H-6,7a,9a,10a**), 1.32-1.25 (m, 2H, **H-8b,9b**), 1.15-0.98 (m, 3H, **H-7b,10b,11**) 0.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, **H-12**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  132.3 (**C-4**), 131.2 (**C-5**), 63.0 (**C-1**), 44.1 (**C-2**), 43.6 (**C-6**), 37.7 (**C-11**), 33.2 (**C-7**), 31.5 (**C-3**), 29.3 (**C-10**), 26.8 (**C-8**), 26.5 (**C-9**), 15.4 (**C-12**); HPLC-ESI-HRMS: *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>

( $[M-H_2O+H]^+$ ) 163.14813, *gef.* 163.14792, *m/z ber. für*  $C_{12}H_{21}O$  ( $[M+H]^+$ ) 181.15869, *gef.* 181.15852; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3273, 3005, 2916, 2848, 2817, 1459, 1443, 1366, 1094, 1020, 1006, 789, 721, 563  $cm^{-1}$ ; **GC-er-Bestimmung**: Säule: LIPODEX E, Flussrate: 0.9 mL/min He, Ofentemperatur: 100 °C isotherm,  $R_t$  (Hauptenantiomer **234**): 88.168 min (95.0%),  $R_t$  (Minderenantiomer *ent*-**234**): 93.712 min (5.0%), Chromatogramme siehe S. 363 im Spektrenanhang.

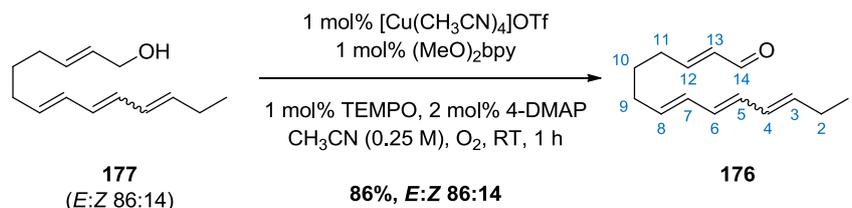
**(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aR*)-2-Methyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd (*ent*-**169**),  
Ein-Topf-Oxidation/IMDA-Reaktion (Schema 53B):**



In einem 50 mL-Schlenk-Kolben wurde der Alkohol **172**<sup>[290]</sup> (180 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) in trockenem  $CH_3CN$  (2.00 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 3.77 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.) in  $CH_3CN$  (0.5 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 2.21 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.) in  $CH_3CN$  (0.5 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (**125**, TEMPO, 98%, 1.59 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.) in  $CH_3CN$  (0.5 mL) und 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 2.47 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) in  $CH_3CN$  (0.5 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiweghahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über einen Zeitraum von 3 h bei RT heftig gerührt. Nach vollständiger Oxidation wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und Trifluormethansulfonsäure (98%, 4.51  $\mu$ L, 0.05 mmol, 0.05 eq.) und Wasser (80  $\mu$ L) hinzugegeben. (2*R*,5*R*)-5-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-ium trifluormethansulfonat ((2*R*,5*R*)-**171**, 79.3 mg, 0.20 mmol, 0.20 eq.)<sup>[291]</sup> wurde zugegeben und die Lösung 42 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 50:1), wodurch das Produkt *ent*-**169** als farbloses Öl erhalten wurde (107 mg, 0.59 mmol, 59%, *er* 95:5, *dr* 79:16:5). Das Diastereomenverhältnis wurde durch

Integration der Aldehyd-Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt, das Enantiomerenverhältnis wie zuvor auf S. 176 bereits beschrieben durch chirale GC-Messungen auf der Oxidationsstufe des korrespondierenden Alkohols **234**. Zur analytischen Charakterisierung des Aldehyds *ent*-**169** siehe S. 176 oben.

**(2*E*,7*E*)-tetradeca-2,7,9,11-tetraenal (176):**

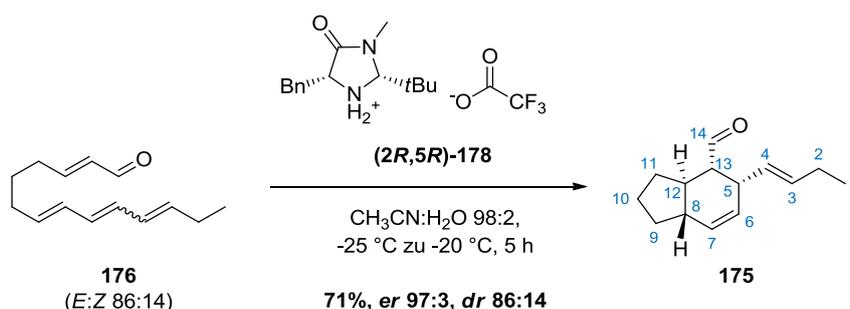


In einem 25 mL-Schlenk-Kolben wurde der Alkohol **177**<sup>[242,243]</sup> (103 mg, 500  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.00 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 1.88 mg, 5.00  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 1.10 mg, 5.00  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 0.80 mg, 5.00  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL) und 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 1.23 mg, 10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über einen Zeitraum von 1 h bei RT heftig gerührt. Wasser (20 mL) wurde hinzugegeben und die Mischung mit *n*-Pentan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 20:1) lieferte den Aldehyd **176** als schwach rötliches Öl (88 mg, 431  $\mu\text{mol}$ , 86%, *E:Z* 86:14). Die Farbe ist auf geringe TEMPO-Rückstände zurückzuführen. Die analytischen Daten stimmen mit denen der oben angegebenen Literatur überein.

$R_f$  = 0.72 (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 2:1,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  9.51 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.9 Hz, 1H, **H-14**), 6.85 (dt,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.6, 6.8 Hz, 1H, **H-12**), 6.17-6.03 (m, 5H, **H-4,5,6,7,13**), 5.73 (dt,  $^3J_{\text{HH}}$  = 14.6, 6.6 Hz, 1H, **H-8**), 5.65-5.58 (m, 1H, **H-3**), 2.40-2.32 (m, 2H, **H-11**), 2.20-2.08 (m, 4H, **H-2,9**), 1.67-1.59 (m, 2H, **H-10**) 1.01 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.5 Hz, 3H, **H-1**);

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.0 (**C-14**), 158.4 (**C-12**), [136.4, 133.1, 132.4, 131.5, 131.4, 130.2, 129.2 (**C-3,4,5,6,7,8,13**)], 32.0 (**C-9**), 32.0 (**C-11**), 27.4 (**C-10**), 25.7 (**C-2**), 13.5 (**C-1**).

**(3aR,4S,5R,7aS)-5-((1E)-But-1-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-4-carbaldehyd (175), Vergleichsexperiment (Schema 56):**

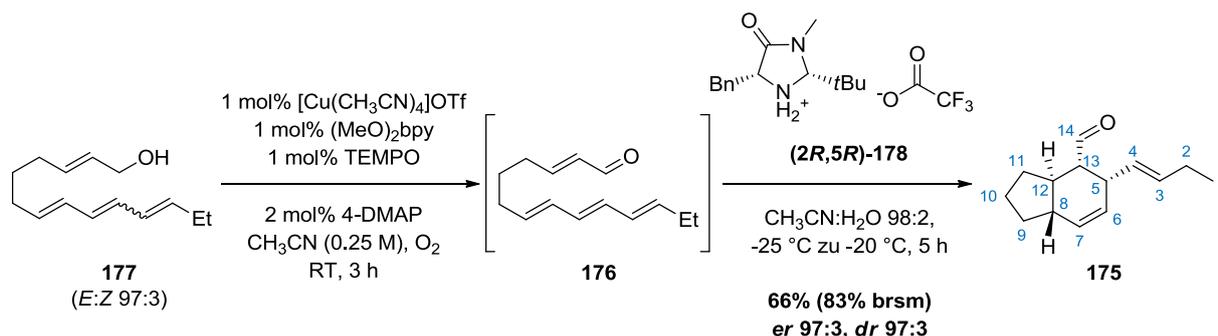


Der Aldehyd **176** (72 mg, 352  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in  $\text{CH}_3\text{CN}$ :Wasser (98:2, 1.17 mL, 0.3 M) gelöst und auf  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt.<sup>[242,243]</sup>  $(2R,5R)$ -5-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-ium 2,2,2-trifluoracetat ( $(2R,5R)\text{-178}$ , 19.0 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 0.15 eq.)<sup>[291]</sup> wurde zugegeben und die Lösung 5 h bei  $-25$  bis  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über ein Kieselgel-Bett ( $h = 3\text{ cm}$ ) filtriert (Eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel ( $n$ -Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 40:1$ ) lieferte das Produkt **175** als farbloses Öl (91% rein, 56 mg, 274  $\mu\text{mol}$ , 71%, *er* 97:3, *dr* 86:14). Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis konnten mittels chiraler GC-Messungen bestimmt werden. Die analytischen Daten stimmen mit denen der oben angegebenen Literatur überein.

$R_f = 0.65$  ( $n$ -Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  9.64 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 2.9\text{ Hz}$ , 1H, **H-14**), 5.93-5.88 (m, 1H, **H-7**), 5.55 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.2, 6.3\text{ Hz}$ , 1H, **H-3**), 5.44 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.8, 4.2\text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6\text{ Hz}$ , 1H, **H-6**), 5.33 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.3, 8.8\text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5\text{ Hz}$ , 1H, **H-4**), 3.37-3.30 (m, 1H, **H-5**), 2.54 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 11.4, 6.4, 2.9\text{ Hz}$ , 1H, **H-13**), 2.05-1.96 (m, 3H, **H-2,11a**) 1.90-1.63 (m, 5H, **H-8,9,11b,12**), 1.23-1.08 (m, 2H, **H-10**), 0.95 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4\text{ Hz}$ , 3H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.9 (**C-14**), 135.3 (**C-3**), 129.8 (**C-7**), 129.3 (**C-6**), 127.7 (**C-4**), 56.1 (**C-13**), 44.9 (**C-5**), 41.2 (**C-9**), 39.6 (**C-12**), 28.4 (**C-11**), 27.5 (**C-9**), 25.4 (**C-2**), 22.4 (**C-10**), 13.6 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 205.15869, gef. 205.15865; **ATR-IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  3018, 2958, 2870, 2819, 1721, 1455, 1067, 1044, 1021, 967, 893, 790, 754, 722, 667  $\text{cm}^{-1}$ ; **GC-*er/dr*-Bestimmung**: Säule: Hydrodex- $\beta$ -PM, Flussrate: 1.0 mL/min He, Ofentemperatur:  $110\text{ }^\circ\text{C}$  isotherm,  $R_t$  (Minderenantiomer *ent*-**175**):

97.425 min (2.3%),  $R_t$  (Hauptenantiomere **175**): 99.039 min (84.5%),  $R_t$  (Minderdiastereomer *dia-ent-175*): 116.924 min (nicht detektierbar),  $R_t$  (Hauptdiastereomer *dia-175*): 120.845 min (13.2%). Chromatogramme siehe S. 366 im Spektrenanhang.

**(3a*R*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-((*E*)-But-1-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-inden-4-carbaldehyd (**175**), Ein-Topf-Oxidation/-IMDA-Reaktion (Schema 57):**



Der Alkohol **177** wurde soweit möglich *via* präparativer HPLC von dessen Diastereomeren getrennt.<sup>20</sup>

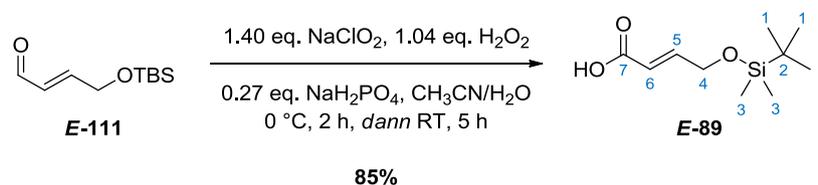
In einem 25 mL-Schlenk-Kolben wurde der Alkohol **177**<sup>[242,243]</sup> (189 mg, 916  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.00 mL, 0.5 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 3.45 mg, 9.16  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 2.02 mg, 9.16  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 1.46 mg, 9.16  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL) und 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 2.26 mg, 18.3  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.25 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über einen Zeitraum von 3 h bei RT verdunkelt heftig gerührt. Die Lösung wurde mit  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.83 mL) verdünnt, Wasser (73  $\mu\text{L}$ ) hinzugegeben und die Mischung auf  $-13^\circ\text{C}$  gekühlt. **(2*R*,5*R*)-5-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-ium 2,2,2-trifluoracetat ((2*R*,5*R*)-178**, 49.4 mg, 137  $\mu\text{mol}$ , 0.15 eq.)<sup>[291]</sup> wurde zugegeben und die Lösung 8 h bei  $-13^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 40:1  $\rightarrow$  3:1), wodurch das Produkt **175** als farbloses Öl erhalten wurde (124 mg, 601  $\mu\text{mol}$ , 66%, *er* 97:3,

<sup>20</sup> Für die Trennung der Diastereomere auf der präparativen HPLC an dieser Stelle vielen Dank an Herrn Dr. Marc Lamshöft, Institut für Umweltforschung (INFU) an der TU Dortmund.

*dr* 97:3). Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis konnten mittels chiraler GC-Messungen bestimmt werden. Es wurden zusätzlich zu dem Produkt 40 mg des eingesetzten Startmaterials reisoliert (194  $\mu\text{mol}$ , entspricht 21% des eingesetzten Startmaterials). Damit kann eine Ausbeute des gewünschten Produktes von 83% basierend auf reisolierendem Startmaterial verzeichnet werden. Zur analytischen Charakterisierung siehe S. 179.

### 5.2.6 Ein-Topf-Oxidation/Isomerisierung von (*Z*)-Allylkoholen zu (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäuren

**(*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-ensäure (*E*-89), Reproduktion der literaturbekannten Oxidationsbedingungen nach Sorensen *et al.* (Schema 62):**



Aldehyd ***E*-111** (17.6 g, 87.8 mmol, 1.00 eq.) wurde in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (91.5 mL, 1.0 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt.<sup>[246]</sup> Eine Lösung von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (95%, 2.99 g, 23.7 mmol, 0.27 eq.) in Wasser (45.6 mL) wurde zugegeben, gefolgt von Wasserstoffperoxid (30% in Wasser, 10.4 g, 9.33 mL, 91.3 mmol, 1.04 eq.). Natriumchlorit (80%, 13.9 g, 123 mmol, 1.40 eq.) wurde in Wasser (137 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 1 h bei 0 °C zu der stark gerührten Mischung getropft. Anschließend wurde die resultierende Emulsion 1 h bei 0 °C stark gerührt, das Eisbad entfernt und weitere 5 h bei RT gerührt.

Festes  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (98%, 0.79 g, 6.15 mmol, 0.07 eq.) wurde hinzugegeben, 5 Min. bei RT gerührt, mit Wasser und EtOAc verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der weiße Rückstand wurde im Feinvakuum mehrere Stunden bei RT getrocknet. Die Carbonsäure ***E*-89** wurde als weißer Feststoff erhalten (16.4 g, 74.4 mmol, 85%). Das Produkt kann im Rohzustand für nachfolgende Reaktionen eingesetzt werden. Bei Bedarf kann die Carbonsäure aus heißem *n*-Hexan umkristallisiert werden.

**Smp.:** 88-89 °C (Diethylether);  $R_f = 0.37$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.83 (br. s., 1H, **-COOH**), 7.12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4, 3.3 Hz, 1H, **H-5**), 6.12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H, **H-6**), 4.34-4.40 (m, 2H, **H-4**), 0.93 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.1 (**C-7**), 150.2 (**C-5**), 118.9 (**C-6**), 62.1 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.5 (**C-3**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.0 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 217.12545, *gef.* 217.12560; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2929, 2894, 2857, 1701, 1654, 1418, 1381, 1301, 1252, 1197, 1140, 956, 837, 776, 701 cm<sup>-1</sup>.

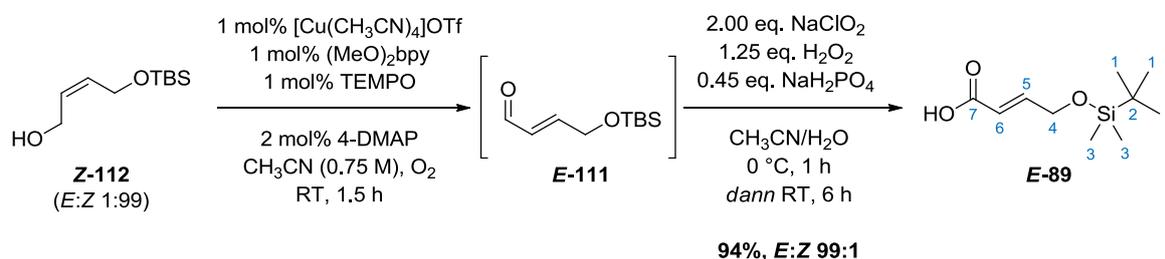
*Ein-Topf-Alkohol-Oxidation/(-Isomerisierung)-Aldehyd-Oxidation mit Tetrakis-(acetonitril)-kupfer(I)-trifluormethansulfonat ([Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf) als Katalysator (Tabelle 4):*

### Allgemeine Vorschrift

In einem 100 mL-Schlenk-Kolben wurde der (*Z*)-konfigurierte Allylalkohol (10.0 mmol, 1.00 eq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (3.50 mL, 2.9 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Tetrakis-(acetonitril)kupfer(I)-trifluormethansulfonat (**123**, 98%, 38.5 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (2.00 mL), 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (98%, 22.1 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (5.80 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 16.0 mg, 0.10 mmol, 0.01 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (1.00 mL) und Isomerisierungsreagenz [4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 24.7 mg, 0.20 mmol, 0.02 eq.) bzw. 9-Azajulolidin (**131**, 97%, 35.9 mg, 0.20 mmol, 0.02 eq.)] in CH<sub>3</sub>CN (1.00 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über die in Tabelle 4 angegebene Zeit *t*<sub>1</sub> bei RT heftig gerührt. Nach Ende der Isomerisierung wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (95%, 568 mg, 4.50 mmol, 0.45 eq.) in Wasser (5.20 mL) wurde zugegeben, gefolgt von Wasserstoffperoxid (35% in Wasser, 1.21 g, 1.10 mL, 12.5 mmol, 1.25 eq.). Natriumchlorit (80%, 2.26 g, 20.0 mmol, 2.00 eq.) wurde in Wasser (15.6 mL) gelöst und über einen Zeitraum von ca. 30 Min. bei 0 °C zu der stark gerührten Mischung getropft. Anschließend wurde die resultierende Emulsion 15 Min. bei 0 °C stark gerührt, das Eisbad entfernt und über den in Tabelle 4 angegebenen Zeitraum *t*<sub>2</sub> bei RT gerührt. Festes Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (98%, 322 mg, 2.50 mmol, 0.25 eq.) wurde hinzugegeben, 5 Min. bei RT gerührt, mit Wasser und EtOAc (je 30 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 1 M HCl<sub>aq.</sub> (2x 20 mL), Wasser (2x 20 mL) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x 20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im

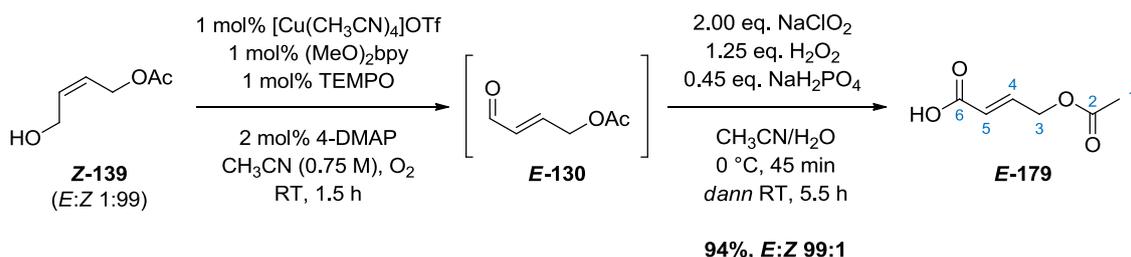
Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Feinvakuum mehrere Stunden bei RT getrocknet. Die meisten Carbonsäuren wurden als NMR-spektroskopisch reine Produkte erhalten, wobei die Konzentration der gemessenen NMR-Proben zwischen 80 und 130 mg/mL gewählt wurde, um keine der signifikanten Verunreinigungen im Grundrauschen verschwinden zu lassen. Alle weiteren Reinigungsschritte, die unternommen wurden, sowie die erhaltenen Ausbeuten, *E:Z*-Verhältnisse und eventuelle Abweichungen von dieser allgemeinen Vorschrift sind bei den jeweiligen Substraten angegeben.

**(*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-ensäure (*E*-89, Tabelle 4, Eintrag 1):**



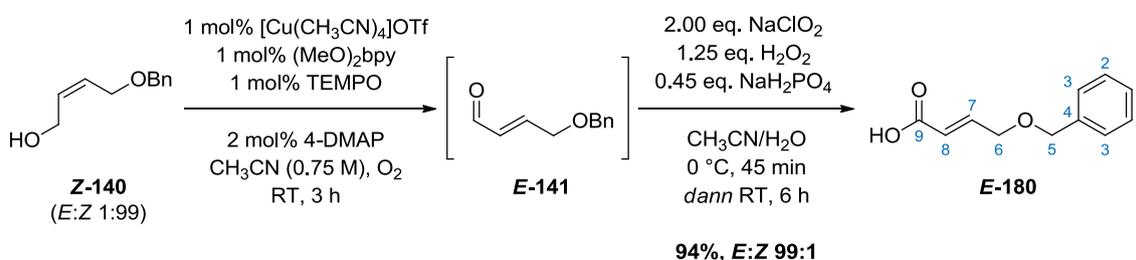
Der Alkohol **Z-112** (2.02 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-89** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 1.5 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 6 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-89** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (2.03 g, 9.37 mmol, 94%, *E:Z* 99:1).

**Smp.:** 88-89 °C (Diethylether); **R<sub>f</sub>** = 0.37 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.83 (br. s., 1H, **-COOH**), 7.12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4, 3.3 Hz, 1H, **H-5**), 6.12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H, **H-6**), 4.34-4.40 (m, 2H, **H-4**), 0.93 (s, 9H, **H-1**), 0.09 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.1 (**C-7**), 150.2 (**C-5**), 118.9 (**C-6**), 62.1 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.5 (**C-3**); **<sup>29</sup>Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.0 (s); **HPLC-ESI-HRMS:** *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 217.12545, *gef.* 217.12560; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2955, 2929, 2894, 2857, 1701, 1654, 1418, 1381, 1301, 1252, 1197, 1140, 956, 837, 776, 701 cm<sup>-1</sup>.

**(E)-4-Acetoxybut-2-ensäure (E-179, Tabelle 4, Eintrag 2):**

Der Alkohol **Z-139** (1.30 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-179** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 1.5 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 5.5 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-179** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.18 g, 8.16 mmol, 82%, E:Z 99:1).

**R<sub>f</sub>** (nicht bestimmt); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.86 (br. s., 1H, **-COOH**), 7.04 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7, 4.4 Hz, 1H, **H-4**), 6.03 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H, **H-5**), 4.76 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H, **H-3**), 2.12 (s, 3H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.1 (**C-6**), 170.3 (**C-2**), 143.9 (**C-4**), 121.1 (**C-5**), 62.3 (**C-3**), 20.6 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**: *m/z* ber. für C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 145.04954, *gef.* 145.04923; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3052, 2922, 2678, 2548, 1737, 1729, 1678, 1658, 1640, 1441, 1381, 1366, 1310, 1291, 1236, 1211, 1079, 1049, 1019, 952, 926, 840, 706, 604, 555, 537 cm<sup>-1</sup>.

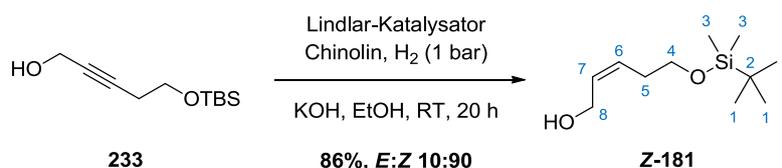
**(E)-4-(Benzyloxy)but-2-ensäure (E-180, Tabelle 4, Eintrag 3):**

Der Alkohol **Z-140** (1.78 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-180** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungs-

katalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 3 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 6 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-180** konnte als gelblicher Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.87 g, 9.43 mmol, 94%, *E:Z* 99:1).

$R_f$  (nicht bestimmt);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.96 (br. s., 1H, **-COOH**), 7.42-7.32 (m, 5H, **H-1,2,3**), 7.13 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.7, 4.1$  Hz, 1H, **H-7**), 6.20 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H, **H-8**), 4.61 (s, 2H, **H-5**), 4.24 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 2H, **H-6**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.8 (**C-9**), 147.1 (**C-7**), 137.5 (**C-4**), 128.4 (**C-2**), 127.8 (**C-1**), 120.4 (**C-8**), 72.8 (**C-5**), 68.4 (**C-6**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$  ( $[\text{M-H}]^-$ ) 191.07137, gef. 191.07214; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3032, 2883, 2838, 1678, 1655, 1638, 1428, 1356, 1305, 1285, 1271, 1206, 1131, 1043, 1026, 969, 929, 906, 839, 746, 731, 695, 534  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Z)-5-[(tert-Butyldimethylsilyloxy]pent-2-en-1-ol (Z-181, zu Tabelle 4, Eintrag 4):**



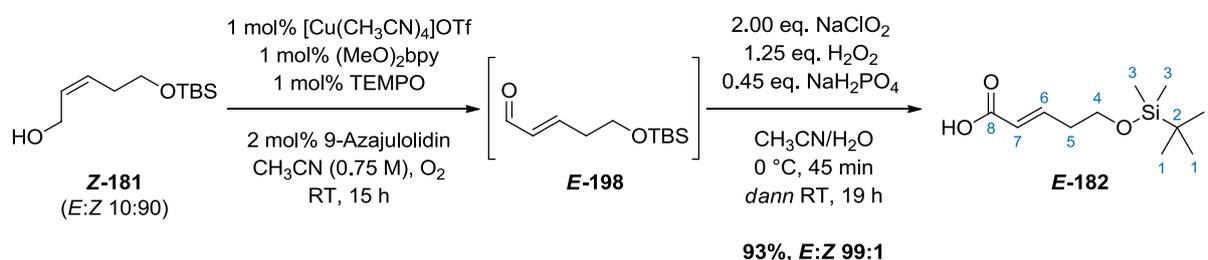
Alkohol **233** (2.57 g, 12.0 mmol, 1.00 eq.) wurde in EtOH (12.0 mL, 1.0 M) gelöst. Lindlar's Katalysator (488 mg, 40.7 mg/mmol **233**) wurde hinzugegeben gefolgt von Chinolin (97%, 400 mg, 0.37 mL, 3.00 mmol, 0.25 eq.) und Kaliumhydroxid (85%, 15.8 mg, 0.24 mmol, 0.02 eq.). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Wasserstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Diese Prozedur wurde drei weitere Male wiederholt und die schwarze Suspension anschließend bei RT 20 h gerührt.

Der heterogene Katalysator wurde durch Filtration über ein Celite<sup>®</sup>-Bett (h = 3 cm, Eluent: EtOH) und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1 → 3:1). Kugelrohr-Destillation des erhaltenen gelblichen Öls lieferte das Produkt **Z-181** als farbloses Öl (2.24 g, 10.3 mmol, 86%, *E:Z* 10:90). Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[292]</sup>

$R_f = 0.31$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.82 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 10.9, 6.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz, 1H, **H-7**), 5.61-5.54 (m, 1H, **H-6**), 4.14 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 2H,

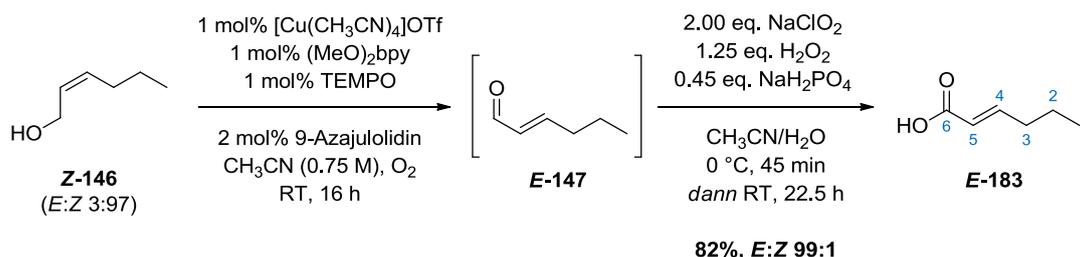
**H-8**), 3.64 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.1$  Hz, 2H, **H-4**), 2.34 (dtd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7, 6.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz, 2H, **H-5**), 2.28 (br. s, 1H, **-OH**), 0.89 (s, 9H, **H-1**), 0.06 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  130.9 (**C-7**), 129.7 (**C-6**), 62.2 (**C-8**), 58.0 (**C-4**), 30.8 (**C-5**), 25.9 (**C-1**), 18.4 (**C-2**), -5.4 (**C-3**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{OSi}$  ( $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ ) 199.15127, gef. 199.15136,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ) 217.16183, gef. 217.16205; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3338, 2953, 2929, 2887, 2857, 1471, 1463, 1386, 1361, 1253, 1093, 1036, 1003, 929, 832, 811, 774, 735, 662  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-5-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ensäure (E-182, Tabelle 4, Eintrag 4):**



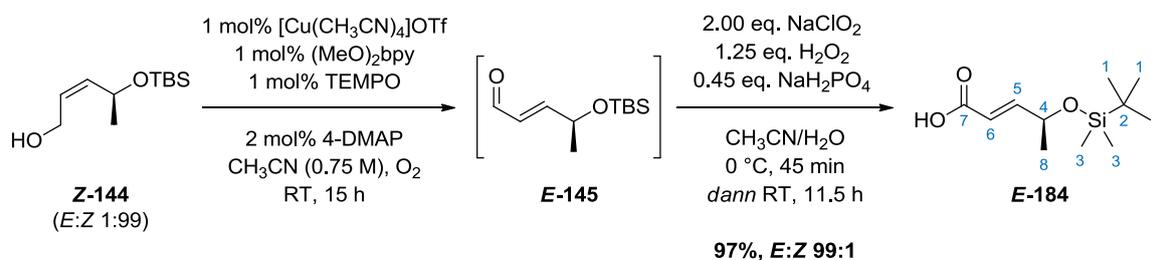
Der Alkohol **Z-181** (2.16 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-182** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 9-Azajulolidin (**131**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 15 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 19 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-182** konnte als farbloses Öl, das beim Stehen zu einem weißen Feststoff kondensierte, ohne weitere Reinigung erhalten werden (2.21 g, 9.32 mmol, 93%, *E:Z* 99:1).

$R_f$  (nicht bestimmt);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.48 (br. s., 1H, **-COOH**), 7.09 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 15.6, 7.1$  Hz, 1H, **H-6**), 5.91-5.87 (m, 1H, **H-7**), 3.75 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 2H, **H-4**), 2.45 (m, 2H, **H-5**), 0.89 (s, 9H, **H-1**), 0.06 (s, 6H, **H-3**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.9 (**C-8**), 148.9 (**C-6**), 122.3 (**C-7**), 61.3 (**C-4**), 35.7 (**C-5**), 25.8 (**C-1**), 18.3 (**C-2**), -5.4 (**C-3**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.1 (s); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 231.14110, gef. 231.14138; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2953, 2929, 2885, 2857, 1697, 1653, 1471, 1419, 1307, 1283, 1254, 1095, 980, 938, 833, 808, 774, 662  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-Hex-2-ensäure (E-183, Tabelle 4, Eintrag 5):**

Der kommerziell-erhältliche Alkohol **Z-146** (94%, 1.00 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-183** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 9-Azajulolidin (**131**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 16 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 22.5 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-183** konnte als farbloses Öl, das beim Stehen zu einem gelblich-weißen Feststoff kondensierte, ohne weitere Reinigung erhalten werden (937 mg, 8.21 mmol, 82%, E:Z 99:1).

**R<sub>f</sub>** (nicht bestimmt); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.21 (br. s., 1H, **-COOH**), 7.09 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6, 7.0 Hz, 1H, **H-4**), 5.83 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, **H-5**), 2.21 (qd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2H, **H-3**), 1.51 (pseudo-sxt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, **H-2**), 0.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 3H, **H-1**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.4 (**C-6**), 152.2 (**C-4**), 120.8 (**C-5**), 34.3 (**C-3**), 21.1 (**C-2**), 13.6 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS** *m/z* ber. für C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub> ([M-H]<sup>-</sup>) 113.06080, gef. 113.06135; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2956, 2933, 2875, 1685, 1639, 1420, 1312, 1281, 1217, 980, 939, 893, 833, 711, 515 cm<sup>-1</sup>.

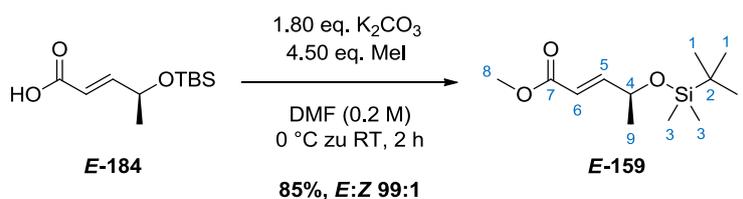
**(4S,2E)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ensäure (E-184, Tabelle 4, Eintrag 6):**

Der Alkohol **Z-144** (2.16 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-184** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-

Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 15 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 11.5 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-184** konnte als farbloses Öl ohne weitere Reinigung erhalten werden (2.22 g, 9.65 mmol, 97%, *E:Z* 99:1). Eine Racemisierung des Chiralitätszentrums an C-4 konnte nicht beobachtet werden. Das Enantiomerenverhältnis wurde anhand des korrespondierenden Methylesters **E-159** bestimmt (siehe unten).

$R_f$  (nicht bestimmt);  $[\alpha]_D^{20} +3.7^\circ$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.07 (br. s, 1H, **-COOH**), 7.06 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 15.4, 3.9$  Hz, 1H, **H-5**), 6.02 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 15.4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 1H, **H-6**), 4.49 (ddq,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7, 3.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 1H, **H-4**), 1.28 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 3H, **H-8**), 0.92 (s, 9H, **H-1**), 0.08 (s, 3H, **H-3**), 0.07 (s, 3H, **H-3'**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.5 (**C-7**), 154.7 (**C-5**), 118.3 (**C-6**), 67.6 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 23.3 (**C-8**), 18.2 (**C-2**), -4.9 (**C-3**), -4.9 (**C-3'**);  $^{29}\text{Si-NMR}$  (59.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.8 (s); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ ) 213.13053, gef. 213.13072,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 231.14110, gef. 231.14137; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2955, 2929, 2886, 2857, 1696, 1656, 1416, 1297, 1252, 1151, 1091, 1054, 977, 917, 826, 808, 775, 694, 663  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4*S*,2*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ensäuremethylester (**E-159**, zu Tabelle 4, Eintrag 6):**

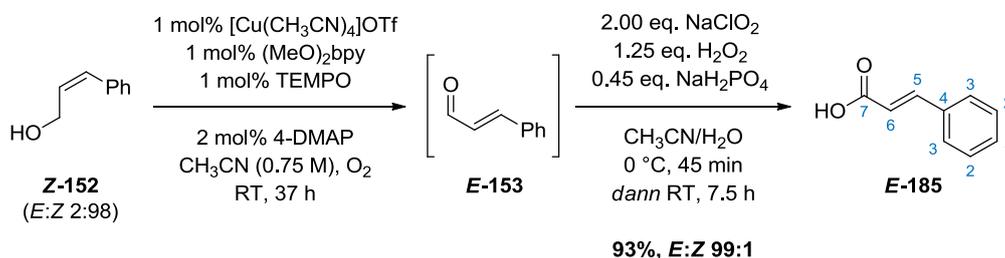


Carbonsäure **E-184** (230 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem N,N-Dimethylformamid (5.0 mL, 0.2 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (99%, 249 mg, 1.80 mmol, 1.80 eq.) wurde hinzugegeben gefolgt von Methyljodid (99%, 639 mg, 0.28 mL, 4.50 mmol, 4.50 eq.). Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der braune Rückstand, der noch reichlich DMF enthielt, wurde direkt säulenchromatographisch an

Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 25:1) und der Methylester **E-159** als farbloses Öl erhalten (207 mg, 0.85 mmol, 85%, *E:Z* 99:1).

$R_f = 0.20$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 40:1, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{25} +5.8^\circ$  ( $c$  0.96, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5, 4.0 Hz, 1H, **H-5**), 6.01 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, **H-6**), 4.46 (qdd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5, 4.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, **H-4**), 3.75 (s, 3H, **H-8**), 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 3H, **H-9**), 0.91 (s, 9H, **H-1**), 0.07 (s, 3H, **H-3**), 0.06 (s, 3H, **H-3'**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.3 (**C-7**), 152.3 (**C-5**), 118.5 (**C-6**), 67.7 (**C-8**), 51.5 (**C-4**), 25.8 (**C-1**), 23.5 (**C-9**), 18.2 (**C-2**), -4.9 (**C-3**); <sup>29</sup>Si-NMR (59.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.5 (s); HPLC-ESI-HRMS: *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 245.15675, *gef.* 245.15691; IR (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2954, 2931, 2857, 1728, 1662, 1467, 1437, 1363, 1297, 1257, 1159, 1093, 1056, 1007, 976, 890, 833, 778 cm<sup>-1</sup>; HPLC-*er*-Bestimmung: Säule: Daicel-OD-H, Eluent: *n*-Heptan:2-Propanol 100:0, Flussrate: 0.5 mL/min, Temperatur: 20 °C, R<sub>t</sub> (Minderenantiomer (**R**)-**E-159**): 18.209 min (0.6%), R<sub>t</sub> (Hauptenantiomer (**S**)-**E-159**): 20.340 min (99.4%), Chromatogramme siehe S. 377 im Spektrenanhang.

**(E)-3-Phenylprop-2-ensäure (trans-Zimtsäure, E-185, Tabelle 4, Eintrag 7):**

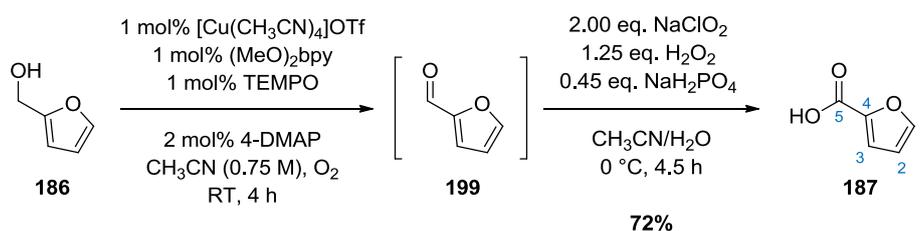


Der Alkohol **Z-152** (1.34 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-185** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 37 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 7.5 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-185** konnte als gelblicher Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.41 g, 9.34 mmol, 93%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[293]</sup>

$R_f$  (nicht bestimmt); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.56 (br. s, 1H, **-COOH**), 7.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.9 Hz, 1H, **H-5**), 7.58 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H, **H-3**), 7.43 (m, 3H, **H-1,2**),

6.49 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 15.9$  Hz, 1H, **H-6**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.8 (**C-7**), 147.1 (**C-5**), 133.9 (**C-4**), 130.7 (**C-1**), 128.9 (**C-3**), 128.3 (**C-2**), 117.3 (**C-6**); **HPLC-ESI-HRMS**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2$  ( $[\text{M-H}]^-$ ) 147.04515, gef. 147.04562; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3066, 3026, 2827, 2541, 1671, 1627, 1577, 1494, 1448, 1417, 1332, 1311, 1282, 1219, 1205, 1176, 976, 942, 910, 874, 845, 766, 707, 681, 589, 541,  $480\text{ cm}^{-1}$ .

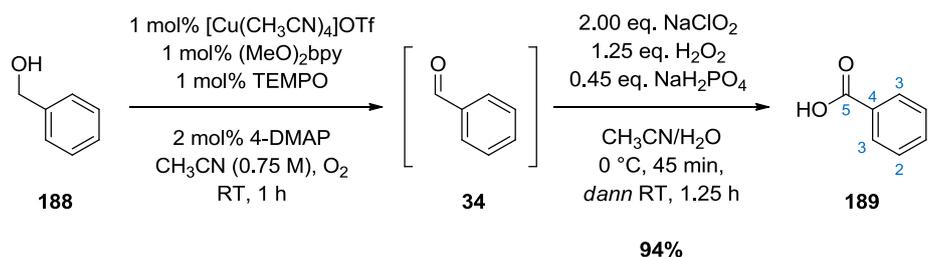
### 2-Furylcarbonsäure (**187**, Tabelle 4, Eintrag 8):



Der kommerziell-erhältliche Alkohol **186** wurde säulenchromatographisch von Zersetzungsprodukten befreit und bis zu dessen Verwendung im Eisschrank bei  $-26\text{ }^\circ\text{C}$  gelagert.

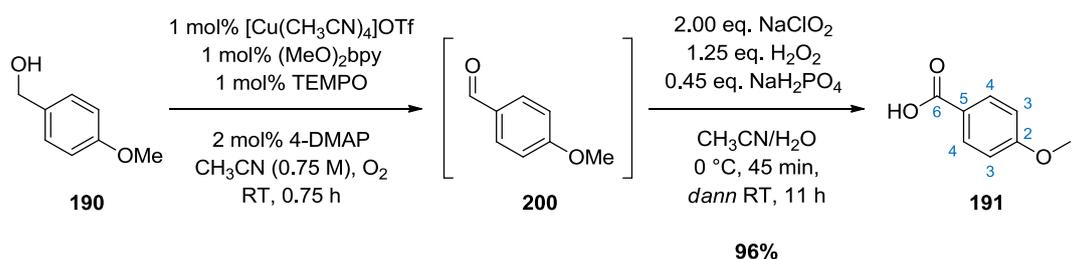
Der Alkohol **186** (99%, 981 mg, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **187** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 4 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 4.5 h ( $t_2$ ) bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  vollständig. Eine Erwärmung zu RT wurde vermieden, da unter den gewählten Oxidationsbedingungen Überoxidation zu Maleinsäure bekannt ist.<sup>[247]</sup> Die Carbonsäure **187** konnte als gelblicher Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (812 mg, 7.24 mmol, 72%).

$R_f$  (nicht bestimmt);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.08 (br. s, 1H, **-COOH**), 7.90 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.8$  Hz, 1H, **H-1**), 7.21 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.8$  Hz, 1H, **H-3**), 6.64 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ , 1.8 Hz, 1H, **H-2**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  159.4 (**C-5**), 147.1 (**C-1**), 145.0 (**C-4**), 117.8 (**C-3**), 112.2 (**C-2**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3$  ( $[\text{M-H}]^-$ ) 111.00877, gef. 111.00931; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3140, 2837, 2658, 2577, 1676, 1581, 1569, 1470, 1424, 1381, 1295, 1234, 1190, 1124, 1076, 1017, 931, 911, 886, 756, 604, 591,  $547\text{ cm}^{-1}$ .

**Benzoessäure (189, Tabelle 4, Eintrag 9):**

Benzylalkohol (**188**, 99%, 1.08 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **189** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 1 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 1.25 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **189** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.15 g, 9.41 mmol, 94%).

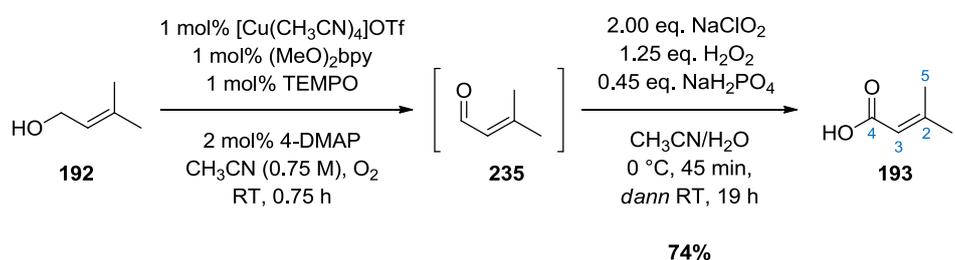
$R_f$  (nicht bestimmt);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.99 (br. s, 1H, **-COOH**), 8.18-8.15 (m, 2H, **H-3**), 7.66-7.62 (m, 1H, **H-1**), 7.53-7.48 (m, 2H, **H-2**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.7 (**C-5**), 133.8 (**C-1**), 130.2 (**C-3**), 129.3 (**C-4**), 128.4 (**C-2**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2$  ( $[\text{M-H}]^-$ ) 121.02950, gef. 121.02999; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3070, 2826, 2660, 2550, 1681, 1600, 1582, 1452, 1420, 1323, 1289, 1184, 1127, 1072, 1026, 932, 804, 705, 683, 666, 549  $\text{cm}^{-1}$ .

**4-Methoxybenzoessäure (191, Tabelle 4, Eintrag 10):**

4-Methoxybenzylalkohol (**190**, 98%, 1.38 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **191** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 0.75 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 11 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **191** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.48 g, 9.62 mmol, 96%).

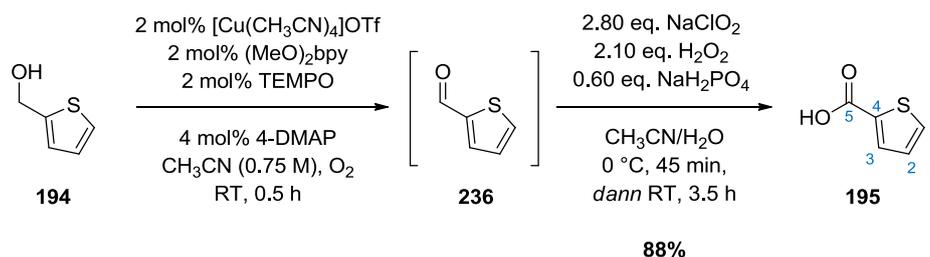
$R_f$  (nicht bestimmt);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.64 (br. s, 1H, **-COOH**), 7.91-7.88 (m, 2H, **H-4**), 7.02-6.98 (m, 2H, **H-3**), 3.81 (s, 3H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  167.1 (**C-6**), 162.9 (**C-2**), 131.4 (**C-4**), 123.0 (**C-5**), 113.9 (**C-3**), 55.5 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3$  ( $[\text{M-H}]^-$ ) 151.04007, gef. 151.04036; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2981, 2939, 2842, 2656, 2538, 1678, 1600, 1575, 1514, 1424, 1296, 1259, 1177, 1165, 1129, 1104, 1023, 923, 842, 822, 770, 696, 632, 613, 546, 514, 503  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3-Methylbut-2-ensäure (**193**, Tabelle 4, Eintrag 11):



3-Methylbut-2-enol (Prenylalkohol, **192**, 99%, 861 mg, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **193** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 0.75 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 19 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **193** konnte als gelbes Öl, das zu einem gelblichen Feststoff kondensierte, ohne weitere Reinigung erhalten werden (739 mg, 7.38 mmol, 74%). Das Produkt sublimierte teilweise beim Entfernen des Lösungsmittels, was zu Ausbeuteverlusten führte.

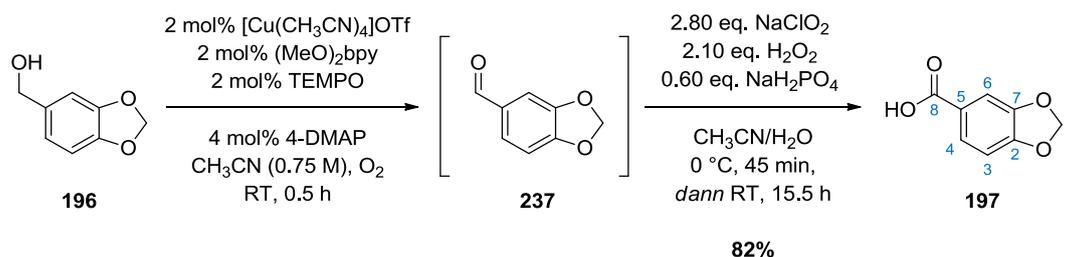
$R_f$  (nicht bestimmt);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.04 (br. s, 1H, **-COOH**), 5.73-5.68 (m, 1H, **H-3**), 2.19 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz, 3H, **H-5**), 1.94 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz, 3H, **H-1**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.3 (**C-4**), 159.5 (**C-2**), 115.7 (**C-3**), 27.5 (**C-5**), 20.4 (**C-1**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$  ( $[\text{M-H}]^-$ ) 99.04515, gef. 99.04562; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2981, 2947, 2749, 2652, 2575, 2493, 1689, 1629, 1438, 1381, 1373, 1342, 1326, 1249, 1169, 1073, 920, 851, 834, 711, 515, 467  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Thiophencarbonsäure (195, Tabelle 4, Eintrag 12):**

2-Thiophenmethanol (**194**) wurde vor dessen Verwendung säulenchromatographisch von Zersetzungsprodukten befreit.

2-Thiophenmethanol (**194**, 99%, 1.14 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **195** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 2 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 0.5 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure wurde mit Einsatz erhöhter Mengen des Natriumchlorit-Oxidationssystems durchgeführt und war innerhalb von 3.5 h bei RT vollständig. Die Carbonsäure **195** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.13 g, 8.79 mmol, 88%). Das Produkt wies größere Mengen von Verunreinigungen auf, weshalb es vor dessen weiterer Verwendung umkristallisiert werden sollte.

$R_f$  (nicht bestimmt);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.08 (br. s, 1H, **-COOH**), 7.85 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz, 1H, **H-1**), 7.73 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz, 1H, **H-3**), 7.16 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ , 3.7 Hz, 1H, **H-2**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  163.1 (**C-5**), 134.8 (**C-4**), 133.3 (2C, **C-1,3**), 128.3 (**C-2**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>) 126.98592, gef. 126.98655; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3096, 2821, 2671, 2622, 2546, 1663, 1527, 1429, 1402, 1352, 1279, 1230, 1106, 1076, 1042, 908, 856, 748, 734, 721, 647, 562, 497, 454 cm<sup>-1</sup>.

**1,3-Benzodioxol-5-carbonsäure (197, Tabelle 4, Eintrag 13):**

5-(Hydroxymethyl)-1,3-benzodioxol (Piperonylalkohol, **196**, 99%, 1.52 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 182 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **197** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 2 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 0.5 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure wurde mit Einsatz erhöhter Mengen des Natriumchlorit-Oxidationssystems durchgeführt und war innerhalb von 15.5 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **197** konnte als weißer Feststoff erhalten werden, der durch Wäsche mit eiskaltem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> von restlich verbliebenem 1,3-Benzodioxol-5-carbaldehyd **237** befreit wurde (1.36 g, 8.18 mmol, 82%).

$R_f$  (nicht bestimmt); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.77 (br. s, 1H, **-COOH**), 7.54 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, **H-4**), 7.35 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, **H-6**), 6.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 1H, **H-3**), 6.11 (s, 2H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 166.7 (**C-8**), 151.2 (**C-2**), 147.5 (**C-7**), 125.0 (**C-4**), 124.7 (**C-5**), 108.9 (**C-6**), 108.1 (**C-3**), 102.0 (**C-1**); HPLC-ESI-HRMS *m/z* ber. für C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub> ([M-H]<sup>-</sup>) 165.01933, gef. 165.01997; ATR-IR (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2778, 2627, 2516, 1660, 1615, 1602, 1503, 1492, 1447, 1413, 1365, 1293, 1257, 1237, 1166, 1111, 1072, 1032, 929, 912, 864, 829, 810, 763, 670, 584, 554 cm<sup>-1</sup>.

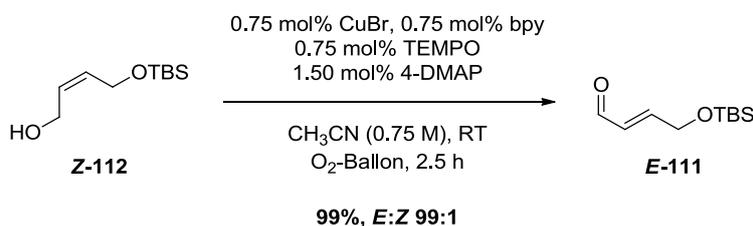
### 5.2.7 Weitere Optimierung der Oxidationskatalyse/Ein-Topf-Oxidation zu Carbonsäuren

Alkohol-Oxidation unter optimierten Bedingungen mit CuBr als Katalysator<sup>21</sup> (Tabelle 5)

#### Allgemeine Vorschrift

In einem 100 mL-Schlenk-Kolben wurde der (*Z*)-konfigurierte Allylalkohol bzw. der entsprechende Benzylalkohol (10.0 mmol, 1.00 eq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (5.3 mL, 1.9 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Kupfer(I)-bromid (98%, 10.98 mg, 0.075 mmol, 0.75 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2.00 mL), 2,2'-Bipyridin (**124**, 99%, 11.83 mg, 0.075 mmol, 0.75 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2.00 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 11.96 mg, 0.075 mmol, 0.75 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2.00 mL) und Isomerisierungsreagenz [4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 18.51 mg, 0.15 mmol, 1.50 mol%) bzw. 9-Aza-julolidin (**131**, 97%, 26.94 mg, 0.15 mmol, 1.50 mol%)] in CH<sub>3</sub>CN (2.00 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über die in Tabelle 5 angegebene Zeit bei RT heftig gerührt. Nach Ende der Isomerisierung wurde zu der Reaktionsmischung Wasser (50 mL) gegeben und anschließend mit Et<sub>2</sub>O (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigungsschritte, Ausbeute, *E*:*Z*-Verhältnis und eventuelle Abweichungen bei der Ansatzgröße sind bei den jeweiligen Substraten angegeben.

#### (*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-en-1-al (*E*-111, Tabelle 5, Eintrag 1)

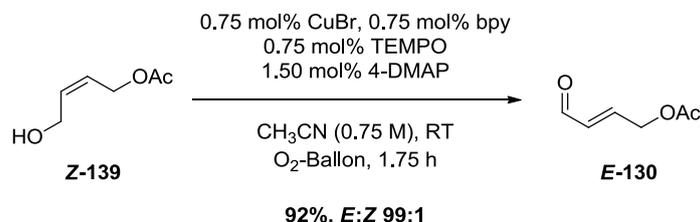


Der Alkohol **Z-112** wurde gemäß der oben angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 2.5 h zu dem Aldehyd **E-111** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel

<sup>21</sup> Die in diesem Kapitel aufgeführten Oxidationen (*Z*)-konfigurierter allylischer Alkohole zu (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und benzylicher Alkohole zu den entsprechenden Aldehyden wurden von Tobias Olbrisch im Rahmen seines Forschungspraktikums durchgeführt. <sup>[251]</sup>

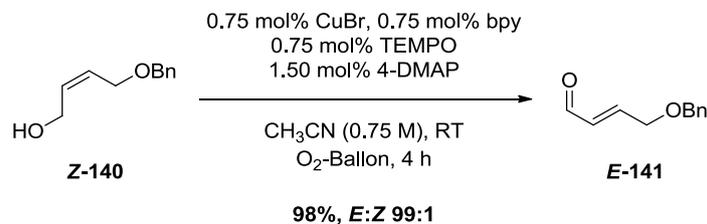
(*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 8:1) wurde **E-111** als farbloses Öl erhalten (1.98 g, 9.88 mmol, 99%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.4, S. 148.

**(*E*)-4-Acetoxybut-2-en-1-al (*E*-130, Tabelle 5, Eintrag 2)**

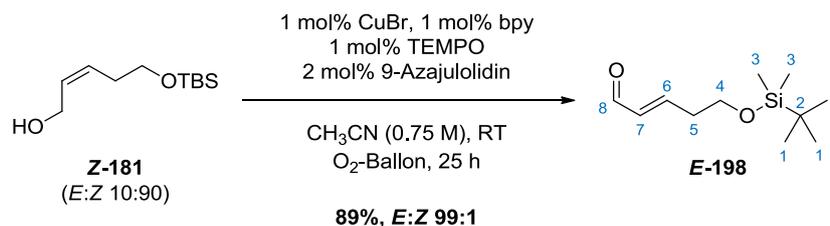


Der Alkohol **Z-139** wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 1.75 h zu dem Aldehyd **E-130** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1 → 2:1) wurde **E-130** als farbloses Öl erhalten (1.18 g, 9.21 mmol, 92%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.4, S. 147.

**(*E*)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-al (*E*-141, Tabelle 5, Eintrag 3)**

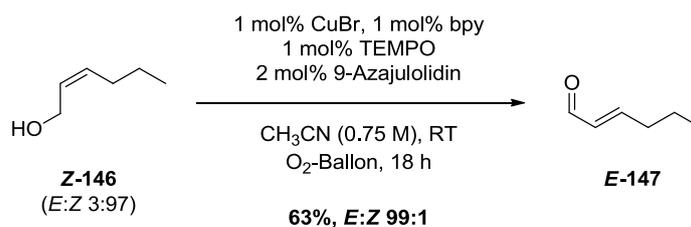


Der Alkohol **Z-140** wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 4 h zu dem Aldehyd **E-141** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1 → 3:1) wurde **E-141** als farbloses Öl erhalten (1.72 g, 9.76 mmol, 98%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.4, S. 149.

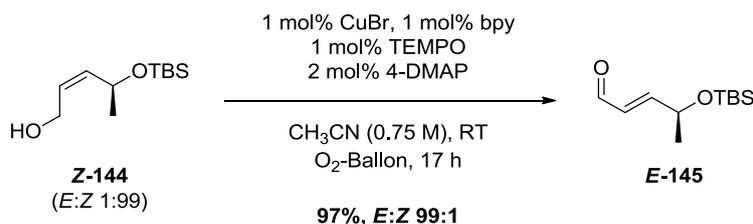
**(E)-5-[(tert-Butyldimethylsilyloxy)pent-2-enal (E-198, Tabelle 5, Eintrag 4):**

Der Alkohol **Z-181** wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 25 h zu dem Aldehyd **E-198** oxidiert und isomerisiert (Katalysatorbeladung: 1 mol%). Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 9-Azajulolidin (**131**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 8:1 → 4:1) wurde **E-198** als farbloses Öl erhalten (1.91 g, 8.93 mmol, 89%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[251]</sup>

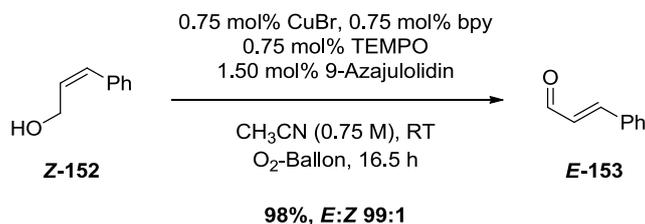
**R<sub>f</sub>** = 0.47 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.52 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, **H-8**), 6.89 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.7, 6.9 Hz, 1H, **H-6**), 6.21-6.14 (m, 1H, **H-7**), 3.79 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 2H, **H-4**), 2.58-2.52 (m, 2H, **H-5**), 0.89 (s, 9H, **H-1**), 0.07 (s, 6H, **H-3**); **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.0 (**C-8**), 155.6 (**C-6**), 134.3 (**C-7**), 61.2 (**C-4**), 36.1 (**C-5**), 25.8 (**C-1**), 18.2 (**C-2**), -5.4 (**C-3**).

**(E)-Hex-2-enal (E-147, Tabelle 5, Eintrag 5):**

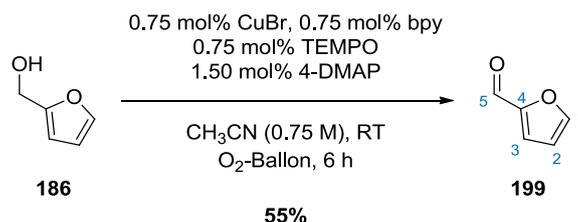
Der kommerziell erhältliche Alkohol **Z-146** (8.52 mmol, *E:Z* 3:97) wurde nach der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 18 h zu dem Aldehyd **E-147** oxidiert und isomerisiert (Katalysatorbeladung: 1 mol%). Als Isomerisierungskatalysator wurde hier 9-Azajulolidin (**131**) verwendet. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Wasser, Extraktion mit *n*-Pentan und destillativer Reinigung (147 °C) wurde **E-147** als farbloses Öl erhalten (527 mg, 5.37 mmol, 63%, *E:Z* 99:1). Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Produktes stellte sich die Abtrennung des *n*-Pentans als schwierig heraus. Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.4, S. 158.

**(*S,E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-en-1-al (*E*-145, Tabelle 5, Eintrag 6):**

Der Alkohol **Z-144** wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 17 h zu dem Aldehyd **E-145** oxidiert und isomerisiert (Katalysatorbeladung: 1 mol%). Als Isomerisierungskatalysator der Wahl stellte sich hier 4-DMAP (**128**) heraus. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **E-145** als gelbliches Öl erhalten (2.09 g, 9.74 mmol, 97%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.4, S. 157.

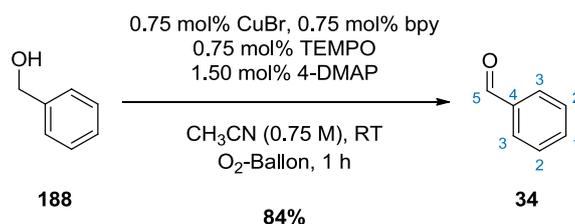
**(*E*)-3-Phenylprop-2-en-1-al (*trans*-Zimtaldehyd, *E*-153, Tabelle 5, Eintrag 7):**

*cis*-Zimtalkohol **Z-152** (*E:Z* 2:98) wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 16.5 h zu dem Aldehyd **E-153** oxidiert und isomerisiert. Als Isomerisierungskatalysator wurde hier 9-Azajulolidin (**131**) verwendet. Die Isomerisierung wurde gaschromatographisch verfolgt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **E-153** als gelbliches Öl erhalten (1.30 g, 9.84 mmol, 98%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.4, S. 166.

**2-Furylcarbaldehyd (Furfural, 199, Tabelle 5, Eintrag 8):**

Der Alkohol **186** wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 6 h zu dem Aldehyd **199** oxidiert. Als Base wurde 4-DMAP (**128**) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1) wurde **199** als gelbliches Öl erhalten (530 mg, 5.52 mmol, 55%). Die leichte Flüchtigkeit des Aldehyds führte beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum zu Ausbeuteverlusten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[294]</sup>

$R_f = 0.52$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.64 (s, 1H, **H-5**), 7.68 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz, 1H, **H-1**), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz, 1H, **H-3**), 6.59 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6, 1.7 Hz, 1H, **H-2**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.8 (**C-5**), 152.8 (**C-4**), 148.0 (**C-1**), 121.1 (**C-3**), 112.5 (**C-2**); ATR-IR (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3133, 2849, 2812, 1671, 1567, 1472, 1463, 1391, 1366, 1276, 1244, 1155, 1079, 1017, 928, 882, 842, 751, 592, 500 cm<sup>-1</sup>.

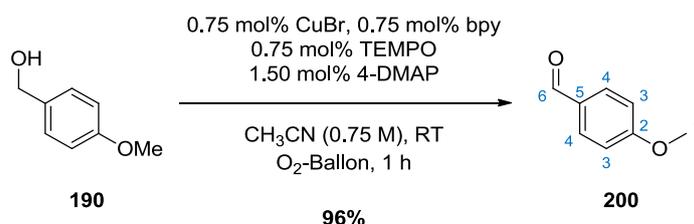
**Benzaldehyd (34, Tabelle 5, Eintrag 9):**

Benzylalkohol (**188**) wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 1 h zu Benzaldehyd (**34**) oxidiert. Als Base wurde 4-DMAP (**128**) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **34** als gelbes Öl erhalten (894 mg, 8.42 mmol, 84%).

$R_f = 0.58$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.03 (s, 1H, **H-5**), 7.90-7.88 (m, 2H, **H-3**), 7.66-7.62 (m, 1H, **H-1**), 7.56-7.52 (m, 2H, **H-2**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 192.3 (**C-5**), 136.2 (**C-4**), 134.3 (**C-1**), 129.6 (**C-3**), 128.9 (**C-2**);

**HPLC-ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $C_7H_7O$  ( $[M+H]^+$ ) 107.04914, gef. 107.04870;  
**ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2817, 2737, 1696, 1596, 1583, 1455, 1390, 1310, 1288, 1201, 1165, 1072, 1022, 1000, 826, 742, 686, 647, 451  $cm^{-1}$ .

#### 4-Methoxybenzaldehyd (**200**, Tabelle 5, Eintrag 10):



4-Methoxybenzylalkohol (**190**) wurde gemäß der auf S. 195 angegebenen allgemeinen Vorschrift innerhalb von 1 h zu 4-Methoxybenzaldehyd (**200**) oxidiert. Als Base wurde 4-DMAP (**128**) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde **200** als farbloses Öl erhalten (1.31 g, 9.64 mmol, 96%). Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[294]</sup>

$R_f$  = 0.31 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1, UV und KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.88 (s, 1H, **H-6**), 7.85-7.81 (m, 2H, **H-4**), 7.01-6.99 (m, 2H, **H-3**), 3.88 (s, 3H, **H-1**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  190.8 (**C-6**), 164.5 (**C-2**), 131.9 (**C-4**), 129.8 (**C-5**), 114.2 (**C-3**), 55.5 (**C-1**);  
**HPLC-ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $C_8H_9O_2$  ( $[M+H]^+$ ) 137.05970, gef. 137.05943.

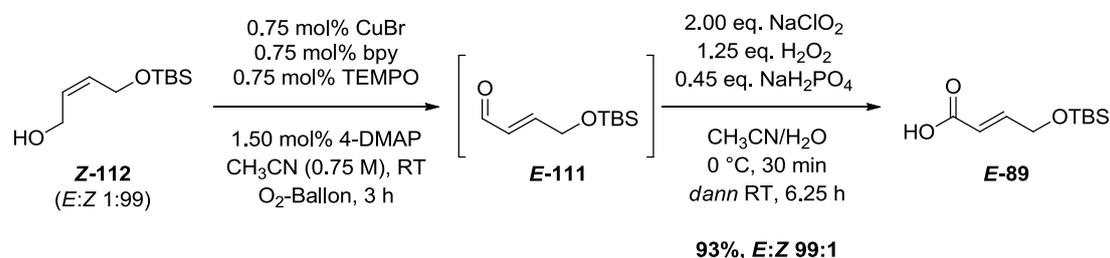
*Ein-Topf-Alkohol-Oxidation/(-Isomerisierung)-Aldehyd-Oxidation mit CuBr als Katalysator (Tabelle 6):*

#### Allgemeine Vorschrift

In einem 100 mL-Schlenk-Kolben wurde der (*Z*)-konfigurierte Allylalkohol bzw. der entsprechende Benzylalkohol (10.0 mmol, 1.00 eq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (9.3 mL, 1.1 M) gelöst und bei RT gerührt. Die folgenden Lösungen wurden nacheinander zugegeben: Kupfer(I)-bromid (98%, 10.98 mg, 0.075 mmol, 0.75 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (1.00 mL), 2,2'-Bipyridin (**124**, 99%, 11.83 mg, 0.075 mmol, 0.75 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (1.00 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **125**, 98%, 11.96 mg, 0.075 mmol, 0.75 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (1.00 mL) und Isomerisierungsreagenz [4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 18.51 mg, 0.15 mmol, 1.50 mol%) bzw. 9-Aza-

julolidin (**131**, 97%, 26.94 mg, 0.15 mmol, 1.50 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (1.00 mL). Der Kolben wurde mit einem Zweiwegehahn mit Sauerstoff-Ballon verschlossen, evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Dieser Vorgang wurde weitere drei Mal wiederholt und die rot-braune Lösung anschließend über die in Tabelle 6 angegebene Zeit  $t_1$  bei RT heftig gerührt. Nach Ende der Isomerisierung wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (95%, 568 mg, 4.50 mmol, 0.45 eq.) in Wasser (5.20 mL) wurde zugegeben, gefolgt von Wasserstoffperoxid (35% in Wasser, 1.21 g, 1.10 mL, 12.5 mmol, 1.25 eq.). Natriumchlorit (80%, 2.26 g, 20.0 mmol, 2.00 eq.) wurde in Wasser (15.6 mL) gelöst und über einen Zeitraum von ca. 15 Min. bei 0 °C zu der stark gerührten Mischung getropft. Anschließend wurde die resultierende Emulsion 15 Min. bei 0 °C stark gerührt, das Eisbad entfernt und über den in Tabelle 6 angegebenen Zeitraum  $t_2$  bei RT gerührt. Festes Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (98%, 322 mg, 2.50 mmol, 0.25 eq.) wurde hinzugegeben, 5 Min. bei RT gerührt, mit Wasser und EtOAc (je 30 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 1 M HCl<sub>aq.</sub> (2x 20 mL), Wasser (2x 20 mL) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x 20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Feinvakuum mehrere Stunden bei RT getrocknet. Die meisten Carbonsäuren wurden als NMR-spektroskopisch reine Produkte erhalten, wobei die Konzentration der gemessenen NMR-Proben zwischen 80 und 130 mg/mL gewählt wurde, um keine der signifikanten Verunreinigungen im Grundrauschen verschwinden zu lassen. Alle weiteren Reinigungsschritte, die unternommen wurden, sowie die erhaltenen Ausbeuten, *E*:*Z*-Verhältnisse und eventuelle Abweichungen von dieser allgemeinen Vorschrift sind bei den jeweiligen Substraten angegeben.

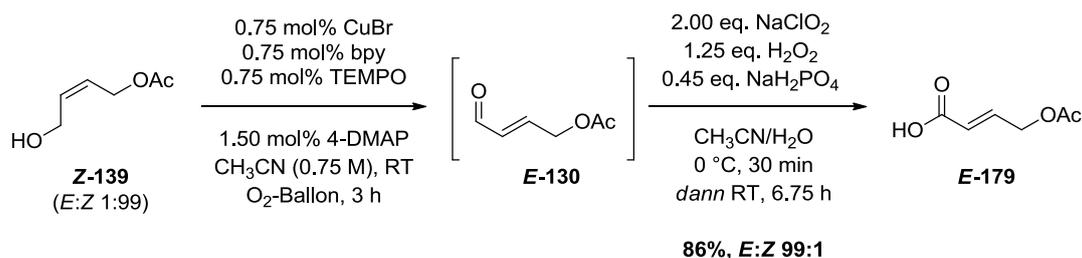
**(*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]but-2-ensäure (*E*-89, Tabelle 6, Eintrag 1):**



Der Alkohol **Z-112** (2.02 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-89** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 0.75 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit

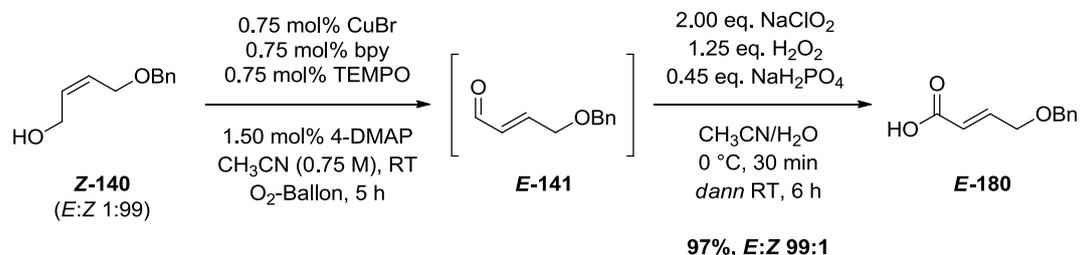
$t_1$  von 3 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 6.25 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-89** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (2.02 g, 9.35 mmol, 93%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 183.

**(E)-4-Acetoxybut-2-ensäure (E-179, Tabelle 6, Eintrag 2):**



Der Alkohol **Z-139** (1.30 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-179** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 0.75 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 3 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 6.75 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-179** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.24 g, 8.58 mmol, 86%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 184.

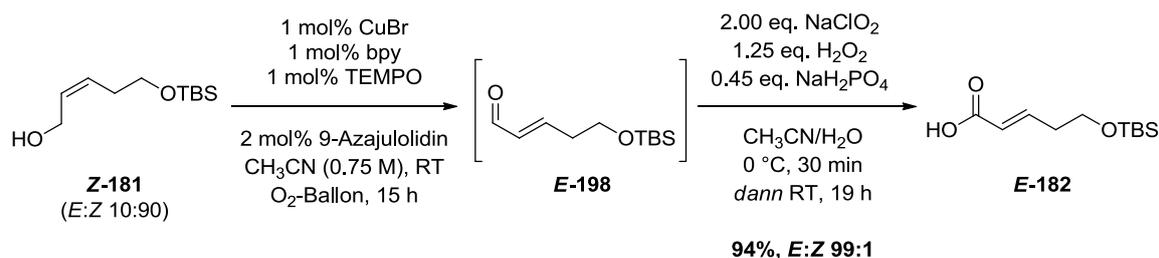
**(E)-4-(Benzyloxy)but-2-ensäure (E-180, Tabelle 6, Eintrag 3):**



Der Alkohol **Z-140** (1.78 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-180** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 0.75 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit

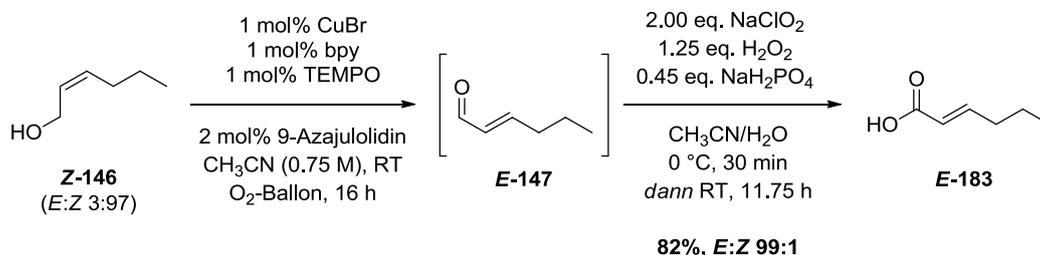
$t_1$  von 5 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 6 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-180** konnte als gelbliches Öl, das beim Stehen zu einem gelblich-weißen Feststoff kondensiert, ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.86 g, 9.66 mmol, 97%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 184.

**(E)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ensäure (**E-182**, Tabelle 6, Eintrag 4):**



Der Alkohol **Z-181** (2.16 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-182** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 9-Azajulolidin (**131**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 15 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 19 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-182** konnte als farbloses Öl, das beim Stehen zu einem weißen Feststoff kondensierte, ohne weitere Reinigung erhalten werden (2.23 g, 9.39 mmol, 94%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 186.

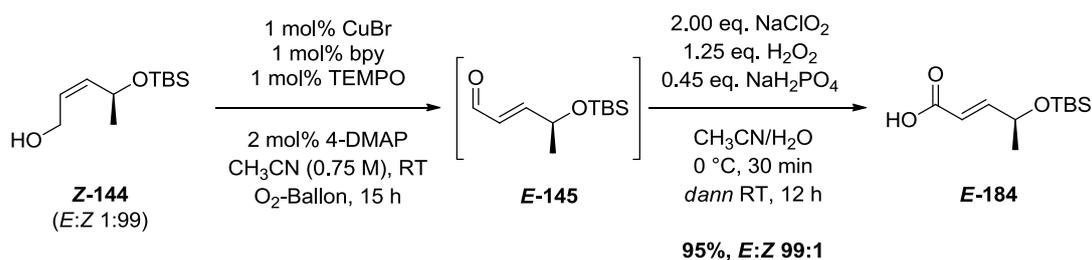
**(E)-Hex-2-ensäure (**E-183**, Tabelle 6, Eintrag 5):**



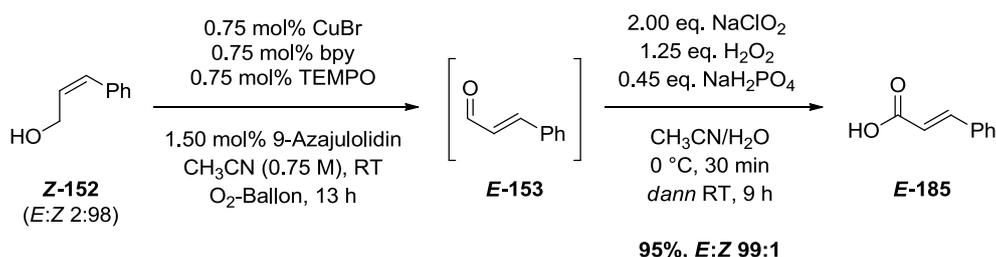
Der kommerziell-erhältliche Alkohol **Z-146** (94%, 1.00 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-183** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 9-Azajulolidin (**131**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer

Reaktionszeit  $t_1$  von 16 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 11.75 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-183** konnte als farbloses Öl, das beim Stehen zu einem gelblich-weißen Feststoff kondensierte, ohne weitere Reinigung erhalten werden (930 mg, 8.15 mmol, 82%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 187.

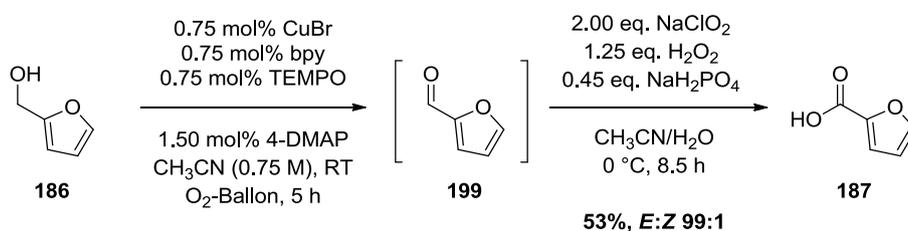
**(4*S*,2*E*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ensäure (**E-184**, Tabelle 4, Eintrag 6):**



Der Alkohol **Z-144** (2.16 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-184** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 1 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 15 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 12 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-184** konnte als farbloses Öl ohne weitere Reinigung erhalten werden (2.19 g, 9.52 mmol, 95%, *E:Z* 99:1). Eine Racemisierung des Chiralitätszentrums an C-4 konnte nicht beobachtet werden. Das Enantiomerenverhältnis wurde, wie zuvor beschrieben, anhand des korrespondierenden Methylesters bestimmt. Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 187/188.

**(E)-3-Phenylprop-2-ensäure (trans-Zimtsäure, E-185, Tabelle 6, Eintrag 7):**

Der Alkohol **Z-152** (1.34 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **E-185** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd mit *in situ*-Isomerisierung erfolgte mit 0.75 mol% Katalysatorbeladung mit 9-Azajulolidin (**131**) als Isomerisierungskatalysator. Die Oxidations-/Isomerisierungs-Sequenz war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 13 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 9 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **E-185** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.40 g, 9.46 mmol, 95%, *E:Z* 99:1). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 189.

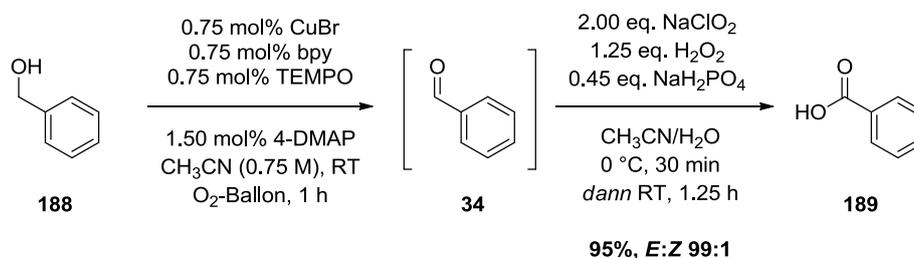
**2-Furylcarbonsäure (187, Tabelle 6, Eintrag 8):**

Der kommerziell-erhältliche Alkohol **186** wurde säulenchromatographisch von Zersetzungsprodukten befreit und bis zu dessen Verwendung im Eisschrank bei -26 °C gelagert.

Der Alkohol **186** (98%, 981 mg, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **187** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 0.75 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 5 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 8.5 h ( $t_2$ ) bei 0 °C vollständig. Eine Erwärmung zu RT wurde vermieden, da unter den gewählten Oxidationsbedingungen Überoxidation zu Maleinsäure bekannt ist.<sup>[247]</sup> Die Carbonsäure **187** konnte als hell-brauner Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (594 mg, 5.30 mmol, 53%). Das Produkt wies signifikante Verunreinigungen auf, weshalb eine Umkristallisation vor dessen

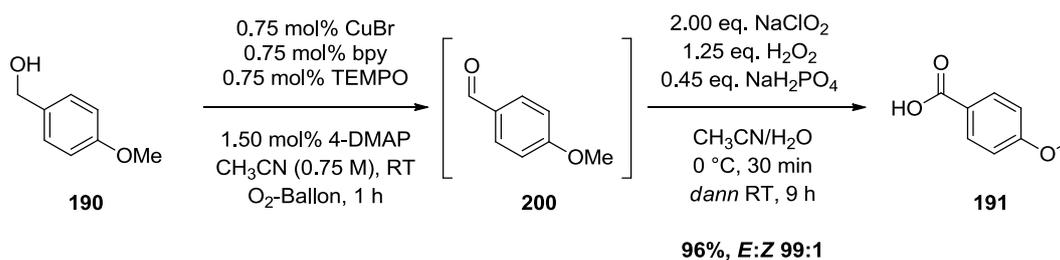
weiterer Verwendung notwendig wäre. Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 190.

### Benzoessäure (**189**, Tabelle 6, Eintrag 9):



Benzylalkohol (**188**, 99%, 1.08 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **189** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 0.75 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 1 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 1.25 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **189** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.16 g, 9.50 mmol, 95%). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 191.

### 4-Methoxybenzoessäure (**191**, Tabelle 4, Eintrag 10):



4-Methoxybenzylalkohol (**190**, 98%, 1.38 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) wurde nach der auf S. 200 angegebenen allgemeinen Vorschrift zu Carbonsäure **191** oxidiert. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit 0.75 mol% Katalysatorbeladung mit 4-DMAP (**128**) als Base und war nach einer Reaktionszeit  $t_1$  von 1 h vollständig abgeschlossen. Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure war innerhalb von 9 h ( $t_2$ ) bei RT vollständig. Die Carbonsäure **191** konnte als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden (1.46 g, 9.58 mmol, 96%). Die analytischen Daten entsprechen denen in Kapitel 5.2.6, S. 191.

5.2.8 Cyclisierung des Michael-Adduktes **91**

Entfernen des Evans-Auxiliars (Schema 67):

(2*S*,3*R*)-3,7-Dimethyl-2-((3*R*)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)oct-6-ensäuremethylester (**203**) und 2-[(3*R*,4*S*)-4-((2*R*)-6-methylhept-5-en-2-yl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl]-essigsäuremethylester (**204**)



Der Aldehyd **91** (106 mg, 200  $\mu$ mol, 1.00 eq.) wurde in einem THF:Wasser-Gemisch (3:1, 4 mL, 0.05 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt.<sup>[252]</sup> Wasserstoffperoxid (30% in Wasser, 91 mg, 81.7  $\mu$ L, 800  $\mu$ mol, 4.00 eq.) wurde hinzugegeben gefolgt von LiOH-Monohydrat (17 mg, 400  $\mu$ mol, 2.00 eq.). Die Lösung wurde 1 h bei 0 °C gerührt, bevor Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1.5 M in Wasser, 0.8 mL, 1.20 mmol, 6.00 eq.) zugegeben wurde. Nach Entfernen des Eisbades und 45-minütigem Rühren der Lösung bei RT wurde ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl<sub>aq.</sub> angesäuert, anschließend mit EtOAc (3x), die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

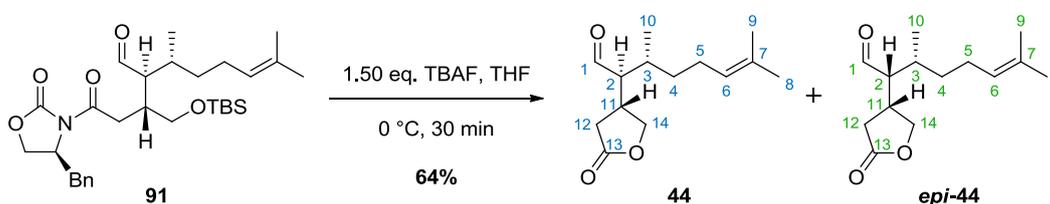
Die Rückstände beider Extrakte wurden vereinigt, in MeOH (1.5 mL) gelöst und konz. HCl (40.5  $\mu$ L) hinzugegeben. Die Lösung wurde 1.25 h bei RT gerührt, weitere konz. HCl (40.5  $\mu$ L) hinzugegeben und die Lösung wiederum 2 h bei RT gerührt. Der Großteil des MeOH wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit Wasser (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 3:1  $\rightarrow$  2:1) lieferte eine untrennbare 2:3-Mischung der beiden Lactone **203** und **204** als farbloses Öl (30 mg, 112  $\mu$ mol, 56%).

$R_f$  = 0.29 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.10-5.03 (m, 2H, **H-7**, **H-7**), 4.42 (dd, <sup>2</sup> $J_{HH}$  = 9.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 7.8 Hz, 1H, **H-15a**), 4.31 (ddd, <sup>2</sup> $J_{HH}$  = 9.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 6.3 Hz, <sup>4</sup> $J_{HH}$  = 0.7 Hz, 1H, **H-15a**), 4.31 (dd, <sup>2</sup> $J_{HH}$  = 9.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 4.7 Hz, 1H, **H-15b**), 3.93

(pseudo-t,  $^{2,3}J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, **H-15b**), 3.71 (s, 3H, **H-1**), 3.69 (s, 3H, **H-1**), 3.06-2.94 (m, 2H, **H-3**, **H-3**), 2.65-2.58 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, 1H, **H-13a**), 2.55-2.29 (m, 5H, **H-12,13**, **H-12,13b**), 2.10-1.92 (m, 4H, **H-6**, **H-6**), 1.77-1.66 (m, 2H, **H-4**, **H-4**), 1.69 (s, 6H, **H-10**, **H-10**), 1.61 (s, 6H, **H-9**, **H-9**), 1.55-1.24 (m, 4H, **H-5**, **H-5**), 1.14 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 3H, **H-11**), 0.93 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 3H, **H-11**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.0 (**C-14**), 176.2 (**C-2**), 172.9 (**C-14**), 172.0 (**C-2**), 132.2 (2C, **C-8**, **C-8**), 123.6 (**C-7**), 123.5 (**C-7**), 71.0 (**C-15**), 70.7 (**C-15**), 52.2 (**C-1**), 52.0 (**C-1**), 51.5 (**C-13**), 46.9 (**C-3**), 35.4 (**C-12**), 35.3 (**C-5**), 35.2 (**C-5**), 34.9 (**C-12**), 32.9 (**C-4**), 32.8 (**C-4**), 31.6 (**C-13**), 29.8 (**C-3**), 25.7 (2C, **C-10**, **C-10**), 25.3 (**C-6**), 25.0 (**C-6**), 17.7 (2C, **C-9**, **C-9**), 16.8 (**C-11**), 15.8 (**C-11**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 269.17474, gef. 269.17480,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 291.15668, gef. 291.15658,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_8$  ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ ) 537.34219, gef. 537.34201,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}$  ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ) 559.32414, gef. 559.32405.

Abspaltung der TBS-Schutzgruppe (TBAF):

(2*S*,3*R*)-3,7-Dimethyl-2-((3*R*)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)oct-6-enal (**44**) und (2*R*,3*R*)-3,7-Dimethyl-2-((3*R*)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)oct-6-enal (*epi*-**44**)



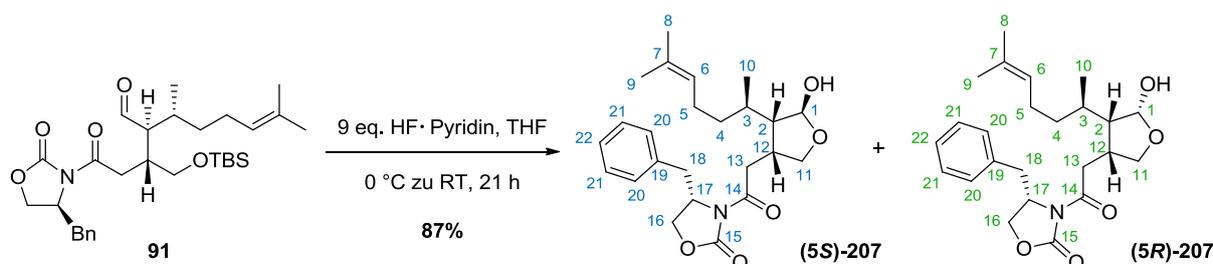
Der Aldehyd **91** (10 mg, 18.9  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in THF (0.1 mL, 0.2 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 28.4  $\mu\text{L}$ , 28.4  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq.) wurde hinzugegeben und die Lösung 30 Min. bei 0 °C gerührt. Ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. wurde zugegeben, die wässr. Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ( $n$ -Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 5:1 \rightarrow 2:1$ ) und das Produkt als ein 1:1-Gemisch beider Epimere **44** und *epi*-**44** erhalten (2.9 mg, 12.2  $\mu\text{mol}$ , 64%, *dr* 1:1).

$R_f = 0.26$  ( $n$ -Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ , Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.79 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz, 1H, **H-1**), 9.76 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 1H, **H-1**), 5.10-5.03 (m, 2H, **H-6**, **H-6**), 4.67 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 9.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz, 1H, **H-14a**), 4.43 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H, **H-14a**), 3.96 (pseudo-t,  $^{2,3}J_{\text{HH}} = 9.1$  Hz, **H-14b**), 3.85 (pseudo-t,  $^{2,3}J_{\text{HH}} = 9.1$  Hz, **H-14b**), 2.97 (m, 2H, **H-11**,

**H-11**), 2.79 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, 1H, **H-12a**), 2.59 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz, 1H, **H-12a**), 2.50 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1, 3.7, 1.7$  Hz, 1H, **H-2**), 2.45 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.9, 3.4, 0.9$  Hz, 1H, **H-2**), 2.28 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.6$  Hz, 1H, **H-12b**), 2.15 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1$  Hz, 1H, **H-12b**), 2.16-2.01 (m, 3H, **H-5a**, **H-5**), 2.00-1.92 (m, 2H, **H-3**, **H-5b**) 1.83-1.74 (m, 1H, **H-3**), 1.71 (2s, 6H, **H-8**, **H-8**), 1.64-1.55 (m, 2H, **H-4a**, **H-4a**), 1.63 (s, 3H, **H-9**), 1.62 (s, 3H, **H-9**), 1.51-1.42 (m, 2H, **H-4b**, **H-4b**), 1.17 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 3H, **H-10**), 0.97 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 3H, **H-10**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.8 (**C-1**), 202.7 (**C-1**), 176.3 (**C-13**), 176.0 (**C-13**), 132.8 (**C-7**), 132.7 (**C-7**), 123.1 (2C, **C-6**, **C-6**), 72.4 (**C-14**), 70.9 (**C-14**), 60.6 (**C-2**), 58.9 (**C-2**), 35.3 (**C-4**), 33.4 (**C-12**), 33.1 (**C-11**), 33.0 (2C, **C-4**, **C-12**), 32.6 (**C-11**), 32.5 (**C-3**), 32.4 (**C-3**), 25.7 (2C, **C-5**, **C-5**), 25.7 (2C, **C-8**, **C-8**), 18.0 (**C-10**), 17.8 (**C-9**), 17.7 (**C-9**), 15.9 (**C-10**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$  ( $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ ) 221.15361, gef. 221.15372,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 239.16417, gef. 239.16430,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 261.14612, gef. 261.14619.

*Abspaltung der TBS-Schutzgruppe (HF-Pyridin-Komplex):*

**(4S)-4-Benzyl-3-{2-[(3R,4S,5S)-5-hydroxy-4-((2R)-6-methylhept-5-en-2-yl)tetrahydrofuran-3-yl]acetyl}oxazolidin-2-on** ((**5S**)-**207**) und **(4S)-4-Benzyl-3-{2-[(3R,4S,5R)-5-hydroxy-4-((2R)-6-methylhept-5-en-2-yl)tetrahydrofuran-3-yl]acetyl}oxazolidin-2-on** ((**5R**)-**207**):



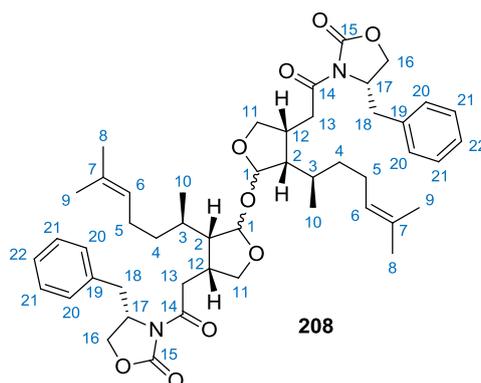
Es wurden jeweils drei gleichartige Ansätze parallel durchgeführt, die zur Aufarbeitung am Ende vereinigt worden sind. In der folgenden Beschreibung wird bis zur Aufarbeitung nur ein einzelner dieser Ansätze beschrieben.

Der Aldehyd **91** (200 mg, 0.37 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem THF (1.2 mL, 0.3 M) in einem Plastik-Eppendorf-Gefäß gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex (70% HF, 74 mg, 67  $\mu\text{L}$ , 2.59 mmol, 7.00 eq.) zugegeben und die Lösung 15 Min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 19 h bei RT gerührt. Nach dieser Zeit wurde wiederum Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex (70% HF, 21 mg,

19  $\mu\text{L}$ , 0.74 mmol, 2.00 eq.) zugegeben und die Lösung weitere 2 h bei RT gerührt. Die Lösungen aller drei Ansätze wurden in ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (20 mL) gegeben, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ( $n$ -Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 1:3  $\rightarrow$  1:4) und ein 1:1-Diastereomerengemisch des Produkts **207** als farbloses, hoch-viskoses Öl erhalten (417 mg, 0.96 mmol, 87%, *dr* 1:1).

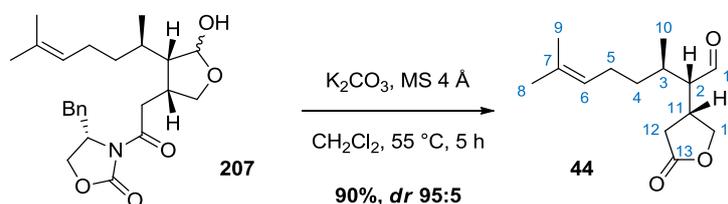
$R_f$  = 0.40 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 20:1, Anisaldehyd);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.23 (m, 4H, **H-20**, **H-20**), 7.21-7.17 (m, 2H, **H-22**, **H-22**), 7.14-7.11 (m, 4H, **H-21**, **H-21**), 5.30 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 3.9, 2.8 Hz, 1H, **H-1**), 5.16 (pseudo-t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 4.1 Hz, 1H, **H-1**), 5.09-5.02 (m, 2H, **H-6**, **H-6**), 4.60-4.55 (m, 2H, **H-17**, **H-17**), 4.25-4.13 (m, 6H, **H-16,11a**, **H-16,11a**), 3.88-3.87 (m, 1H, **H-11b**), 3.71-3.70 (m, 1H, **H-11b**), 3.41 (dd,  $^2J_{\text{HH}}$  = 18.7 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 12.1 Hz, 1H, **H-13a**), 3.31-3.28 (m, 2H, **H-18a**, **H-18a**), 3.17-3.14 (m, 1H, **H-13b**), 3.03-2.97 (m, 1H, **H-13a**), 2.94-2.87 (m, 2H, **H-12,13b**), 2.82-2.77 (m, 3H, **H-12,18b**, **H-18b**), 2.16-2.08 (m, 2H, **H-5a**, **H-5a**), 2.04-1.96 (m, 3H, **H-5b**, **H-2,5b**), 1.90-1.80 (m, 2H, **H-2,3**), 1.70-1.69 (2s, 6H, **H-8**, **H-8**), 1.64-1.59 (m, 1H, **H-3**), 1.63-1.62 (2s, 6H, **H-9**, **H-9**), 1.56-1.45 (m, 2H, **H-4a**, **H-4a**), 1.22-1.12 (m, 2H, **H-4b**, **H-4b**), 1.05 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 5.9 Hz, 3H, **H-10**), 1.02 (d, 3H, **H-10**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.4 (**C-14**), 172.4 (**C-14**), 153.3 (**C-15**), 153.2 (**C-15**), 135.3 (**C-7**), 135.2 (**C-7**), 131.9 (**C-19**), 131.7 (**C-19**), 129.4 (**C-20**), 129.3 (**C-20**), 127.4 (**C-21**), 127.3 (**C-21**), 124.4 (**C-6**), 124.2 (**C-6**), 101.4 (**C-1**), 98.6 (**C-1**), 74.0 (**C-11**), 71.8 (**C-11**), 66.3 (**C-16**), 66.2 (**C-16**), 55.2 (**C-17**, **C-17**), 52.9 (**C-2**), 38.0 (**C-18**, **C-18**), 37.1 (**C-12**), 36.7 (**C-13**), 35.8 (**C-4**), 35.3 (**C-4**), 33.6 (**C-12**), 33.4 (**C-13**), 30.2 (**C-3**), 28.6 (**C-3**), 25.7 (**C-9**, **C-9**), 24.9 (**C-5**), 24.8 (**C-5**), 17.8 (**C-8**, **C-8**), 17.7 (**C-10**), 17.5 (**C-10**); **HPLC-ESI-HRMS** *m/z* ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 416.24315, *gef.* 416.24254, *m/z* ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_2$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 433.26970, *gef.* 433.26923, *m/z* ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{NNa}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 438.22509, *gef.* 438.22436.

Bei der Durchführung der TBS-Entschützung im größeren Maßstab konnte die Bildung eines Dimers **208** beobachtet werden, dessen analytische Daten im Folgenden zusammengefasst werden.



$R_f = 0.34$  (Petrolether:Et<sub>2</sub>O = 1:10, Anisaldehyd);  $[\alpha]_D^{20} +131.4^\circ$  ( $c$  1.69, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27-7.23 (m, 4H, **H-20**), 7.21-7.19 (m, 2H, **H-22**), 7.14-7.11 (m, 4H, **H-21**), 5.13 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 4.2$  Hz, 2H, **H-1**), 5.08-5.02 (m, 2H, **H-6**), 4.61-4.55 (m, 2H, **H-17**), 4.16-4.08 (m, 4H, **H-16**), 3.91 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 4.2$  Hz, 2H, **H-11a**), 3.59 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{HH}} = 8.7$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 2H, **H-11b**), 3.22 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{HH}} = 13.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 2.9$  Hz, 2H, **H-18a**), 2.94-2.91 (m, 2H, **H-13a**), 2.85-2.74 (m, 4H, **H-12,13b**), 2.70 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{HH}} = 13.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 9.7$  Hz, 2H, **H-18b**), 2.05-1.97 (m, 2H, **H-5a**), 1.96-1.88 (m, 4H, **H-2,5b**), 1.61 (s, 6H, **H-8**), 1.54 (s, 6H, **H-9**), 1.56-1.48 (m, 2H, **H-3**), 1.41-1.35 (m, 2H, **H-4a**), 1.13-1.05 (m, 2H, **H-4b**), 0.91 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz, 6H, **H-10**); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.6 (**C-14**), 153.2 (**C-15**), 135.2 (**C-7**), 131.8 (**C-19**), 129.4 (**C-20**), 129.0 (**C-21**), 127.4 (**C-22**), 124.3 (**C-6**), 102.9 (**C-1**), 71.7 (**C-11**), 66.3 (**C-16**), 55.2 (**C-17**), 53.7 (**C-2**), 37.9 (**C-18**), 36.9 (**C-12**), 35.9 (**C-4**), 33.5 (**C-13**), 30.5 (**C-3**), 25.7 (**C-9**), 25.0 (**C-5**), 17.7 (**C-8**), 17.3 (**C-10**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für C<sub>48</sub>H<sub>63</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub> ([ $(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>) 795.45789, gef. 795.45794,  $m/z$  ber. für C<sub>48</sub>H<sub>65</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub> ([ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>) 813.46846, gef. 813.46850,  $m/z$  ber. für C<sub>48</sub>H<sub>68</sub>O<sub>9</sub>N<sub>3</sub> ([ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>) 830.49501, gef. 830.49524,  $m/z$  ber. für C<sub>48</sub>H<sub>64</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub>Na ([ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>) 835.45040, gef. 835.44970; **IR** (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  3060, 3027, 2965, 2919, 2875, 1785, 1697, 1604, 1480, 1451, 1385, 1352, 1260, 1211, 1151, 1105, 1078, 999, 920, 864, 761, 736, 702, 594, 567, 503 cm<sup>-1</sup>.

## Recyclisierung des Halbacetals

**(2*S*,3*R*)-3,7-Dimethyl-2-((3*R*)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)oct-6-enal (44):**

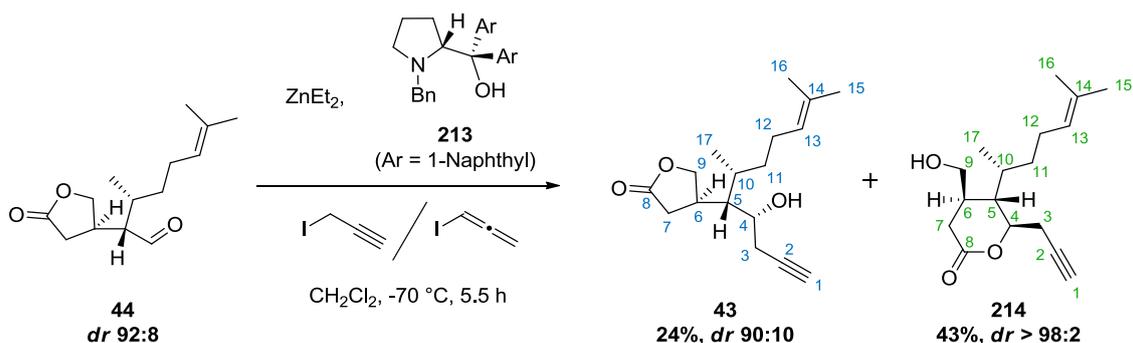
Halbacetal **207** (88%, 300 mg, 0.64 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.2 mL, 0.2 M) gelöst. Aktivierte pulverisierte Molekularsieve 4 Å (64 mg, 100 mg/mmol **207**) wurden hinzugegeben, gefolgt von pulverisiertem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (99%, 44 mg, 0.32 mmol, 0.50 eq.). Die Mischung wurde 4 h auf 55 °C erhitzt. Anschließend wurde weiteres  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (99%, 22 mg, 0.16 mmol, 0.25 eq.) hinzugegeben und die Lösung 1 h auf 55 °C erhitzt. Die Mischung wurde über ein Celite<sup>®</sup>-Bett (h = 2 cm) filtriert (Eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1) und das Produkt **44** als farbloses Öl erhalten (136 mg, 0.57 mmol, 90%, *dr* 95:5).

$R_f = 0.51$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:3, Anisaldehyd);  $[\alpha]_D^{20} -71.1^\circ$  (*c* 1.06,  $\text{CHCl}_3$ ); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.78 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, **H-1**), 5.09-5.05 (m, 1H, **H-6**), 4.42 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H, **H-14a**), 3.94 (pseudo-t, <sup>2,3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, **H-14b**), 3.01-2.92 (m, 1H, **H-11**), 2.77 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, **H-12a**), 2.49 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 10.1, 3.7, 1.7 Hz, 1H, **H-2**), 2.14 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, 1H, **H-12b**), 2.16-2.02 (m, 2H, **H-5**), 1.83-1.75 (m, 1H, **H-3**), 1.70 (s, 3H, **H-8**), 1.64-1.55 (m, 1H, **H-4a**), 1.62 (s, 3H, **H-9**), 1.50-1.42 (m, 1H, **H-4b**), 0.97 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, **H-10**); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.8 (**C-1**), 176.2 (**C-13**), 132.7 (**C-7**), 123.1 (**C-6**), 70.9 (**C-14**), 58.8 (**C-2**), 35.3 (**C-4**), 33.4 (**C-12**), 33.1 (**C-11**), 32.5 (**C-3**), 25.7 (**C-5**), 25.7 (**C-8**), 17.7 (**C-9**), 15.9 (**C-10**); HPLC-ESI-HRMS *m/z* ber. für C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> ([*(M-H<sub>2</sub>O*)+H]<sup>+</sup>) 221.15361, gef. 221.15372, *m/z* ber. für C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> ([*M+H*]<sup>+</sup>) 239.16417, gef. 239.16430, *m/z* ber. für C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na ([*M+Na*]<sup>+</sup>) 261.14612, gef. 261.14619; IR (KBr-Platten):  $\tilde{\nu}$  2916, 2729, 1781, 1719, 1452, 1383, 1282, 1173, 1019, 848, 684 cm<sup>-1</sup>.

5.2.9 Propargylierung des Aldehyds **44**

## Basische Propargylierungsbedingungen

**(R)**-4-((**4R,5S,6R**)-4-Hydroxy-6,10-dimethylundec-9-en-1-in-5-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (**43**) und (**4R,5S,6R**)-4-(Hydroxymethyl)-5-((**2R**)-6-methylhept-5-en-2-yl)-6-(prop-2-in-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**214**) nach *Trost et al.* (Schema 76):



Aktivierete pulverisierte Molekularsieve  $4\text{ \AA}$  (25 mg, 100 mg/mmol **44**) wurden mit (*R*)-*N*-Benzyl- $\alpha,\alpha$ -di-(1-naphthyl)prolinol (**213**, 14 mg, 31.6  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq.) unter Argon vermischt und mit trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.25 mL, 0.2 M) versetzt.<sup>[266]</sup> Diethylzink (1.1 M in Toluol, 0.50 mL, 550  $\mu\text{mol}$ , 2.20 eq.) wurde bei RT unter Rühren hinzugegeben und die Lösung 15 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und eine Propargyl-iodid/Allenyl-iodid-Mischung (3:7, 86% in Toluol, 107 mg, 550  $\mu\text{mol}$ , 2.20 eq.) unter Lichtausschluss zugetropft. Der Aldehyd **44** (98%, 60.0 mg, 247  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL, 0.6 M) gelöst und bei  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  zu der gerührten Allenylzinkkomplex-Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5.5 h bei  $-70$  bis  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (2 mL) wurde hinzugegeben, das Kühlbad entfernt und die Lösung auf RT erwärmt. Die Mischung wurde mit Wasser (5 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 1:1  $\rightarrow$  1:2  $\rightarrow$  1:3) und die Produkte **43** (87% rein, 19 mg, 59.8  $\mu\text{mol}$ , 24%, dr 90:10) und **214** (93% rein, 32 mg, 107  $\mu\text{mol}$ , 43%, dr > 98:2) als farblose Öle erhalten.

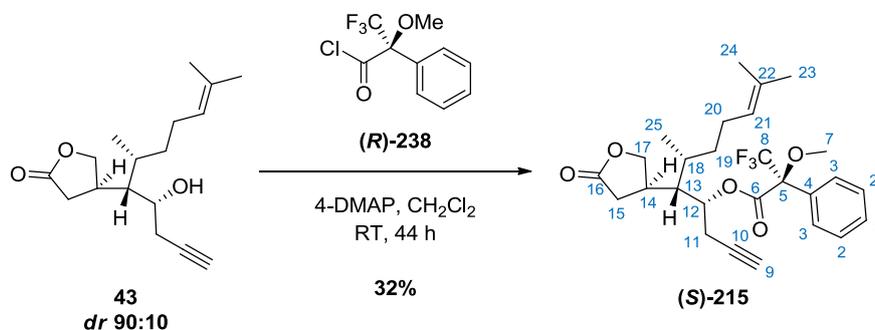
**43**:  $R_f$  = 0.27 (Toluol: $\text{EtOAc}$  = 5:1, Anisaldehyd), 0.46 (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 1:3, Anisaldehyd);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.2^\circ$  (*c* 0.87,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.07-5.02 (m, 1H, **H-13**), 4.40 (pseudo-t,  $^2,3J_{\text{HH}} = 8.3\text{ Hz}$ , 1H, **H-9a**), 4.05 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.2\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6\text{ Hz}$ , 1H, **H-9b**),

3.95-3.90 (m, 1H, **H-4**), 2.95-2.82 (m, 1H, **H-6**), 2.65 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz, 1H, **H-7a**), 2.47-2.39 (m, 3H, **H-3,7b**), 2.14 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 3.6$  Hz, 1H, **-OH**), 2.11 (t,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H, **H-1**), 2.08-1.88 (m, 2H, **H-12**), 1.69 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 3H, **H-16**), 1.62-1.59 (m, 1H, **H-5**), 1.60 (s, 3H, **H-15**), 1.51-1.45 (m, 1H, **H-10**), 1.32-1.18 (m, 2H, **H-11**), 0.97 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 3H, **H-17**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.6 (**C-8**), 132.1 (**C-14**), 123.8 (**C-13**), 80.5 (**C-2**), 73.1 (**C-9**), 71.6 (**C-1**), 68.1 (**C-4**), 48.4 (**C-5**), 34.5 (**C-11**), 34.2 (**C-6**), 33.9 (**C-7**), 32.8 (**C-10**), 27.9 (**C-3**), 25.9 (**C-12**), 25.7 (**C-15**), 17.7 (**C-16**), 16.3 (**C-17**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2$  ( $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ ) 261.18491, gef. 261.18501,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 279.19547, gef. 279.19553,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 296.22202, gef. 296.22212,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 301.17742, gef. 301.17735.

**214:**  $R_f = 0.10$  (Toluol:EtOAc = 5:1, Anisaldehyd), 0.18 (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:3, Anisaldehyd);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +56.7^\circ$  (*c* 1.52,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.08-5.03 (m, 1H, **H-13**), 4.30 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 9.5, 4.8$  Hz, 1H, **H-4**), 3.58 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2$  Hz, 1H, **H-9a**), 3.42-3.39 (m, 1H, **H-9b**), 2.73-2.65 (m, 2H, **H-3a,7a**), 2.58-2.53 (m, 2H, **H-3b,OH**), 2.47 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 1H, **H-7b**), 2.17-2.13 (m, 1H, **H-6**), 2.11-2.08 (m, 2H, **H-1,12a**), 1.92 (m, 1H, **H-12b**), 1.72-1.65 (m, 2H, **H-5,10**), 1.69 (s, 3H, **H-16**), 1.60 (s, 3H, **H-15**), 1.41-1.35 (m, 1H, **H-11a**), 1.24-1.17 (m, 1H, **H-11b**), 1.00 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 3H, **H-17**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.2 (**C-8**), 132.3 (**C-14**), 123.8 (**C-13**), 78.7 (**C-2**), 76.6 (**C-4**), 71.5 (**C-1**), 65.9 (**C-9**), 42.8 (**C-5**), 34.2 (**C-6**), 33.1 (**C-10**), 31.7 (**C-7**), 31.4 (**C-11**), 25.8 (**C-12**), 25.7 (**C-15**), 23.9 (**C-3**), 17.7 (**C-16**), 17.3 (**C-17**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2$  ( $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ ) 261.18491, gef. 261.18514,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 279.19547, gef. 279.19566,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 296.22202, gef. 296.22229,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 301.17742, gef. 301.17748; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  3435, 3294, 2961, 2920, 2878, 1737, 1439, 1378, 1349, 1254, 1175, 1059, 1033, 1015, 984, 830, 728, 639  $\text{cm}^{-1}$ .

Mosher Ester Analyse nach Kakisawa et al. (Schema 76):

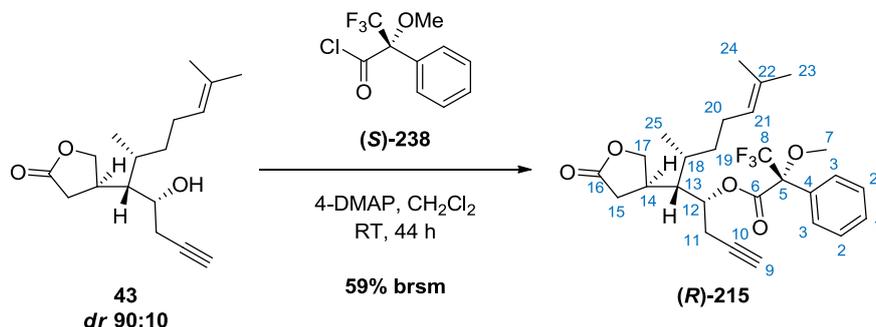
**(S)-(4R,5S,6R)-6,10-Dimethyl-5-((3R)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)undec-9-en-1-in-4-yl  
3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat ((S)-215)**



(R)-(-)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid ((R)-238, 98%, 18.1 mg, 13.4  $\mu\text{L}$ , 71.8  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) gelöst.<sup>[60,267,268]</sup> Der Alkohol **43** (8 mg, 28.7  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde ebenfalls in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) gelöst und zu der Säurechlorid-Lösung gegeben. 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 19 mg, 159  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) wurde zugegeben und die Lösung 20 h bei RT gerührt. Weiteres (R)-(-)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid ((R)-238, 98%, 14.5 mg, 10.8  $\mu\text{L}$ , 57.4  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq.) wurde zugegeben und die Lösung weitere 24 h bei RT gerührt. Wasser (3 mL) wurde hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 2:1  $\rightarrow$  1:1) lieferte den Mosher-Ester (S)-215 als farbloses Öl (5 mg, 10.1  $\mu\text{mol}$ , 32%).

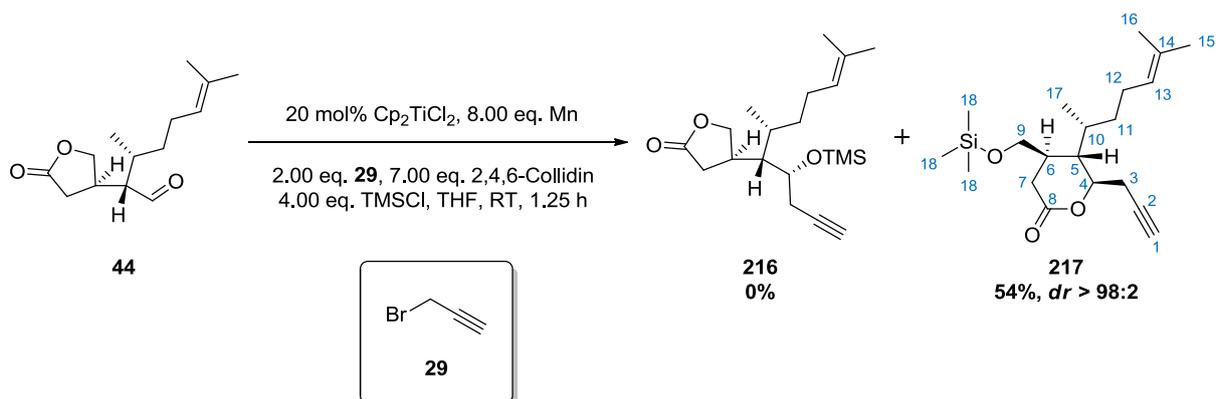
$R_f = 0.66$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:3, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.55-7.49 (m, 2H, **H-3**), 7.46-7.39 (m, 3H, **H-1,2**), 5.21 (ddd, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 8.0, 5.7, 2.4$  Hz, 1H, **H-12**), 5.05-5.00 (m, 1H, **H-21**), 4.23 (m, 1H, **H-17a**), 3.74 (pseudo-t, <sup>2,3</sup> $J_{\text{HH}} = 9.4$  Hz, 1H, **H-17b**), 3.60-3.59 (m, 3H, **H-7**), 2.68-2.61 (m, 1H, **H-11a**), 2.51-2.26 (m, 4H, **H-11b,14,15**), 2.11 (t, <sup>4</sup> $J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1H, **H-9**), 2.05-1.92 (m, 3H, **H-13,20**), 1.69 (d, <sup>4</sup> $J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 3H, **H-24**), 1.60 (s, 3H, **H-23**), 1.38-1.25 (m, 3H, **H-18,19**), 0.66 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 3H, **H-25**).

Nach der oben beschriebenen Vorschrift wurde ebenfalls der diastereomere Mosher-Ester (**R**)-**215** erhalten.



$R_f = 0.73$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:3, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55-7.49 (m, 2H, **H-3**), 7.46-7.40 (m, 3H, **H-1,2**), 5.21 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.0, 5.8, 1.6 Hz, 1H, **H-12**), 5.05-5.01 (m, 1H, **H-21**), 4.27 (pseudo-t, <sup>2,3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H, **H-17a**), 3.79 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, **H-17b**), 3.46-3.45 (m, 3H, **H-7**), 2.63 (ddd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 16.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H, **H-11a**), 2.51-2.26 (m, 4H, **H-11b,14,15**), 2.07 (t, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H, **H-9**), 2.04-1.92 (m, 3H, **H-13,20**), 1.69 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 3H, **H-24**), 1.60 (s, 3H, **H-23**), 1.39-1.26 (m, 3H, **H-18,19**), 0.71 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, **H-25**).

(**4R,5S,6R**)-5-((**2R**)-6-Methylhept-5-en-2-yl)-6-(prop-2-in-1-yl)-4-[[trimethylsilyl]oxy]-methyl}tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**217**) nach Cuerva *et al.* (Schema 78):

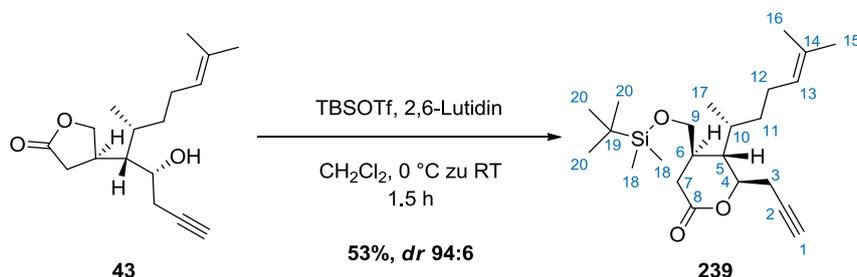


Bis-(cyclopentadienyl)titan(IV)-chlorid (97%, 10.8 mg, 0.04 mmol, 0.20 eq.) wurde mit Mangan-Pulver (95.1 mg, 1.68 mmol, 8.00 eq.) unter Argon gemischt, trockenes THF (4.2 mL) hinzugegeben und die resultierende braune Suspension 15 Min. bei RT gerührt.<sup>[269]</sup> Die Suspension verfärbt sich hierbei zu grün-braun. 2,4,6-Trimethylpyridin (Collidin, 98%, 182 mg, 0.20 mL, 1.47 mmol, 7.00 eq.) und Aldehyd **44** (50 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq.) wurden unter Argon in

trockenem THF (0.25 mL) gemischt und bei RT zu der Titan(III)-Lösung gegeben. Anschließend wurde Chlortrimethylsilan (98%, 93.0 mg, 109  $\mu$ L, 0.84 mmol, 4.00 eq.) zugegeben und die Lösung bei RT gerührt. Propargylbromid (**29**, 80% in Toluol, 62.4 mg, 46.7  $\mu$ L, 0.42 mmol, 2.00 eq.) wurde in trockenem THF (0.25 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 1 h mittels einer Spritzenpumpe zugetropft. Nach weiterem 15-minütigen Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung über ein Celite<sup>®</sup>-Bett (h = 3 cm) filtriert (Eluent: Et<sub>2</sub>O), die organische Phase mit ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (1x) und ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (1x) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  3:1) lieferte das  $\delta$ -Lacton **217** als einzelnes Diastereomer als gelbliches Öl (40 mg, 114  $\mu$ mol, 54%). Zum Vergleich der NMR-Spektren der hier dargestellten Verbindung mit dem Produkt **214** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des neu-aufgebauten Chiralitätszentrums wurde zunächst der TMS-Ether der Verbindung **217** gespalten und anschließend eine TBS-Schützung durchgeführt. Das <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der dabei erhaltenen Verbindung stimmt exakt mit dem im Folgenden beschriebenen Produkt **239** überein. Für experimentelle Details siehe S. 219.

$R_f$  = 0.70 (Toluol:EtOAc = 5:1, Anisaldehyd);  $[\alpha]_D^{22}$  +23.6° (*c* 0.54, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.08-5.03 (m, 1H, **H-13**), 4.31-4.26 (m, 1H, **H-4**), 3.47 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H, **H-9a**), 3.32 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H, **H-9b**), 2.69 (ddd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, **H-3a**), 2.62 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 4.1 Hz, 1H, **H-7a**), 2.54 (ddd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H, **H-3b**), 2.41 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, **H-7b**), 2.13-2.04 (m, 3H, **H-1,6,12a**), 1.97-1.88 (m, 1H, **H-12b**), 1.71-1.62 (m, 2H, **H-5,10**), 1.69 (s, 3H, **H-16**), 1.60 (s, 3H, **H-15**), 1.41-1.33 (m, 1H, **H-11a**), 1.24-1.15 (m, 1H, **H-11b**), 0.99 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, **H-17**), 0.10 (s, 9H, **H-18**); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.5 (**C-8**), 132.2 (**C-14**), 123.9 (**C-13**), 78.8 (**C-2**), 76.4 (**C-4**), 71.4 (**C-1**), 65.6 (**C-9**), 42.5 (**C-5**), 34.5 (**C-6**), 33.3 (**C-10**), 31.7 (**C-7**), 31.6 (**C-11**), 25.8 (**C-12**), 25.7 (**C-15**), 24.1 (**C-3**), 17.7 (**C-16**), 17.2 (**C-17**), -0.7 (**C-18**); HPLC-ESI-HRMS *m/z* ber. für C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 351.23500, *gef.* 351.23521, *m/z* ber. für C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>NSi ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) 368.26155, *gef.* 368.26190, *m/z* ber. für C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>) 373.21694, *gef.* 373.21717; ATR-IR (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2957, 2922, 2856, 1752, 1443, 1381, 1348, 1250, 1177, 1098, 1066, 1031, 984, 965, 875, 841, 750, 638 cm<sup>-1</sup>.

**(4*R*,5*S*,6*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-5-((2*R*)-6-methylhept-5-en-2-yl)-6-(prop-2-in-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (239) zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Verbindung 217:**

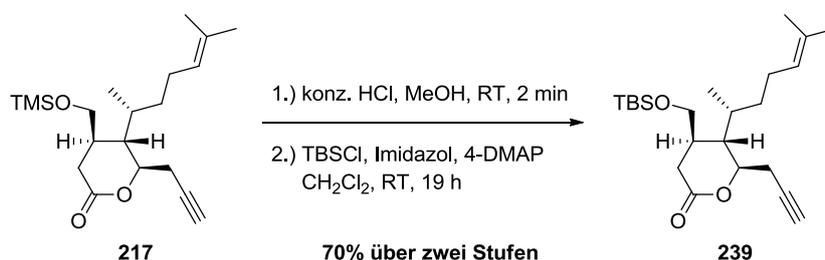


Der Alkohol **43** (28 mg, 101  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL, 0.05 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Dimethylpyridin (Lutidin, 99%, 131 mg, 142  $\mu\text{L}$ , 1.21 mmol, 12.0 eq.) wurde hinzugegeben gefolgt von *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (99%, 134 mg, 117  $\mu\text{L}$ , 503  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.). Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 50 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die organische Phase mit 1 M  $\text{CuSO}_4$ -Lsg. (2x) und ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 5:1) und das Produkt **239** als farbloses Öl erhalten (21 mg, 53.5  $\mu\text{mol}$ , 53%).

$R_f$  = 0.30 (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 5:1, Anisaldehyd);  $[\alpha]_D^{22} +29.1^\circ$  (*c* 1.29,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.09-5.05 (m, 1H, **H-13**), 4.31-4.27 (m, 1H, **H-4**), 3.51 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Hz, 1H, **H-9a**), 3.41 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 10.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 1H, **H-9b**), 2.70 (ddd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H, **H-3a**), 2.62 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.6$  Hz, 1H, **H-7a**), 2.54 (ddd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1H, **H-3b**), 2.43 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 1H, **H-7b**), 2.15-2.03 (m, 2H, **H-6,12a**), 2.05 (t,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1H, **H-1**), 1.99-1.89 (m, 1H, **H-12b**), 1.79 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8, 5.7, 2.7$  Hz, 1H, **H-5**), 1.70 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 0.8$  Hz, 3H, **H-16**), 1.70-1.64 (m, 1H, **H-10**), 1.61 (s, 3H, **H-15**), 1.42-1.34 (m, 1H, **H-11a**), 1.26-1.17 (m, 1H, **H-11b**), 0.99 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 3H, **H-17**), 0.90 (s, 9H, **H-20**), 0.06 (s, 3H, **H-18**), 0.06 (s, 3H, **H-18'**);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.5 (**C-8**), 132.2 (**C-14**), 123.9 (**C-13**), 78.9 (**C-2**), 76.4 (**C-4**), 71.4 (**C-1**), 66.2 (**C-9**), 42.1 (**C-5**), 34.8 (**C-6**), 33.3 (**C-10**), 32.0 (**C-7**), 31.9 (**C-11**), 25.9 (**C-12**), 25.8 (**C-20**), 25.7 (**C-15**), 24.3 (**C-3**), 18.2 (**C-19**), 17.7 (**C-16**), 17.2 (**C-17**), -5.6 (**C-18**), -5.6 (**C-18'**); **HPLC-ESI-HRMS**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 393.28195, gef. 393.28138,  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{NSi}$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 410.30850, gef. 410.30789,  $m/z$

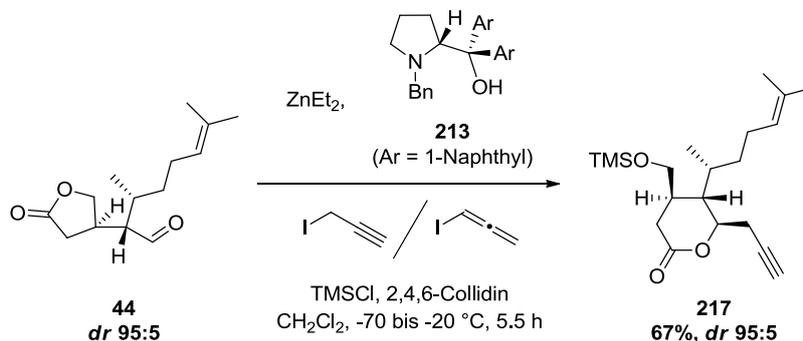
ber. für  $C_{23}H_{40}O_3NaSi$  ( $[M+Na]^+$ ) 415.26389, gef. 415.26275; **ATR-IR** (Reinsubstanz):  $\tilde{\nu}$  2954, 2927, 2855, 1751, 1473, 1462, 1382, 1347, 1251, 1177, 1098, 1064, 1028, 1006, 833, 813, 776, 666, 637  $cm^{-1}$ .

Zum Vergleich der NMR-Spektren der hier dargestellten Verbindung mit dem Produkt **217** wurde zunächst der TMS-Ether der Verbindung **217** gespalten und anschließend eine TBS-Schützung durchgeführt. Das  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Spektrum der dabei erhaltenen Verbindung stimmt exakt mit dem hier zuvor beschriebenen überein. Im Folgenden wird diese Vorgehensweise im Detail beschrieben.



Der TMS-Ether **217** (52 mg, 141  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in MeOH (2 mL, 0.07 M) gelöst und zwei Tropfen konz.  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  wurden hinzugegeben. Die Lösung wurde 2 Min. bei RT gerührt, ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (1.5 mL) zugegeben, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (34 mg) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.26 mL, 0.5 M) gelöst und Imidazol (98%, 13 mg, 183  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq.) hinzugegeben, gefolgt von 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **128**, 99%, 3.20 mg, 25.9  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.). *tert*-Butylchlorodimethylsilan (98%, 24 mg, 159  $\mu\text{mol}$ , 1.30 eq.) wurde hinzugegeben und die Lösung anschließend 19 h bei RT gerührt. Wasser (10 mL) wurde hinzugegeben, die Mischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 5:1) lieferte das Produkt **239** als farbloses Öl (39 mg, 98.3  $\mu\text{mol}$ , 70% über zwei Stufen). Die analytischen Daten stimmen exakt mit den zuvor erhaltenen überein (siehe S. 218).

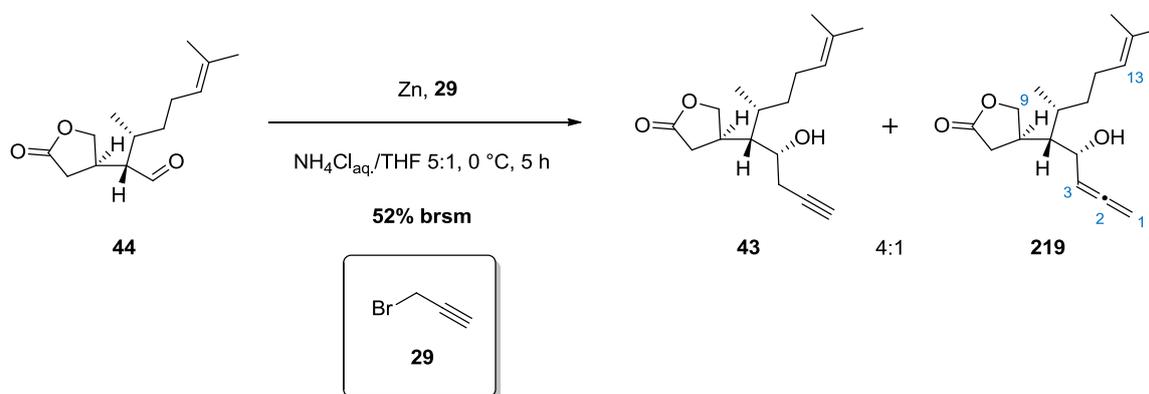
**(4*R*,5*S*,6*R*)-5-((2*R*)-6-Methylhept-5-en-2-yl)-6-(prop-2-in-1-yl)-4-[[trimethylsilyloxy]methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**217**) nach Trost *et al.* (Tabelle 11, Eintrag 4):**



Aktiviert pulverisierte Molekularsieve 4 Å (25 mg, 100 mg/mmol **44**) wurden mit (*R*)-*N*-Benzyl- $\alpha,\alpha$ -di-(1-naphthyl)prolinol (**213**, 18.6 mg, 41.9  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) unter Argon gemischt und mit trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.05 mL, 0.2 M) versetzt.<sup>[266]</sup> Diethylzink (1.1 M in Toluol, 0.42 mL, 462  $\mu\text{mol}$ , 2.20 eq.) wurde bei RT unter Rühren hinzugegotropft und die Lösung 15 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -70 °C gekühlt und eine Propargyl-iodid/Allenyl-iodid-Mischung (3:7, 80% in Toluol, 95 mg, 462  $\mu\text{mol}$ , 2.20 eq.) unter Lichtausschluss zugetropft. Der Aldehyd **44** (98%, 50.0 mg, 210  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL, 0.5 M) gelöst und bei -70 °C zu der gerührten Allenylzinkkomplex-Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf -20 °C erwärmt, Chlortrimethylsilan (98%, 107  $\mu\text{L}$ , 0.83 mmol, 4.00 eq.) zugegeben, gefolgt von 2,4,6-Trimethylpyridin (Collidin, 98%, 103 mg, 112  $\mu\text{L}$ , 0.83 mmol, 4.00 eq.) und die Lösung 5 h bei -20 °C gerührt. Wasser (5 mL) wurde hinzugegeben, das Kühlbad entfernt und die Lösung auf RT erwärmt. Die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1  $\rightarrow$  2:1) und das Produkt **217** (95% rein, 52 mg, 141  $\mu\text{mol}$ , 67%, *dr* 95:5) als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen exakt überein (siehe S. 216).

## Saure Propargylierungsbedingungen

**(R)-4-((4R,5S,6R)-4-Hydroxy-6,10-dimethylundec-9-en-1-in-5-yl)dihydrofuran-2(3H)-on (43)**  
**und (R)-4-((4S,5S,6R)-4-Hydroxy-6,10-dimethylundeca-1,2,9-trien-5-yl)dihydro-furan-2(3H)-on (219) (Schema 80):**

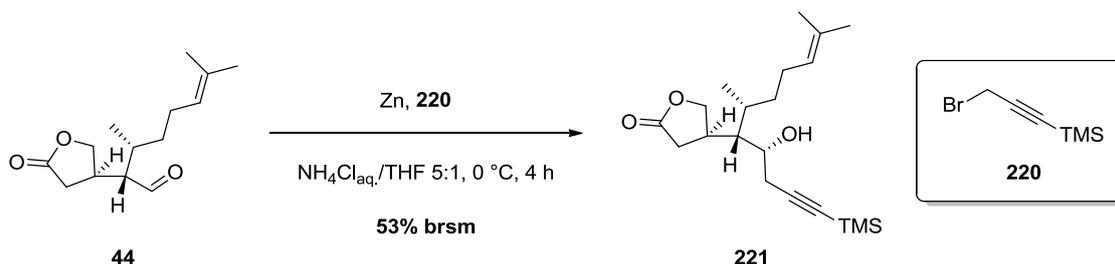


Der Aldehyd **44** (50 mg, 210  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in einer Mischung von ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und THF (5:1, 0.25 mL, 0.8 M) gelöst und Propargylbromid (**29**, 80% in Toluol, 62 mg, 46.7  $\mu\text{L}$ , 420  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq.) hinzugegeben.<sup>[257,259,260]</sup> Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und unter starkem Rühren aktiviertes Zinkpulver (42 mg, 630  $\mu\text{mol}$ , 3.00 eq.) zugegeben. Die Mischung wurde 4.5 h bei 0 °C heftig gerührt, anschließend Wasser hinzugegeben und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  5:1) und eine untrennbare 4:1-Mischung der beiden Produkte **43** und **219** als farbloses Öl erhalten (15 mg, 53.9  $\mu\text{mol}$ , 52% brsm). Es wurden zusätzlich 26 mg des eingesetzten Startmaterials **44** reisoliert (entspricht 52% des eingesetzten Startmaterials). Aufgrund sich überlagernder Signale sind im Folgenden nur die besonders charakteristischen Signale des Allens aufgeführt.

**43:** analytische Daten siehe S. 213.

**219:**  $R_f = 0.46$  (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:3, Anisaldehyd); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.23 (pseudo-q, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, **H-3**), 5.07-5.02 (m, 1H, **H-13**), 4.93 (m, 2H, **H-1**), 4.41 (pseudo-t, <sup>2,3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, **H-9a**), 4.04 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1H, **H-9b**).

**(R)-4-((4R,5S,6R)-4-Hydroxy-6,10-dimethyl-1-(trimethylsilyl)undec-9-en-1-in-5-yl)-dihydrofuran-2(3H)-on (221, Schema 81):**



Der Aldehyd **44** (50 mg, 210  $\mu$ mol, 1.00 eq.) wurde in einer Mischung von ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und THF (5:1, 0.25 mL, 0.8 M) gelöst und TMS-Propargylbromid (**220**, 98%, 81.8 mg, 69.9  $\mu$ L, 420  $\mu$ mol, 2.00 eq.) hinzugegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und unter starkem Rühren aktiviertes Zinkpulver (42 mg, 630  $\mu$ mol, 3.00 eq.) zugegeben. Die Mischung wurde 4 h bei 0 °C heftig gerührt, anschließend Wasser hinzugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  5:1). Das TMS-geschützte Alkin **221** wurde zusammen mit dem Startmaterial als ungetrenntes Gemisch als farbloses Öl erhalten (44 mg, 62.8  $\mu$ mol **221**, 53% brsm, 92.3  $\mu$ mol **44**, entspricht 44% des eingesetzten Startmaterials). Aufgrund sich überlagernder Signale konnte keine zufriedenstellende Charakterisierung der Verbindungen erreicht werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- [1] T. Esch, *Apothekenmagazin* **2003**, 21, 8-15.
- [2] S. Heinzl, *Dtsch Arztebl International* **2009**, 8, 171.
- [3] *Germap 2010. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*, Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, **2011**.
- [4] G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie. Eine Einführung*, Springer-Verlag, Berlin, **2002**.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461-477.
- [6] J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 165-237.
- [7] J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 196-268.
- [8] J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 144-222.
- [9] J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 237-323.
- [10] A. Pollex, *Dissertation*, Technische Universität Dresden, Dresden, **2006**.
- [11] N. A. Miller, *Dissertation*, Indiana University, Bloomington, Indiana, USA, **2008**.
- [12] J. M. Carr, *Dissertation*, University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, **2009**.
- [13] M. J. Walsh, *Dissertation*, Indiana University, Bloomington, Indiana, USA, **2009**.
- [14] D. J. Vanderah, P. A. Steudler, L. S. Ciereszko, F. J. Schmitz, J. D. Ekstrand, D. van der Helm, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5780-5784.
- [15] A. V. Tkachev, *Chem Nat Compd* **1987**, 23, 393-412.
- [16] A. Groweiss, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2205-2208.
- [17] Y. Kashman, A. Groweiss, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4833-4836.
- [18] Y. Kashman, A. Groweiss, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3814-3824.
- [19] S. J. Coval, P. J. Scheuer, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron* **1984**, 40, 3823-3828.
- [20] N. Fusetani, M. Asano, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5837-5840.

- [21] M. Norte, A. González, P. Arroyo, M. Zárraga, C. Pérez, M. L. Rodriguez, C. Ruiz-Perez, L. Dorta, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6125-6132.
- [22] G. M. König, A. D. Wright, O. Sticher, *Phytochem.* **1991**, *30*, 3679-3682.
- [23] G. M. König, A. D. Wright, O. Sticher, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1399-1410.
- [24] N. Bouaicha, D. Pesando, D. Puel, C. Tringali, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1747-1752.
- [25] Y. Kashman, M. Saltoun, A. Rudi, Y. Benayahu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8855-8858.
- [26] J.-i. Tanaka, N. Ogawa, J. Liang, T. Higa, R. deNys, B. F. Bowden, A. R. Carroll, J. C. Coil, G. Bernardinelli, C. W. Jefford, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9989-9996.
- [27] G. J. Hooper, M. T. Davies-Coleman, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9973-9984.
- [28] A. Rudi, S. Ketzinel, I. Goldberg, Z. Stein, Y. Kashman, Y. Benayahu, M. Schleyer, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1581-1586.
- [29] G. J. Hooper, M. T. Davies-Coleman, M. Schleyer, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 889-893.
- [30] T. Iwagawa, J.-i. Kawasaki, T. Hase, J. L. Wright, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6809-6816.
- [31] T. Iwagawa, J.-i. Kawasaki, T. Hase, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1513-1515.
- [32] T. Iwagawa, K. Nakamura, T. Hirose, H. Okamura, M. Nakatani, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 468-472.
- [33] J.-R. Rho, H.-S. Lee, Y. Seo, K. W. Cho, J. Shin, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 254-257.
- [34] J.-R. Rho, M.-S. Oh, K. H. Jang, K. W. Cho, J. Shin, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 540-543.
- [35] C.-Y. Duh, A. A. H. El-Gamal, C.-Y. Chiang, C.-J. Chu, S.-K. Wang, C.-F. Dai, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1882-1885.
- [36] A. A. H. El-Gamal, C.-Y. Chiang, S.-H. Huang, S.-K. Wang, C.-Y. Duh, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1336-1340.
- [37] Y.-B. Cheng, J.-Y. Jang, A. T. Khalil, Y.-H. Kuo, Y.-C. Shen, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 675-678.
- [38] C.-Y. Duh, C.-H. Li, S.-K. Wang, C.-F. Dai, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1188-1192.
- [39] S.-K. Wang, M.-J. Huang, C.-Y. Duh, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1411-1416.
- [40] E. H. Andrianasolo, L. Haramaty, K. Degenhardt, R. Mathew, E. White, R. Lutz, P. Falkowski, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1551-1557.
- [41] J. R. O. Janairo, G. C. Janairo, C. Y. Ragasa, B. F. Bowden, *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 1067-1072.
- [42] J. Jongaramruong, N. Kongkam, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 743-751.
- [43] Y.-C. Shen, Y.-H. Chen, Y.-B. Cheng, Y. H. Kuo, A. T. Khalil, *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 1171-1177.

- [44] N. E. Awad, M. A. Selim, H. M. Metawe, A. A. Matloub, *Phytother. Res.* **2008**, *22*, 1610-1613.
- [45] E. Fattorusso, A. Romano, O. Taglialatela-Scafati, M. J. Achmad, G. Bavestrello, C. Cerrano, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3141-3146.
- [46] E. Ioannou, M. Zervou, A. Ismail, L. Ktari, C. Vagias, V. Roussis, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10565-10572.
- [47] Y.-C. Lin, M. H. Abd El-Razek, T.-L. Hwang, M. Y. Chiang, Y.-H. Kuo, C.-F. Dai, Y.-C. Shen, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1911-1916.
- [48] E. Manzo, M. Ciavatta, M. Gavagnin, G. Villani, C. Quaranta, L. D'Souza, G. Cimino, *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 1664-1670.
- [49] E. Manzo, M. L. Ciavatta, S. Bakkas, G. Villani, M. Varcamonti, A. Zanfardino, M. Gavagnin, *Phytochem. Lett.* **2009**, *2*, 211-215.
- [50] Y. Viano, D. Bonhomme, M. Camps, J.-F. Briand, A. Ortalo-Magné, Y. Blache, L. Pioveti, G. Culioli, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1299-1304.
- [51] Y.-S. Lin, A. Eid Fazary, C.-H. Chen, Y.-H. Kuo, Y.-C. Shen, *Chem. Biodiversity* **2011**, *8*, 1310-1317.
- [52] G. Liu, T. C. Smith, H. Pfander, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4979-4982.
- [53] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 251-280.
- [54] J. Hendrickson, *Tetrahedron* **1959**, *7*, 82-89.
- [55] D. E. Cane, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 220-226.
- [56] Y. Kashman, A. Groweiss, S. Carmely, Z. Kinamoni, D. Czarkie, M. Rotem, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1995-2010.
- [57] T. Miyamoto, Y. Takenaka, K. Yamada, R. Higuchi, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 924-928.
- [58] A. A. H. El-Gamal, S.-K. Wang, C.-Y. Duh, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 338-341.
- [59] J. Tanaka, T. Higa, *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 231-232.
- [60] D. R. Williams, M. J. Walsh, N. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038-9045.
- [61] J. Finer, J. Clardy, W. Fenical, L. Minale, R. Riccio, J. Battaile, M. Kirkup, R. E. Moore, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2044-2047.
- [62] M. Ochi, N. Masui, H. Kotsuki, I. Miura, T. Tokoroyama, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1927-1930.
- [63] G. Guella, F. Pietra, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1539.
- [64] G. H. Brundtland, *Our Common Future. Report of the World Commission on Environment and Development*, **1987**.
- [65] R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352-3365.

- [66] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 39, 301-312.
- [67] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, Oxford Univ. Press, Oxford, **2000**.
- [68] B. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471-1477.
- [69] A. R. Bressette, L. C. Glover IV, *Synlett* **2004**, 738-740.
- [70] A. de Meijere, S. Teichmann, F. Seyed-Mahdavi, S. Kohlstruk, *Liebigs Ann.* **1996**, 1996, 1989-2000.
- [71] K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Common fragrance and flavor materials. Preparation, properties and uses*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [72] C. Sell, *The chemistry of fragrances. From perfumer to consumer*, RSC Publ., Cambridge, **2006**.
- [73] H. Kosugi, H. Uda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 160-168.
- [74] Y. Nabi, R. Dhal, E. Brown, *Chem. Lett.* **1983**, 1543-1546.
- [75] Y. V. Naidenov, L. A. Badovskaya, A. V. Ignatenko, *J. Org. Chem. USSR (English Translation)* **1983**, 1070-1072.
- [76] M. R. Binns, R. K. Haynes, D. E. Lambert, P. A. Schober, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3385-3388.
- [77] R. Dhal, Y. Nabi, E. Brown, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2005-2016.
- [78] N. Minowa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 1719-1722.
- [79] R. C. Jones, S. C. Hirst, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5361-5364.
- [80] M. Koerner, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2662-2672.
- [81] S. Hanessian, A. Gomtsyan, A. Payne, Y. Herve, S. Beaudoin, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5032-5034.
- [82] K. Tanaka, Y. Ohta, K. Fujii, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8036-8043.
- [83] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 4047-4056.
- [84] D. Enders, J. Vázquez, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 893-901.
- [85] S. Hanessian, A. Gomtsyan, N. Malek, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5623-5631.
- [86] D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3753-3755.
- [87] B. Madrigal, P. Puebla, A. Ramos, R. Peláez, D. Grávalos, E. Caballero, M. Medarde, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 303-312.
- [88] S. Oi, M. Moro, H. Ito, Y. Honma, S. Miyano, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2002**, 58, 91-97.
- [89] C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3873-3876.
- [90] C. J. Boluda, H. López, J. A. Pérez, J. M. Trujillo, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 930-933.

- [91] A. Kina, K. Ueyama, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5889-5892.
- [92] S. V. Ley, D. J. Dixon, R. T. Guy, F. Rodríguez, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4095-4107.
- [93] R. Gnaneshwar, S. Sivaram, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 885-890.
- [94] G. B. Rosso, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 185-188.
- [95] F. Chalier, M. Hardy, O. Ouari, A. Rockenbauer, P. Tordo, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7886-7892.
- [96] W. Ye, Z. Jiang, Y. Zhao, S. L. M. Goh, D. Leow, Y.-T. Soh, C.-H. Tan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2454-2458.
- [97] A. J. Smith, L. K. Abbott, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4200-4203.
- [98] V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11042-11044.
- [99] Y. Luo, A. J. Carnell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2750-2754.
- [100] M. Casey, R. McCarthy, *Synlett* **2011**, 2011, 801-804.
- [101] V. Hickmann, A. Kondoh, B. Gabor, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13471-13480.
- [102] H.-J. Yu, C. Shao, Z. Cui, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18, 13274-13278.
- [103] I. Fleming, J. Podlech, *Molekülorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [104] D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **1999**, 1, 865-868.
- [105] D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4480-4491.
- [106] K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1223-1224.
- [107] D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798-800.
- [108] L. C. Dias, G. Z. Melgar, L. S. Jardim, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4427-4431.
- [109] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048-1055.
- [110] A. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.
- [111] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61-63.
- [112] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499-2505.
- [113] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.
- [114] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.
- [115] S. Lou, J. A. Westbrook, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11440-11441.
- [116] T. Tsuda, H. Satomi, T. Hayashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 439-443.

- [117] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9*, 2209-2218.
- [118] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77.
- [119] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938-957.
- [120] Y. Zhang, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3889-3893.
- [121] G. Hilt, F. Pünner, J. Möbus, V. Naseri, M. A. Bohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5962-5966.
- [122] N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561-568.
- [123] S. G. Davies, A. M. Fletcher, P. M. Roberts, A. D. Smith, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10192-10213.
- [124] J. R. Henderson, M. Parvez, B. A. Keay, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178-3181.
- [125] M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7065-7074.
- [126] G. Bélanger, M. Doré, F. Ménard, V. Darsigny, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481-7484.
- [127] S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5535-5538.
- [128] S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2203-2209.
- [129] V. Aggarwal, G. Vennall, P. Davey, C. Newman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1997-2000.
- [130] E. D. Anderson, J. J. Ernat, M. P. Nguyen, A. C. Palma, R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7747-7750.
- [131] S. Imachi, K. Owada, M. Onaka, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2007**, *272*, 174-181.
- [132] G. Siedenburg, D. Jendrossek, M. Breuer, B. Juhl, J. Pleiss, M. Seitz, J. Klebensberger, B. Hauer, *Appl. Environ. Microbiol.* **2012**, *78*, 1055-1062.
- [133] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie. Eine Einführung*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [134] W. He, E. Pinard, L. A. Paquette, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 391-402.
- [135] H. Bauman, R. O. Duthaler, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1025-1034.
- [136] A. E. G. Miller, J. W. Biss, L. H. Schwartzman, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627-630.
- [137] G. Tojo, M. Fernandez, *Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. A guide to current common practice*, Springer-Verlag, New York, NY, **2006**.
- [138] J.-E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Hoboken, **2010**.
- [139] Y.-C. Xu, A. L. Roughton, R. Plante, S. Goldstein, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1152-1168.
- [140] P. Ding, M. J. Miller, Y. Chen, P. Helquist, A. J. Oliver, O. Wiest, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1805-1808.
- [141] J.-F. Fournier, S. Mathieu, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140-13141.
- [142] J.-M. Vatéle, *Synlett* **2006**, *2006*, 2055-2058.

- [143] J. Peed, I. R. Davies, L. R. Peacock, J. E. Taylor, G. Kociok-Köhn, S. D. Bull, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 543-555.
- [144] X.-y. Xiao, G. D. Prestwich, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3125-3130.
- [145] J. A. Marshall, A. W. Garofalo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8732-8738.
- [146] W. R. Roush, M. L. Reilly, K. Koyama, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8708-8721.
- [147] M. Avi, R. Gaisberger, S. Feichtenhofer, H. Griengl, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5418-5426.
- [148] P. Zhang, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12550-12551.
- [149] L. Assem, H. Zhu, "Chromium - Compendia of Chemical Hazards", zu finden unter [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1194947365800](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947365800), **2007**.
- [150] E. Corey, J. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
- [151] J. A. Laurenson, S. Meiries, J. M. Percy, R. Roig, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3571-3573.
- [152] W. R. Roush, A. P. Spada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3693-3696.
- [153] P. H. Carter, *Dissertation*, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA, **1998**.
- [154] A. K. Ghosh, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3399-3401.
- [155] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, *1976*, 65-104.
- [156] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, *1976*, 133-167.
- [157] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [158] D. R. Williams, K. Shamim, J. P. Reddy, G. S. Amato, S. M. Shaw, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361-3364.
- [159] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901-16910.
- [160] E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 10901-10911.
- [161] A. Dijkman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **1999**, 1591-1592.
- [162] A. Dijkman, A. Marino-González, A. Mairata i Payeras, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6826-6833.
- [163] P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2003**, 2414-2415.
- [164] P. Gamez, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, J. Reedijk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 805-811.
- [165] I. E. Marko, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch, *Science* **1996**, *274*, 2044-2046.
- [166] I. E. Markó, A. Gautier, I. Chellé-Regnaut, P. R. Giles, M. Tsukazaki, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7576-7577.
- [167] I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnaut, A. Gautier, S. M. Brown, C. J. Urch, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2433-2439.

- [168] I. E. Markó, A. Gautier, J.-L. Muttonkole, R. Dumeunier, A. Ates, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 344-347.
- [169] I. E. Markó, A. Gautier, R. Dumeunier, K. Doda, F. Philippart, S. M. Brown, C. J. Urch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1588-1591.
- [170] M. F. Semmelhack, C. S. Chou, D. A. Cortes, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4492-4494.
- [171] M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortes, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374-3376.
- [172] M. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortés, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1119-1122.
- [173] A. Dijkman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3232-3237.
- [174] M. Whittaker, J. Whittaker, *Biophys. J.* **1993**, *64*, 762-772.
- [175] J. W. Whittaker, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2347-2364.
- [176] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. D. P. Stack, *Science* **1998**, *279*, 537-540.
- [177] H.-C. Liang, M. Dahan, K. D. Karlin, *Curr. Op. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 168-175.
- [178] S. Itoh, M. Taki, S. Fukuzumi, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *198*, 3-20.
- [179] B. A. Jazdzewski, W. B. Tolman, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 633-685.
- [180] P. Gamez, I. A. Koval, J. Reedijk, *Dalton Trans.* **2004**, 4079-4088.
- [181] P. Chaudhuri, K. Wieghardt, T. Weyhermüller, T. K. Paine, S. Mukherjee, C. Mukherjee, *Biol. Chem.* **2005**, *386*, 1023-1033.
- [182] F. Thomas, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 2379-2404.
- [183] R. F. Brissos, S. García, A. Presa, P. Gamez, *Comm. Inorg. Chem.* **2011**, *32*, 219-245.
- [184] R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774-781.
- [185] B.-Z. Zhan, A. Thompson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2917-2935.
- [186] T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2364.
- [187] M. J. Schultz, M. S. Sigman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8227-8241.
- [188] R. A. Sheldon, I. W. Arends, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2006**, *251*, 200-214.
- [189] F. Meyer, C. Limberg, M. A. Ciriano (Eds.) *Topics in organometallic chemistry, Vol. 22*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [190] J. Piera, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506-3523.
- [191] W. P. Griffith, *Ruthenium Oxidation Complexes. Catalysis by Metal Complexes, Band 34. Their uses as homogenous organic catalysts*, Springer Science + Business Media, s.l, **2011**.
- [192] C. Parmeggiani, F. Cardona, *Green Chem.* **2012**, *14*, 547-564.
- [193] E. T. T. Kumpulainen, *Dissertation*, Aalto University, Aalto, Finland, **2010**.

- [194] C. Michel, P. Belanzoni, P. Gamez, J. Reedijk, E. J. Baerends, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11909-11920.
- [195] P. Belanzoni, C. Michel, E. J. Baerends, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 11896-11904.
- [196] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357-2367.
- [197] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583.
- [198] G. E. Keck, E. P. Boden, S. A. Mabury, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709-710.
- [199] F. Brotzel, B. Kempf, T. Singer, H. Zipse, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 336-345.
- [200] K.-i. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- [201] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, Deutsches Patent, DE 2155113, **1972**.
- [202] D. Basavaiah, P. Dharma Rao, R. Suguna Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
- [203] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892.
- [204] M. M. Rauhut, H. Currier, U. S. Patent, 3074999, **1963**.
- [205] C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069-4084.
- [206] C. Lindner, R. Tandon, Y. Liu, B. Maryasin, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3210-3218.
- [207] M. Baidya, S. Kobayashi, F. Brotzel, U. Schmidhammer, E. Riedle, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6176-6179.
- [208] M. Baidya, H. Mayr, *Chem. Commun.* **2008**, 1792-1794.
- [209] N. D. Rycke, G. Berionni, F. Couty, H. Mayr, R. Goumont, O. R. P. David, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 530-533.
- [210] E. H. Krenske, R. C. Petter, Z. Zhu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5074-5081.
- [211] R. C. Tolman, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* **1925**, *11*, 436-439.
- [212] M. Schmidt, *Praktikumsprotokoll*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2012**.
- [213] Y.-J. Chin, S.-Y. Wang, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3674-3676.
- [214] B.-C. Hong, H.-C. Tseng, S.-H. Chen, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2840-2850.
- [215] R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1450-1453.
- [216] P. Winter, W. Hiller, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3396-3400.
- [217] M. Kanematsu, M. Shindo, M. Yoshida, K. Shishido, *Synthesis* **2009**, 2009, 2893-2904.
- [218] Y. Kondo, N. Suzuki, M. Takahashi, T. Kumamoto, H. Masu, T. Ishikawa, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7988-7999.
- [219] A. E. Wahba, M. T. Hamann, *Marine Drugs* **2010**, *8*, 2395-2416.
- [220] C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605-3607.
- [221] Ł. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492-8509.

- [222] H. Dückert, V. Pries, V. Khedkar, S. Menninger, H. Bruss, A. W. Bird, Z. Maliga, A. Brockmeyer, P. Janning, A. Hyman et al., *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *8*, 179-184.
- [223] X. Wei, R. J. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815-3818.
- [224] L. Blackburn, X. Wei, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 1337-1338.
- [225] S. A. Raw, C. D. Wilfred, R. J. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 788-796.
- [226] R. J. K. Taylor, M. Reid, J. Foot, S. A. Raw, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851-869.
- [227] M. Rueping, H. Sundén, E. Sugiono, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 3649-3653.
- [228] M. Rueping, H. Sundén, L. Hubener, E. Sugiono, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2201-2203.
- [229] M. Rueping, J. Dufour, M. S. Maji, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3406-3408.
- [230] X.-H. Ho, H.-J. Oh, H.-Y. Jang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 5655-5659.
- [231] N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790-4791.
- [232] M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121-5124.
- [233] P. Winter, J. Swatschek, M. Willot, L. Radtke, T. Olbrisch, A. Schäfer, M. Christmann, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12200-12202.
- [234] J. Swatschek, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2012**.
- [235] T. H. Lambert, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 426-427.
- [236] R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- [237] R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2883-2886.
- [238] N. U. Sata, N. Fusetani, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 489-492.
- [239] E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, K. Rissanen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5043-5045.
- [240] W. Jacobs, M. Christmann, *Synlett* **2008**, *2008*, 247-251.
- [241] S. A. Selkälä, A. M. P. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1620-1624.
- [242] B. Feldhues, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2012**.
- [243] W. C. Jacobs, *Dissertation*, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen, **2009**.
- [244] J.-E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Hoboken, **2004**.
- [245] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164-4167.
- [246] S. D. Tilley, K. P. Reber, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 701-703.
- [247] E. Dalcanale, F. Montanari, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.
- [248] B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890.
- [249] G. A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825-4830.

- [250] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- [251] T. Olbrisch, *Protokoll zum Forschungspraktikum*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2013**.
- [252] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141-6144.
- [253] C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914-1937.
- [254] M. B. Isaac, T.-H. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1003-1004.
- [255] I. Yavari, F. Riazi-Kermani, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2923-2928.
- [256] X.-H. Yi, Y. Meng, X.-G. Hua, C.-J. Li, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7472-7480.
- [257] L. W. Bieber, M. F. da Silva, R. C. da Costa, L. O. Silva, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3655-3658.
- [258] J. A. Cabezas, L. X. Alvarez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3935-3938.
- [259] Y. S. Cho, J. E. Lee, A. N. Pae, K. I. Choi, H. Y. Koh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1725-1728.
- [260] A. Jōgi, U. Mäeorg, *Molecules* **2001**, *6*, 964-968.
- [261] M.-J. Lin, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13042-13043.
- [262] T.-P. Loh, M.-J. Lin, K.-L. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 507-509.
- [263] A. S.-Y. Lee, S.-F. Chu, Y.-T. Chang, S.-H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1551-1553.
- [264] D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, C. S. Johnson, H. Lee, J. J. Song, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88-91.
- [265] D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Tang, A. G. Capacci, S. Rodriguez, J. J. Song, H. Lee, N. K. Yee et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7600-7601.
- [266] B. M. Trost, M.-Y. Ngai, G. Dong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900-1903.
- [267] I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3147-3150.
- [268] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- [269] J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2295-2300.
- [270] E.-i. Negishi, D. E. van Horn, A. O. King, N. Okukado, *Synthesis* **1979**, *1979*, 501-502.
- [271] E.-i. Negishi, Z. Tan in *Topics in organometallic chemistry, Vol. 8* (Eds.: T. Takahashi, K.-i. Kanno), Springer-Verlag, Berlin, **2005**.
- [272] A. Sakakura, R. Kondo, Y. Matsumura, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17762-17764.
- [273] Z. A. Fataftah, I. E. Kopka, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3959-3960.

- [274] I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cuimming, S. Lambolely, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9467-9486.
- [275] M. Nambu, J. D. White, *Chem. Commun.* **1996**, 1619.
- [276] M. Prashad, D. Har, H.-Y. Kim, O. Repic, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7067-7070.
- [277] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, T. Walker, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094.
- [278] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. Im Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- [279] N. D. Smith, P. J. Kocienski, S. D. A. Street, *Synthesis* **1996**, *1996*, 652-666.
- [280] D. N. Gupta, P. Hodge, J. E. Davies, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2970.
- [281] S. López, F. Fernández-Trillo, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3725-3728.
- [282] S. López, F. Fernández-Trillo, P. Midón, L. Castedo, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6346-6352.
- [283] J. Swatschek, *Diplomarbeit*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2009**.
- [284] J. Seyden-penne, G. Etemad-moghadam, T. Bottin-strzalko, M.-P. Simonnin, *Phosphorous and Sulfur and the Related Elements* **1983**, *18*, 179-182.
- [285] M. S. Mortensen, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3105-3108.
- [286] O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, *Synthesis* **1990**, *1990*, 1123-1125.
- [287] M. J. Mitton-Fry, A. J. Cullen, T. Sammakia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066-1070.
- [288] A. Pelter, R. S. Ward, G. M. Little, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2775.
- [289] L. Samulis, N. C. Tomkinson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4263-4267.
- [290] C. Heinz, *Masterarbeit*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2011**.
- [291] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894-7895.
- [292] S. Kirsch, P. Klahn, H. Menz, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3592-3603.
- [293] T. Fujihara, T. Xu, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 523-527.
- [294] C. Cheng, M. Brookhart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9422-9424.

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

)))	Ultraschall
[%]	isolierte Ausbeute in %
2D	zweidimensional
a	Acceptor
Å	Ångström ( $10^{-10}$ m)
Abb.	Abbildung
ABCO	1-Azabicyclo[2.2.2]octan
Ac	Acetyl
ac	achiral
AE	<i>atom economy</i> (Atomökonomie)
aq.	wässrig, in Wasser gelöst
Ar	Aryl
ATR-IR	<i>attenuated total reflection infrared spectroscopy</i> (abgeschwächte Totalreflexion - Infrarotspektroskopie)
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
BOX	Bis-(oxazolin)
bpy	2,2'-Bipyridin
br. s	breites Singulett
brsm	basierend auf reisoliertem Startmaterial
c	chiral
c	Konzentration
cHx	Cyclohexan
cm	Zentimeter

Cp	Cyclopentadienyl
Cys	Cystein
d	Tag(e)
d	Donor
D	Natrium-D-Linie ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ )
d	Dublett (NMR)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DFT	Dichte-Funktional-Theorie
DHP	3,4-Dihydro-(2 <i>H</i> )-pyran
<i>dia</i>	Diastereomerengemisch
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DiPA	Di- <i>iso</i> -propylamin
DIPEA	Ethyl-di- <i>iso</i> -propylamin
DMA	N,N-Dimethylanilin
4-DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
<i>E</i>	entgegen
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
E-Faktor	<i>environmental factor</i> (Umweltfaktor)
EI	<i>electron impact</i>
<i>ent</i>	Enantiomer
<i>epi</i>	Epimer

eq.	Äquivalent(e)
<i>er</i>	<i>enantiomeric ratio</i> (Enantiomerenverhältnis)
ESI	<i>electrospray-ionisation</i>
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und weitere
EtOH	Ethanol
FID	Flammenionisationsdetektor
FT	Fourier-Transform
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
GF	<i>Gauss factor</i>
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
Gl.	Gleichung
h	Stunde(n)
h $\nu$	elektromagnetische Strahlung
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor- <i>iso</i> -propanol
His	Histidin
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> (höchstes besetztes Molekülorbital)
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> (hochauflösende Massenspektrometrie)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IMDA	intramolekulare Diels-Alder-Reaktion
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	<i>International Union for Pure and Applied Chemistry</i>

$J$	skalare Kopplungskonstante
kg	Kilogramm
L	Liter
l	Länge
$\lambda$	Wellenlänge (nm)
LB	<i>line broadening</i>
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> (niedrigstes unbesetztes Molekülorbital)
M	molare Masse ( $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ )
M	Konzentration ( $\frac{\text{mol}}{\text{L}}$ ) (Einheit)
mbar	Millibar ( $10^{-3}$ Bar)
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	Methyl
(MeO) <sub>2</sub> bpy	4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute(n) (Einheit)
Min.	Minute(n) (Abkürzung)
$\mu\text{L}$	Microliter
mL	Milliliter
$\mu\text{mol}$	Micromol
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
$n$	normal

<i>N</i>	Nucleophilie-Parameter nach Mayr <i>et al.</i>
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NCS	N-Chlorsuccinimid
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
nm	Nanometer
NMI	N-Methylimidazol
NMR-Spektroskopie	nuklear-magnetische Resonanz-Spektroskopie
NOE	<i>nuclear Overhauser enhancement</i>
OPP	Pyrophosphat
OTf	Trifluormethansulfonat
PCC	Pyridiniumchlorochromat(VI)
PDC	Pyridiniumdichromat(VI)
PFK	Perfluorkerosin
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
4-PPY	4-(Pyrrolidino)pyridin
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (NMR)
quin	Quintett (NMR)
R	Rest
RC	Rauhut-Currier
RedAl <sup>®</sup>	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor

RNA	<i>ribonucleic acid</i> (Ribonucleinsäure)
RT	Raumtemperatur (ca. 21 °C)
s	Singulett
S.	Seite
Sdp.	Siedepunkt
sept	Septett (NMR)
sext	Sextett (NMR)
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Zeit
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TEMPOH	1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin
<i>tert</i>	tertiär
TFA	2,2,2-Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydro-(2 <i>H</i> )-pyran-2-yl
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSI	Iodtrimethylsilan

Tyr	Tyrosin
UV	ultraviolett
vgl.	vergleiche
wässr.	wässrig
Z	zusammen
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl ( $\text{cm}^{-1}$ )

### 6.3 Abbildungsnachweise

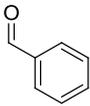
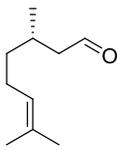
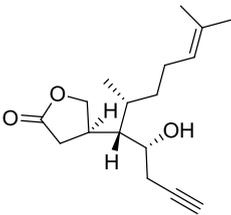
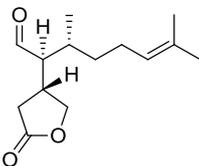
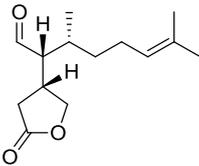
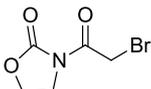
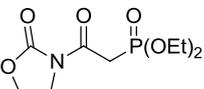
#### Abbildung 1, S. 1:

A) <http://luirig.altervista.org/naturaitaliana/viewpics2.php?rcn=18209>, 29.03.2013, 14.20 h, © by Forest & Kim Starr, unter Auflagen frei für die nicht-kommerzielle Verwendung; B) <http://consciousnessofone.blogspot.de/2010/09/past-herb-of-week-posts-part-1.html>, 29.03.2013, 15.25 h; C) <http://www.hamburg.de/wandsbek/gdj-2007-fingerhut/>, 18.04.2013, 14.20 h, © Helge Masch, Botanischer Sondergarten, Wandsbek, Hamburg, mit freundlicher Genehmigung des Besitzers zur Verwendung in dieser Arbeit.

#### Abbildung 2, S. 2:

A) <http://images.fineartamerica.com/images-medium-large/-xenia-elongata-puzzles-shum.jpg>, 01.04.2013, 16.20 h; B) <http://www.photl.com/266511.html>, 18.04.2013, 15.25 h, frei für die nicht-kommerzielle Verwendung.

## 6.4 Verzeichnis synthetisierter Substanzen

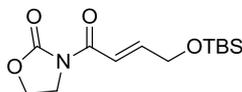
Substanz	InChI-Key	InChI-Code
 34	HUMNYLRZRPPJDN-UHFFFAOYSA-N	InChI=1S/C7H6O/c8-6-7-4-2-1-3-5-7/h1-6H
 (S)-41	NEHNMFOYXAPHSD-JTQLQIEISA-N	InChI=1S/C10H18O/c1-9(2)5-4-6-10(3)7-8-11/h5,8,10H,4,6-7H2,1-3H3/t10-/m0/s1
 43	LVFQKKALHOLJNP-DLTWYDFYSA-N	InChI=1S/C17H26O3/c1-5-7-15(18)17(14-10-16(19)20-11-14)13(4)9-6-8-12(2)3/h1,8,13-15,17-18H,6-7,9-11H2,2-4H3/t13-,14+,15-,17+/m1/s1
 44	MVJDRFZQZDJUCO-AGIUHOORSA-N	InChI=1S/C14H22O3/c1-10(2)5-4-6-11(3)13(8-15)12-7-14(16)17-9-12/h5,8,11-13H,4,6-7,9H2,1-3H3/t11-,12+,13+/m1/s1
 <i>epi</i> -44	MVJDRFZQZDJUCO-FRRDWIJNSA-N	InChI=1S/C14H22O3/c1-10(2)5-4-6-11(3)13(8-15)12-7-14(16)17-9-12/h5,8,11-13H,4,6-7,9H2,1-3H3/t11-,12+,13-/m1/s1
 63	RCDDNPXTKOLUKF-UHFFFAOYSA-N	InChI=1S/C5H6BrNO3/c6-3-4(8)7-1-2-10-5(7)9/h1-3H2
 64	JGHQAPDXDGKUOK-UHFFFAOYSA-N	InChI=1S/C9H16NO6P/c1-3-15-17(13,16-4-2)7-8(11)10-5-6-14-9(10)12/h3-7H2,1-2H3



65

MEBFFOKESLAUSJ-UHFFFAOYSA-N

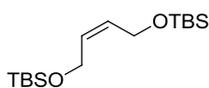
InChI=1S/C8H18O2Si/c1-8(2,3)11(4,5)10-7-6-9/h6H,7H2,1-5H3



66

WKVQQSWJVDISDE-VOTSOKGWSA-N

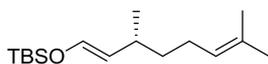
InChI=1S/C13H23NO4Si/c1-13(2,3)19(4,5)18-9-6-7-11(15)14-8-10-17-12(14)16/h6-7H,8-10H2,1-5H3/b7-6+



67

CCKLXIOYANFXKC-QXMHVHEDSA-N

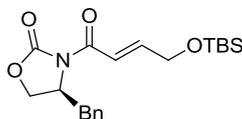
InChI=1S/C16H36O2Si2/c1-15(2,3)19(7,8)17-13-11-12-14-18-20(9,10)16(4,5)6/h11-12H,13-14H2,1-10H3/b12-11-



70

MCSFPSRRIHVGGEN-RDRICISKSA-N

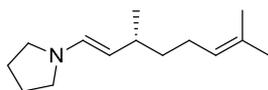
InChI=1S/C16H32OSi/c1-14(2)10-9-11-15(3)12-13-17-18(7,8)16(4,5)6/h10,12-13,15H,9,11H2,1-8H3/b13-12+/t15-/m1/s1



E-72

VAPPIUONBHZGMW-FMIVXFBMSA-N

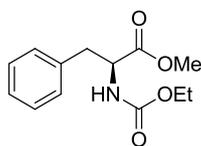
InChI=1S/C20H29NO4Si/c1-20(2,3)26(4,5)25-13-9-12-18(22)21-17(15-24-19(21)23)14-16-10-7-6-8-11-16/h6-12,17H,13-15H2,1-5H3/b12-9+



74

YDEQPCORZDHUKA-BRADTZPFSA-N

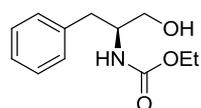
InChI=1S/C14H25N/c1-13(2)7-6-8-14(3)9-12-15-10-4-5-11-15/h7,9,12,14H,4-6,8,10-11H2,1-3H3/b12-9+/t14-/m1/s1



77

JDBGCNRESYAUON-NSHDSACASA-N

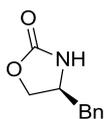
InChI=1S/C13H17NO4/c1-3-18-13(16)14-11(12(15)17-2)9-10-7-5-4-6-8-10/h4-8,11H,3,9H2,1-2H3,(H,14,16)/t11-/m0/s1



78

AVSCLOPFRCQQAR-NSHDSACASA-N

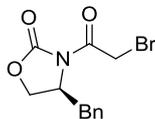
InChI=1S/C12H17NO3/c1-2-16-12(15)13-11(9-14)8-10-6-4-3-5-7-10/h3-7,11,14H,2,8-9H2,1H3,(H,13,15)/t11-/m0/s1



79

OJOFMLDBXPDXLQ-UHFFFAOYSA-N

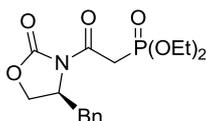
InChI=1S/C10H11NO2/c12-10-11-9(7-13-10)6-8-4-2-1-3-5-8/h1-5,9H,6-7H2,(H,11,12)



80

VHZQCCUDZHVFMO-UHFFFAOYSA-N

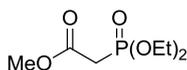
InChI=1S/C12H12BrNO3/c13-7-11(15)14-10(8-17-12(14)16)6-9-4-2-1-3-5-9/h1-5,10H,6-8H2



81

AHINZAZIGFLFQL-UHFFFAOYSA-N

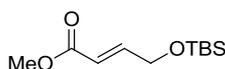
InChI=1S/C16H22NO6P/c1-3-22-24(20,23-4-2)12-15(18)17-14(11-21-16(17)19)10-13-8-6-5-7-9-13/h5-9,14H,3-4,10-12H2,1-2H3



87

CTSAXXHOGZNKJR-UHFFFAOYSA-N

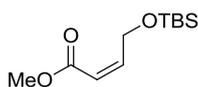
InChI=1S/C7H15O5P/c1-4-11-13(9,12-5-2)6-7(8)10-3/h4-6H2,1-3H3



E-88

PXJANCQOBYCDJC-BQYQJAHWSA-N

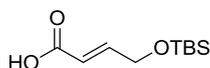
InChI=1S/C11H22O3Si/c1-11(2,3)15(5,6)14-9-7-8-10(12)13-4/h7-8H,9H2,1-6H3/b8-7+



Z-88

PXJANCQOBYCDJC-FPLPWBNLSA-N

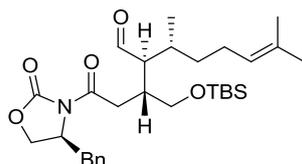
InChI=1S/C11H22O3Si/c1-11(2,3)15(5,6)14-9-7-8-10(12)13-4/h7-8H,9H2,1-6H3/b8-7-



E-89

NJYVQYNUSUTVOJ-VOTSOKGWSA-N

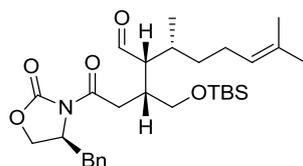
InChI=1S/C10H20O3Si/c1-10(2,3)14(4,5)13-8-6-7-9(11)12/h6-7H,8H2,1-5H3,(H,11,12)/b7-6+



91

IBFPEVQDEXFWAE-ATKUJZGESA-N

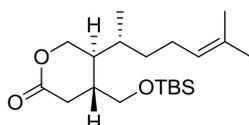
InChI=1S/C30H47NO5Si/c1-22(2)13-12-14-23(3)27(19-32)25(20-36-37(7,8)30(4,5)6)18-28(33)31-26(21-35-29(31)34)17-24-15-10-9-11-16-24/h9-11,13,15-16,19,23,25-27H,12,14,17-18,20-21H2,1-8H3/t23-,25+,26+,27+/m1/s1



(2-epi)-91

IBFPEVQDEXFWAE-GZOJFTLESA-N

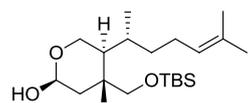
InChI=1S/C30H47NO5Si/c1-22(2)13-12-14-23(3)27(19-32)25(20-36-37(7,8)30(4,5)6)18-28(33)31-26(21-35-29(31)34)17-24-15-10-9-11-16-24/h9-11,13,15-16,19,23,25-27H,12,14,17-18,20-21H2,1-8H3/t23-,25+,26+,27-/m1/s1



106

DRCQTUCPEMPUJO-SQNIBIBYSA-N

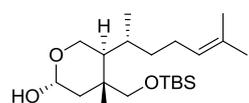
InChI=1S/C20H38O3Si/c1-15(2)10-9-11-16(3)18-14-22-19(21)12-17(18)13-23-24(7,8)20(4,5)6/h10,16-18H,9,11-14H2,1-8H3/t16-,17+,18+/m1/s1



(19S)-108

MRDJRROIZBMGFT-XWSJACJDSA-N

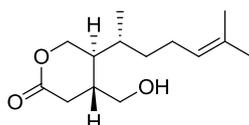
InChI=1S/C20H40O3Si/c1-15(2)10-9-11-16(3)18-14-22-19(21)12-17(18)13-23-24(7,8)20(4,5)6/h10,16-19,21H,9,11-14H2,1-8H3/t16-,17+,18+,19+/m1/s1



(19R)-108

MRDJRROIZBMGFT-YDZRNGNQSA-N

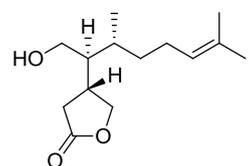
InChI=1S/C20H40O3Si/c1-15(2)10-9-11-16(3)18-14-22-19(21)12-17(18)13-23-24(7,8)20(4,5)6/h10,16-19,21H,9,11-14H2,1-8H3/t16-,17+,18+,19-/m1/s1



109

BRMMKTDYCBZIX-AGIUHOORSA-N

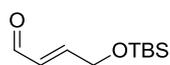
InChI=1S/C14H24O3/c1-10(2)5-4-6-11(3)13-9-17-14(16)7-12(13)8-15/h5,11-13,15H,4,6-9H2,1-3H3/t11-,12+,13+/m1/s1



110

BAOVTEHZMILVKU-AGIUHOORSA-N

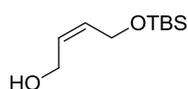
InChI=1S/C14H24O3/c1-10(2)5-4-6-11(3)13(8-15)12-7-14(16)17-9-12/h5,11-13,15H,4,6-9H2,1-3H3/t11-,12+,13+/m1/s1



E-111

BADHMODJCDIXIE-VOTSOKGWSA-N

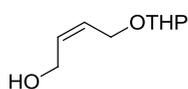
InChI=1S/C10H20O2Si/c1-10(2,3)13(4,5)12-9-7-6-8-11/h6-8H,9H2,1-5H3/b7-6+



Z-112

PTURWRRIBNABTN-SREVYHEPSA-N

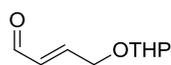
InChI=1S/C10H22O2Si/c1-10(2,3)13(4,5)12-9-7-6-8-11/h6-7,11H,8-9H2,1-5H3/b7-6-



Z-115

XHTUEXKSLOJOOC-RQOWECAXSA-N

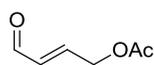
InChI=1S/C9H16O3/c10-6-2-4-8-12-9-5-1-3-7-11-9/h2,4,9-10H,1,3,5-8H2/b4-2-



E-117

BJLRFKUAUCOPQO-DUXPYHPUSA-N

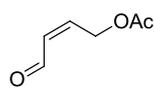
InChI=1S/C9H14O3/c10-6-2-4-8-12-9-5-1-3-7-11-9/h2,4,6,9H,1,3,5,7-8H2/b4-2+



E-130

PGHQVWCJFUMFLW-NSCUHMNNSA-N

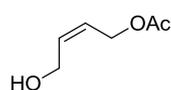
InChI=1S/C6H8O3/c1-6(8)9-5-3-2-4-7/h2-4H,5H2,1H3/b3-2+



Z-130

PGHQVWCJFUMFLW-IHWYPQMZSA-N

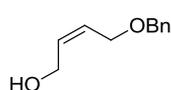
InChI=1S/C6H8O3/c1-6(8)9-5-3-2-4-7/h2-4H,5H2,1H3/b3-2-



Z-139

MIKNOVPHRJOEBB-IHWYPQMZSA-N

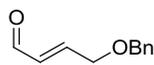
InChI=1S/C6H10O3/c1-6(8)9-5-3-2-4-7/h2-3,7H,4-5H2,1H3/b3-2-



Z-140

CGLJRLXTVXHOLX-PLNGDYQASA-N

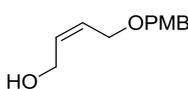
InChI=1S/C11H14O2/c12-8-4-5-9-13-10-11-6-2-1-3-7-11/h1-7,12H,8-10H2/b5-4-



E-141

NBGHOPTZIQWHKY-SNAWJCMRSA-N

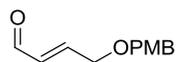
InChI=1S/C11H12O2/c12-8-4-5-9-13-10-11-6-2-1-3-7-11/h1-8H,9-10H2/b5-4+



Z-142

LPNVRINTDMVADF-IHWYPQMZSA-N

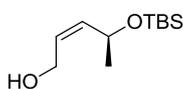
InChI=1S/C12H16O3/c1-14-12-6-4-11(5-7-12)10-15-9-3-2-8-13/h2-7,13H,8-10H2,1H3/b3-2-



**E-143**

NHZXOOIMRFBSJS-NSCUHMNNSA-N

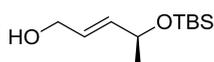
InChI=1S/C12H14O3/c1-14-12-6-4-11(5-7-12)10-15-9-3-2-8-13/h2-8H,9-10H2,1H3/b3-2+



**Z-144**

ZIWQXXAVJCDFHS-FPLPWBNLSA-N

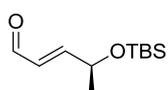
InChI=1S/C11H24O2Si/c1-10(8-7-9-12)13-14(5,6)11(2,3)4/h7-8,10,12H,9H2,1-6H3/b8-7-



**E-144**

ZIWQXXAVJCDFHS-BQYQJAHWSA-N

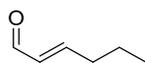
InChI=1S/C11H24O2Si/c1-10(8-7-9-12)13-14(5,6)11(2,3)4/h7-8,10,12H,9H2,1-6H3/b8-7+



**E-145**

MFEMTJAKNSWHBJ-BQYQJAHWSA-N

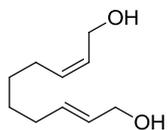
InChI=1S/C11H22O2Si/c1-10(8-7-9-12)13-14(5,6)11(2,3)4/h7-10H,1-6H3/b8-7+



**E-147**

MBDOYVRWFFCFHM-SNAWJCMRSA-N

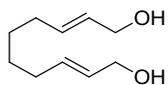
InChI=1S/C6H10O/c1-2-3-4-5-6-7/h4-6H,2-3H2,1H3/b5-4+



**(2Z,8E)-148**

DGSFTVDRMYHDEH-CGXWXWIYSA-N

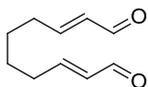
InChI=1S/C10H18O2/c11-9-7-5-3-1-2-4-6-8-10-12/h5-8,11-12H,1-4,9-10H2/b7-5-,8-6+



**(2E,8E)-148**

DGSFTVDRMYHDEH-KQQUZDAGSA-N

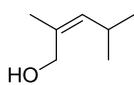
InChI=1S/C10H18O2/c11-9-7-5-3-1-2-4-6-8-10-12/h5-8,11-12H,1-4,9-10H2/b7-5+,8-6+



**(2E,8E)-149**

VRGYTGXQAARZKI-KQQUZDAGSA-N

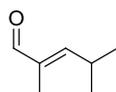
InChI=1S/C10H14O2/c11-9-7-5-3-1-2-4-6-8-10-12/h5-10H,1-4H2/b7-5+,8-6+



**Z-150**

FRNHNENZDWMNBU-DAXSKMNVSA-N

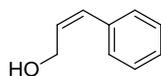
InChI=1S/C7H14O/c1-6(2)4-7(3)5-8/h4,6,8H,5H2,1-3H3/b7-4-



E-151

SXMYOGGQDRXLAN-QPJJXVBHSA-N

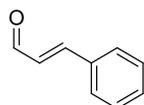
InChI=1S/C7H12O/c1-6(2)4-7(3)5-8/h4-6H,1-3H3/b7-4+



Z-152

OOCDEMITAIZTP-DAXSKMNVSA-N

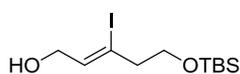
InChI=1S/C9H10O/c10-8-4-7-9-5-2-1-3-6-9/h1-7,10H,8H2/b7-4-



E-153

KJPRLNWUNMBNBZ-QPJJXVBHSA-N

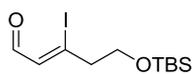
InChI=1S/C9H8O/c10-8-4-7-9-5-2-1-3-6-9/h1-8H/b7-4+



Z-154

KKMSXZXVMMAZKC-POHAHGRESA-N

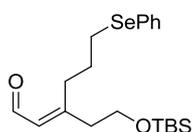
InChI=1S/C11H23IO2Si/c1-11(2,3)15(4,5)14-9-7-10(12)6-8-13/h6,13H,7-9H2,1-5H3/b10-6-



Z-155

KXWPFKXXOSSODE-POHAHGRESA-N

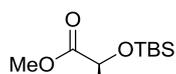
InChI=1S/C11H21IO2Si/c1-11(2,3)15(4,5)14-9-7-10(12)6-8-13/h6,8H,7,9H2,1-5H3/b10-6-



E-157

KHUWCJYQWKGRQJ-QGOAFFKASA-N

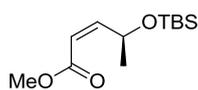
InChI=1S/C20H32O2SeSi/c1-20(2,3)24(4,5)22-16-14-18(13-15-21)10-9-17-23-19-11-7-6-8-12-19/h6-8,11-13,15H,9-10,14,16-17H2,1-5H3/b18-13+



158

PNJFLQWCBDRGFD-UHFFFAOYSA-N

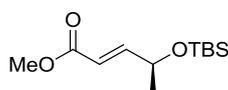
InChI=1S/C10H22O3Si/c1-8(9(11)12-5)13-14(6,7)10(2,3)4/h8H,1-7H3



Z-159

QZPVVLFJUCQVDF-HJWRWDBZSA-N

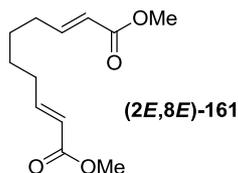
InChI=1S/C12H24O3Si/c1-10(8-9-11(13)14-5)15-16(6,7)12(2,3)4/h8-10H,1-7H3/b9-8-



E-159

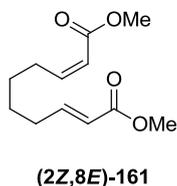
QZPVVLFJUCQVDF-CMDGGOBGSA-N

InChI=1S/C12H24O3Si/c1-10(8-9-11(13)14-5)15-16(6,7)12(2,3)4/h8-10H,1-7H3/b9-8+



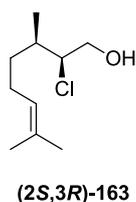
OXOSPEDXQIXGNW-FIFLTTTUSA-N

InChI=1S/C12H18O4/c1-15-11(13)9-7-5-3-4-6-8-10-12(14)16-2/h7-10H,3-6H2,1-2H3/b9-7+,10-8+



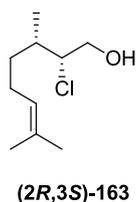
OXOSPEDXQIXGNW-FKJILZIQSA-N

InChI=1S/C12H18O4/c1-15-11(13)9-7-5-3-4-6-8-10-12(14)16-2/h7-10H,3-6H2,1-2H3/b9-7-,10-8+



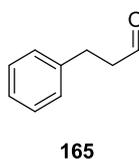
VSMFXJDXZRQEHE-NXEZZACHSA-N

InChI=1S/C10H19ClO/c1-8(2)5-4-6-9(3)10(11)7-12/h5,9-10,12H,4,6-7H2,1-3H3/t9-,10-/m1/s1



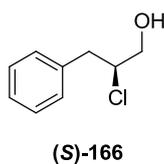
VSMFXJDXZRQEHE-UWVGGRQHSA-N

InChI=1S/C10H19ClO/c1-8(2)5-4-6-9(3)10(11)7-12/h5,9-10,12H,4,6-7H2,1-3H3/t9-,10-/m0/s1



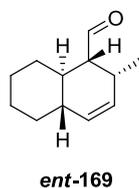
YGCZTXZTJXYWCO-UHFFFAOYSA-N

InChI=1S/C9H10O/c10-8-4-7-9-5-2-1-3-6-9/h1-3,5-6,8H,4,7H2



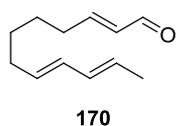
XDBGCROHSUMXHQ-VIFPVBQESA-N

InChI=1S/C9H11ClO/c10-9(7-11)6-8-4-2-1-3-5-8/h1-5,9,11H,6-7H2/t9-/m0/s1



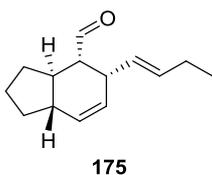
NJWBSBXNPXUFOL-WRWGMCAJSA-N

InChI=1S/C12H18O/c1-9-6-7-10-4-2-3-5-11(10)12(9)8-13/h6-12H,2-5H2,1H3/t9-,10+,11-,12-/m1/s1



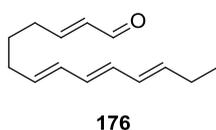
RHHBCVVAXBCWSK-RJWGSBCOSA-N

InChI=1S/C12H18O/c1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13/h2-5,10-12H,6-9H2,1H3/b3-2+,5-4+,11-10+



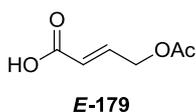
XZTAVDYSGLKITQ-POXKFMSHSA-N

InChI=1S/C14H20O/c1-2-3-5-12-9-8-11-6-4-7-13(11)14(12)10-15/h3,5,8-14H,2,4,6-7H2,1H3/b5-3+/t11-,12+,13+,14+/m0/s1



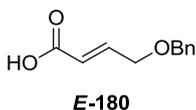
HGVDNJIUVPRNXBH-WFDMZQFISA-N

InChI=1S/C14H20O/c1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15/h3-8,12-14H,2,9-11H2,1H3/b4-3+,6-5+,8-7+,13-12+



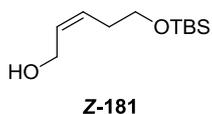
BHINXPZHOLHWIF-NSCUHMNNSA-N

InChI=1S/C6H8O4/c1-5(7)10-4-2-3-6(8)9/h2-3H,4H2,1H3,(H,8,9)/b3-2+



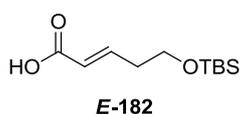
OHYGHDAKKDAOBO-QPJXVBHSA-N

InChI=1S/C11H12O3/c12-11(13)7-4-8-14-9-10-5-2-1-3-6-10/h1-7H,8-9H2,(H,12,13)/b7-4+



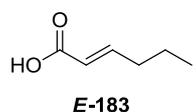
XPMXAAGISRJZIU-SREVYHEPSA-N

InChI=1S/C11H24O2Si/c1-11(2,3)14(4,5)13-10-8-6-7-9-12/h6-7,12H,8-10H2,1-5H3/b7-6-



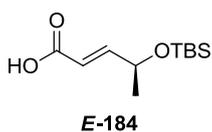
DNUWITODPGFGL-SOFGYWHQSA-N

InChI=1S/C11H22O3Si/c1-11(2,3)15(4,5)14-9-7-6-8-10(12)13/h6,8H,7,9H2,1-5H3,(H,12,13)/b8-6+



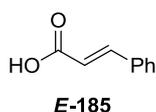
NIONDZDPPYHYKY-SNAWJCMRSA-N

InChI=1S/C6H10O2/c1-2-3-4-5-6(7)8/h4-5H,2-3H2,1H3,(H,7,8)/b5-4+



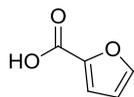
BQYJTPADGKWSNB-BQYQJAHWSA-N

InChI=1S/C11H22O3Si/c1-9(7-8-10(12)13)14-15(5,6)11(2,3)4/h7-9H,1-6H3,(H,12,13)/b8-7+



WBYWAXJHAXSJNI-VOTSOKGWSA-N

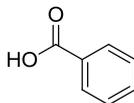
InChI=1S/C9H8O2/c10-9(11)7-6-8-4-2-1-3-5-8/h1-7H,(H,10,11)/b7-6+



187

SMNDYUVBFMFKNZ-UHFFFAOYSA-N

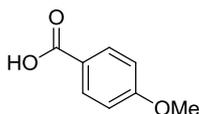
InChI=1S/C5H4O3/c6-5(7)4-2-1-3-8-4/h1-3H,(H,6,7)



189

WPYMKLBDIGXBTP-UHFFFAOYSA-N

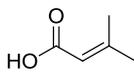
InChI=1S/C7H6O2/c8-7(9)6-4-2-1-3-5-6/h1-5H,(H,8,9)



191

ZEYHEAKUIGZSGI-UHFFFAOYSA-N

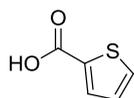
InChI=1S/C8H8O3/c1-11-7-4-2-6(3-5-7)8(9)10/h2-5H,1H3,(H,9,10)



193

YYPNJNDODFVZLE-UHFFFAOYSA-N

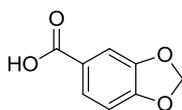
InChI=1S/C5H8O2/c1-4(2)3-5(6)7/h3H,1-2H3,(H,6,7)



195

QERYCTSHXKAMIS-UHFFFAOYSA-N

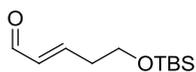
InChI=1S/C5H4O2S/c6-5(7)4-2-1-3-8-4/h1-3H,(H,6,7)



197

VDVJGIYXDVPQLP-UHFFFAOYSA-N

InChI=1S/C8H6O4/c9-8(10)5-1-2-6-7(3-5)12-4-11-6/h1-3H,4H2,(H,9,10)



E-198

LFNYJQBWDJFWAM-VOTSOKGWSA-N

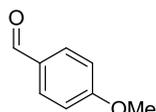
InChI=1S/C11H22O2Si/c1-11(2,3)14(4,5)13-10-8-6-7-9-12/h6-7,9H,8,10H2,1-5H3/b7-6+



199

HYBBIBNJHNGZAN-UHFFFAOYSA-N

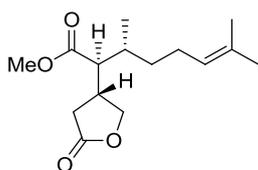
InChI=1S/C5H4O2/c6-4-5-2-1-3-7-5/h1-4H



200

ZRSNZINYAWTAHE-UHFFFAOYSA-N

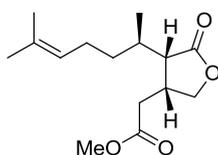
InChI=1S/C8H8O2/c1-10-8-4-2-7(6-9)3-5-8/h2-6H,1H3



203

## UUZIWJIWDKDNNX-DYEKYZERSA-N

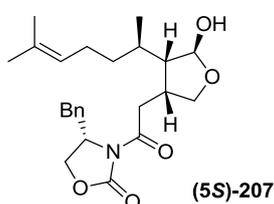
InChI=1S/C15H24O4/c1-10(2)6-5-7-11(3)14(15(17)18-4)12-8-13(16)19-9-12/h6,11-12,14H,5,7-9H2,1-4H3/t11-,12+,14+/m1/s1



204

## WCSGFGPNWTTZSG-DYEKYZERSA-N

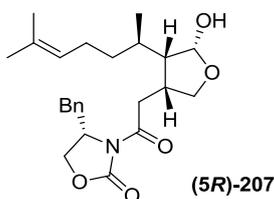
InChI=1S/C15H24O4/c1-10(2)6-5-7-11(3)14-12(8-13(16)18-4)9-19-15(14)17/h6,11-12,14H,5,7-9H2,1-4H3/t11-,12+,14+/m1/s1



(5S)-207

## MYKIVXZDBNJDCQ-YJNVGXADSA-N

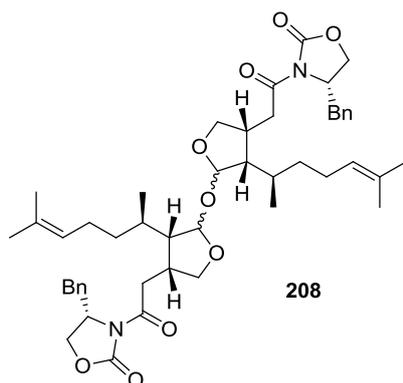
InChI=1S/C24H33NO5/c1-16(2)8-7-9-17(3)22-19(14-29-23(22)27)13-21(26)25-20(15-30-24(25)28)12-18-10-5-4-6-11-18/h4-6,8,10-11,17,19-20,22-23,27H,7,9,12-15H2,1-3H3/t17-,19+,20+,22+,23+/m1/s1



(5R)-207

## MYKIVXZDBNJDCQ-NEQVQEAMSA-N

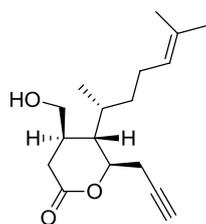
InChI=1S/C24H33NO5/c1-16(2)8-7-9-17(3)22-19(14-29-23(22)27)13-21(26)25-20(15-30-24(25)28)12-18-10-5-4-6-11-18/h4-6,8,10-11,17,19-20,22-23,27H,7,9,12-15H2,1-3H3/t17-,19+,20+,22+,23-/m1/s1



208

## LSLKFXWVVDOEEV-IKXLCZKRSA-N

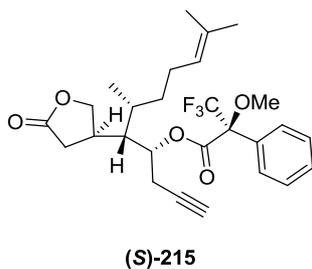
InChI=1S/C48H64N2O9/c1-31(2)15-13-17-33(5)43-37(25-41(51)49-39(29-57-47(49)53)23-35-19-9-7-10-20-35)27-55-45(43)59-46-44(34(6)18-14-16-32(3)4)38(28-56-46)26-42(52)50-40(30-58-48(50)54)24-36-21-11-8-12-22-36/h7-12,15-16,19-22,33-34,37-40,43-46H,13-14,17-18,23-30H2,1-6H3/t33-,34-,37+,38+,39+,40+,43+,44+,45?,46?/m1/s1



214

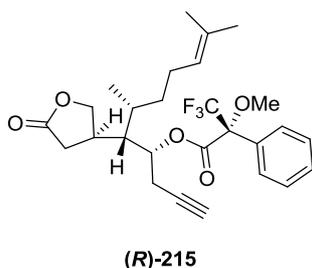
## ZOXJVMHODUIBQA-DLTWYDFYSA-N

InChI=1S/C17H26O3/c1-5-7-15-17(13(4)9-6-8-12(2)3)14(11-18)10-16(19)20-15/h1,8,13-15,17-18H,6-7,9-11H2,2-4H3/t13-,14+,15-,17+/m1/s1



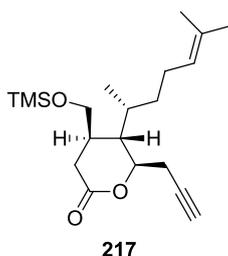
PLCRLBDGYAURQE-LDNMZUPNSA-N

InChI=1S/C27H33F3O5/c1-6-11-22(24(20-16-23(31)34-17-20)19(4)13-10-12-18(2)3)35-25(32)26(33-5,27(28,29)30)21-14-8-7-9-15-21/h1,7-9,12,14-15,19-20,22,24H,10-11,13,16-17H2,2-5H3/t19-,20+,22-,24+,26+/m1/s1



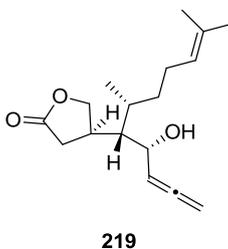
PLCRLBDGYAURQE-LDNMZUPNSA-N

InChI=1S/C27H33F3O5/c1-6-11-22(24(20-16-23(31)34-17-20)19(4)13-10-12-18(2)3)35-25(32)26(33-5,27(28,29)30)21-14-8-7-9-15-21/h1,7-9,12,14-15,19-20,22,24H,10-11,13,16-17H2,2-5H3/t19-,20+,22-,24+,26-/m1/s1



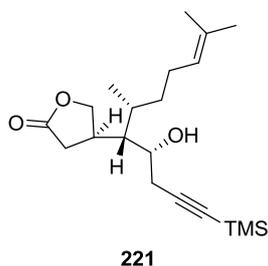
WLIJWCINLRPQRB-RMJICAUSA-N

InChI=1S/C20H34O3Si/c1-8-10-18-20(16(4)12-9-11-15(2)3)17(13-19(21)23-18)14-22-24(5,6)7/h1,11,16-18,20H,9-10,12-14H2,2-7H3/t16-,17+,18-,20+/m1/s1



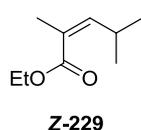
POAMUXZPXZJUCN-DLTWYDFYSA-N

InChI=1S/C17H26O3/c1-5-7-15(18)17(14-10-16(19)20-11-14)13(4)9-6-8-12(2)3/h7-8,13-15,17-18H,1,6,9-11H2,2-4H3/t13-,14+,15-,17+/m1/s1



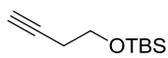
FWDDAJRCKOTDG-RMJICAUSA-N

InChI=1S/C20H34O3Si/c1-15(2)9-7-10-16(3)20(17-13-19(22)23-14-17)18(21)11-8-12-24(4,5)6/h9,16-18,20-21H,7,10-11,13-14H2,1-6H3/t16-,17+,18-,20+/m1/s1



AAYYTNPAPOADFH-VURMDHGXSA-N

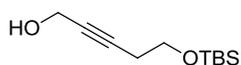
InChI=1S/C9H16O2/c1-5-11-9(10)8(4)6-7(2)3/h6-7H,5H2,1-4H3/b8-6-



232

NUZBJLXXTAOBPH-UHFFFAOYSA-N

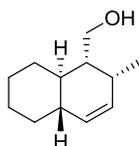
InChI=1S/C10H20OSi/c1-7-8-9-11-12(5,6)10(2,3)4/h1H,8-9H2,2-6H3



233

HHKHLMZEHV BXRG-UHFFFAOYSA-N

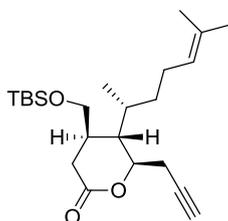
InChI=1S/C11H22O2Si/c1-11(2,3)14(4,5)13-10-8-6-7-9-12/h12H,8-10H2,1-5H3



234

TUMHGYLMWUWTEY-WRWGMCAJSA-N

InChI=1S/C12H20O/c1-9-6-7-10-4-2-3-5-11(10)12(9)8-13/h6-7,9-13H,2-5,8H2,1H3/t9-,10+,11-,12-/m1/s1



239

JRDNVOOZPMZTQM-DYQZNNLLSA-N

InChI=1S/C23H40O3Si/c1-10-12-20-22(18(4)14-11-13-17(2)3)19(15-21(24)26-20)16-25-27(8,9)23(5,6)7/h1,13,18-20,22H,11-12,14-16H2,2-9H3/t18-,19+,20-,22+/m1/s1

## 6.5 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel „Kupfer-katalysierte aerobe Oxidation in der Entwicklung einer nachhaltigen Synthesestrategie des Xenican-Diterpens 4-Hydroxydictyolacton“ selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt habe.

Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen und es hat kein Promotionsverfahren stattgefunden.

Dortmund, den 03.06.2013

Daniel Könning

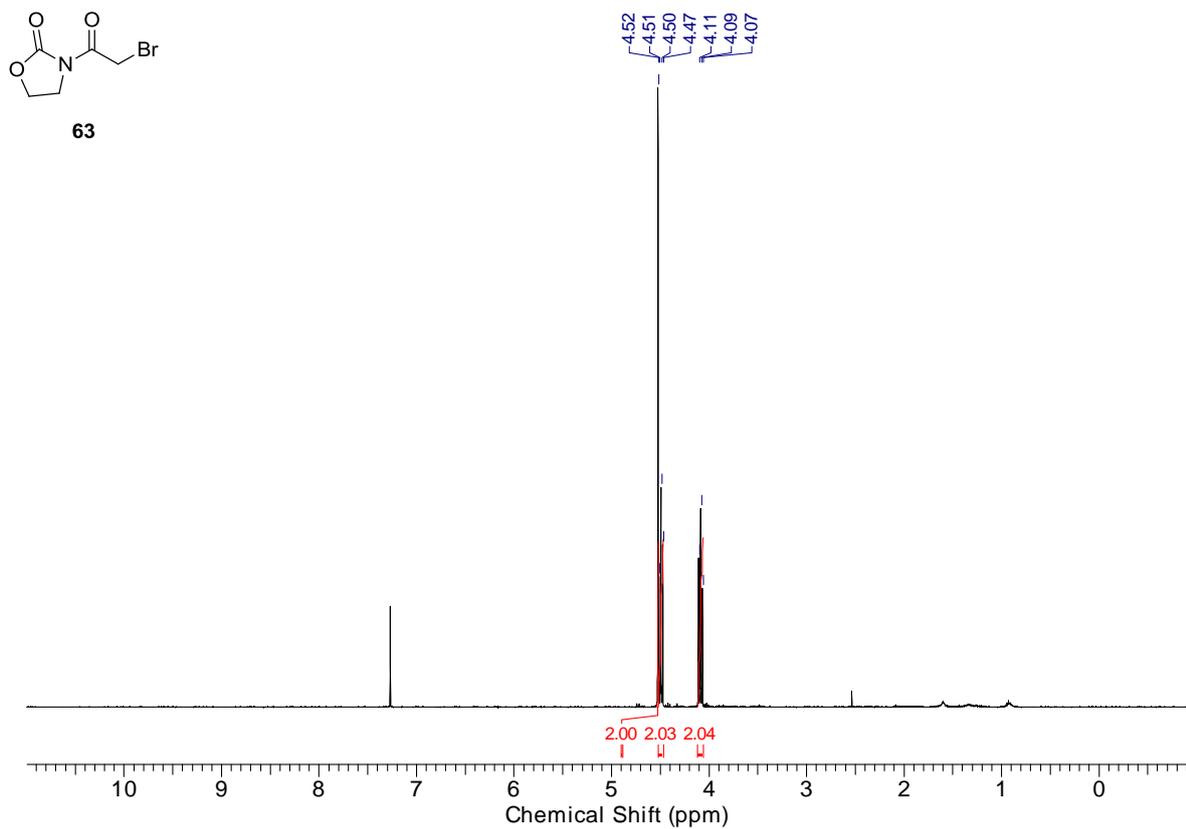
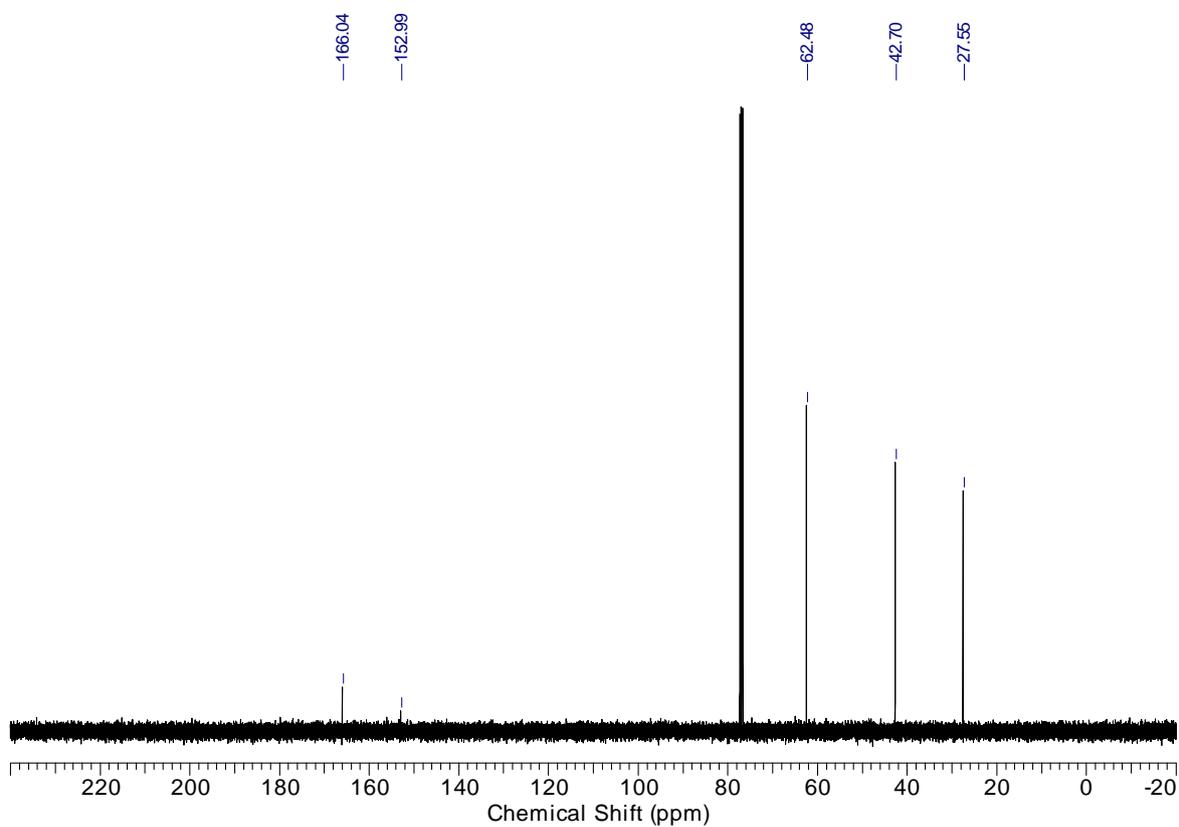
## 6.6 Spektrenanhang

$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>63</b> .....	261
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{31}\text{P}$ -NMR Verbindung <b>64</b> .....	263
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>68</b> .....	264
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>65</b> .....	266
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>66</b> .....	268
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>70</b> .....	269
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>77</b> .....	270
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>78</b> .....	271
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>79</b> .....	272
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>80</b> .....	274
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{31}\text{P}$ -NMR Verbindung <b>81</b> .....	275
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <i>dia-72</i> .....	277
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{31}\text{P}$ -NMR Verbindung <b>87</b> .....	278
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>E-88</b> .....	280
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>Z-88</b> .....	282
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>E-89</b> .....	284
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^{29}\text{Si}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>E-72</b> .....	286
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^{29}\text{Si}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-, 2D-NOESY-NMR Verbindung <b>91</b> .....	289
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-, 2D-NOESY-NMR Verbindung <b>108</b> .....	292
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^{29}\text{Si}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>106</b> .....	295
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindungen <b>109</b> und <b>110</b> .....	298
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>Z-112</b> .....	299
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <i>dia-111</i> .....	301
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>E-111</b> .....	302
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>Z-139</b> .....	304
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>Z-130</b> .....	305
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>E-130</b> .....	306
$^1\text{H}$ -NMR Isomerisierungsstudie mit Pyridin.....	307
$^1\text{H}$ -NMR Isomerisierungsstudie mit N-Methylimidazol.....	307
$^1\text{H}$ -NMR Isomerisierungsstudie mit DBU.....	308
$^1\text{H}$ -NMR Isomerisierungsstudie mit Et-Super-DMAP.....	308
$^1\text{H}$ -NMR Isomerisierungsstudie mit Bn-Super-DMAP.....	309
$^1\text{H}$ -NMR Isomerisierungsstudie mit 4-(Pyrrolidino)pyridin.....	309

<sup>1</sup> H-NMR Isomerisierungsstudie mit 4-(Dimethylamino)pyridin.....	310
<sup>1</sup> H-NMR Isomerisierungsstudie mit ABCO .....	310
<sup>1</sup> H-NMR Isomerisierungsstudie mit DABCO .....	311
<sup>1</sup> H-NMR Isomerisierungsstudie mit 9-Azajulolidin.....	311
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>Z-140</b> .....	312
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>E-141</b> .....	313
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>Z-142</b> .....	314
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>E-143</b> .....	315
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>Z-115</b> .....	316
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>E-117</b> .....	317
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C- und <sup>29</sup> Si-NMR Verbindung <b>158</b> .....	318
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>dia-159</b> .....	320
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C- und <sup>29</sup> Si-NMR Verbindung <b>Z-159</b> .....	321
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C- und <sup>29</sup> Si-NMR Verbindung <b>E-159</b> .....	323
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>dia-144</b> .....	325
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C- und <sup>29</sup> Si-NMR Verbindung <b>Z-144</b> .....	326
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C- und <sup>29</sup> Si-NMR Verbindung <b>E-144</b> .....	328
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C- und <sup>29</sup> Si-NMR Verbindung <b>E-145</b> .....	330
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>E-147</b> .....	332
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C-, <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-COSY-, HSQC-NMR Verbindung ( <b>2Z,8E</b> )- <b>161</b> .....	333
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C-, <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-COSY-, HSQC-NMR Verbindung ( <b>2E,8E</b> )- <b>161</b> .....	335
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung ( <b>2Z,8E</b> )- <b>148</b> .....	337
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung ( <b>2E,8E</b> )- <b>148</b> .....	338
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung ( <b>2E,8E</b> )- <b>149</b> .....	339
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>Z-229</b> .....	340
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>dia-229</b> .....	341
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>Z-150</b> .....	342
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>E-151</b> .....	343
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>Z-152</b> .....	344
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>E-153</b> .....	345
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>233</b> .....	346
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>Z-154</b> .....	347
<sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C- und <sup>29</sup> Si-NMR Verbindung <b>Z-155</b> .....	348
<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Verbindung <b>E-157</b> .....	350

$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR und GC-Chromatogr. Verbindung ( <b>2S,3R</b> )- <b>163</b> ..	351
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -NMR und GC-Chromatogramme Verbindung ( <b>2R,3S</b> )- <b>163</b> .....	354
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR und HPLC-Chromatogr. Verbindung ( <b>S</b> )- <b>166</b> .....	356
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>ent-169</b> .....	359
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR und GC-Chromatogr. Verbindung <b>234</b> .....	361
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>176</b> .....	364
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -NMR und GC-Chromatogramme Verbindung <b>175</b> .....	365
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>E-89</b> .....	367
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>E-179</b> .....	368
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>E-180</b> .....	369
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>Z-181</b> .....	370
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>E-182</b> .....	371
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>E-183</b> .....	373
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ - und $^{29}\text{Si}$ -NMR Verbindung <b>E-184</b> .....	374
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -NMR und HPLC-Chromatogramme Verbindung <b>E-159</b> .....	376
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>E-185</b> .....	378
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>187</b> .....	379
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>189</b> .....	380
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>191</b> .....	381
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>193</b> .....	382
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>195</b> .....	383
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>197</b> .....	384
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>E-198</b> .....	385
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>199</b> .....	386
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>34</b> .....	387
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>200</b> .....	388
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindungen <b>203</b> und <b>204</b> .....	389
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>dia-44</b> .....	390
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>dia-207</b> .....	391
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>208</b> .....	393
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>44</b> .....	395
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>43</b> .....	397
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>214</b> .....	399
$^1\text{H}$ -NMR Verbindung ( <b>S</b> )- <b>215</b> .....	401

$^1\text{H}$ -NMR Verbindung ( <b>R</b> )- <b>215</b> .....	402
$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR Verbindung <b>217</b> .....	403
$^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-NMR Verbindung <b>239</b> .....	404
$^1\text{H}$ -NMR Verbindungen <b>43</b> und <b>219</b> .....	406

Abbildung 29: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Oxazolidinons 63.Abbildung 30: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Oxazolidinons 63.

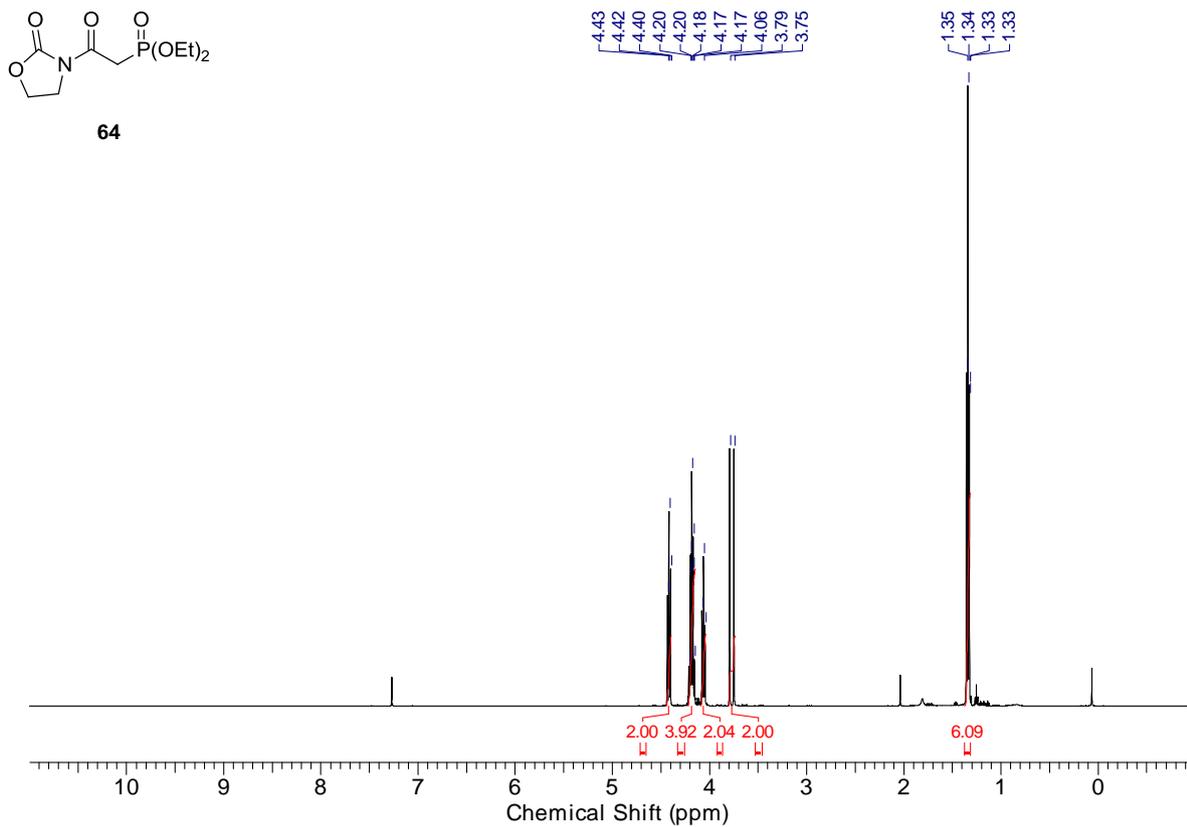


Abbildung 31: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Phosphonats 64.

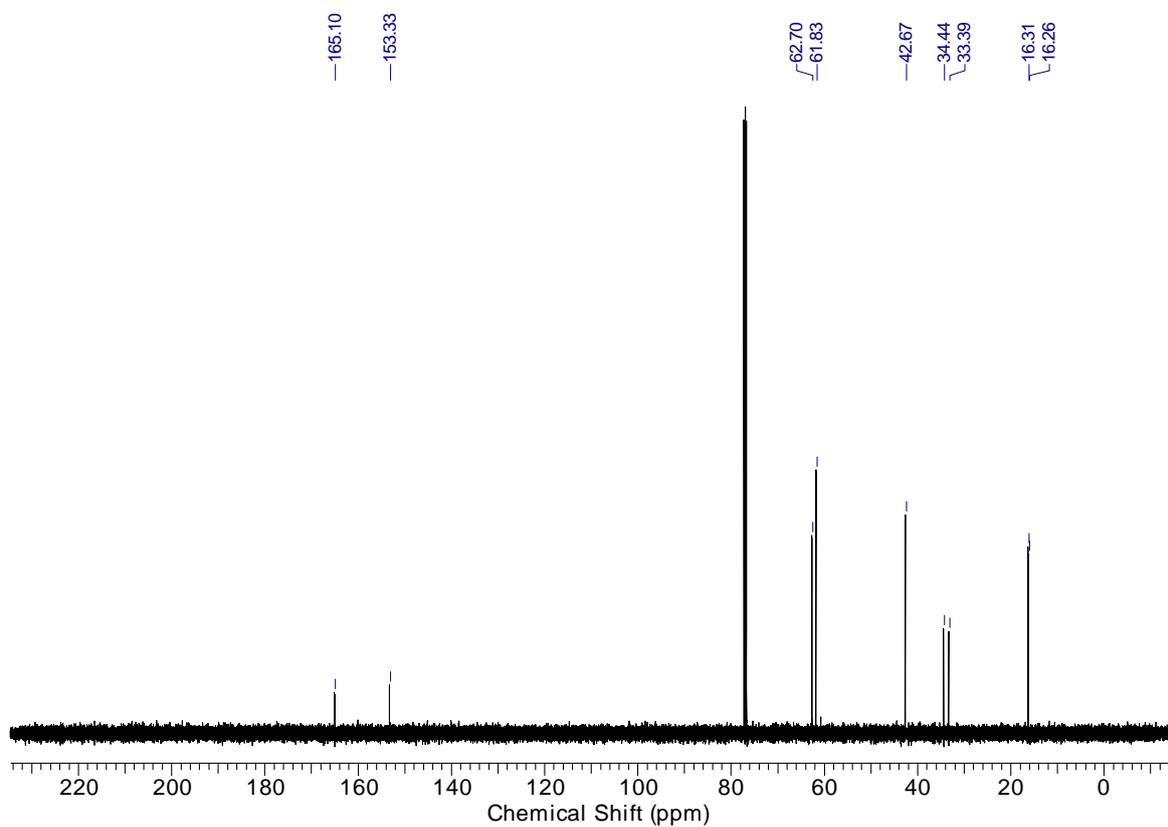


Abbildung 32: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Phosphonats 64.

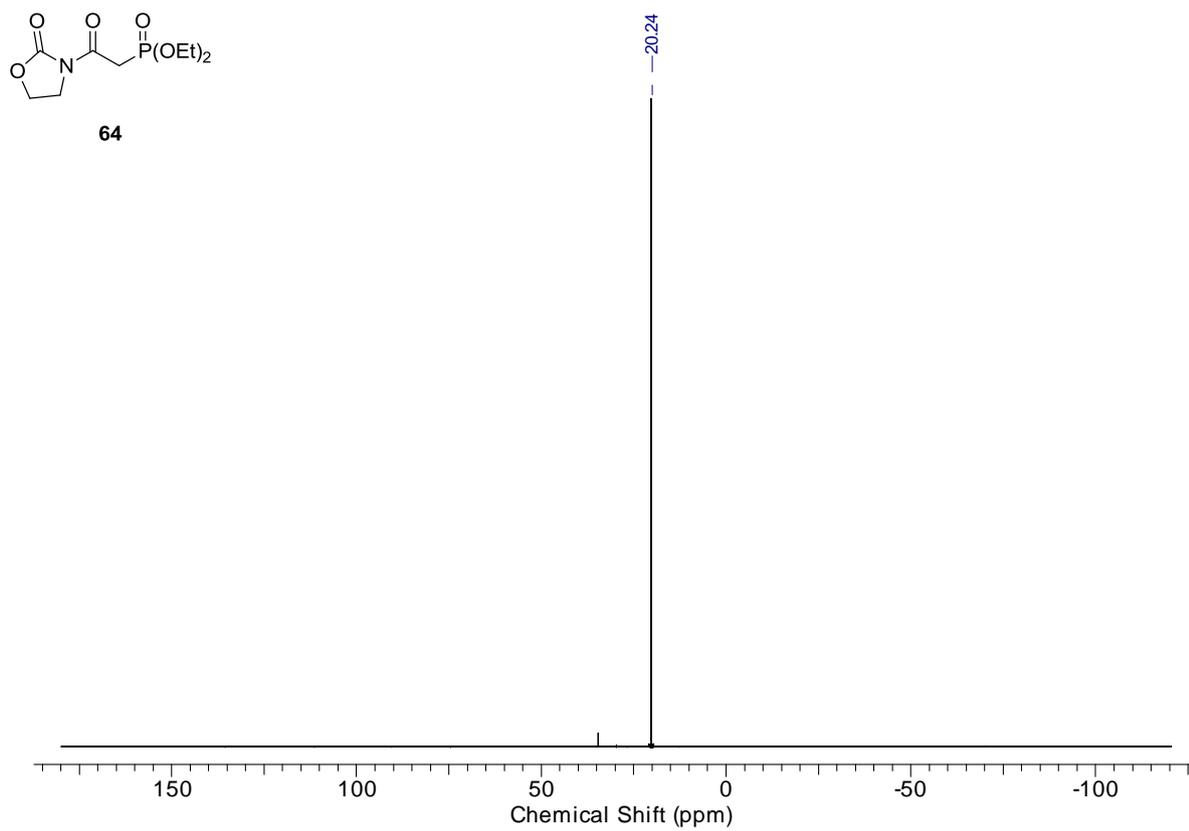


Abbildung 33:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum des Phosphonats 64.

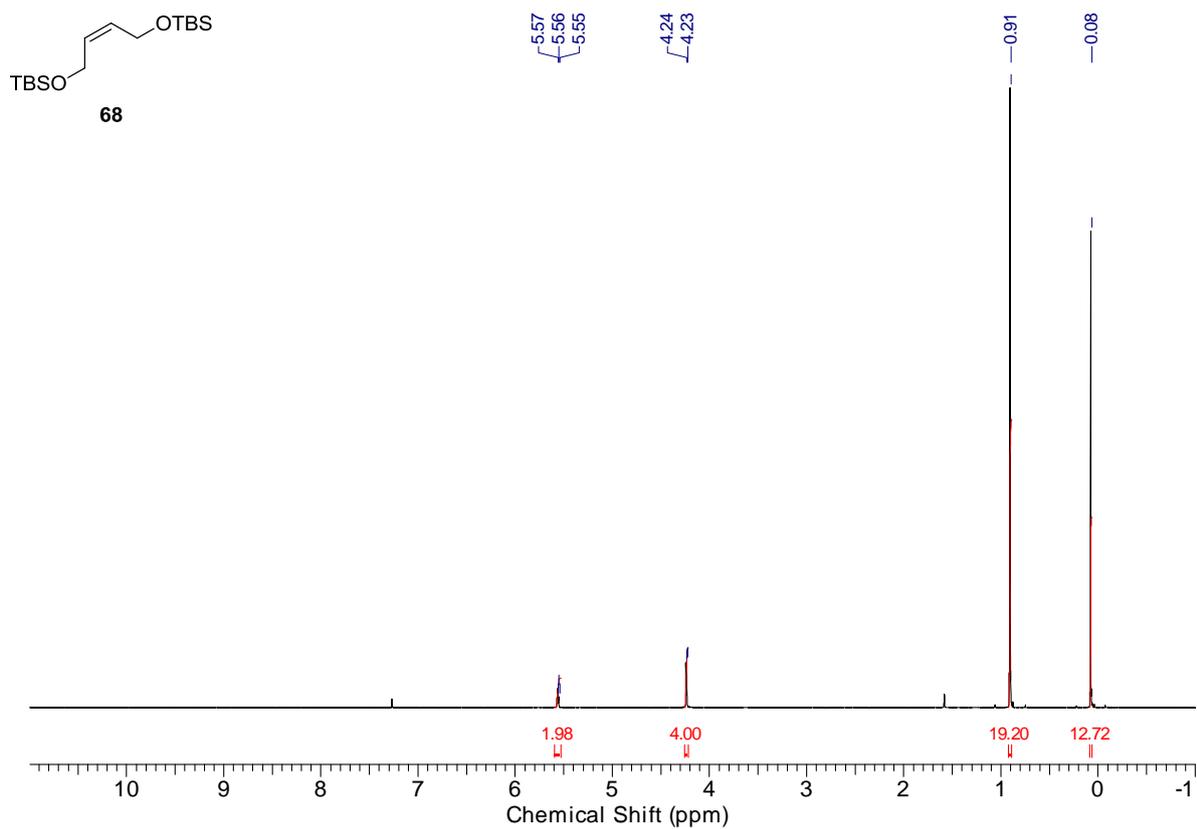


Abbildung 34: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des TBS-Diols 68.

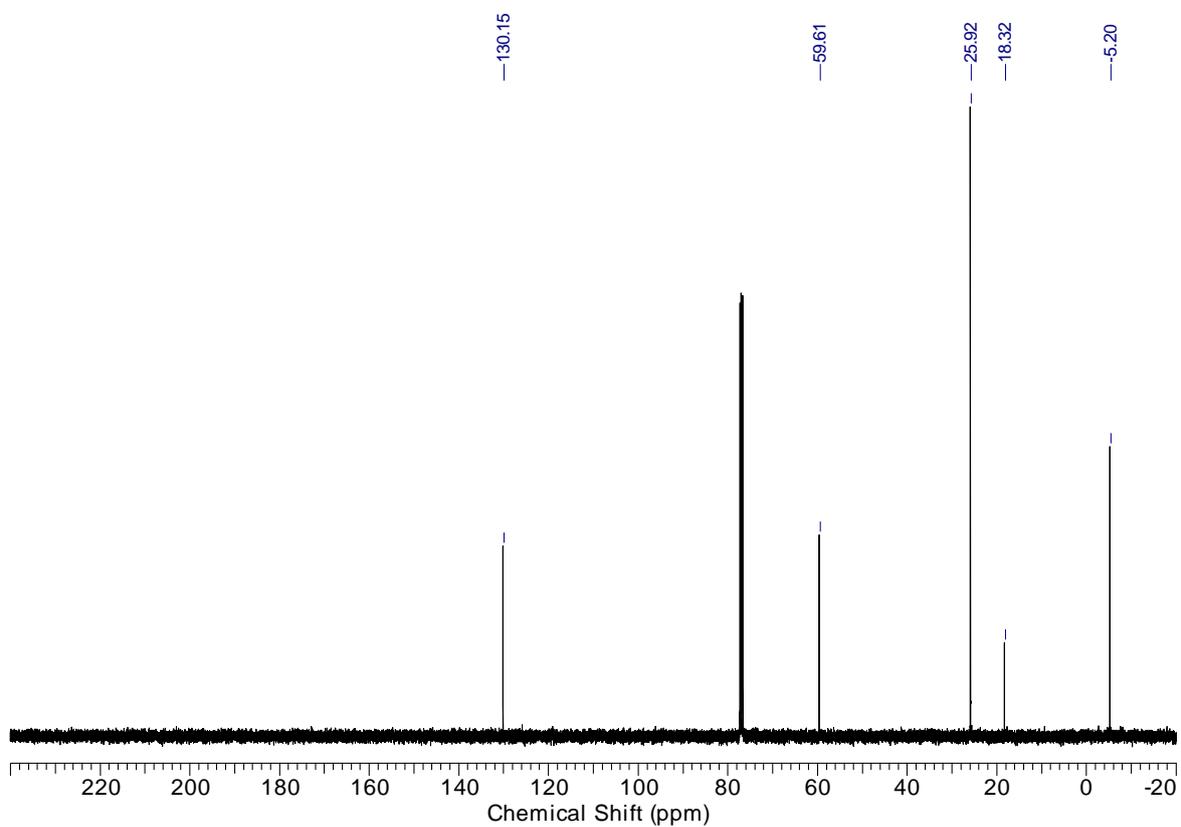


Abbildung 35: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des TBS-Diols 68.

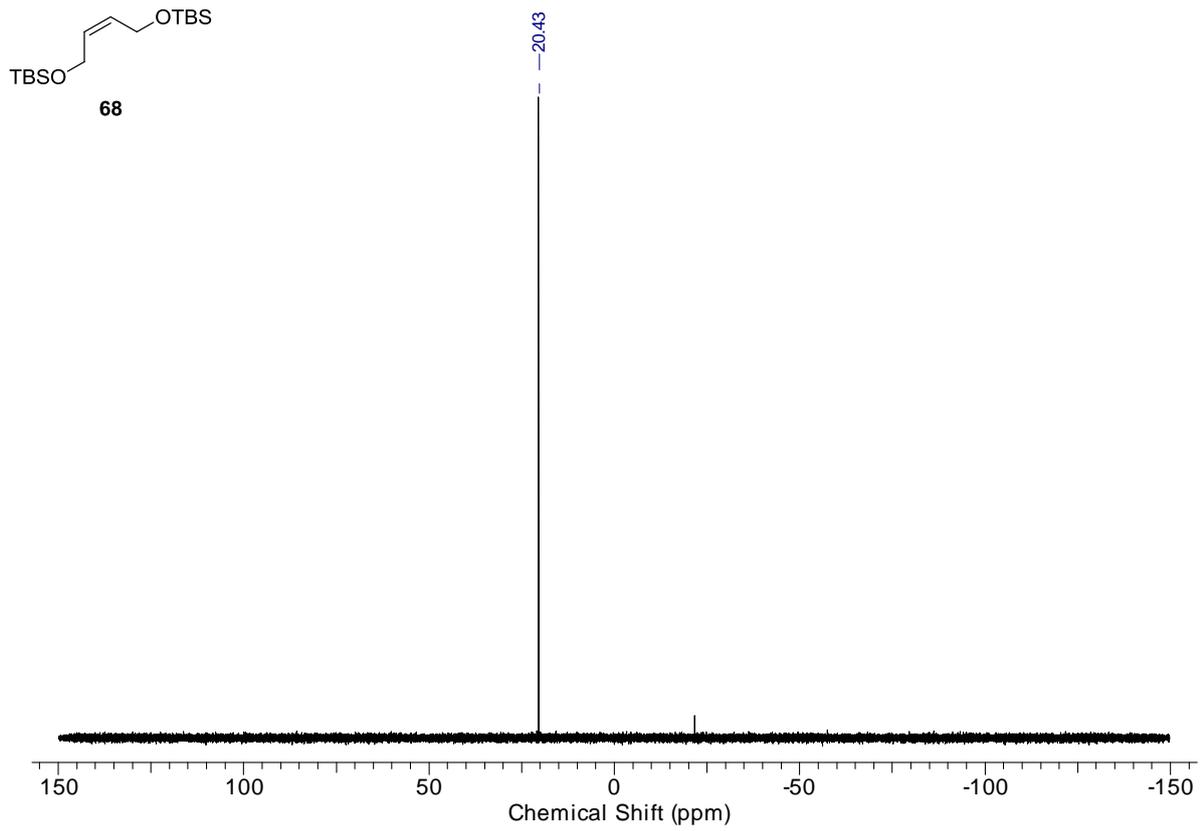


Abbildung 36:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des TBS-Diols 68.

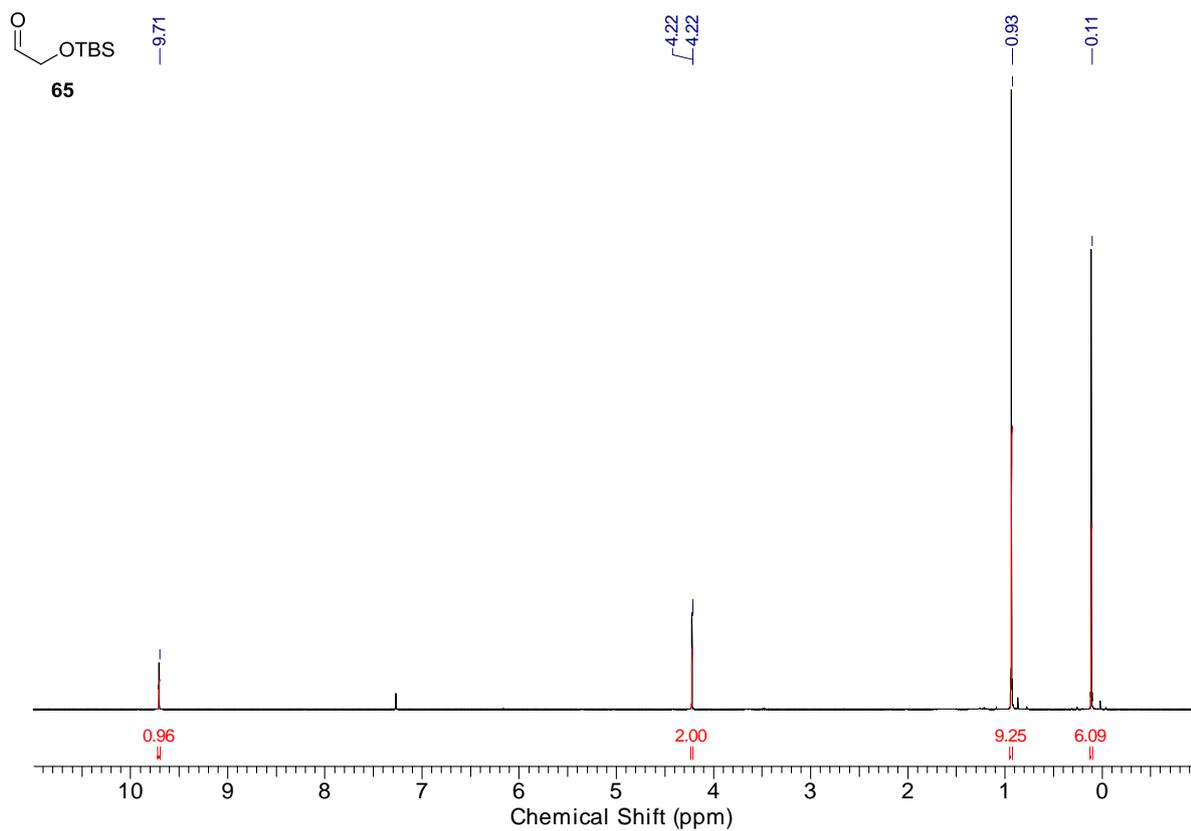


Abbildung 37:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 65.

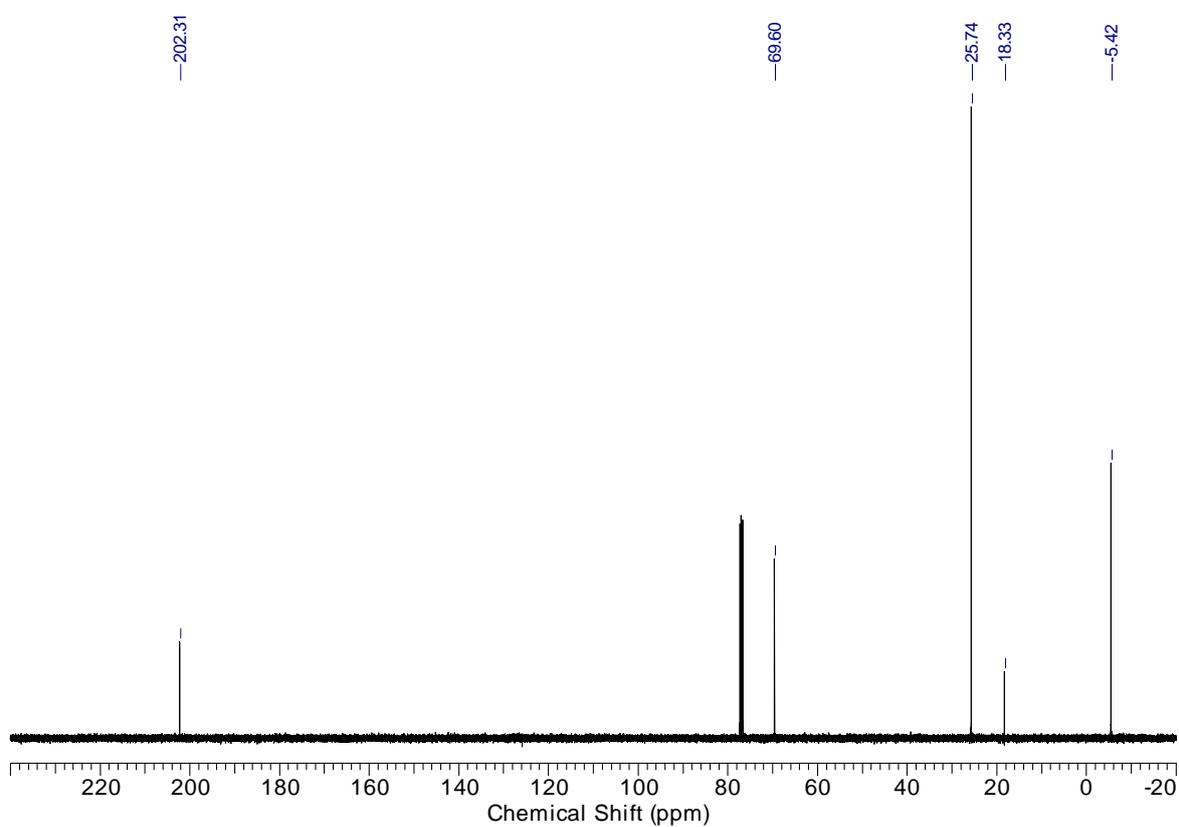


Abbildung 38:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 65.

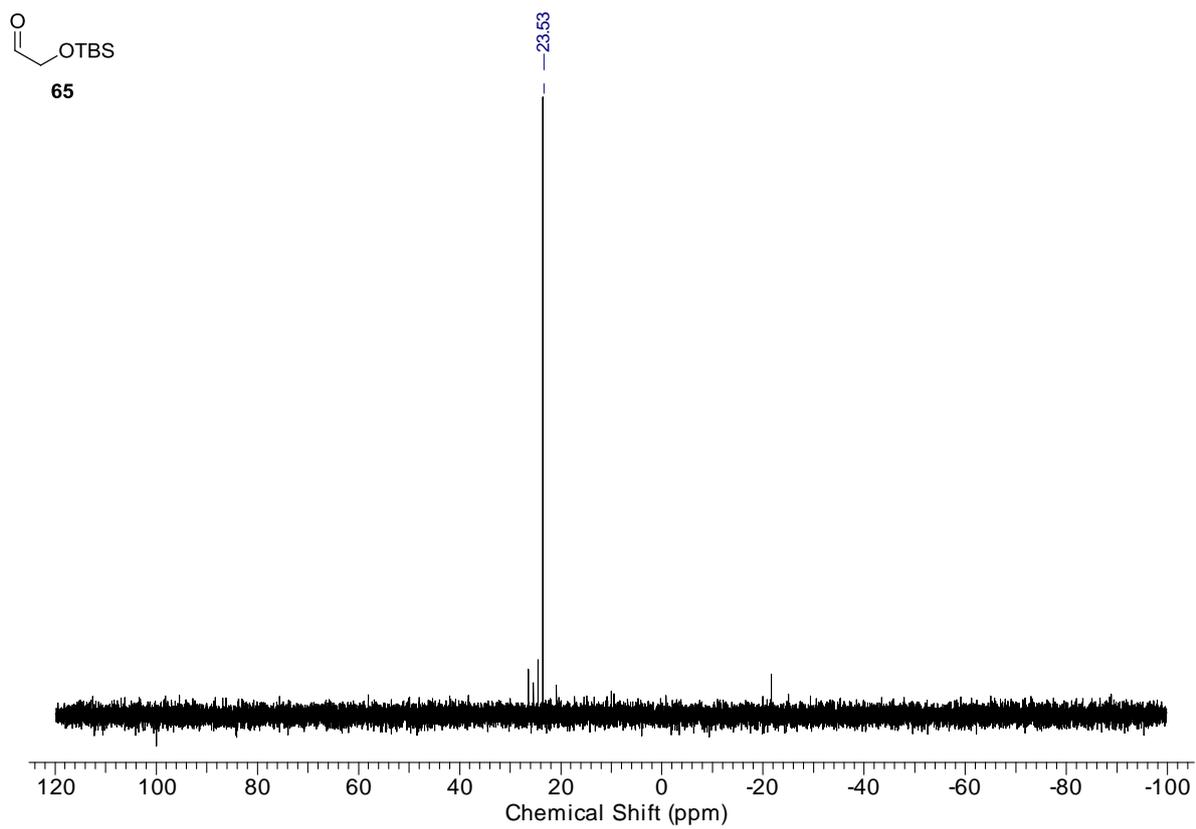


Abbildung 39:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 65.

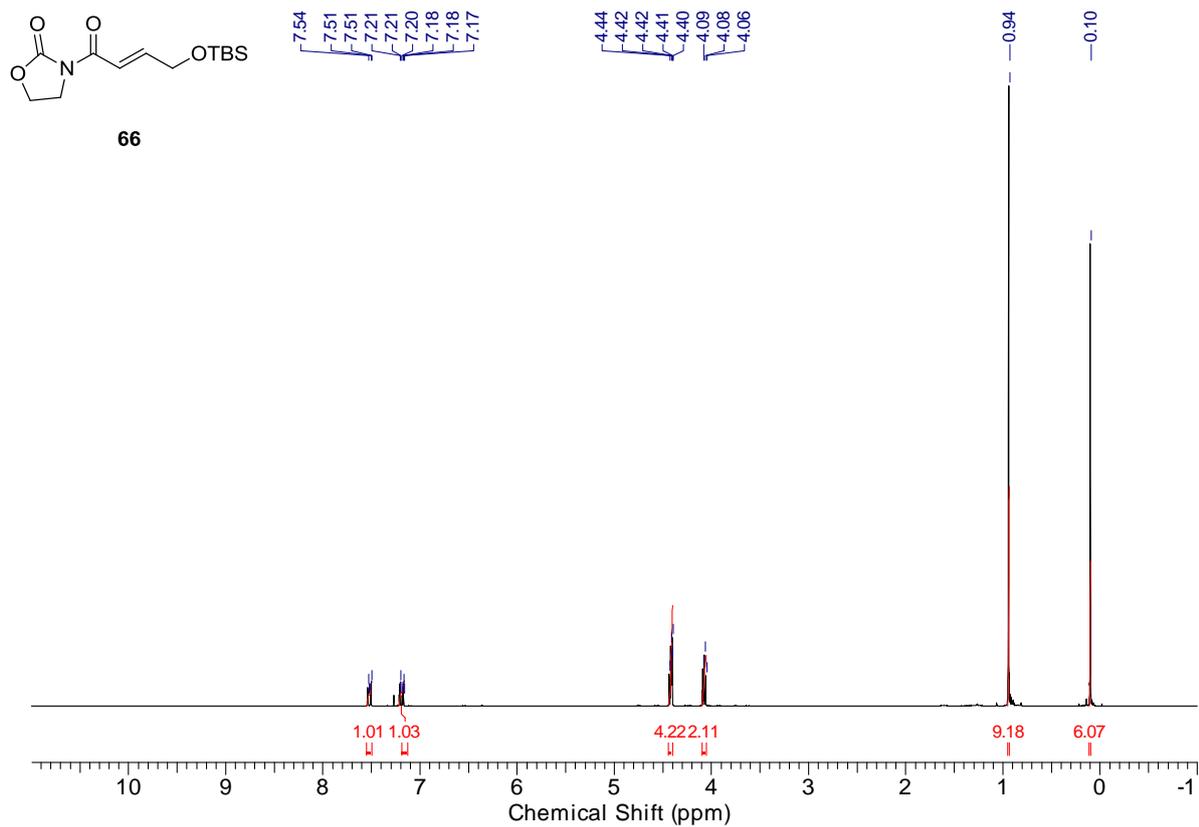


Abbildung 40: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Michael-Acceptors 66.

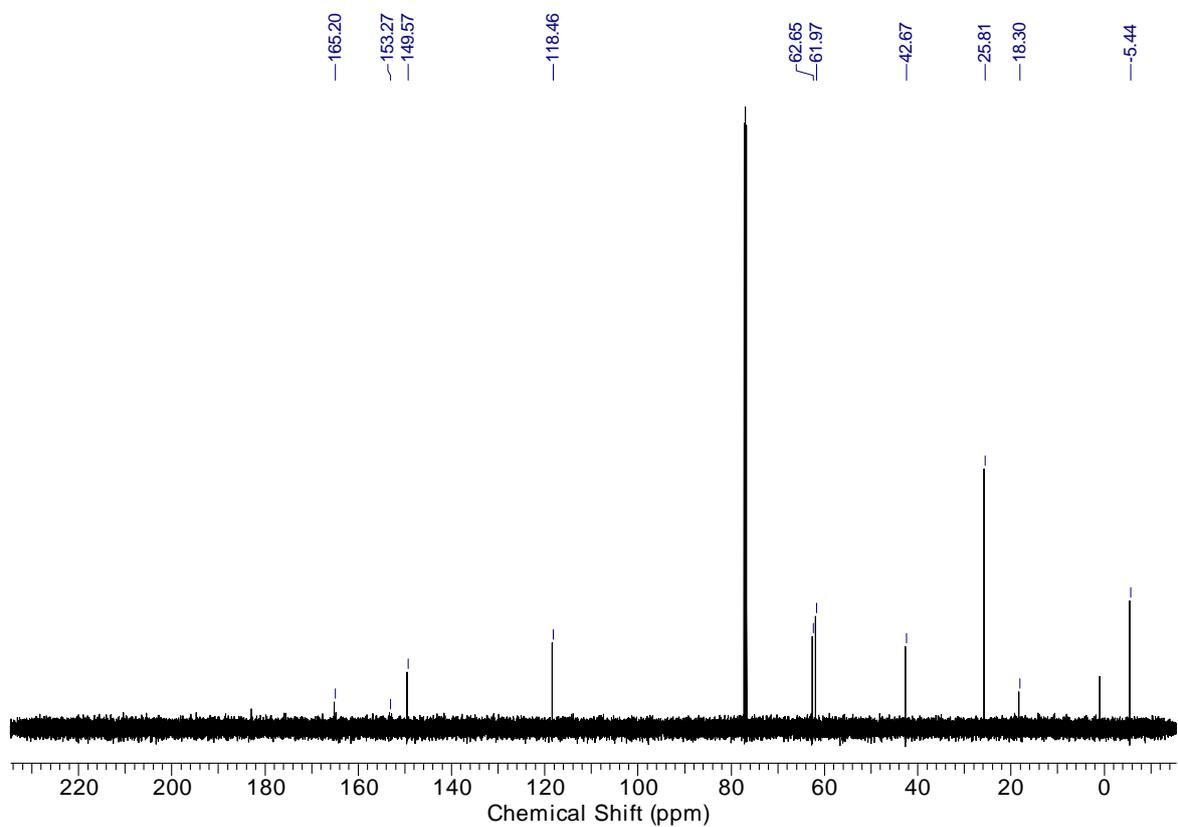
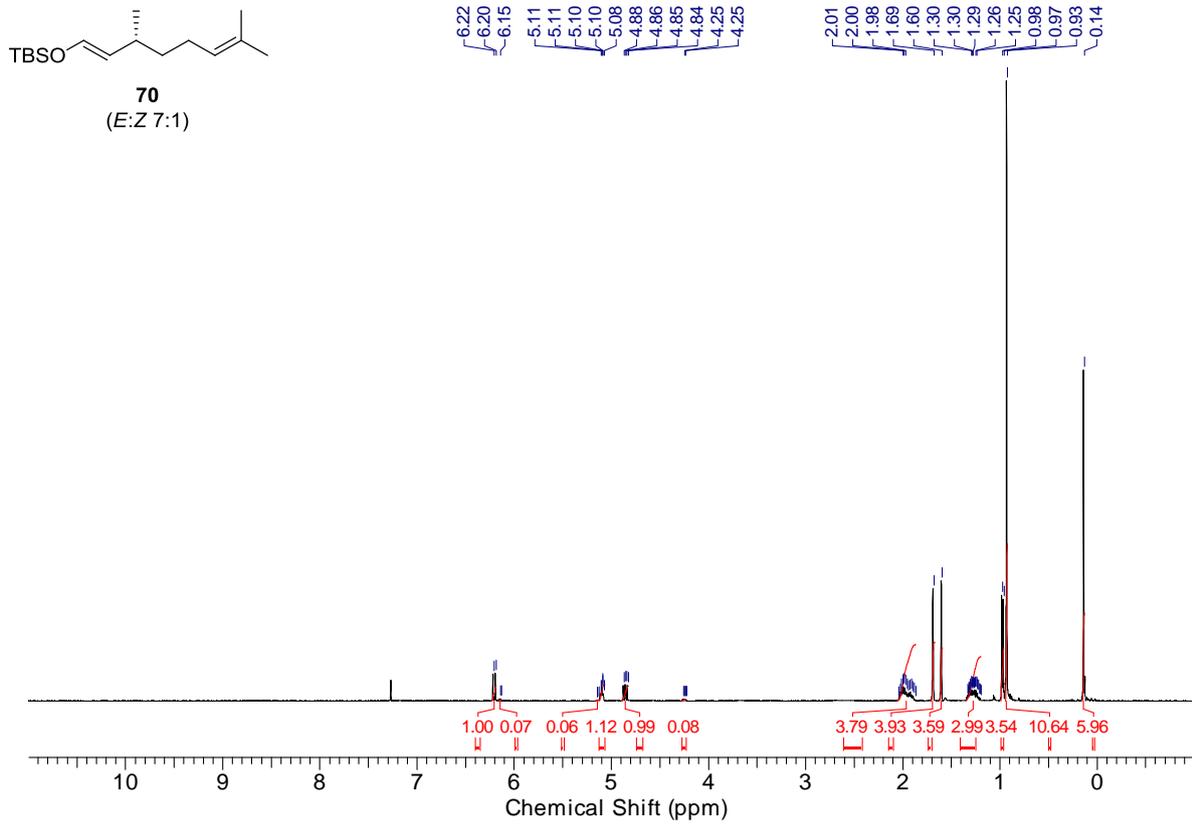
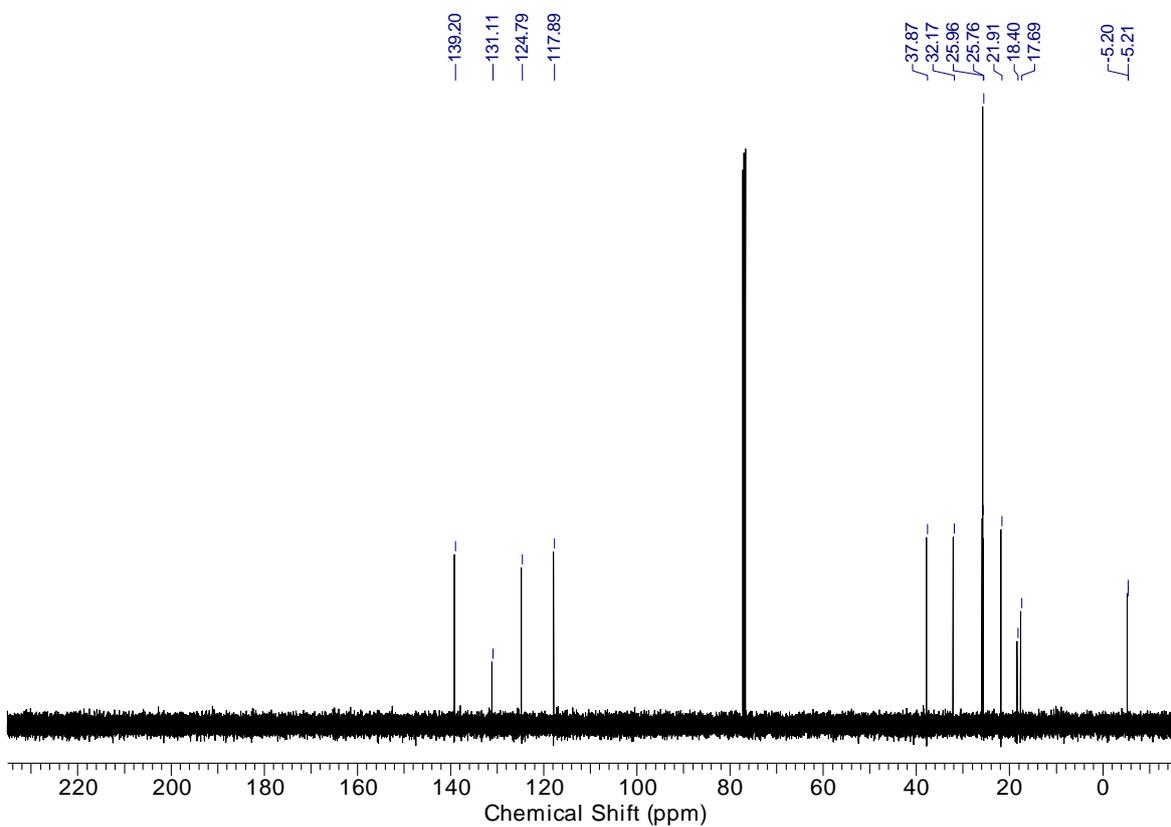


Abbildung 41: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Michael-Acceptors 66.

Abbildung 42:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Enol-Ethers 70.Abbildung 43:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Enol-Ethers 70.

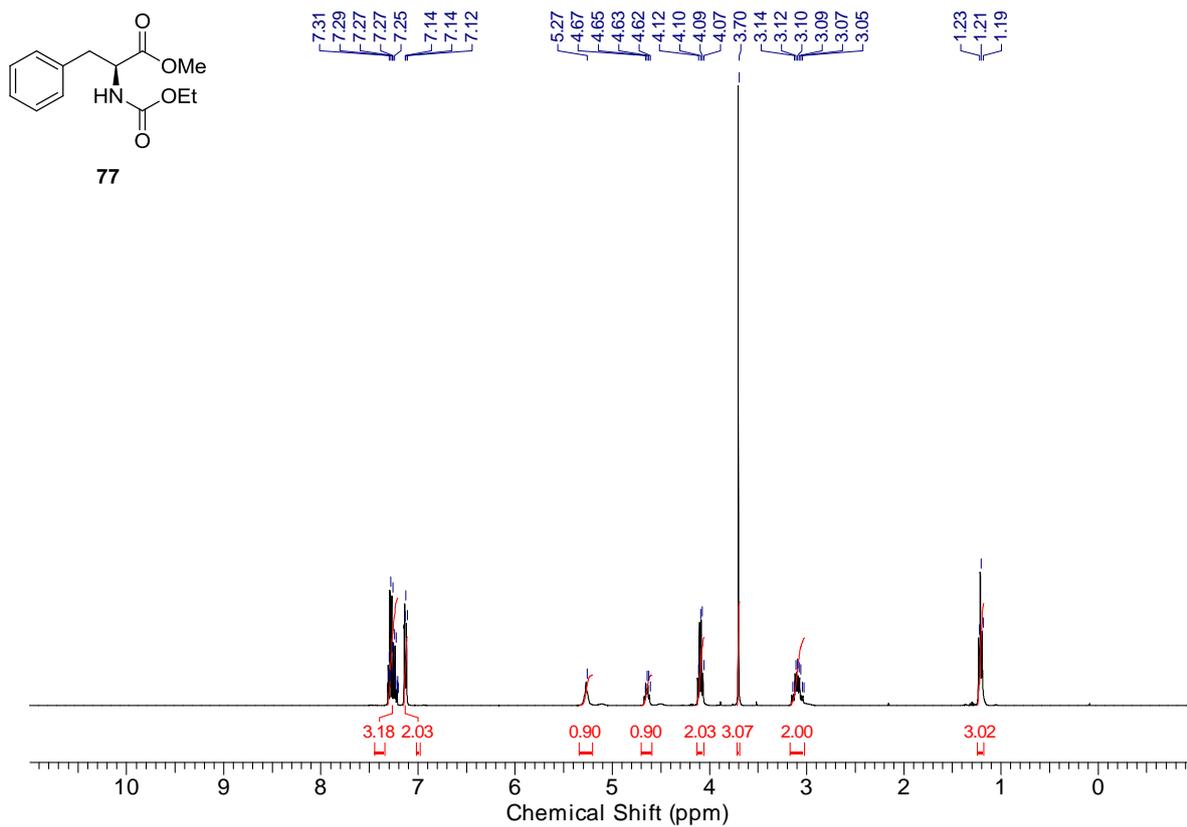


Abbildung 44: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters 77.

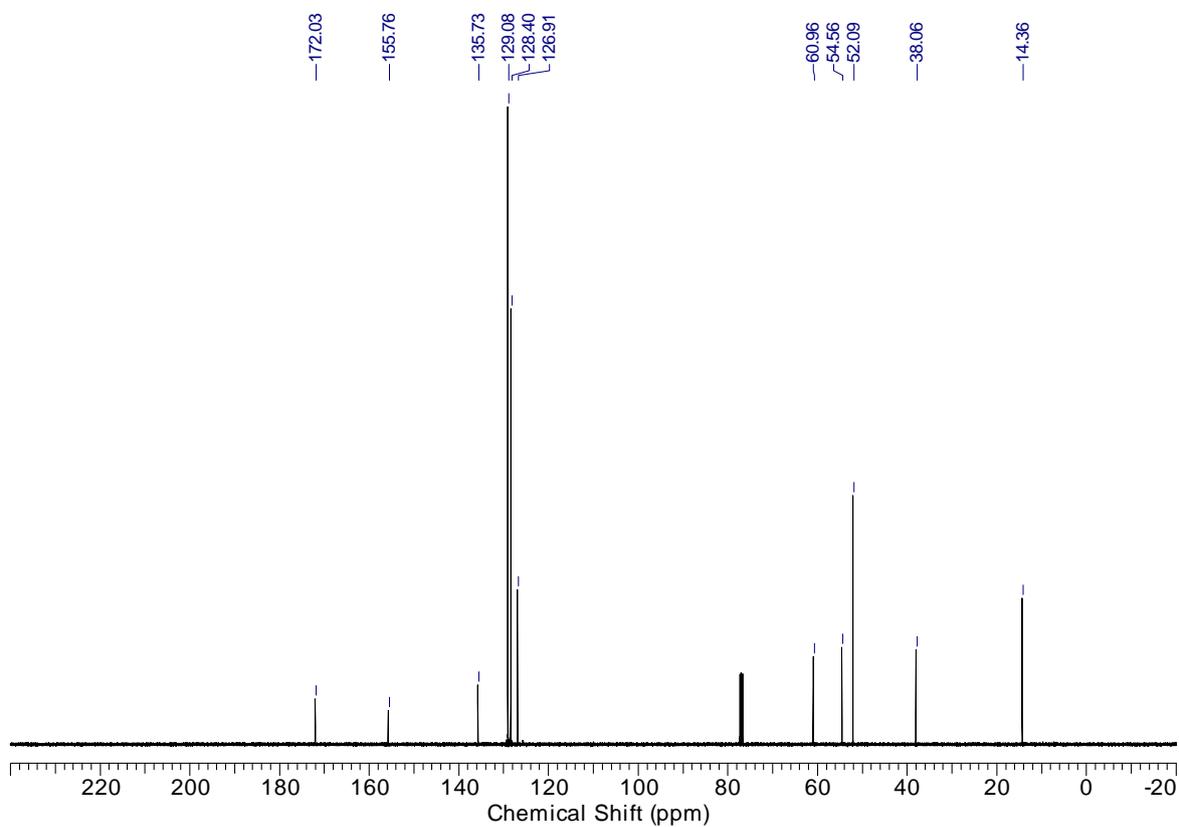
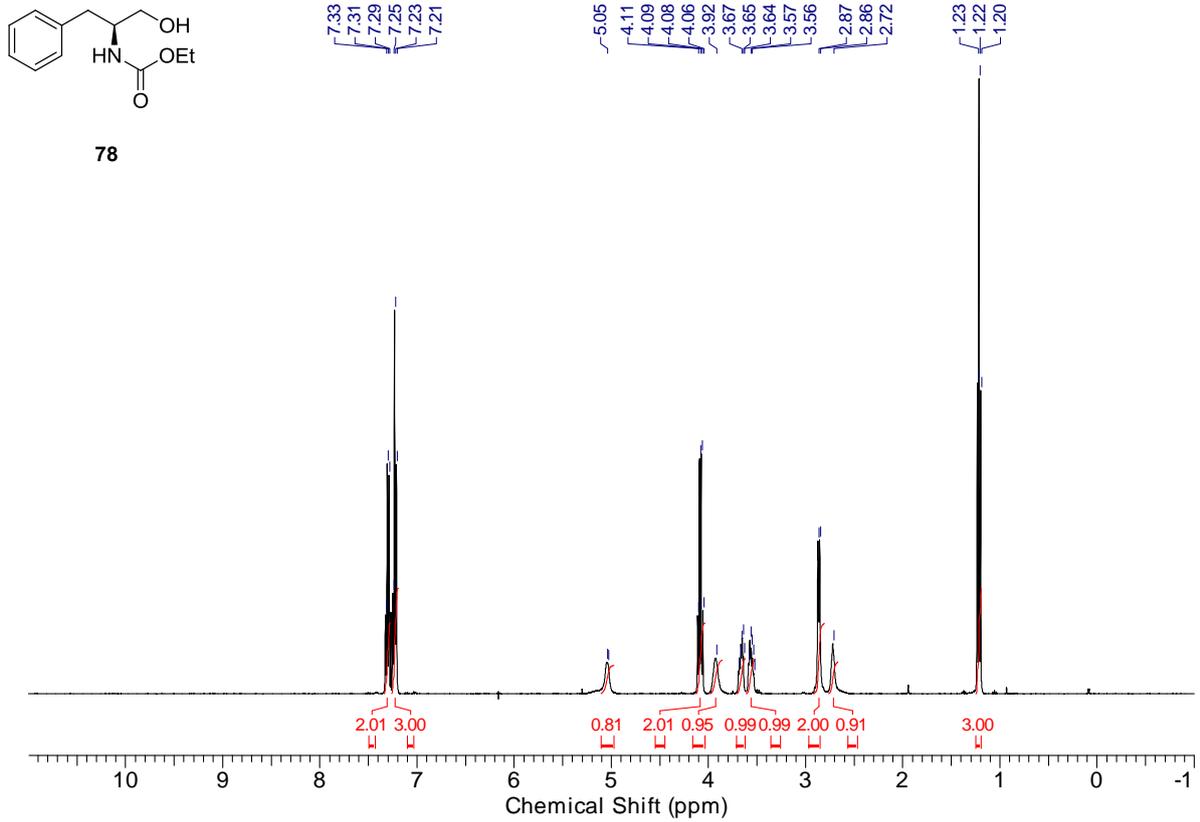
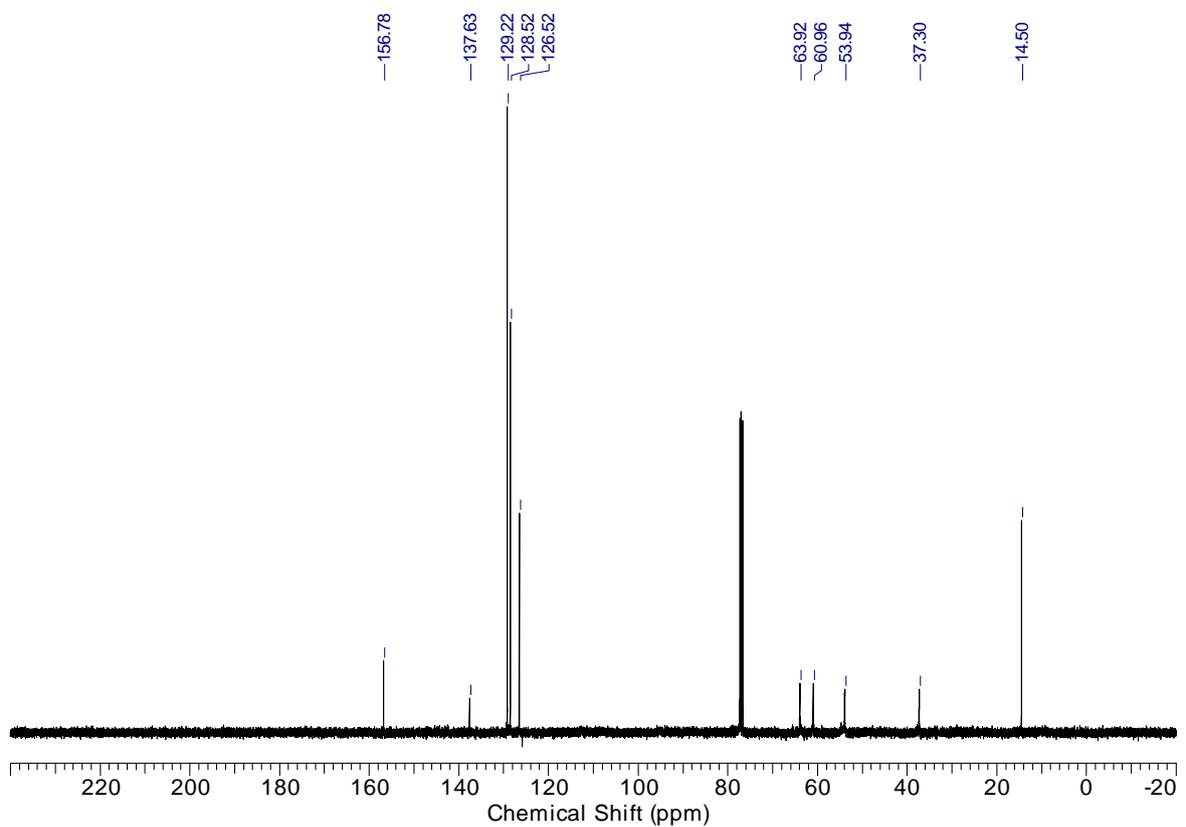


Abbildung 45: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Esters 77.

Abbildung 46:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols 78.Abbildung 47:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols 78.

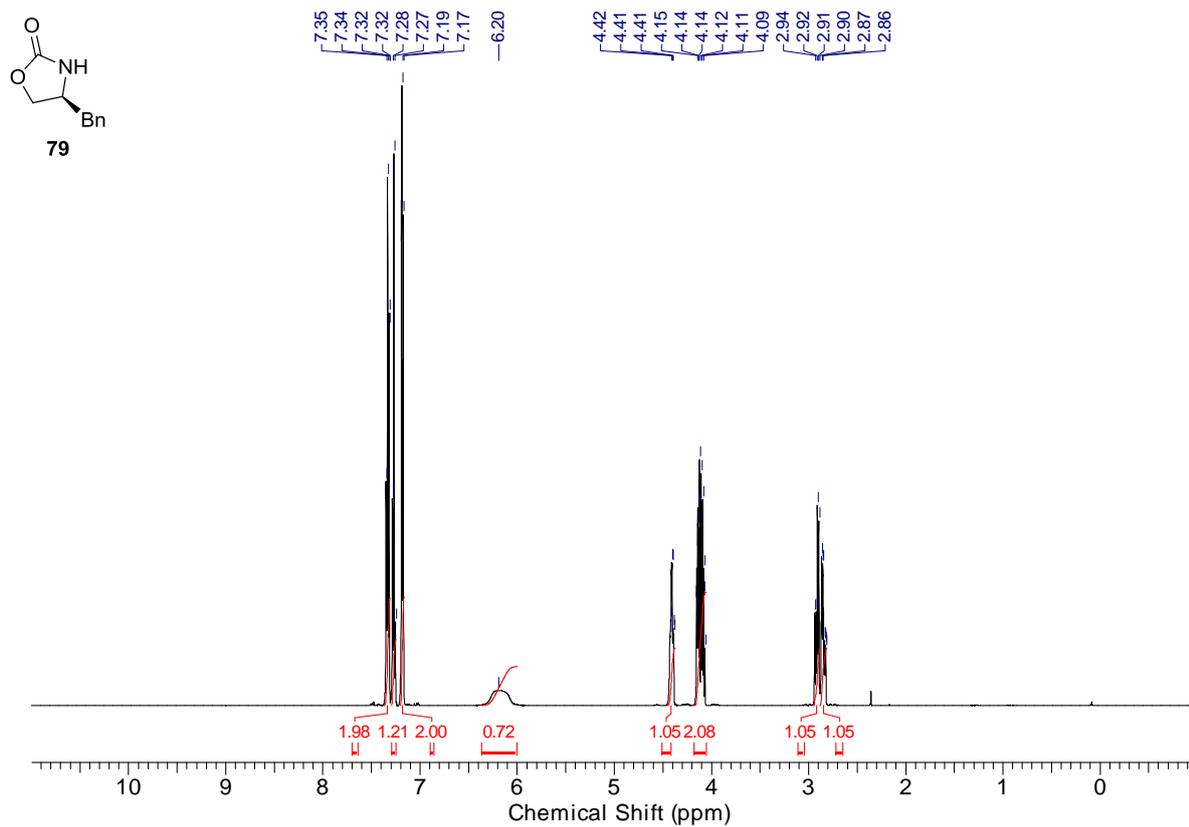


Abbildung 48:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Oxazolidinons 79.

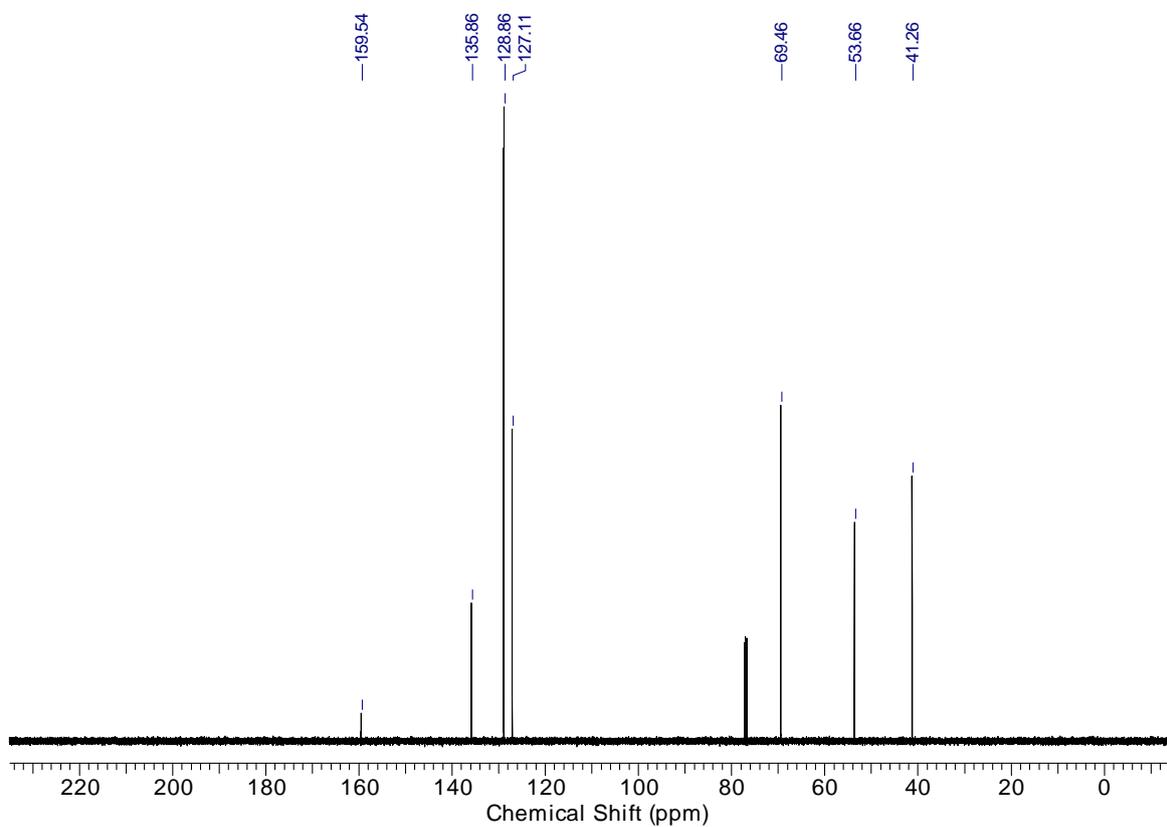
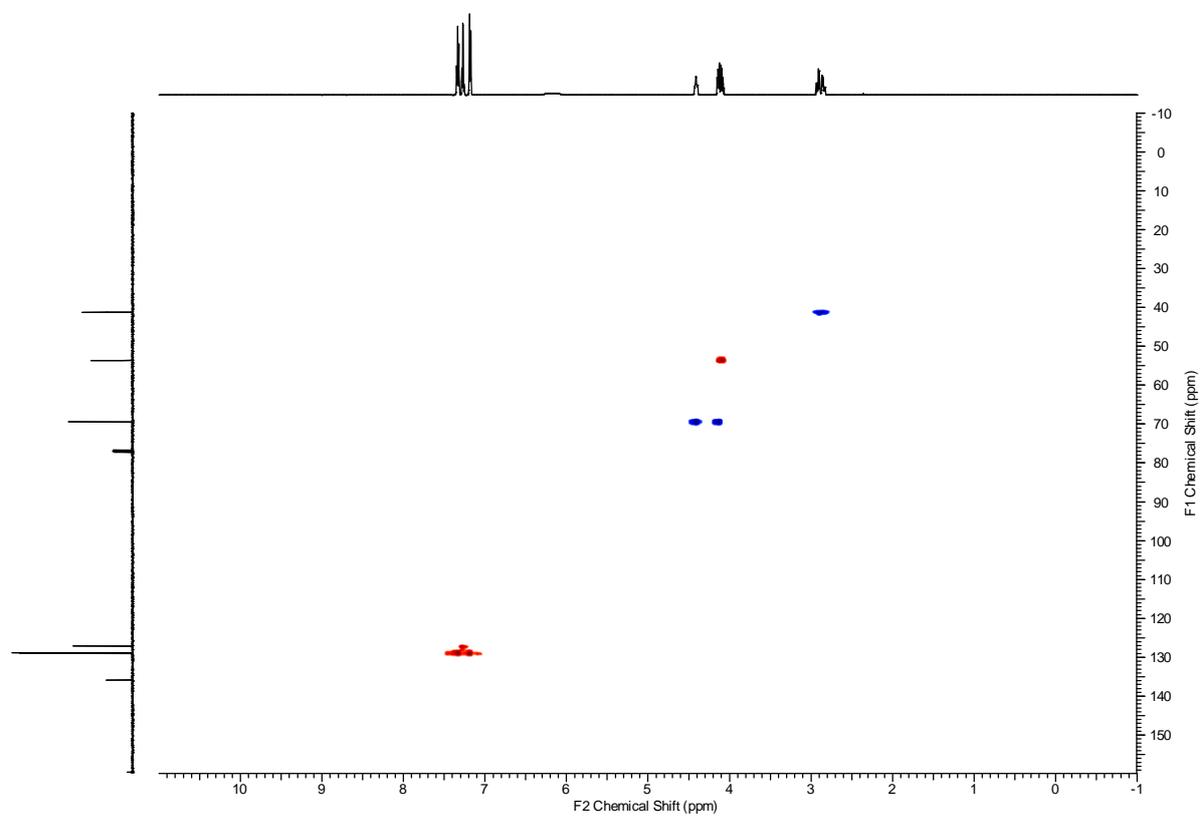
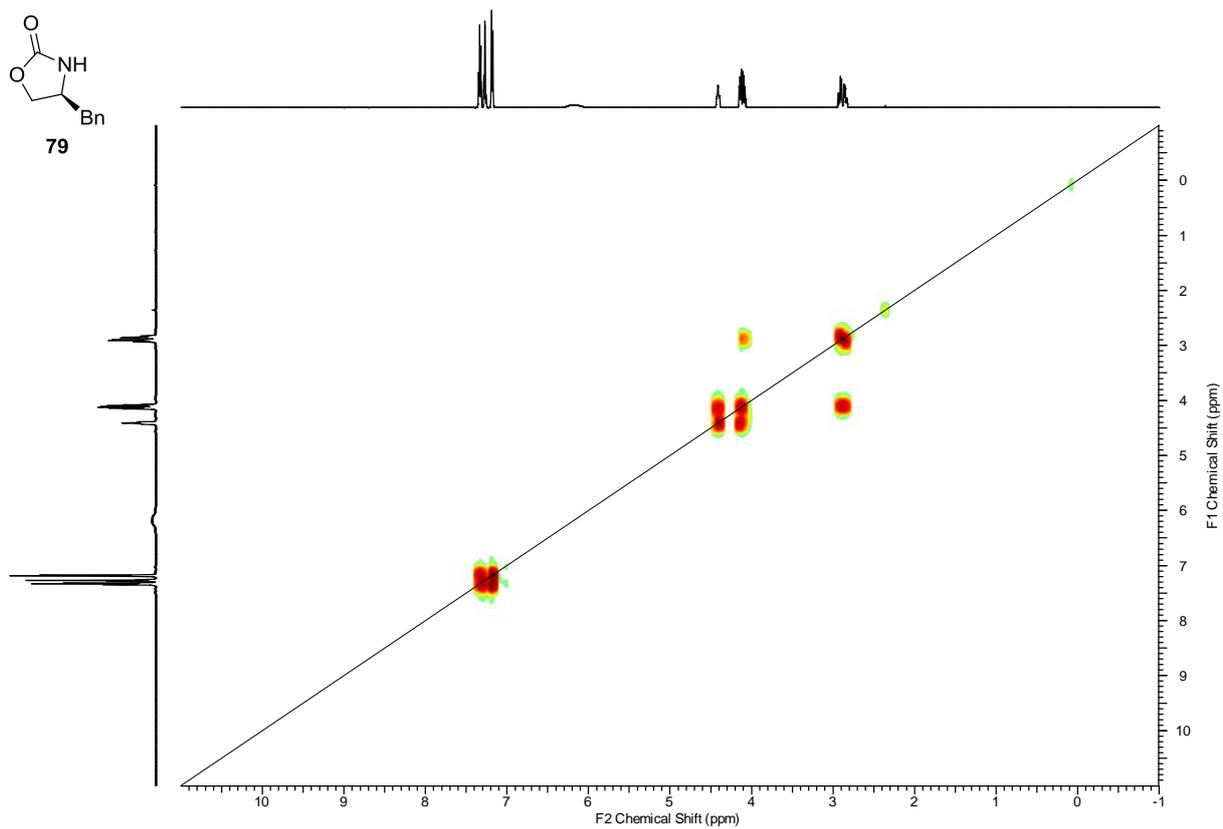


Abbildung 49:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Oxazolidinons 79.



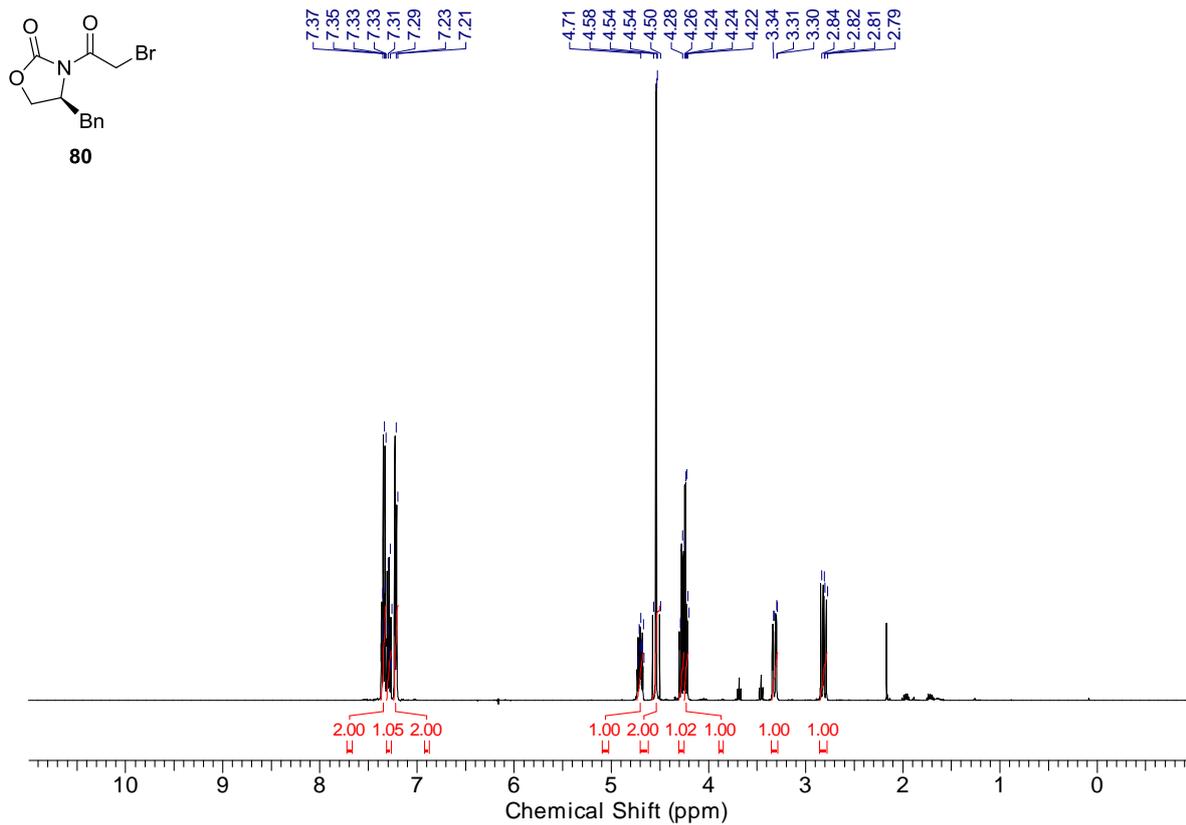


Abbildung 52: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Oxazolidinons 80.

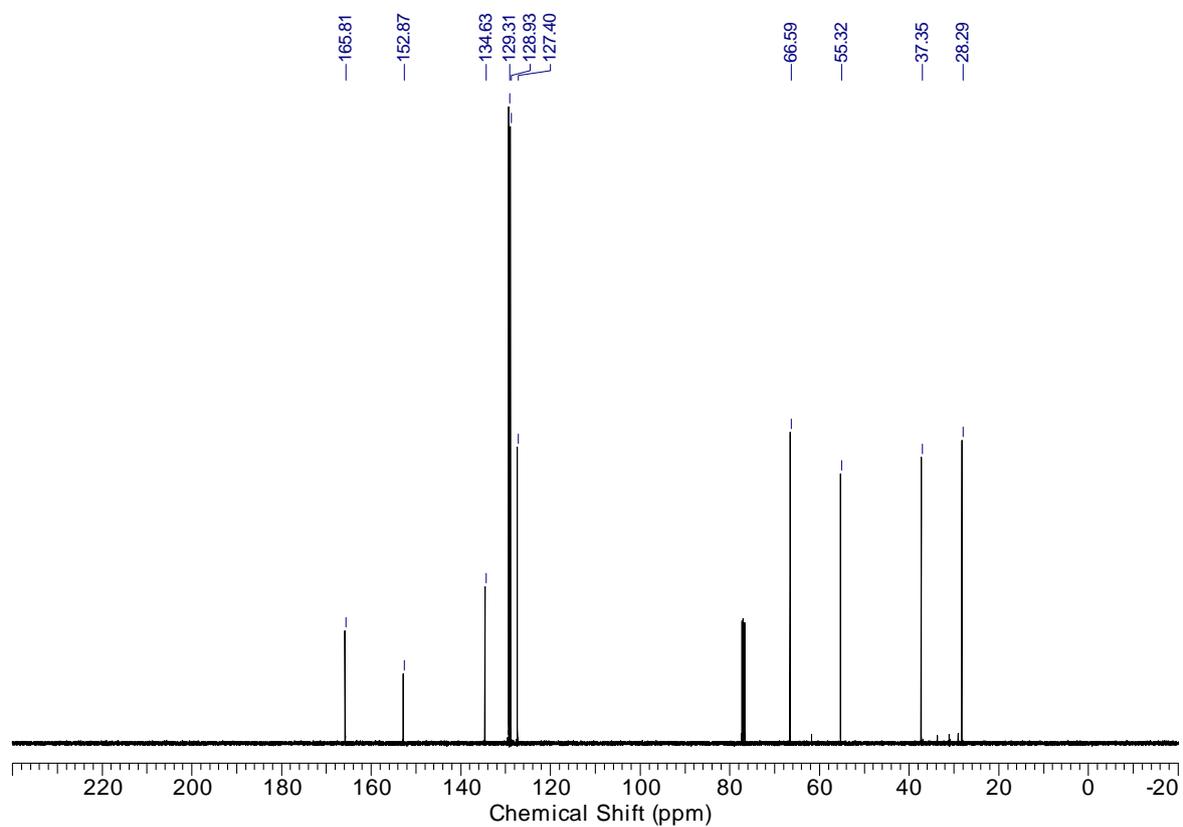
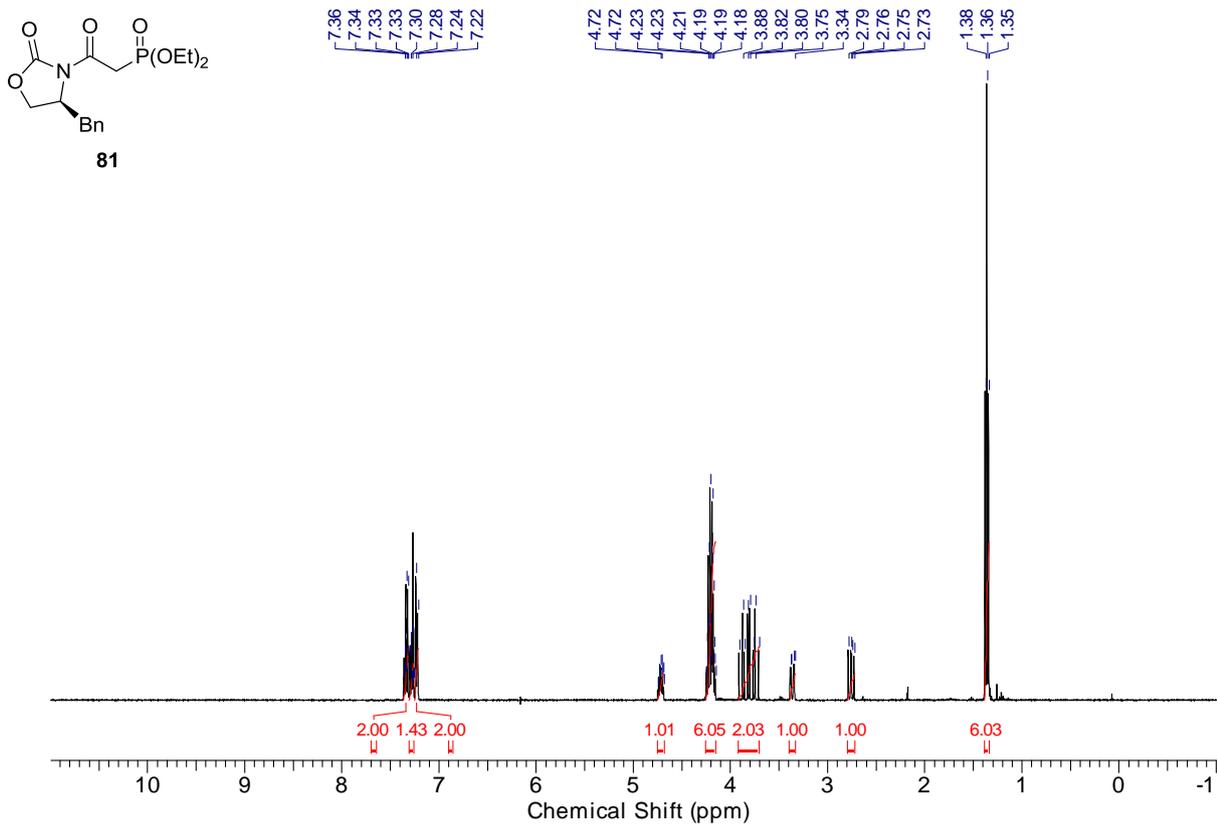
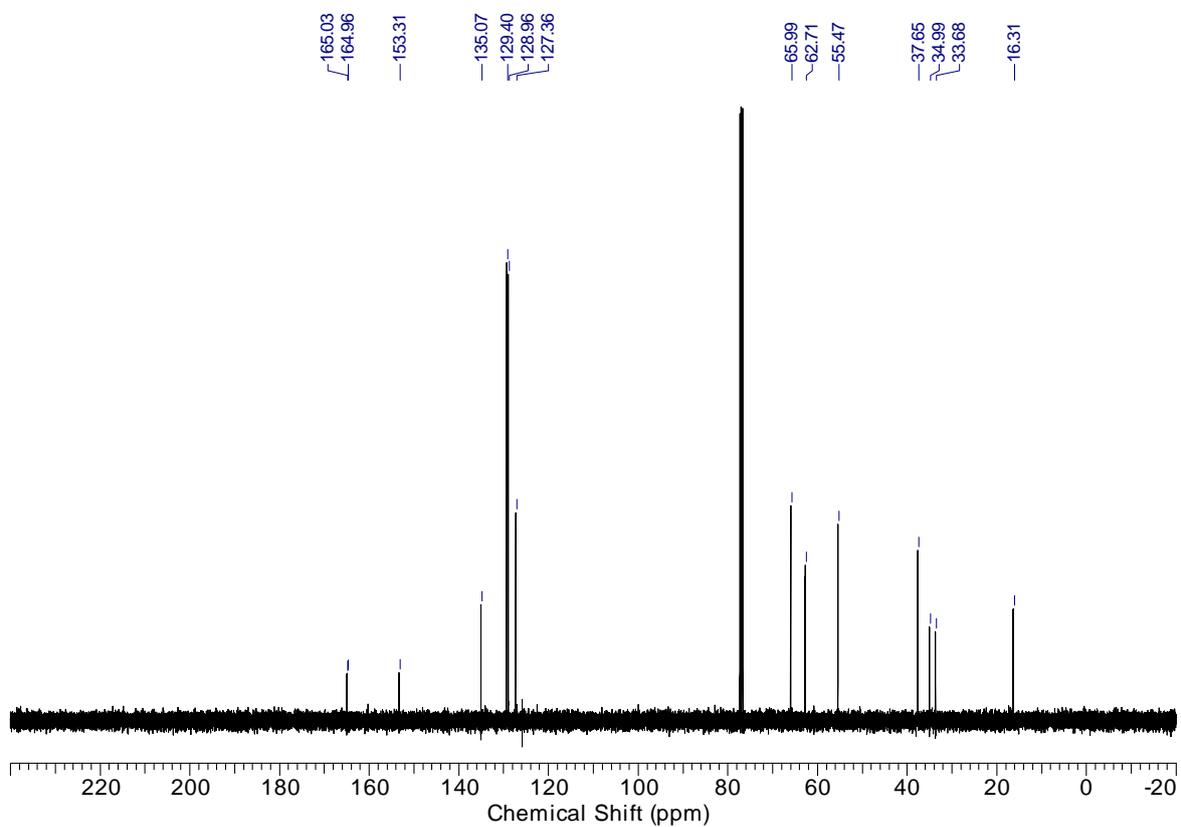


Abbildung 53: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Oxazolidinons 80.

Abbildung 54: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Phosphonats 81.Abbildung 55: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Phosphonats 81.

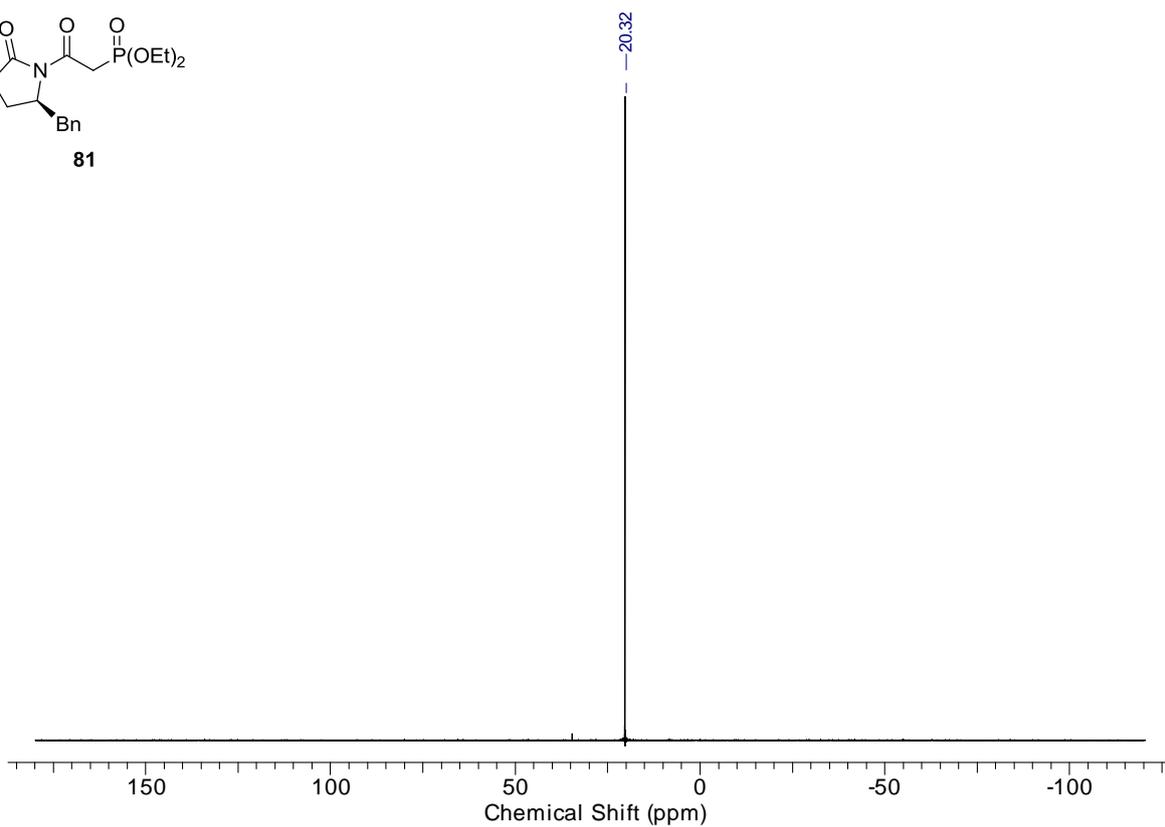
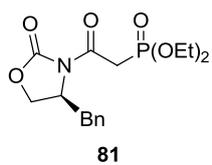
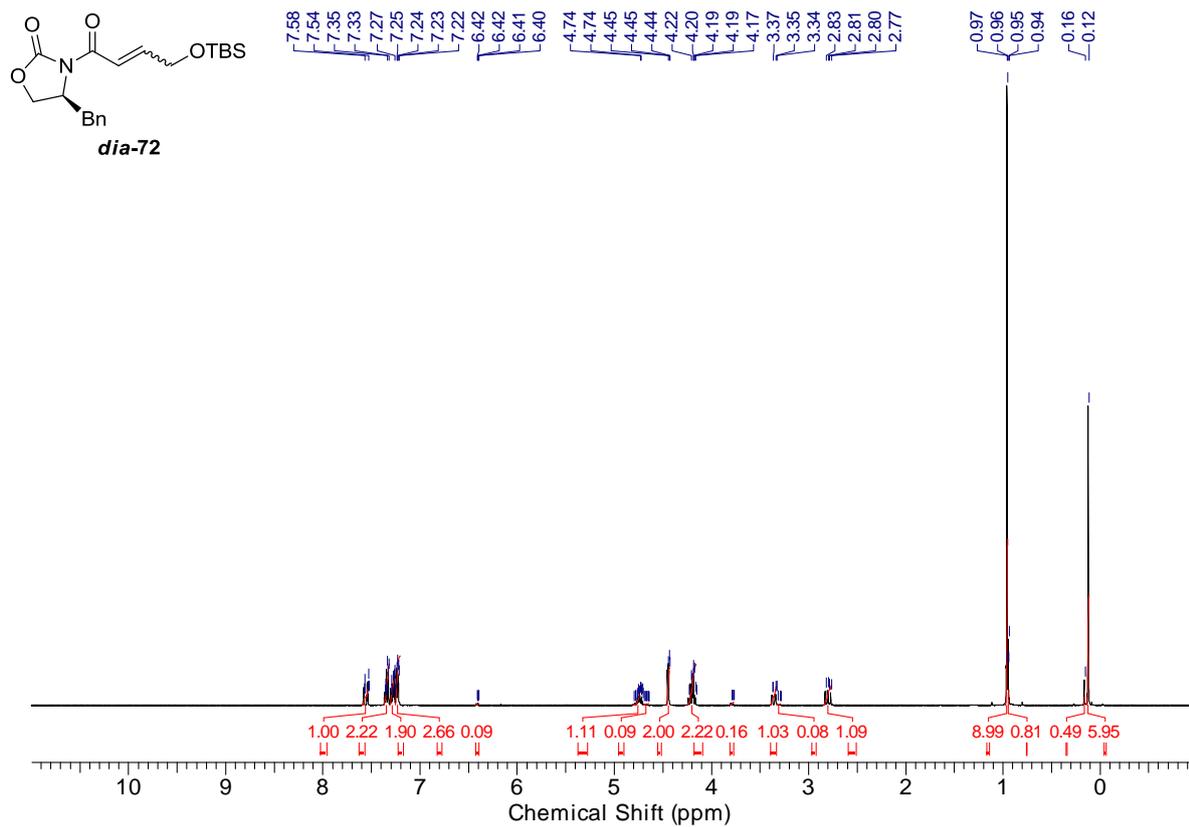
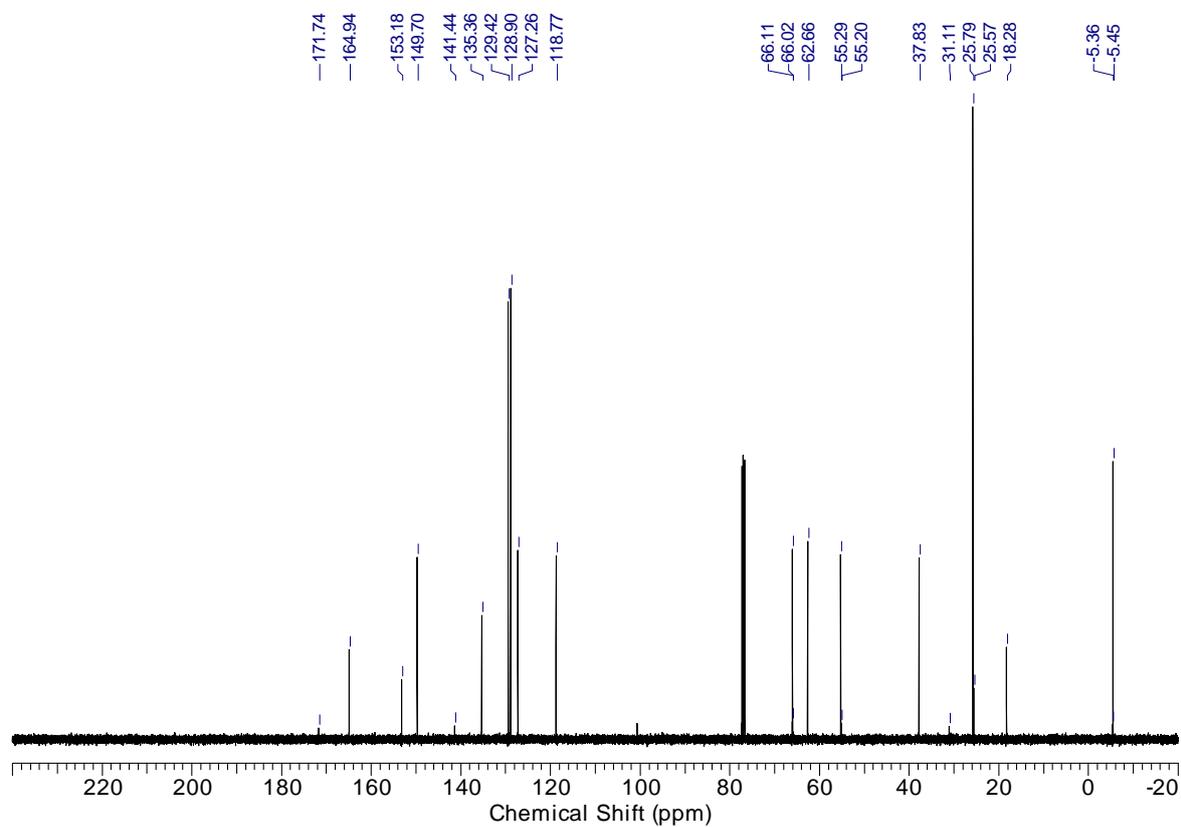


Abbildung 56: <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum des Phosphonats 81.

Abbildung 57:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Michael-Acceptors *dia-72*.Abbildung 58:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Michael-Acceptors *dia-72*.

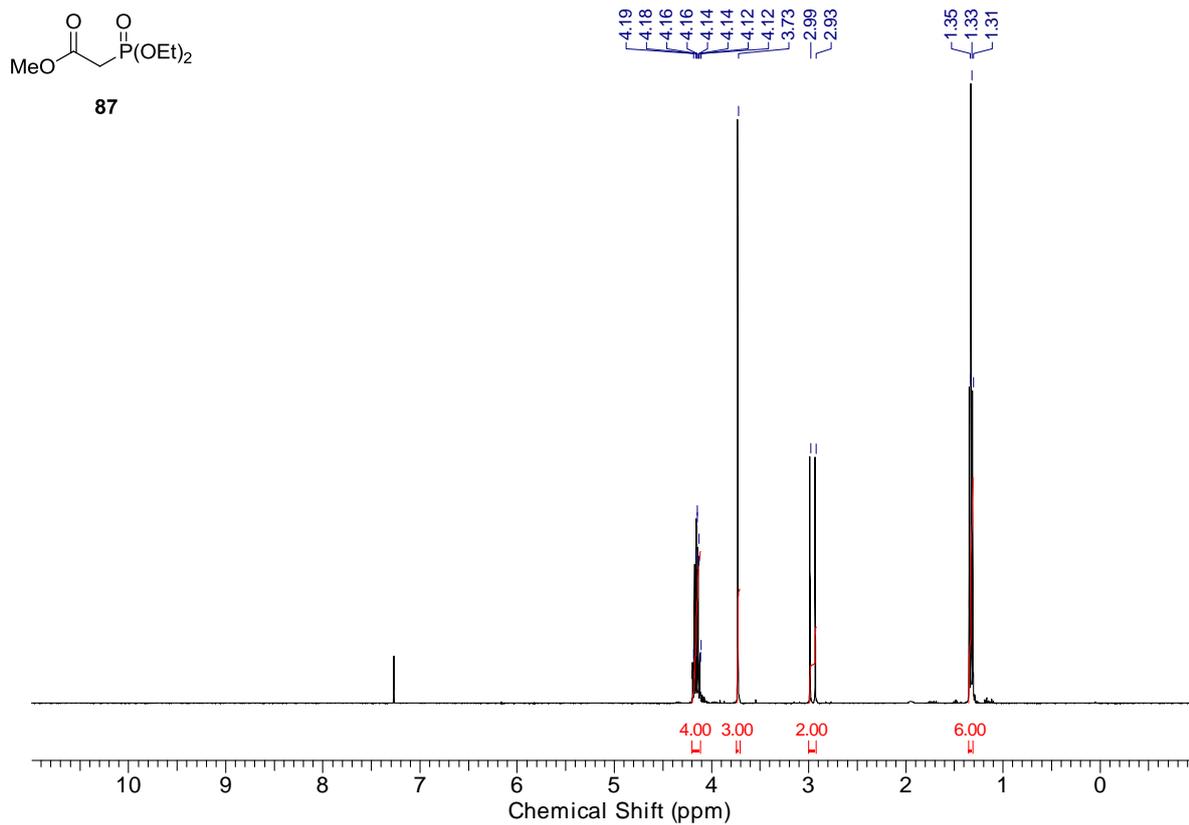


Abbildung 59: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Phosphonats 87.

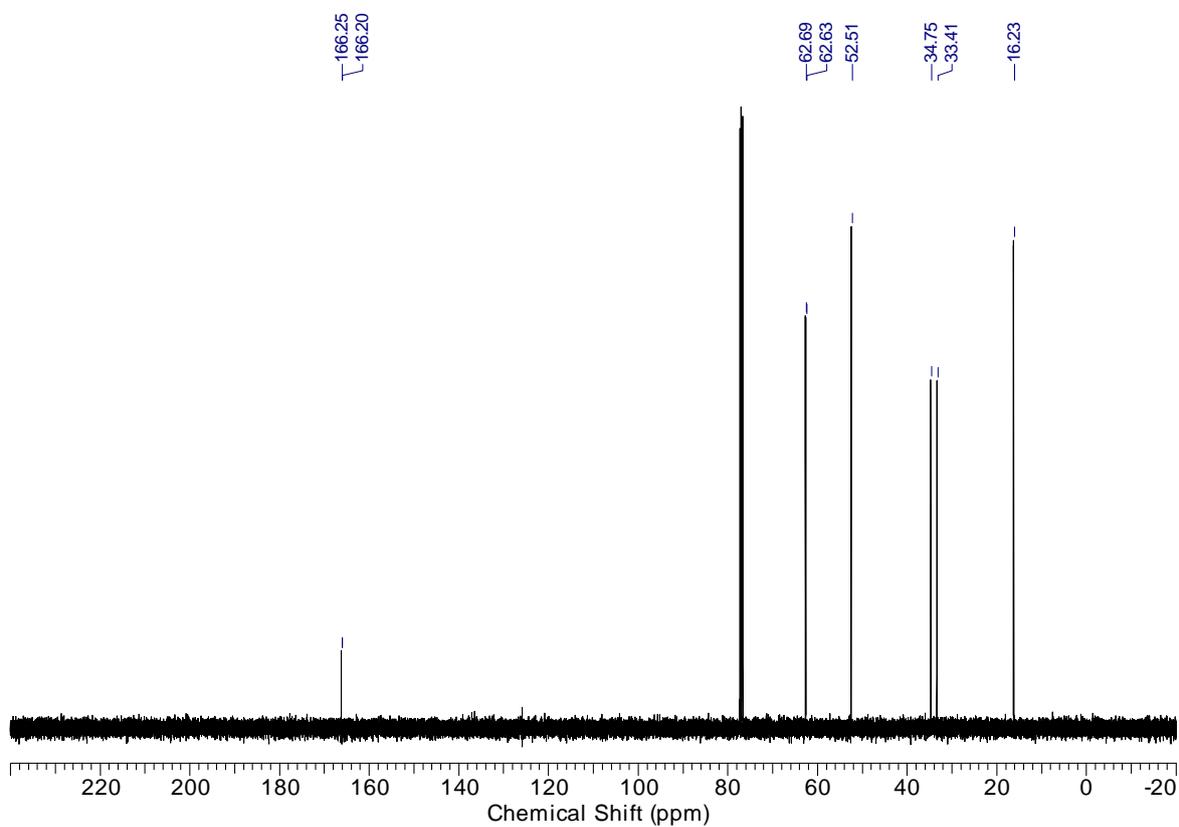


Abbildung 60: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Phosphonats 87.

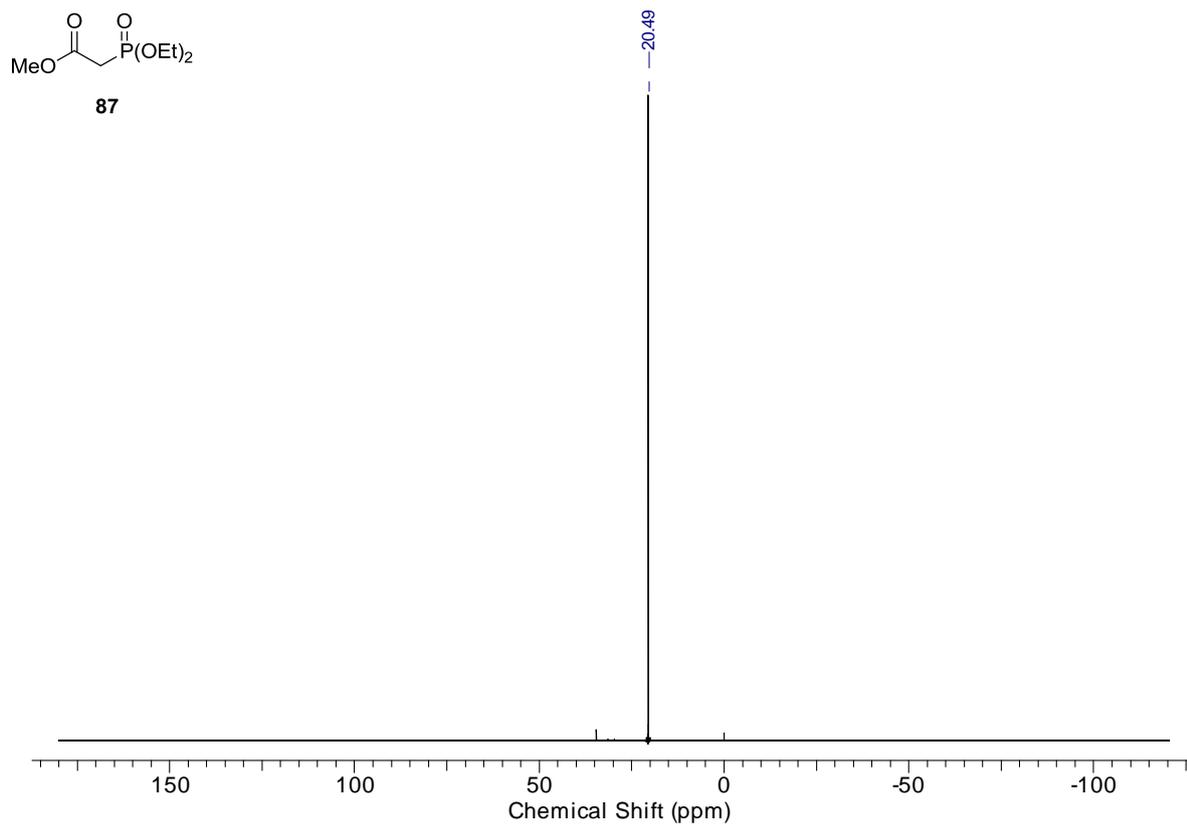


Abbildung 61:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum des Phosphonats 87.

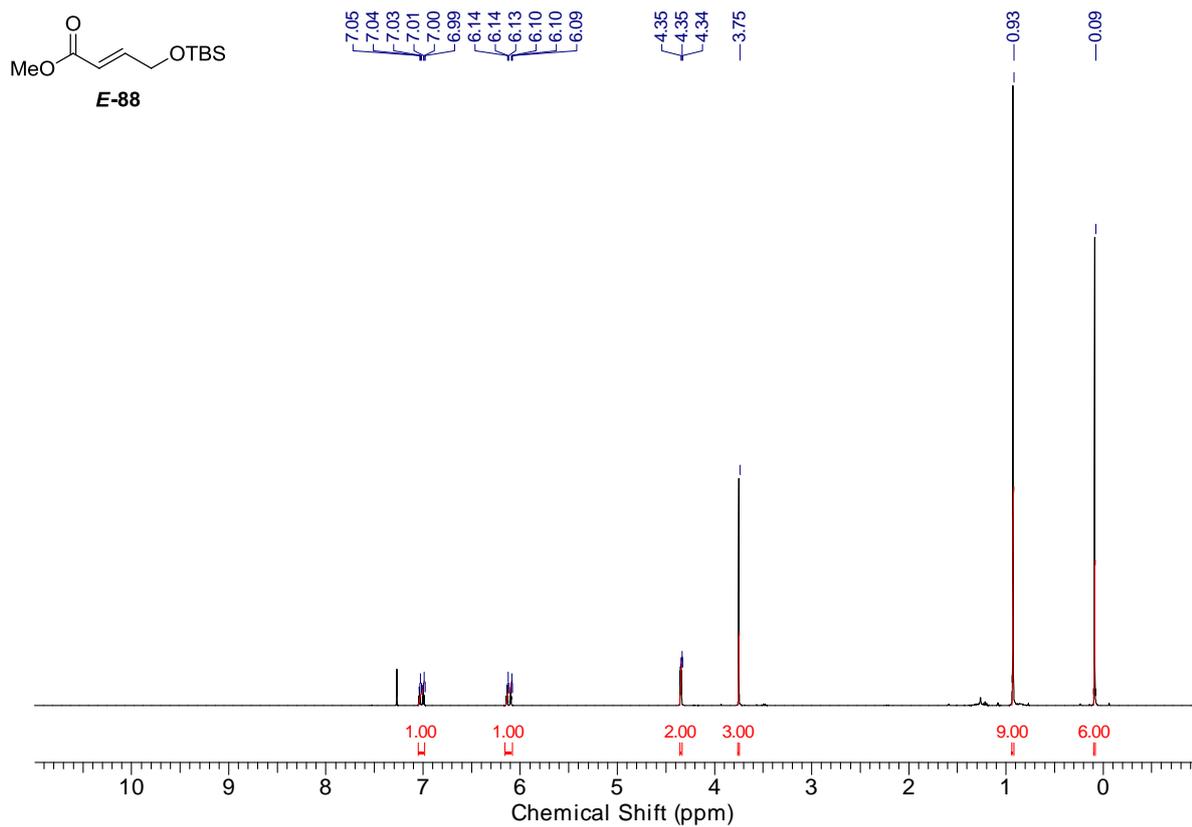


Abbildung 62:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Esters *E*-88.

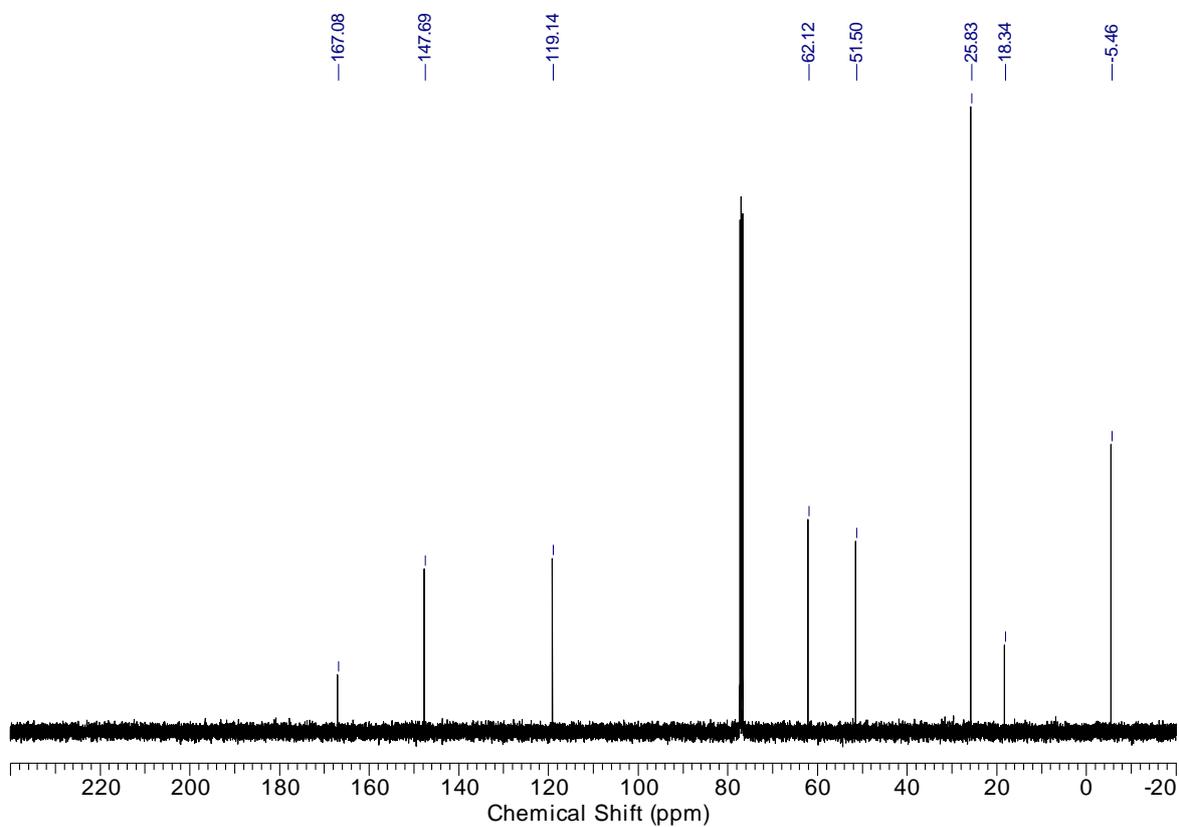


Abbildung 63:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Esters *E*-88.

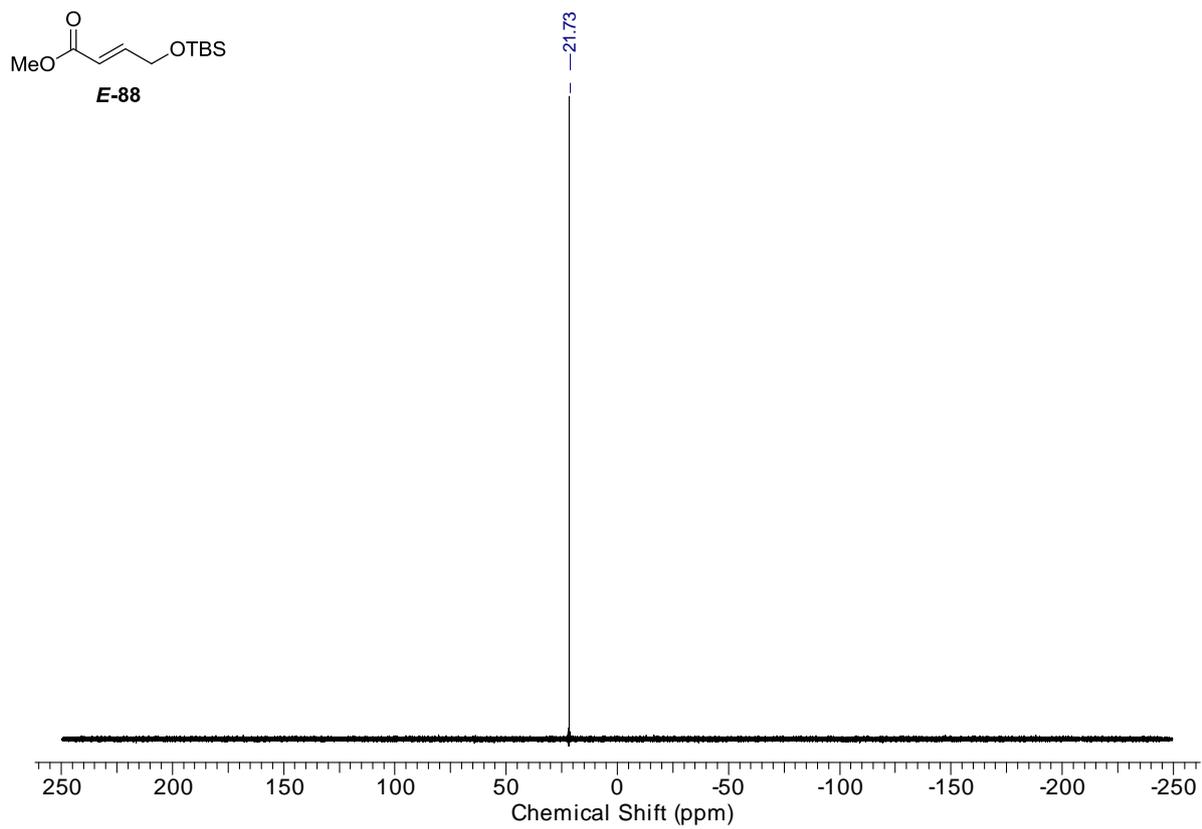


Abbildung 64:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Esters *E*-88.

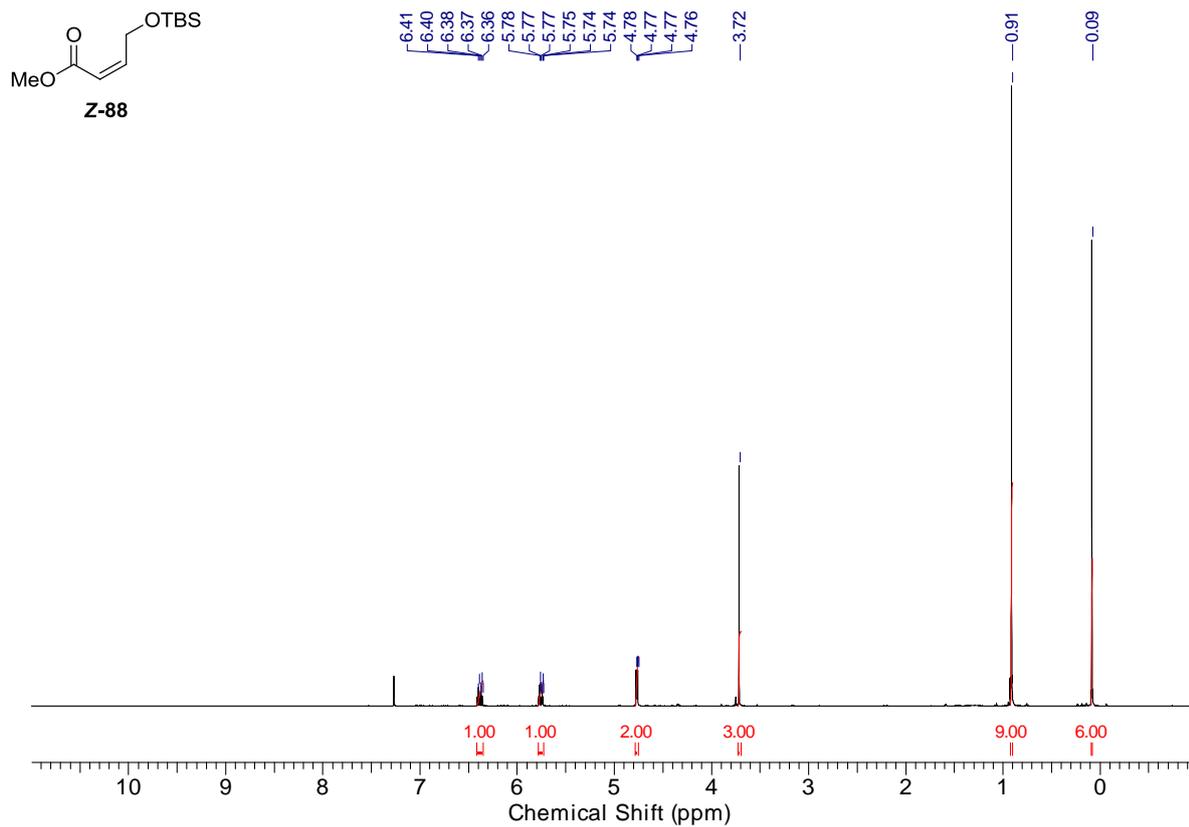


Abbildung 65: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters Z-88.

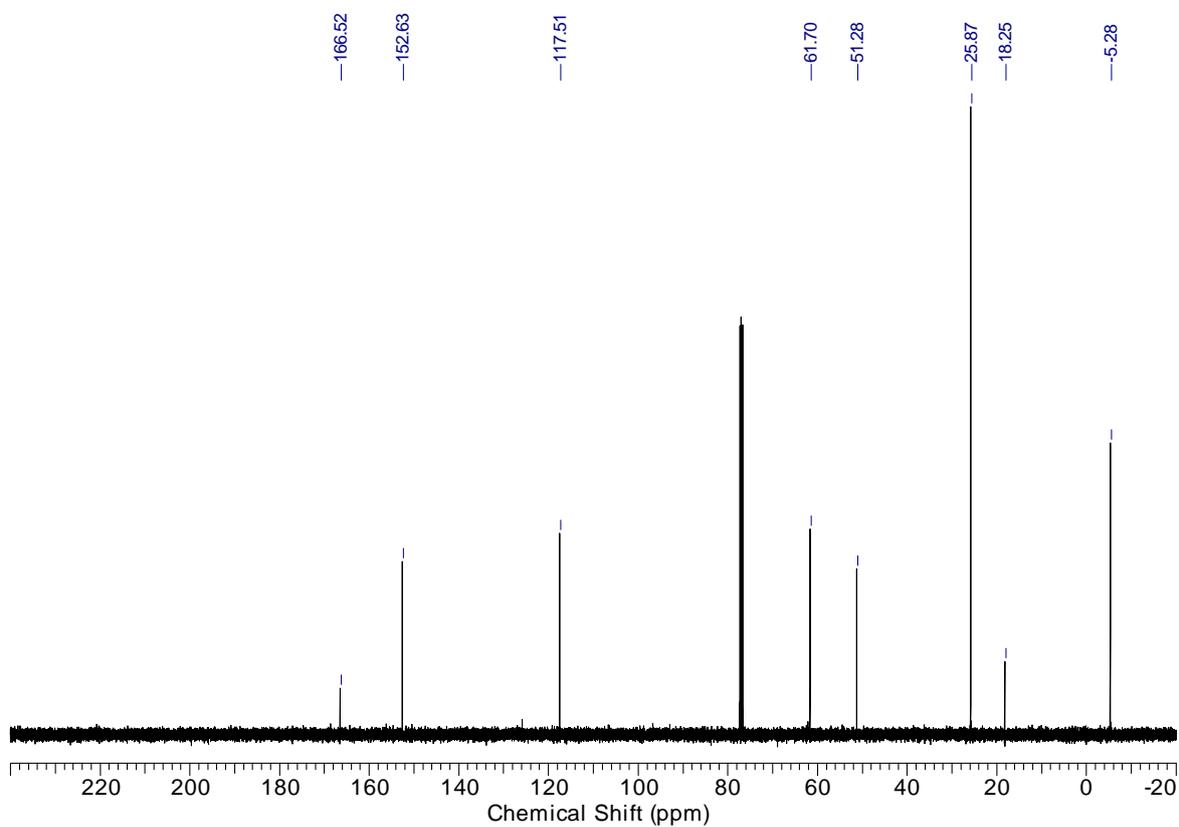


Abbildung 66: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Esters Z-88.

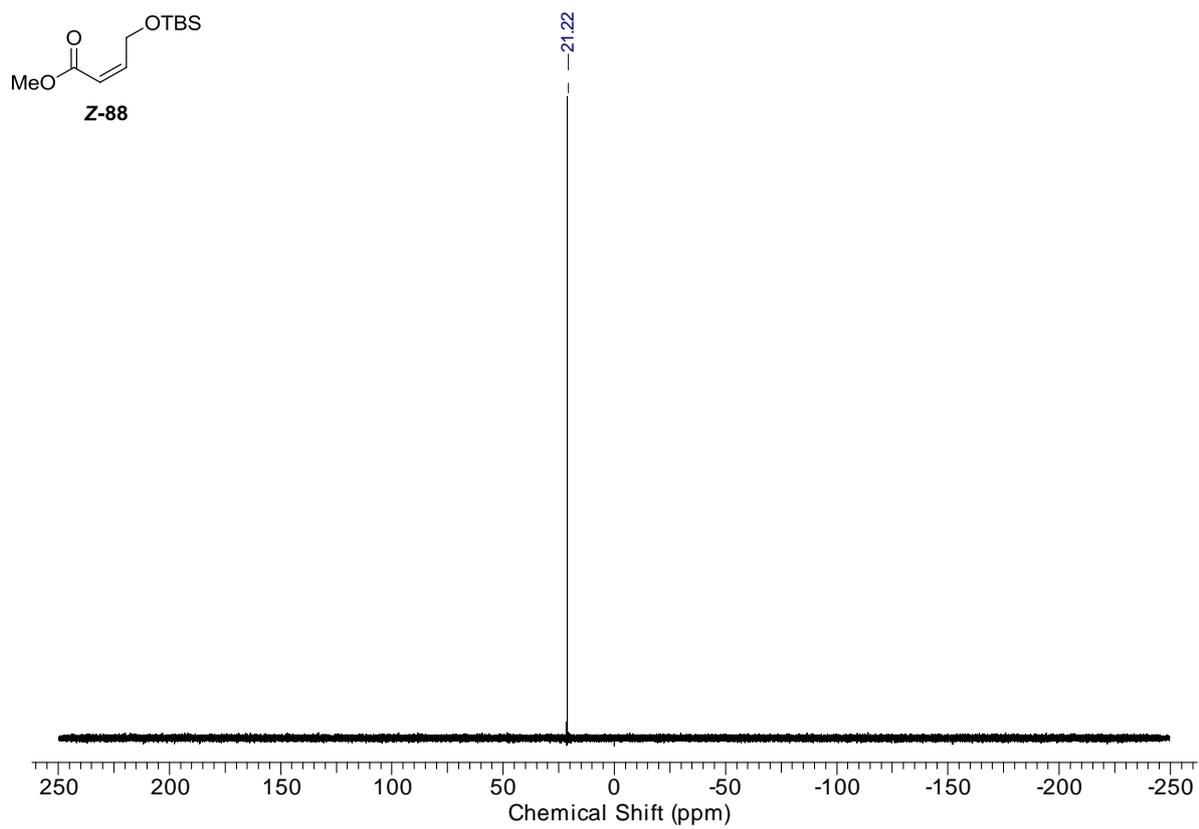


Abbildung 67:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Esters Z-88.

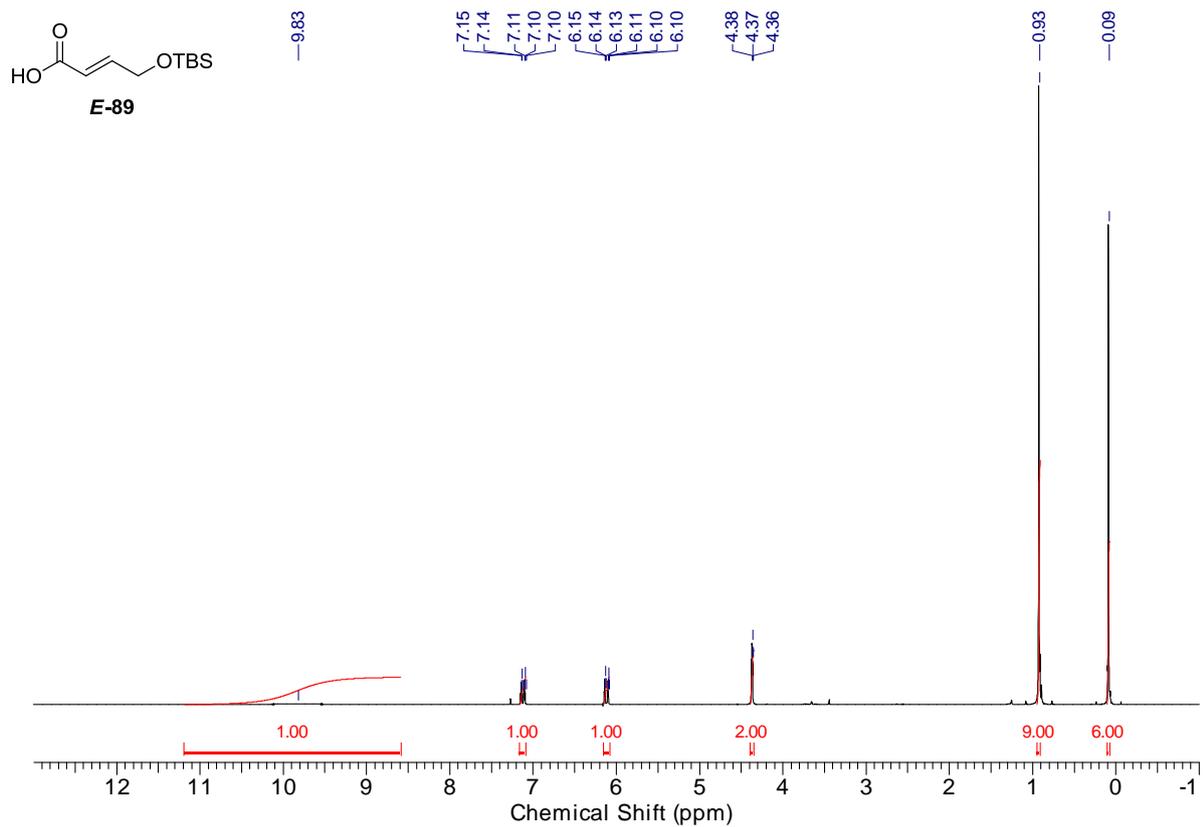


Abbildung 68:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure 89.

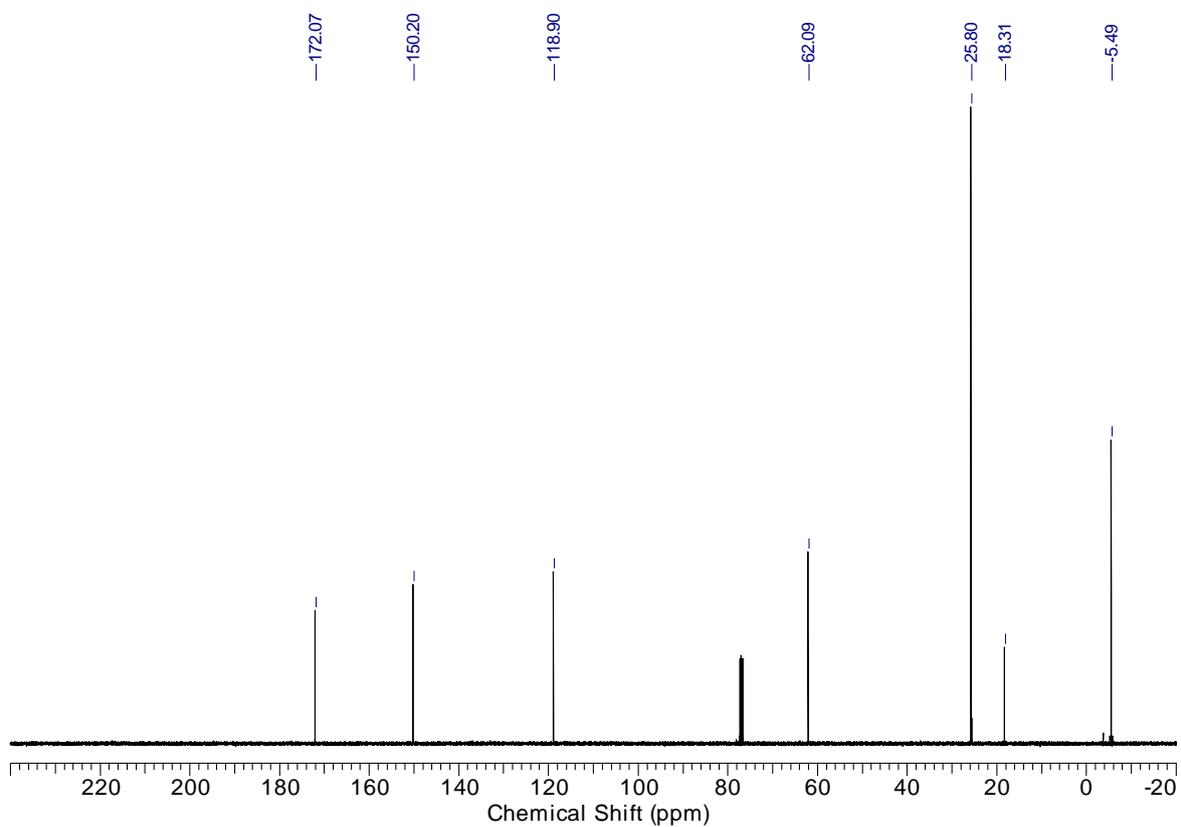


Abbildung 69:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure 89.

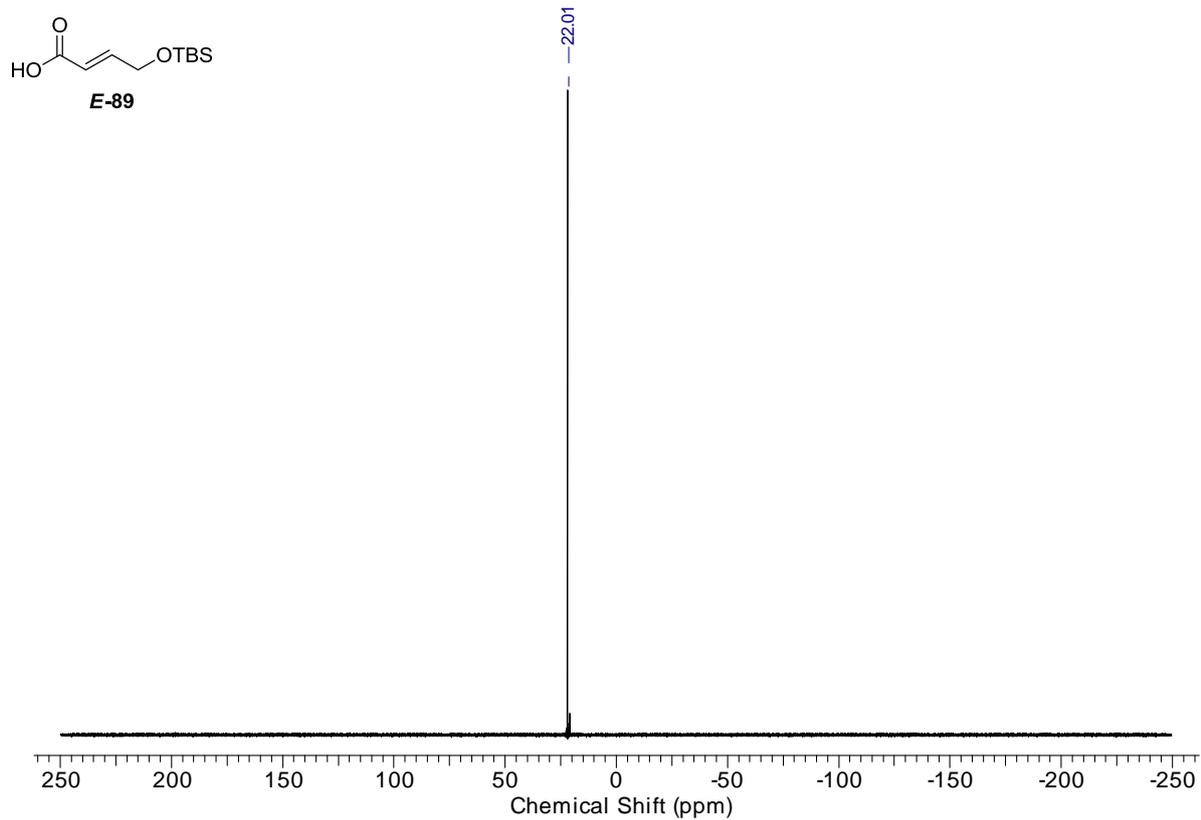


Abbildung 70:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure 89.

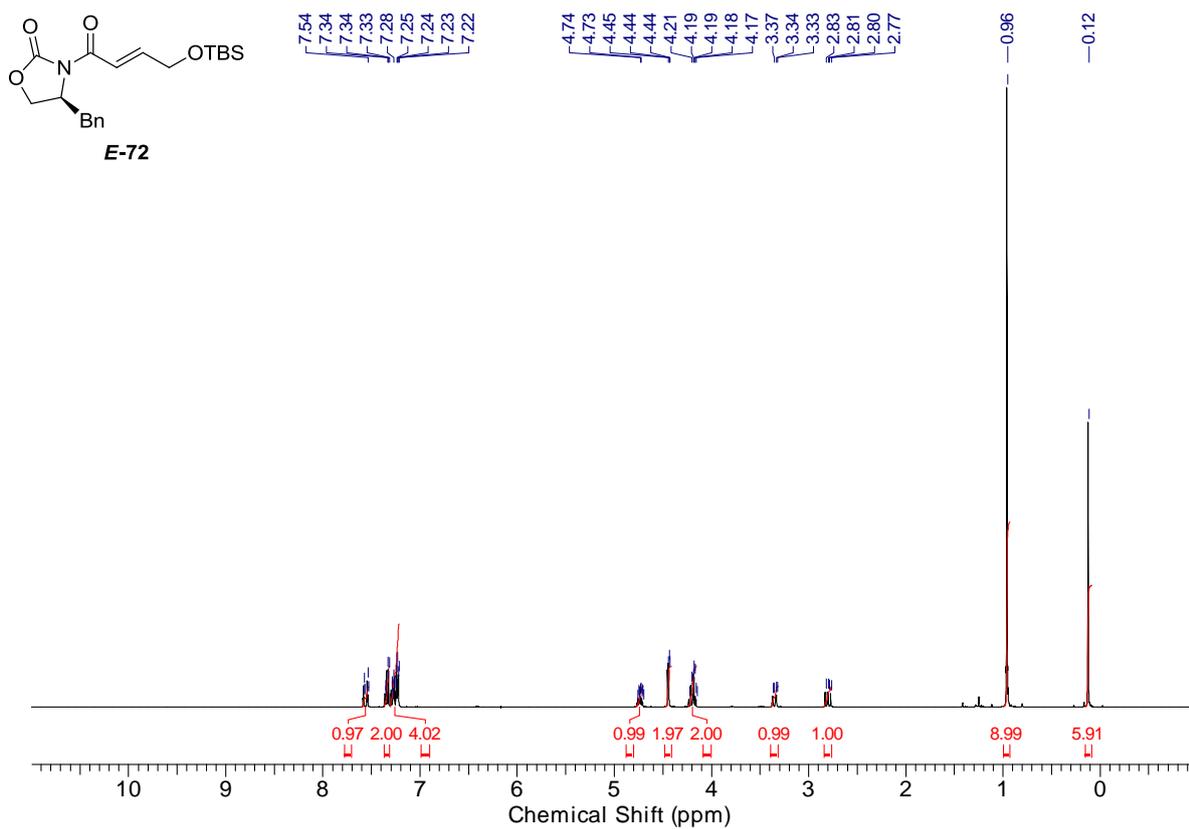


Abbildung 71: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Michael-Acceptors E-72.

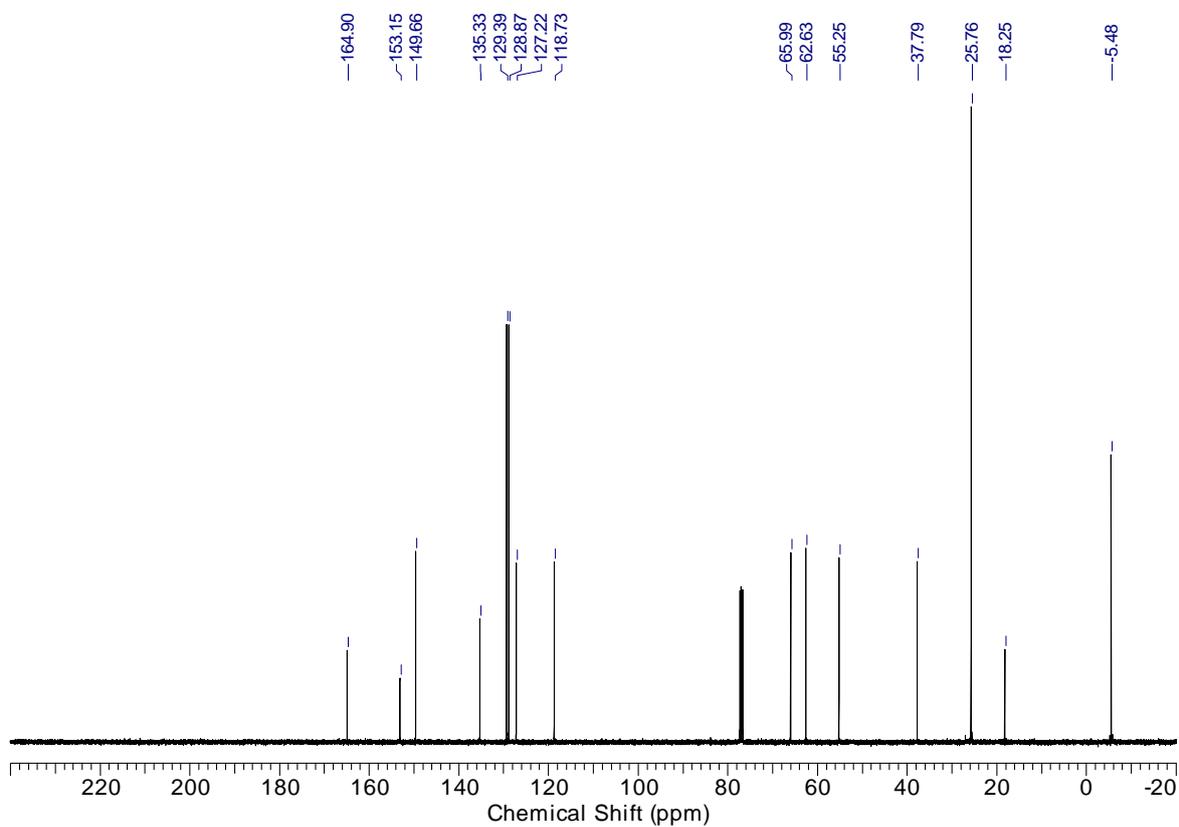


Abbildung 72: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Michael-Acceptors E-72.

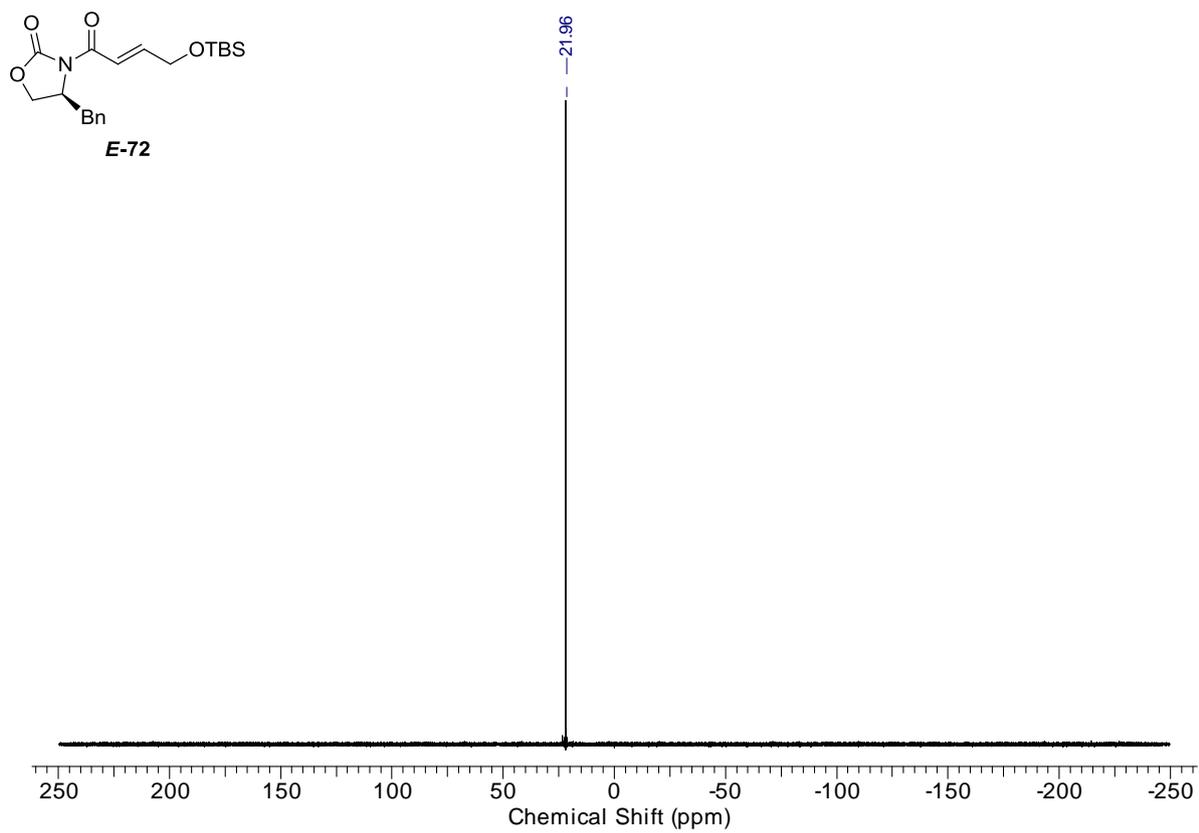


Abbildung 73:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Michael-Acceptors **E-72**.

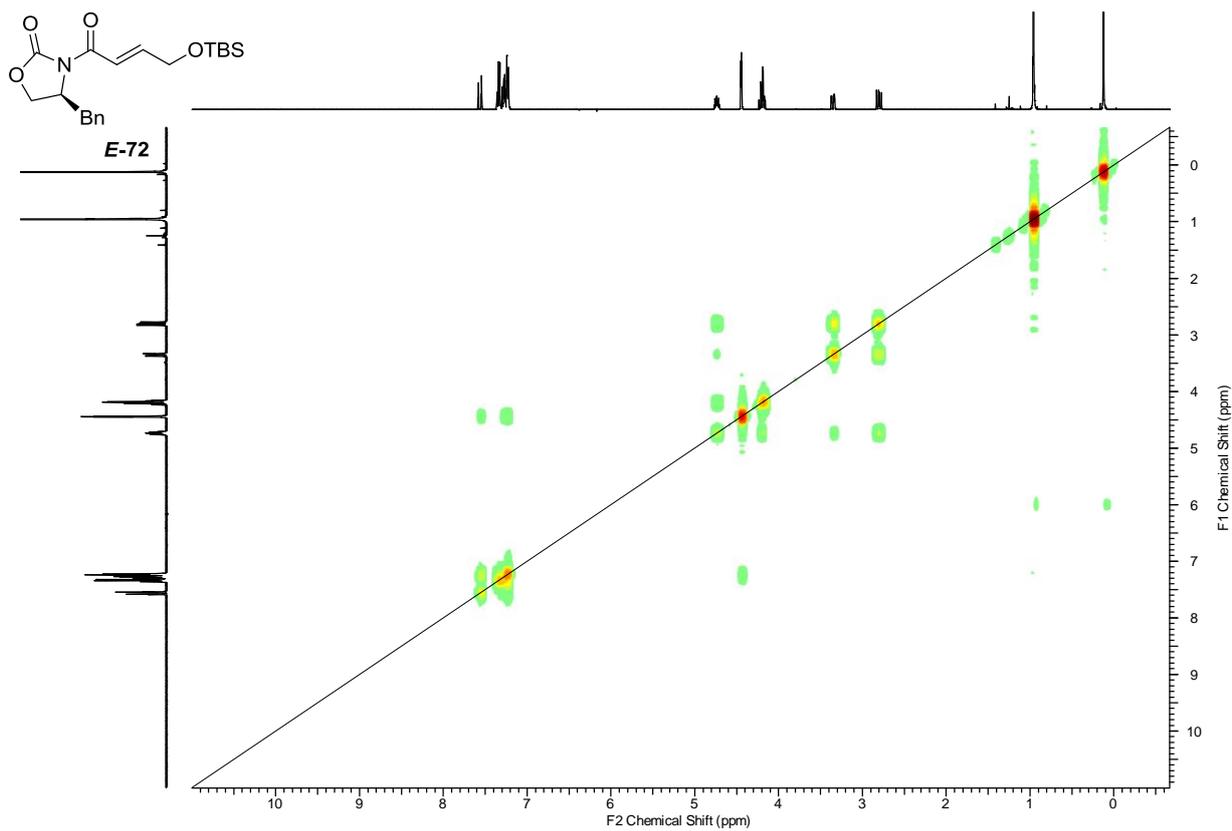


Abbildung 74:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Michael-Acceptors *E*-72.

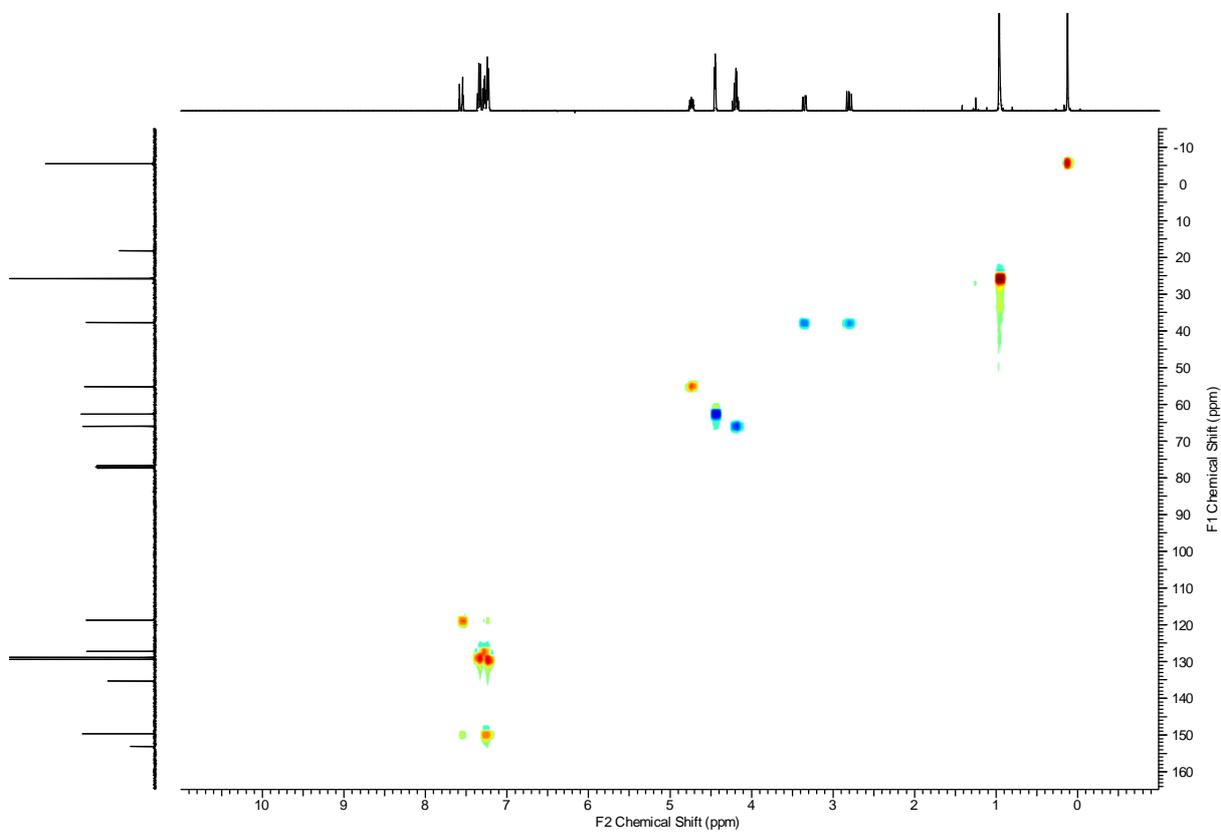
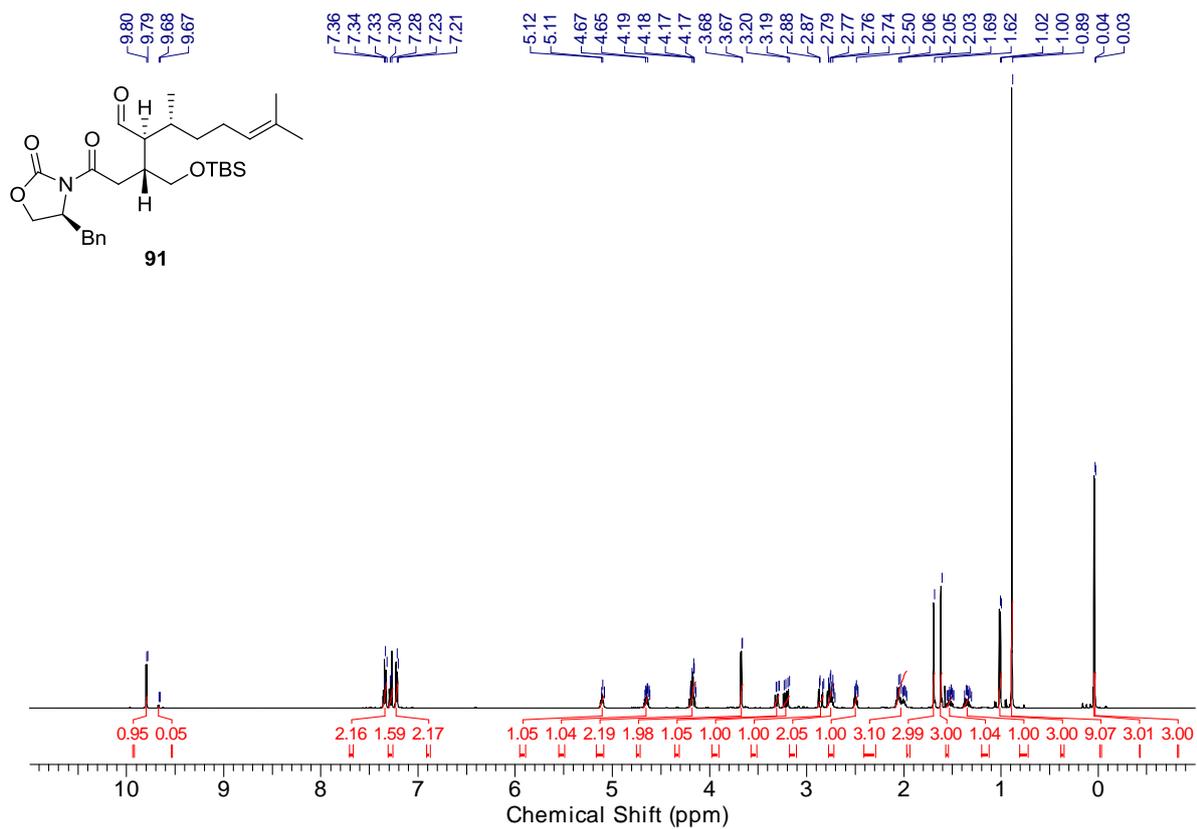
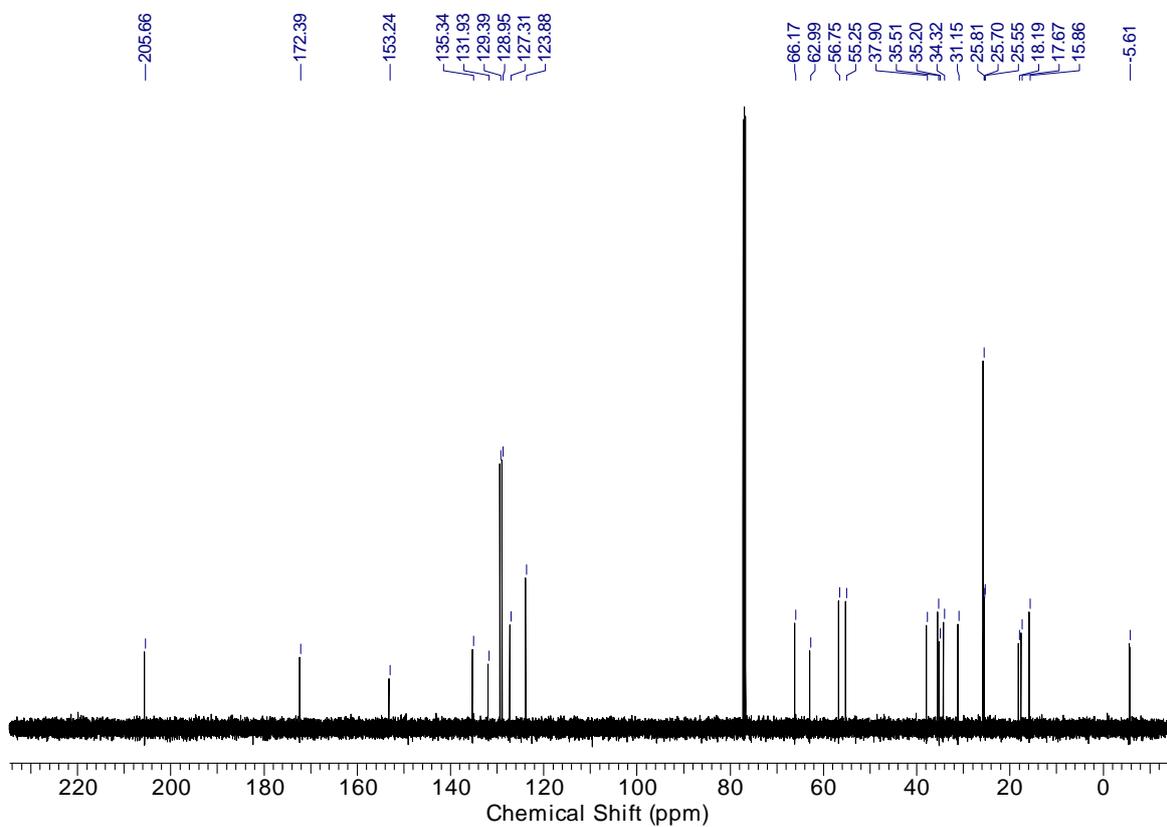


Abbildung 75: HSQC-NMR-Spektrum des Michael-Acceptors *E*-72.

Abbildung 76:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds **91**.Abbildung 77:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds **91**.

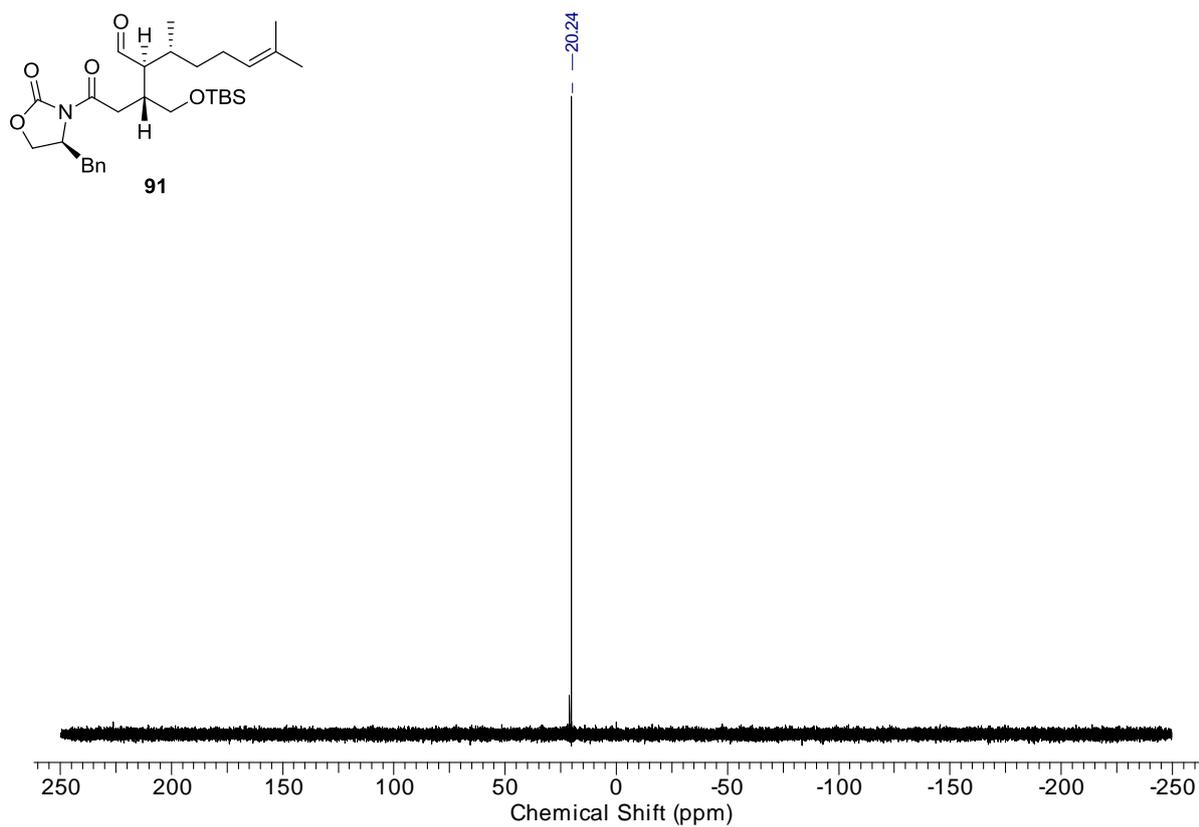


Abbildung 78:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 91.

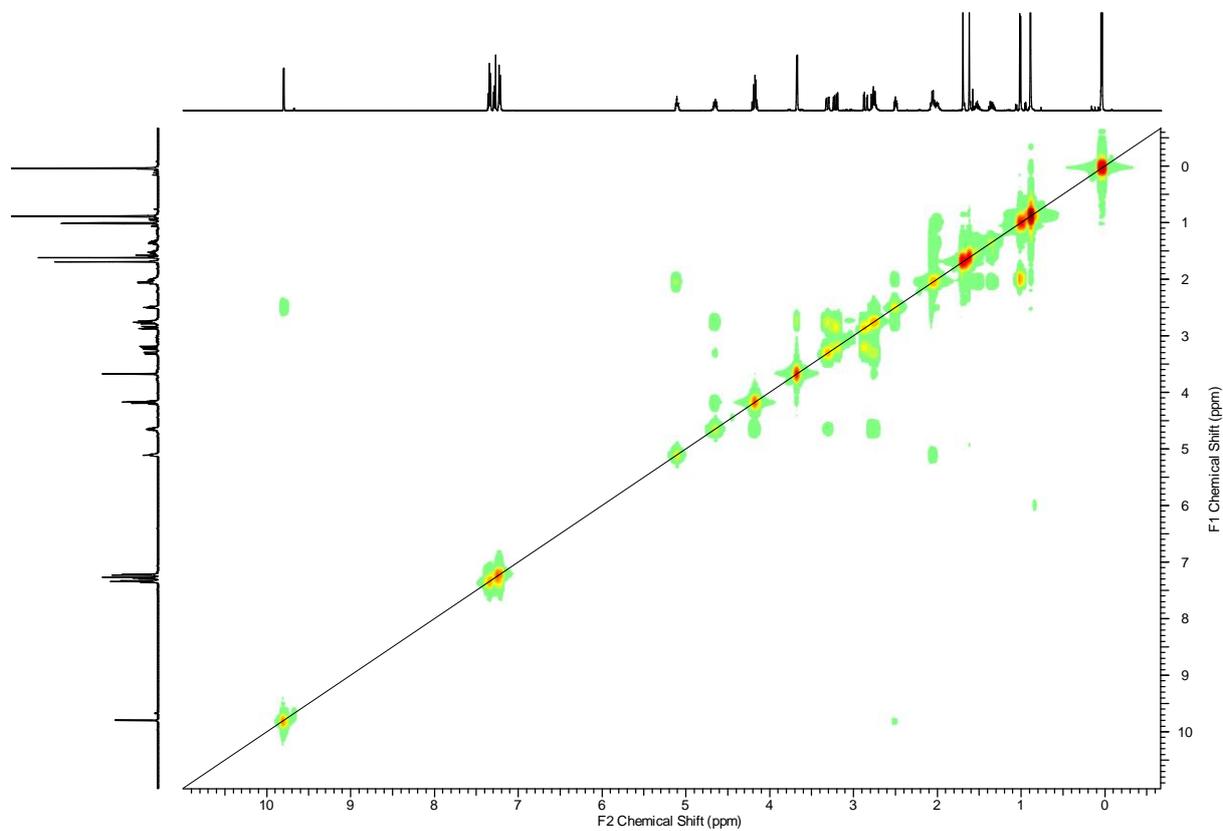


Abbildung 79:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Aldehyds 91.

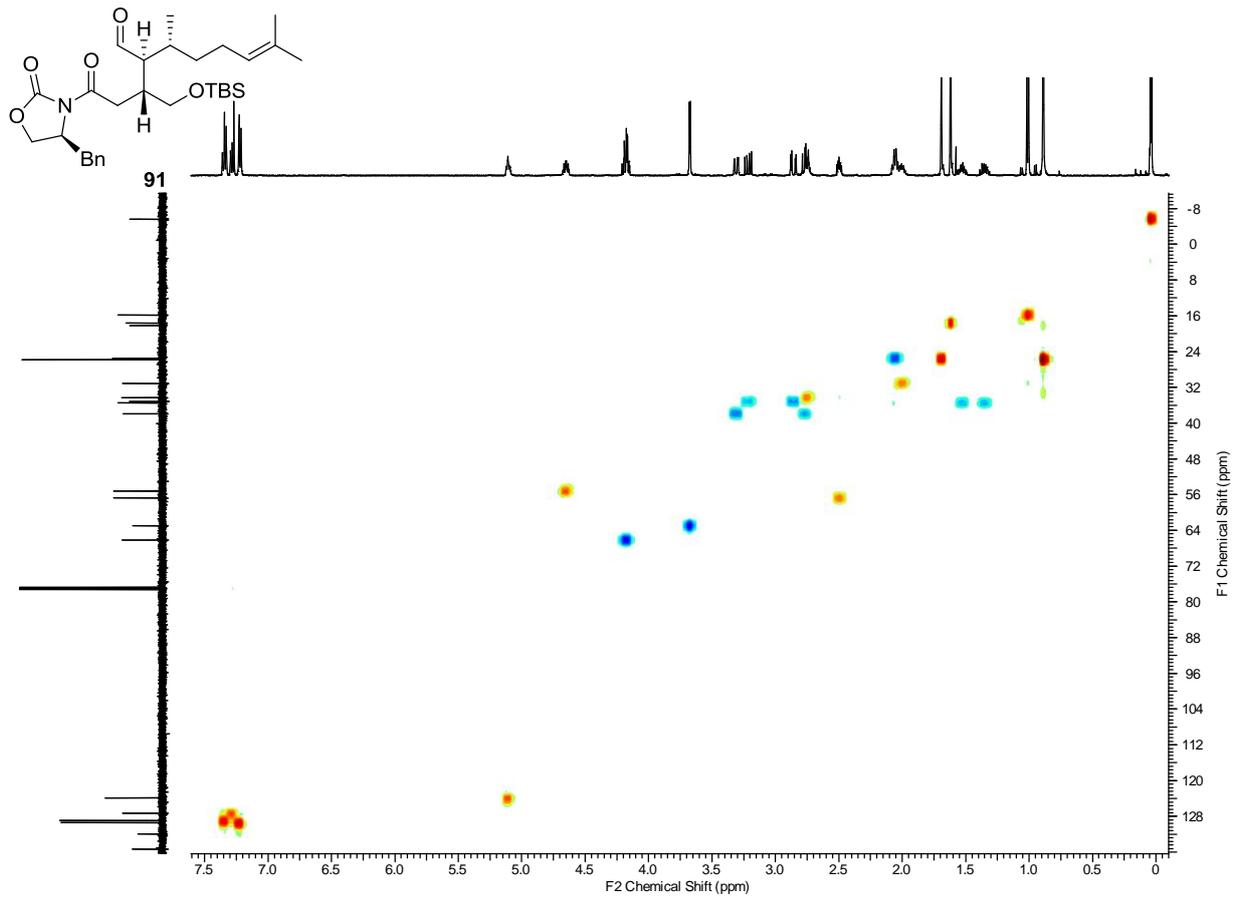


Abbildung 80: HSQC-NMR-Spektrum des Aldehyds 91.

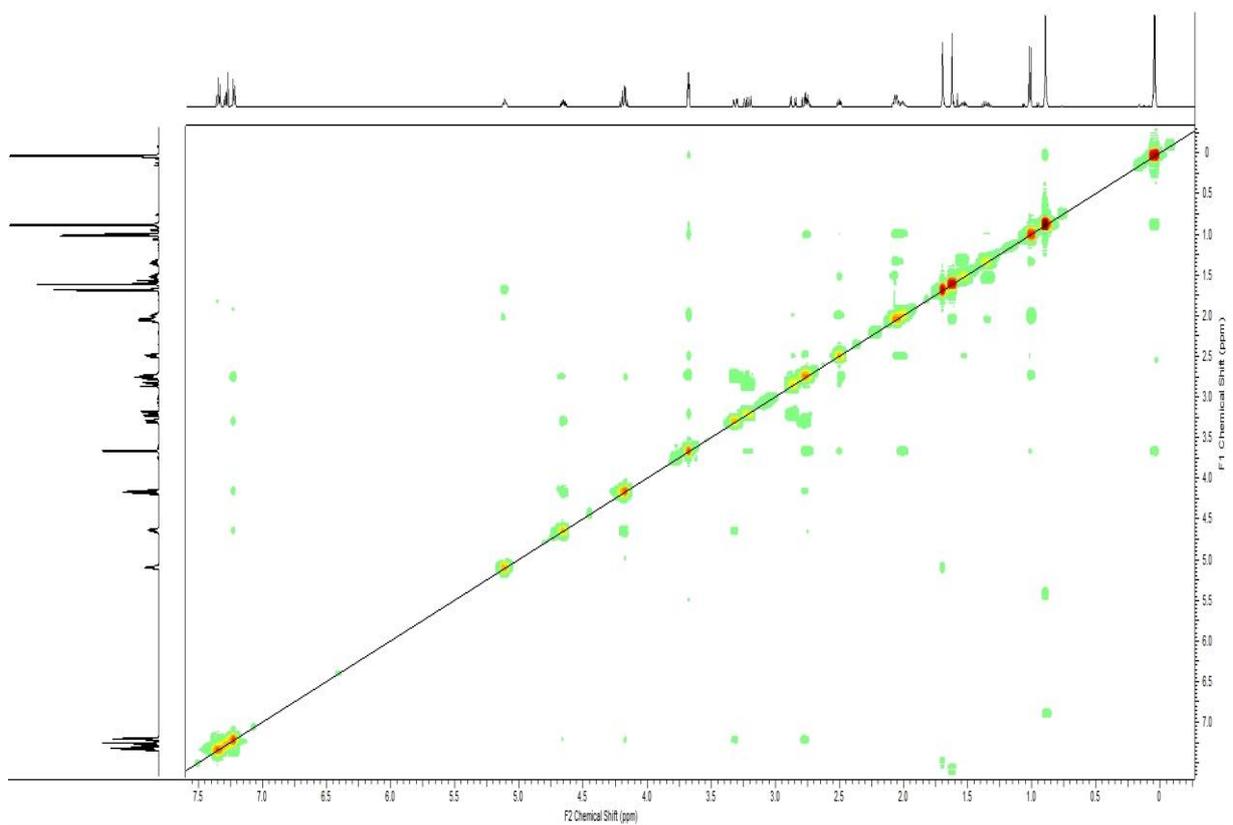


Abbildung 81: 2D-NOESY-NMR-Spektrum des Aldehyds 91.

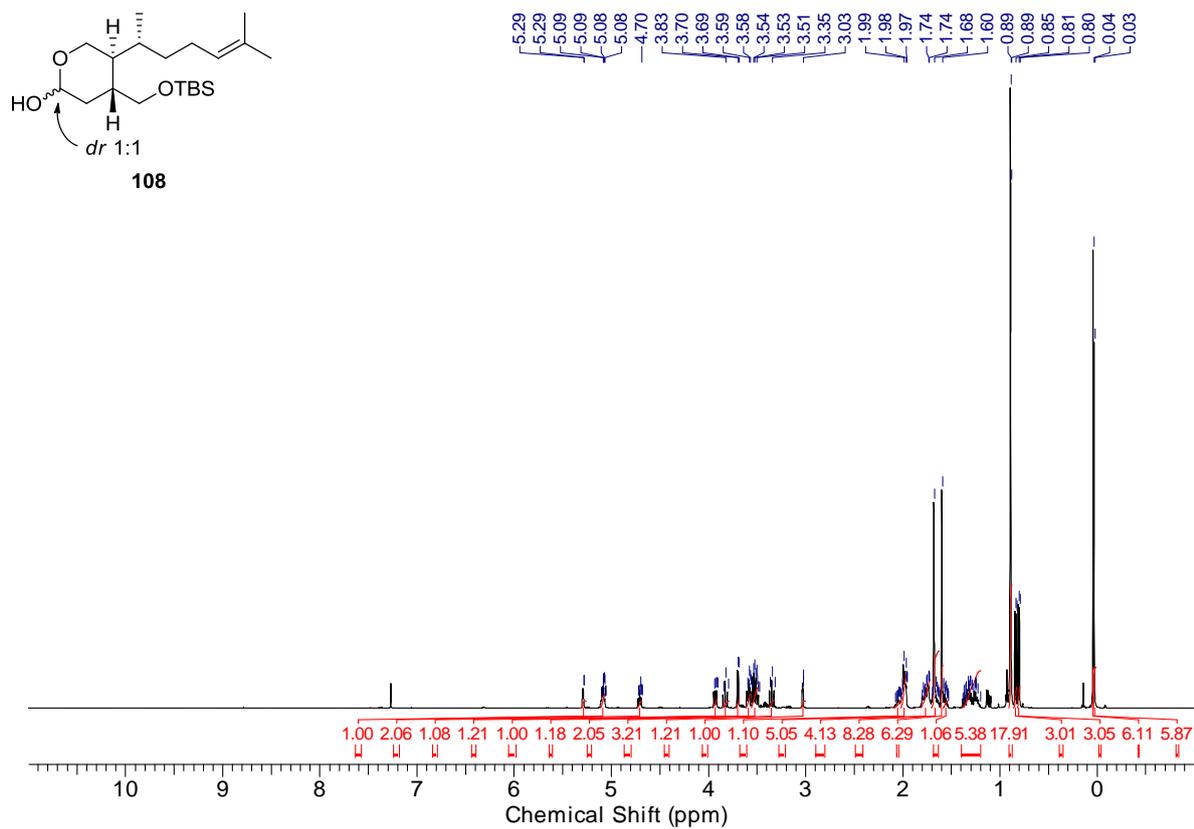


Abbildung 82:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Halbacetals 108.

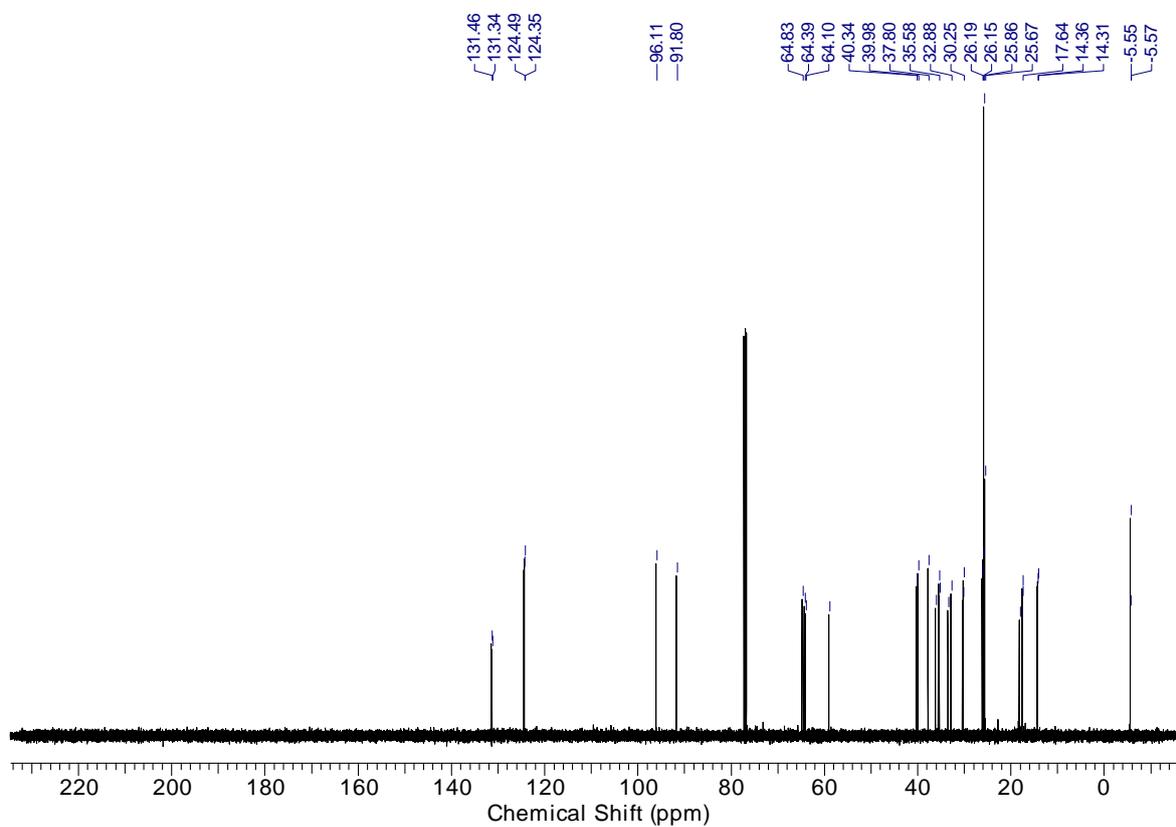


Abbildung 83:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Halbacetals 108.

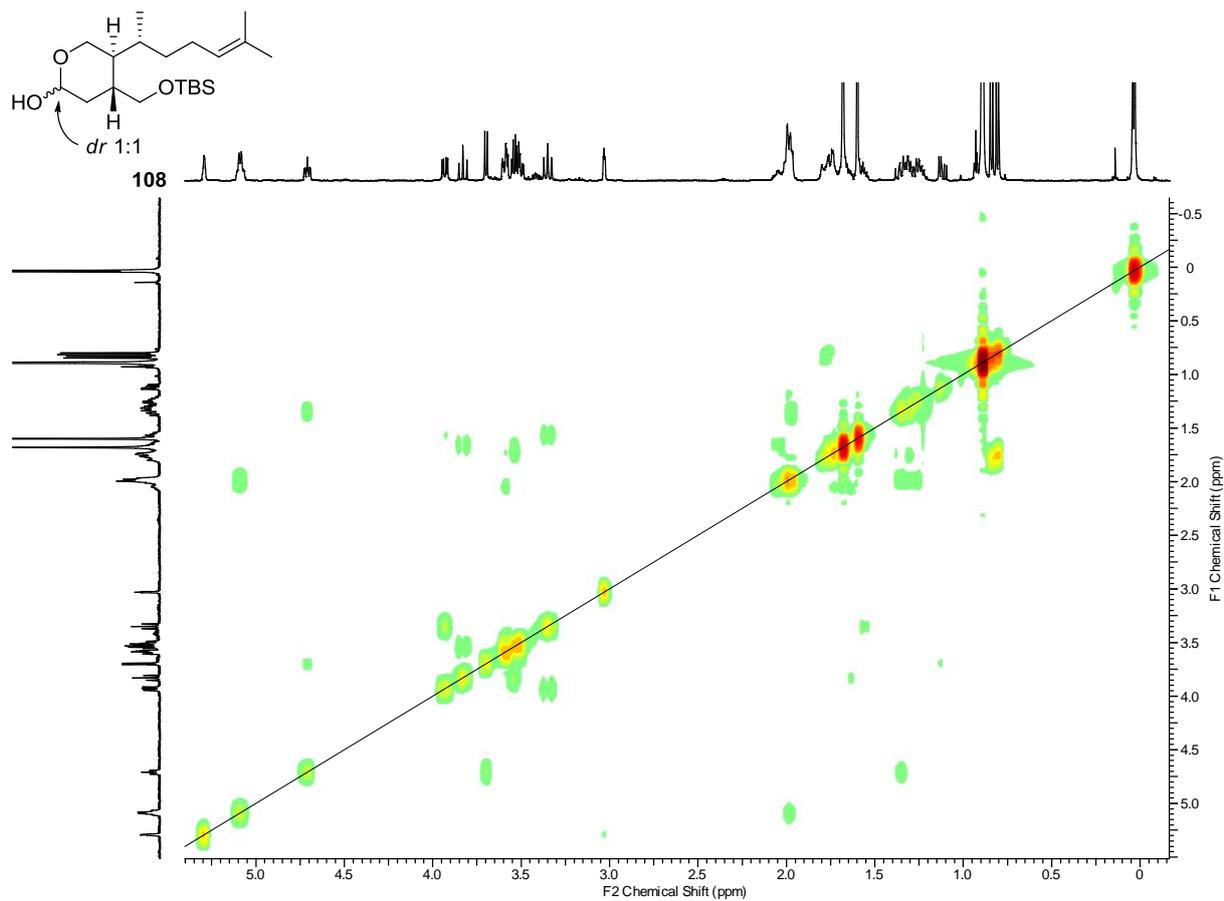
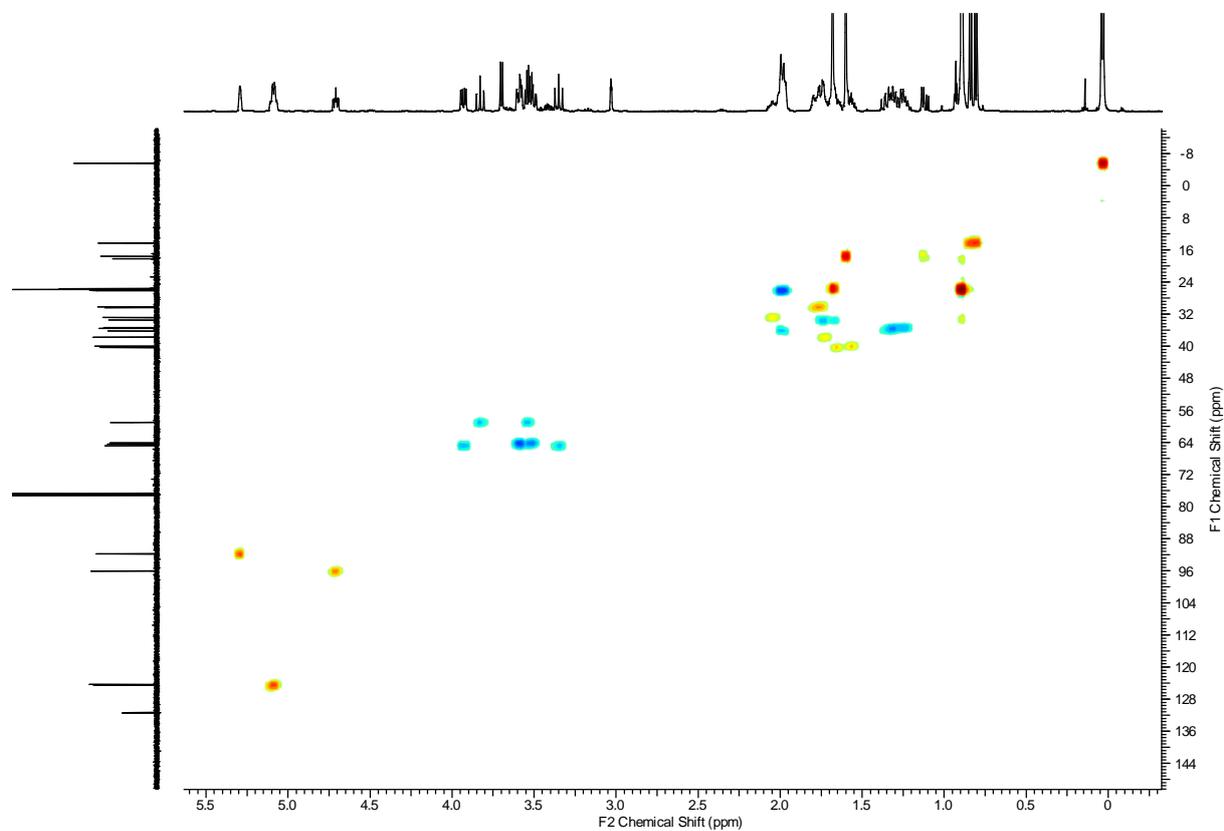
Abbildung 84:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Halbacetals 108.

Abbildung 85: HSQC-NMR-Spektrum des Halbacetals 108.

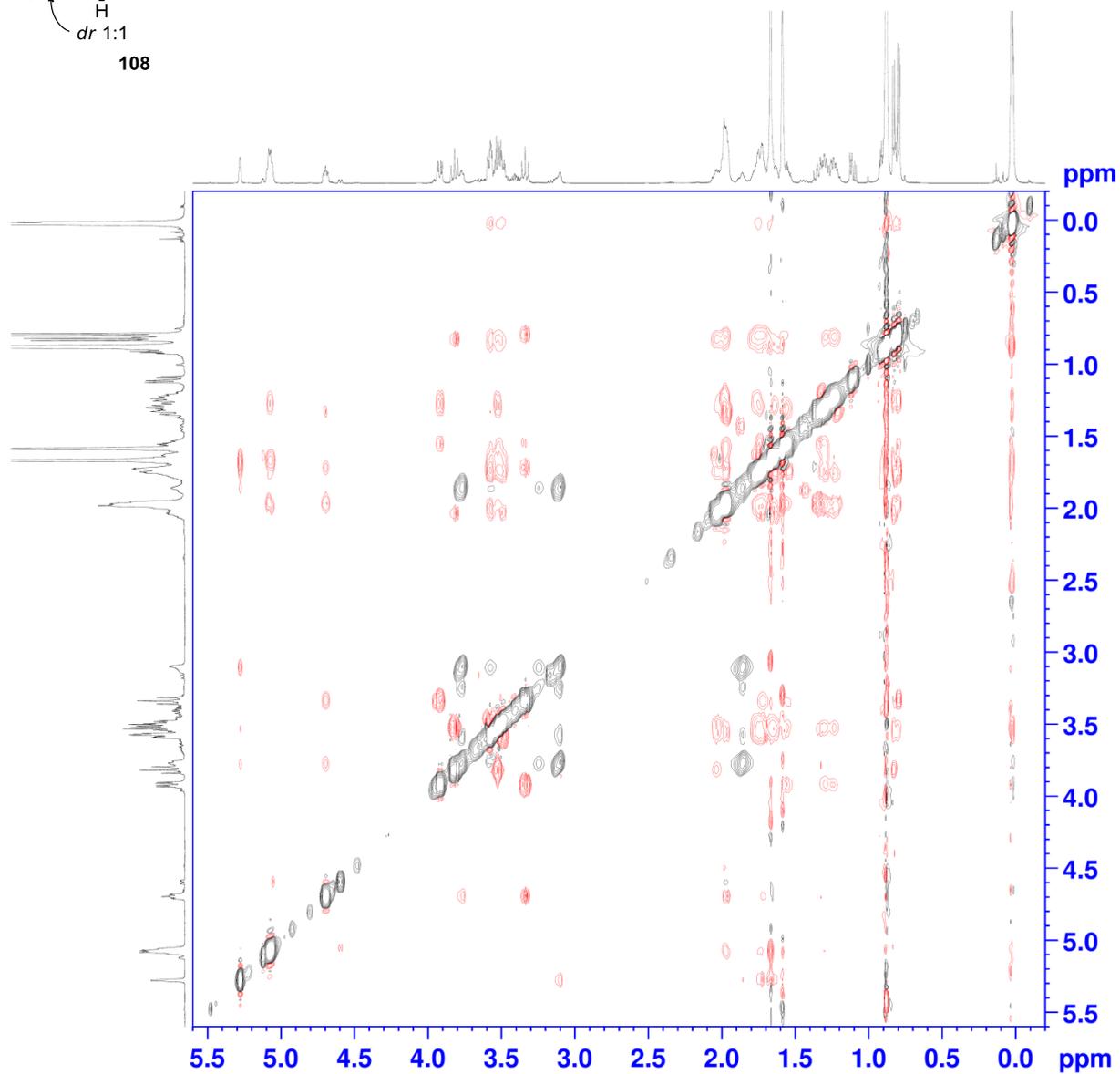
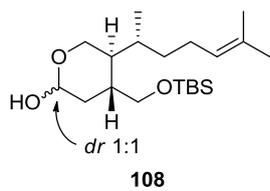
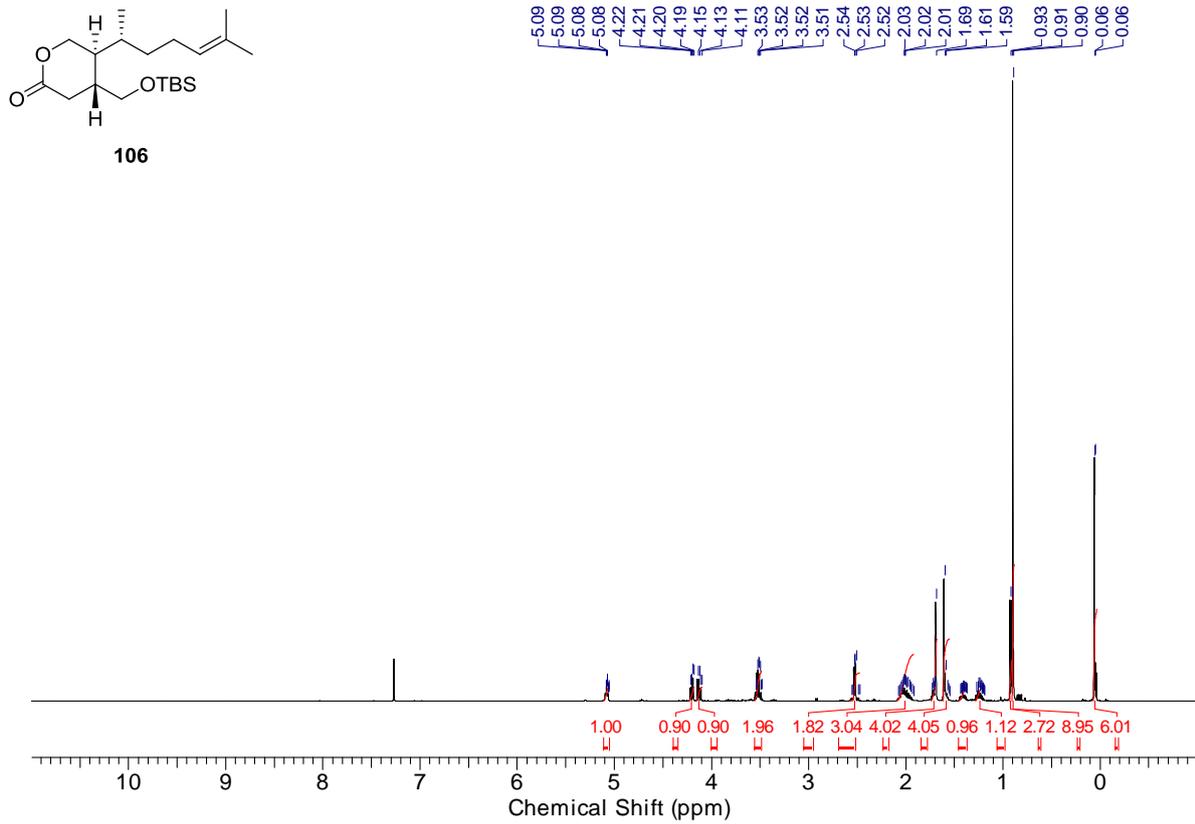
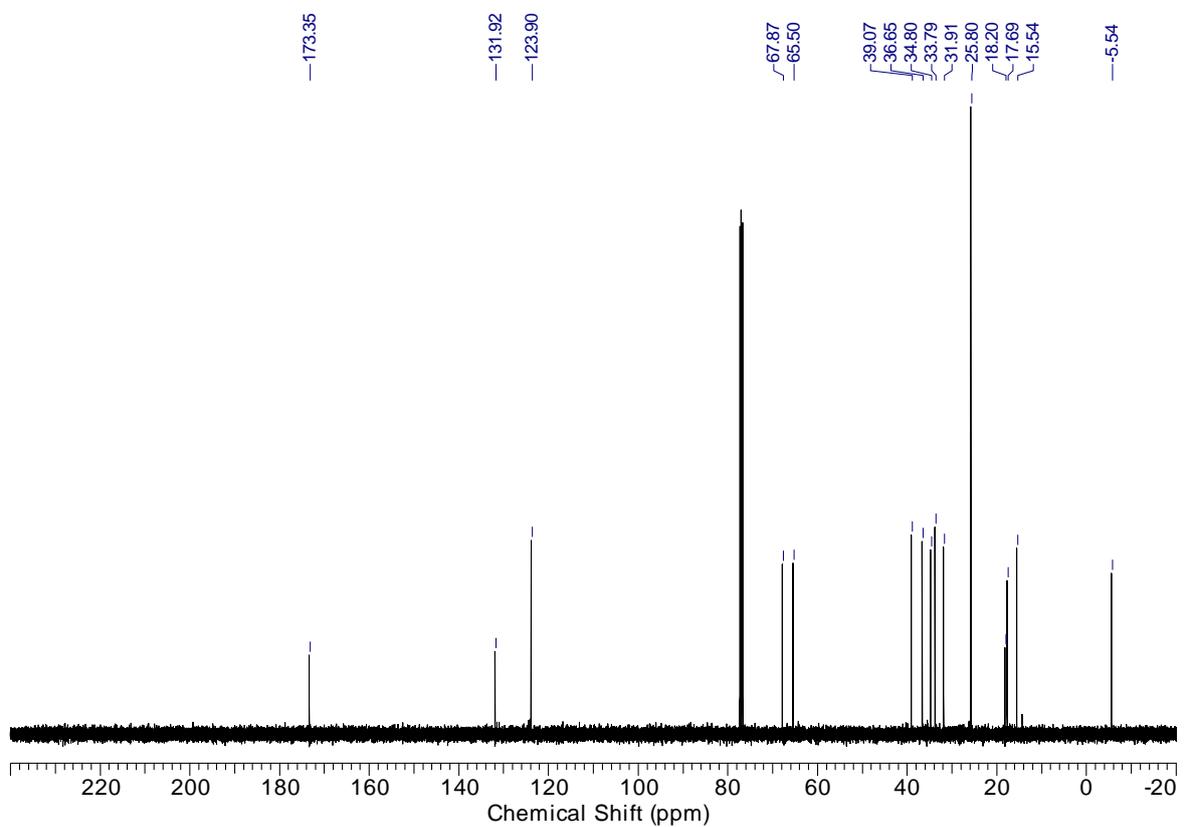


Abbildung 86: 2D-NOESY-NMR-Spektrum des Halbacetals 108.

Abbildung 87: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Lactons 106.Abbildung 88: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Lactons 106.

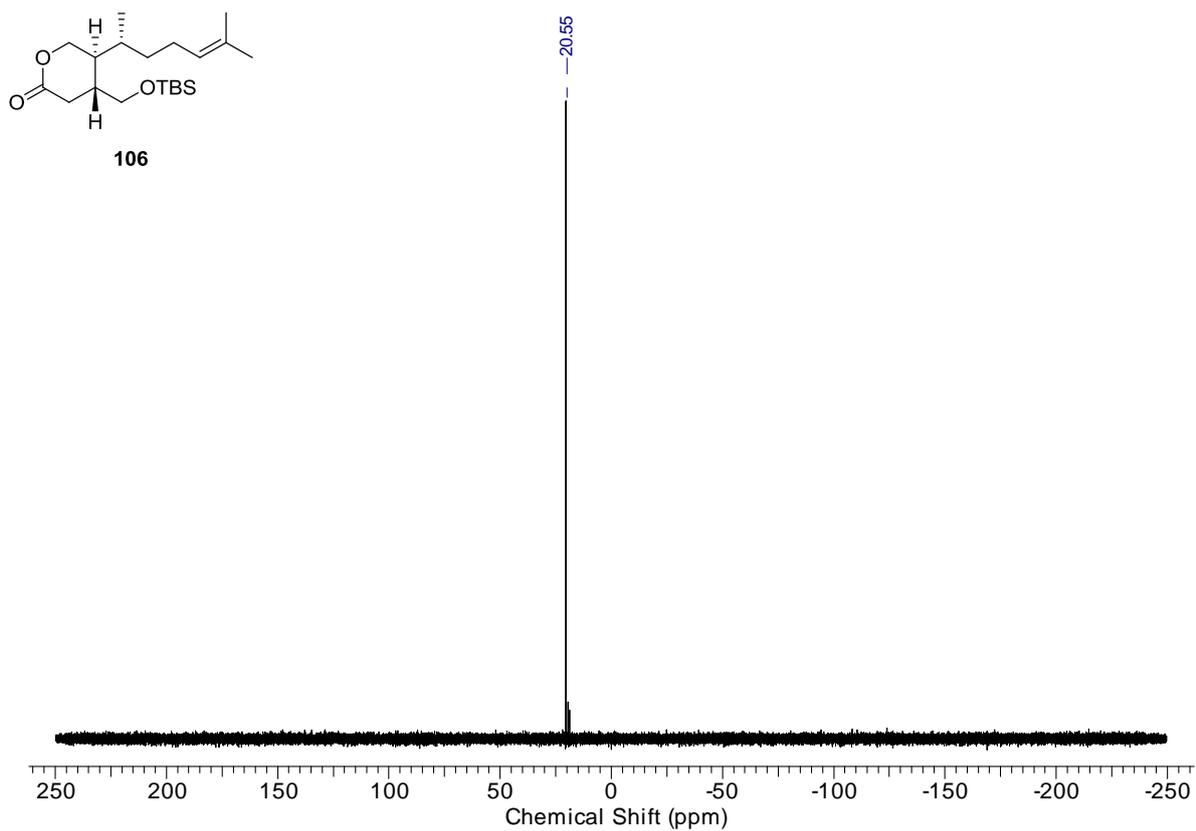


Abbildung 89:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Lactons 106.

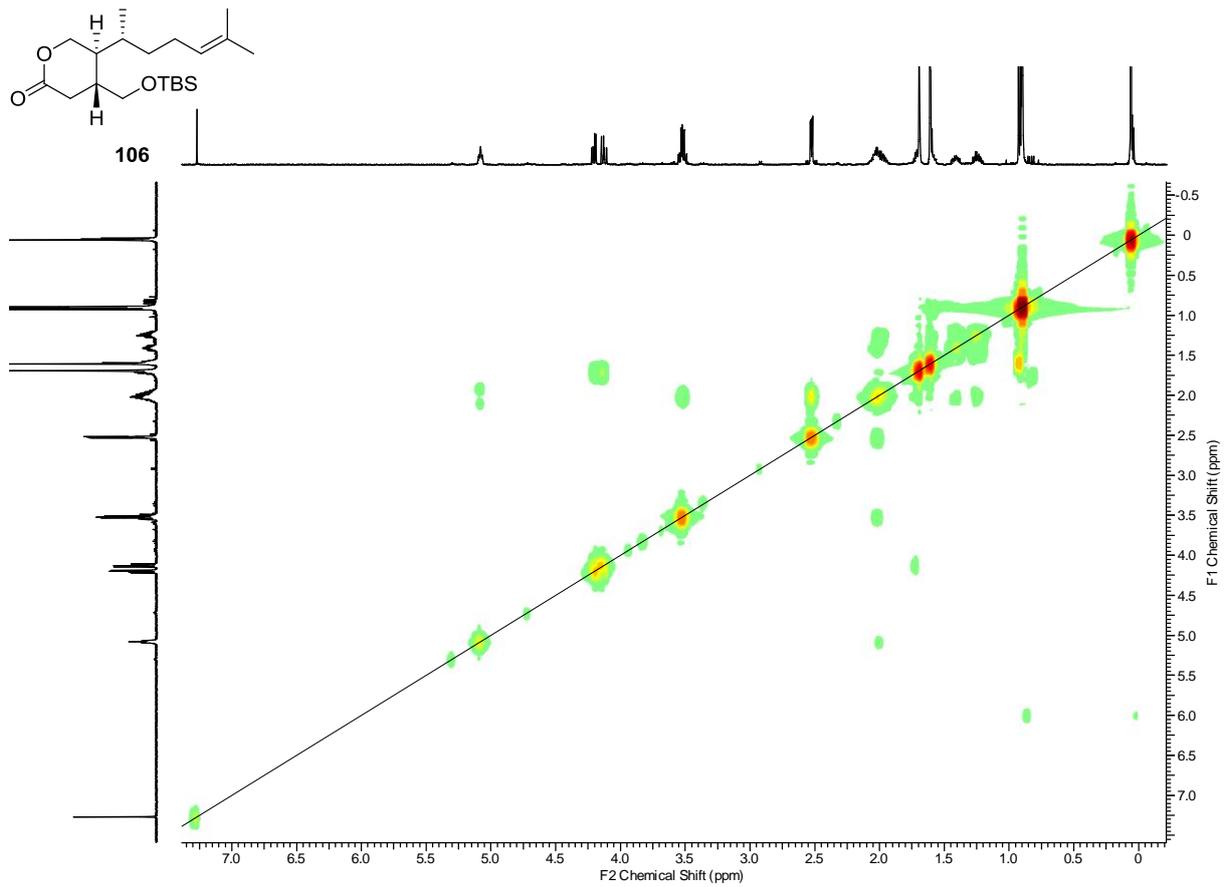


Abbildung 90:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Lactons 106.

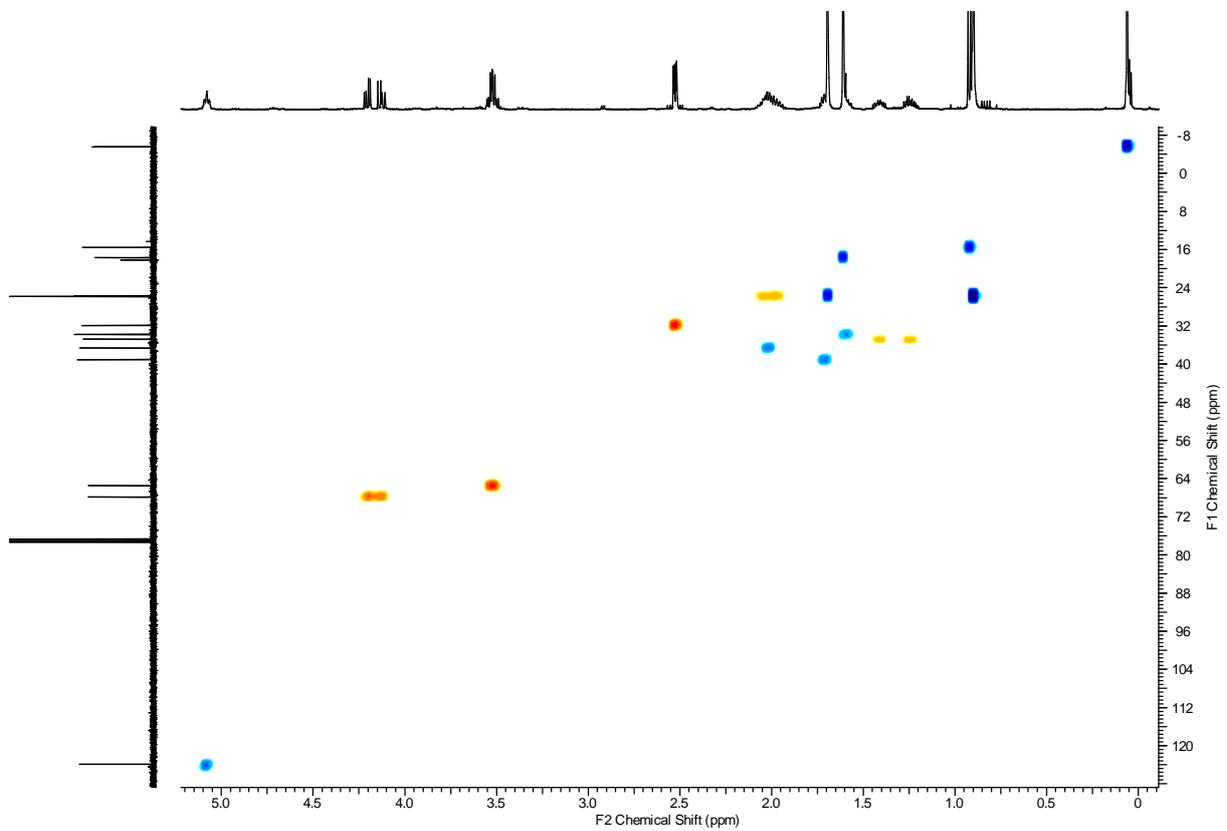


Abbildung 91: HSQC-NMR-Spektrum des Lactons 106.

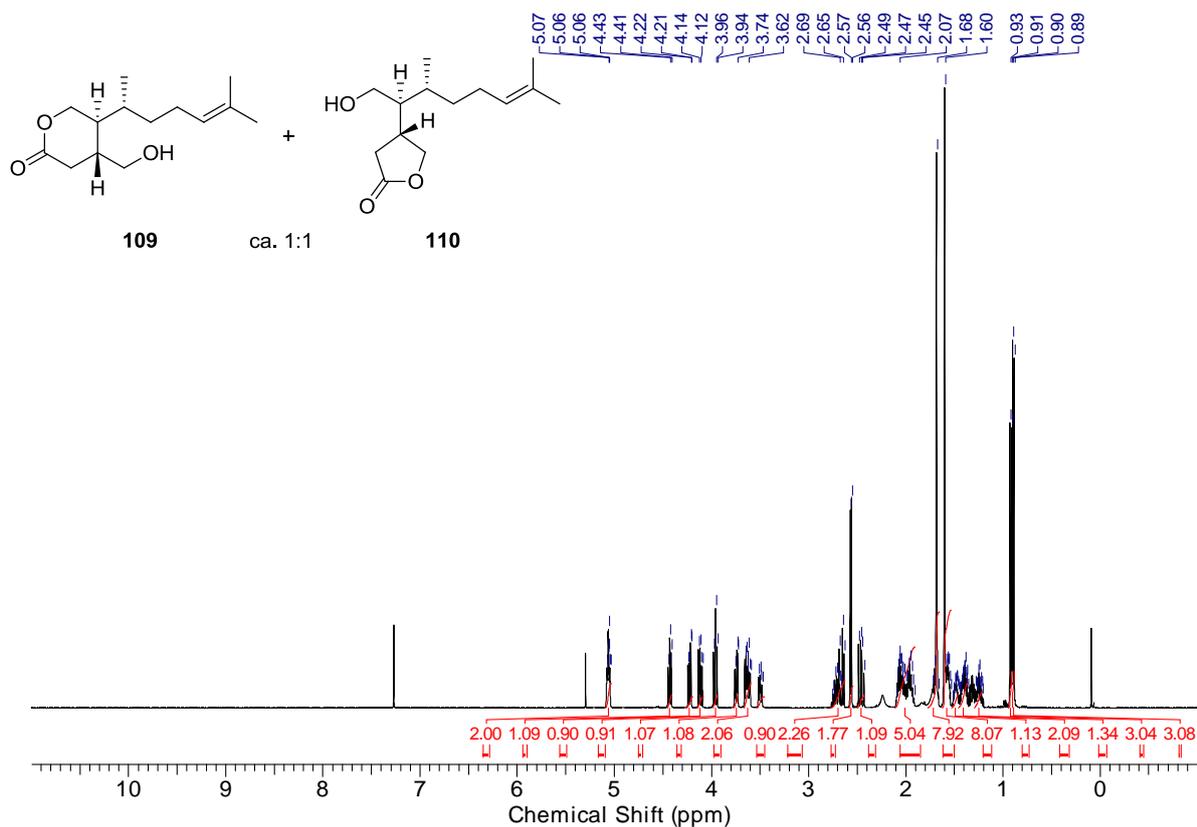


Abbildung 92: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eines 1:1-Gemisches der Lactone 109 und 110.

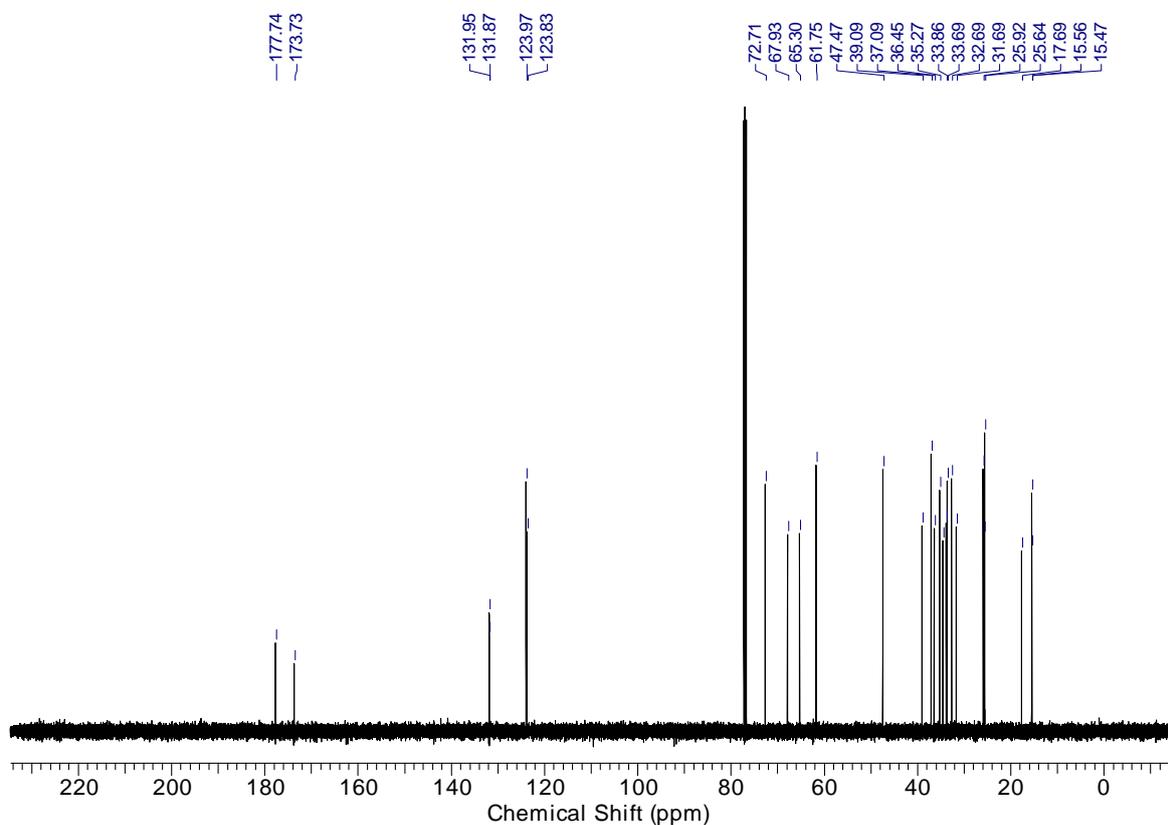
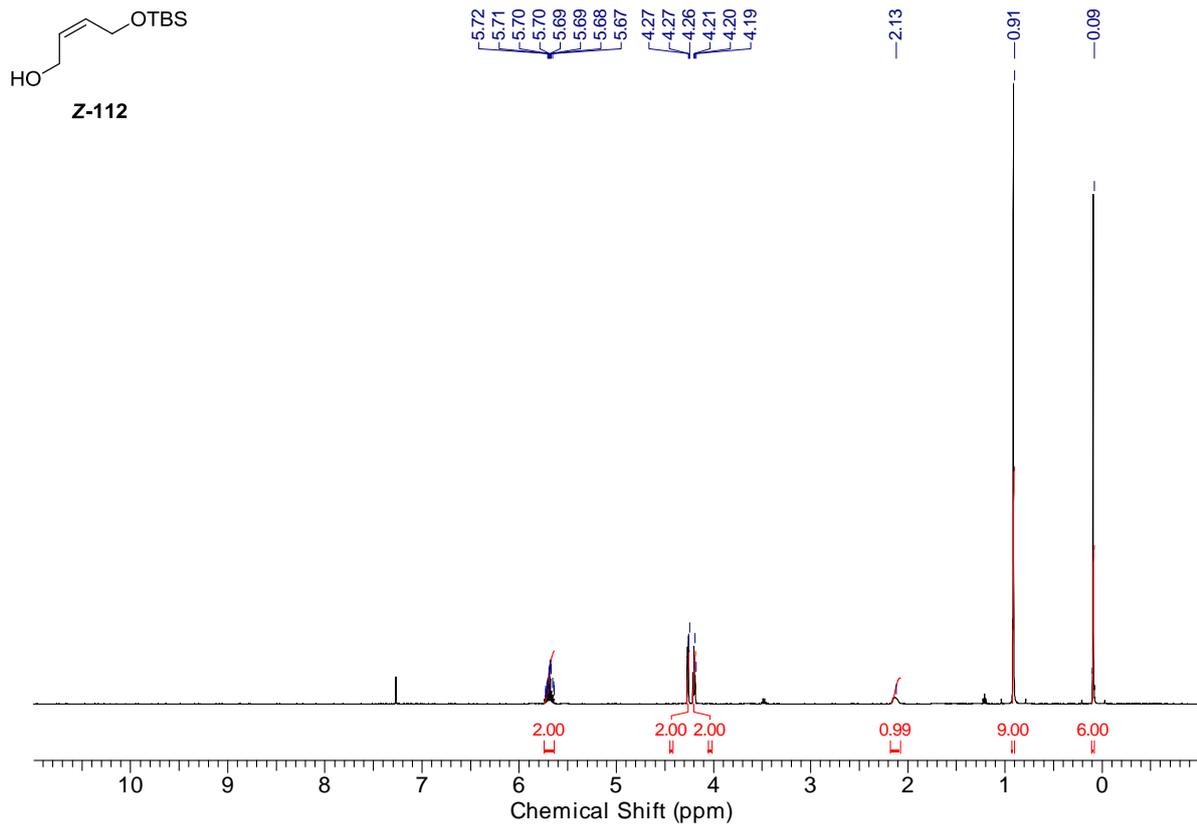
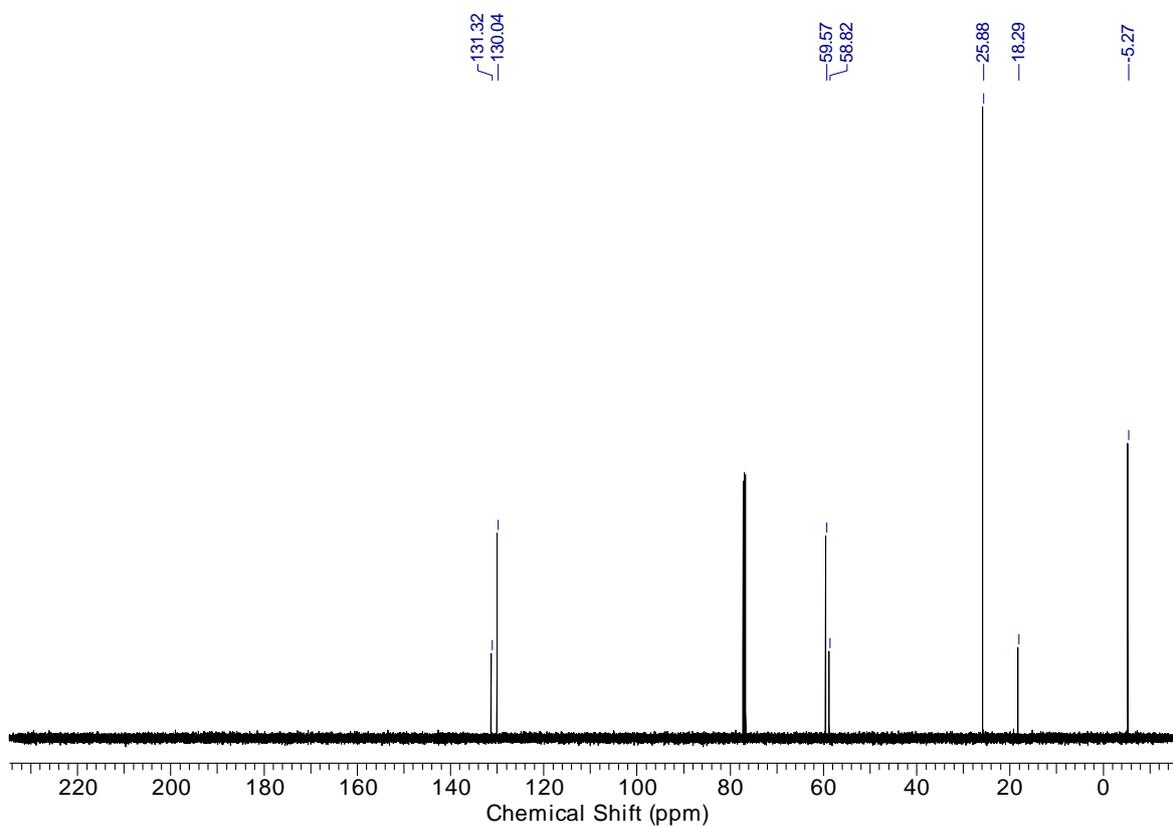


Abbildung 93: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eines 1:1-Gemisches der Lactone 109 und 110.

Abbildung 94:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-112.Abbildung 95:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-112.

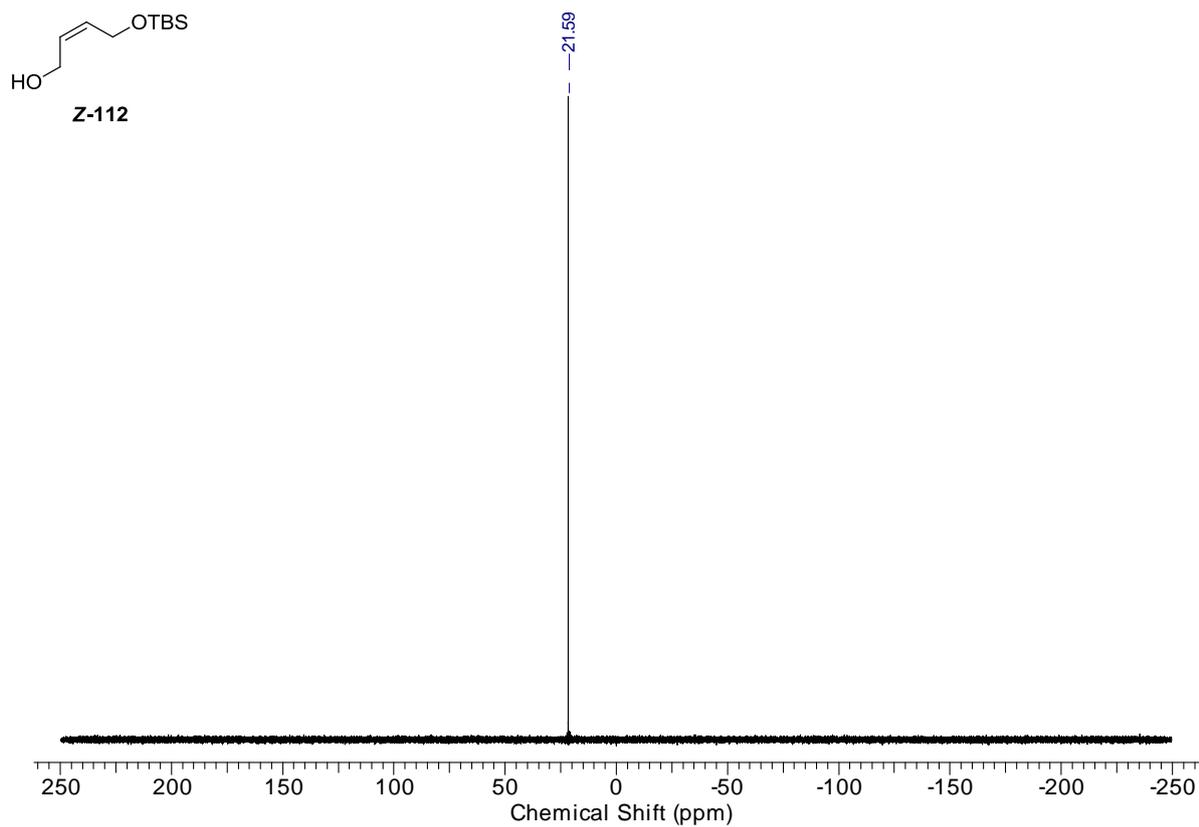
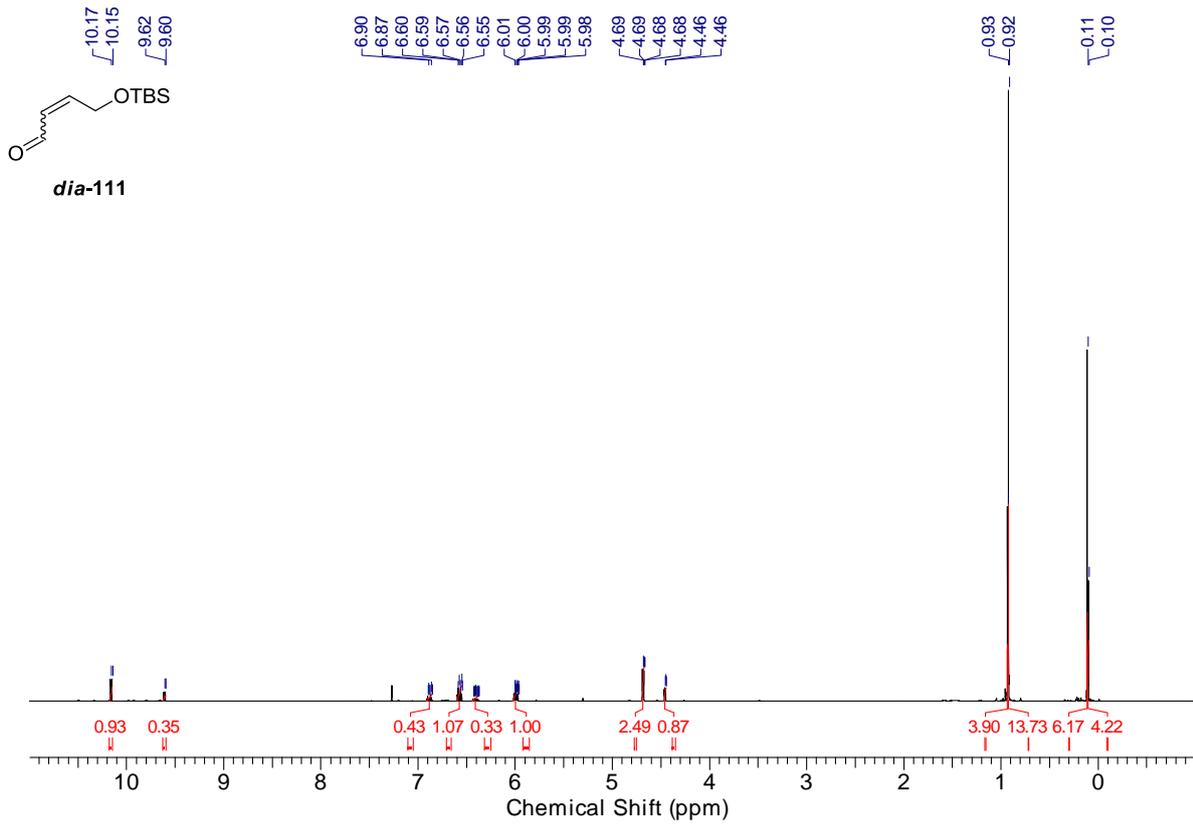
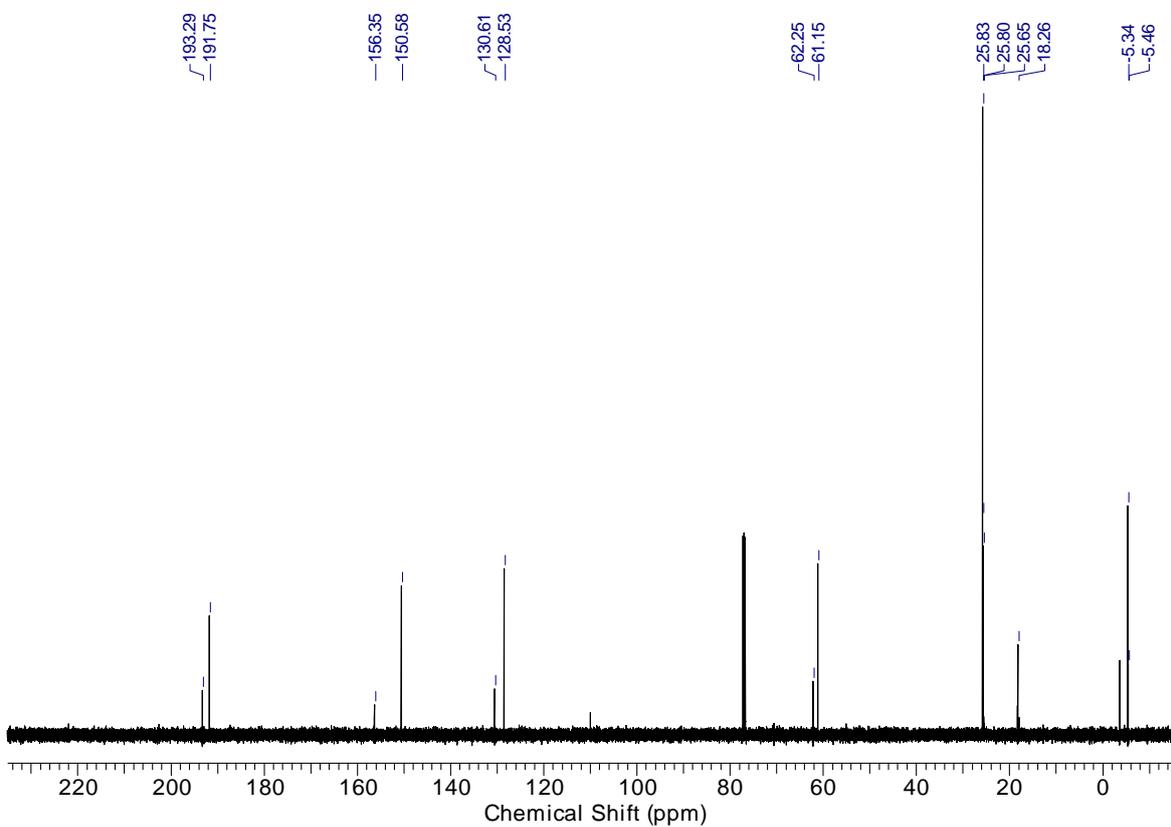


Abbildung 96:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-112.

Abbildung 97: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds *dia-111*.Abbildung 98: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds *dia-111*.

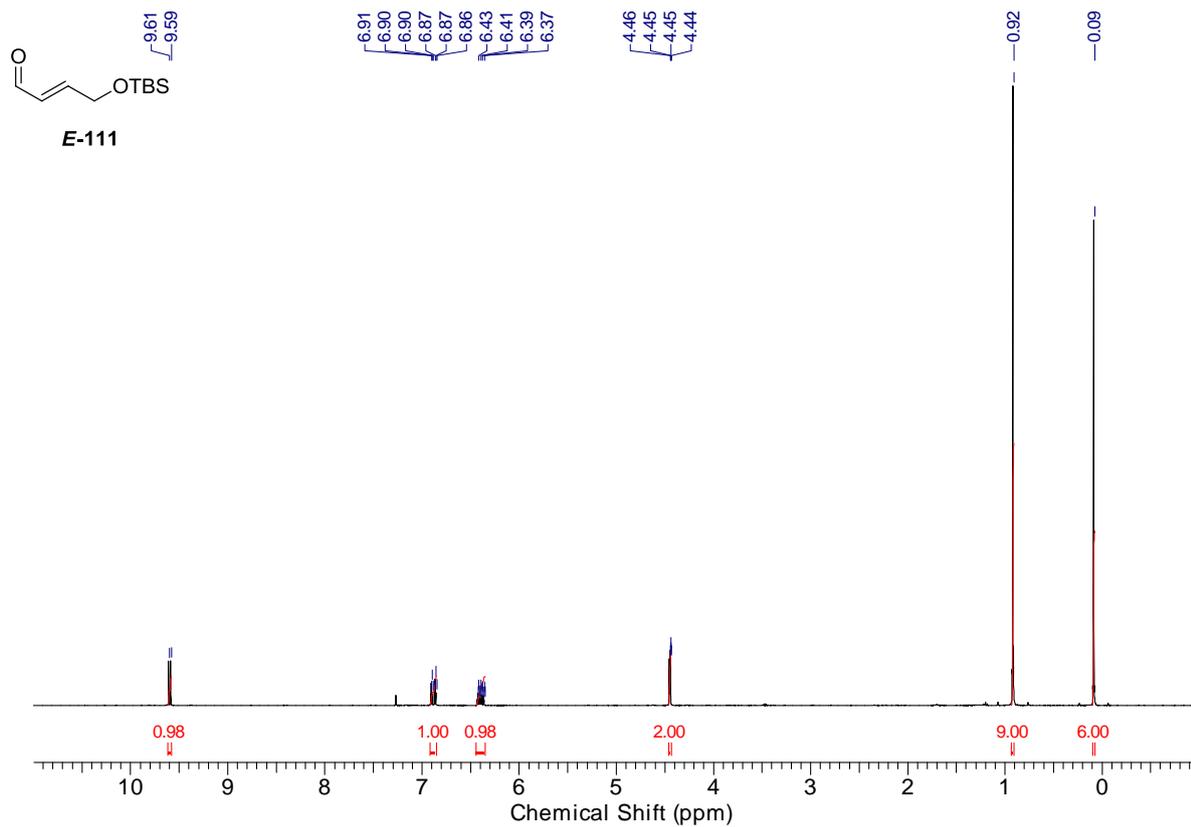


Abbildung 99:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-111.

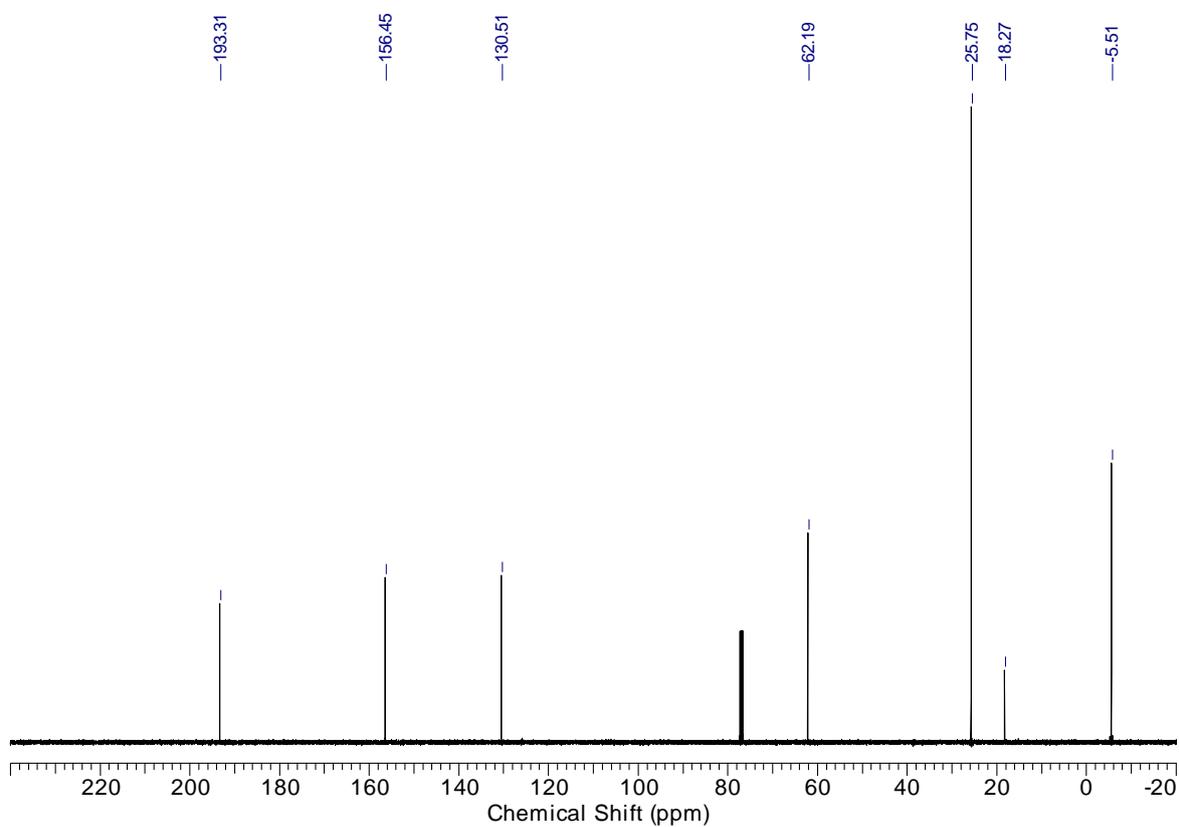


Abbildung 100:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-111.

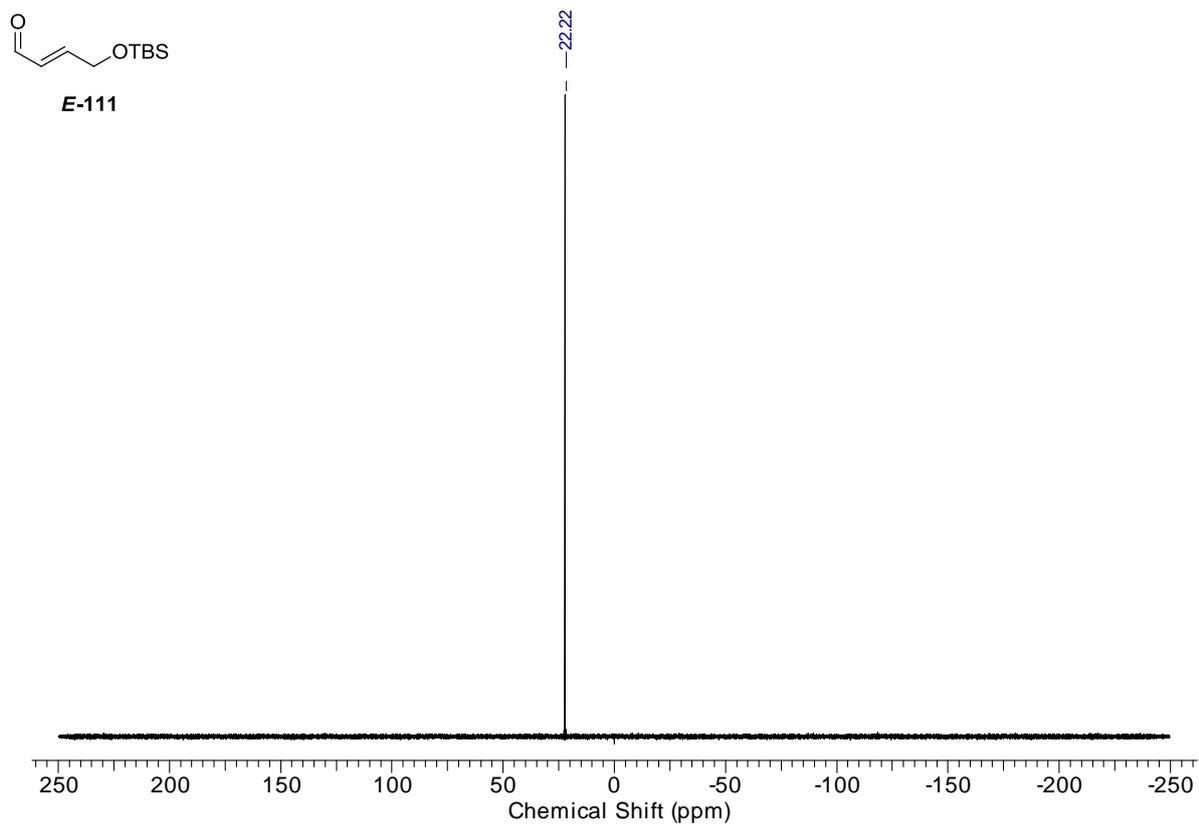


Abbildung 101:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-111.

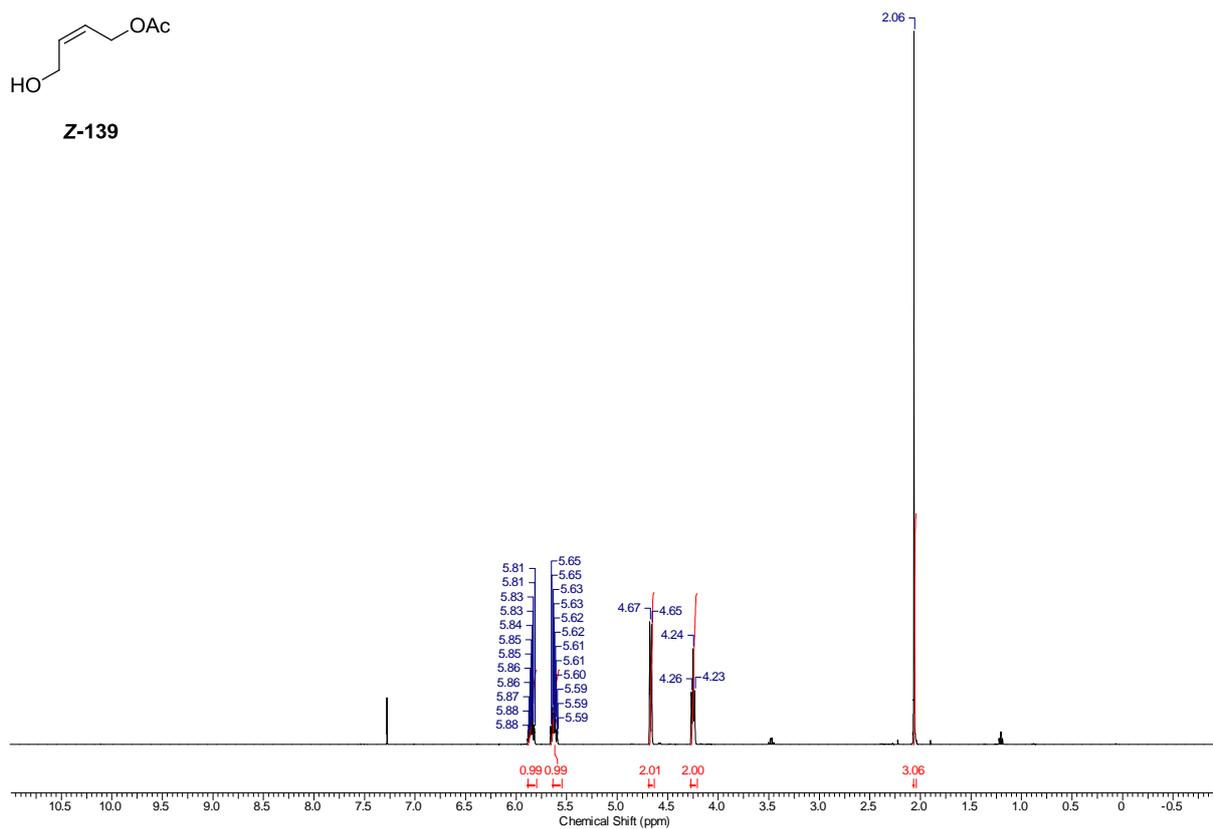
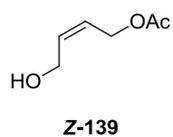


Abbildung 102:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-139.

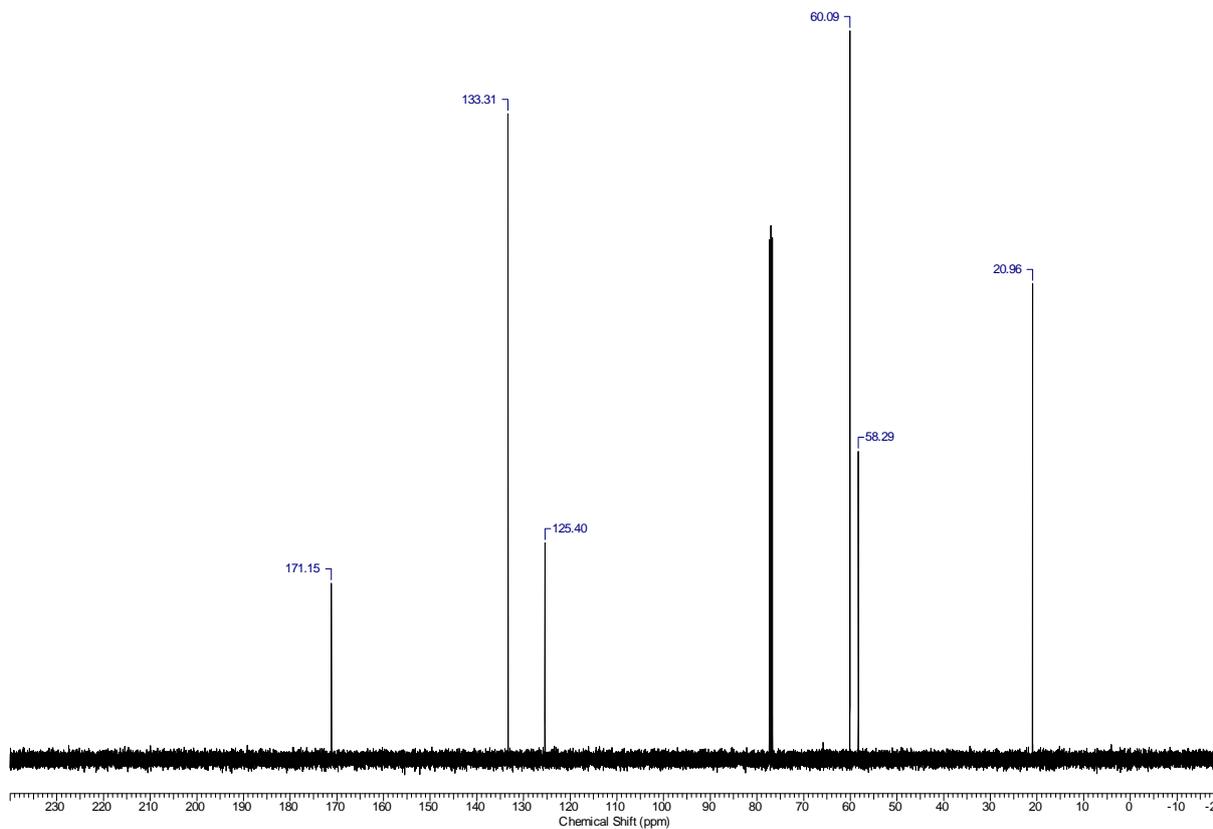
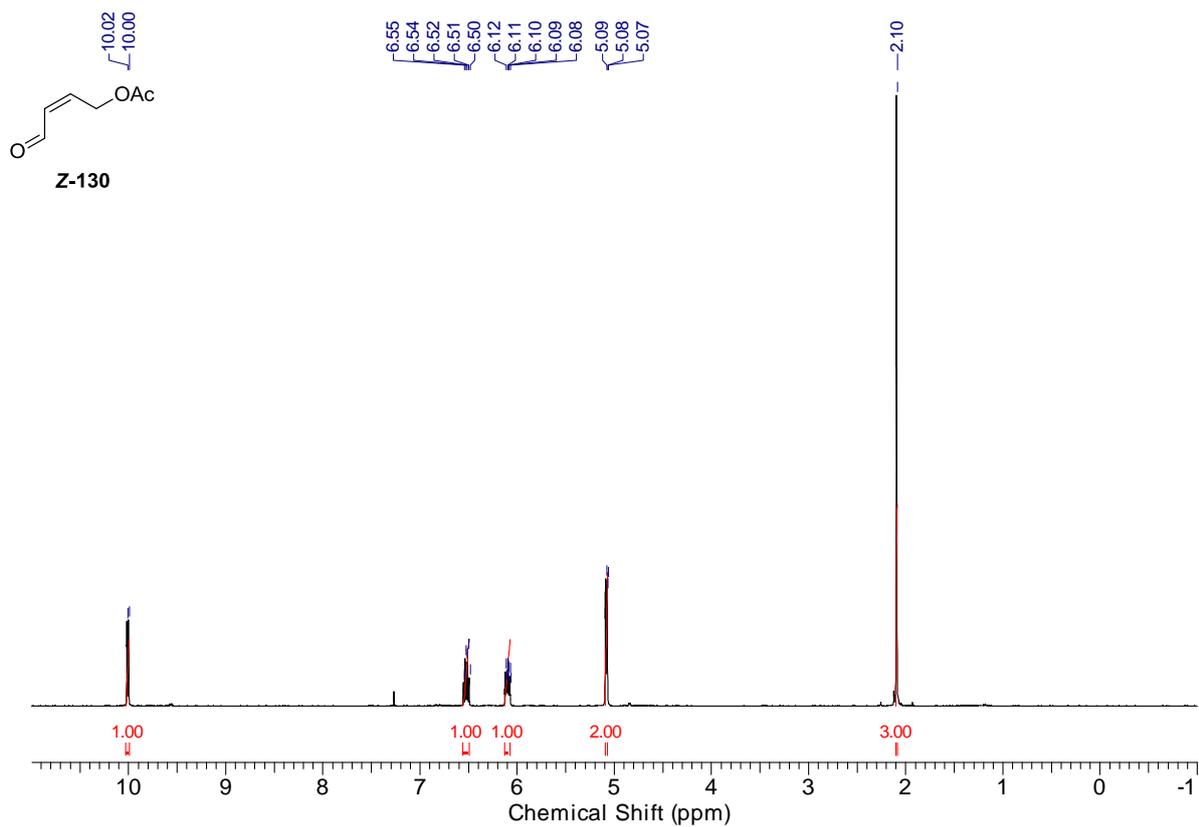
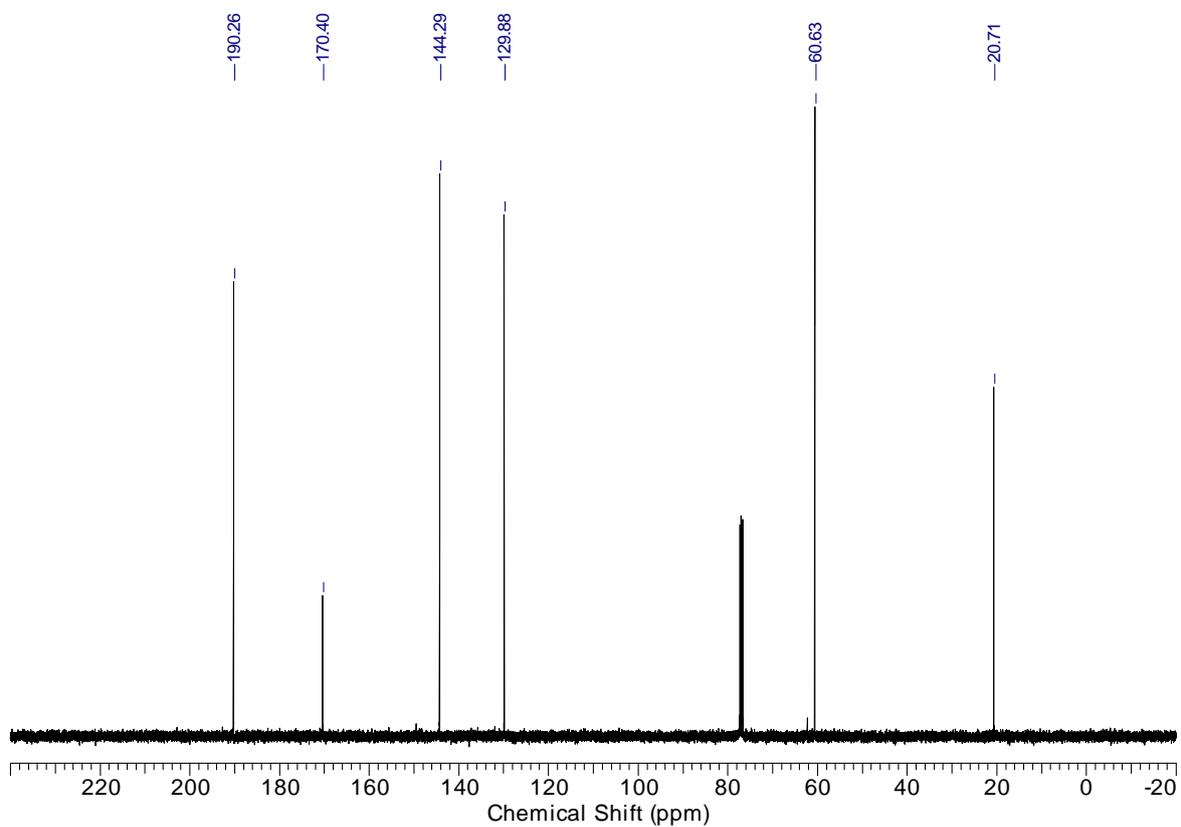


Abbildung 103:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-139.

Abbildung 104: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds Z-130.Abbildung 105: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds Z-130.

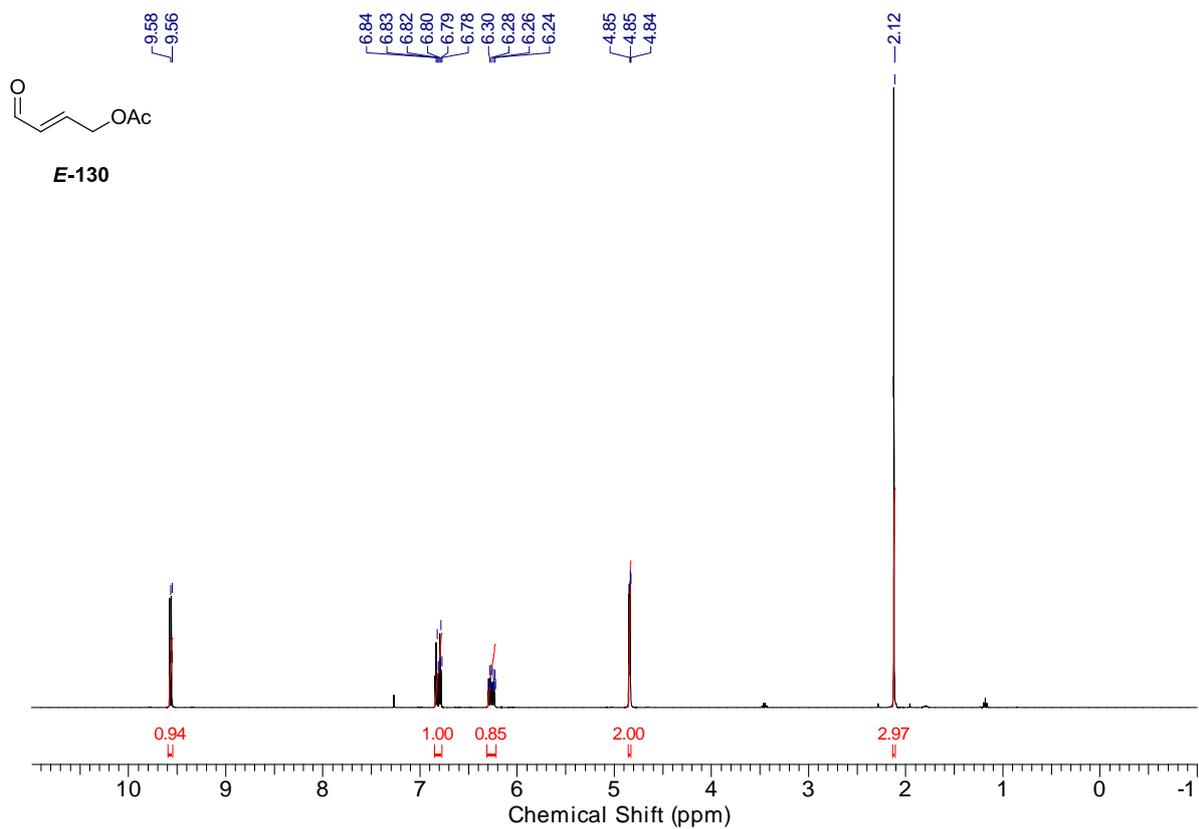


Abbildung 106:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-130.

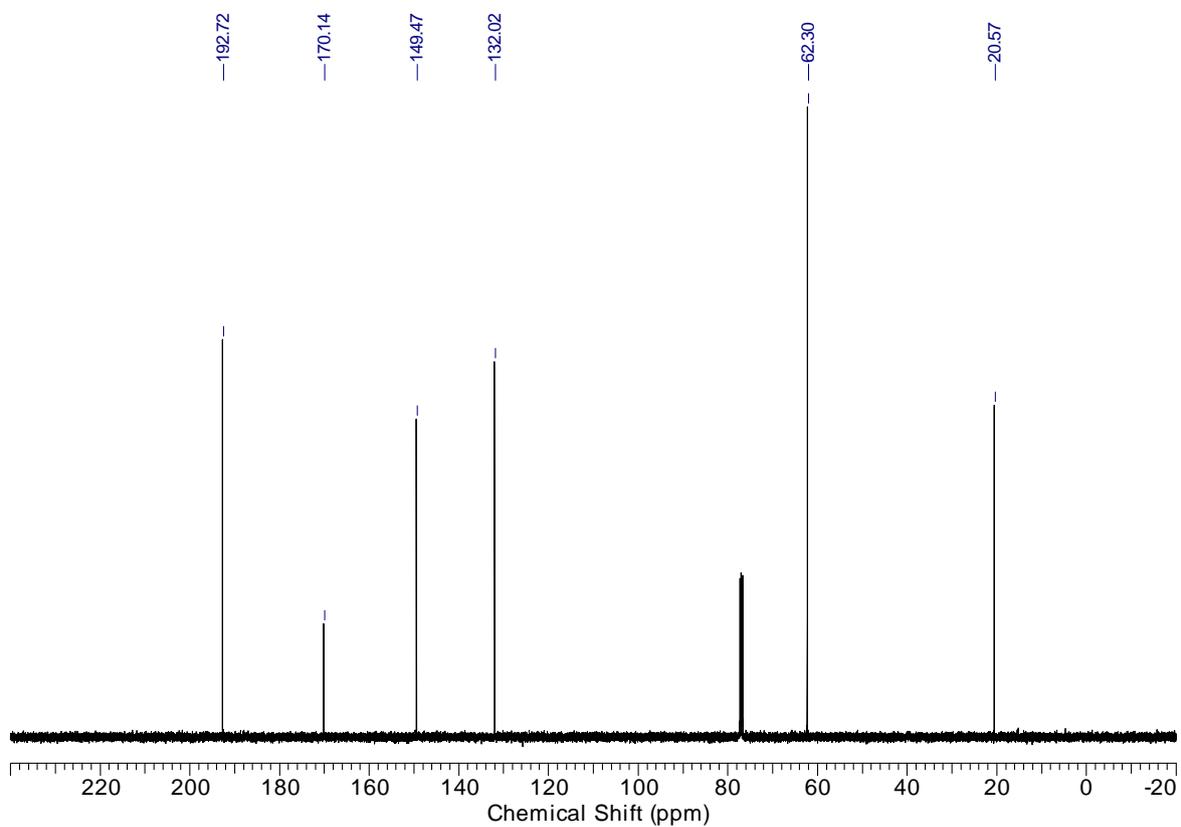


Abbildung 107:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-130.

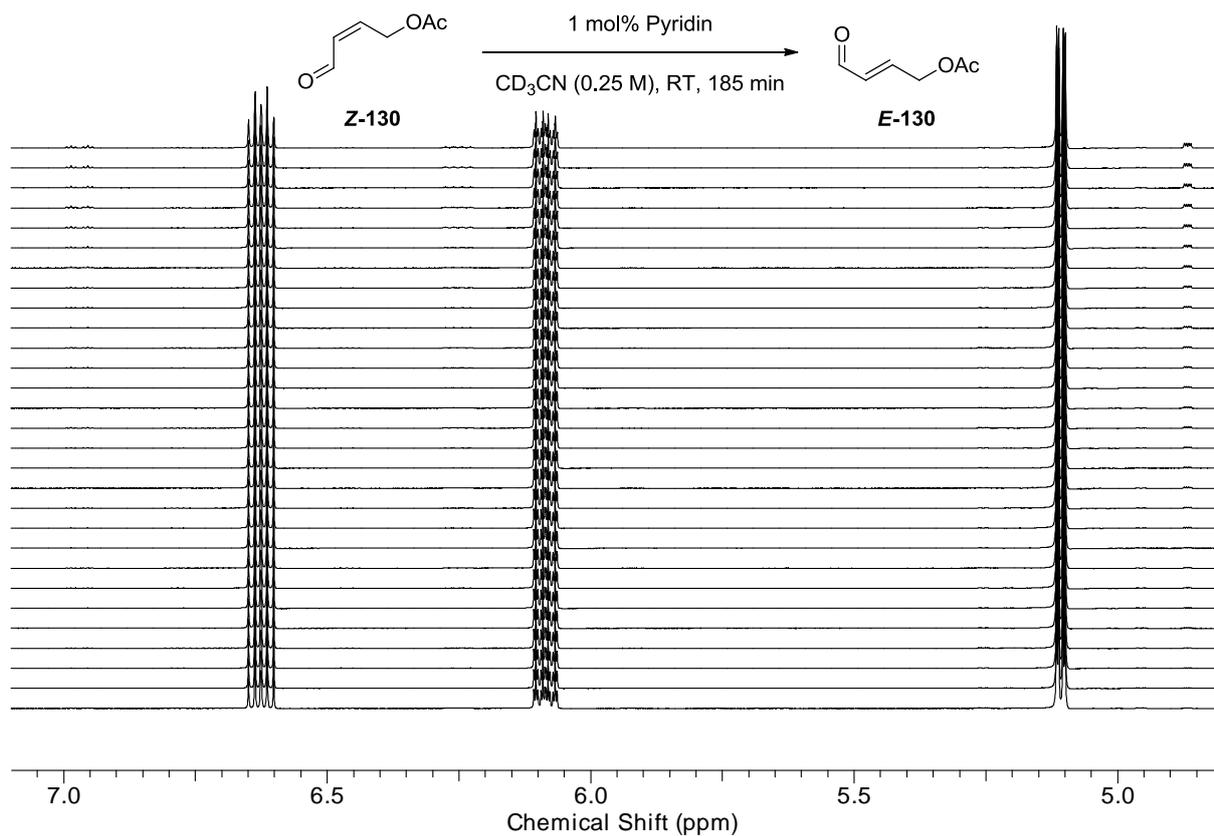


Abbildung 108:  $^1H$ -NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit Pyridin (7.1-4.8 ppm).

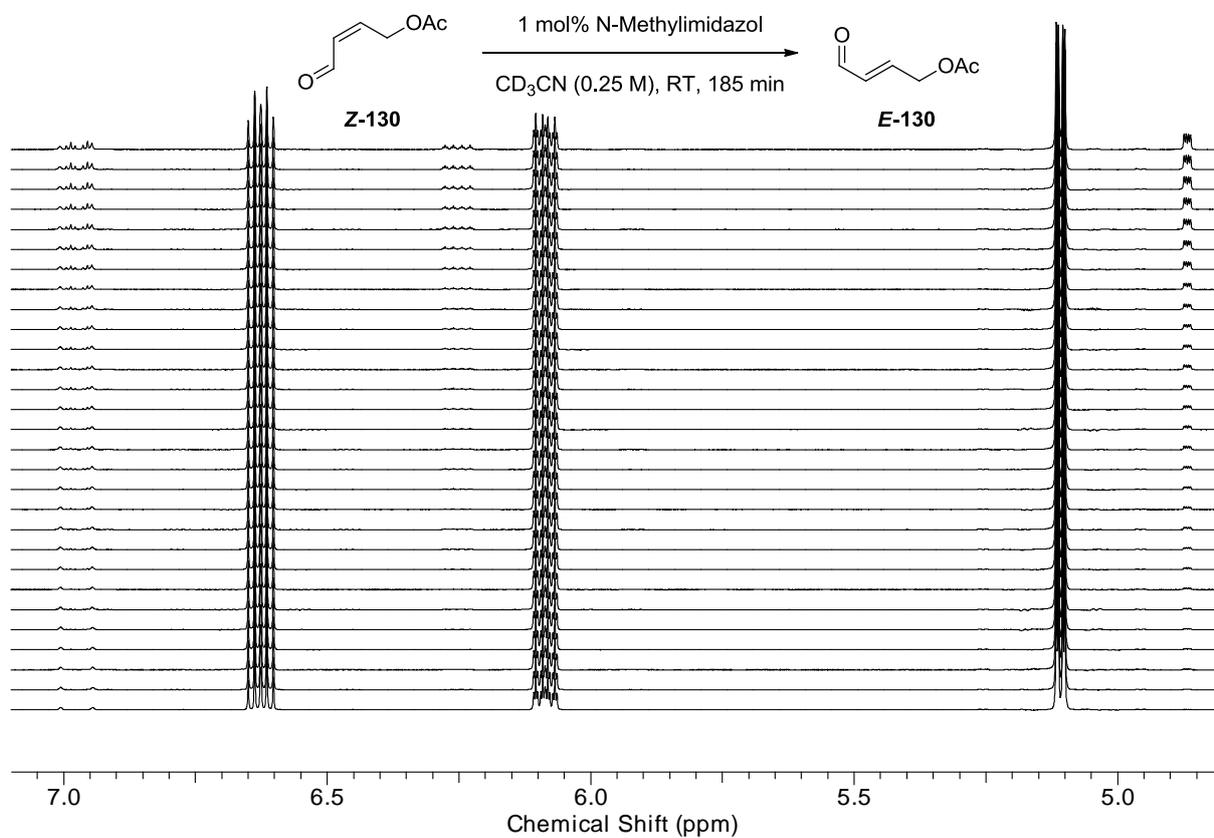


Abbildung 109:  $^1H$ -NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit NMI (7.1-4.8 ppm).

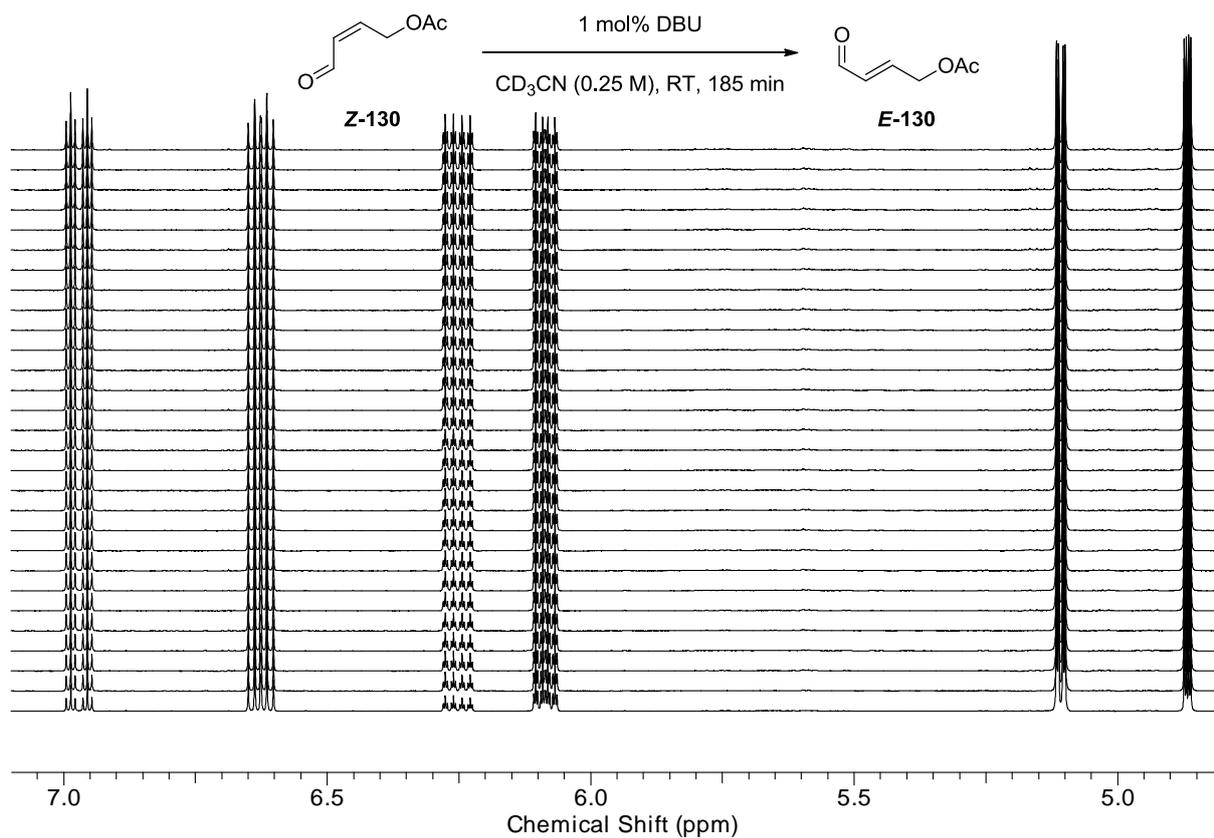


Abbildung 110: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit DBU (7.1-4.8 ppm).

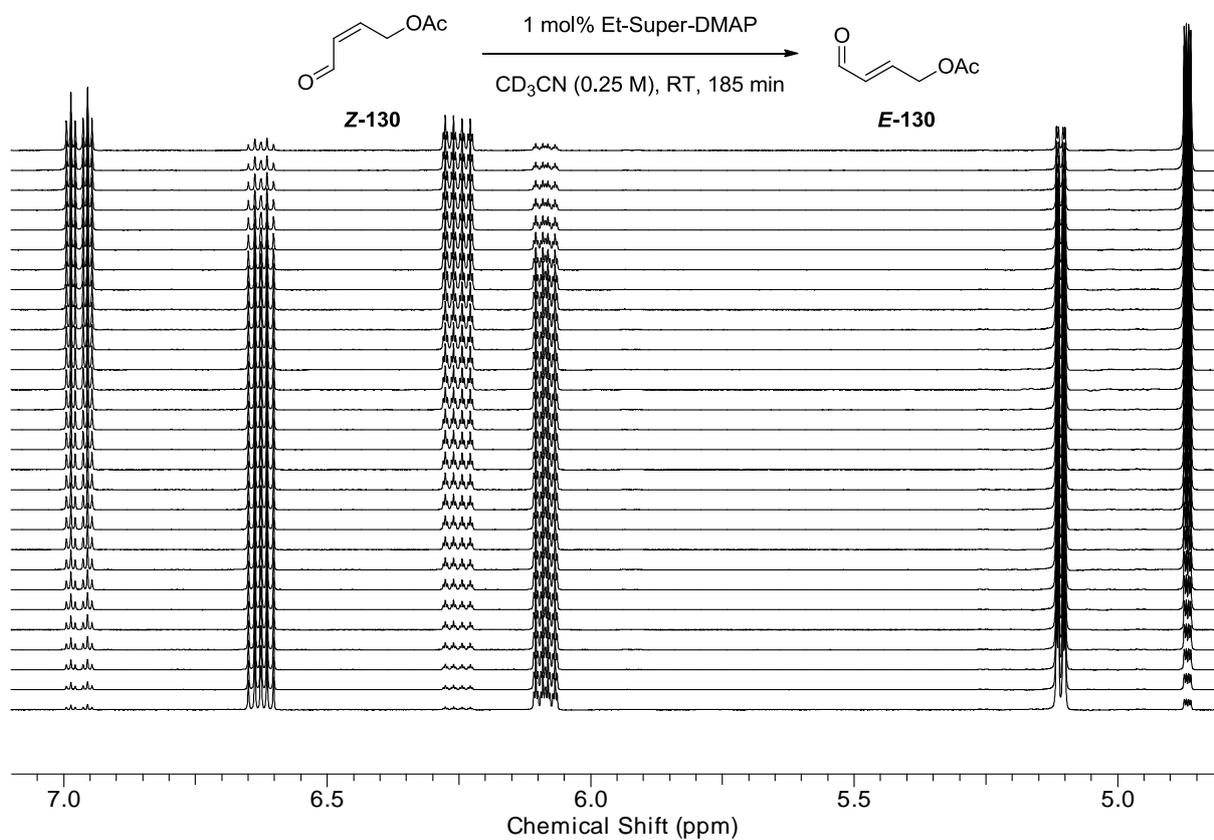


Abbildung 111: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit Et-Super-DMAP (7.1-4.8 ppm).

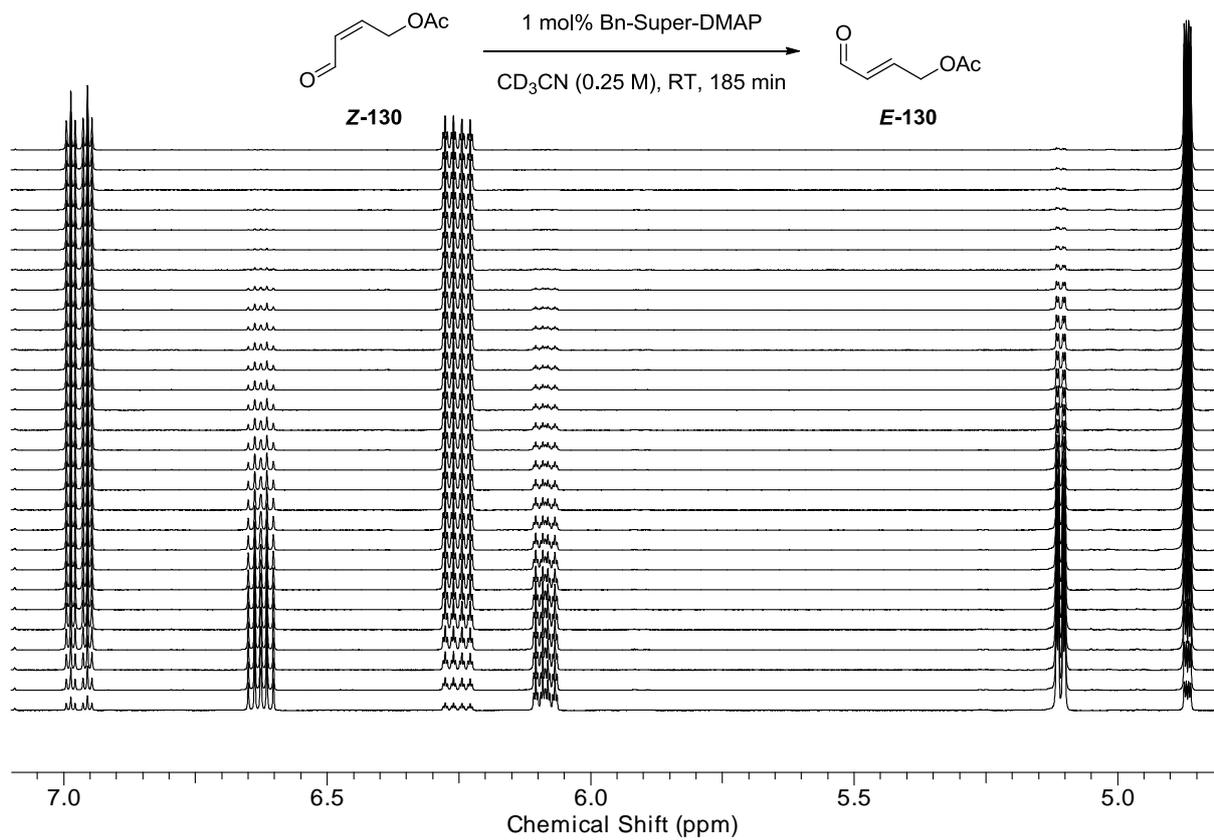


Abbildung 112:  $^1H$ -NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit Bn-Super-DMAP (7.1-4.8 ppm).

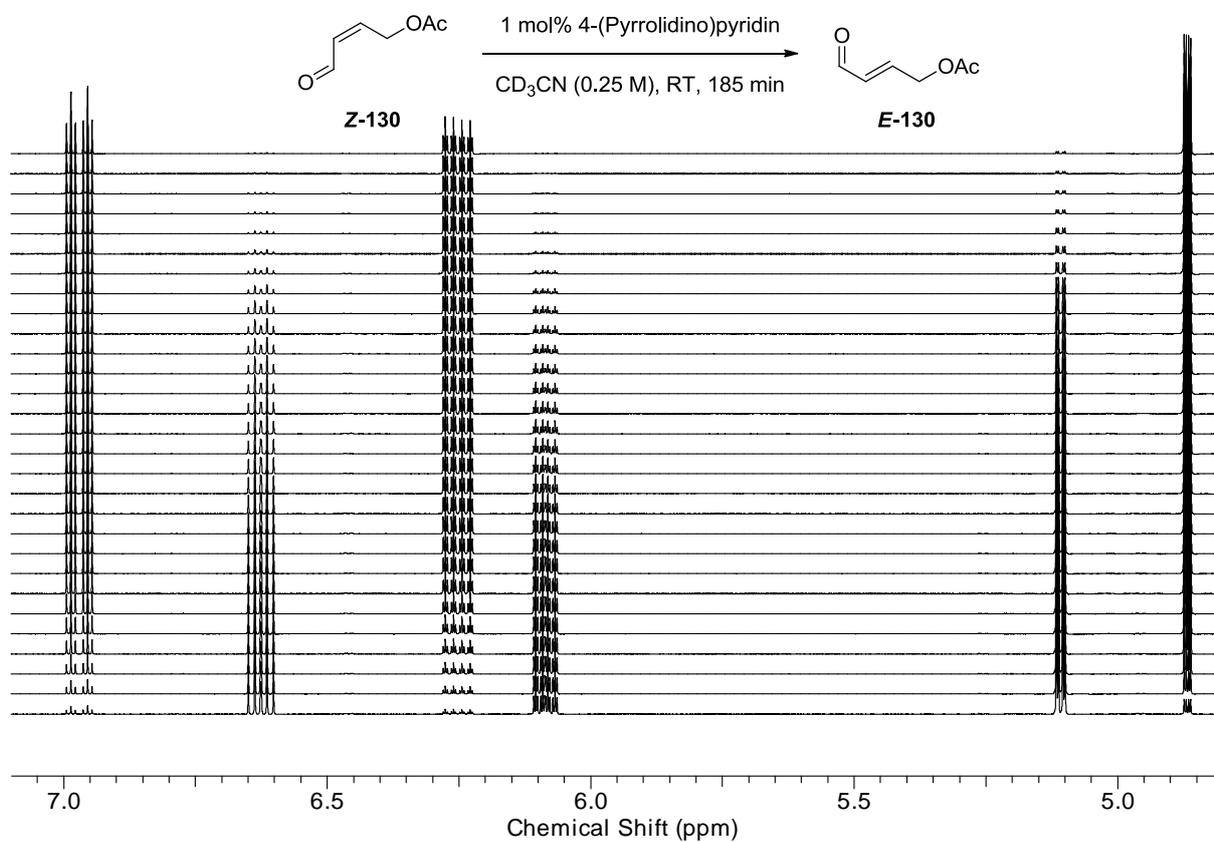


Abbildung 113:  $^1H$ -NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit 4-PPY (7.1-4.8 ppm).

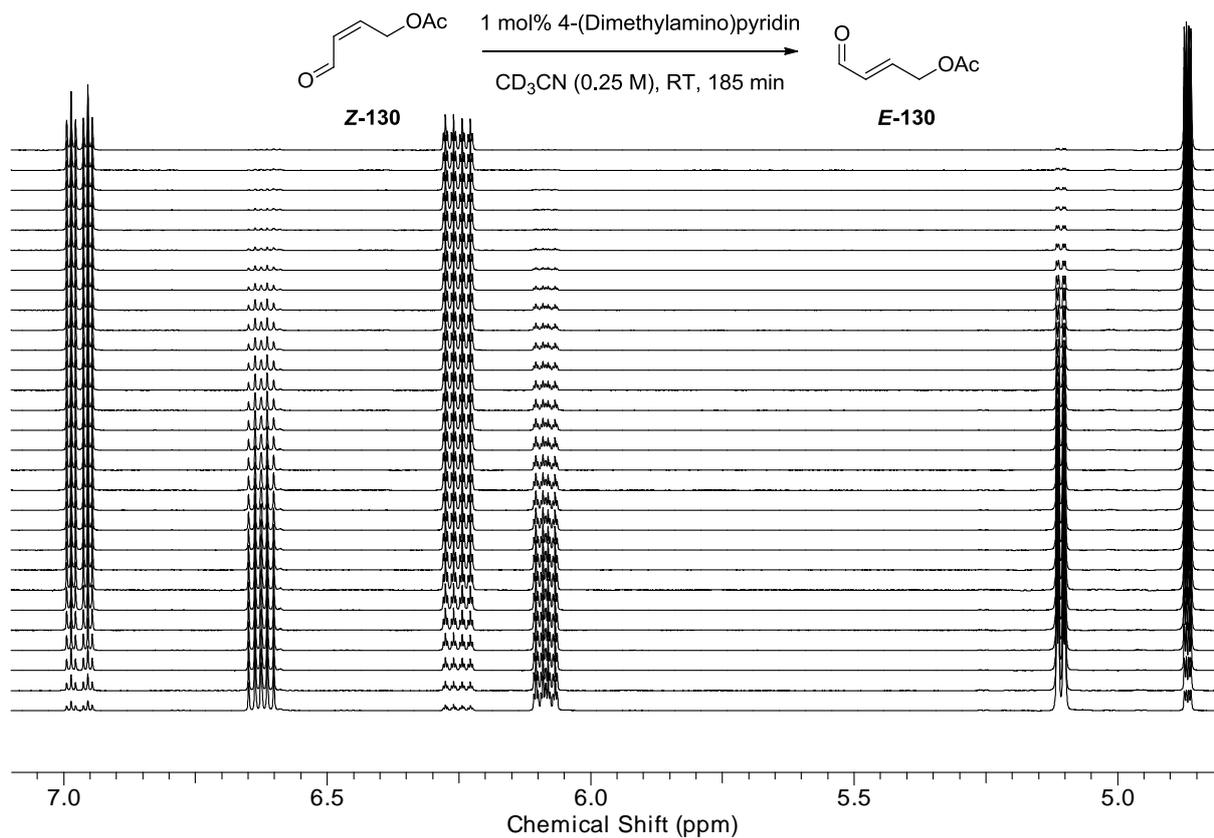


Abbildung 114: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit 4-DMAP (7.1-4.8 ppm).

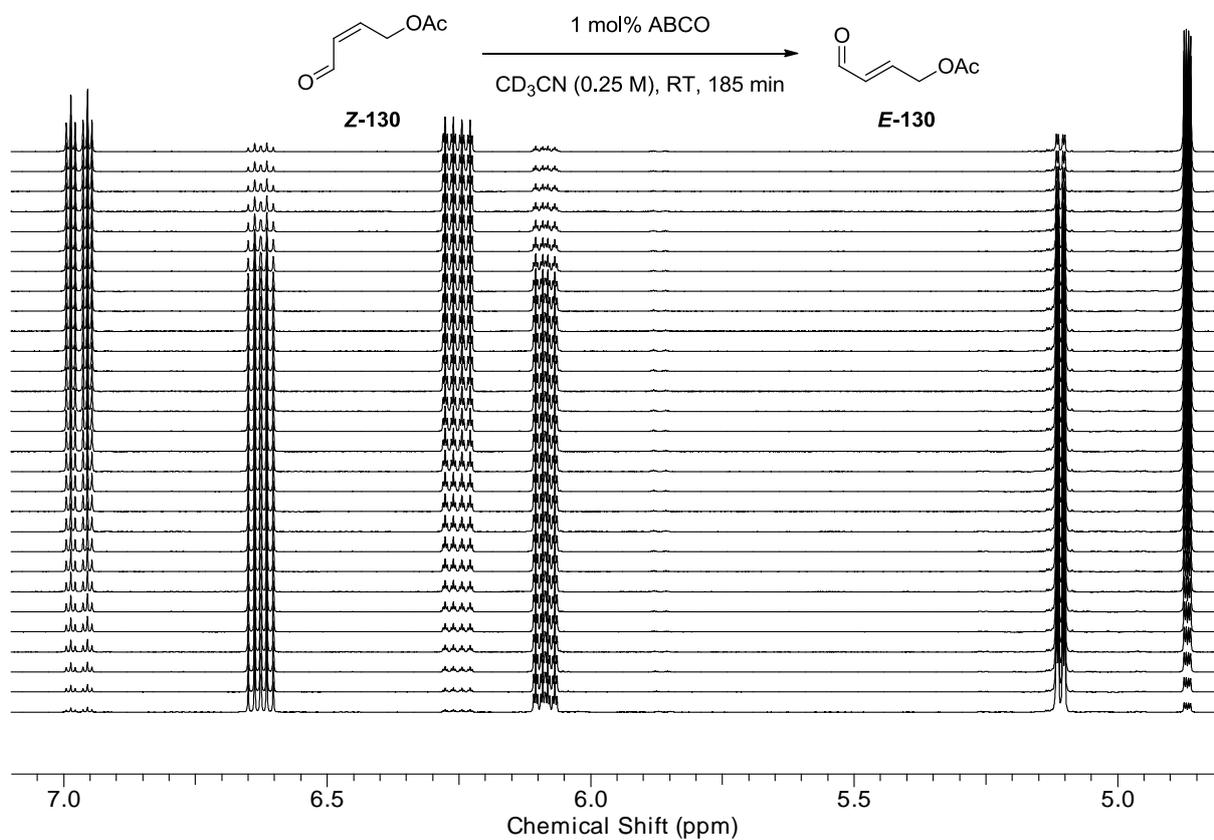


Abbildung 115: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit ABCO (7.1-4.8 ppm).

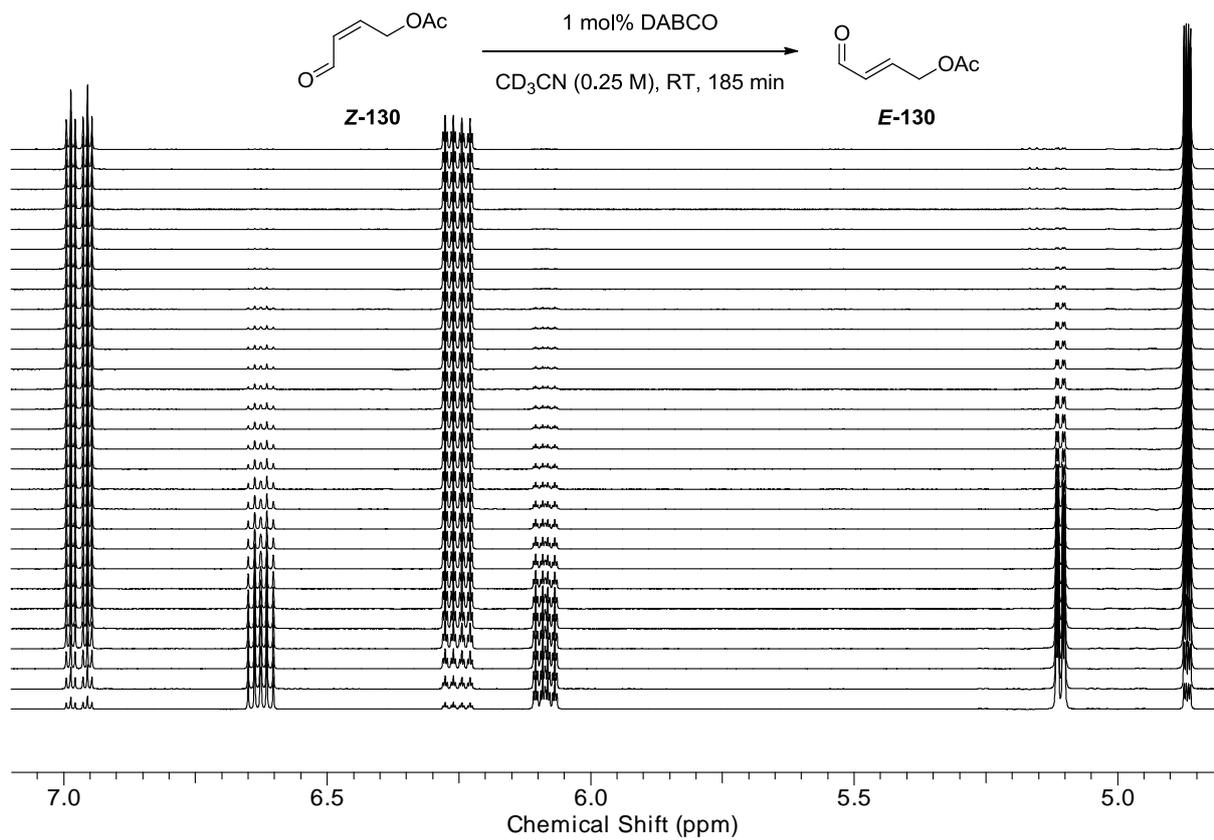


Abbildung 116:  $^1H$ -NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit DABCO (7.1-4.8 ppm).

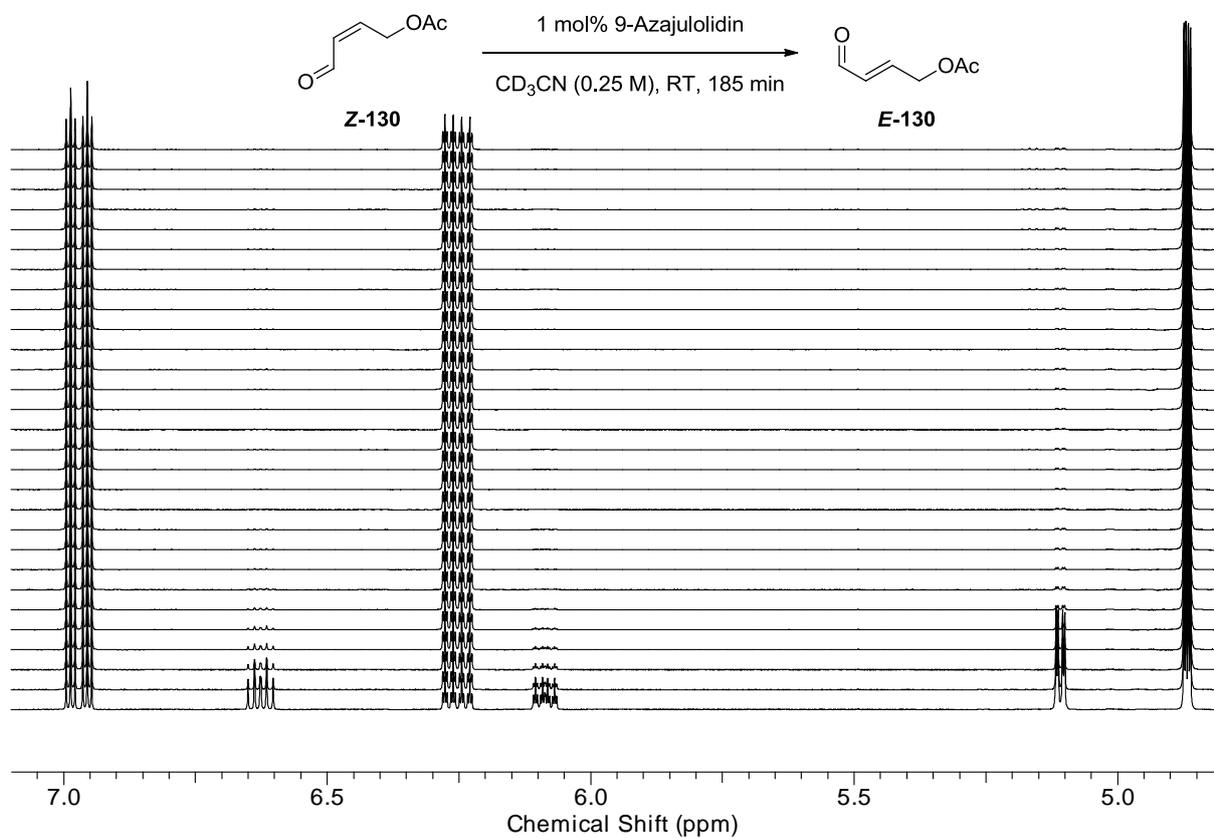


Abbildung 117:  $^1H$ -NMR-Spektrum der Isomerisierungsstudie mit 9-Azajulolidin (7.1-4.8 ppm).

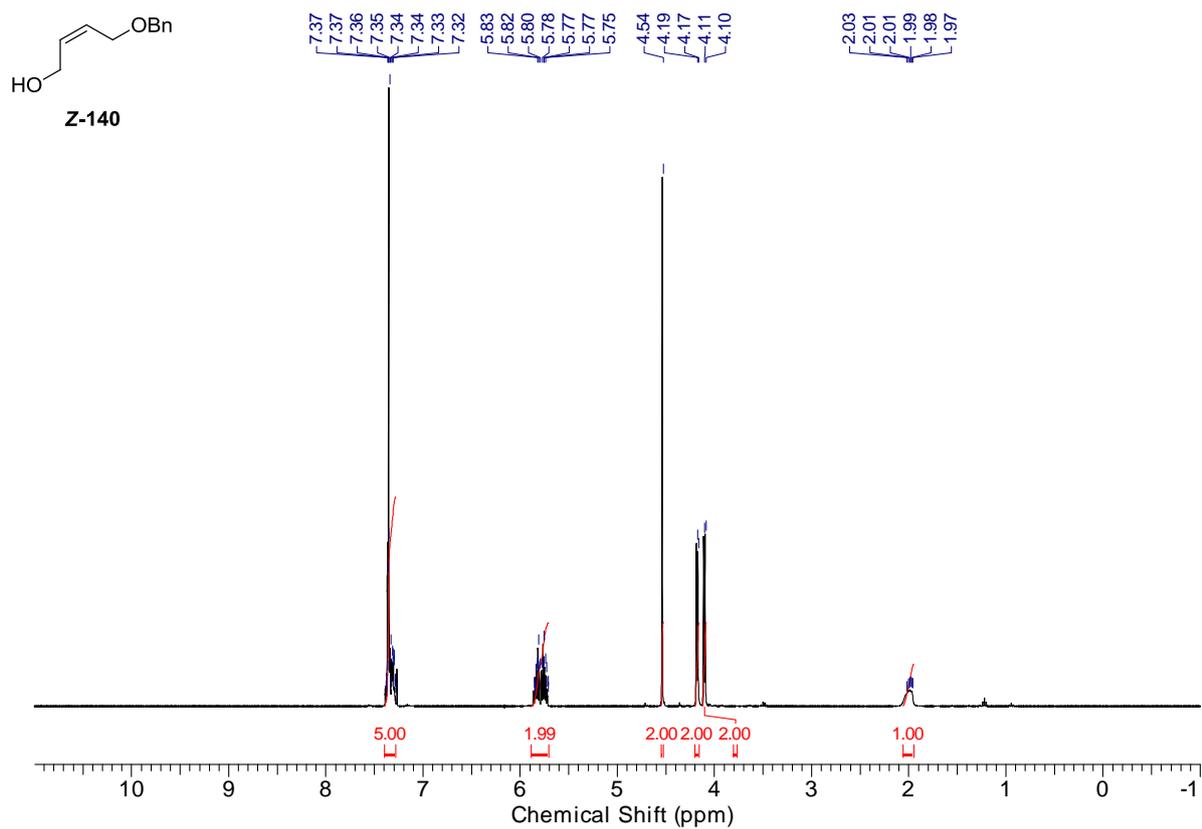


Abbildung 118:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-140.

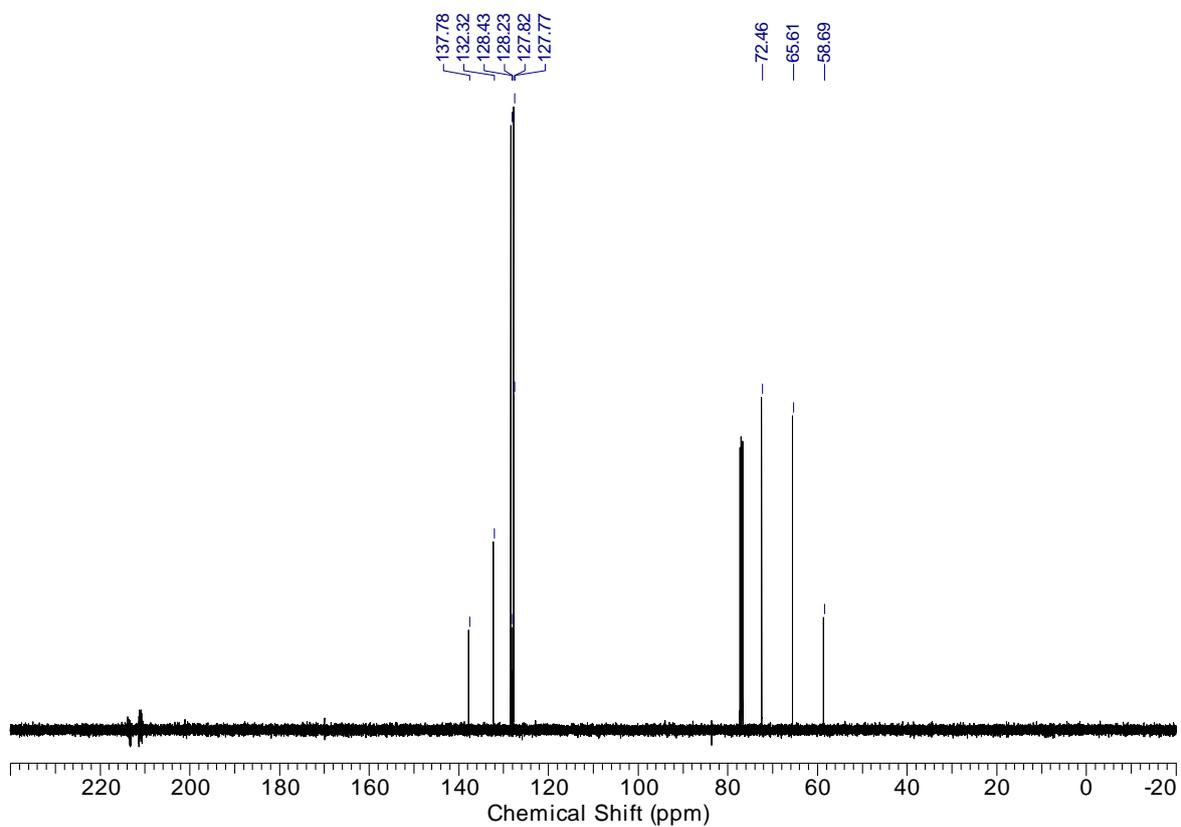
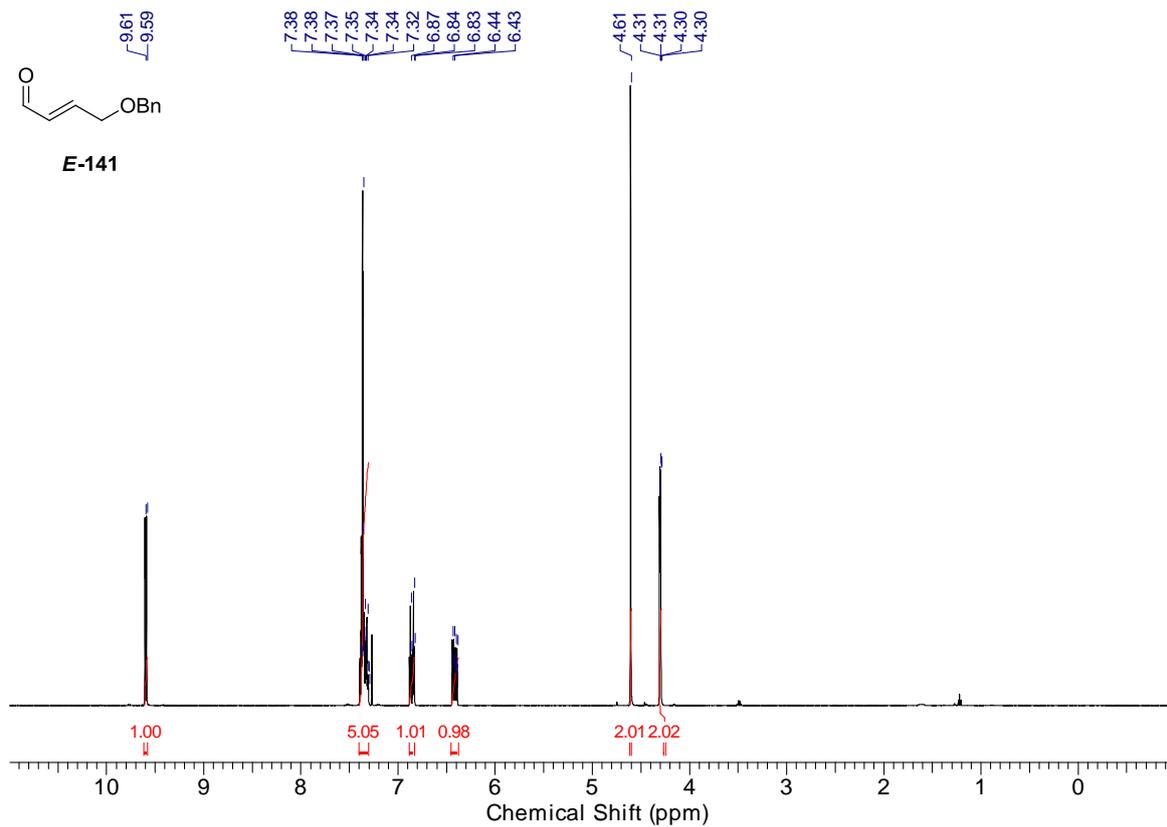
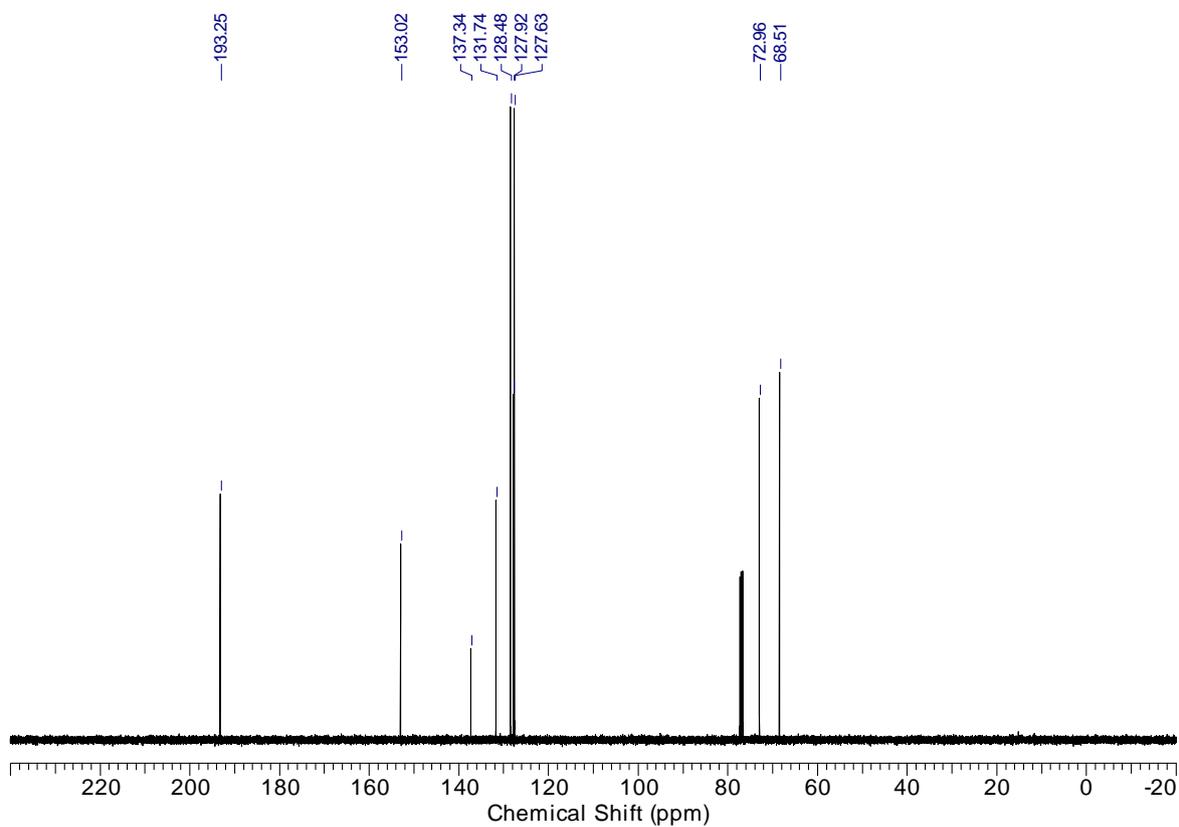


Abbildung 119:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-140.

Abbildung 120: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-141.Abbildung 121: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-141.

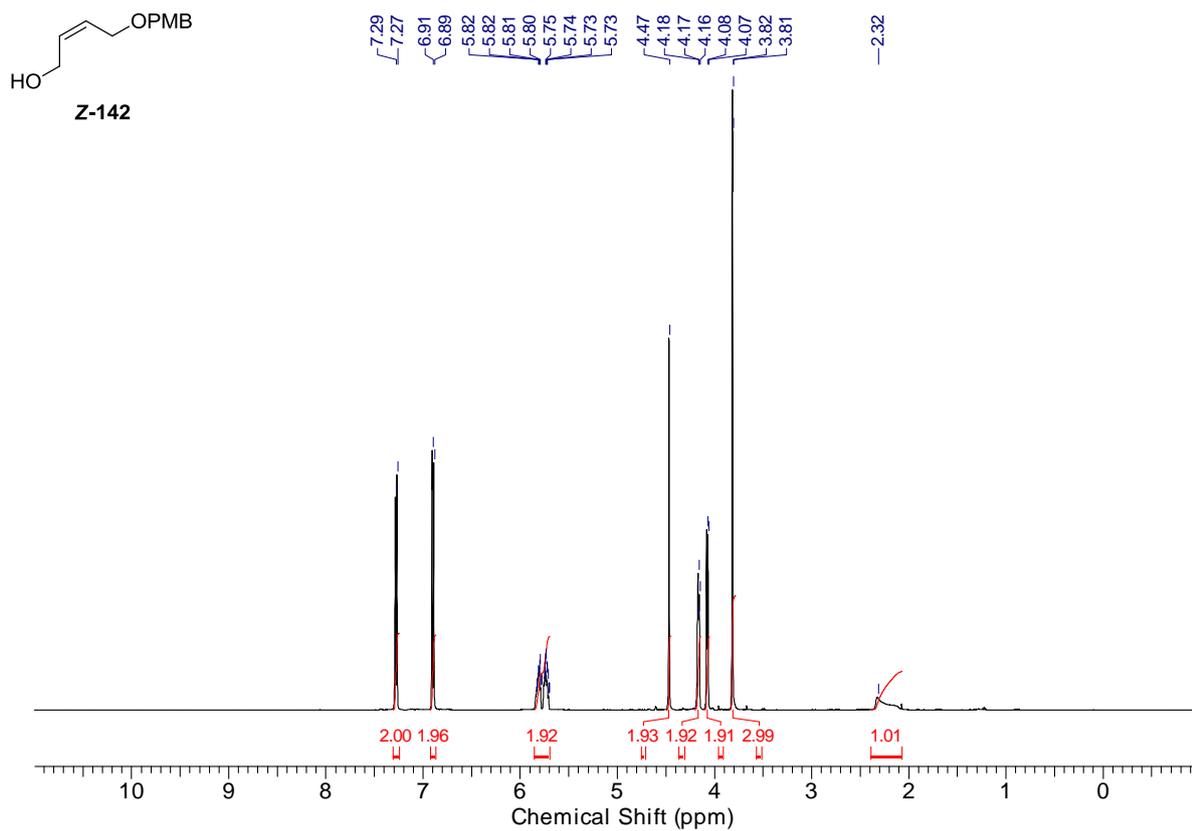


Abbildung 122:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-142.

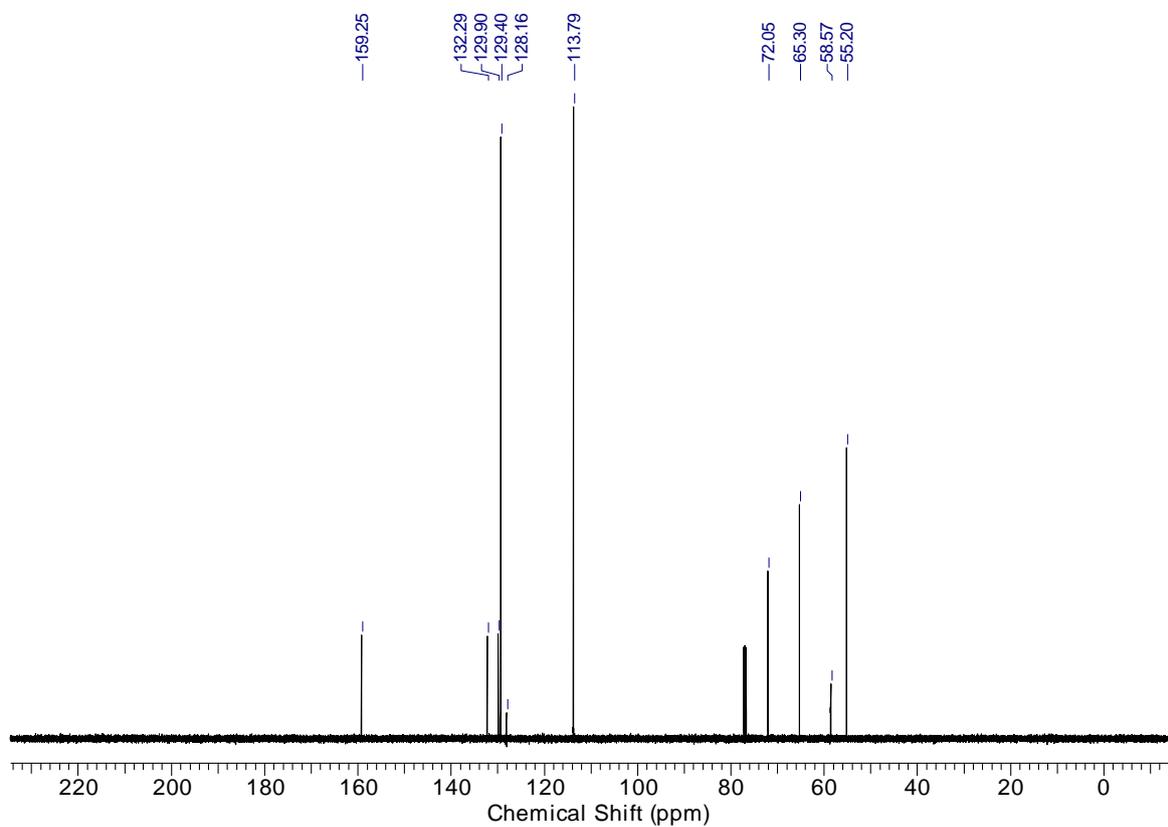
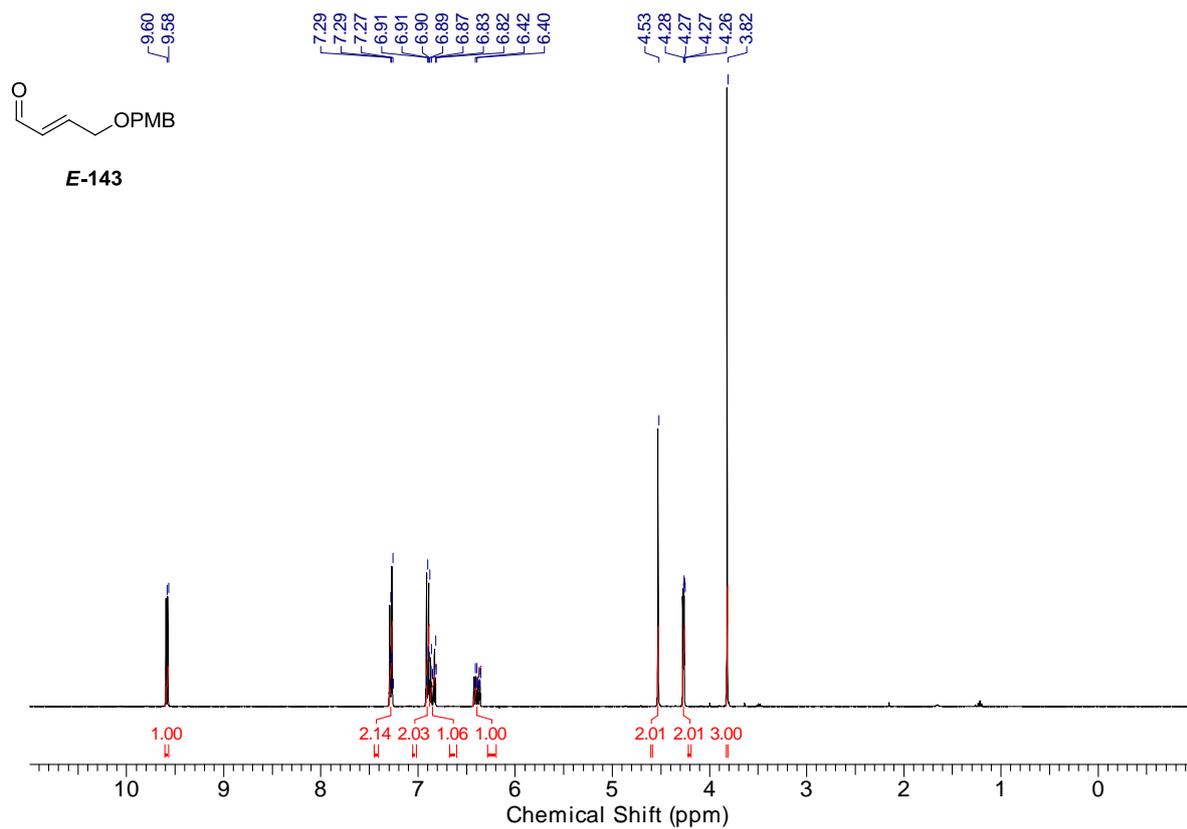
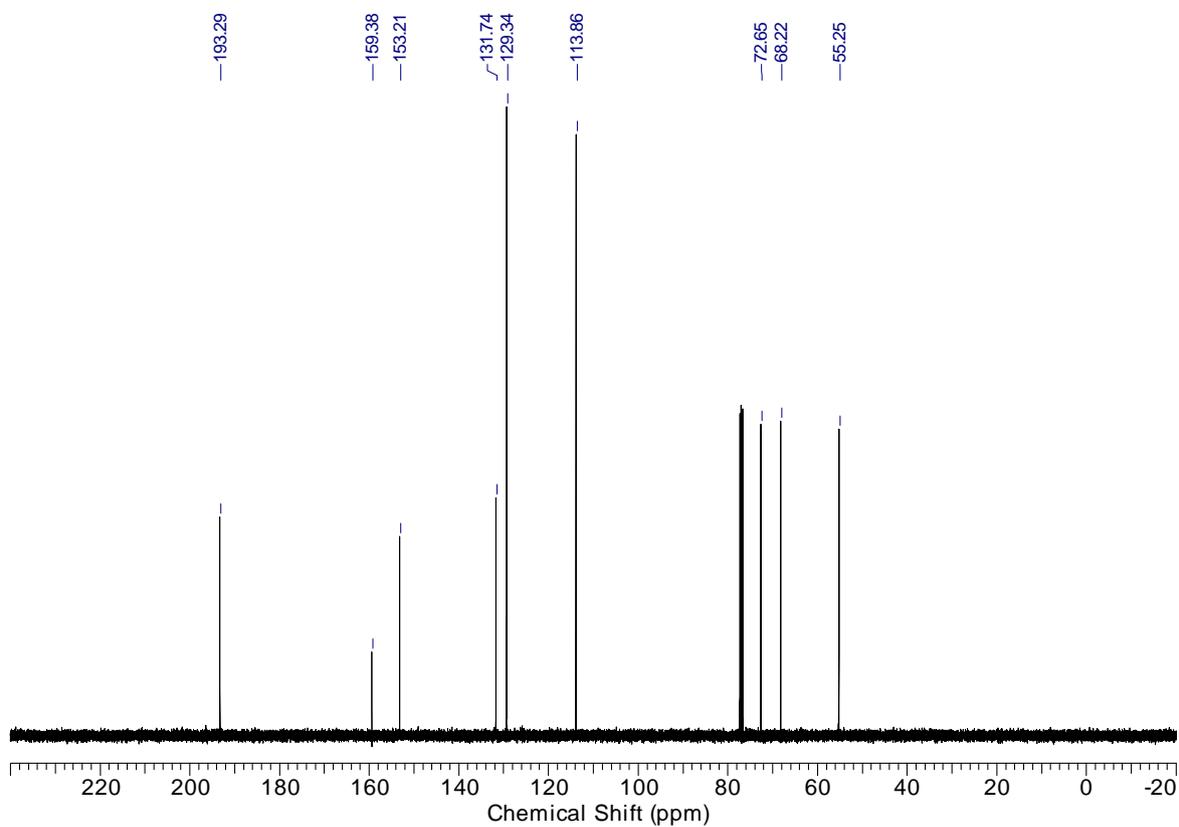


Abbildung 123:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-142.

Abbildung 124:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds *E*-143.Abbildung 125:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds *E*-143.

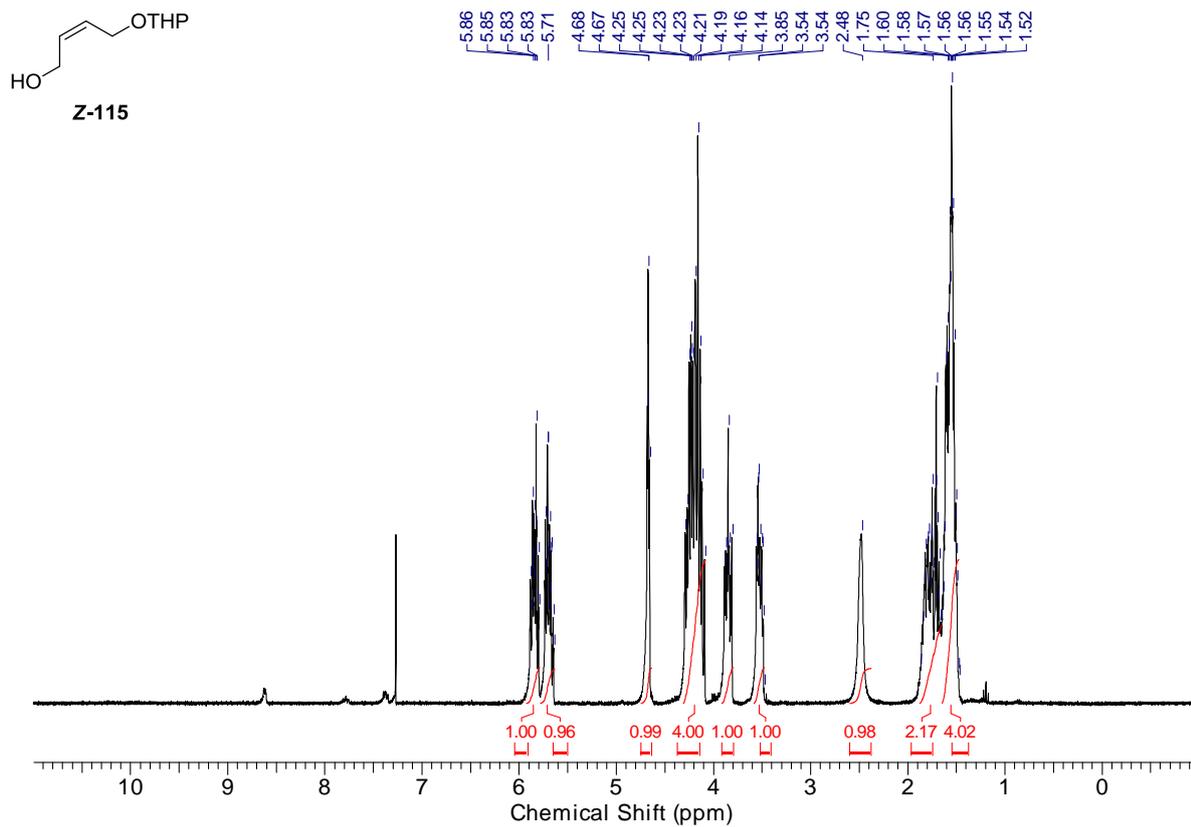


Abbildung 126:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-115.

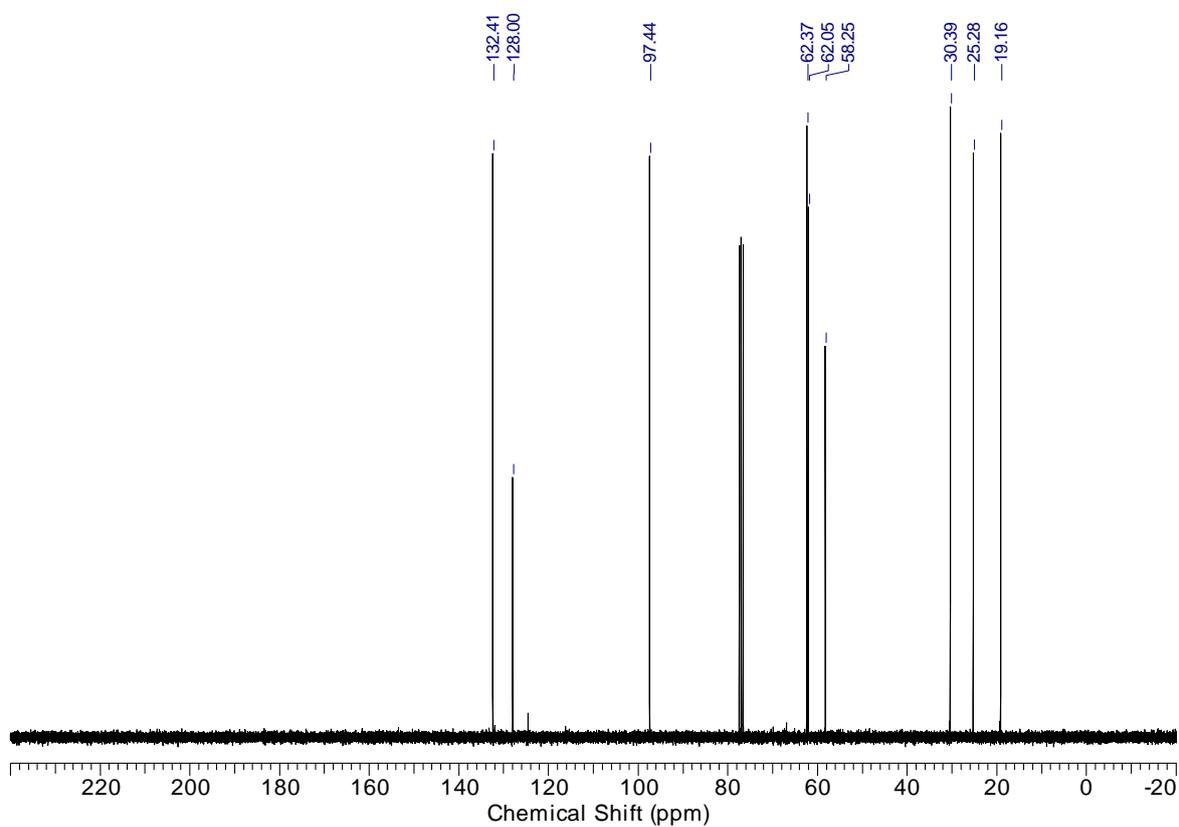
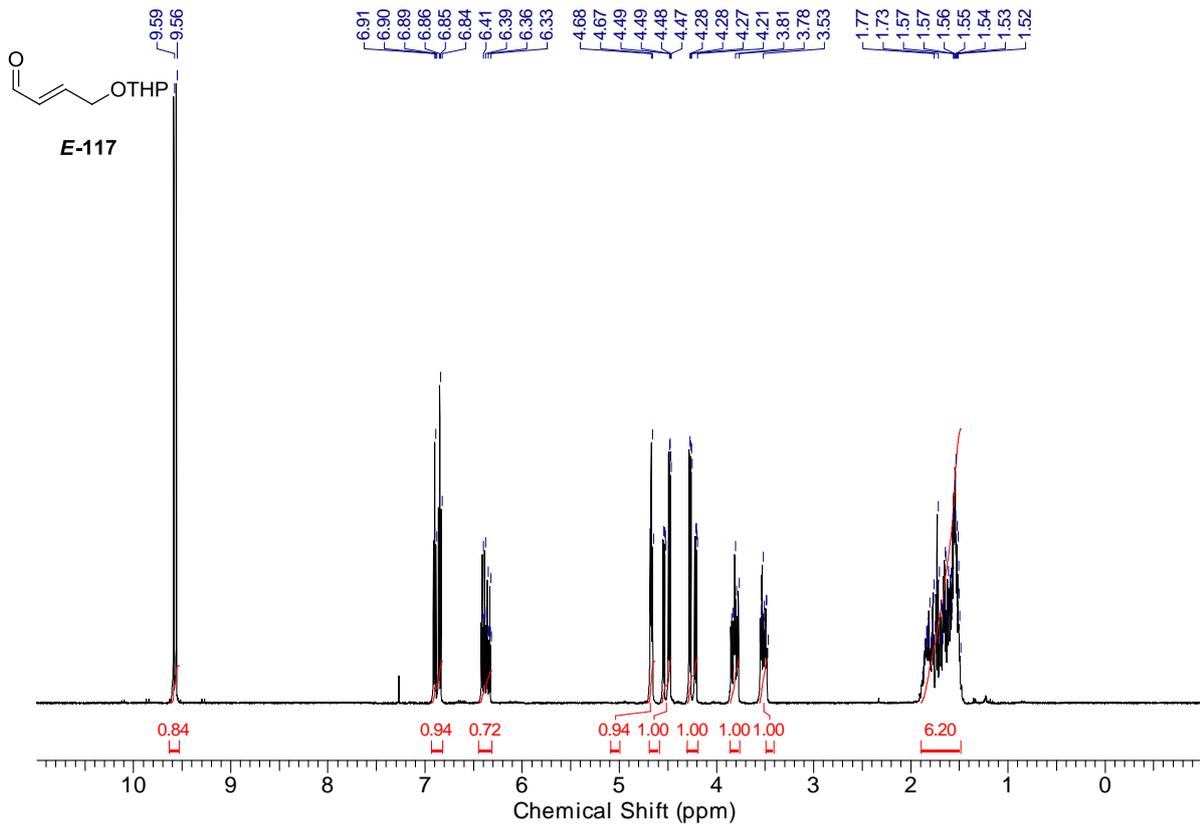
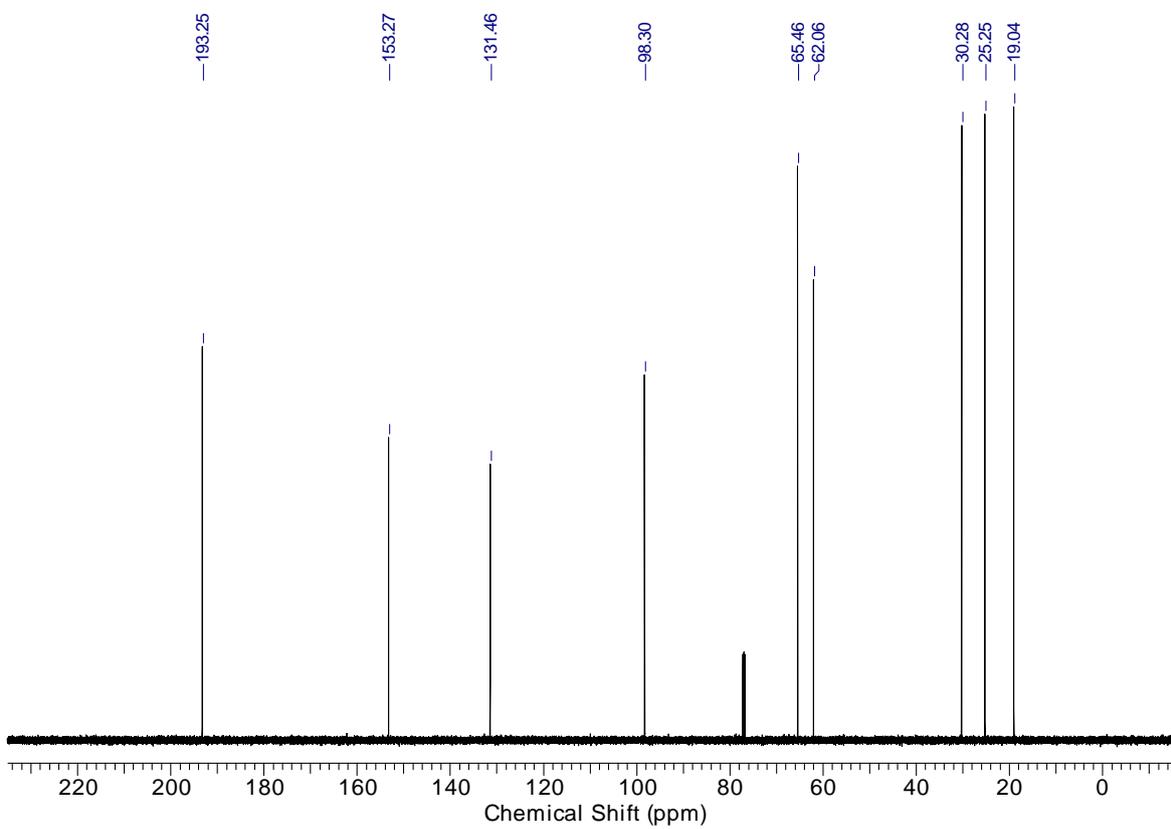


Abbildung 127:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-115.

Abbildung 128: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-117.Abbildung 129: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-117.

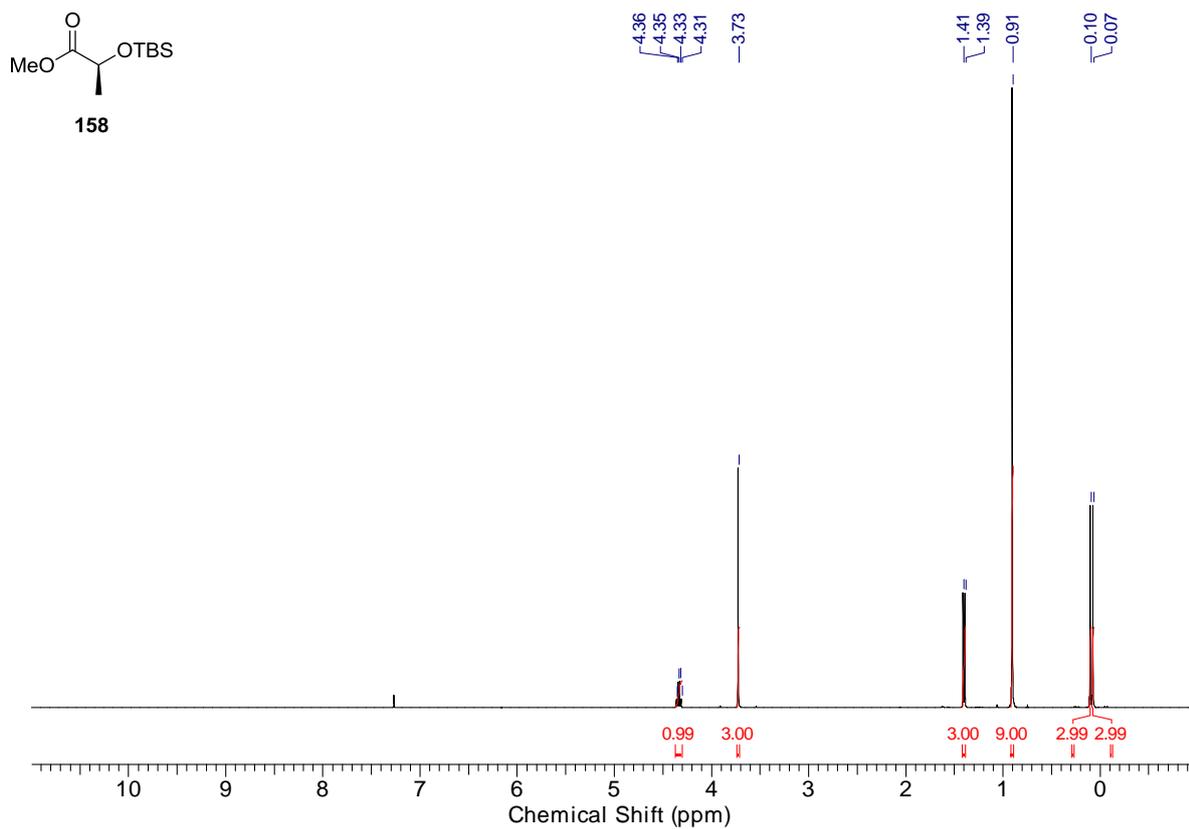


Abbildung 130: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters 158.

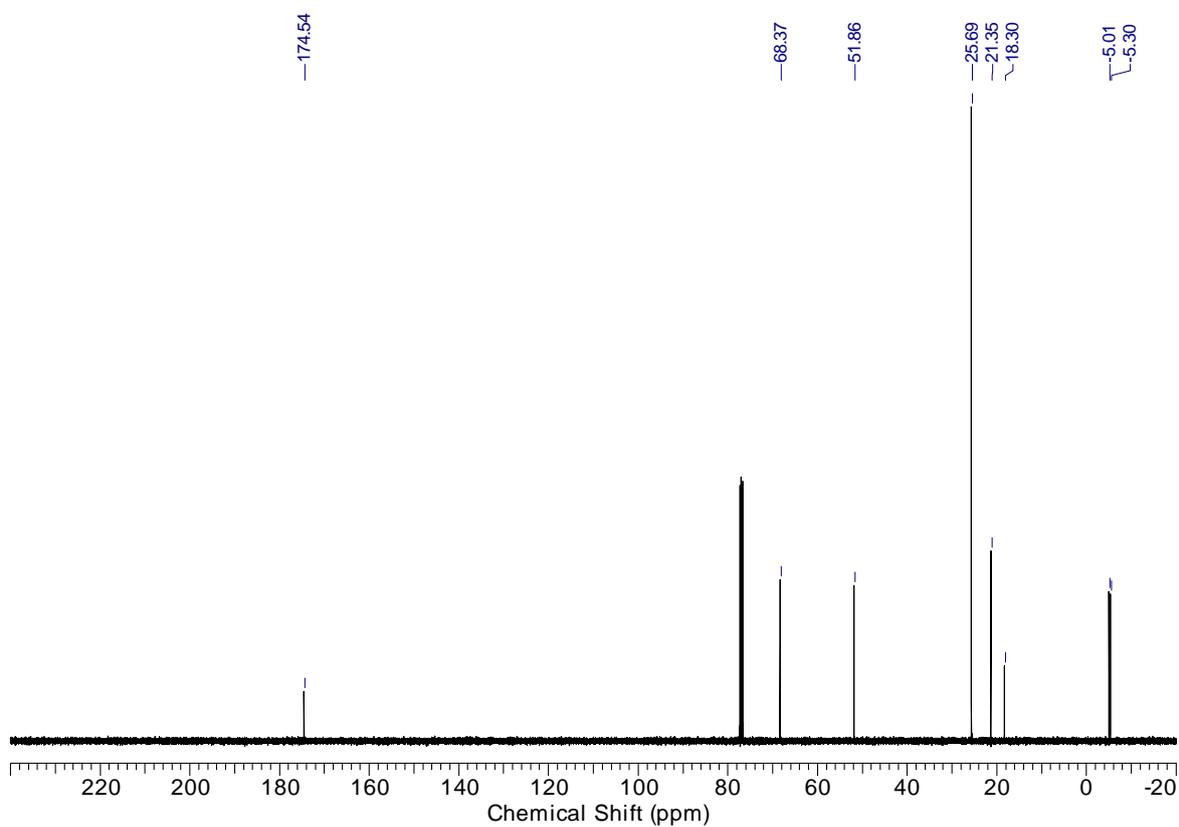


Abbildung 131: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Esters 158.

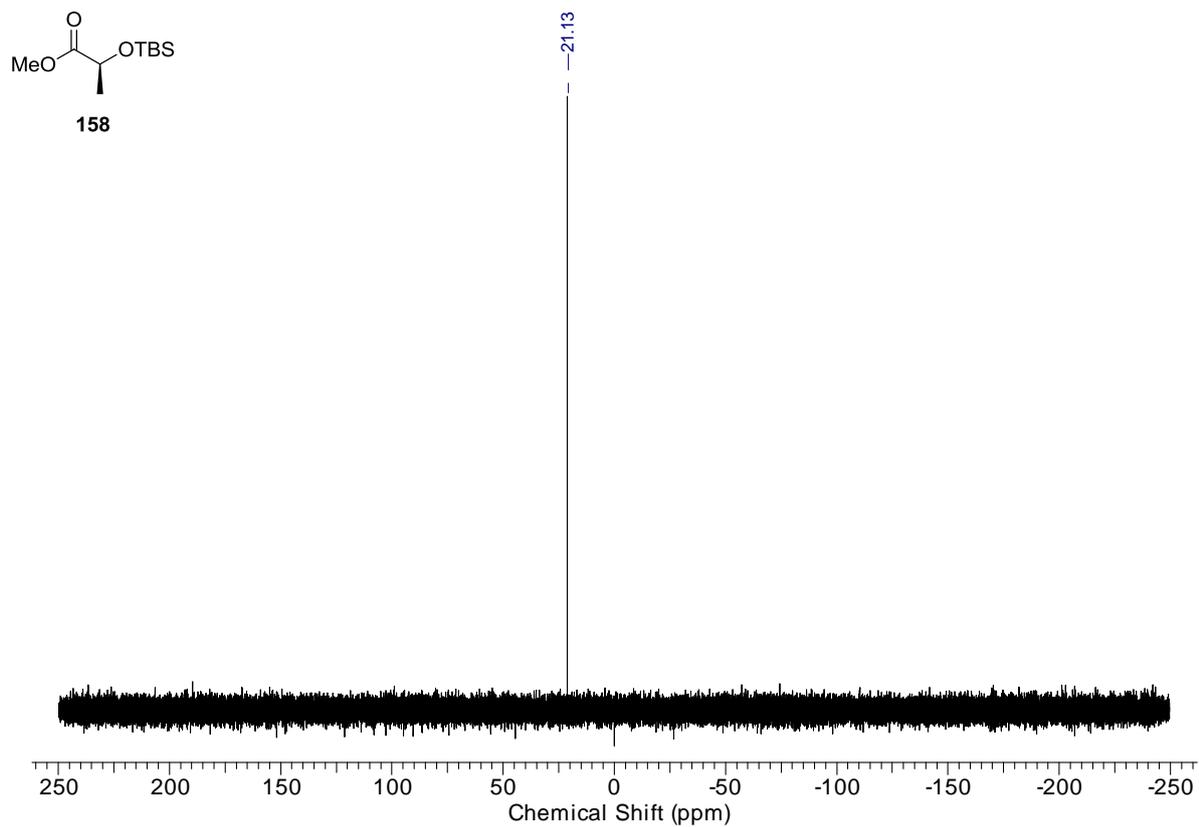


Abbildung 132:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Esters 158.

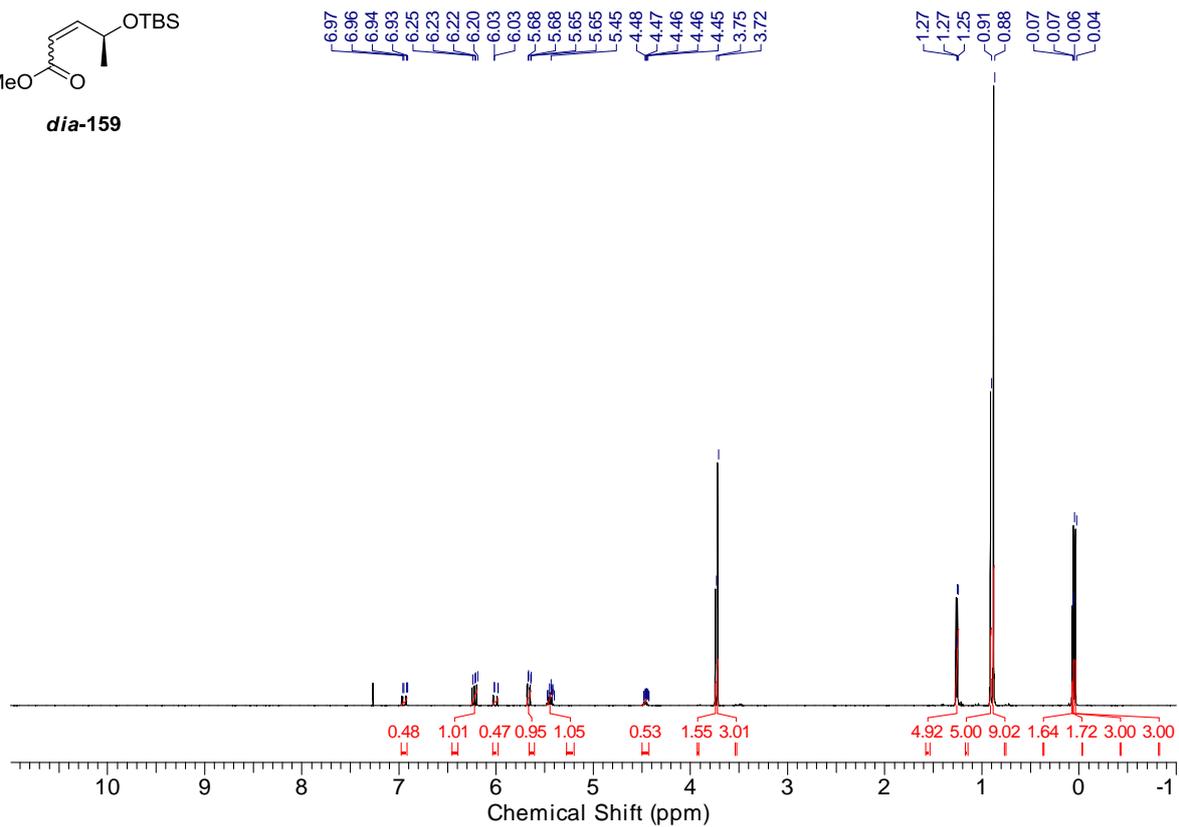
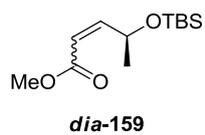


Abbildung 133:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Esters *dia-159*.

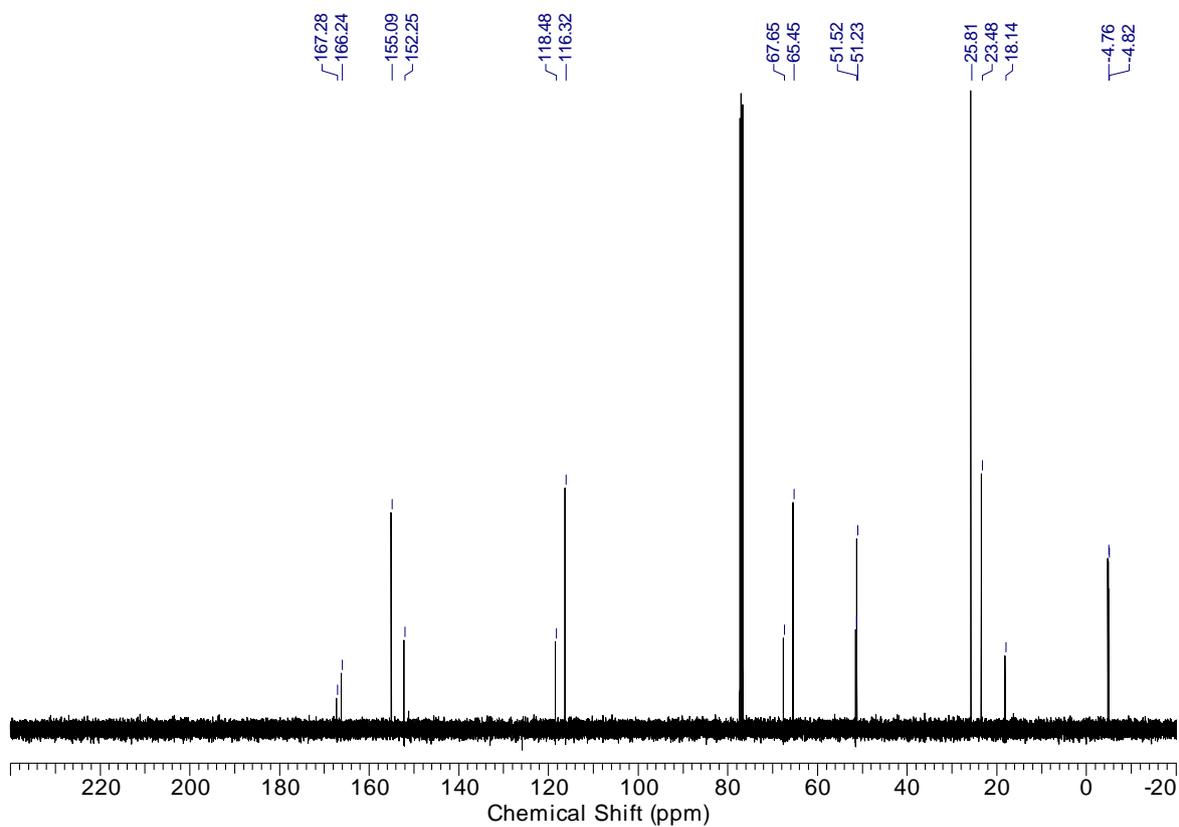
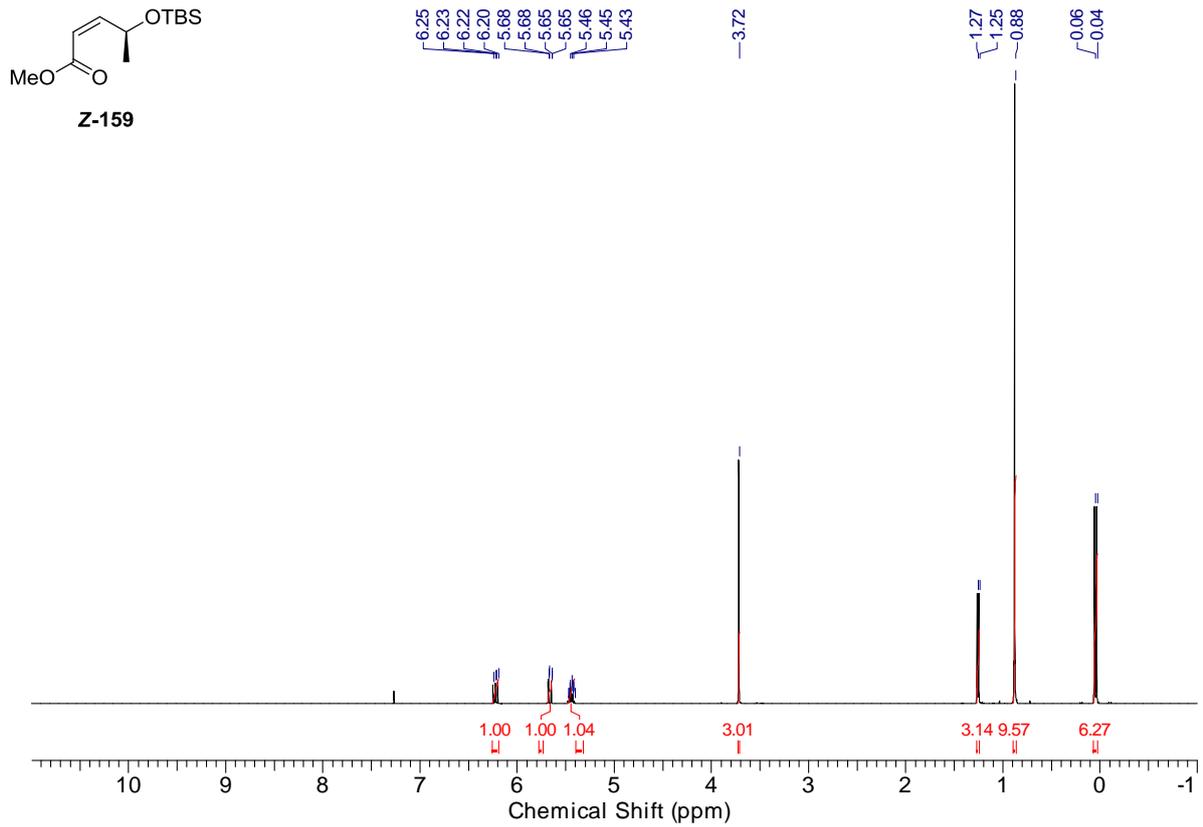
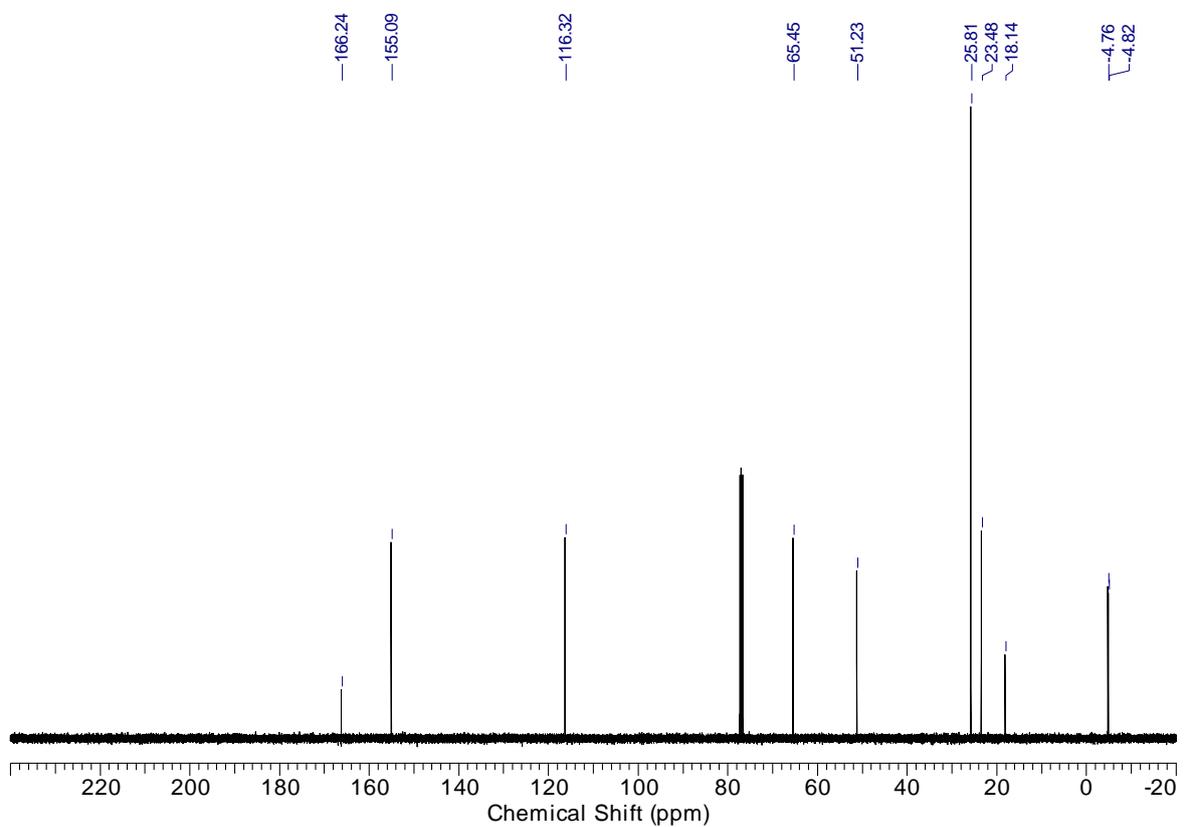


Abbildung 134:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Esters *dia-159*.

Abbildung 135:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Esters Z-159.Abbildung 136:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Esters Z-159.

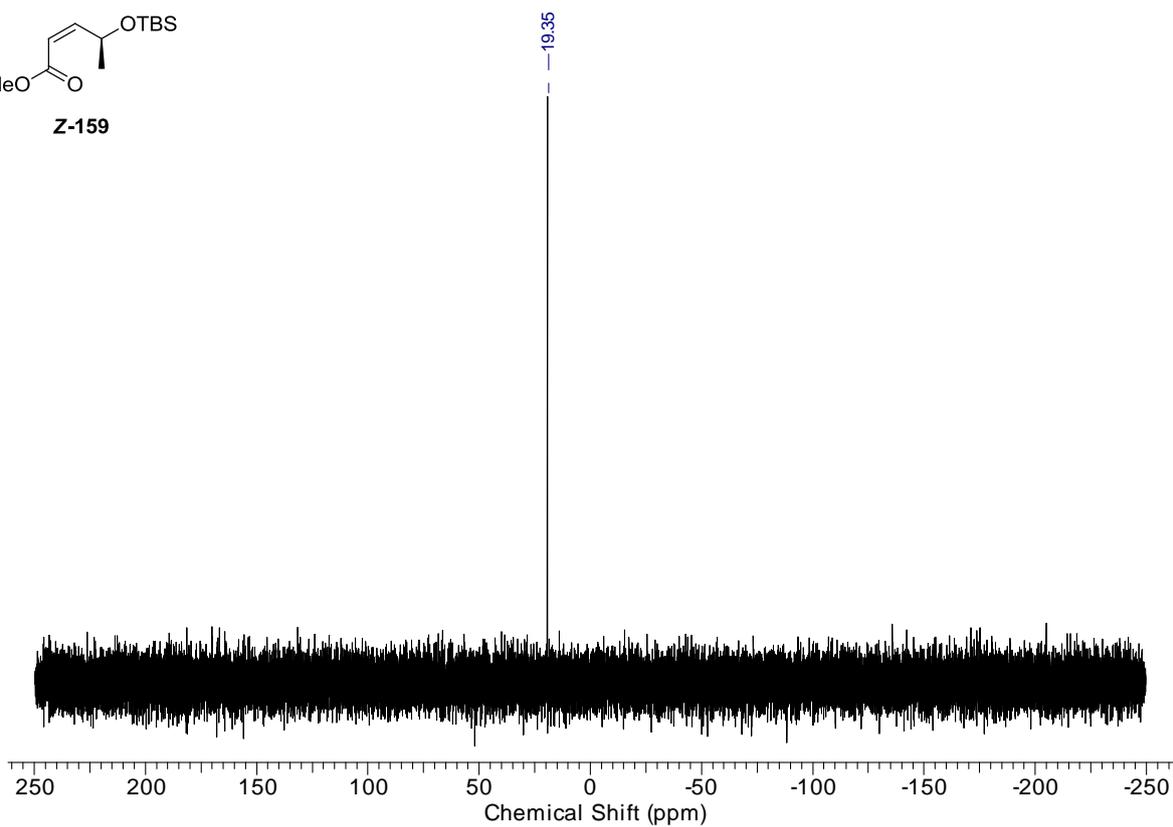
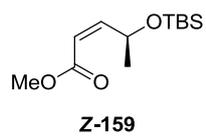
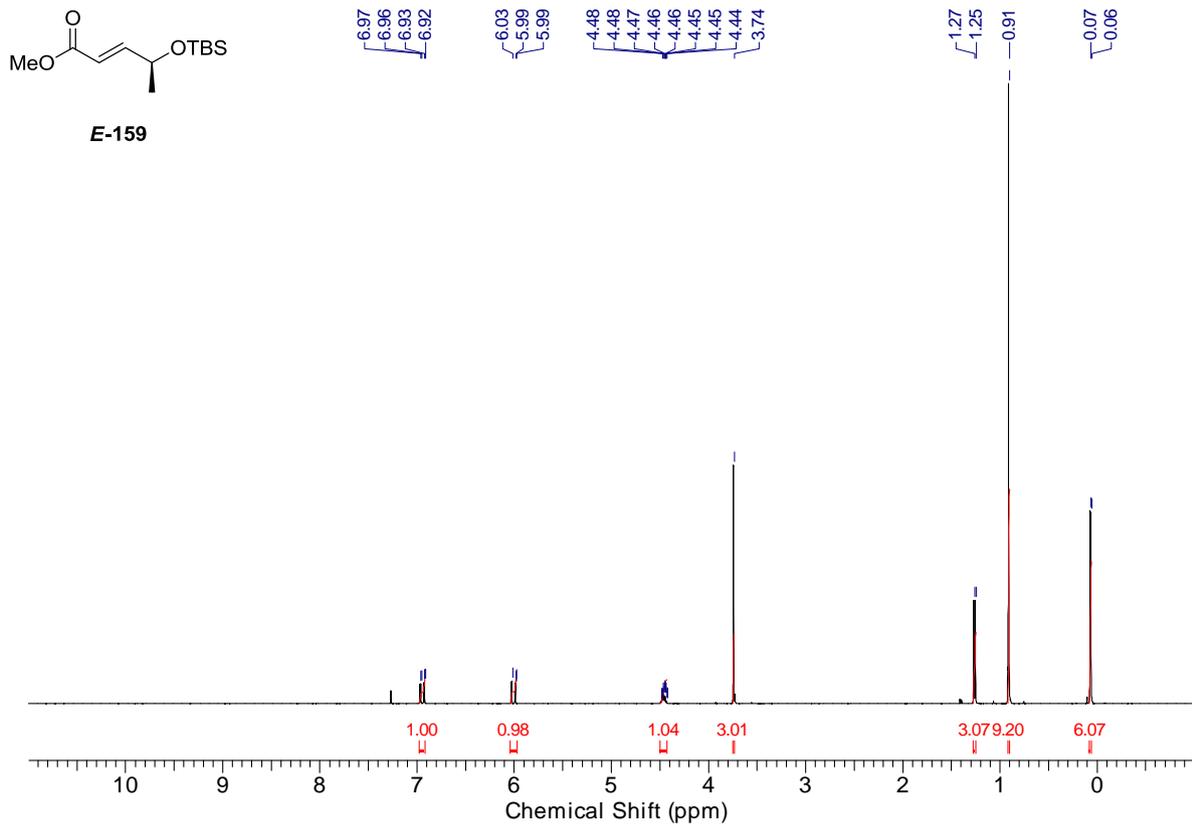
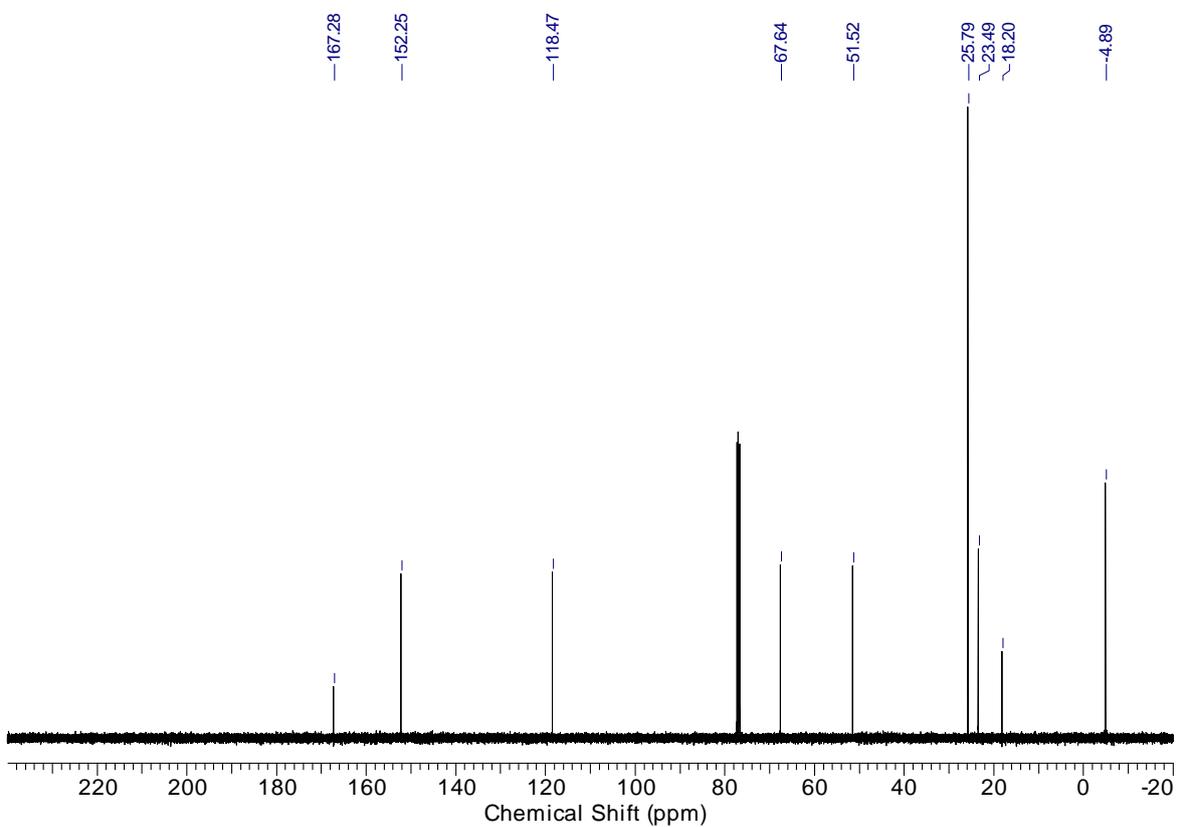
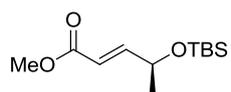
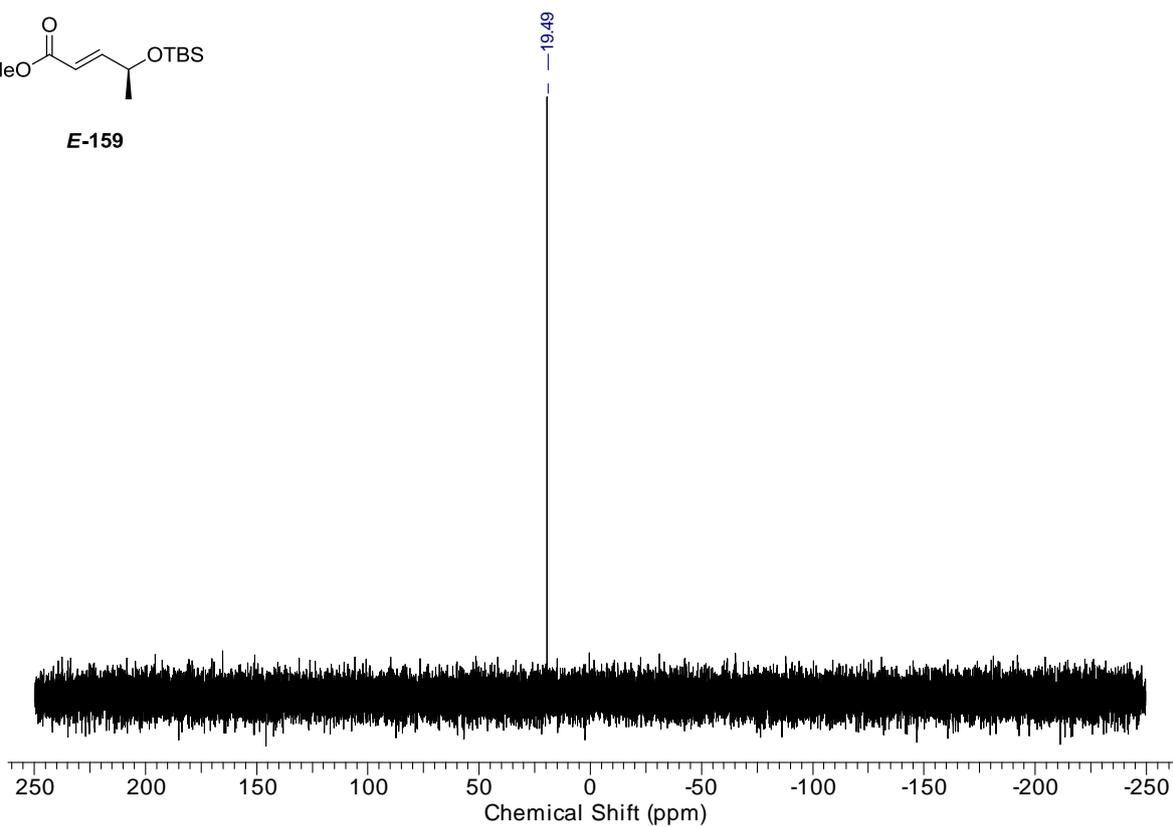


Abbildung 137:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Esters Z-159.

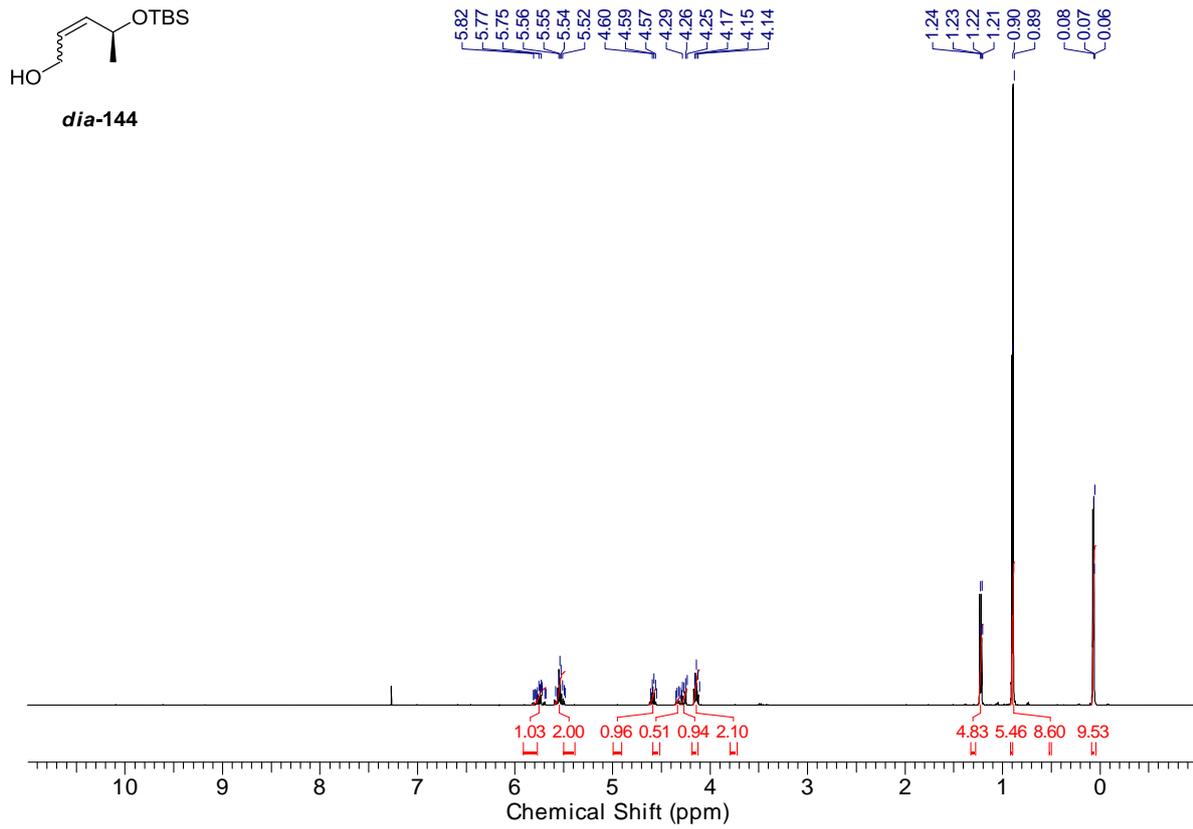
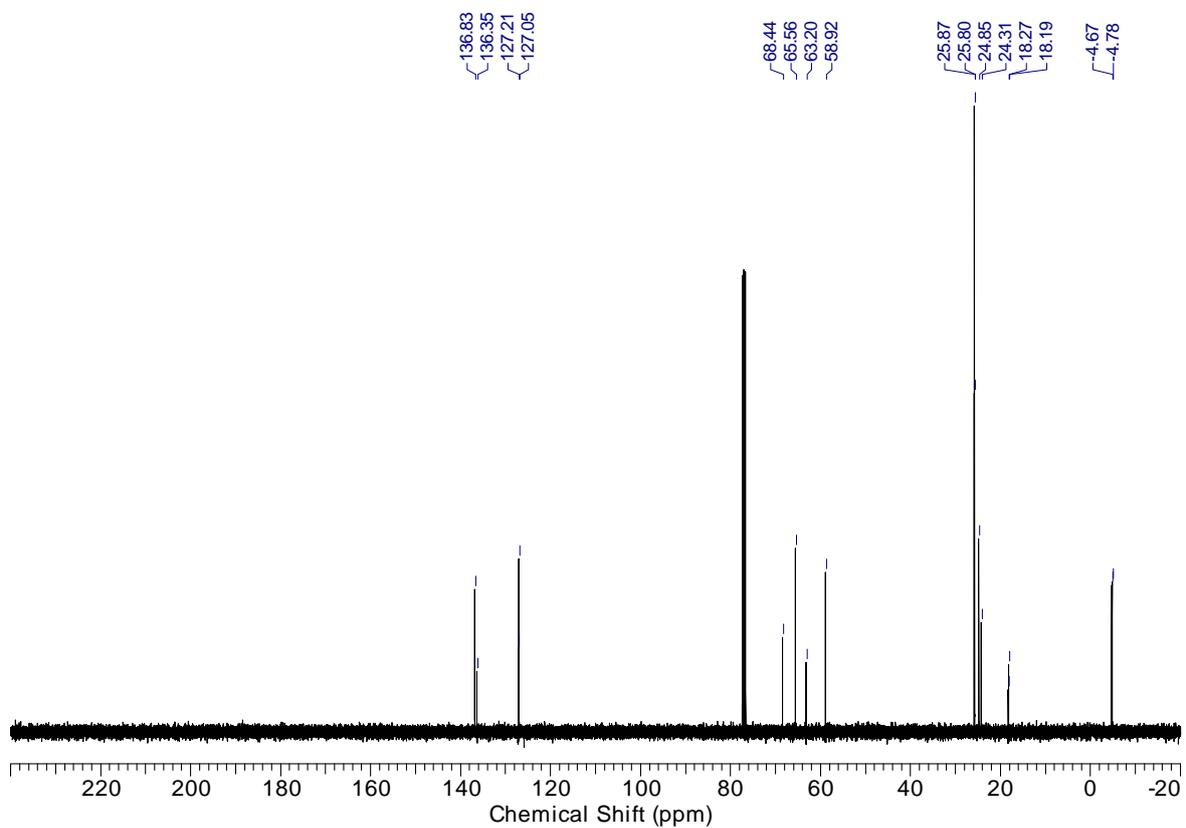
Abbildung 138: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters *E*-159.Abbildung 139: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Esters *E*-159.



***E*-159**



**Abbildung 140:**  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Esters *E*-159.

Abbildung 141:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols *dia-144* (*E:Z* 1:2).Abbildung 142:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols *dia-144* (*E:Z* 1:2).

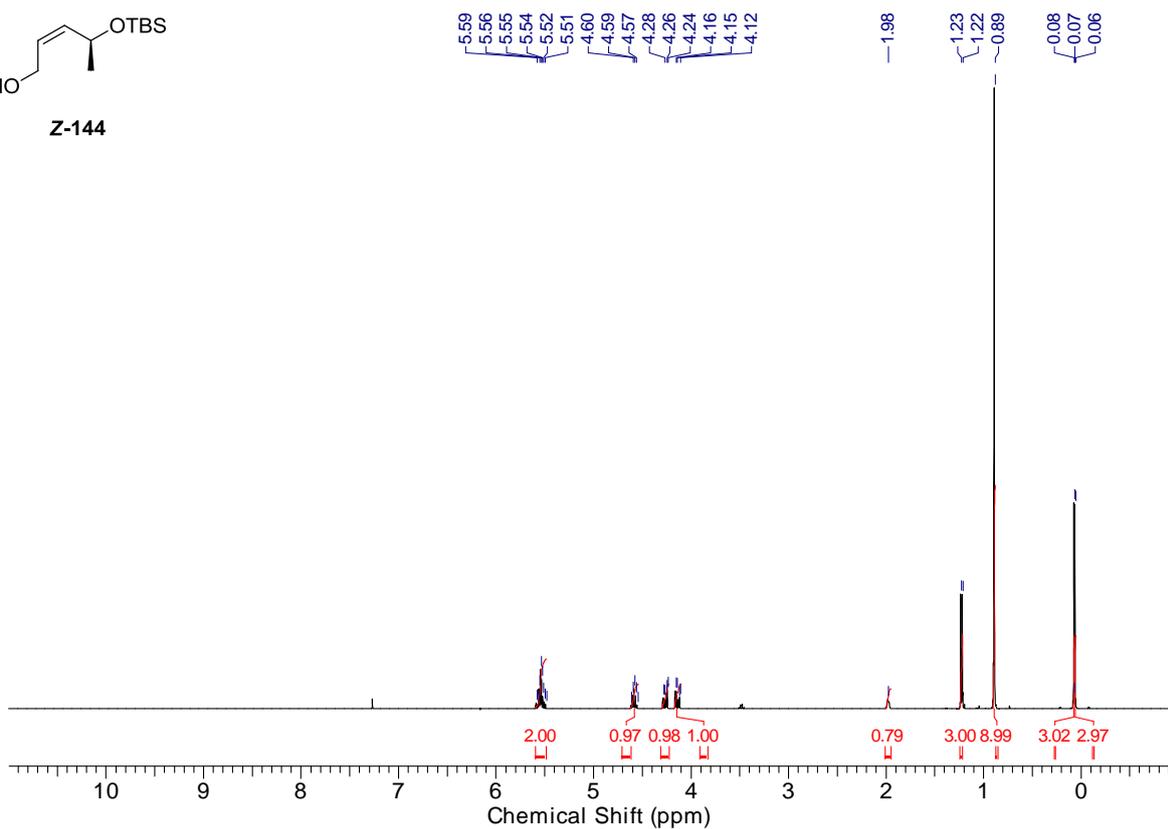
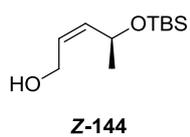


Abbildung 143: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Alkohols Z-144.

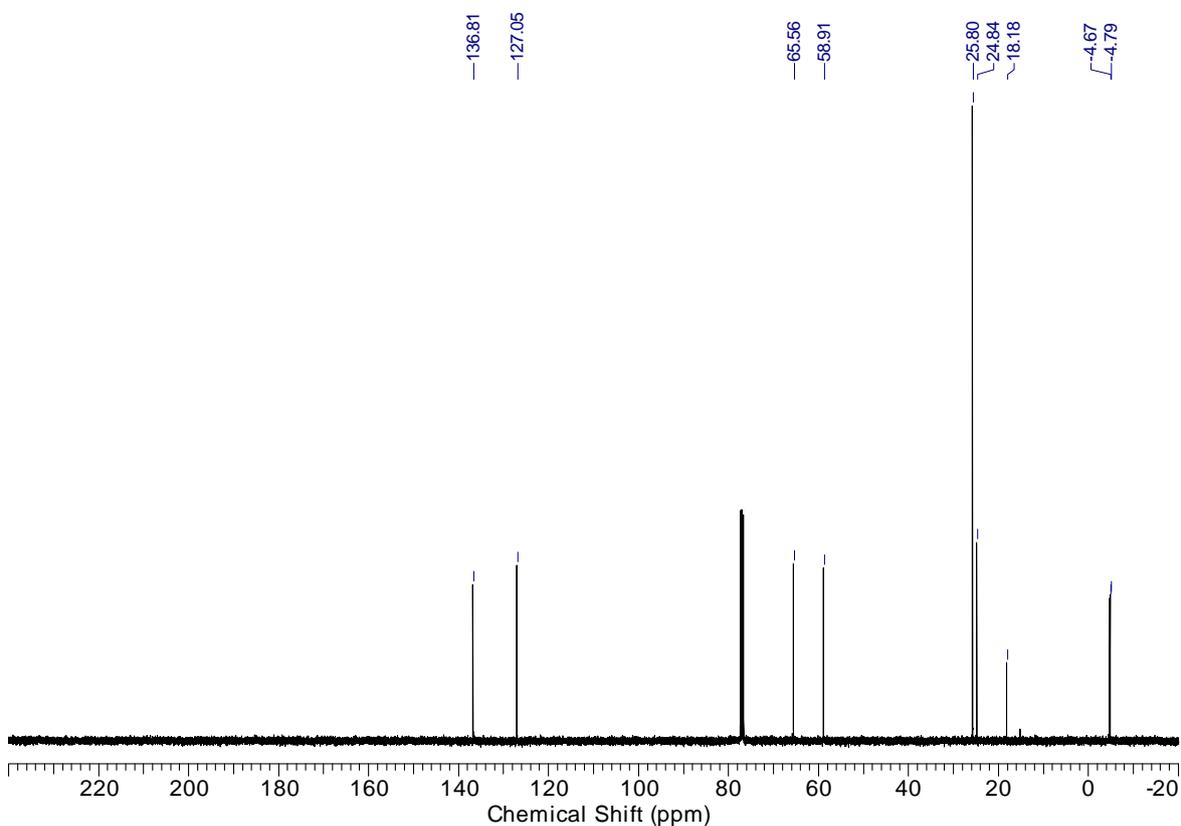


Abbildung 144: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Alkohols Z-144.

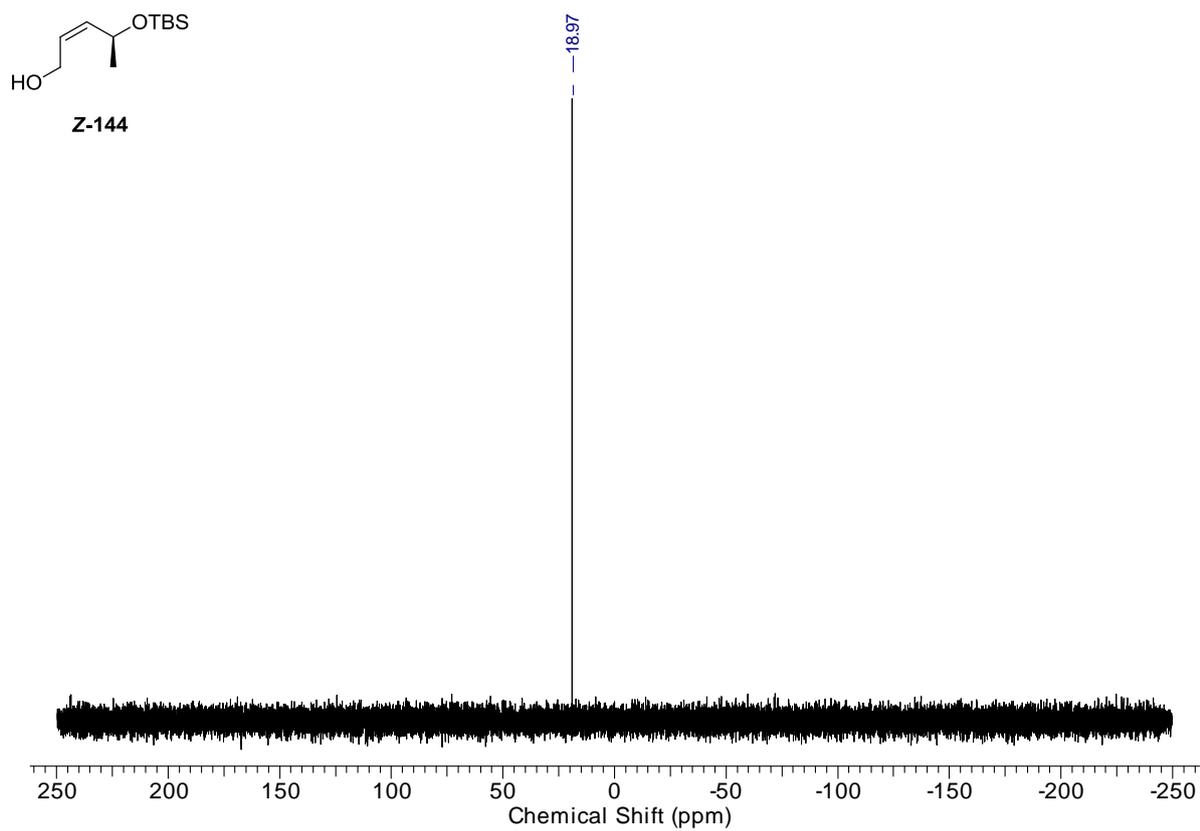


Abbildung 145:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-144.

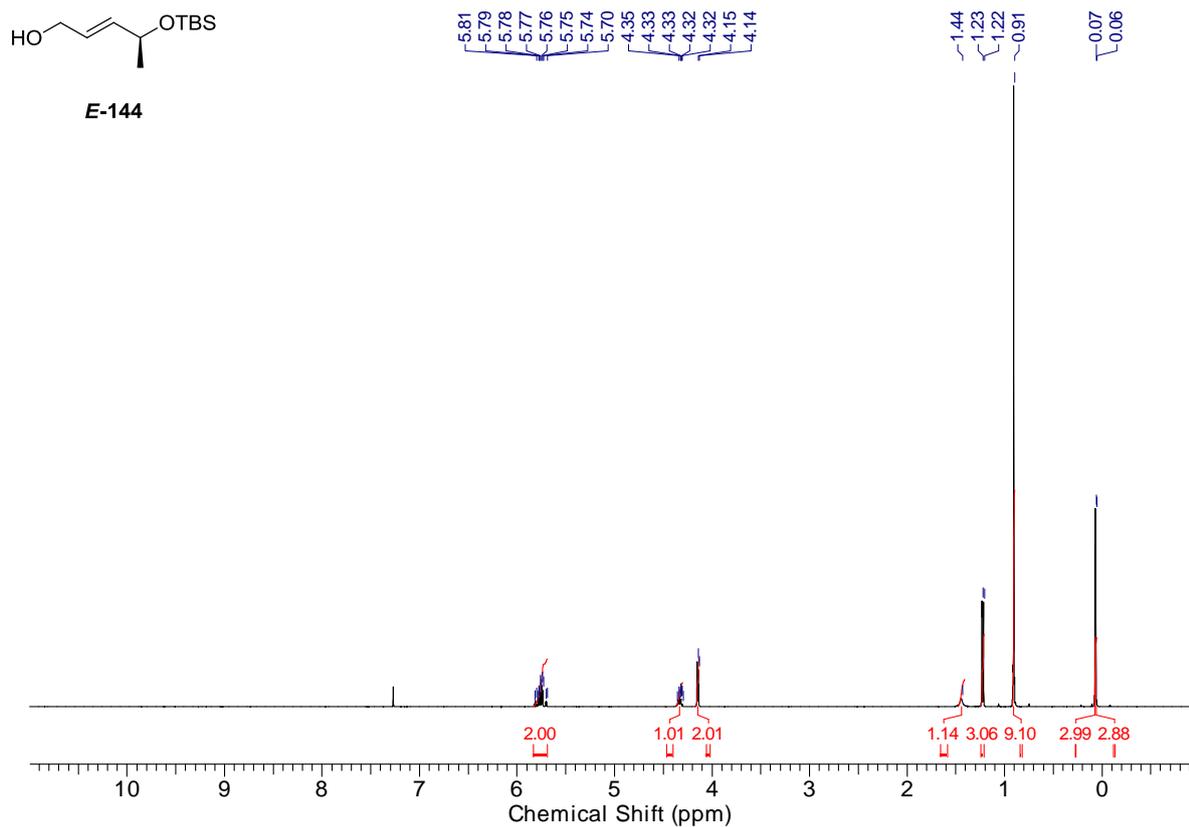


Abbildung 146:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols *E*-144.

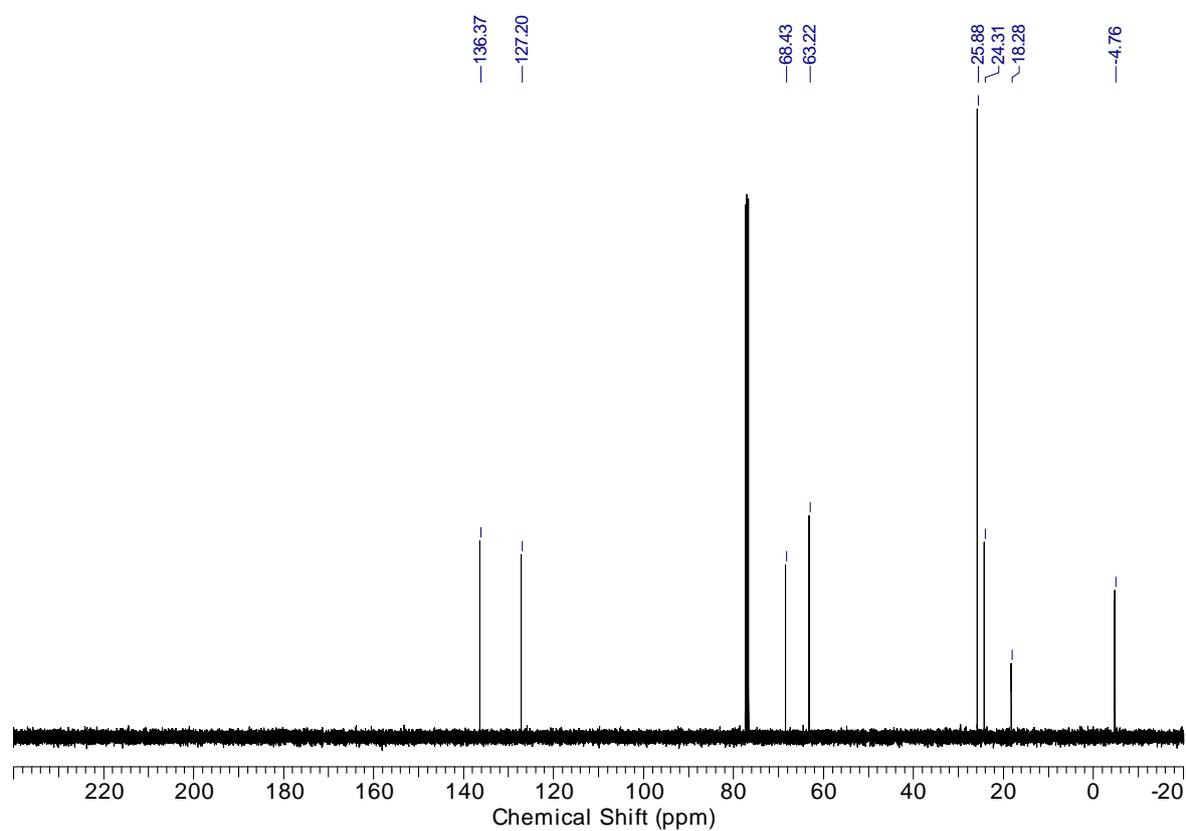


Abbildung 147:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols *E*-144.

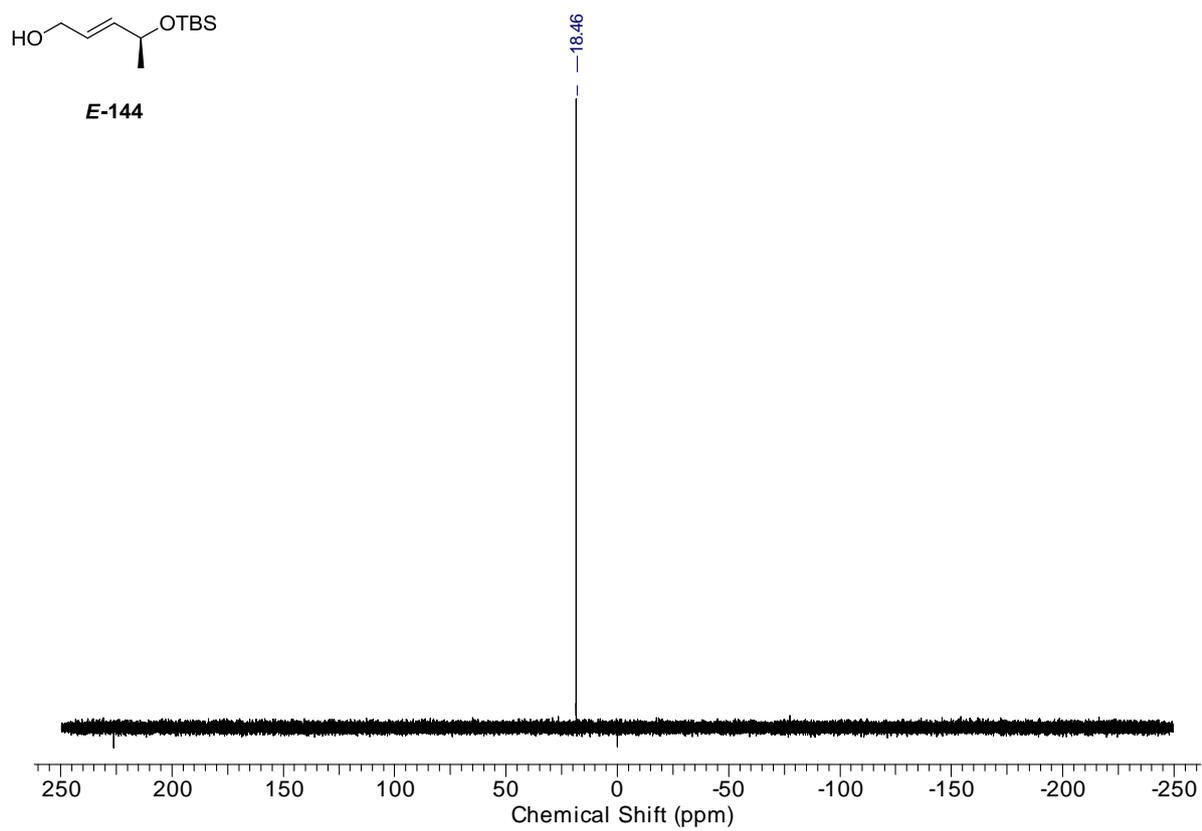


Abbildung 148:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Alkohols *E*-144.

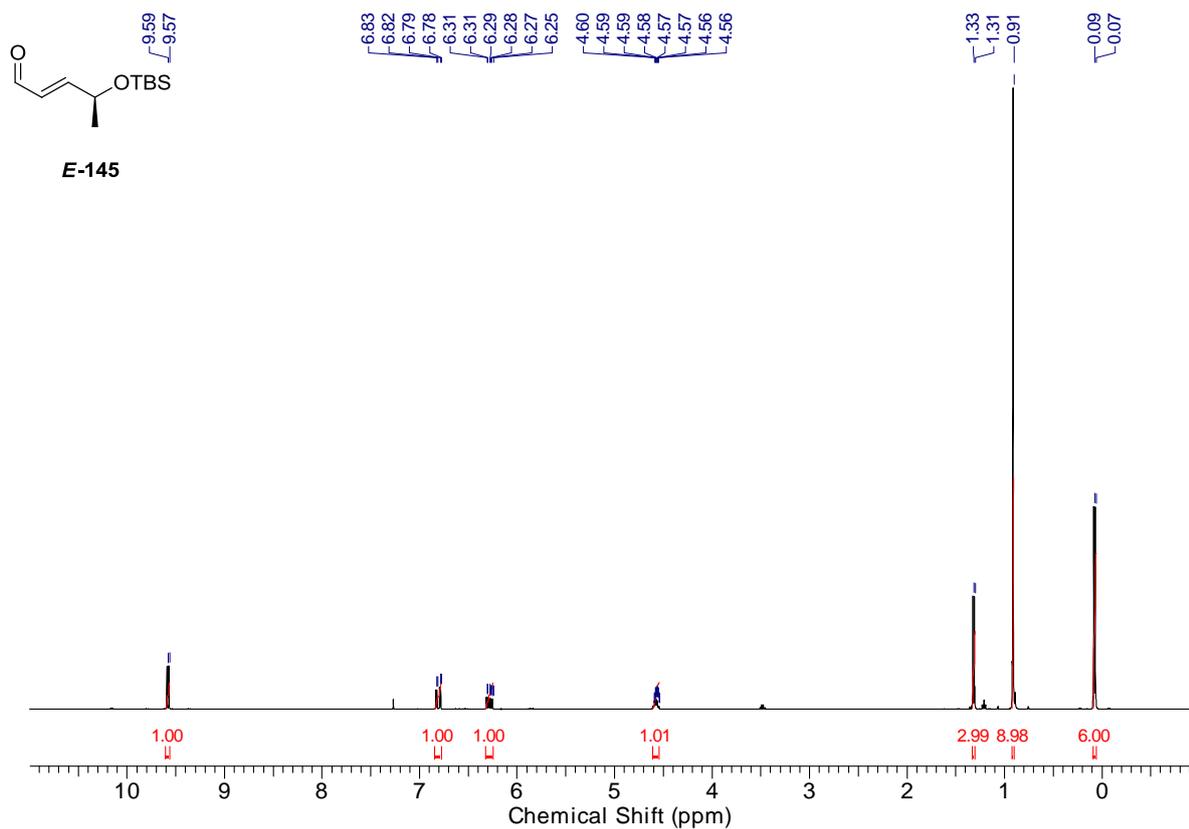


Abbildung 149: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-145.

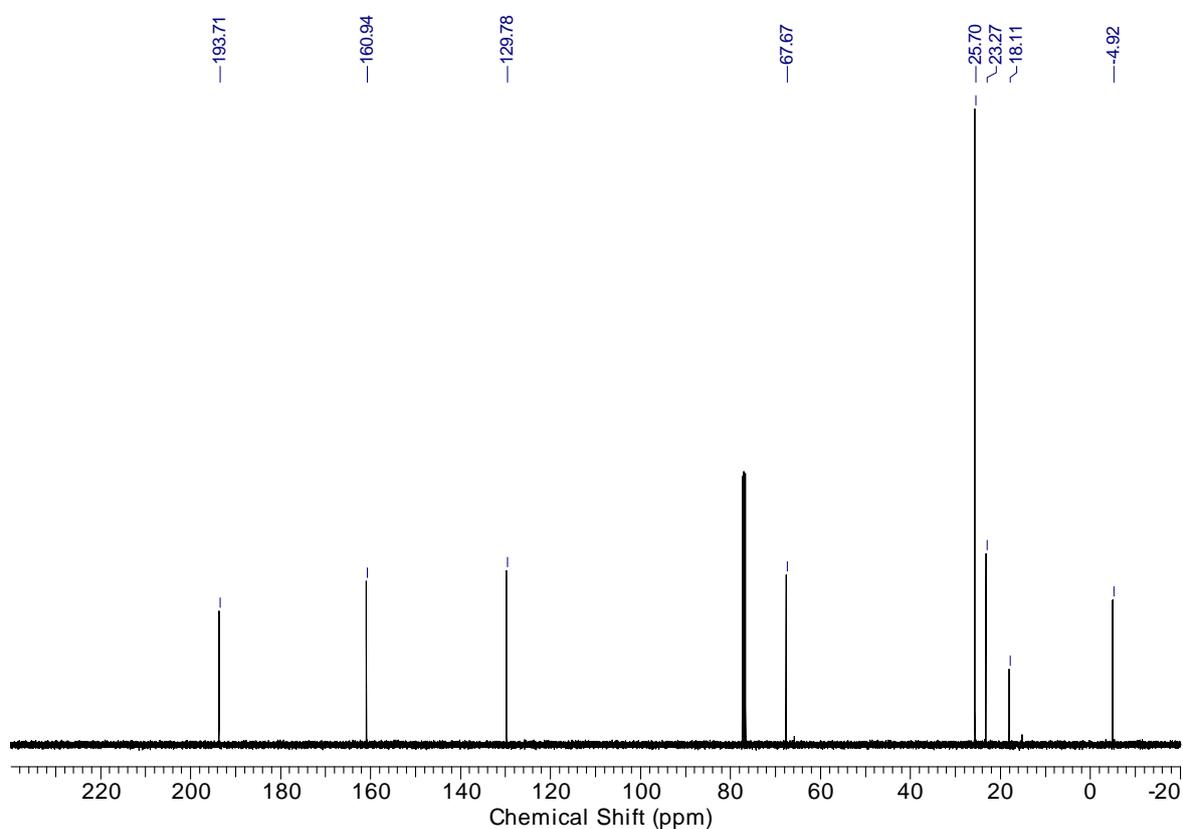


Abbildung 150: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-145.

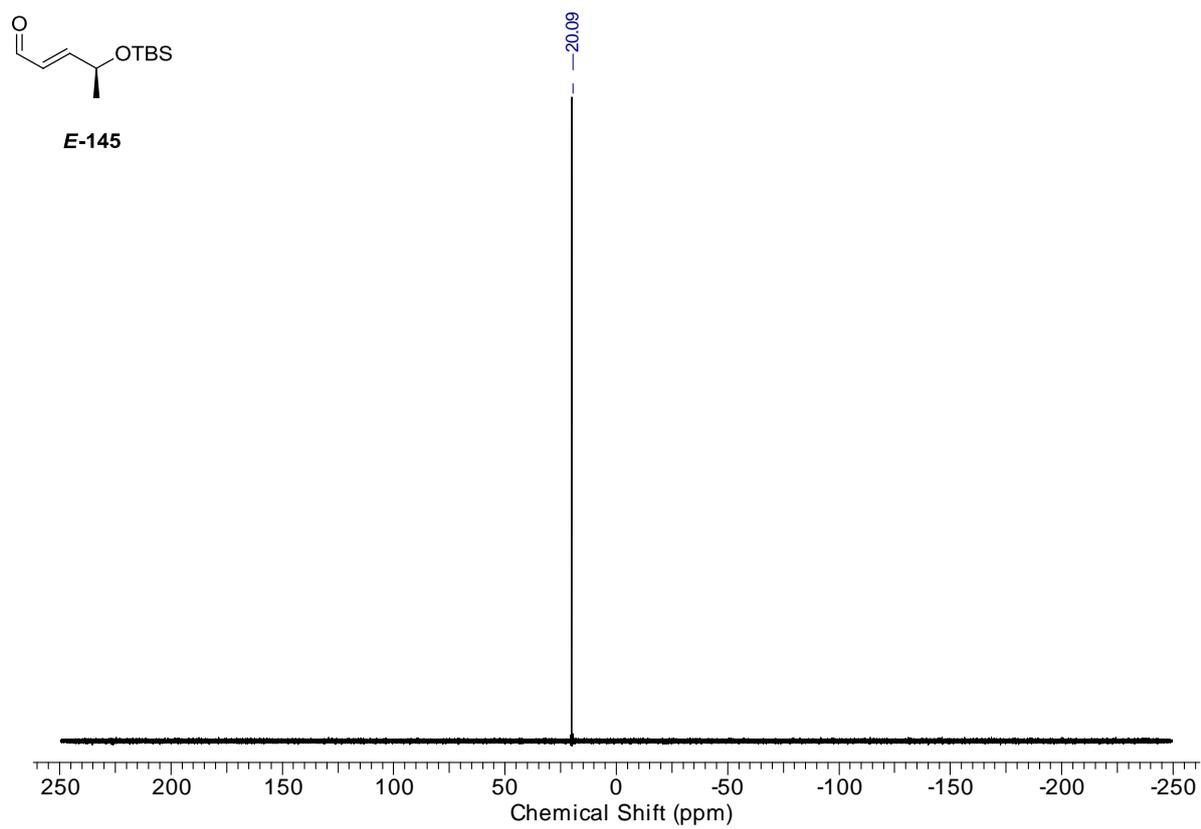


Abbildung 151:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-145.

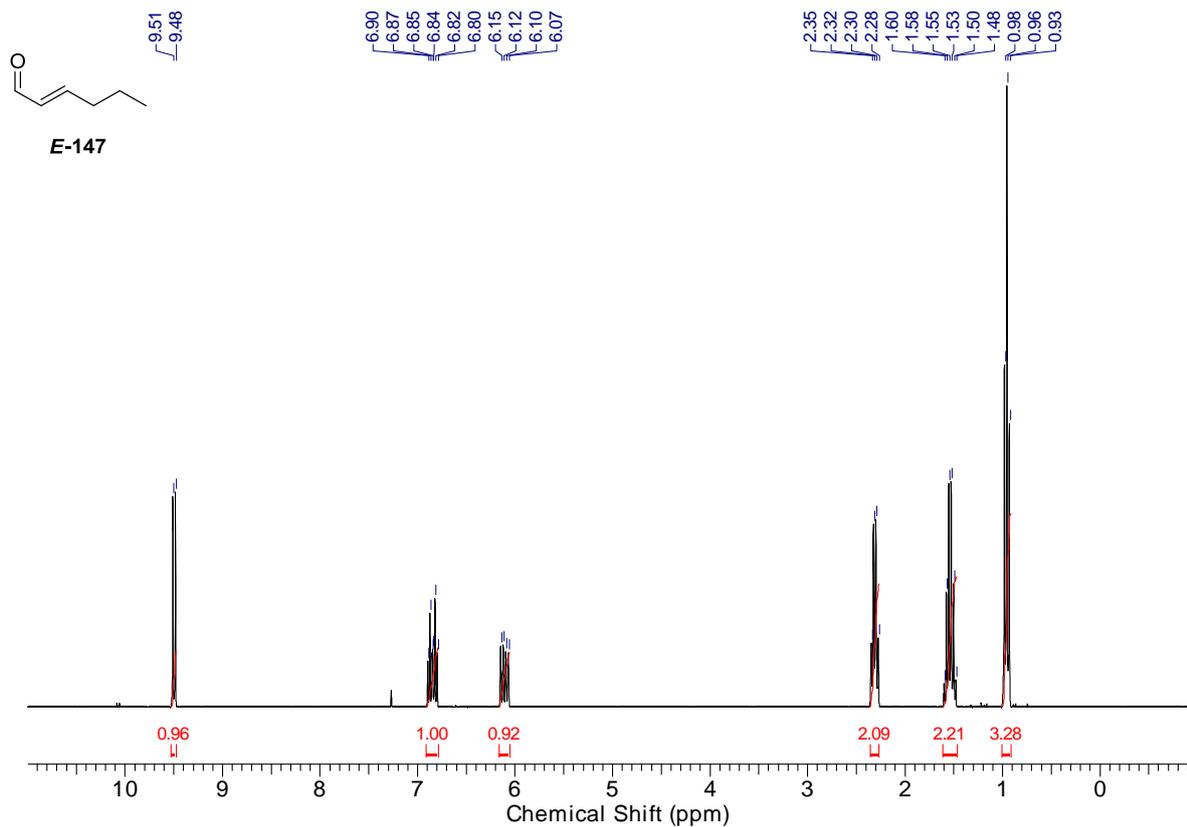


Abbildung 152:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-147.

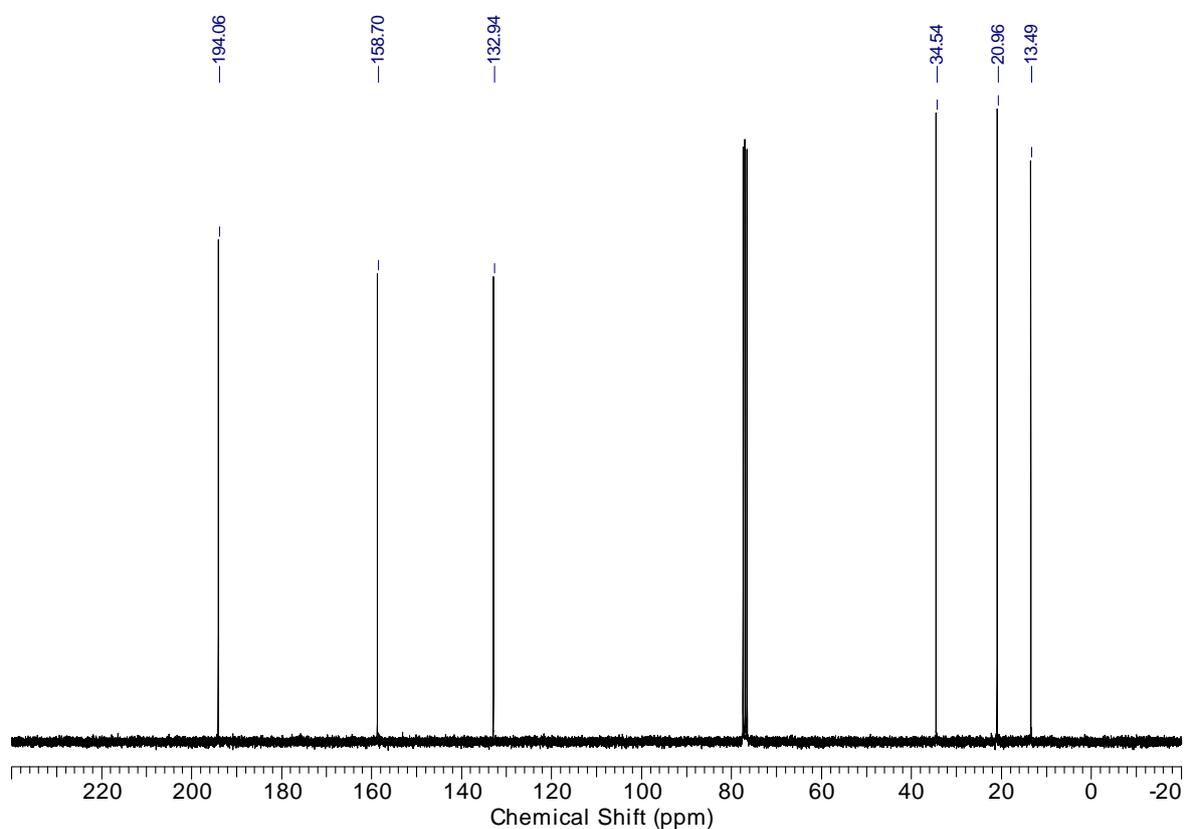
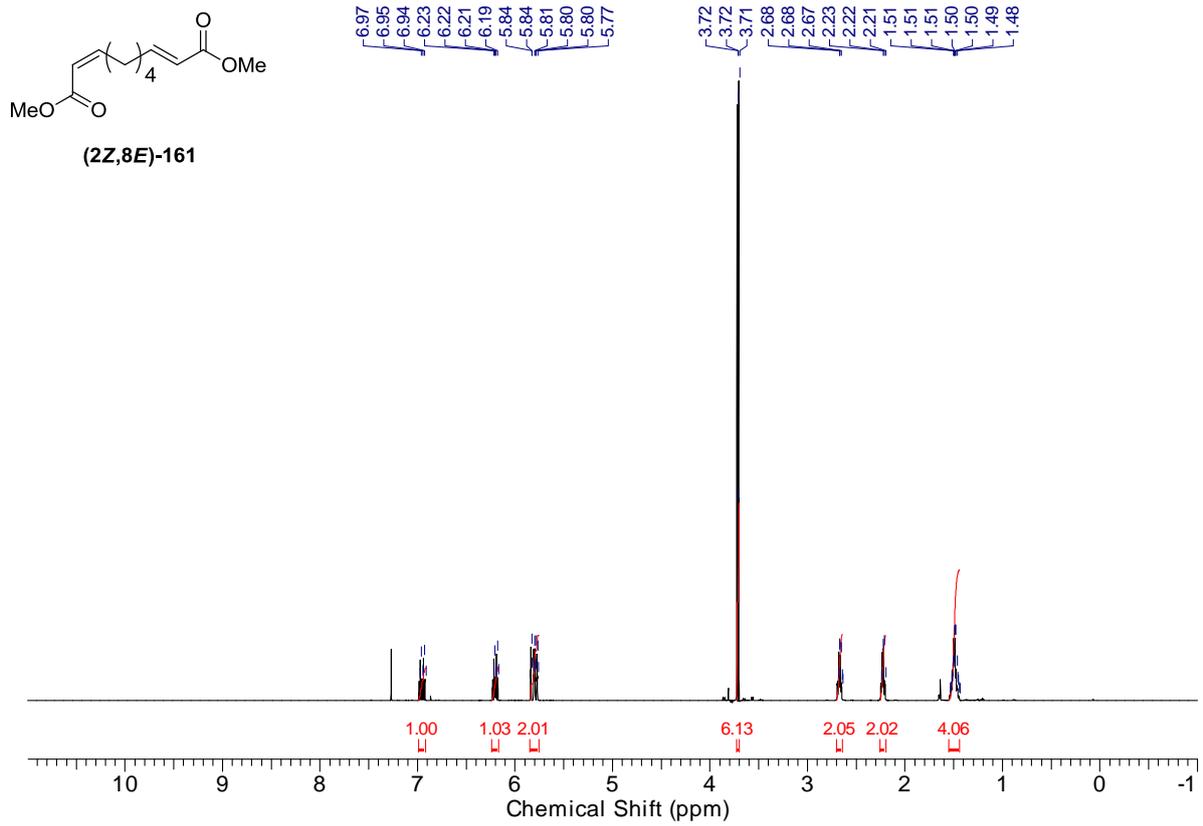
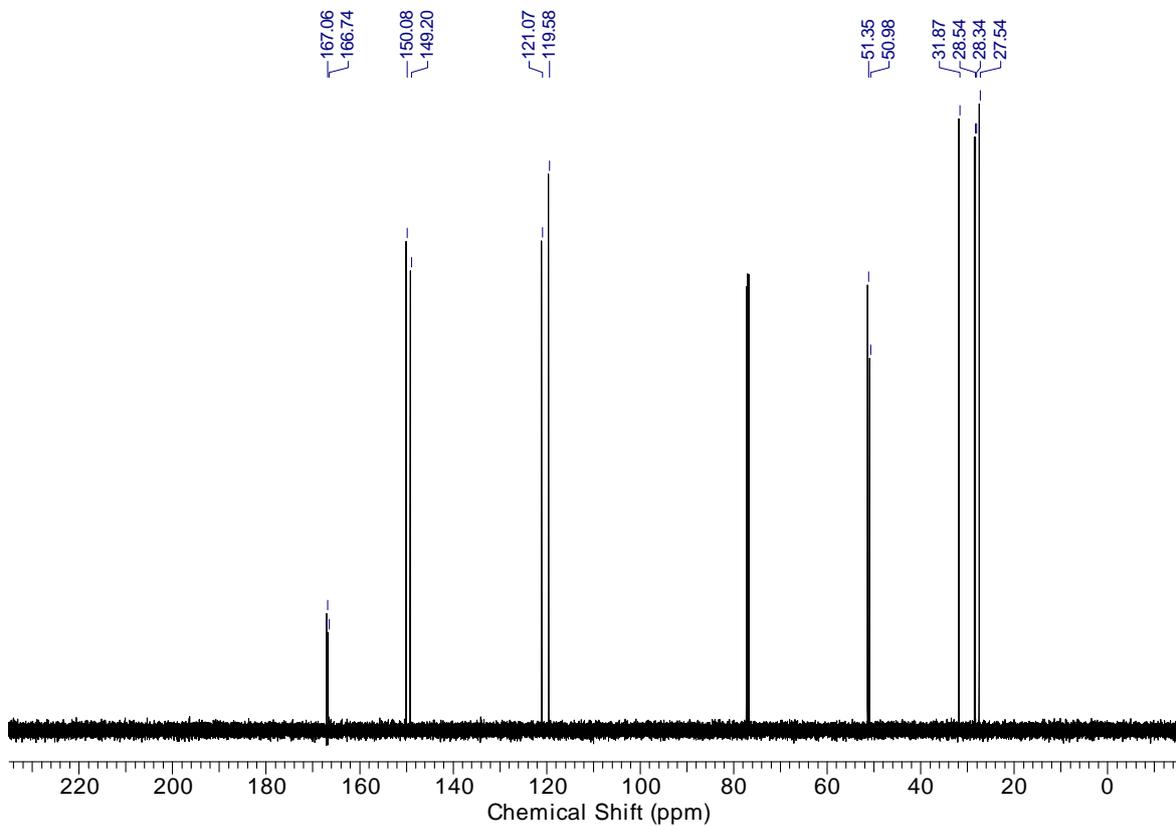


Abbildung 153:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-147.

Abbildung 154: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters (2Z,8E)-161.Abbildung 155: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Esters (2Z,8E)-161.

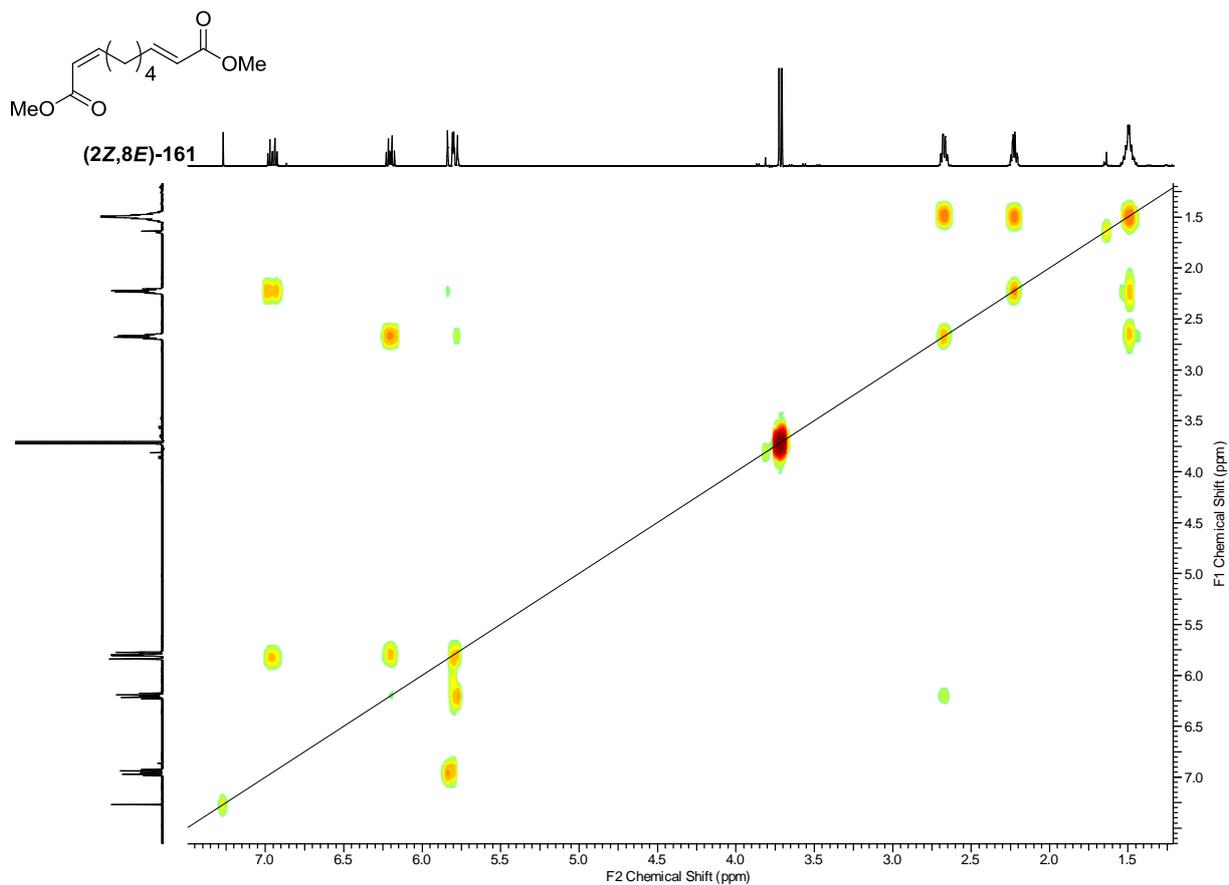


Abbildung 156:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Esters (2Z,8E)-161.

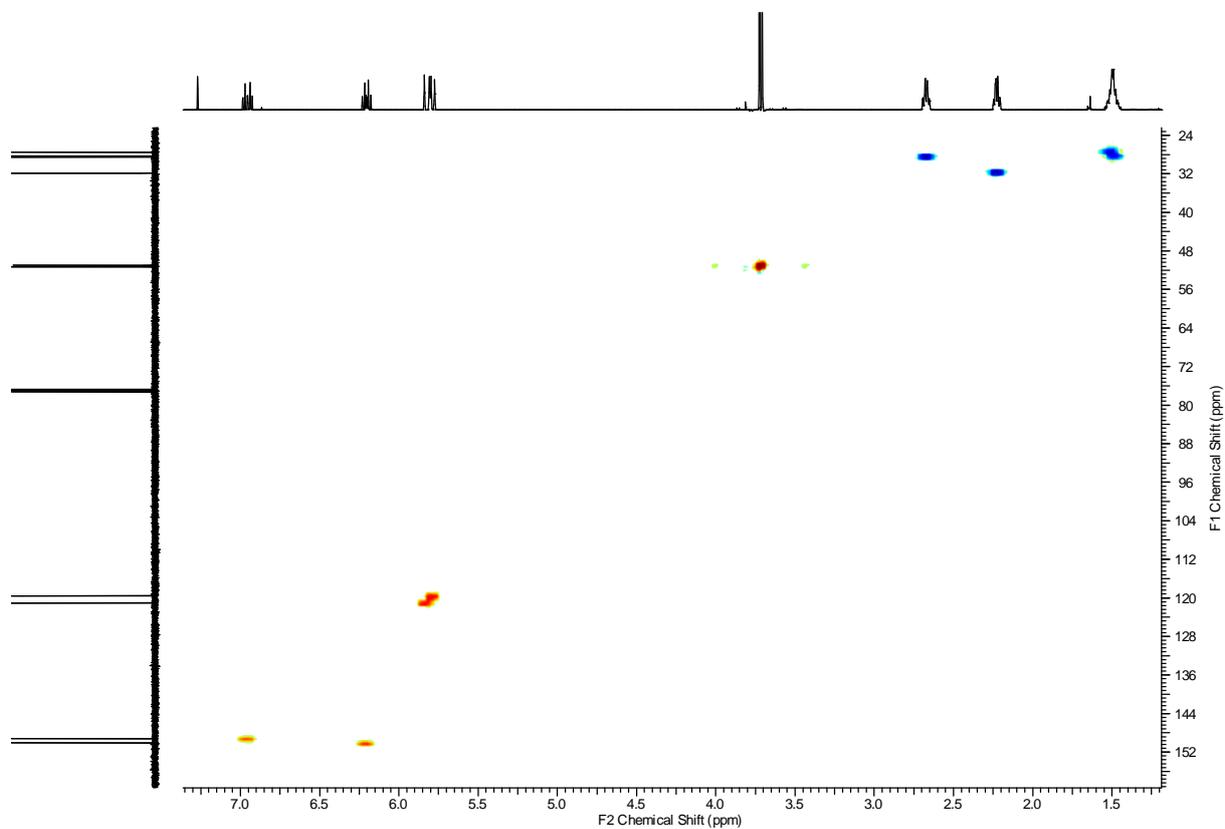
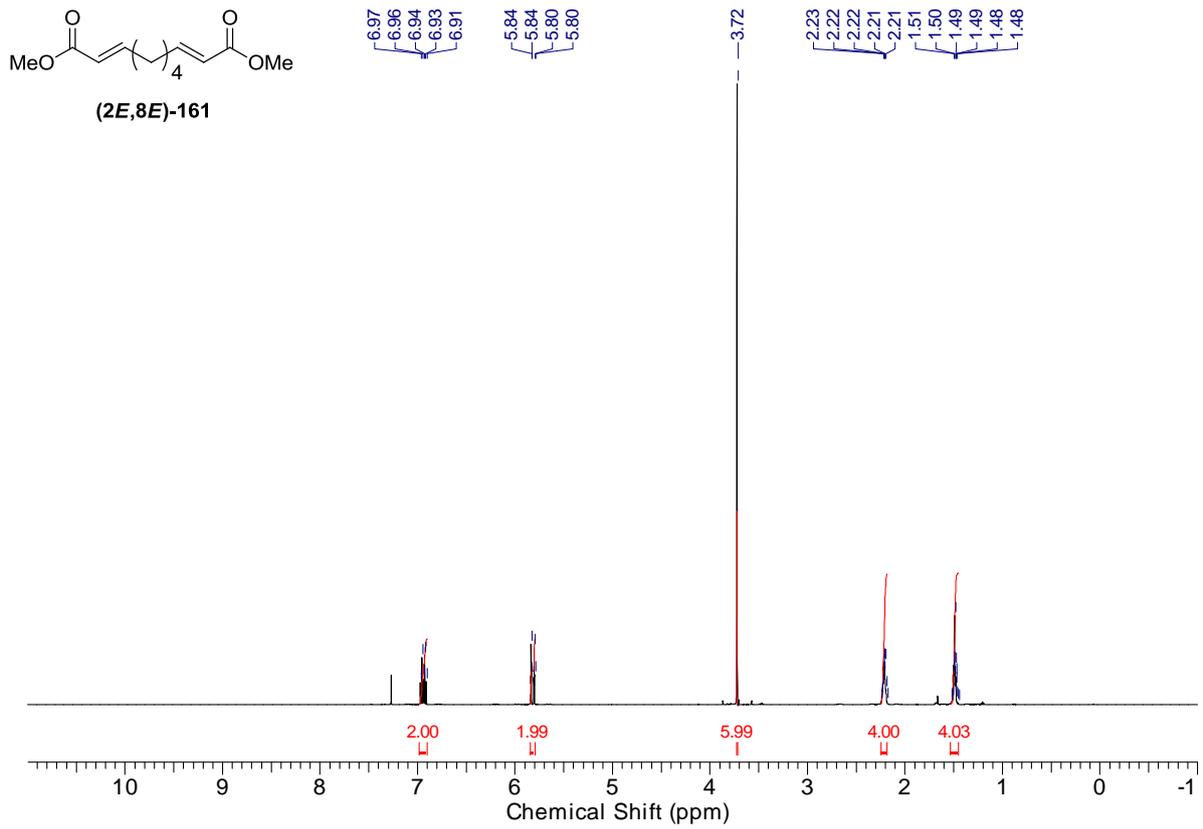
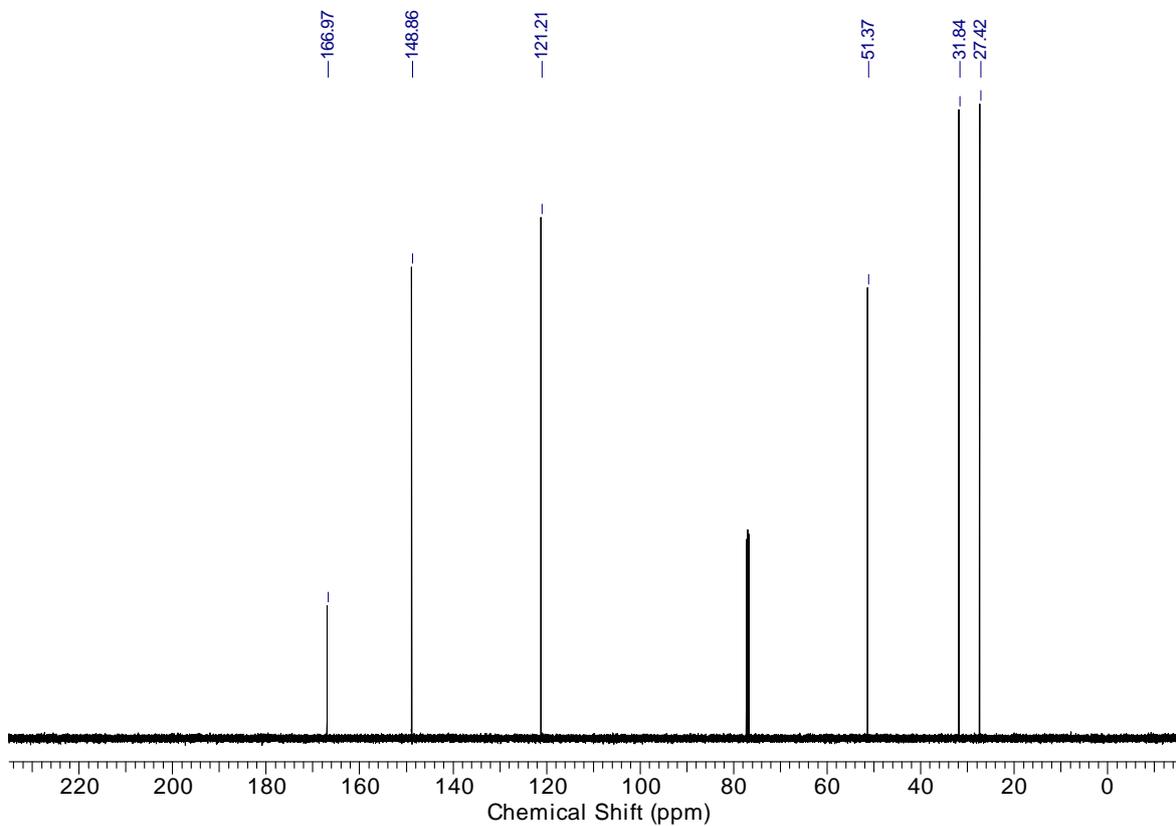


Abbildung 157: HSQC-NMR-Spektrum des Esters (2Z,8E)-161.

Abbildung 158: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters (2E,8E)-161.Abbildung 159: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Esters (2E,8E)-161.

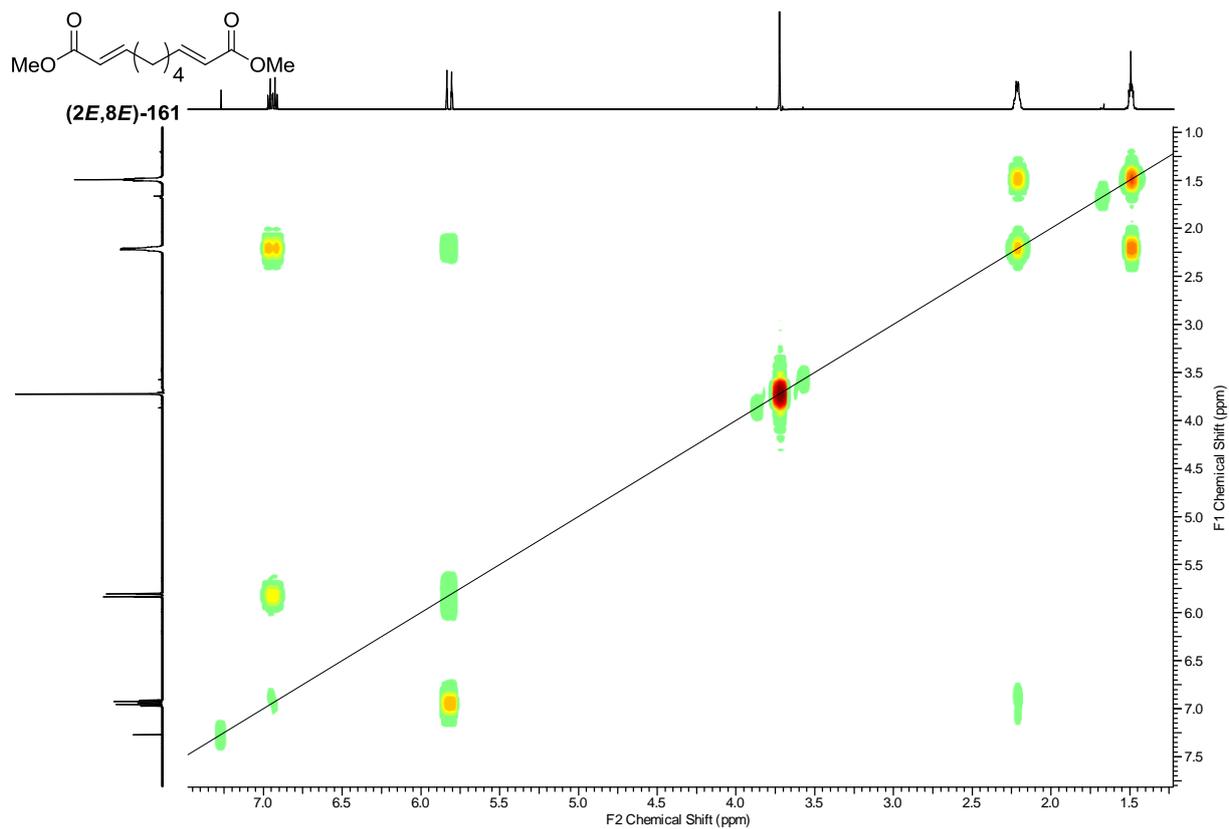


Abbildung 160:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Esters (2E,8E)-161.

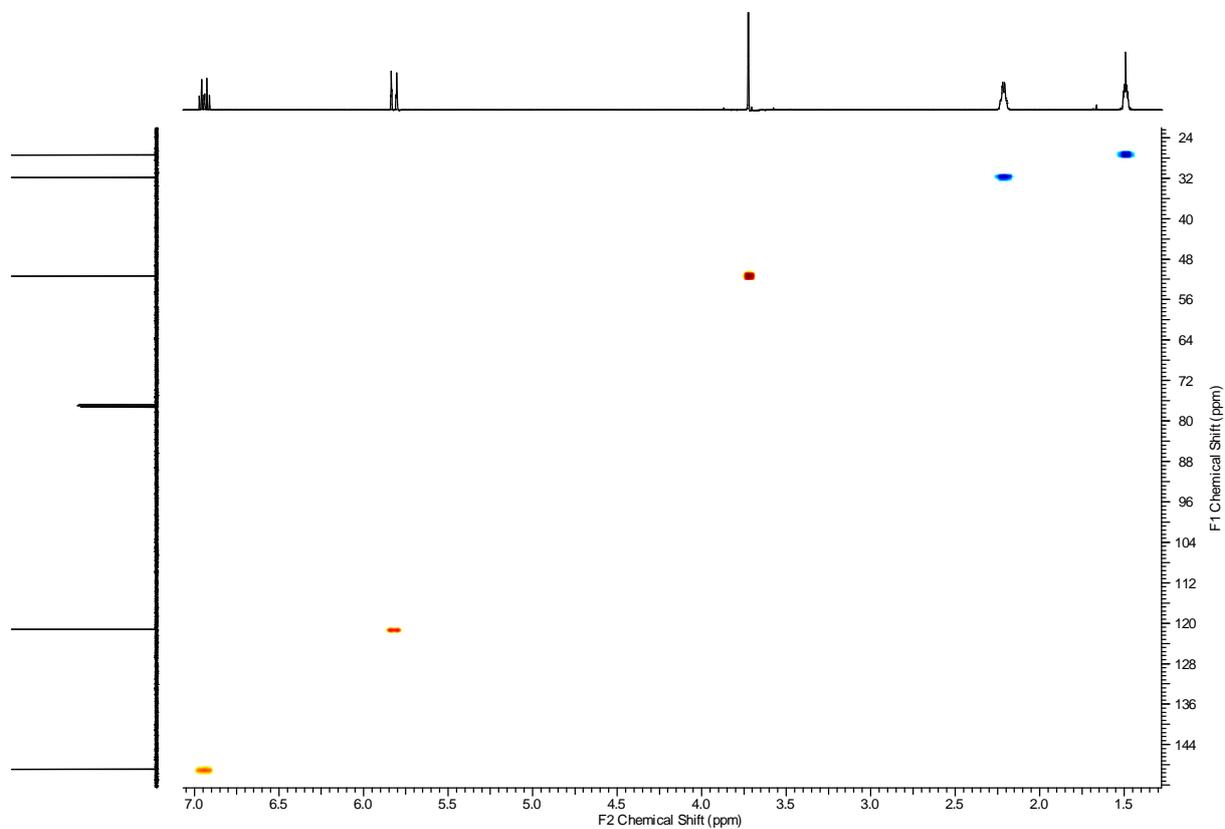
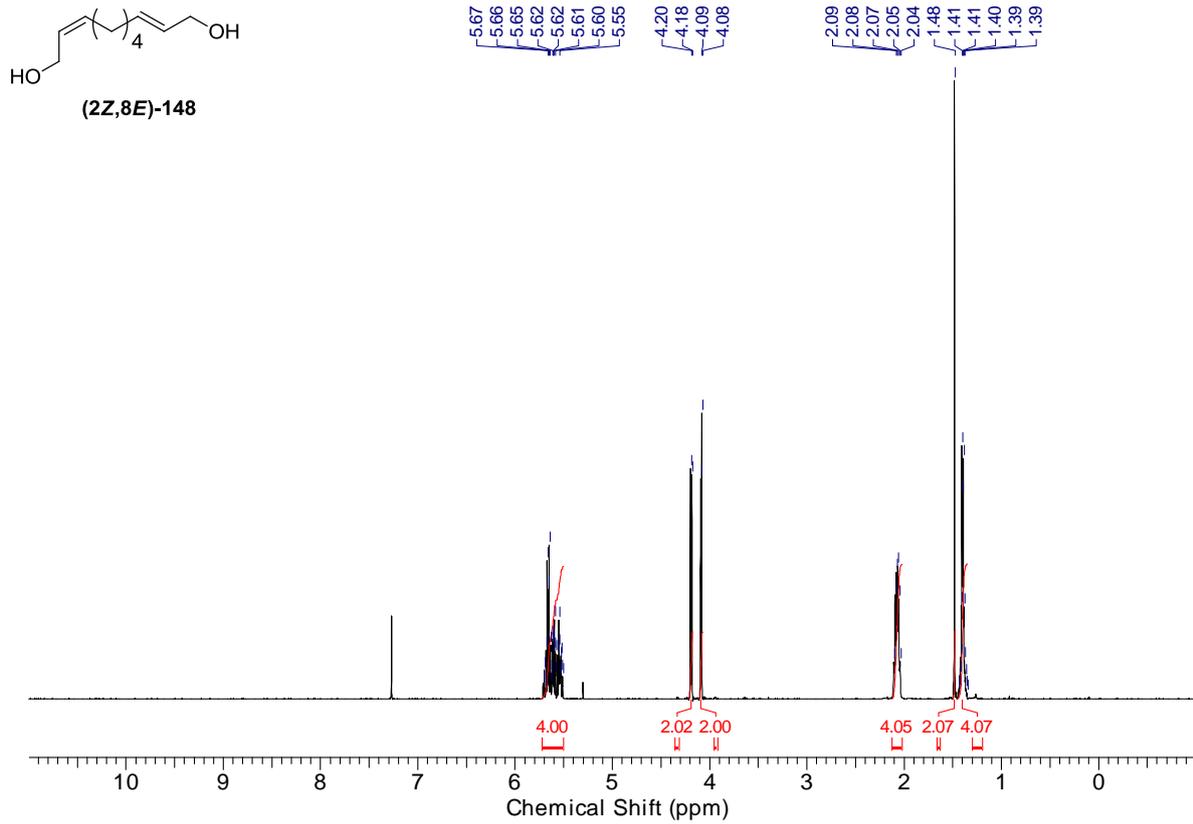
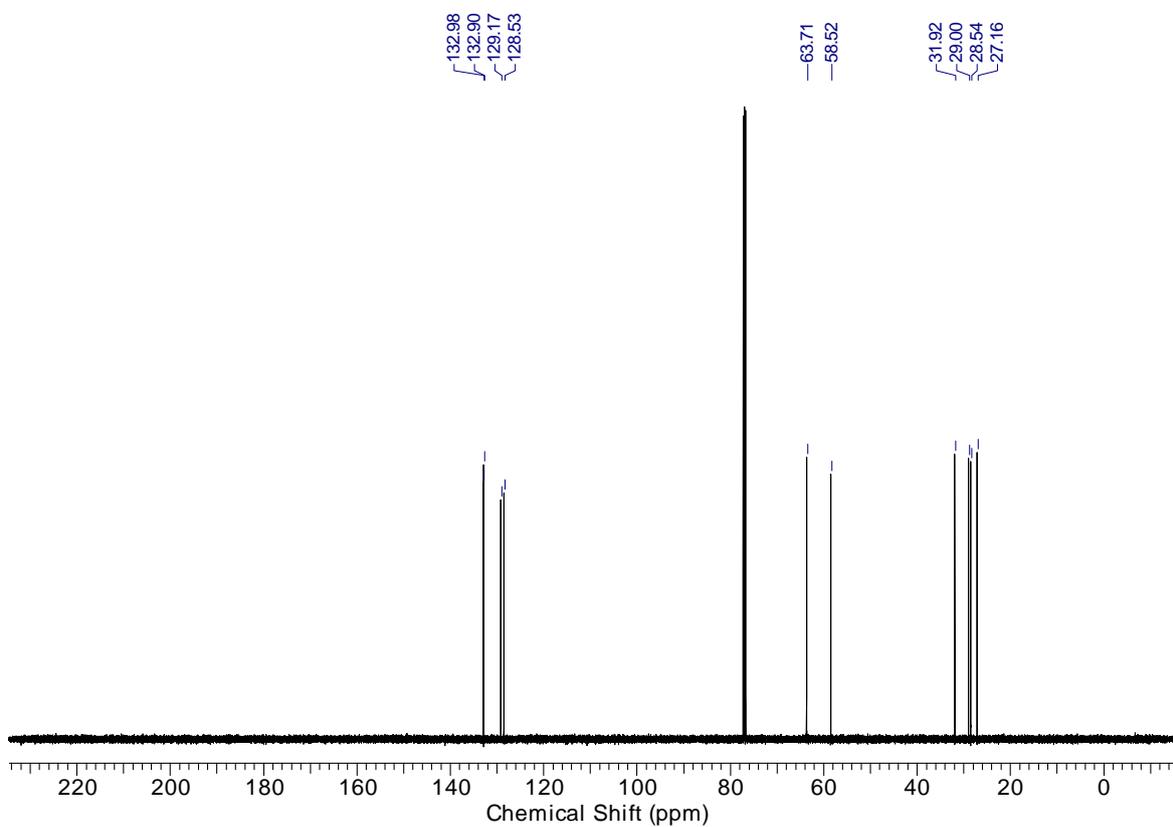


Abbildung 161: HSQC-NMR-Spektrum des Esters (2E,8E)-161.

Abbildung 162:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkohols (2Z,8E)-148.Abbildung 163:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Alkohols (2Z,8E)-148.

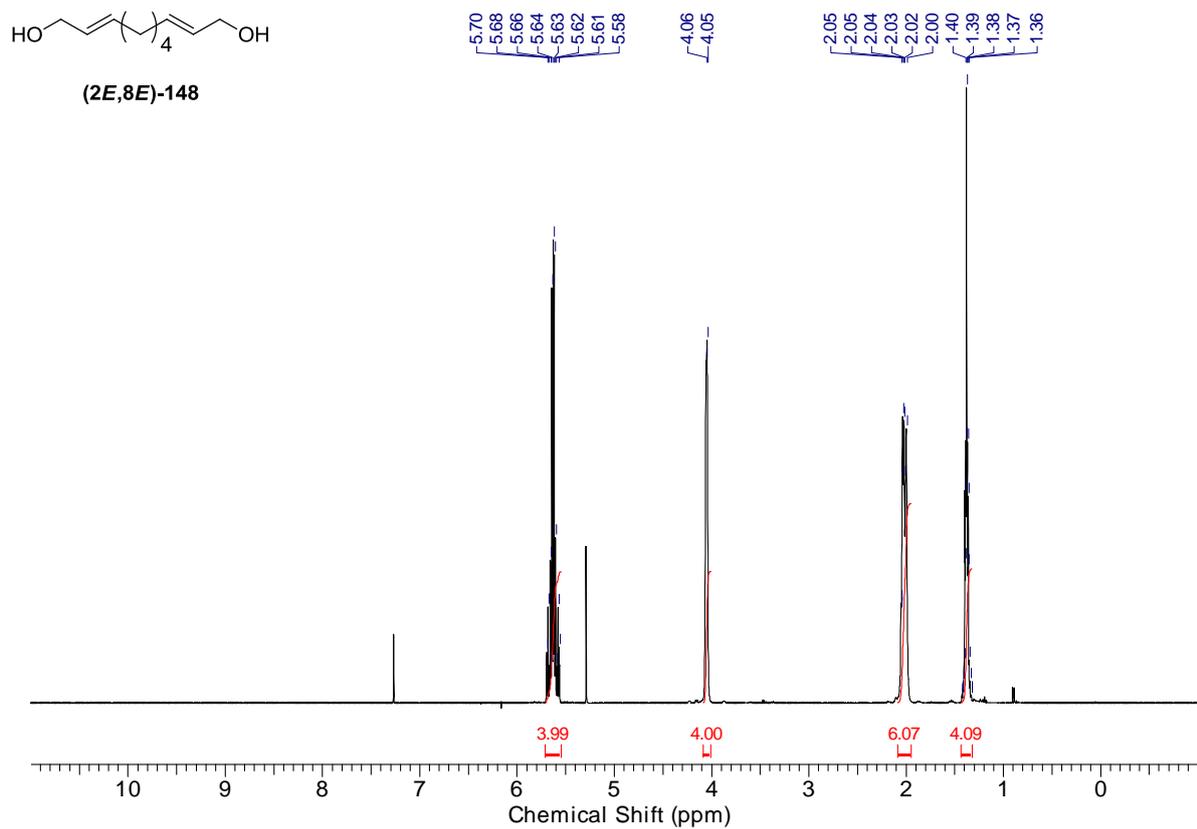


Abbildung 164:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkohols (2E,8E)-148.

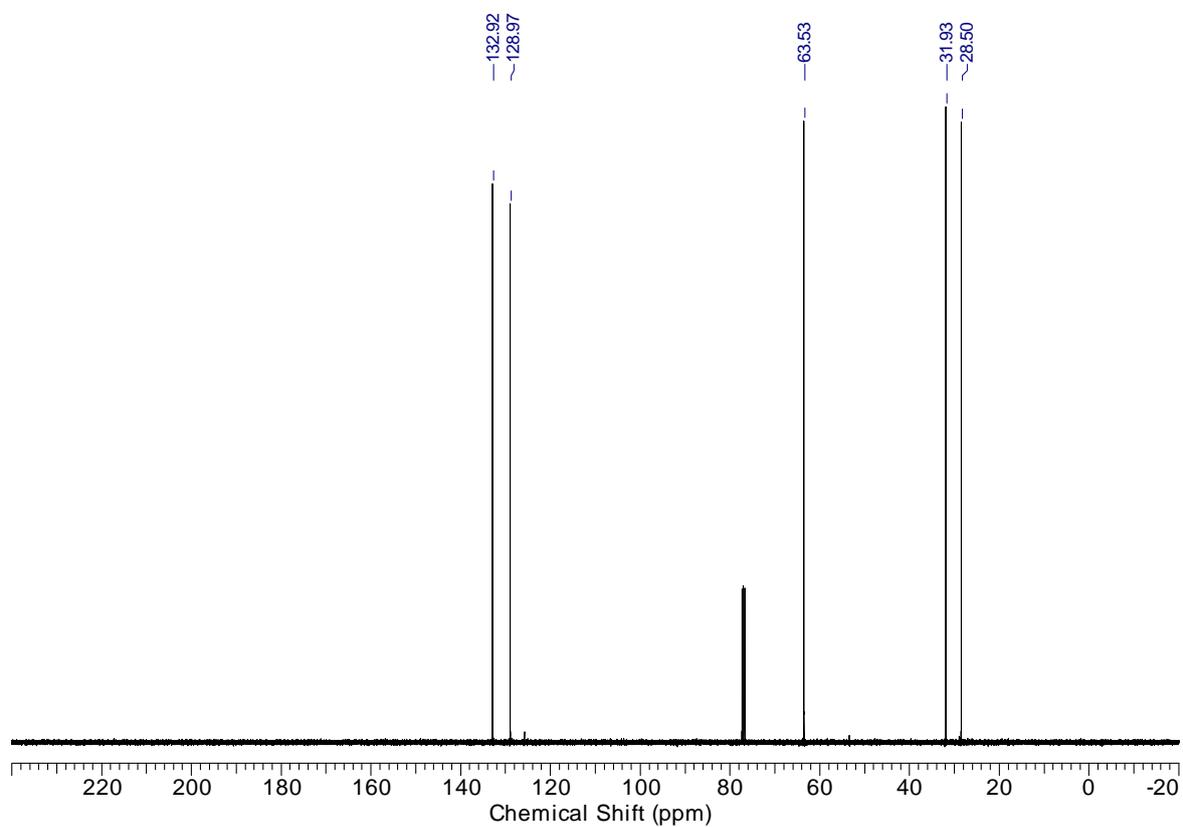
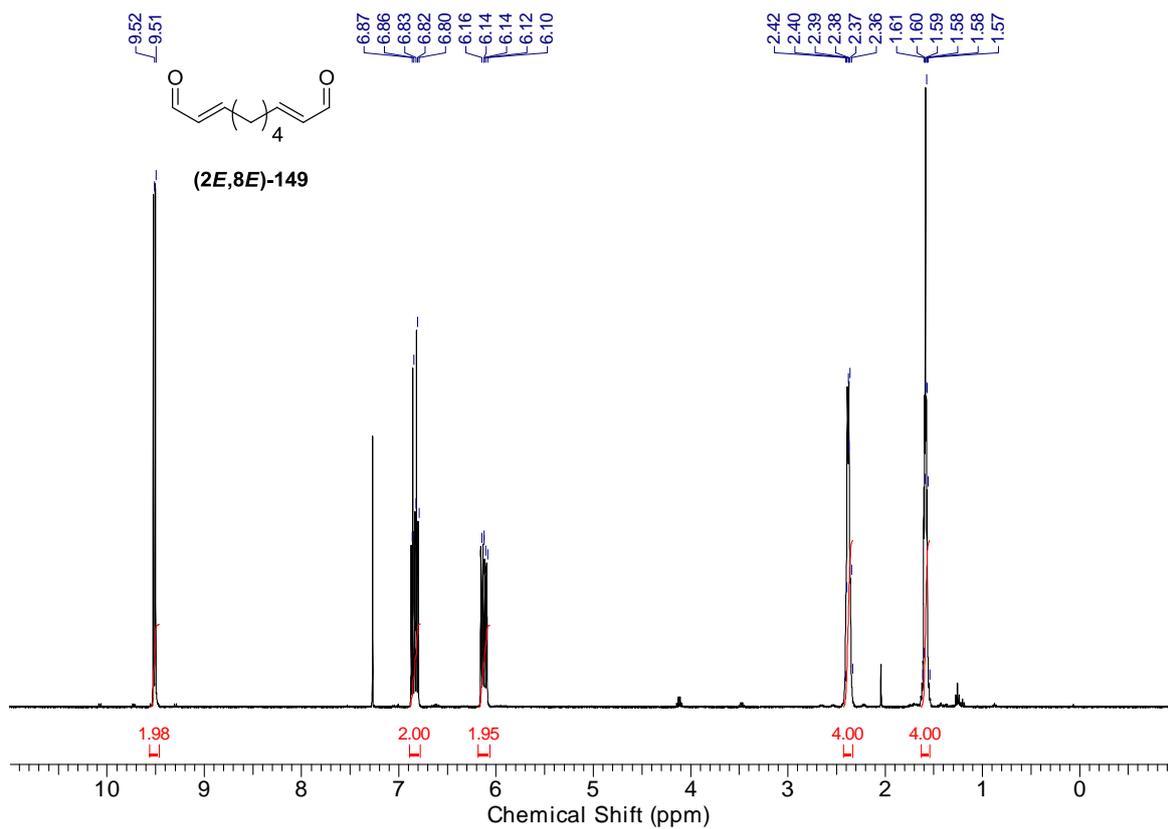
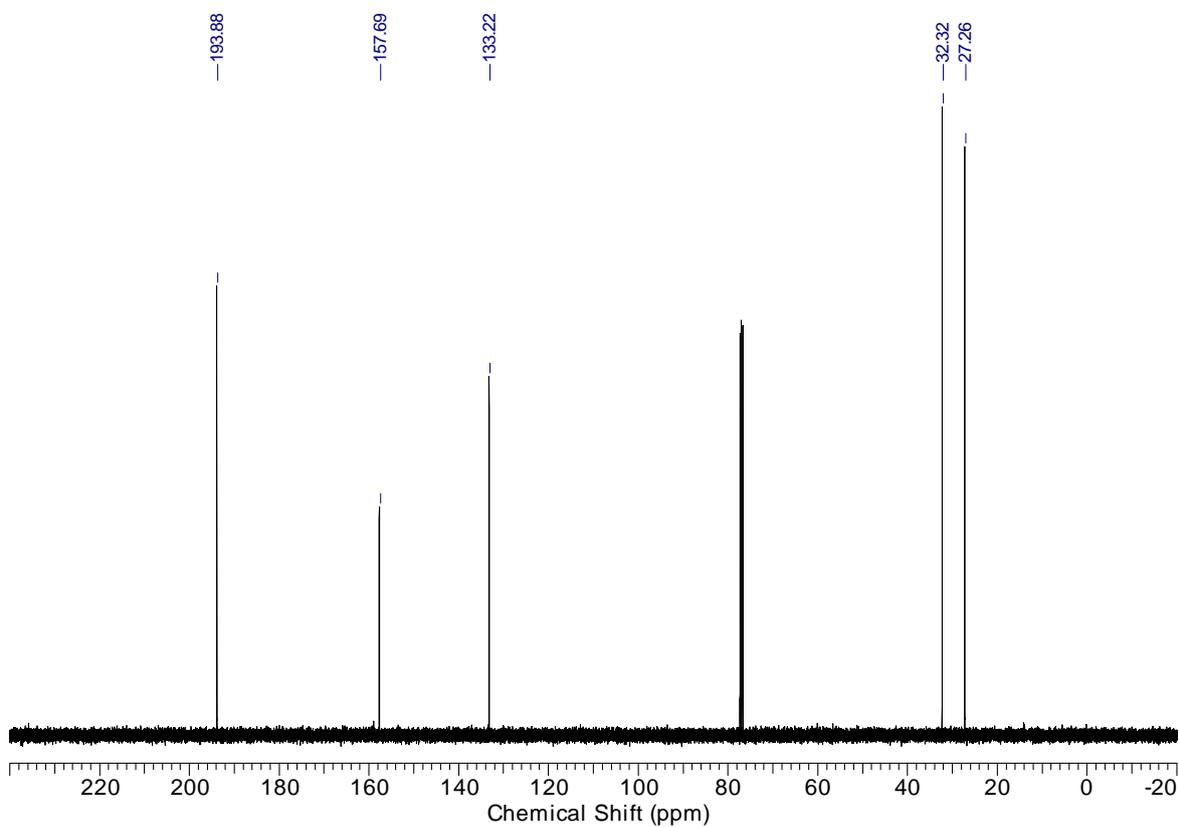


Abbildung 165:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Alkohols (2E,8E)-148.

Abbildung 166: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds (2E,8E)-149.Abbildung 167: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds (2E,8E)-149.

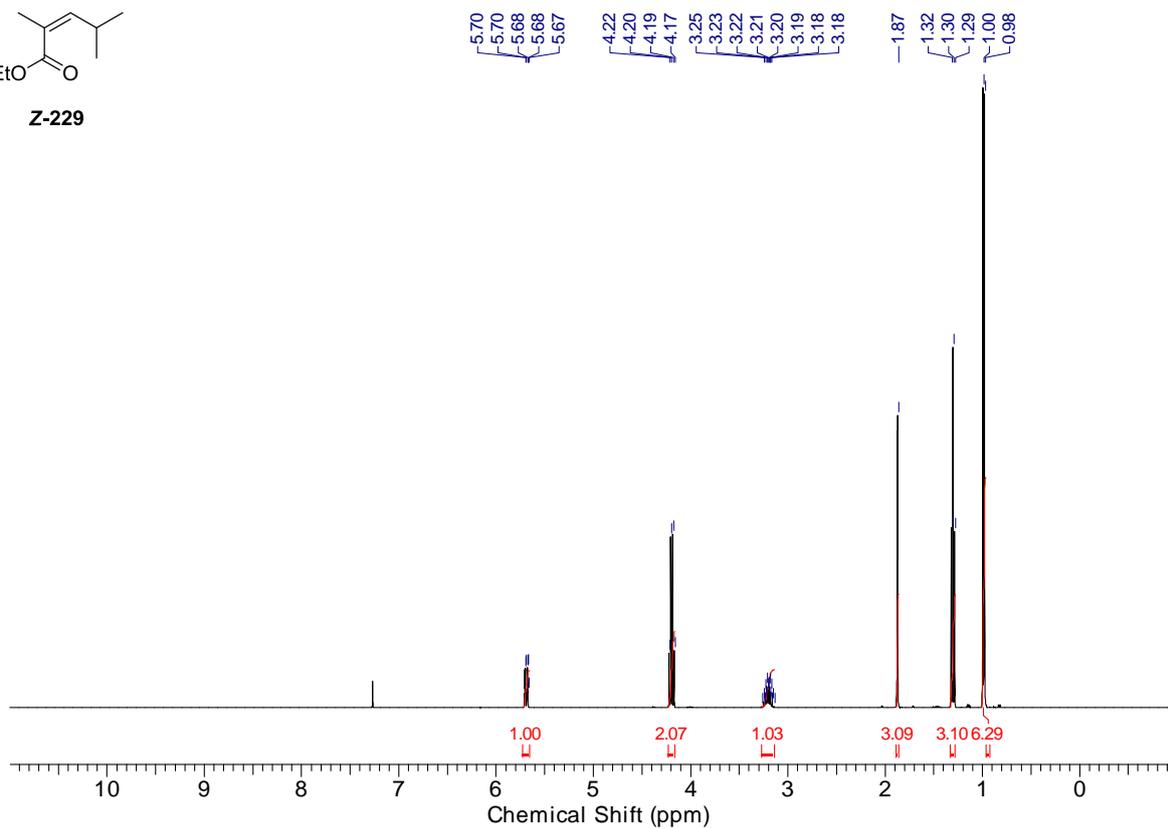
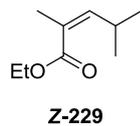


Abbildung 168:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Esters Z-229.

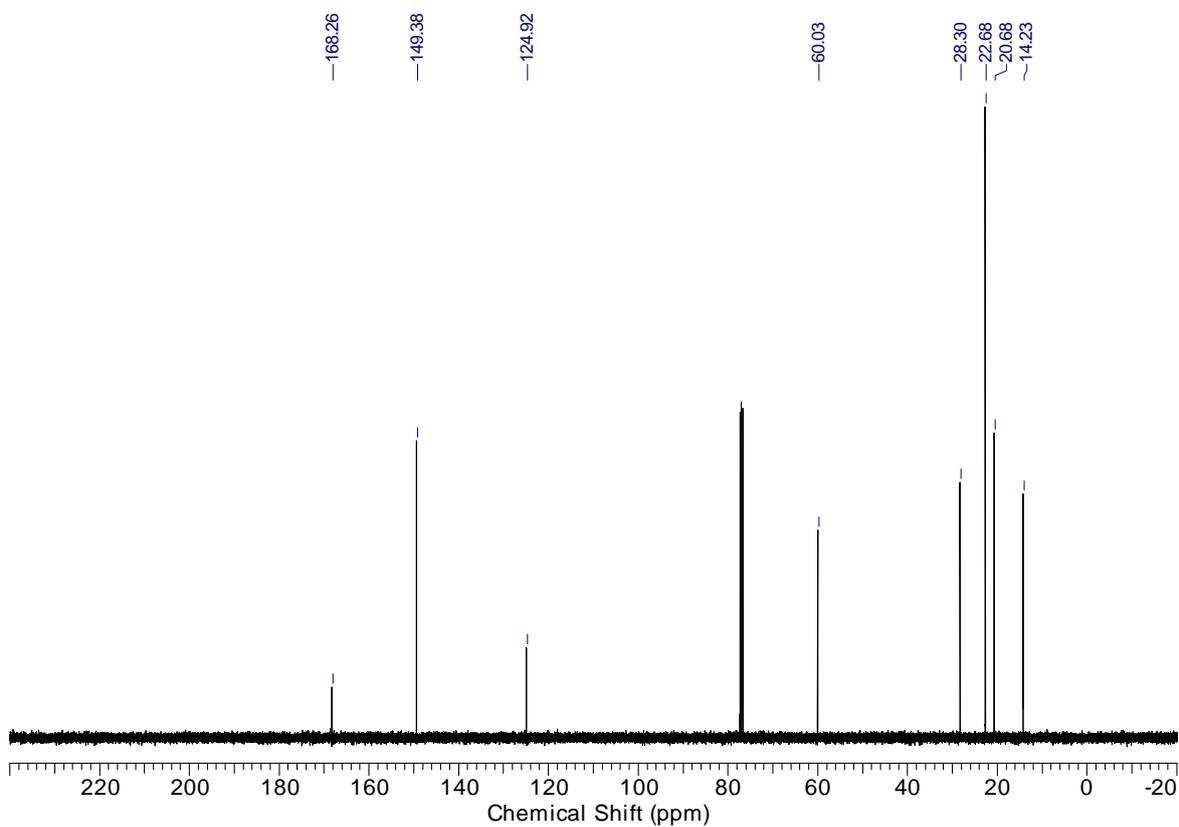


Abbildung 169:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Esters Z-229.

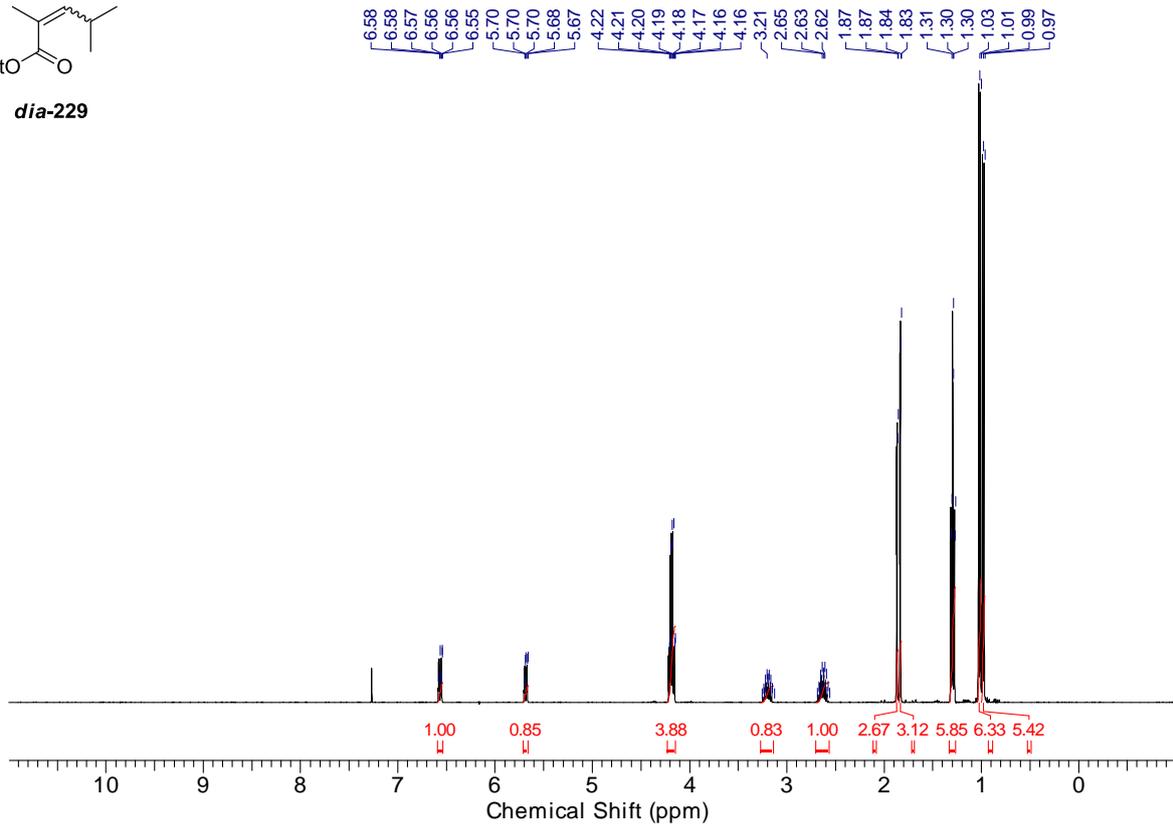
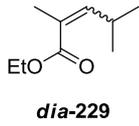


Abbildung 170:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Esters *dia-229* (*E:Z* 55:45).

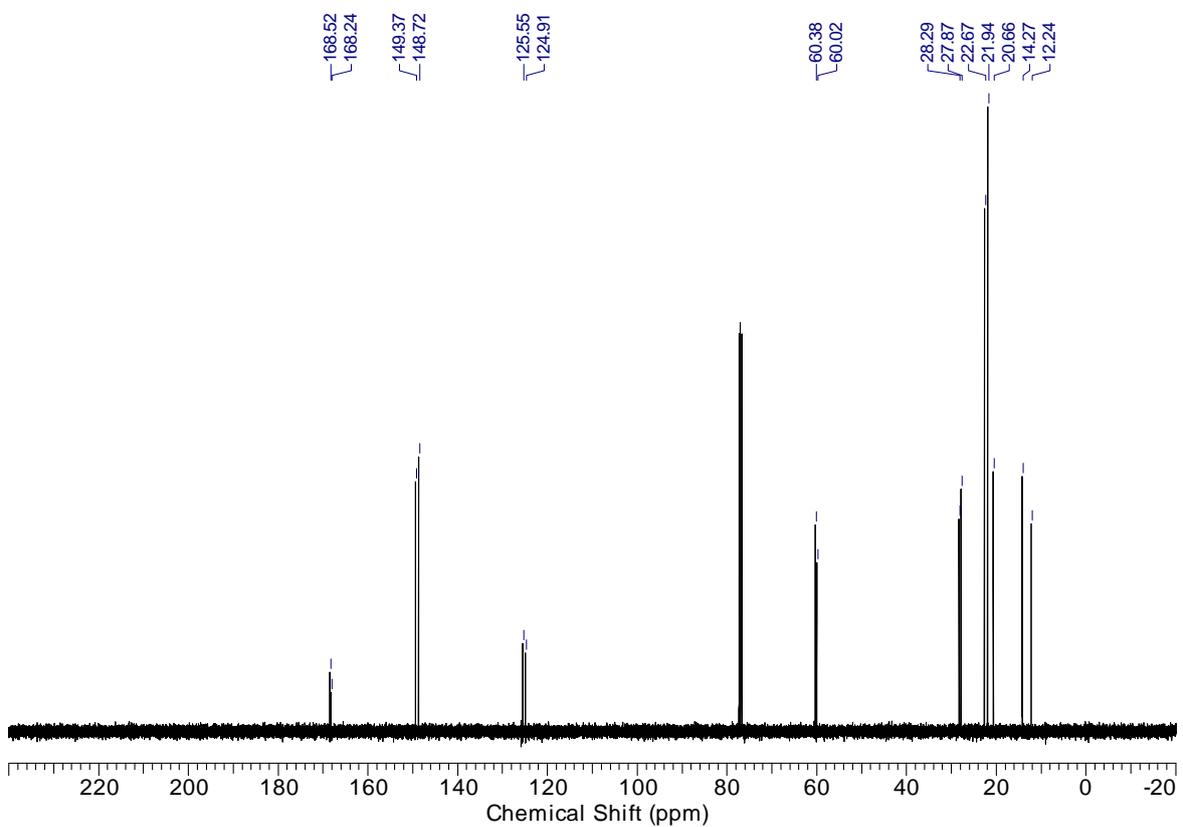


Abbildung 171:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Esters *dia-229* (*E:Z* 55:45).

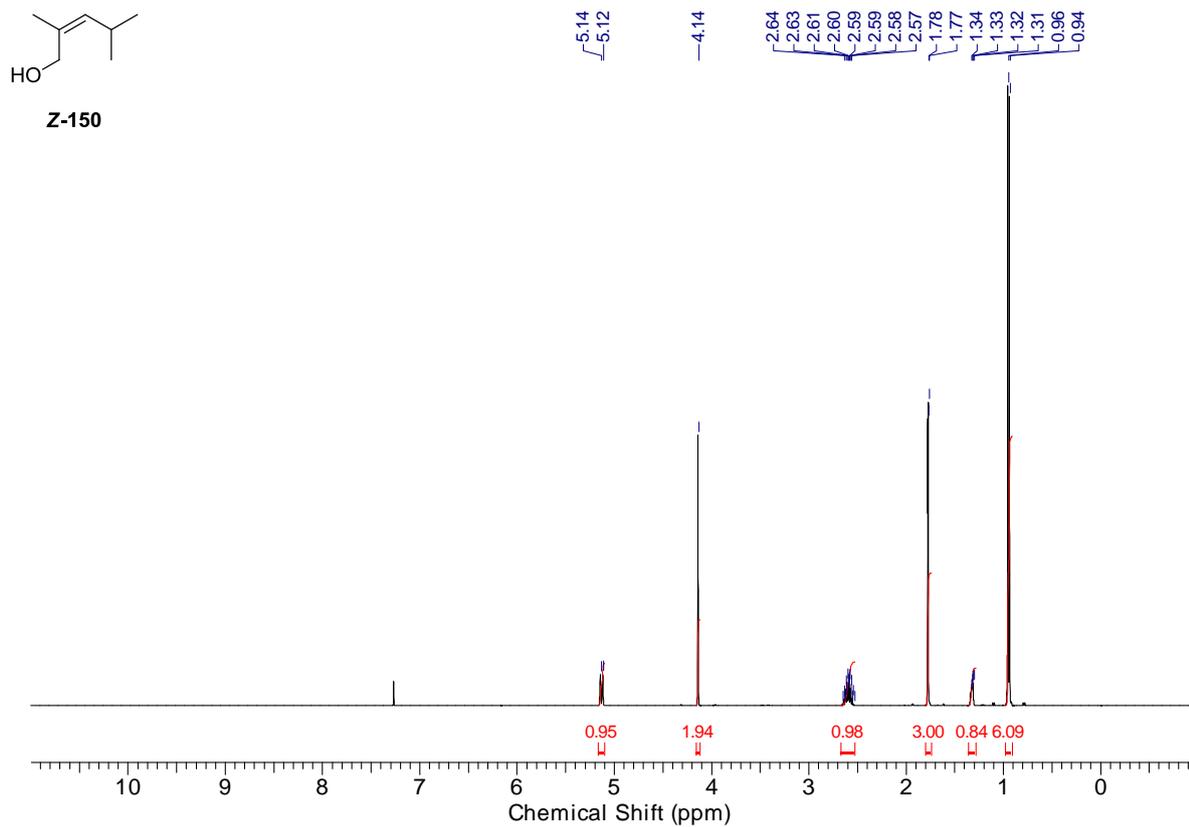


Abbildung 172: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Alkohols Z-150.

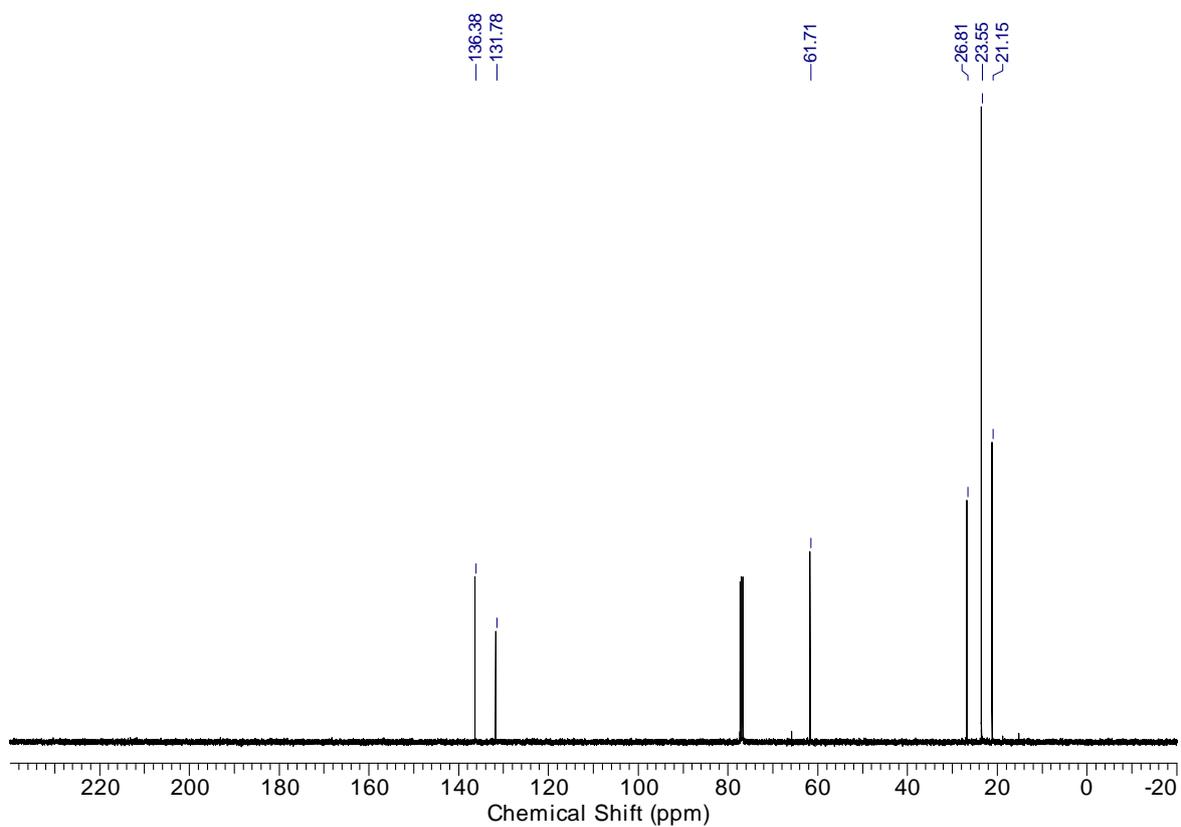
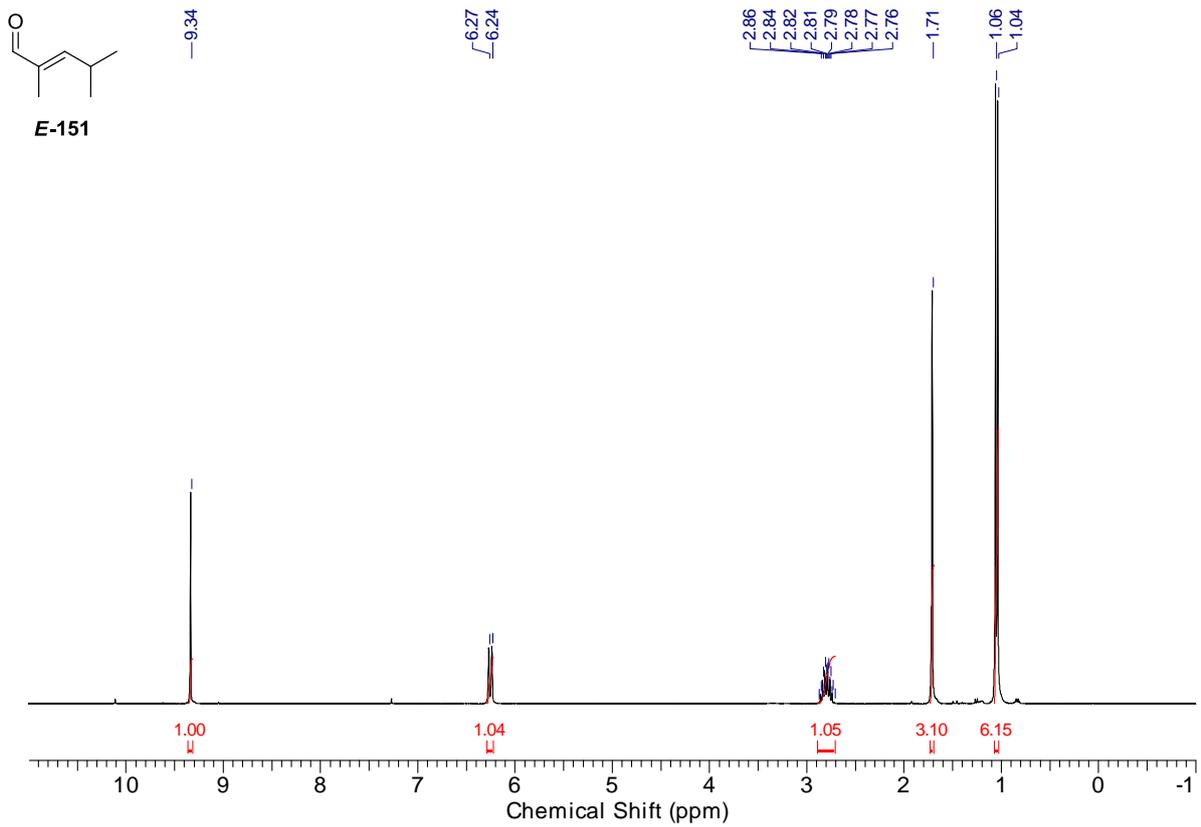
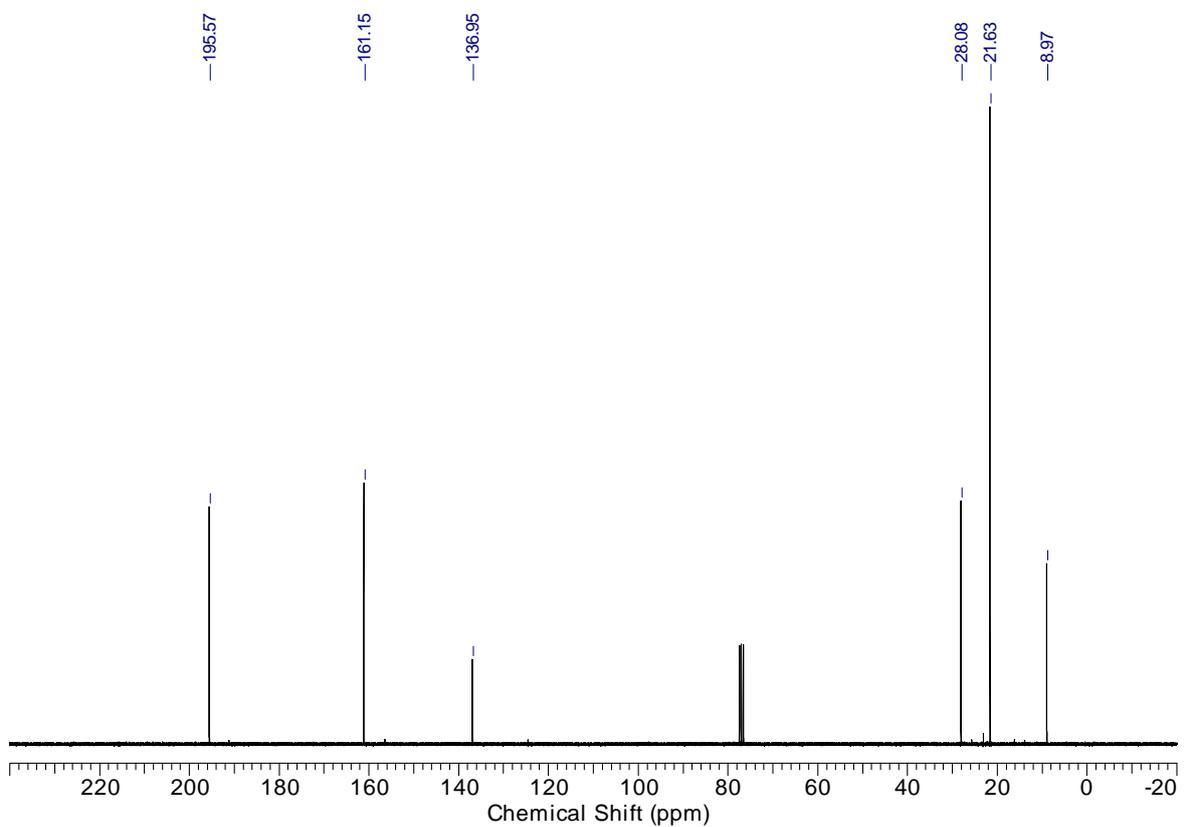


Abbildung 173: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Alkohols Z-150.

Abbildung 174: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-151.Abbildung 175: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-151.

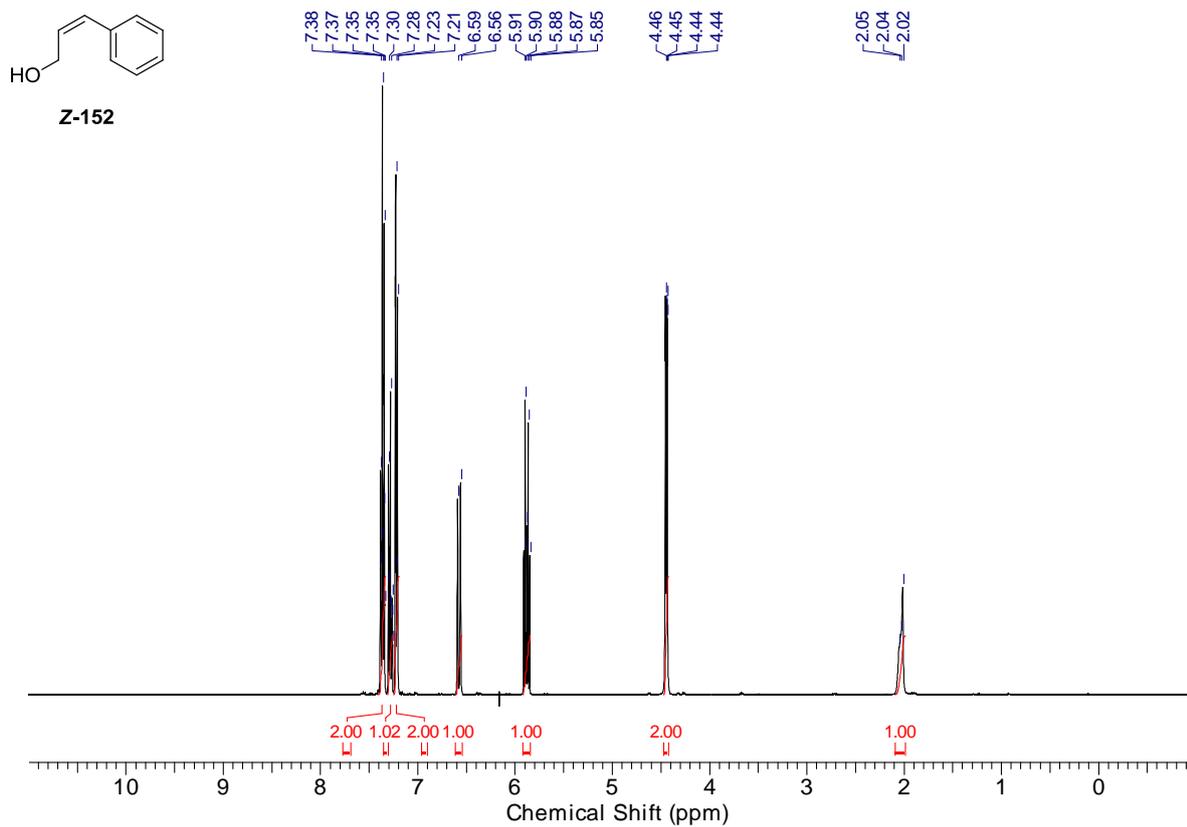


Abbildung 176:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-152.

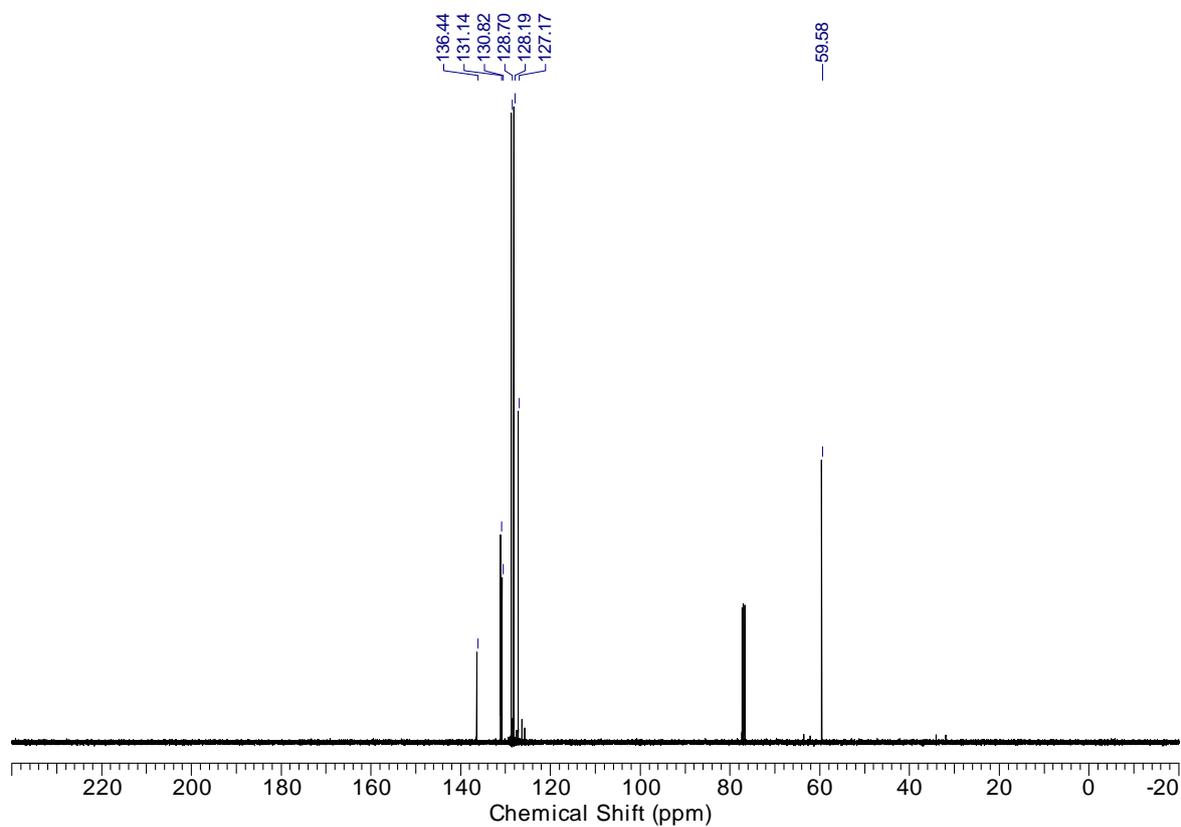
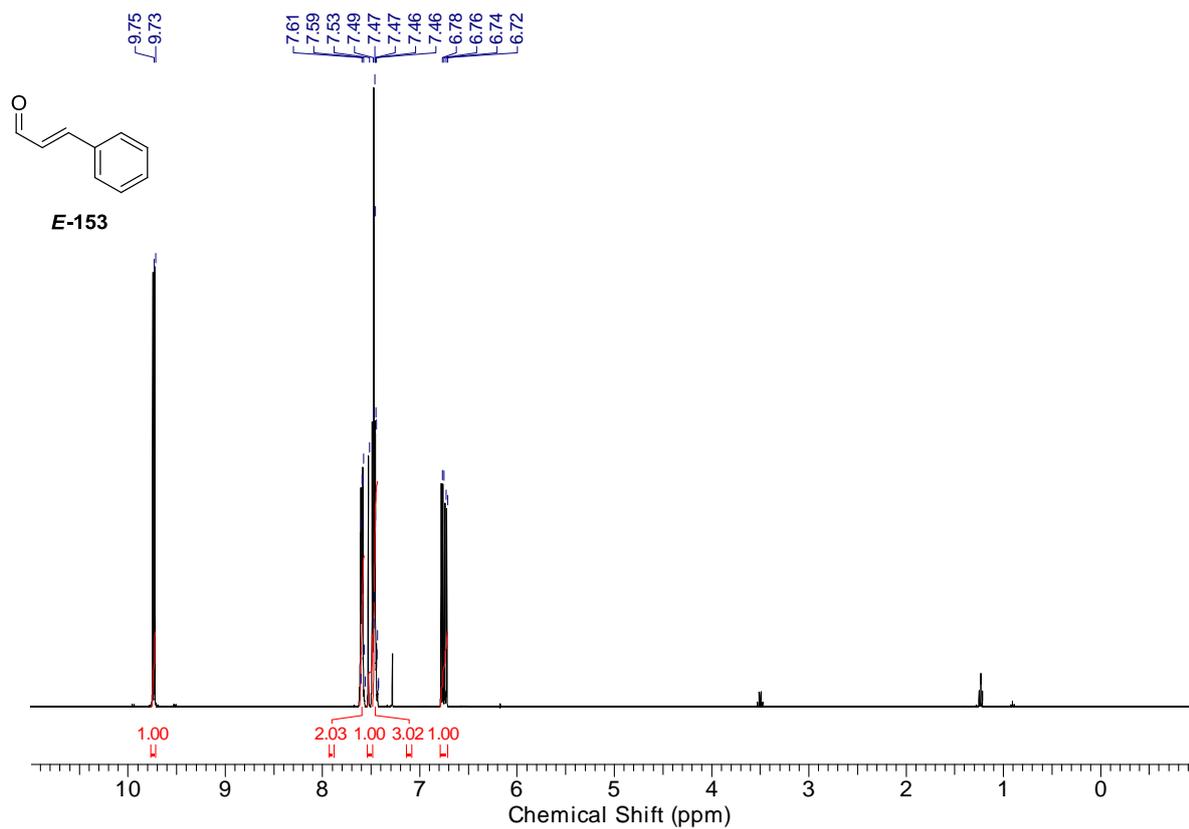
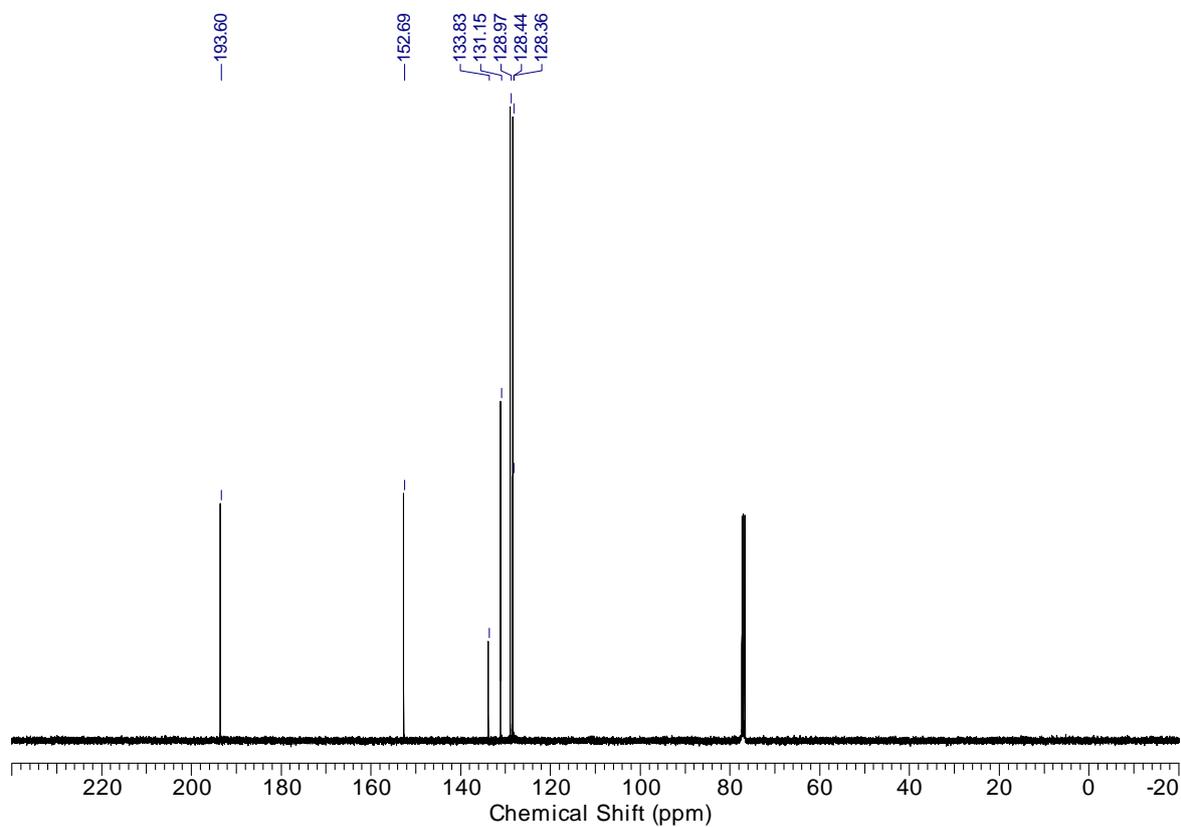


Abbildung 177:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-152.

Abbildung 178: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds E-153.Abbildung 179: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds E-153.

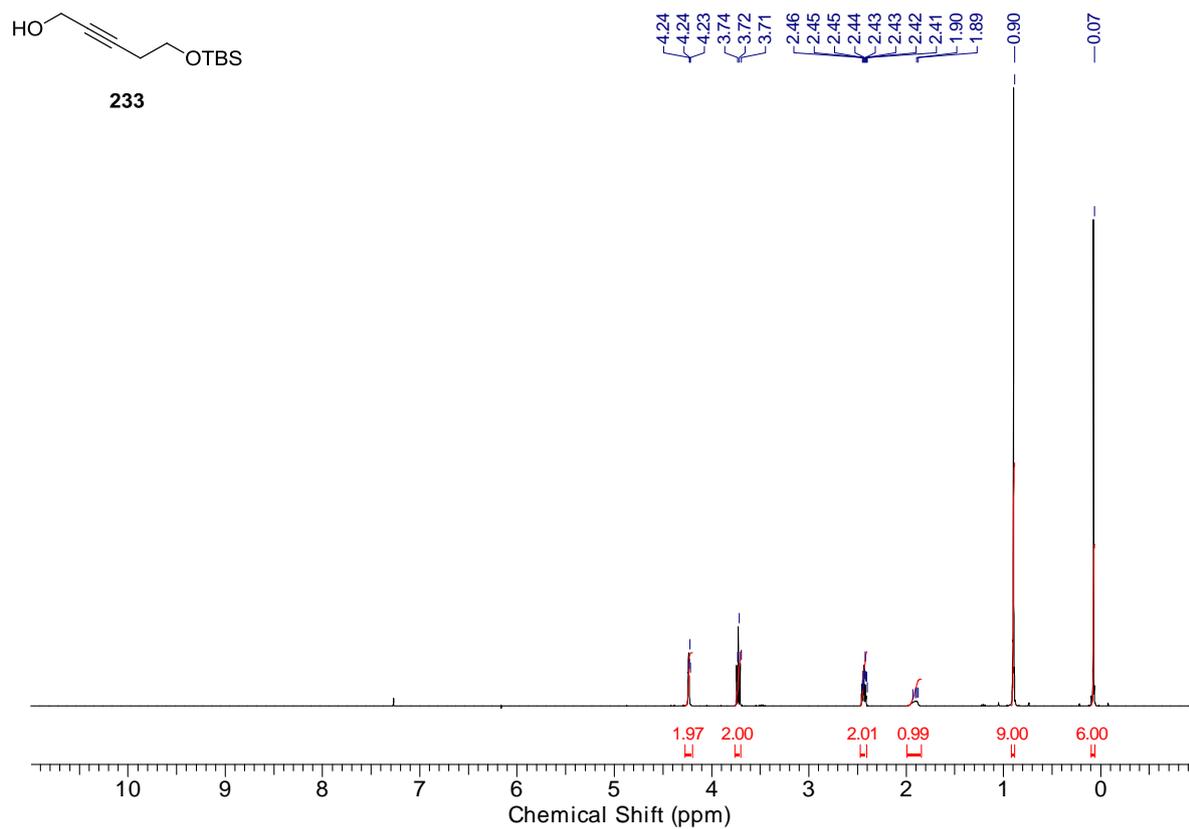


Abbildung 180: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Alkohols 233.

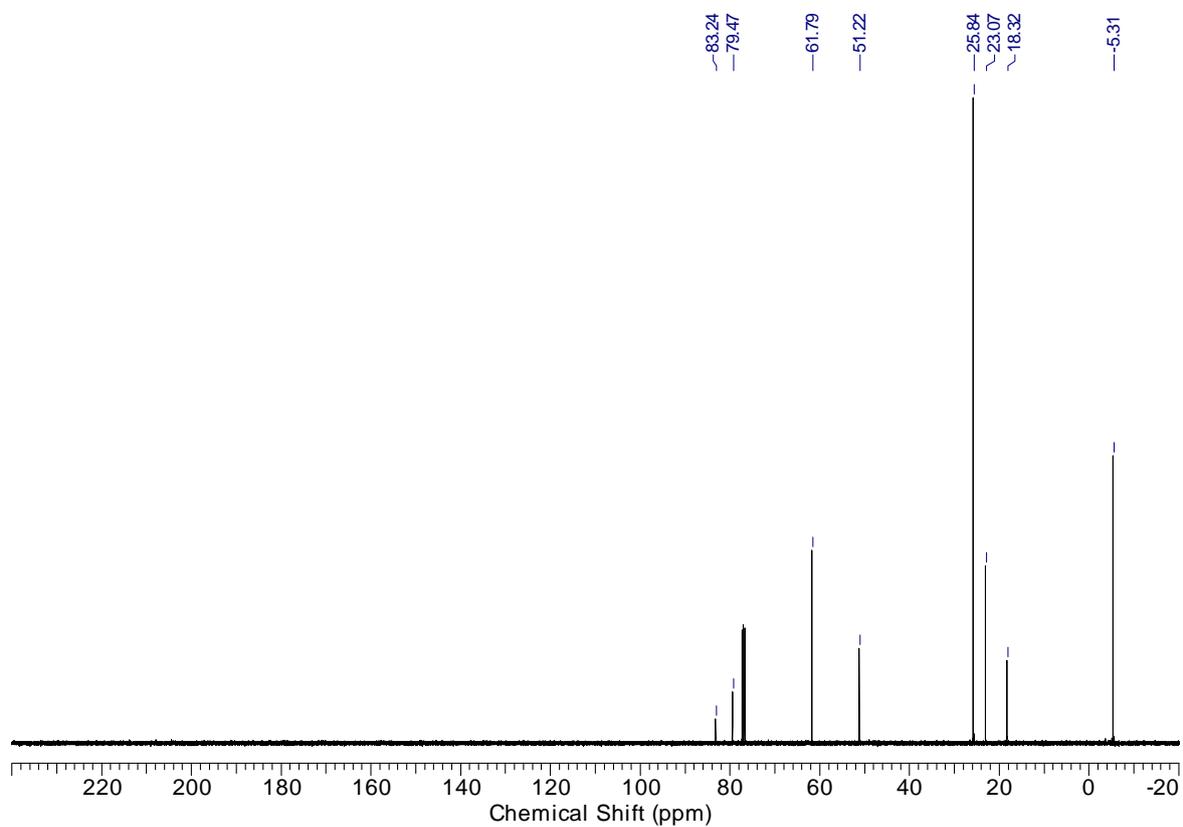
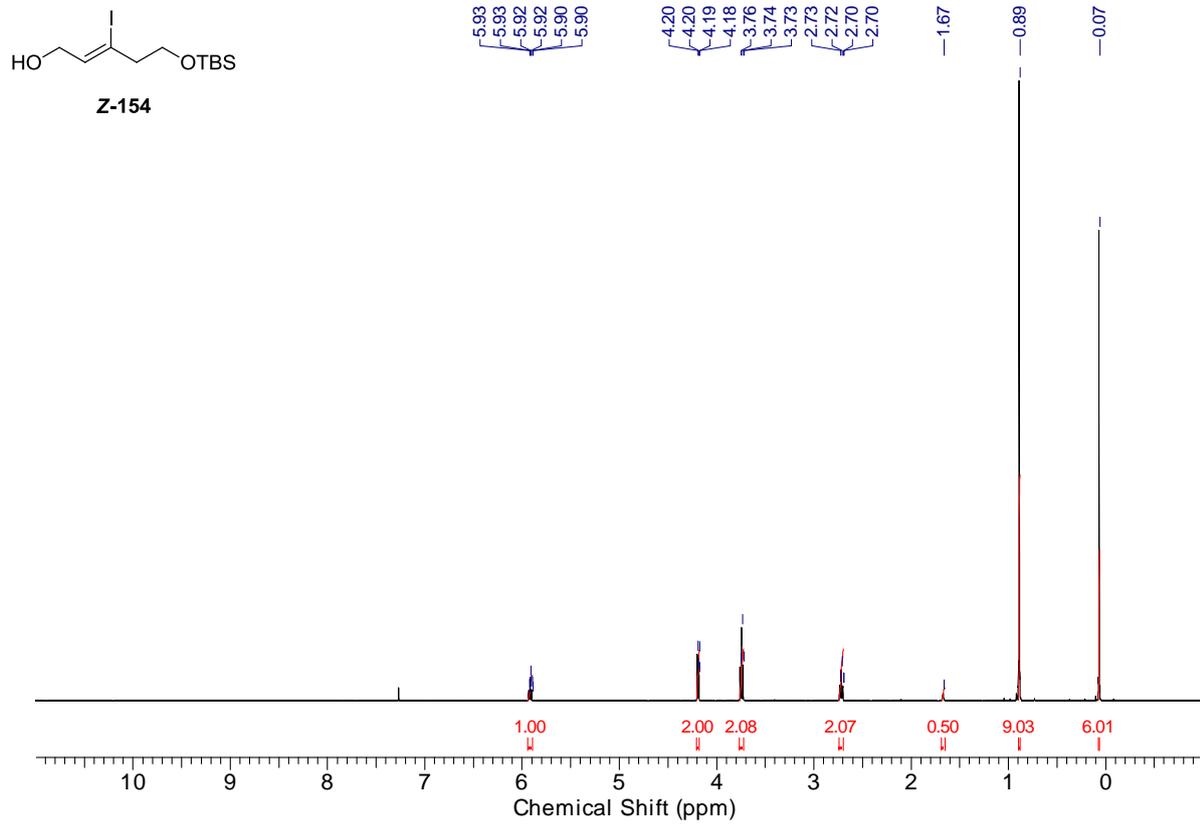
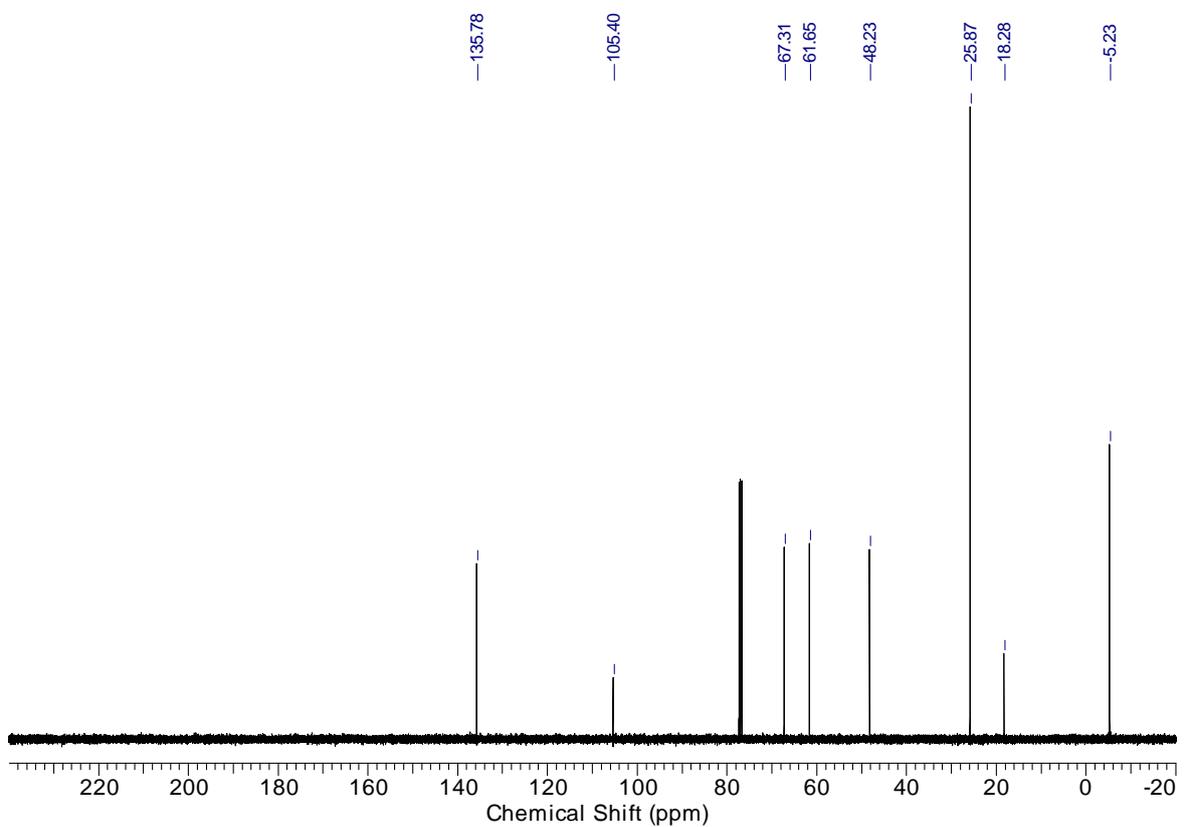


Abbildung 181: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Alkohols 233.

Abbildung 182:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-154.Abbildung 183:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Alkohols Z-154.

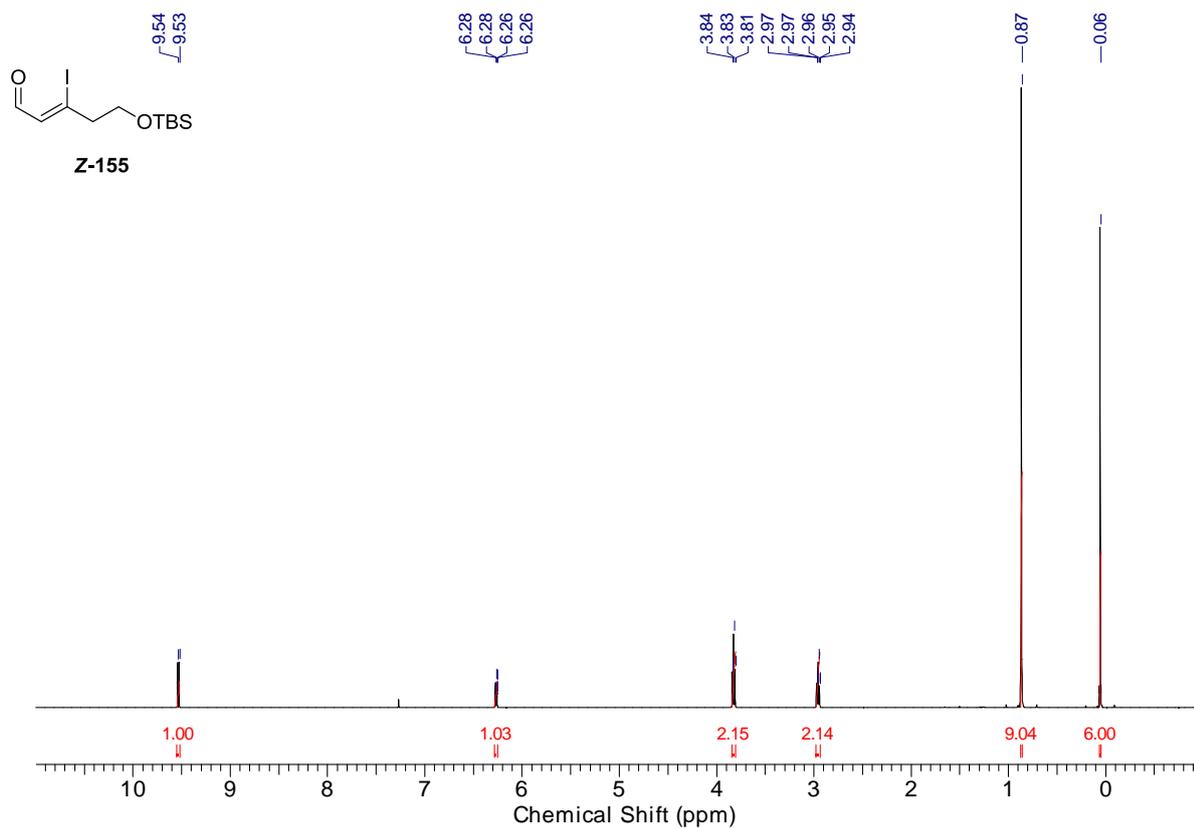


Abbildung 184:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds Z-155.

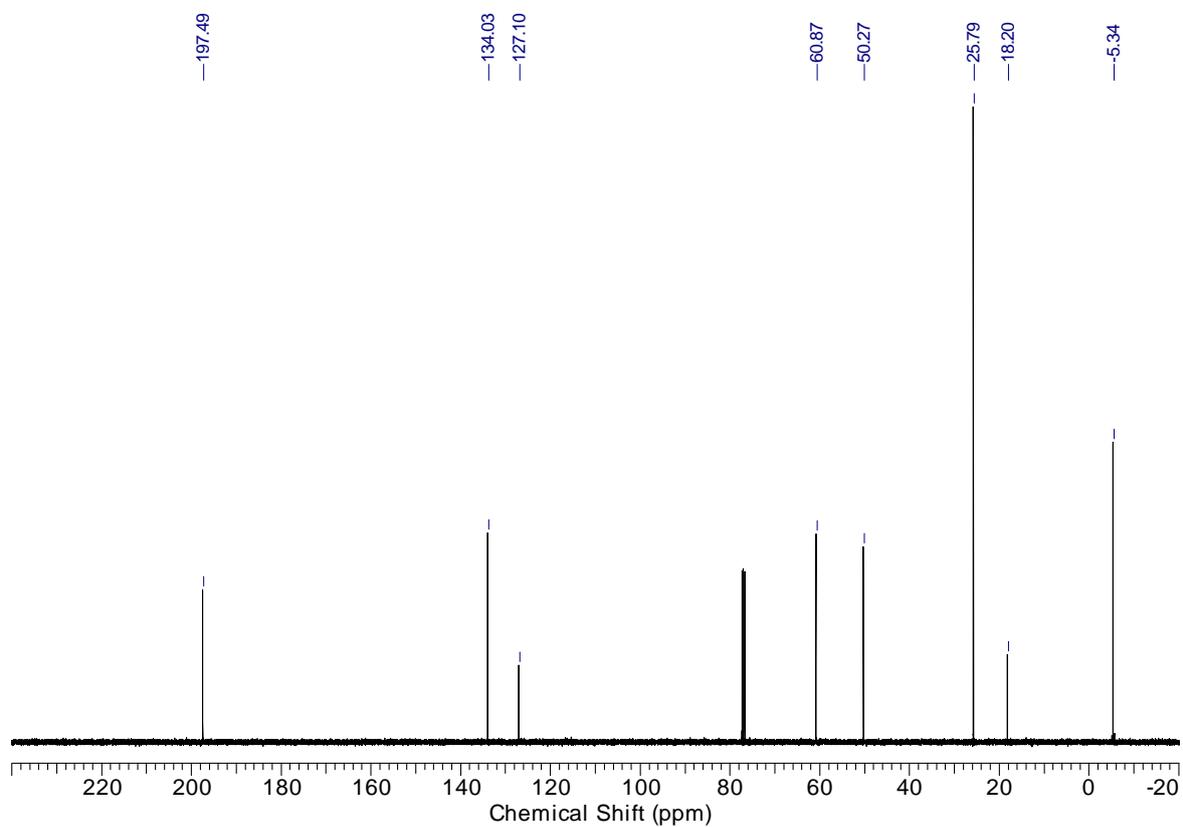


Abbildung 185:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds Z-155.

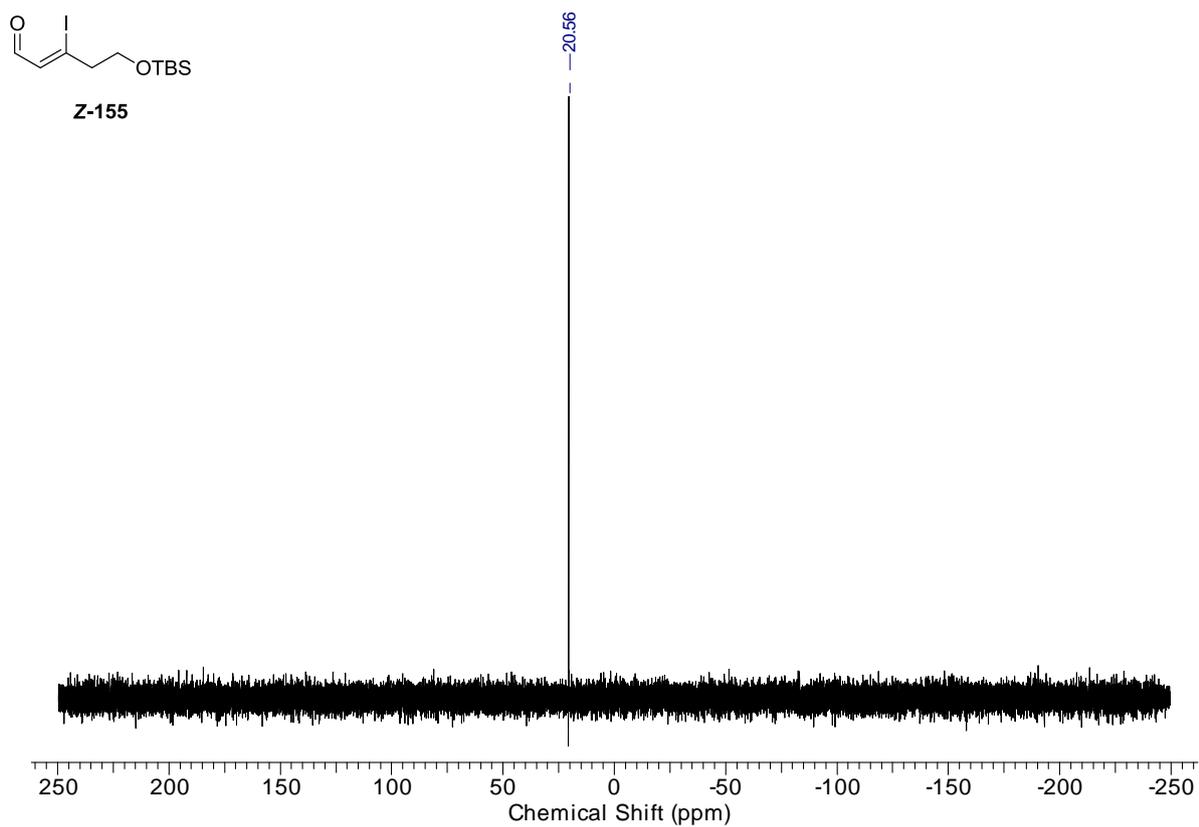


Abbildung 186:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds Z-155.

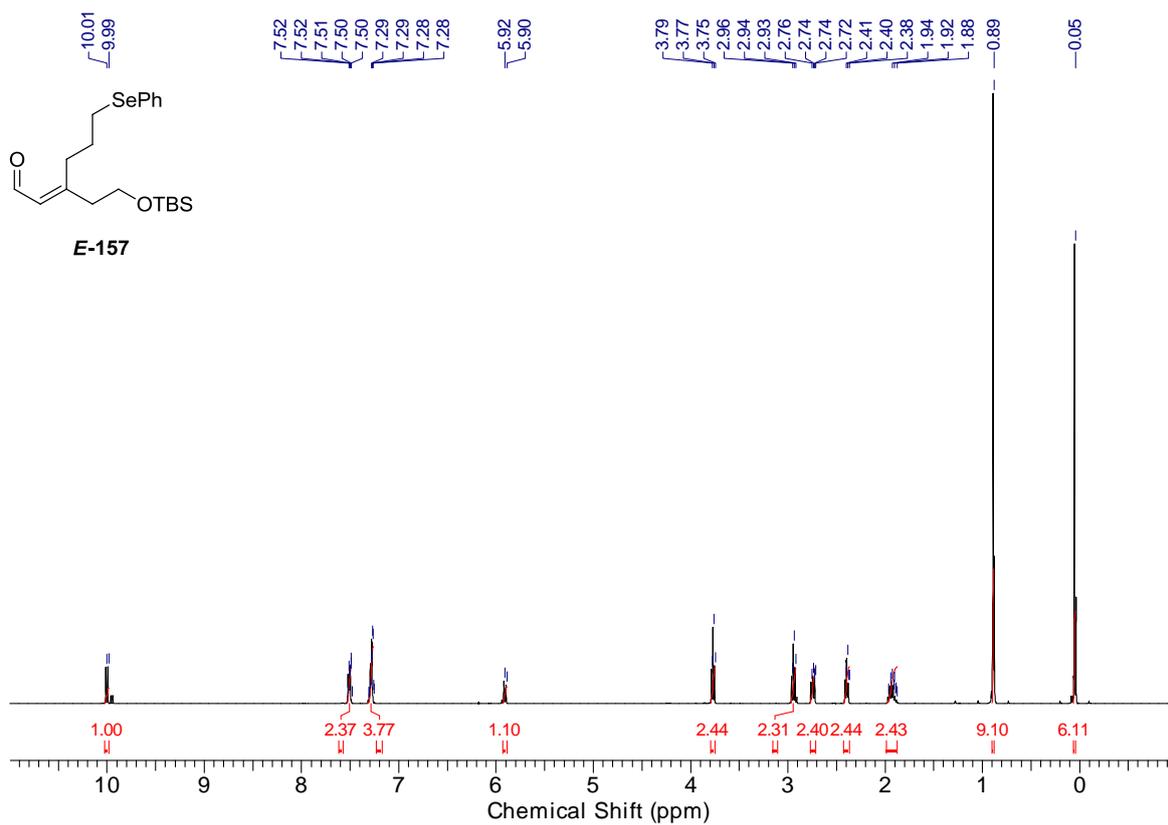


Abbildung 187:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-157.

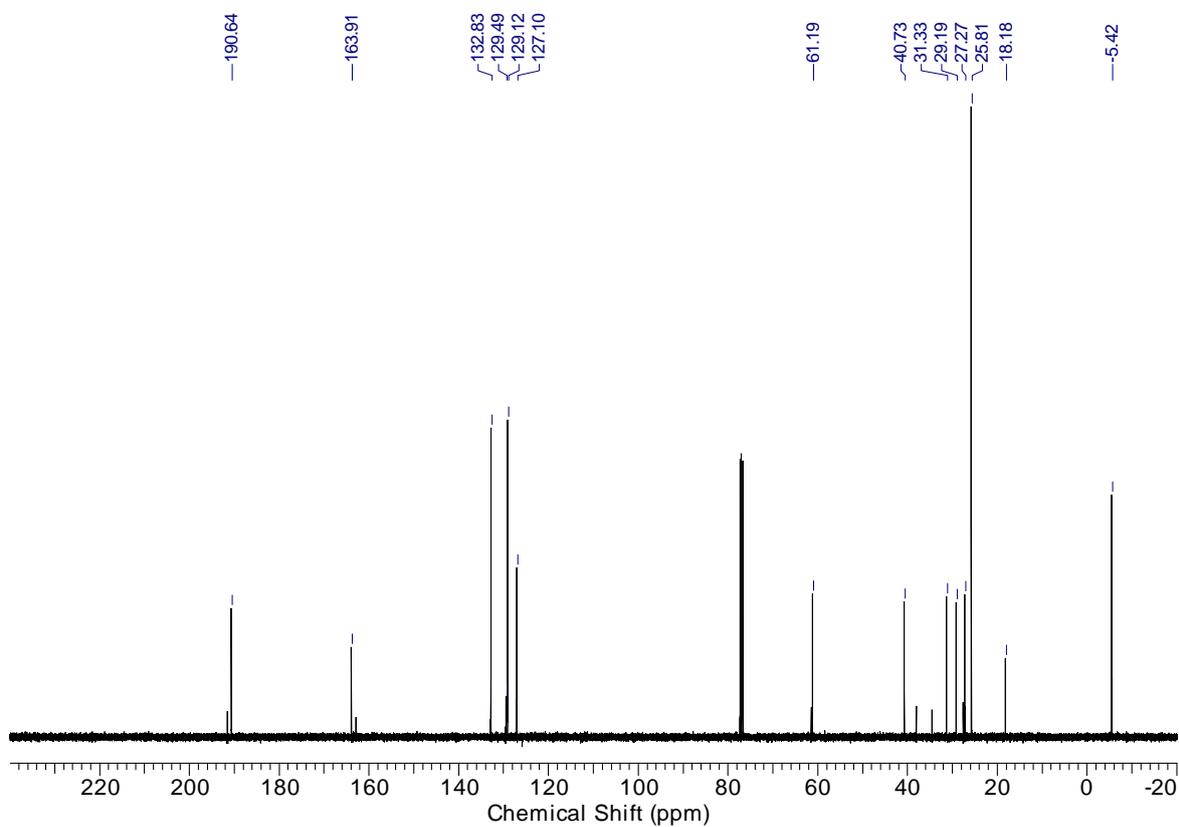
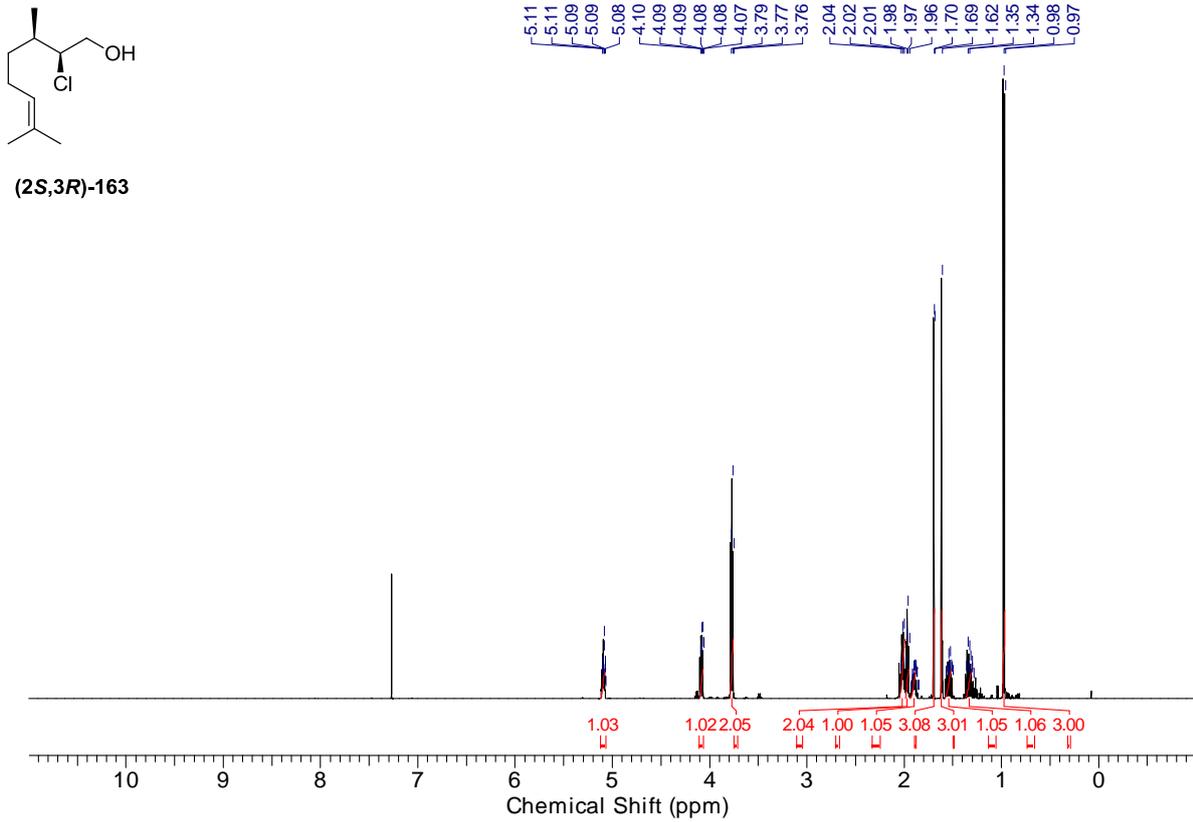
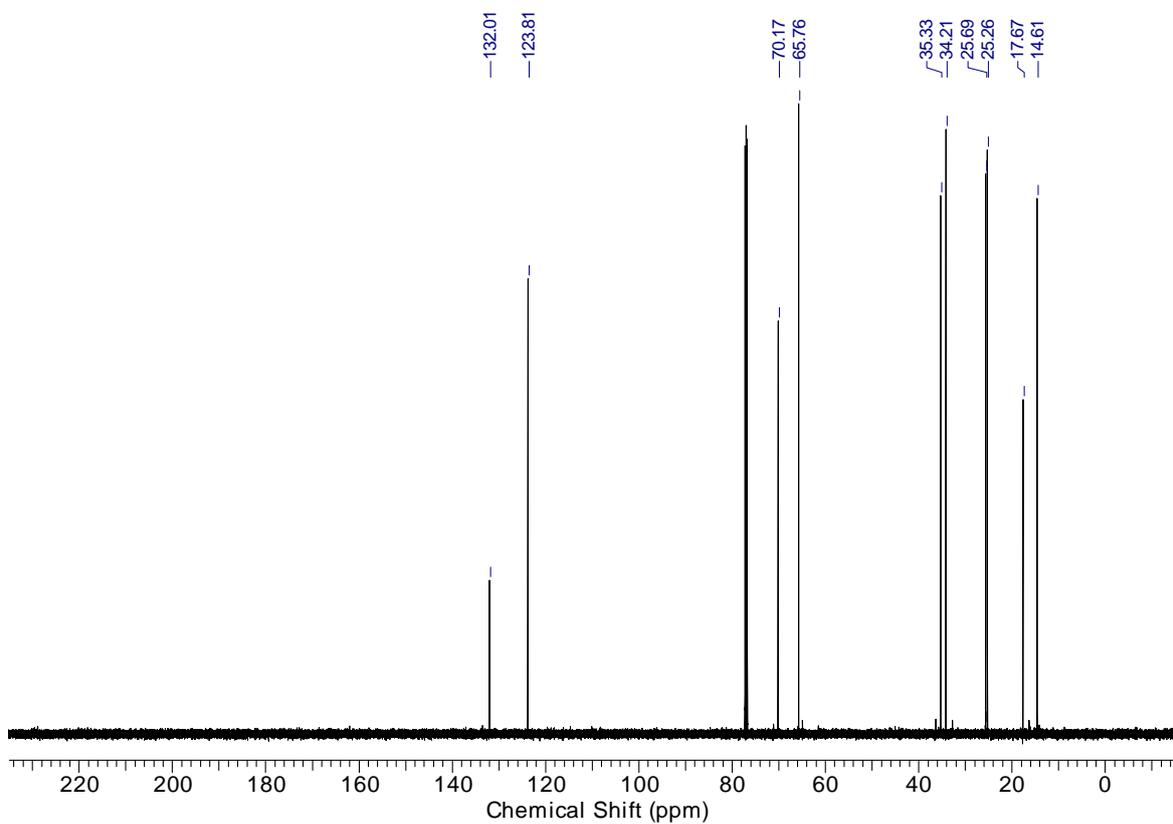


Abbildung 188:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-157.

Abbildung 189: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (2S,3R)-163.Abbildung 190: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (2S,3R)-163.

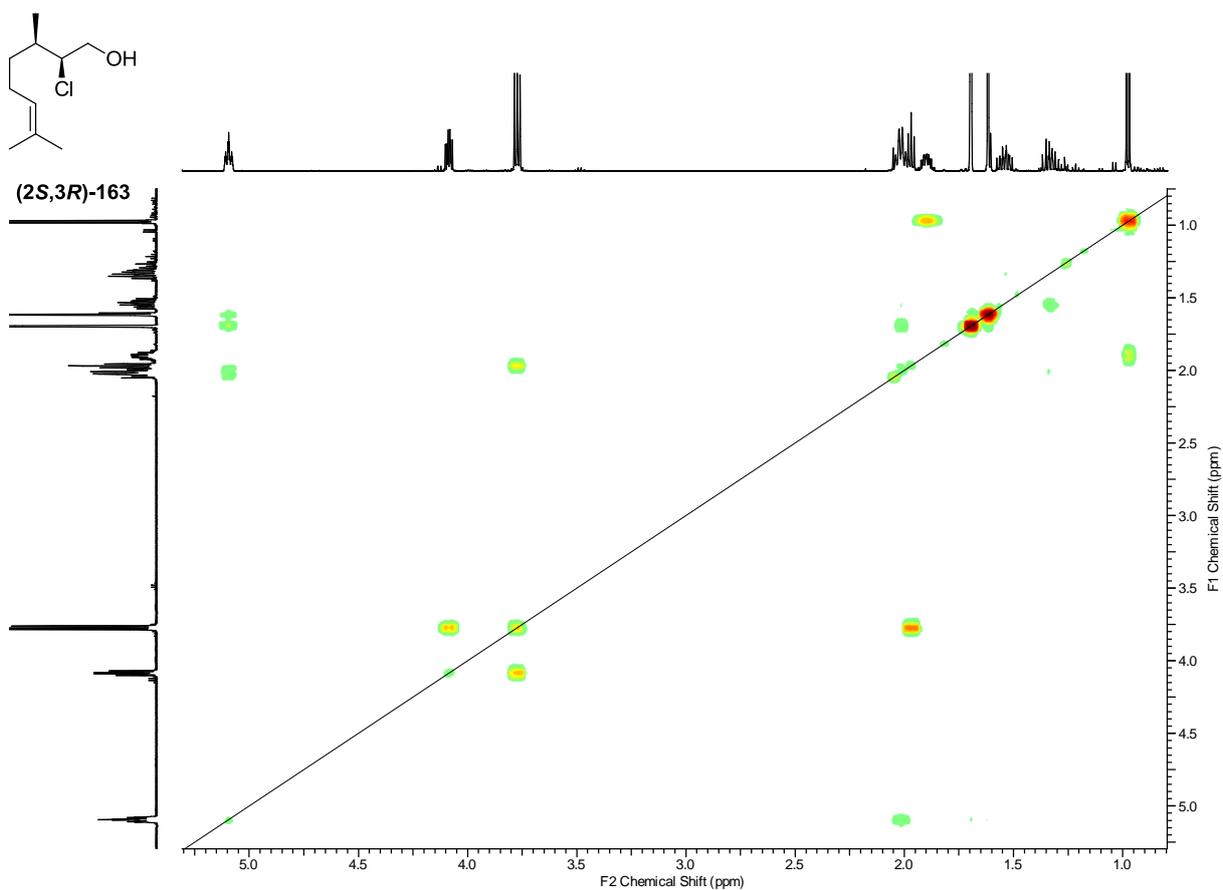


Abbildung 191:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (2*S*,3*R*)-163.

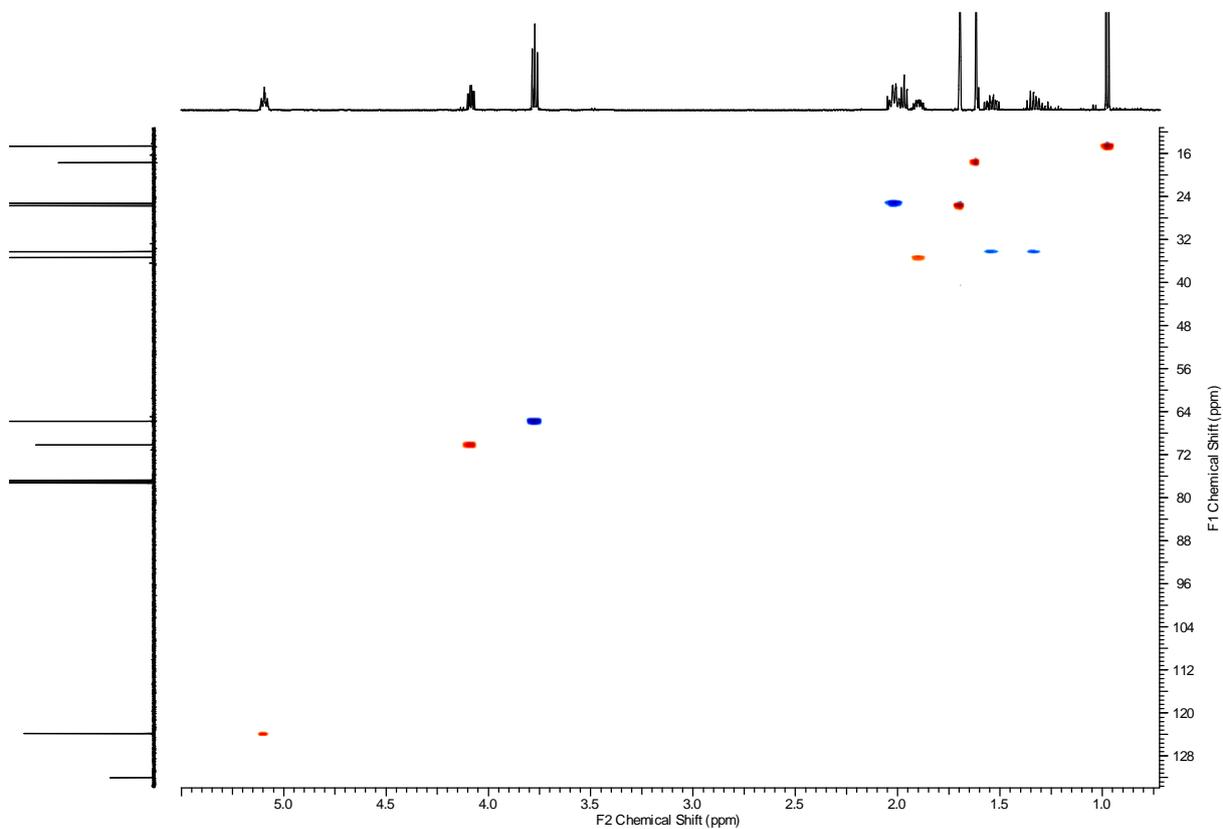
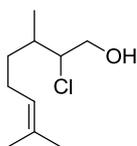
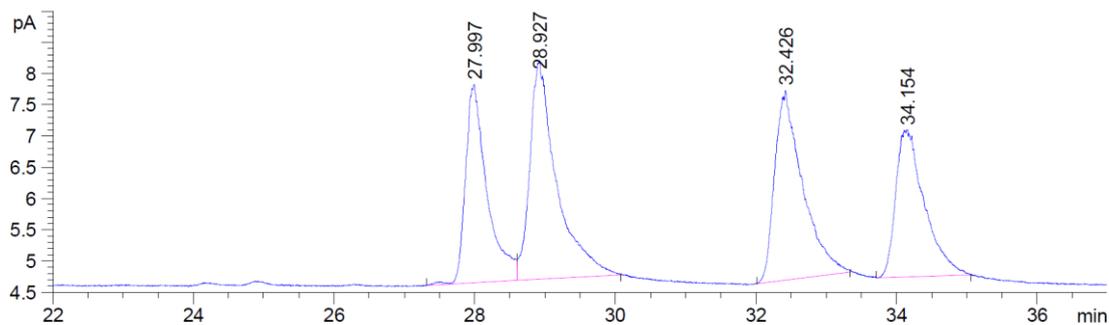
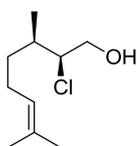
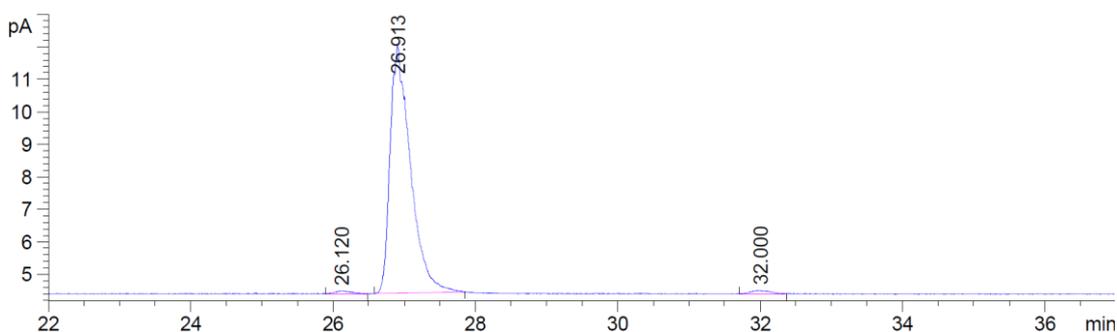


Abbildung 192: HSQC-NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (2*S*,3*R*)-163.

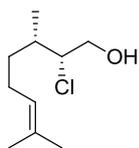
**rac-163****GC-Säule:** Macherey-Nagel-Hydrodex- $\beta$ -TBDM**Ofentemp.:** 130 °C isotherm**Flussrate:** 1.1 mL/min He**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split

Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
27.997	0.2568	67.40550	21.72695	<b>(2R,3R)-163</b>
28.927	0.3175	92.83103	29.92242	<b>(2S,3R)-163</b>
32.426	0.3294	83.44633	26.89743	<b>(2R,3S)-163</b>
34.154	0.3384	66.55622	21.45320	<b>(2S,3S)-163</b>

Das Racemat-Chromatogramm wurde entnommen aus M. Christmann *et al.*, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12200-12202.

**(2S,3R)-163****GC-Säule:** Hydrodex- $\beta$ -6TBDM**Ofentemp.:** 130 °C isotherm**Flussrate:** 1.1 mL/min He**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split

Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
26.120	0.2984	1.79365	1.13579	<b>(2R,3R)-163</b>
26.913	0.3347	153.87152	97.43614	<b>(2S,3R)-163</b>
32.000	0.3198	2.25521	1.42807	<b>(2S,3S)-163</b>



(2R,3S)-163

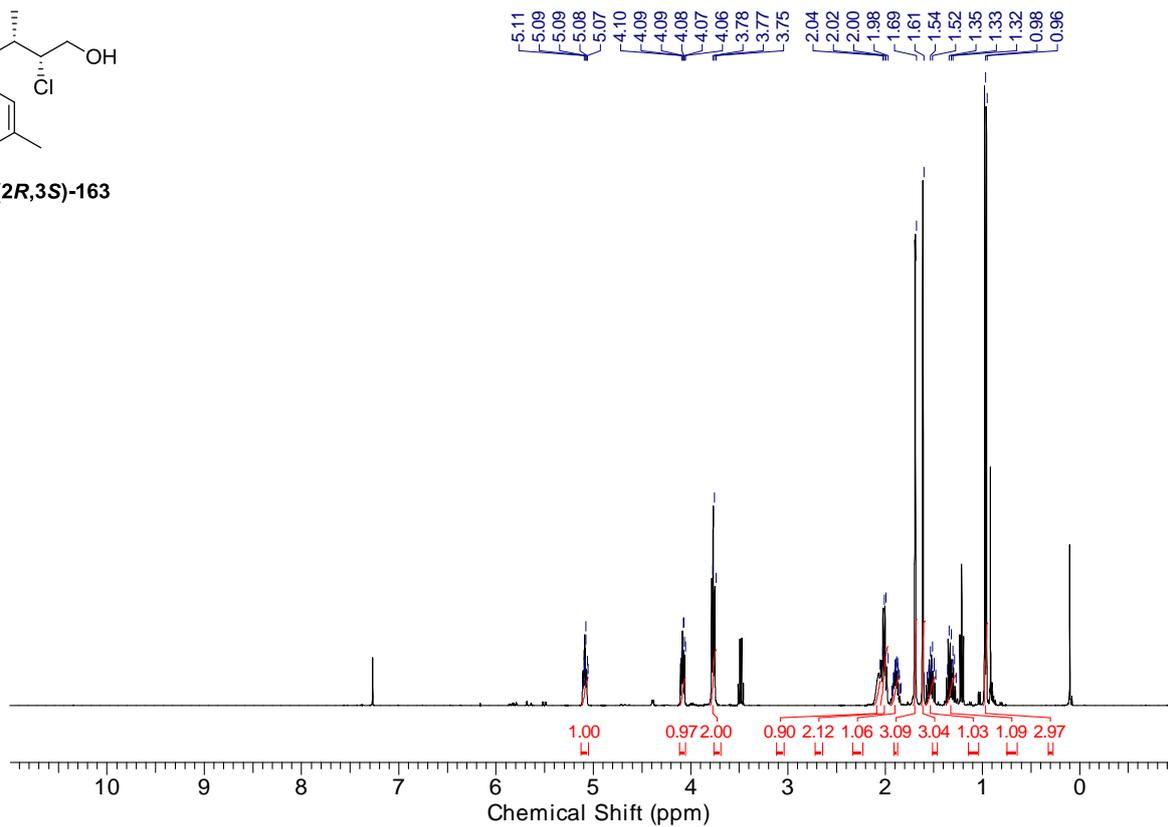


Abbildung 193:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (2R,3S)-163.

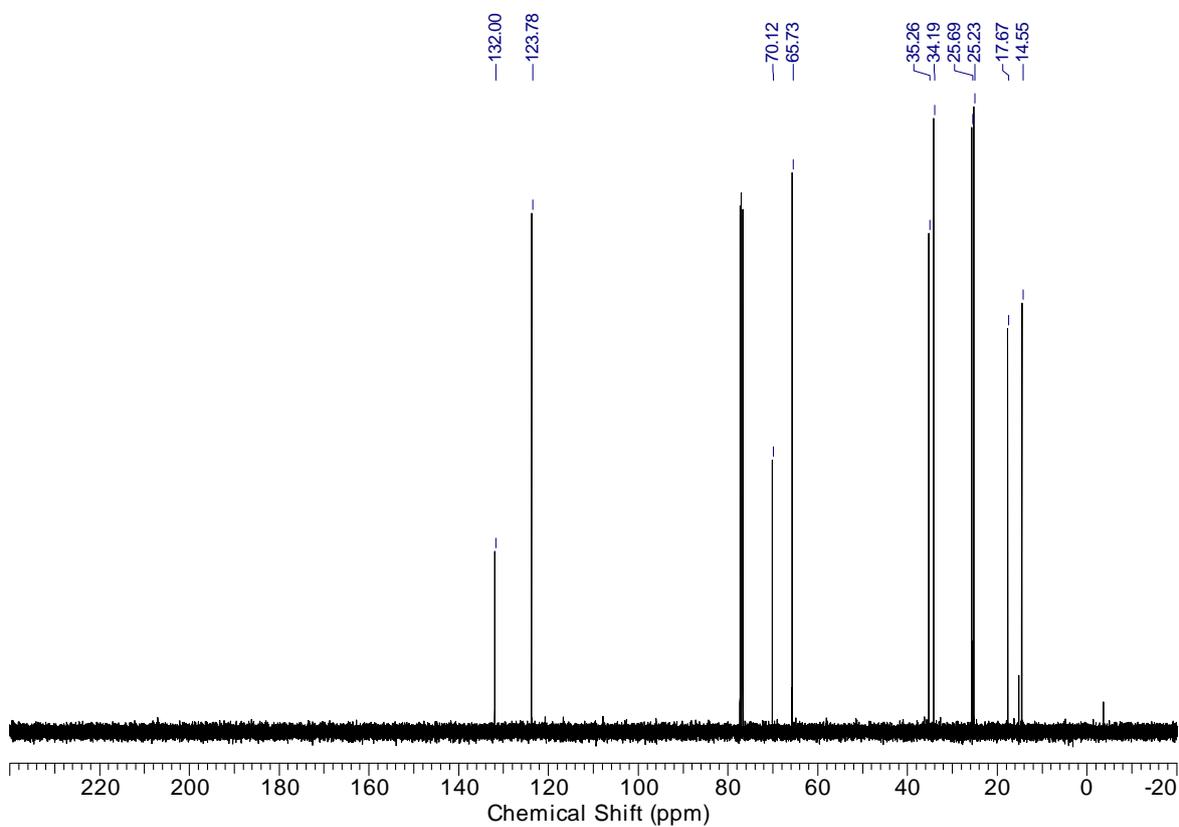
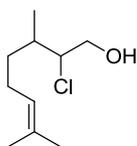
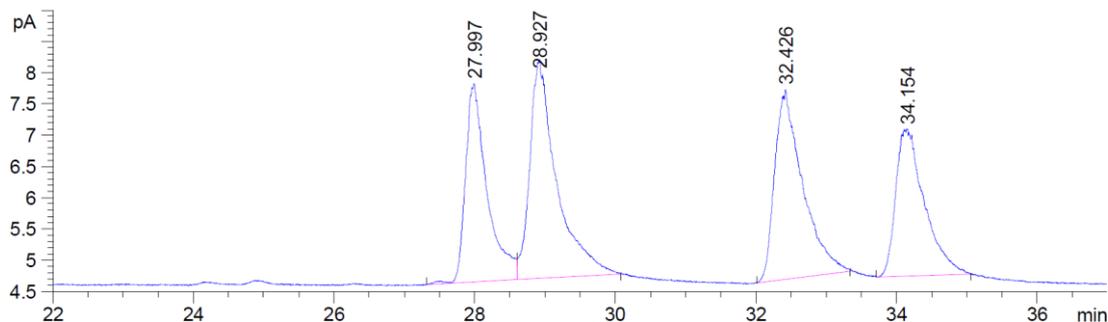
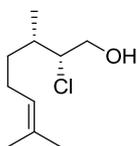
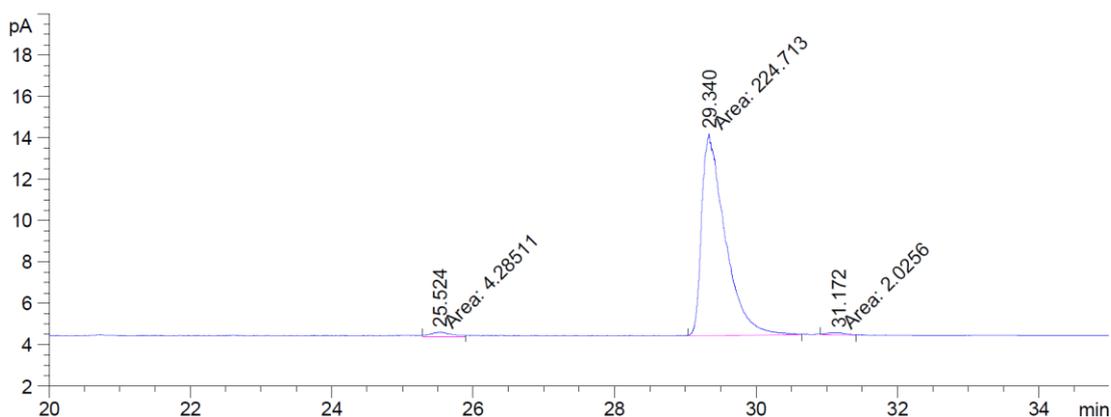


Abbildung 194:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (2R,3S)-163.

**rac-163****GC-Säule:** Macherey-Nagel-Hydrodex- $\beta$ -TBDM**Ofentemp.:** 130 °C isotherm**Flussrate:** 1.1 mL/min He**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split

Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
27.997	0.2568	67.40550	21.72695	<b>(2R,3R)-163</b>
28.927	0.3175	92.83103	29.92242	<b>(2S,3R)-163</b>
32.426	0.3294	83.44633	26.89743	<b>(2R,3S)-163</b>
34.154	0.3384	66.55622	21.45320	<b>(2S,3S)-163</b>

Das Racemat-Chromatogramm wurde entnommen aus M. Christmann *et al.*, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12200-12202.

**(2R,3S)-163****GC-Säule:** Hydrodex- $\beta$ -6TBDM**Ofentemp.:** 130 °C isotherm**Flussrate:** 1.1 mL/min He**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split

Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
25.524	0.3455	4.28511	1.85483	<b>(2R,3R)-163</b>
29.340	0.3832	224.71323	97.26837	<b>(2R,3S)-163</b>
31.172	0.3189	2.02560	0.87679	<b>(2S,3S)-163</b>

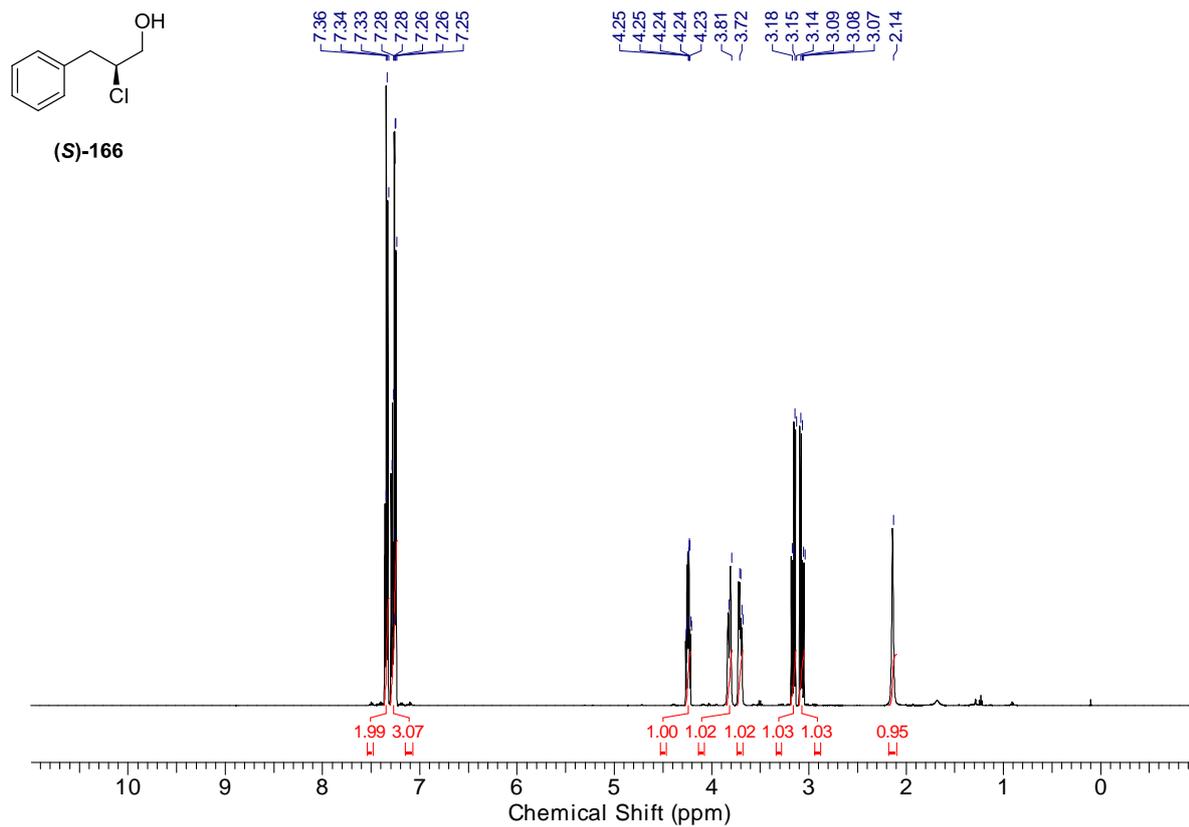


Abbildung 195:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (S)-166.

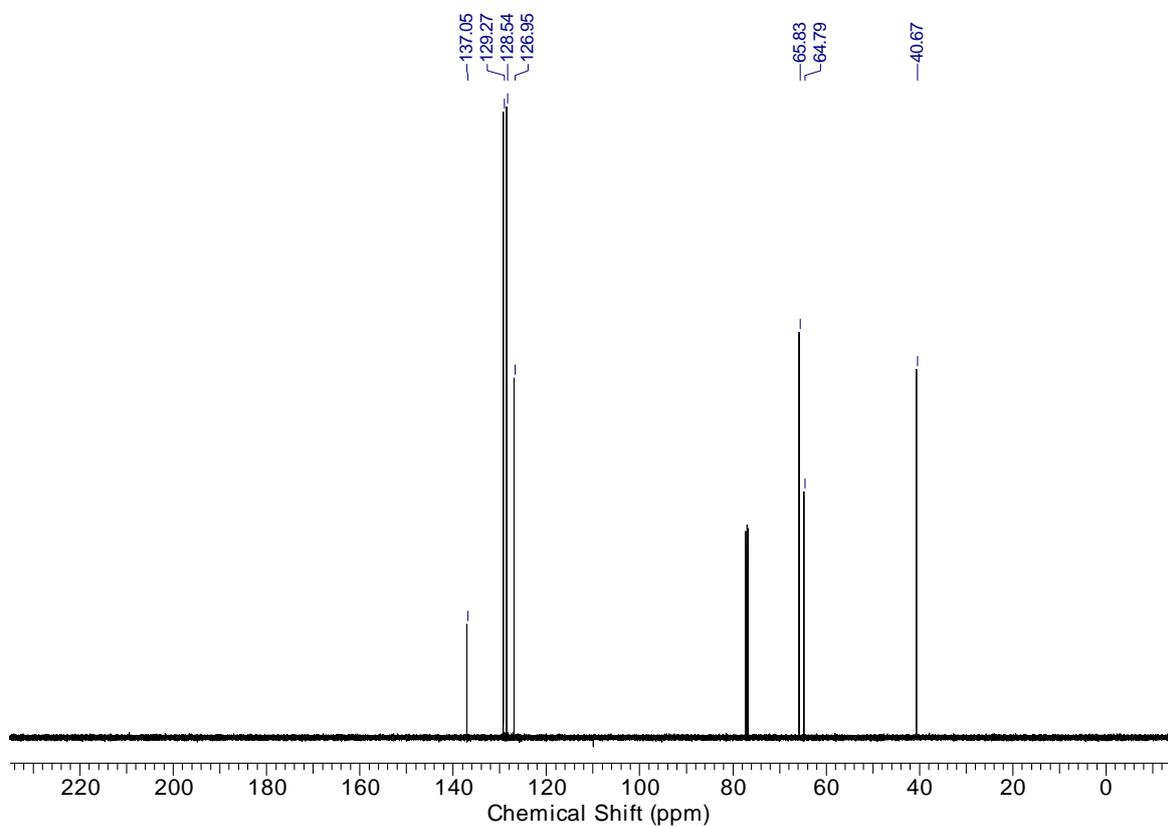


Abbildung 196:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (S)-166.

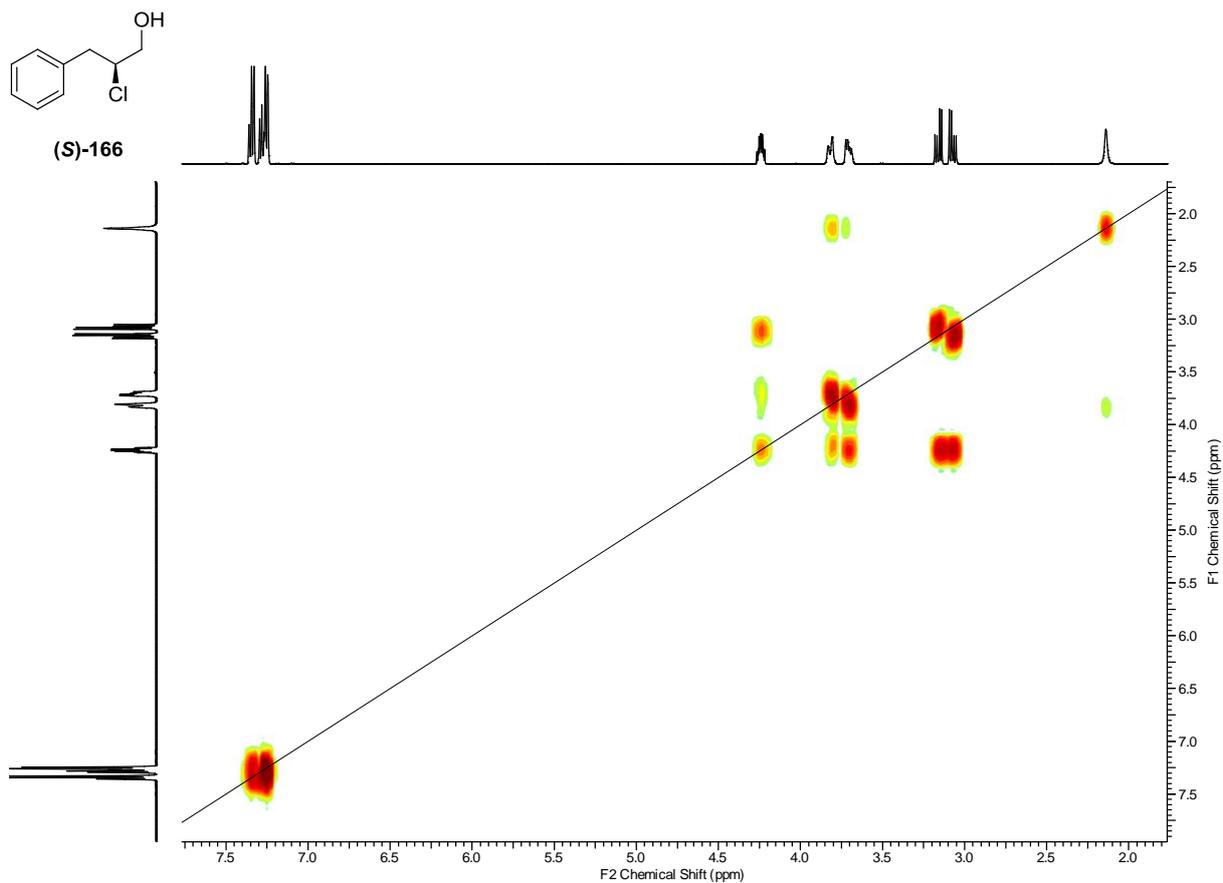


Abbildung 197:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (S)-166.

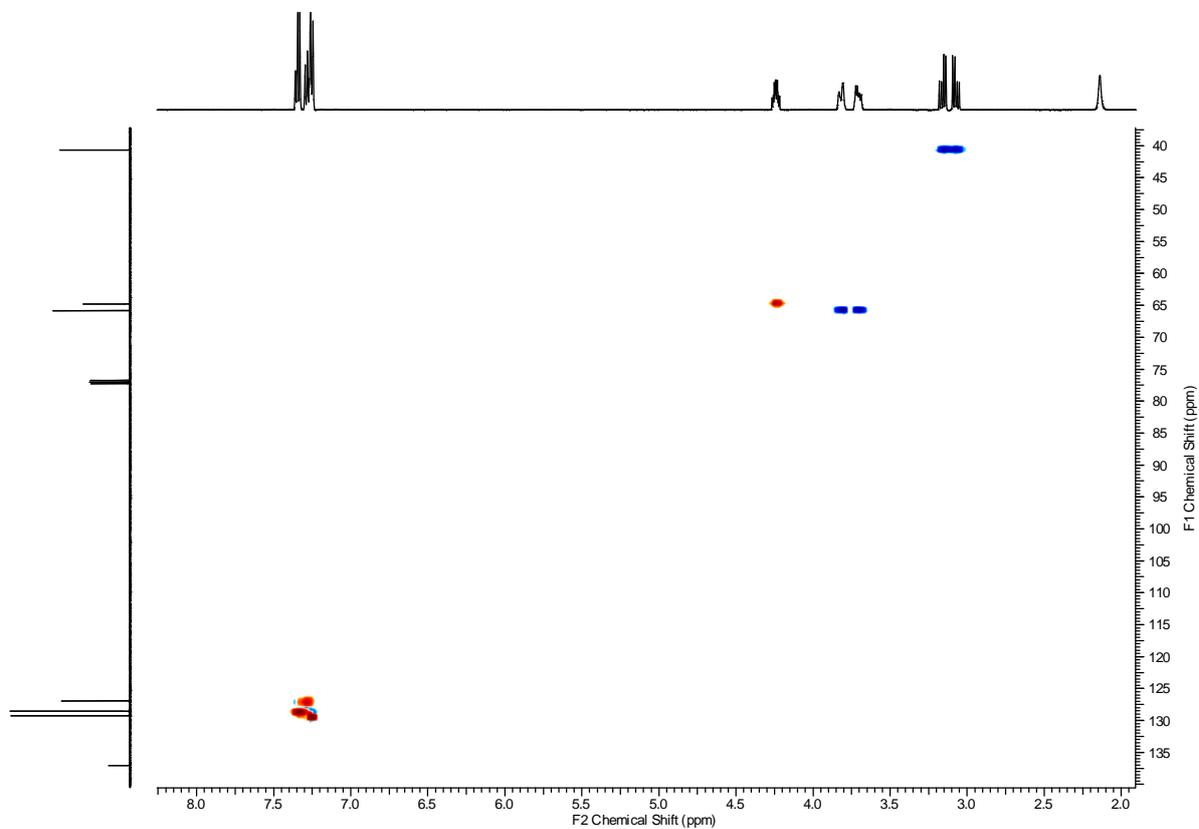
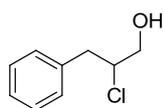


Abbildung 198: HSQC-NMR-Spektrum des  $\beta$ -Chlorhydrins (S)-166.



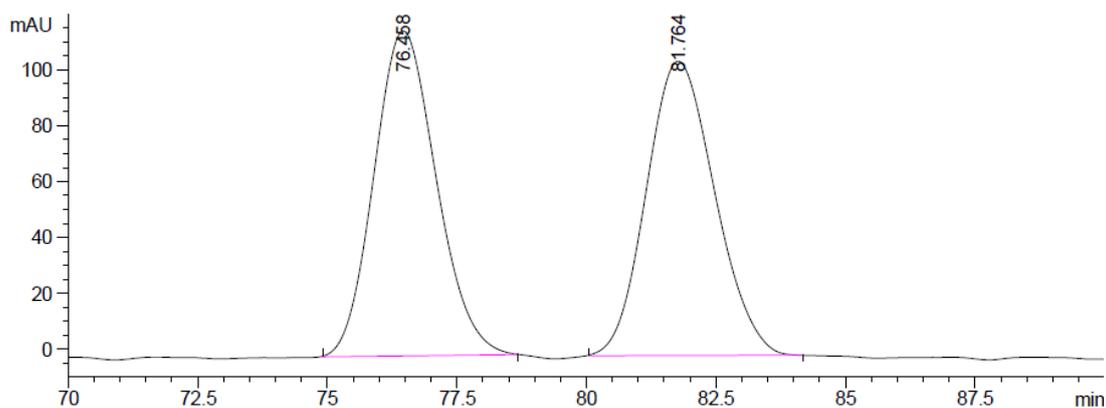
rac-166

**HPLC-Säule:** Daicel OD-H

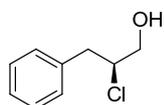
**Temperatur:** 20 °C

**Flussrate:** 0.5 mL/min *n*-Heptan:2-Propanol = 99:1

**Probeninjekt.:** Autoinjektor



Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
76.458	1.2666	9747.27051	50.1440	<b>(S)-166</b>
81.764	1.3962	9691.30469	49.8560	<b>(R)-166</b>



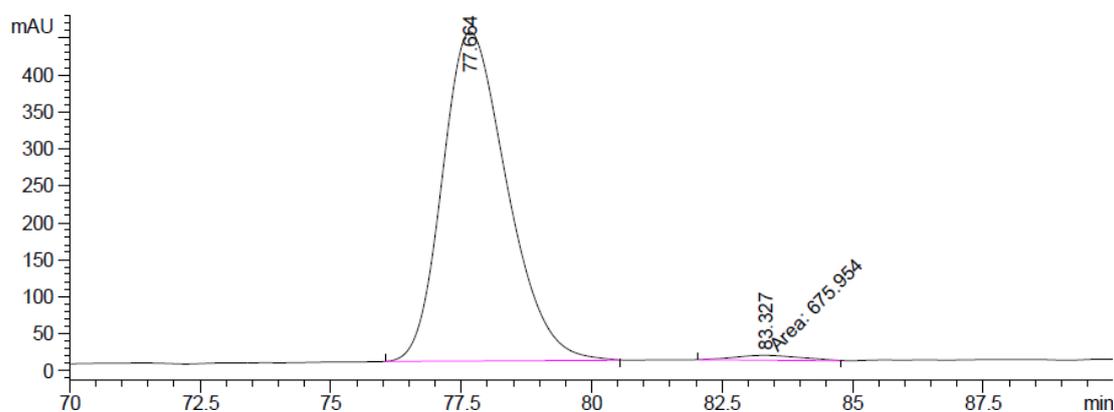
(S)-166

**HPLC-Säule:** Daicel OD-H

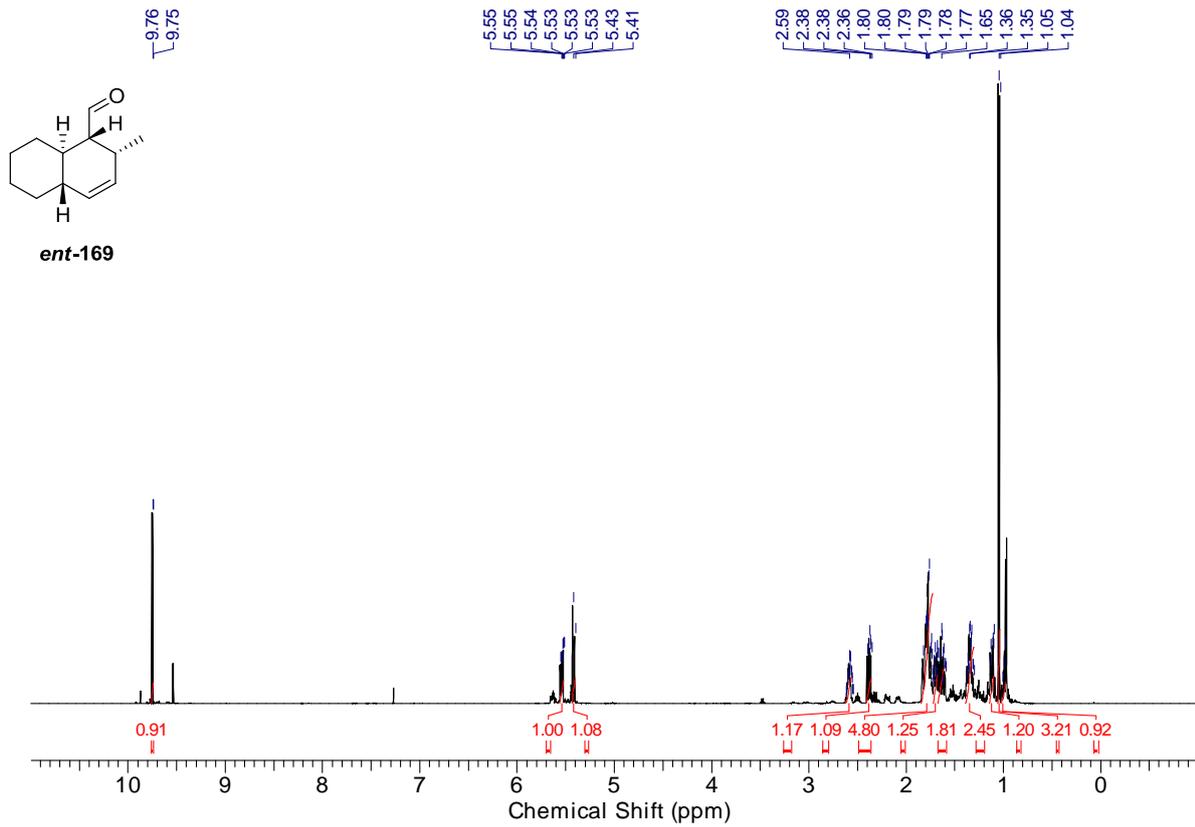
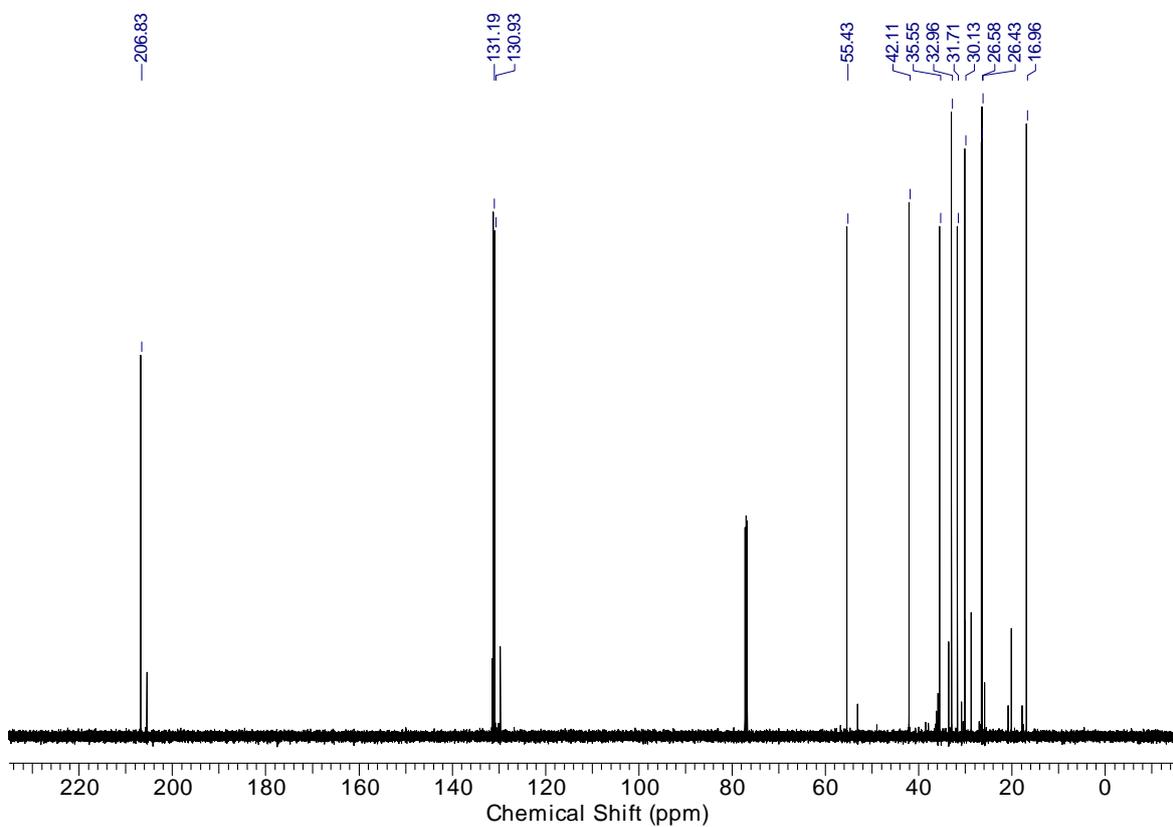
**Temperatur:** 20 °C

**Flussrate:** 0.5 mL/min *n*-Heptan:2-Propanol = 99:1

**Probeninjekt.:** Autoinjektor



Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
77.664	1.3210	38392.9	98.2698	<b>(S)-166</b>
83.327	1.5838	675.95441	1.7302	<b>(R)-166</b>

Abbildung 199:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *ent-169* (dr 79:16:5).Abbildung 200:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *ent-169* (dr 79:16:5).

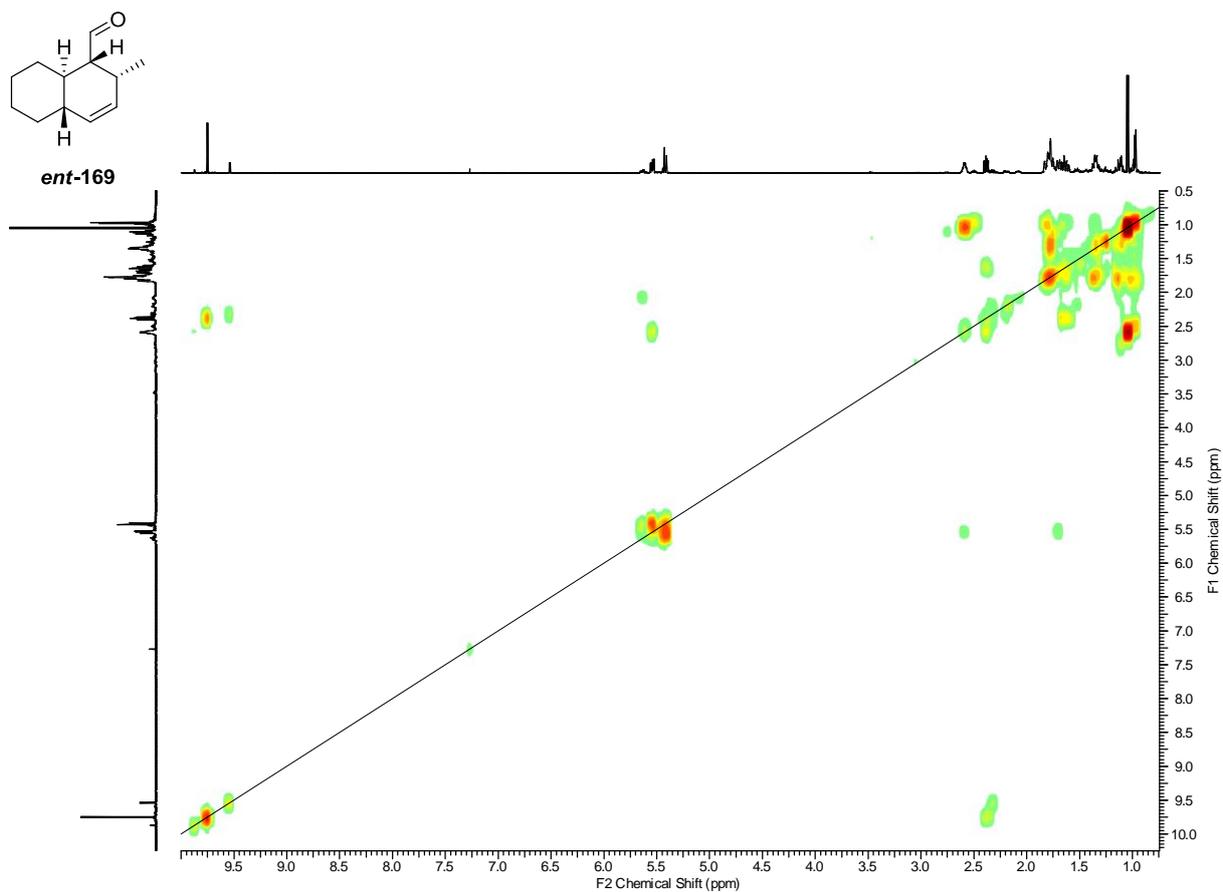


Abbildung 201:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Aldehyds *ent*-169 (*dr* 79:16:5).

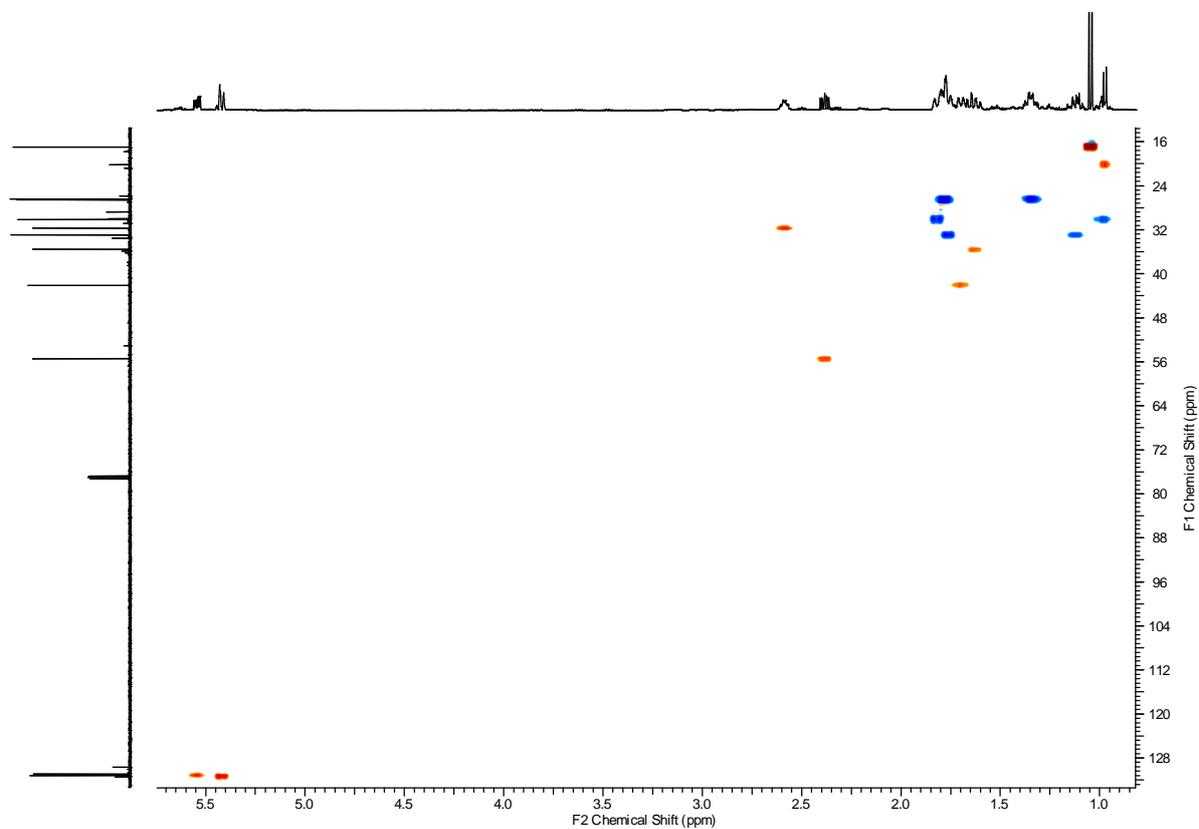
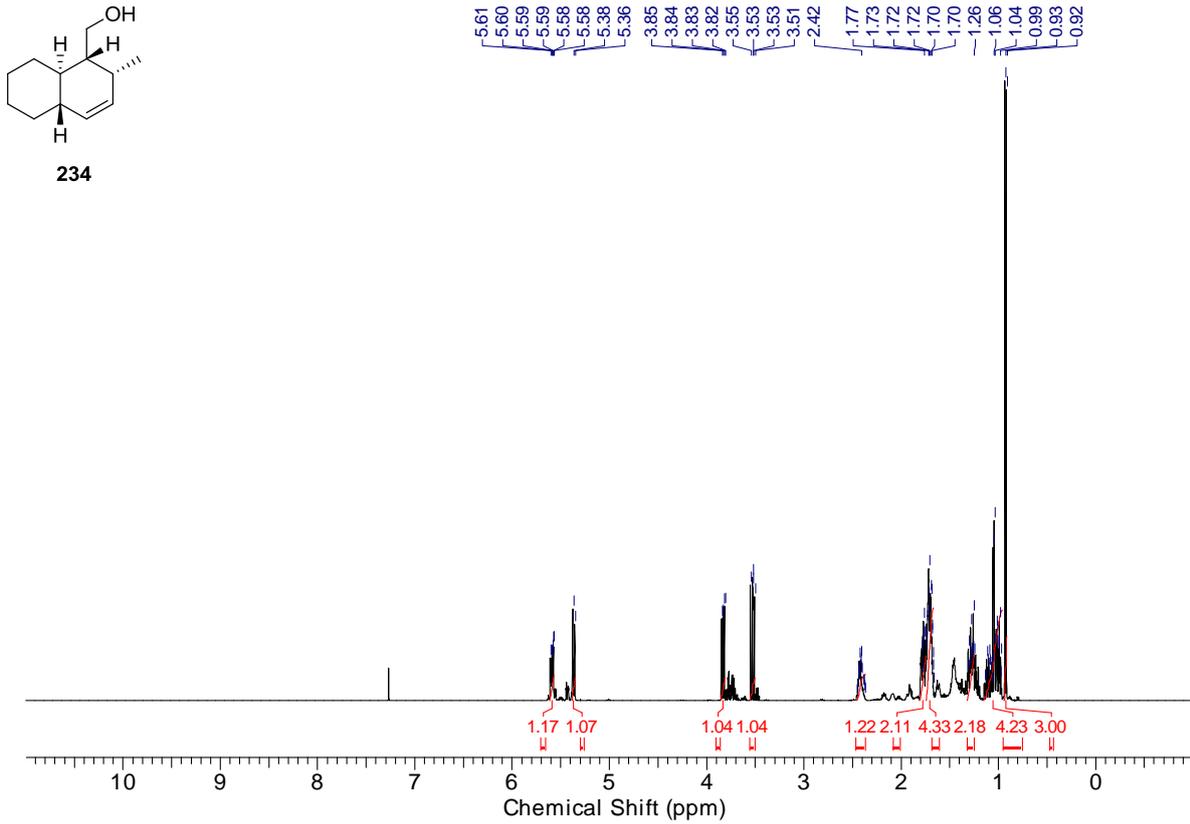
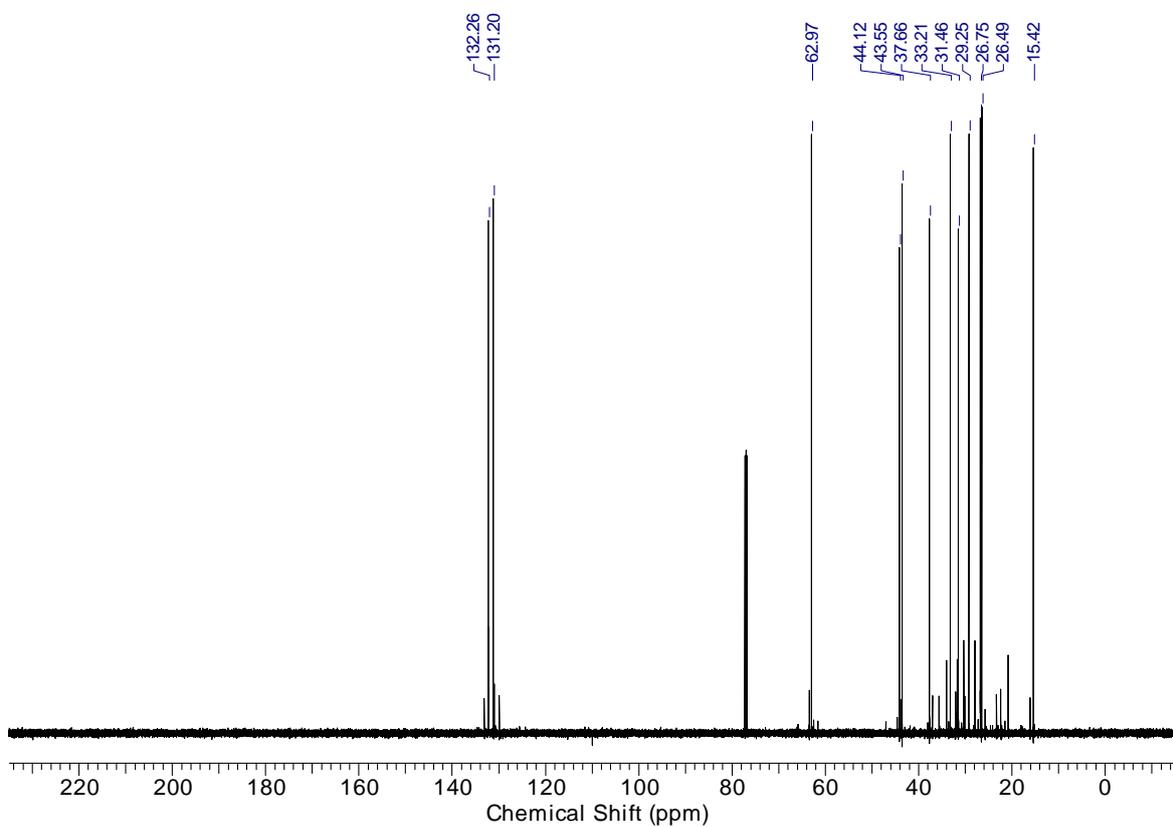


Abbildung 202: HSQC-NMR-Spektrum des Aldehyds *ent*-169 (*dr* 79:16:5).

Abbildung 203:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkohols 234 (*dr* 79:16:5).Abbildung 204:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Alkohols 234 (*dr* 79:16:5).

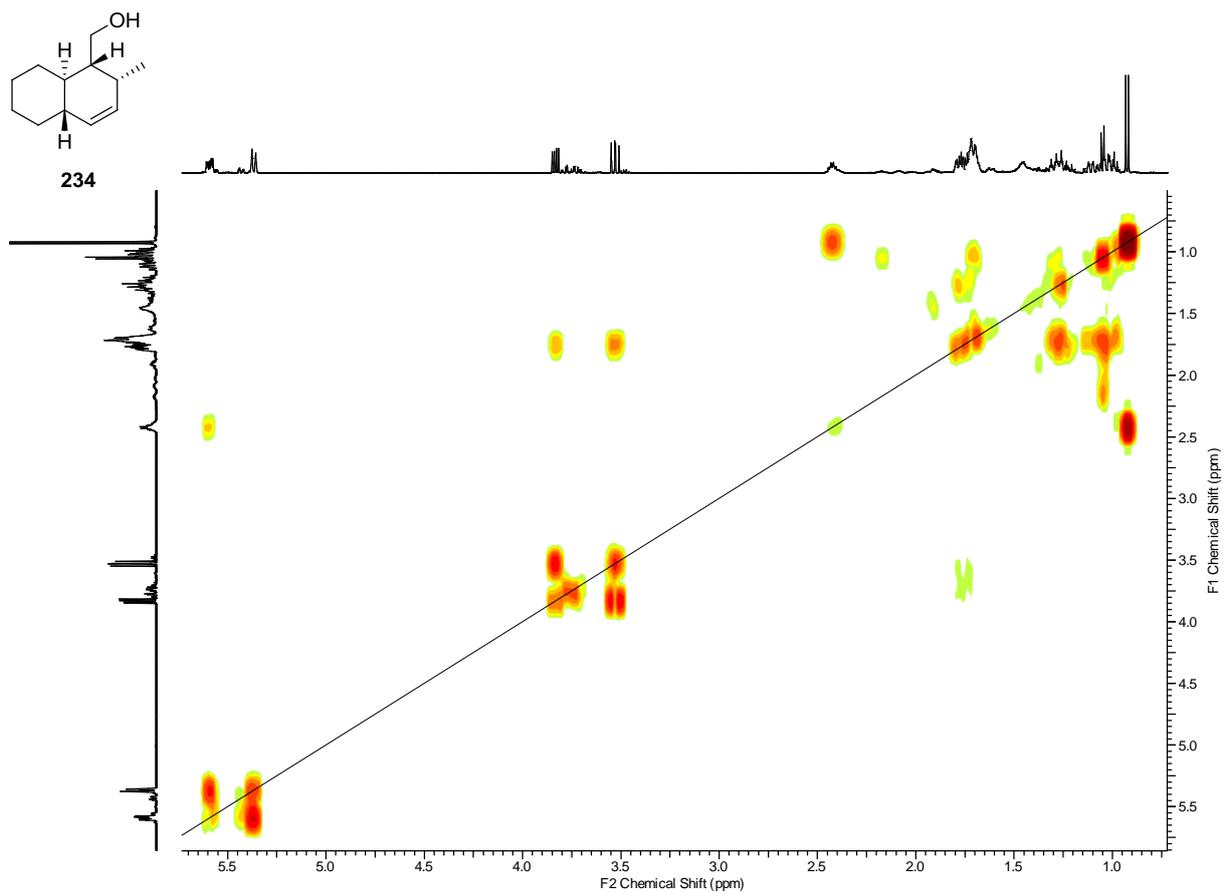


Abbildung 205:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Alkohols 234 (*dr* 79:16:5).

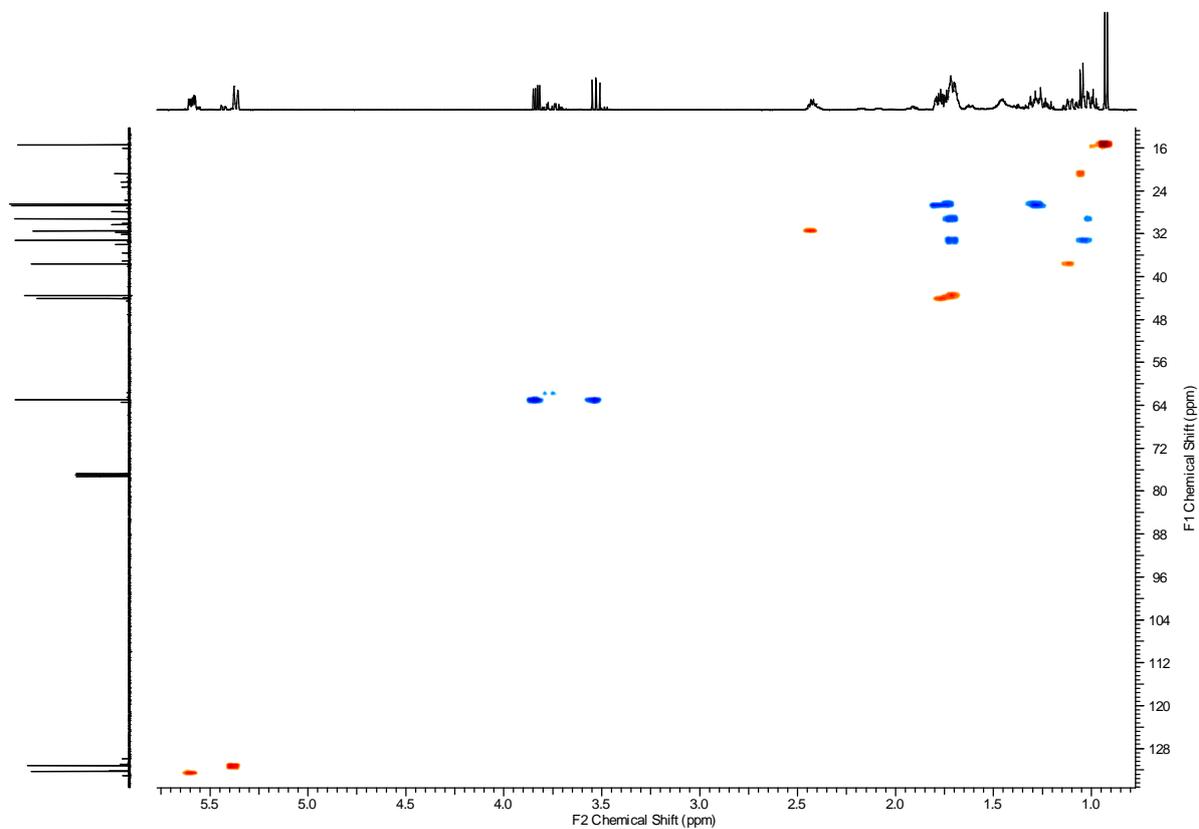
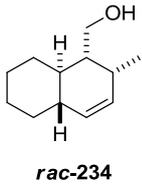
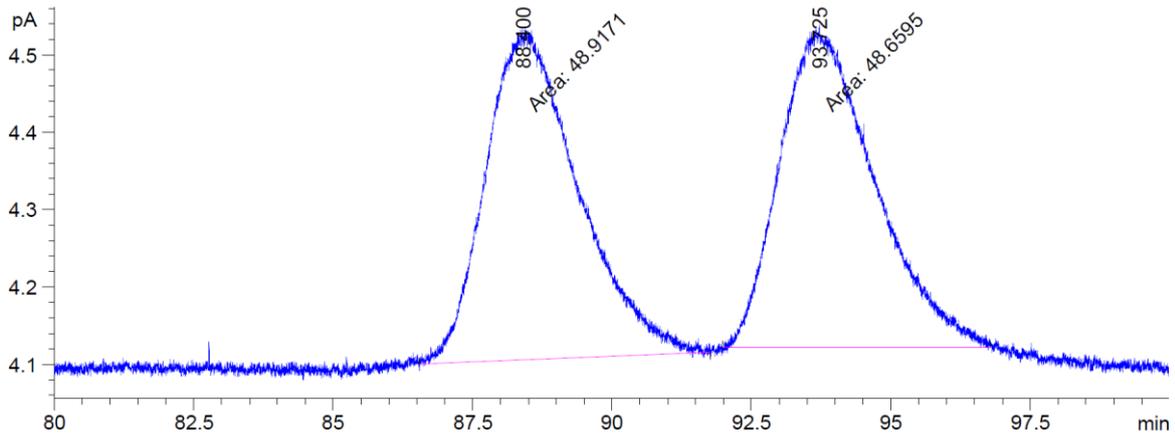


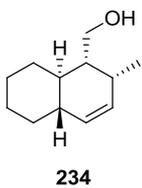
Abbildung 206: HSQC-NMR-Spektrum des Alkohols 234 (*dr* 79:16:5).



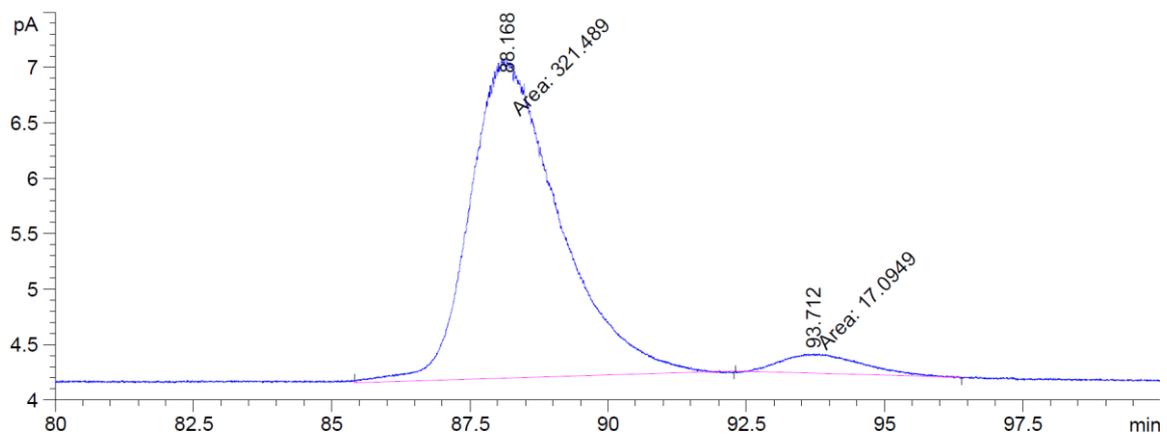
**GC-Säule:** LIPODEX E  
**Ofentemp.:** 100 °C isotherm  
**Flussrate:** 0.9 mL/min He  
**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split



Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
88.400	1.9044	48.91710	50.13200	<b>ŠC243</b>
93.725	1.9424	48.65950	49.86800	<b>ent-ŠC243</b>



**GC-Säule:** LIPODEX E  
**Ofentemp.:** 100 °C isotherm  
**Flussrate:** 0.9 mL/min He  
**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split



Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
88.168	1.8515	321.48895	94.95106	<b>ŠC243</b>
93.712	1.6141	17.09489	5.04894	<b>ent-ŠC243</b>

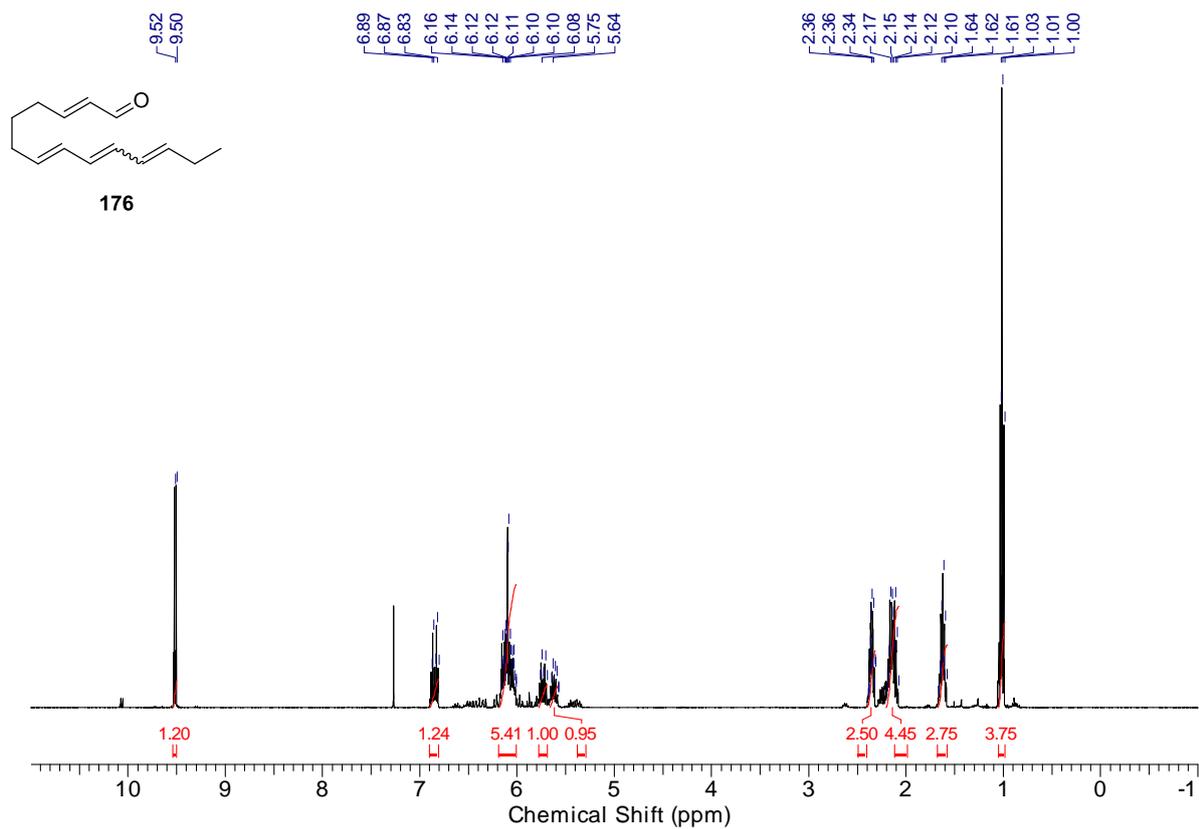


Abbildung 207: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds 176 (*dr* 97:3).

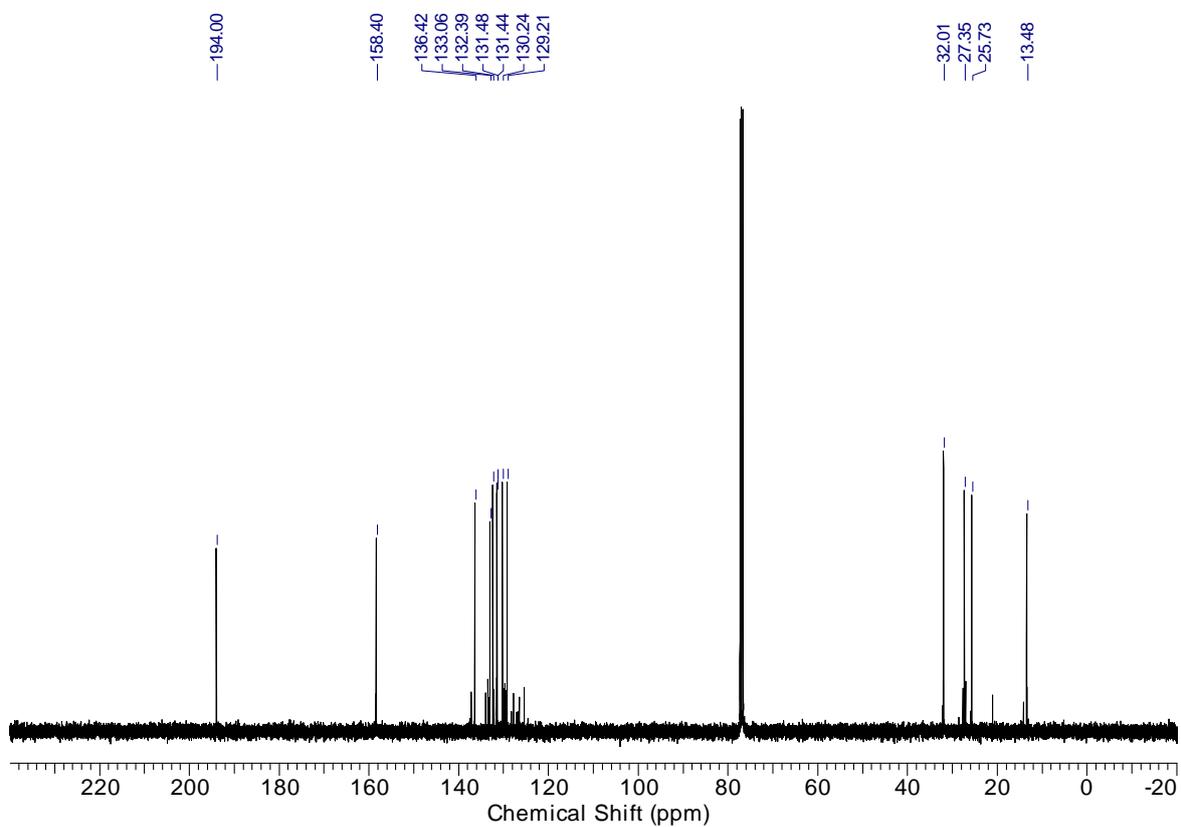
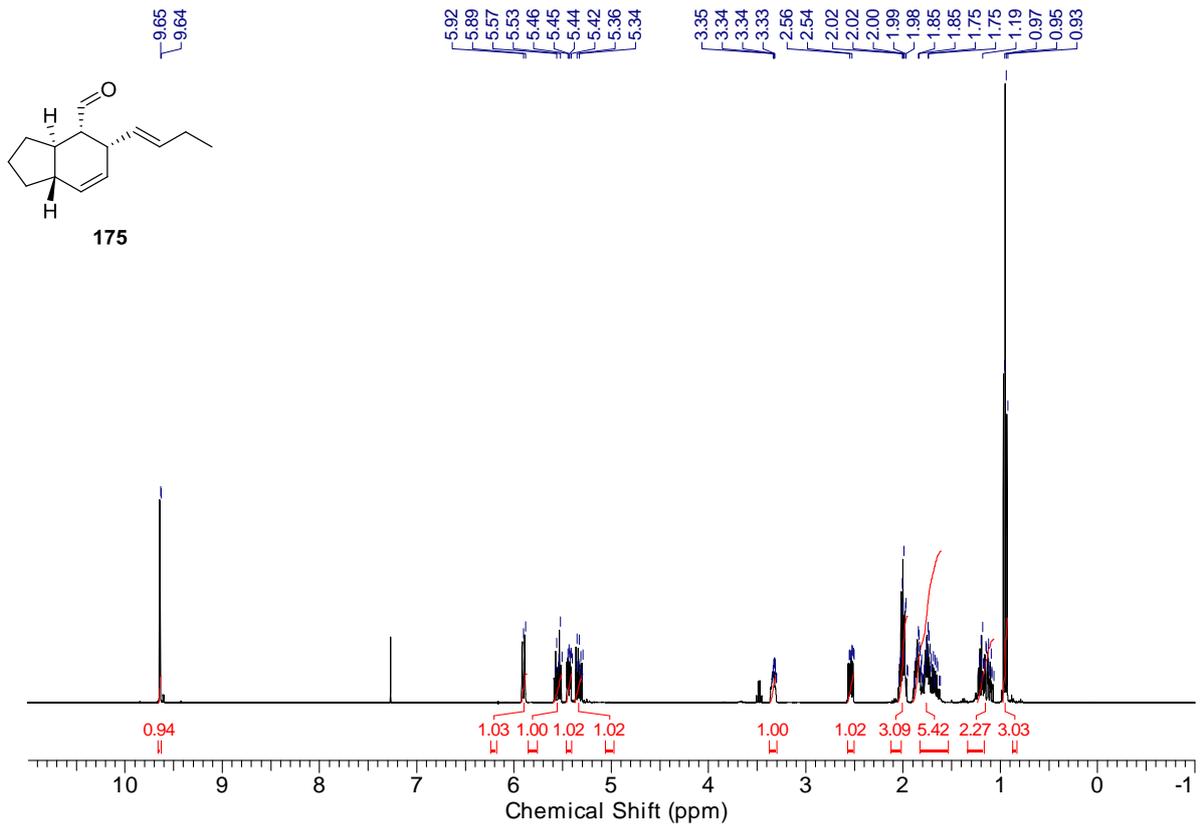
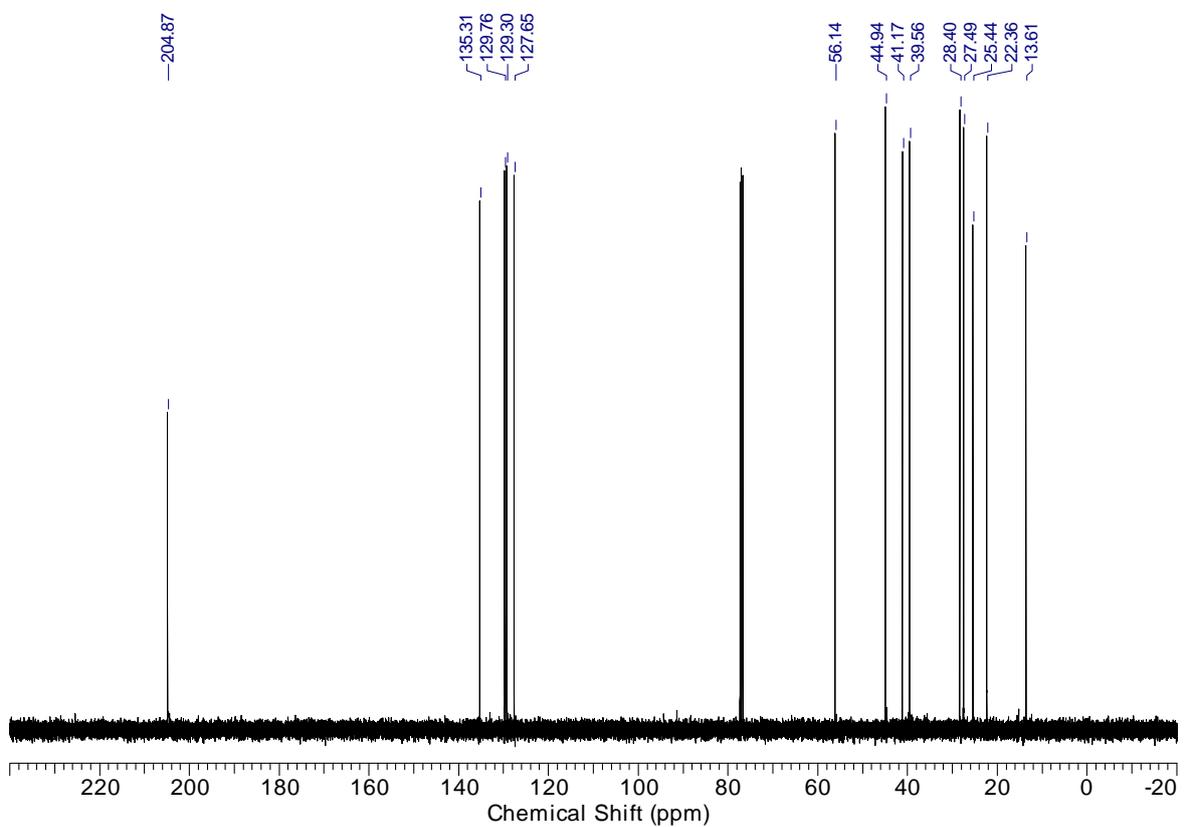
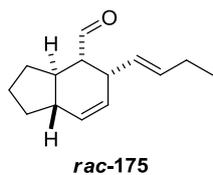
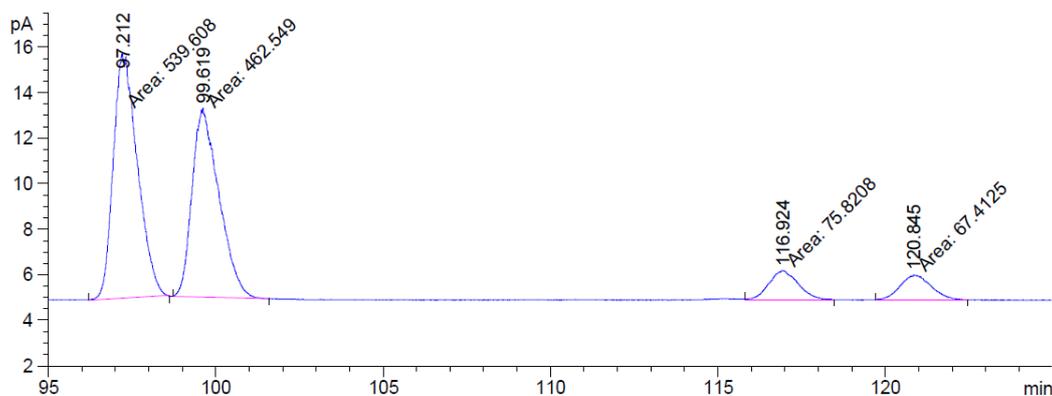


Abbildung 208: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds 176 (*dr* 97:3).

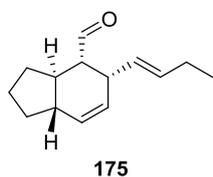
Abbildung 209: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds 175 (*dr* 97:3).Abbildung 210: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds 175 (*dr* 97:3).



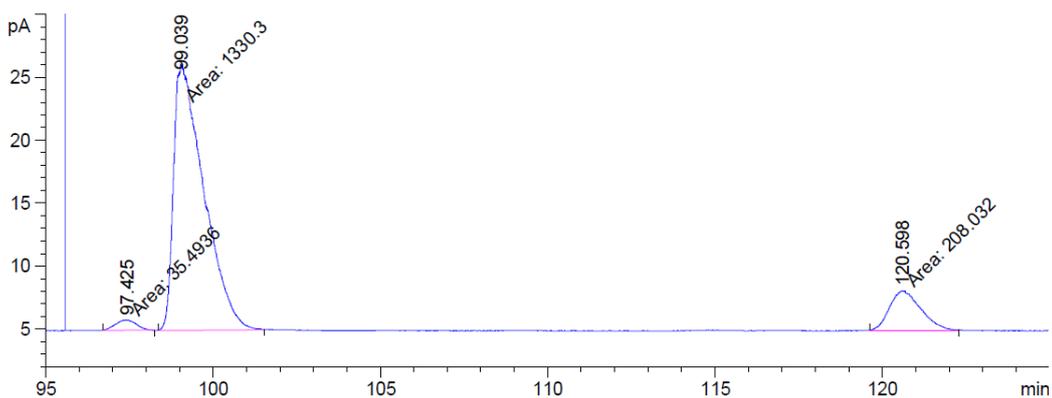
**GC-Säule:** Hydrodex-β-PM  
**Ofentemp.:** 110 °C isotherm  
**Flussrate:** 1.0 mL/min He  
**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split



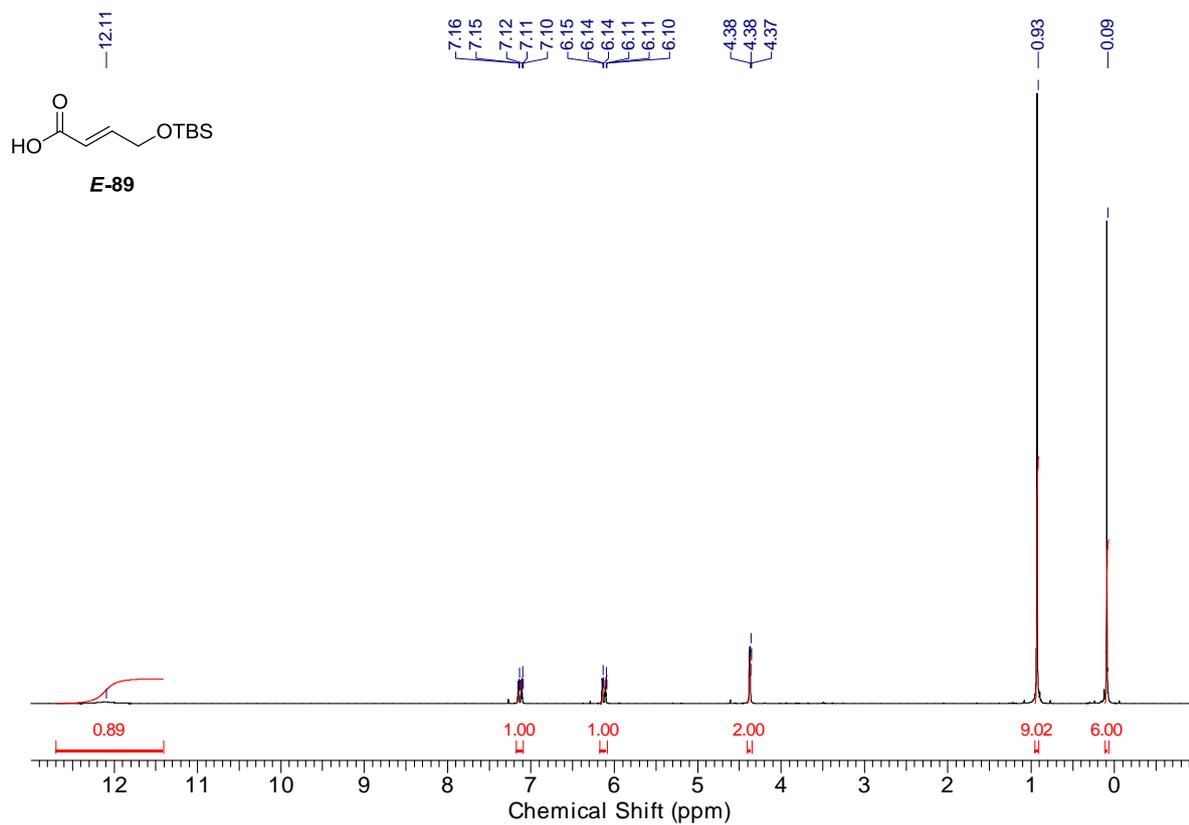
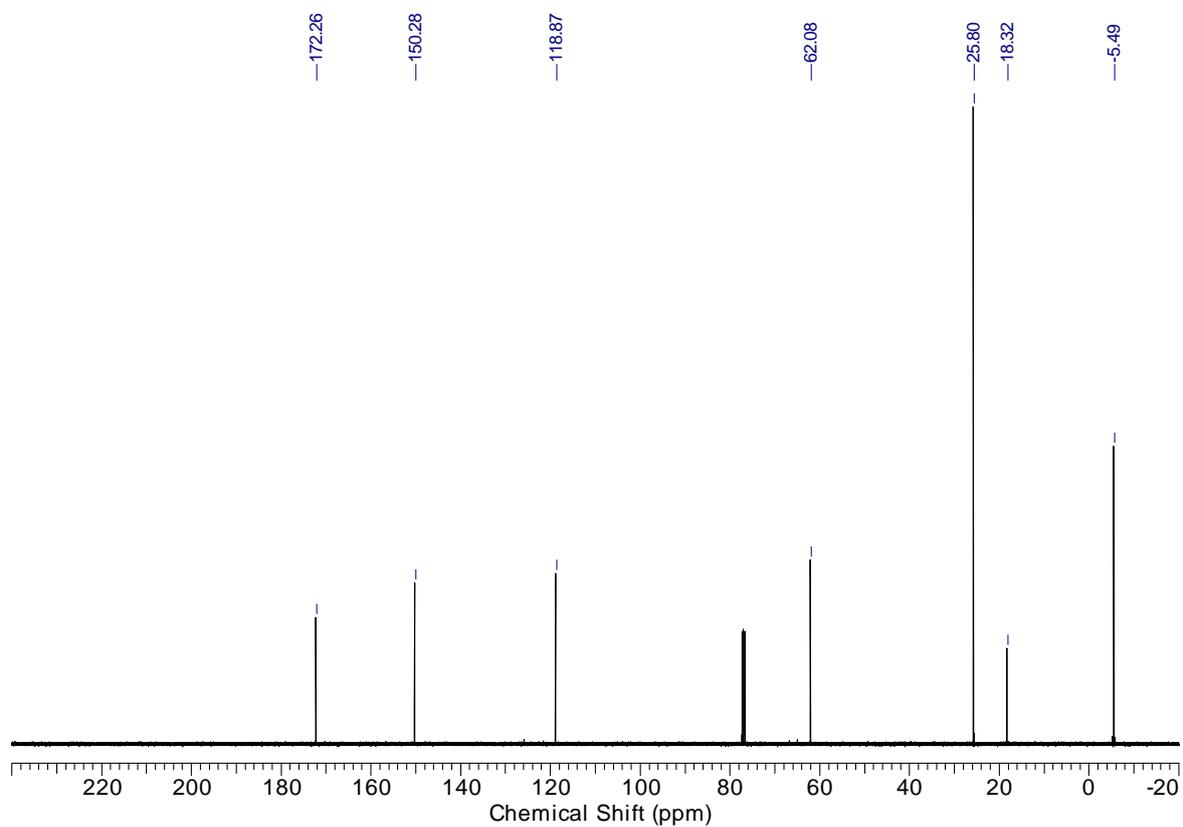
Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
97.212	0.8357	539.60754	47.11128	<b>ent-175</b>
99.619	0.9276	462.54852	40.38352	<b>175</b>
116.924	0.9845	75.82077	6.61965	<b>dia-ent-175</b>
120.845	1.0335	67.41249	5.88555	<b>dia-175</b>



**GC-Säule:** Hydrodex-β-PM  
**Ofentemp.:** 110 °C isotherm  
**Flussrate:** 1.0 mL/min He  
**Probeninjekt.:** Autoinjektor, 50:1 split



Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
97.425	0.7169	35.49360	2.25524	<b>ent-175</b>
99.039	1.0465	1330.30420	84.52657	<b>175</b>
120.845	1.0840	208.03191	13.21820	<b>dia-175</b>

Abbildung 211:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-89.Abbildung 212:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-89.

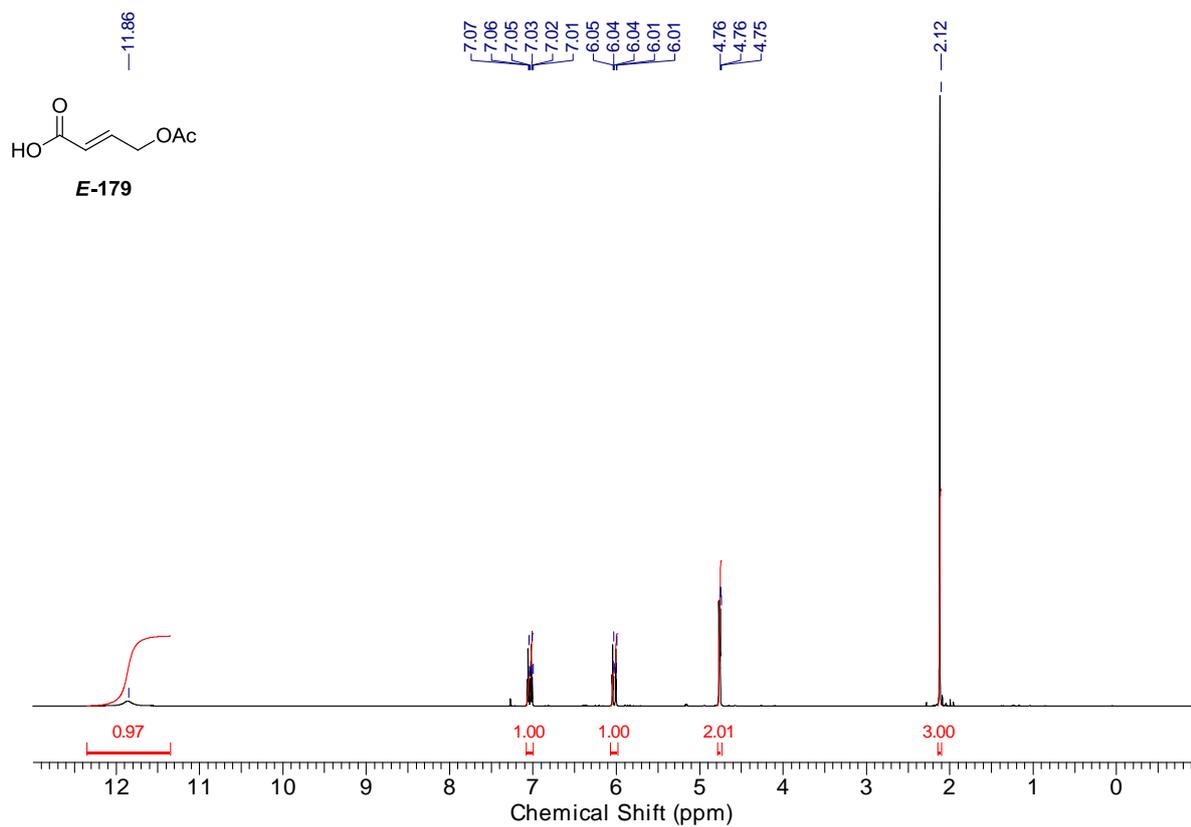


Abbildung 213: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-179.

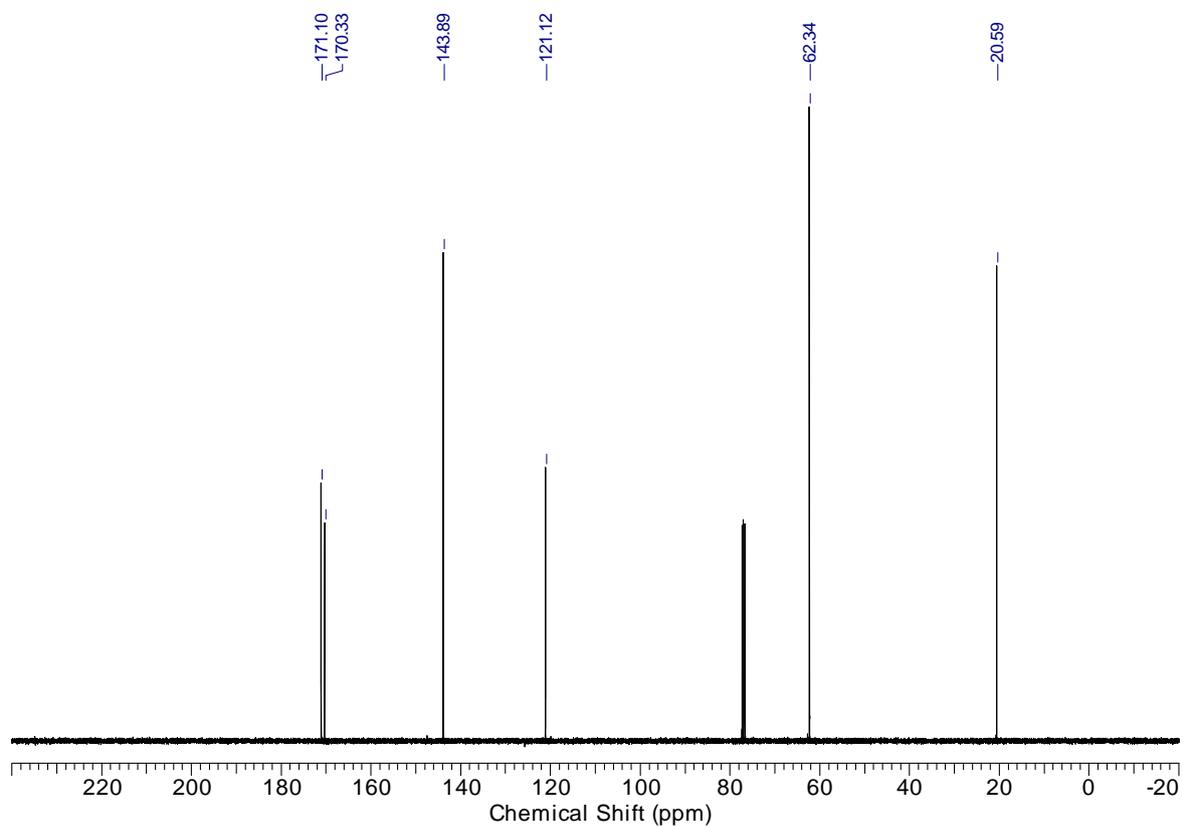
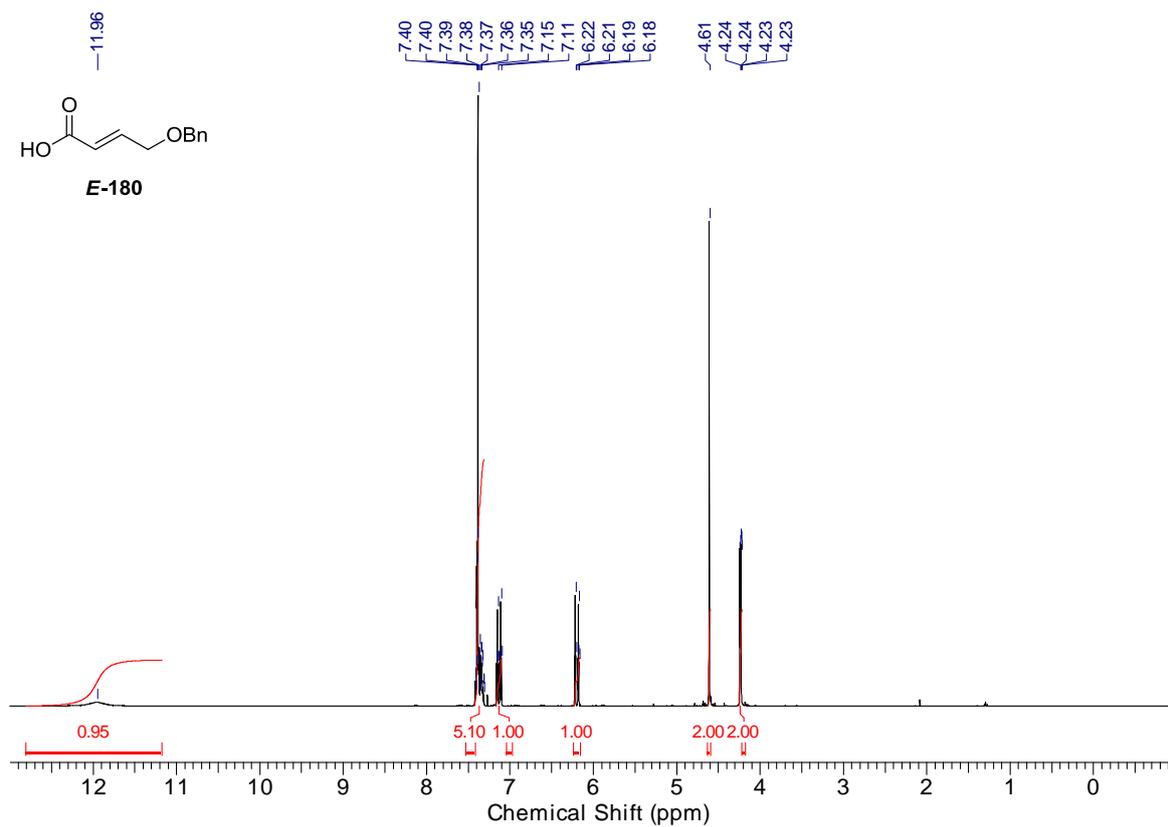
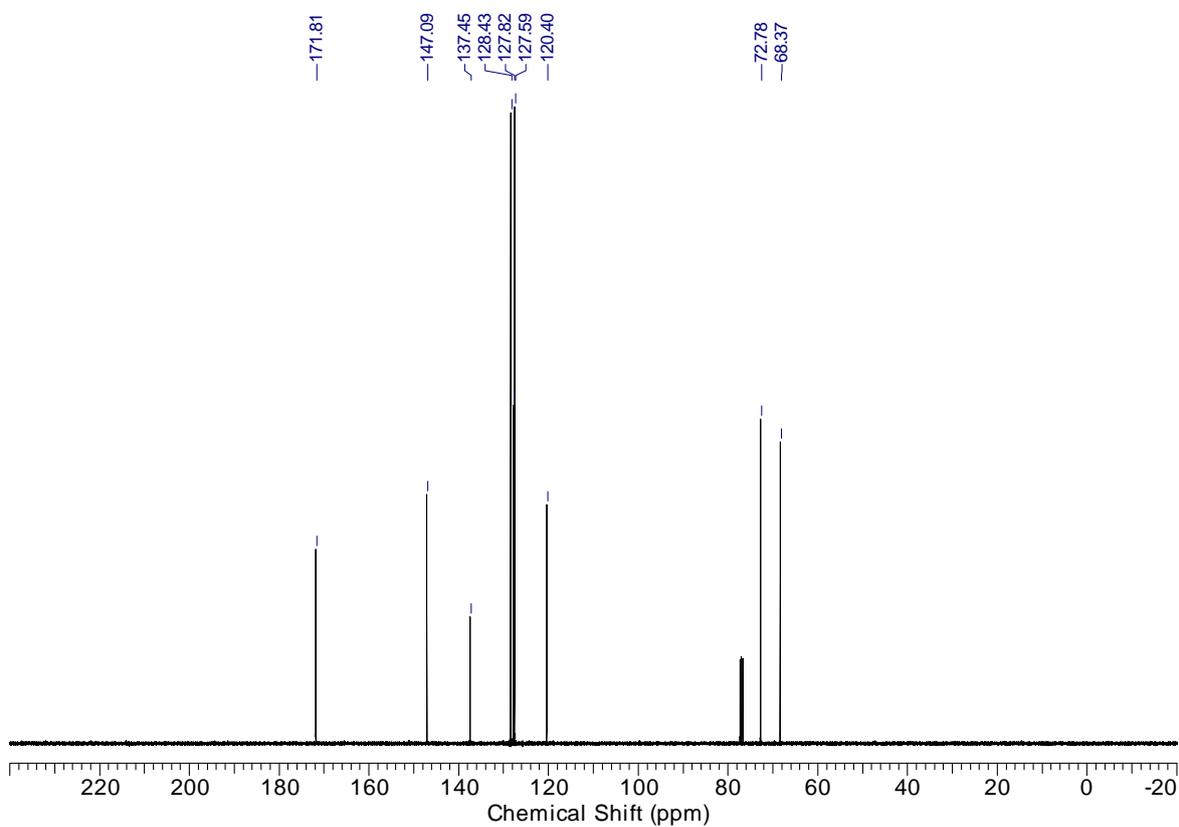


Abbildung 214: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-179.

Abbildung 215:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-180.Abbildung 216:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-180.

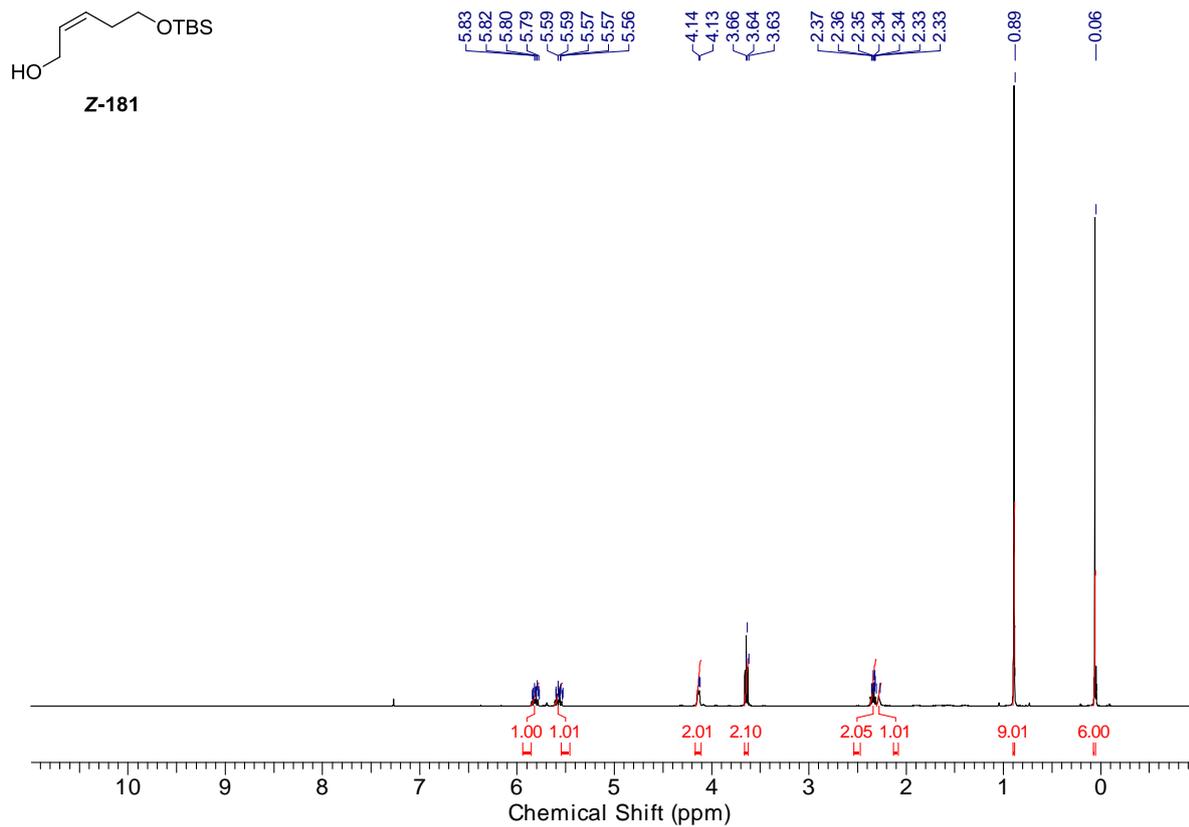


Abbildung 217: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Alkohols Z-181.

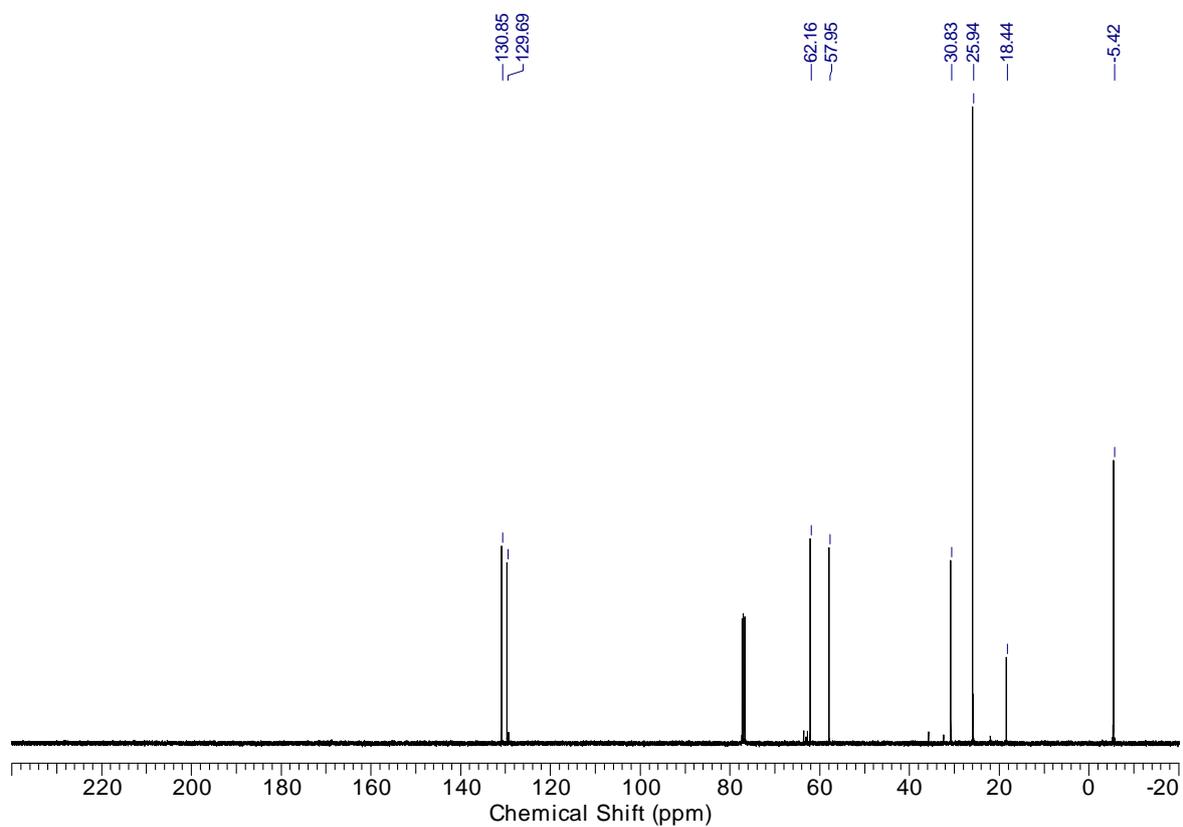
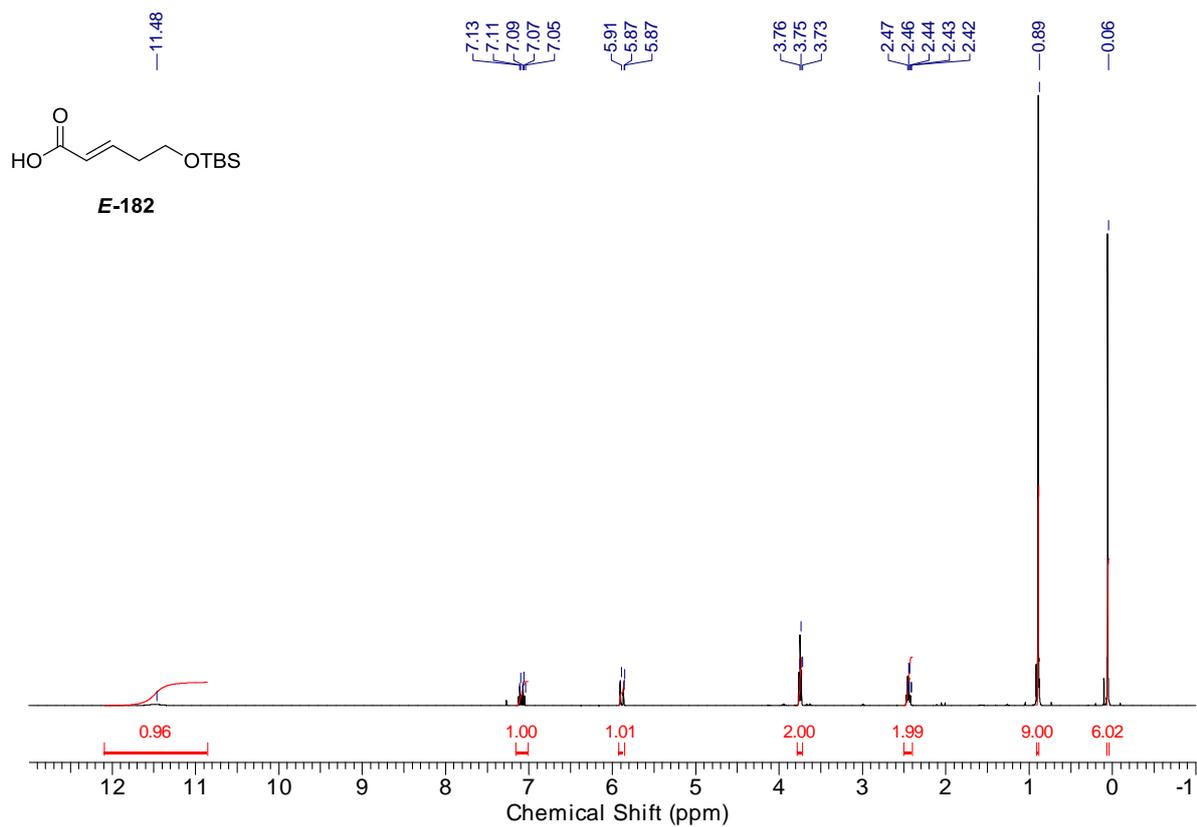
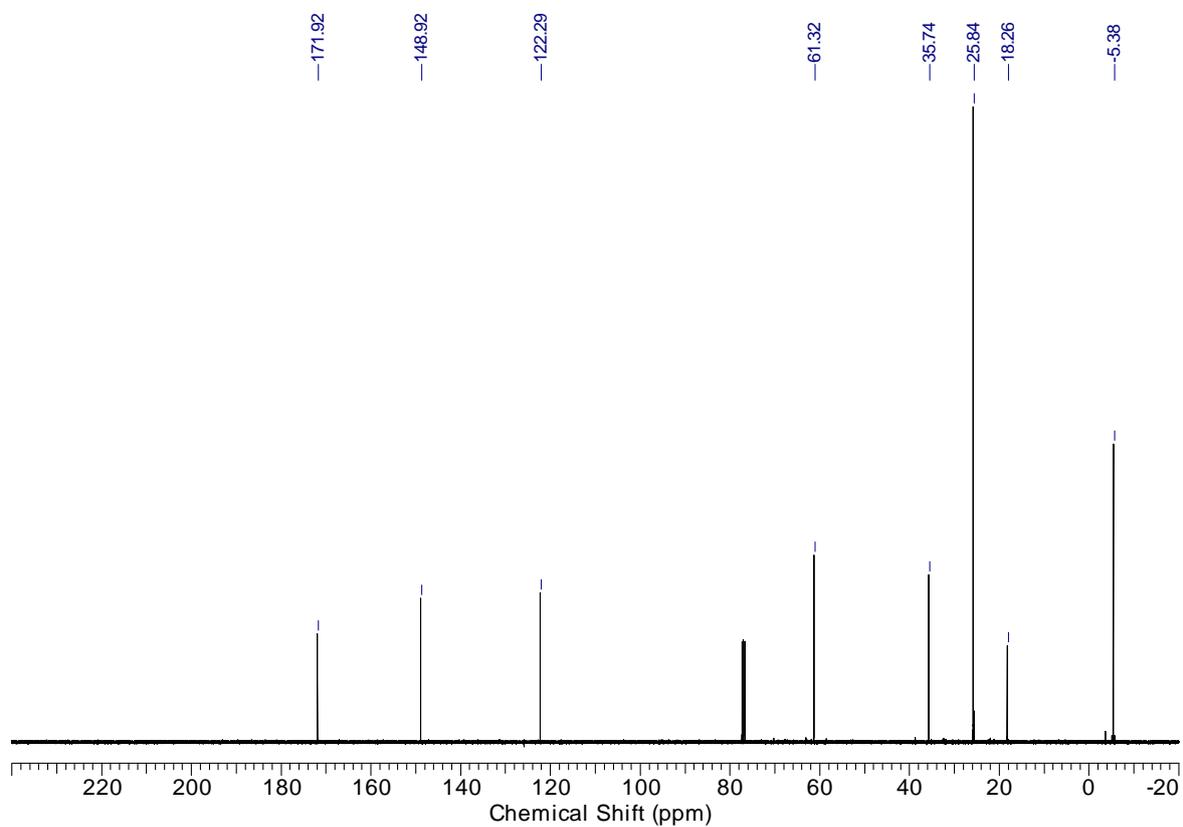


Abbildung 218: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Alkohols Z-181.

Abbildung 219:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-182.Abbildung 220:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-182.

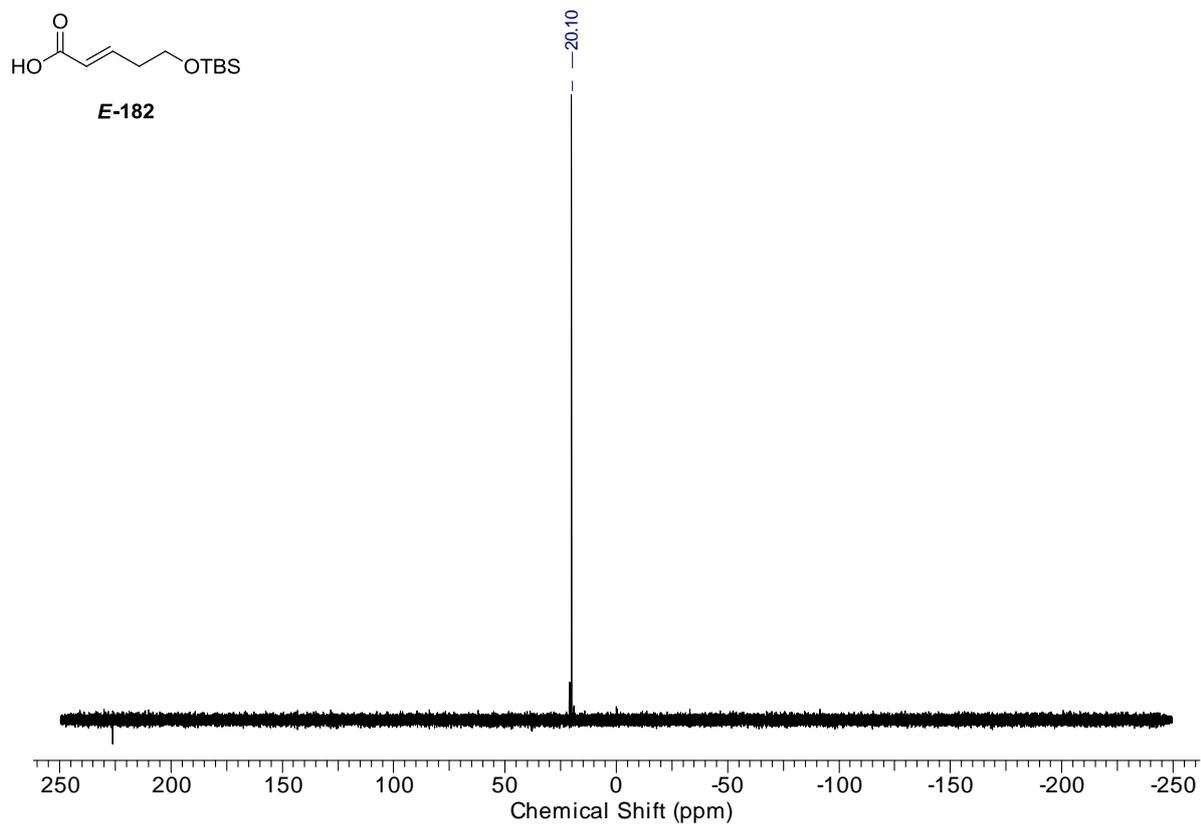
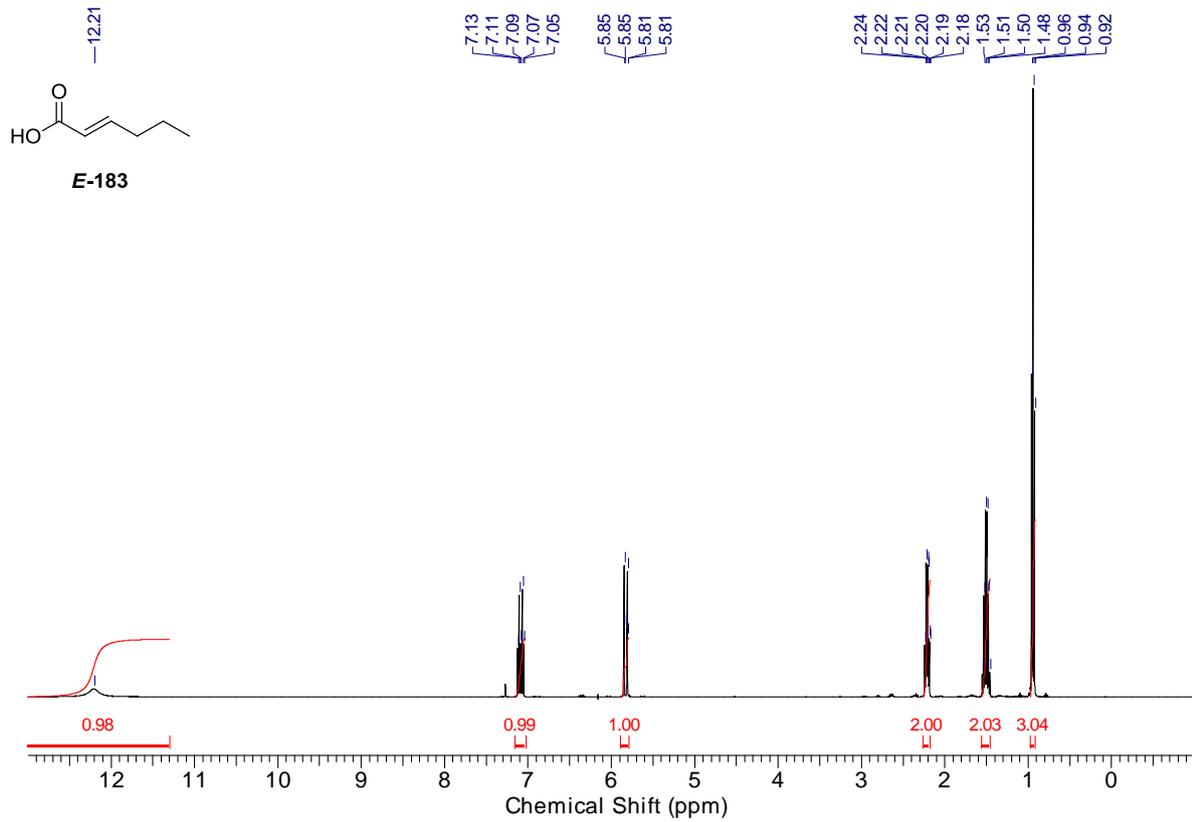
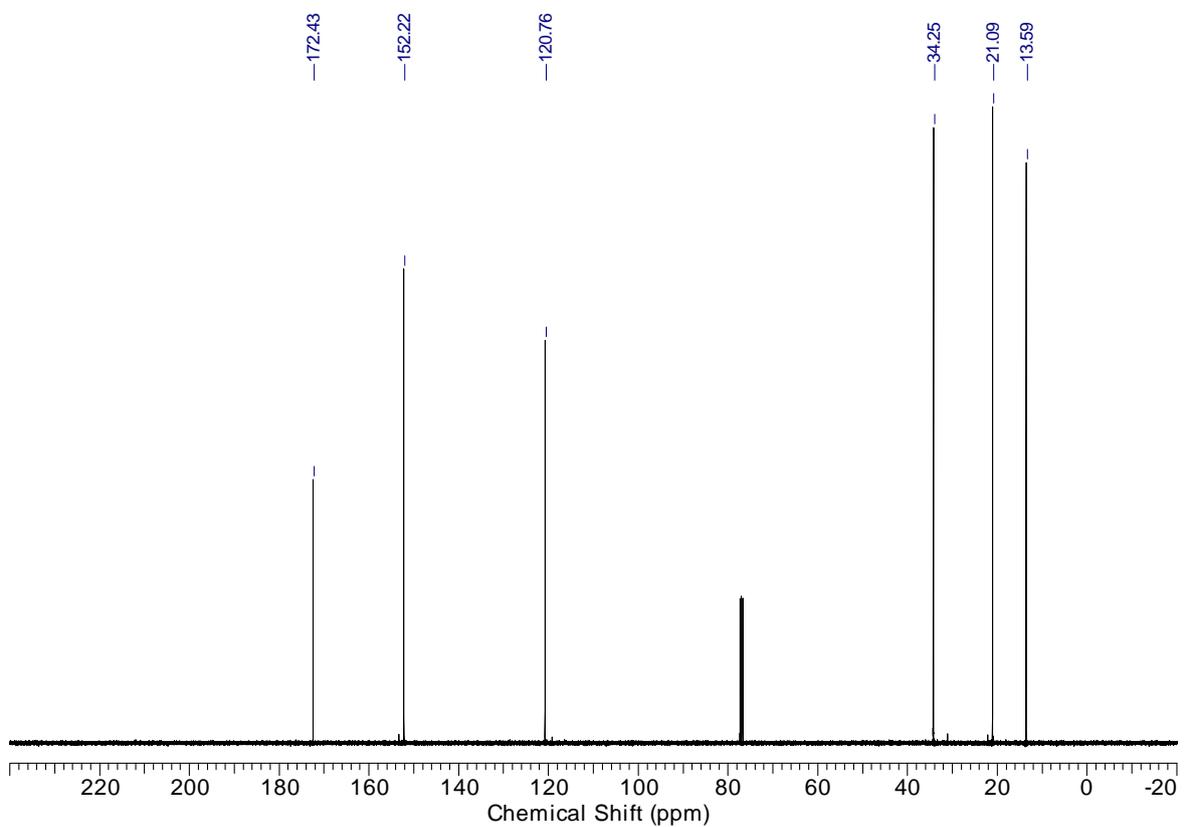


Abbildung 221:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-182.

Abbildung 222: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-183.Abbildung 223: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-183.

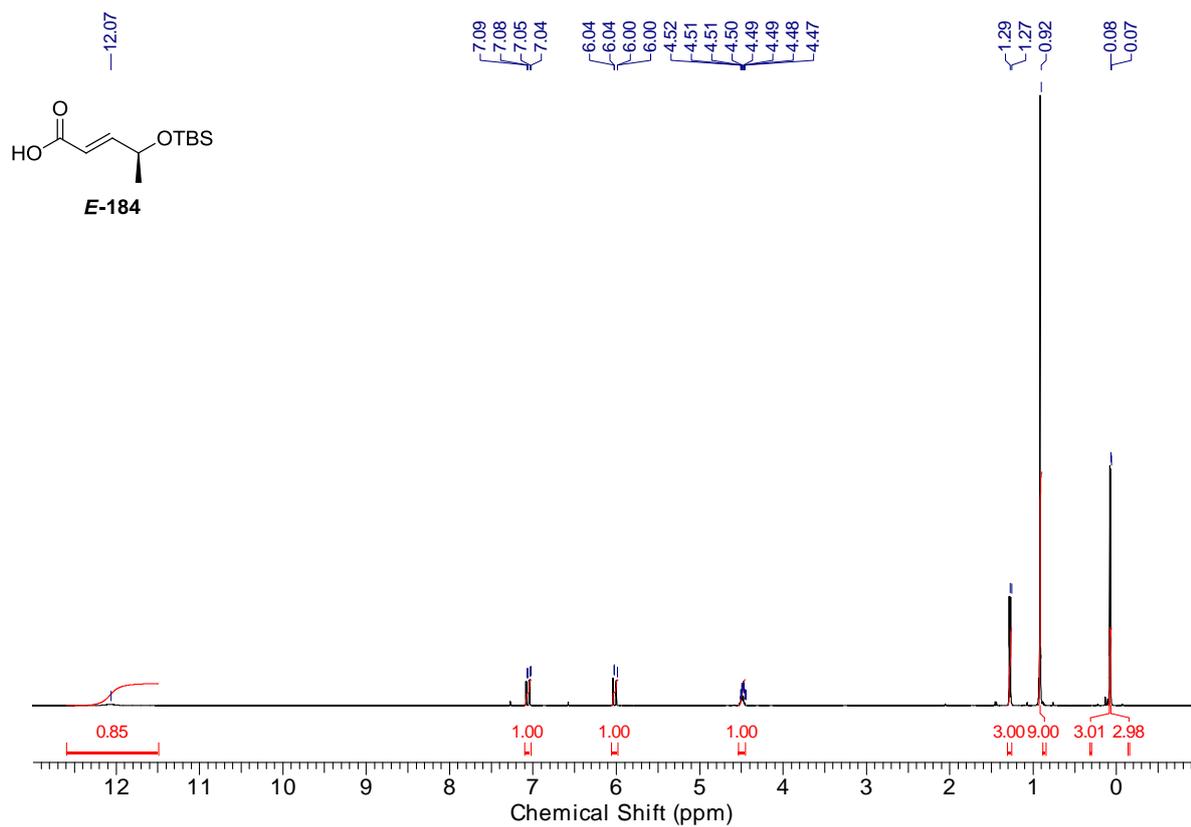


Abbildung 224: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-184.

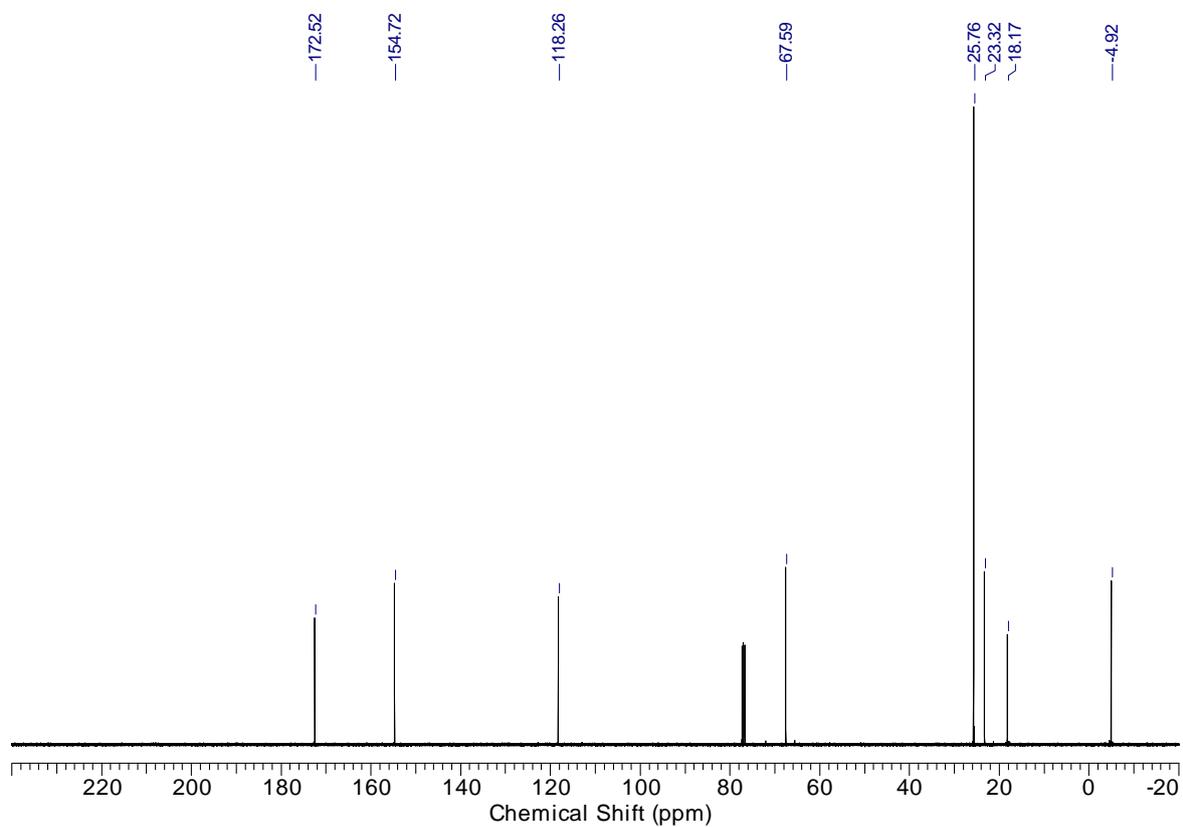


Abbildung 225: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-184.

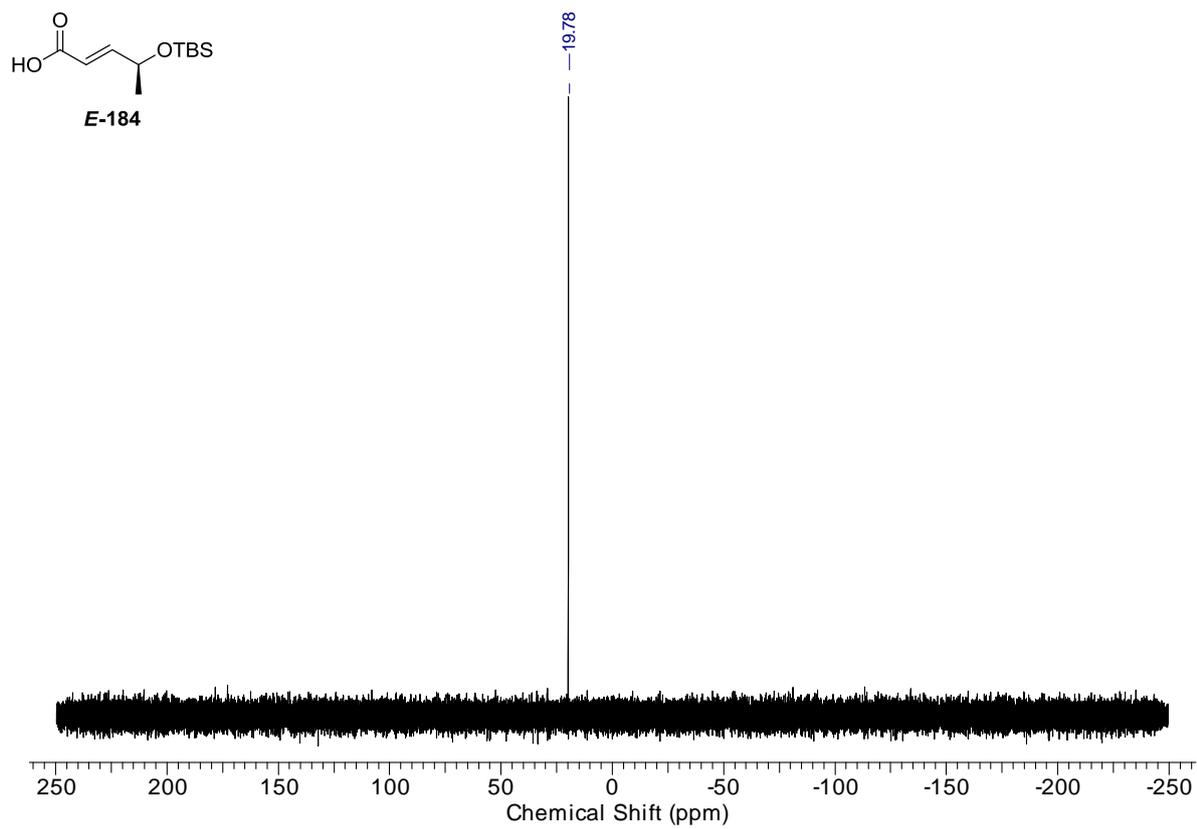


Abbildung 226:  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-184.

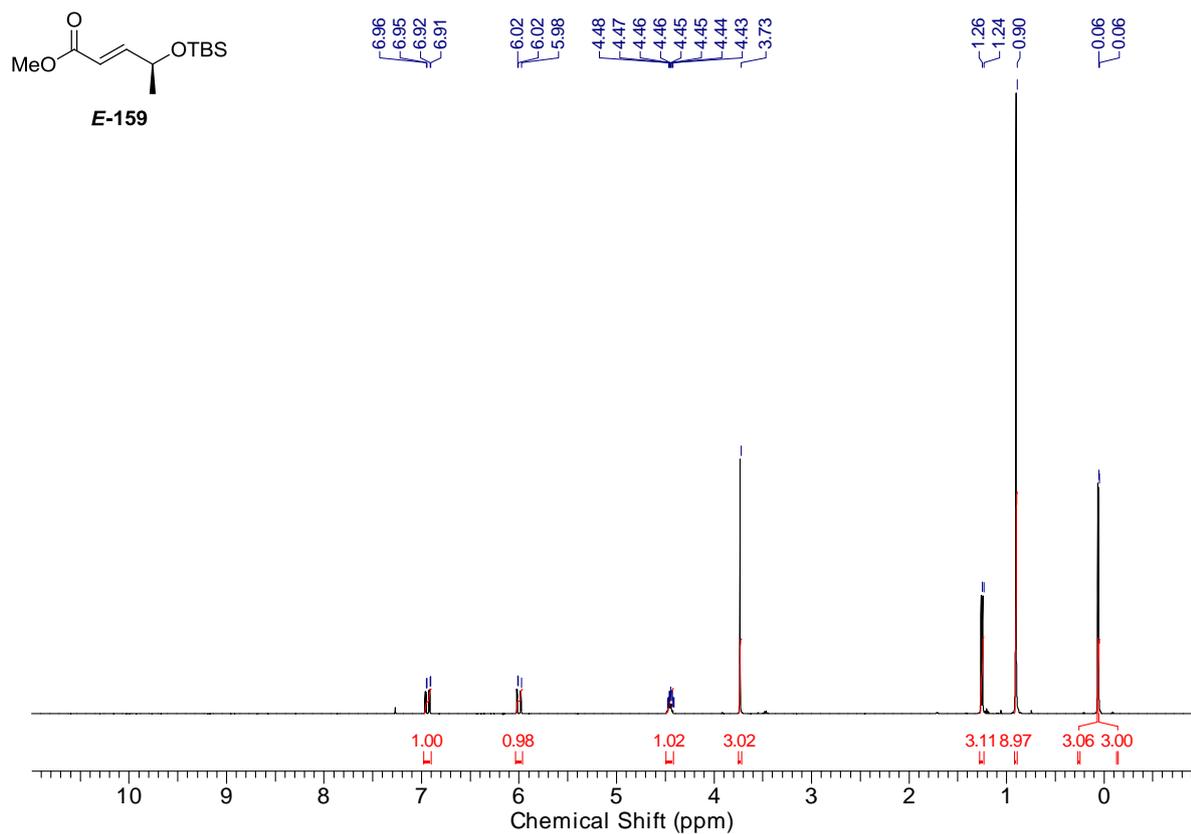


Abbildung 227: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters *E*-159.

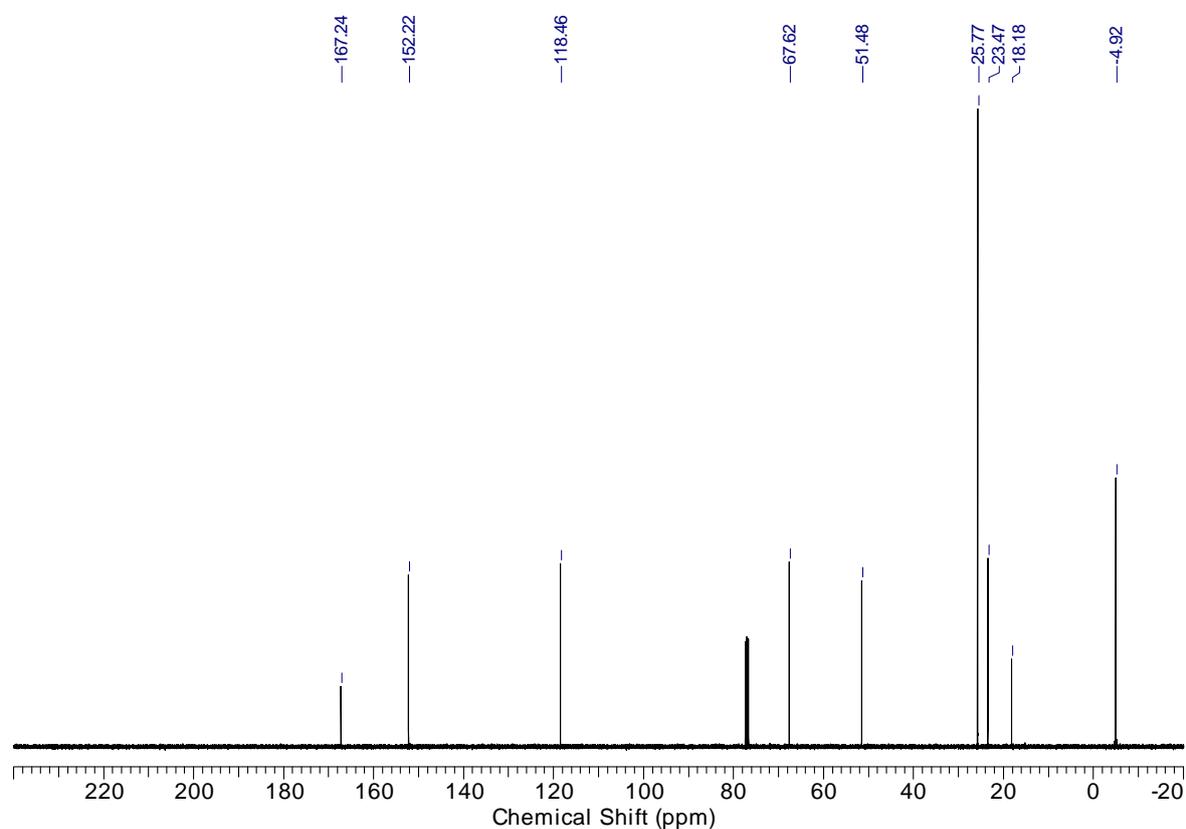
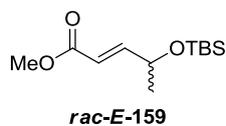


Abbildung 228: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Esters *E*-159.

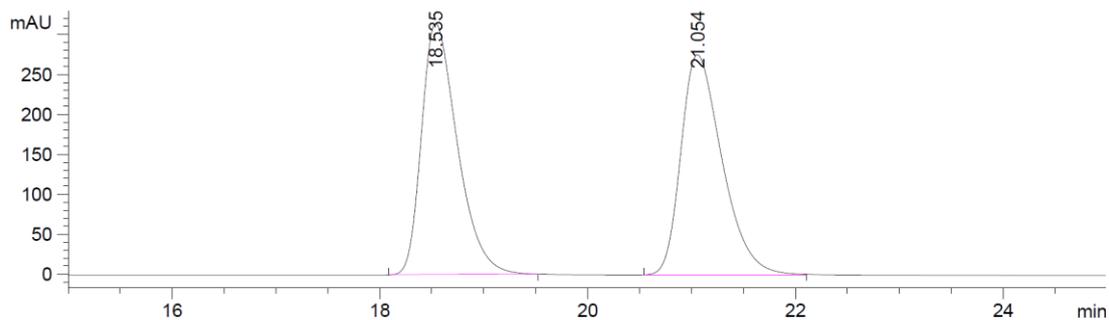


**HPLC-Säule:** Daicel-OD-H

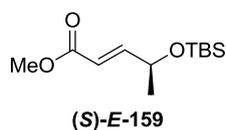
**Temperatur:** 20 °C

**Flussrate:** 0.5 mL/min *n*-Heptan:2-Propanol 100:0

**Probeninjekt.:** Autoinjektor



Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
18.535	0.3687	7564.51123	49.9881	<b>(R)-E-159</b>
21.054	0.4209	7568.11377	50.0119	<b>(S)-E-159</b>

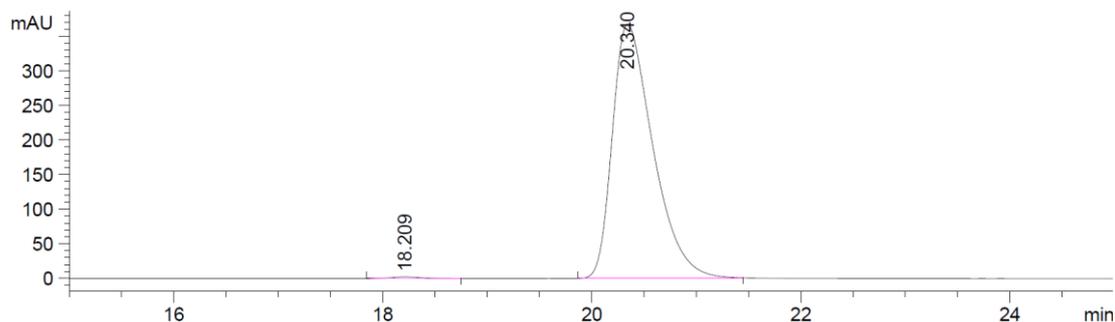


**HPLC-Säule:** Daicel-OD-H

**Temperatur:** 20 °C

**Flussrate:** 0.5 mL/min *n*-Heptan:2-Propanol 100:0

**Probeninjekt.:** Autoinjektor



Retentionszeit [min]	Peakbreite [min]	Fläche [pA·s]	Fläche [%]	Substanz
18.209	0.3099	54.60559	0.5473	<b>(R)-E-159</b>
20.340	0.4108	9923.54687	99.4527	<b>(S)-E-159</b>

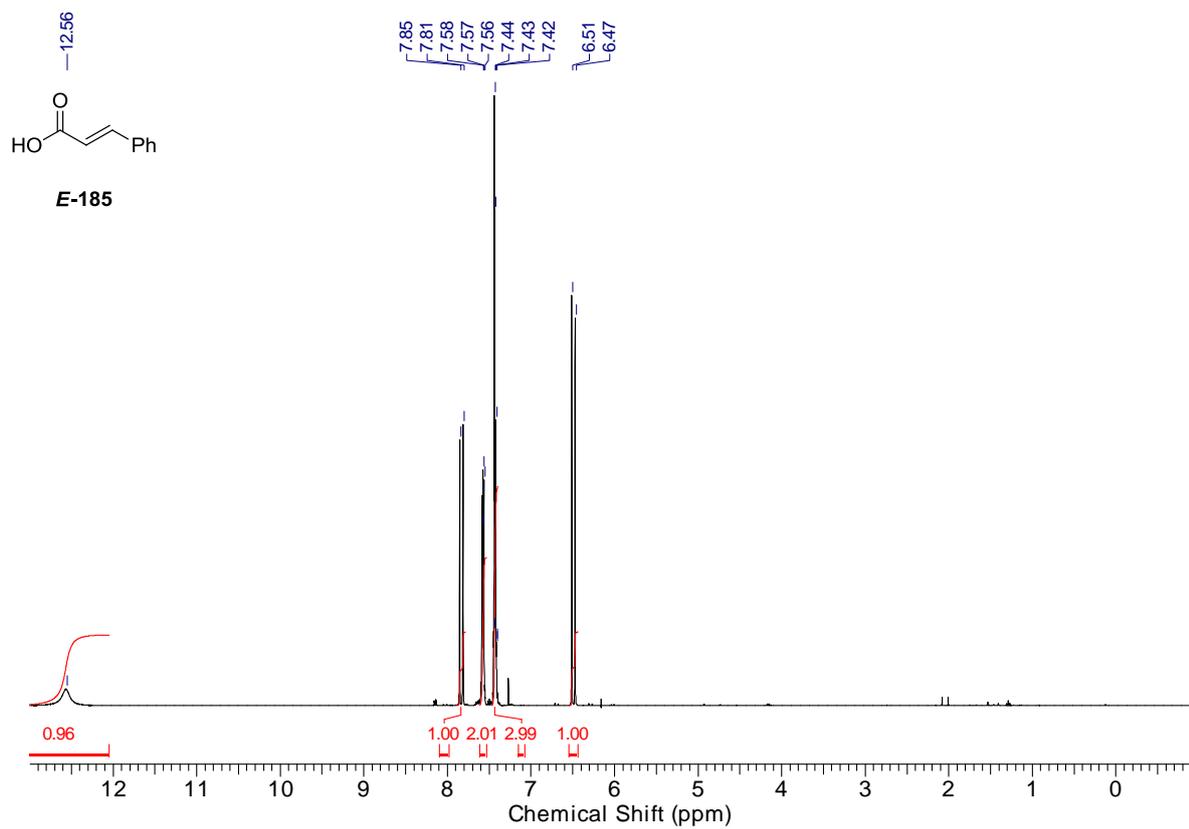


Abbildung 229:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-185.

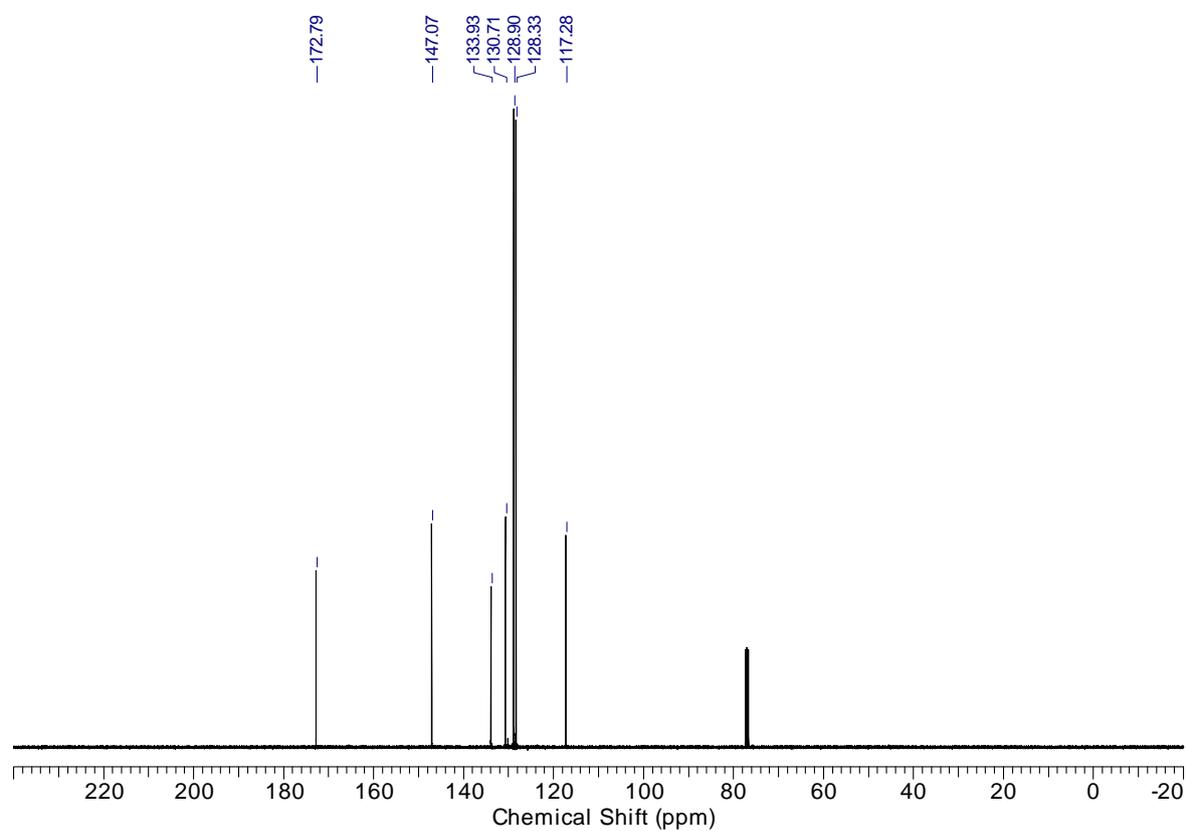
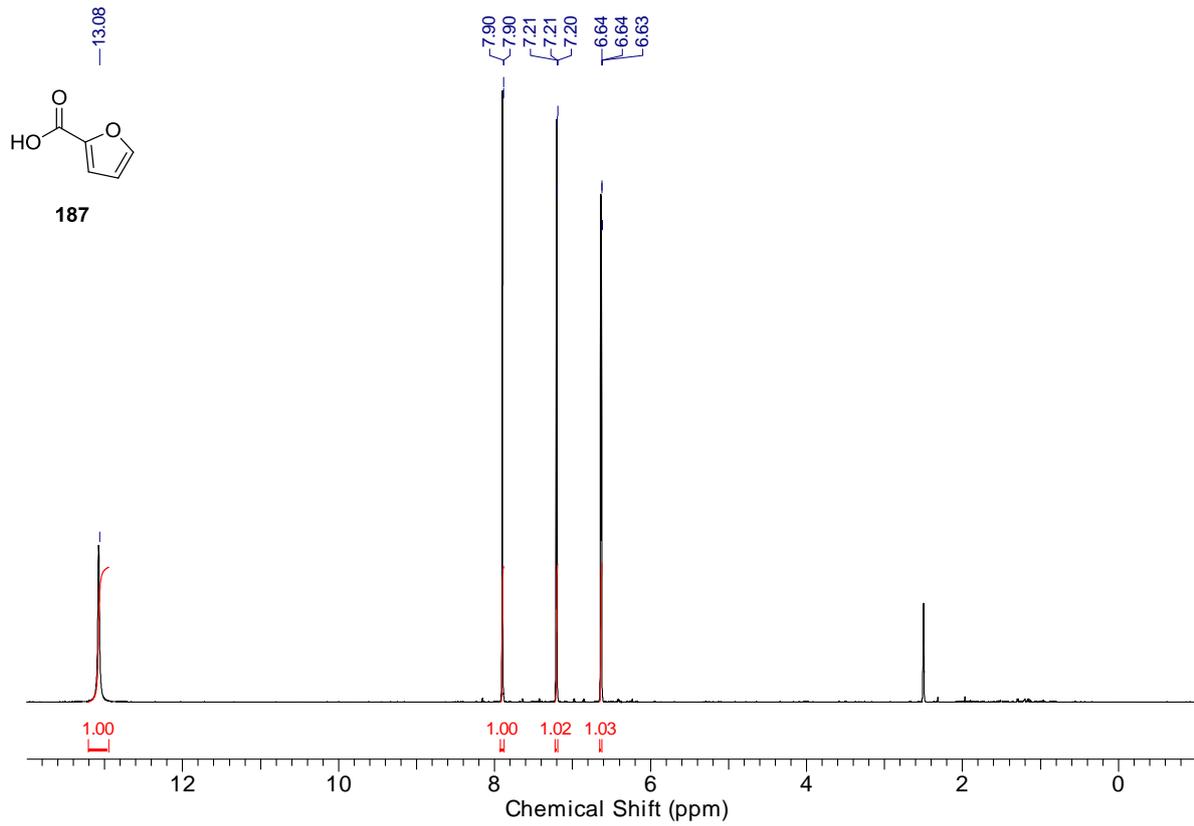
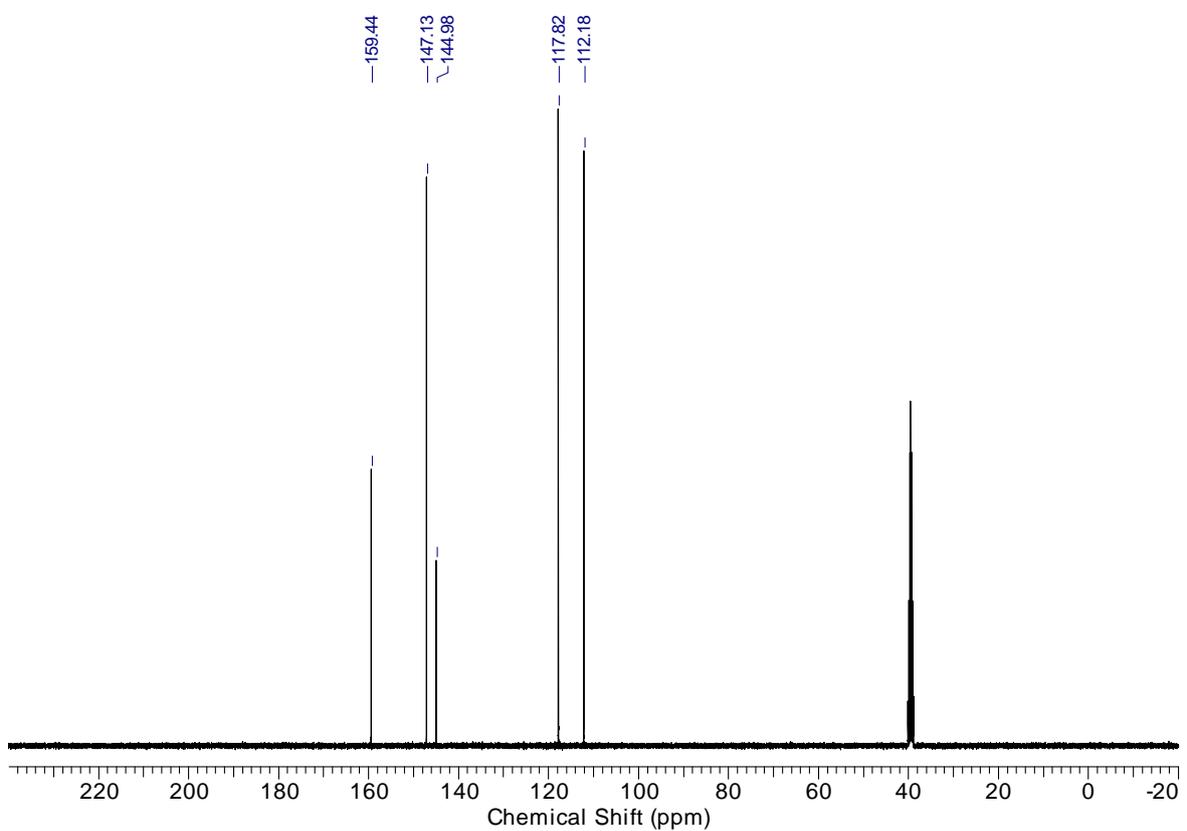


Abbildung 230:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Carbonsäure *E*-185.

Abbildung 231:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Carbonsäure 187.Abbildung 232:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Carbonsäure 187.

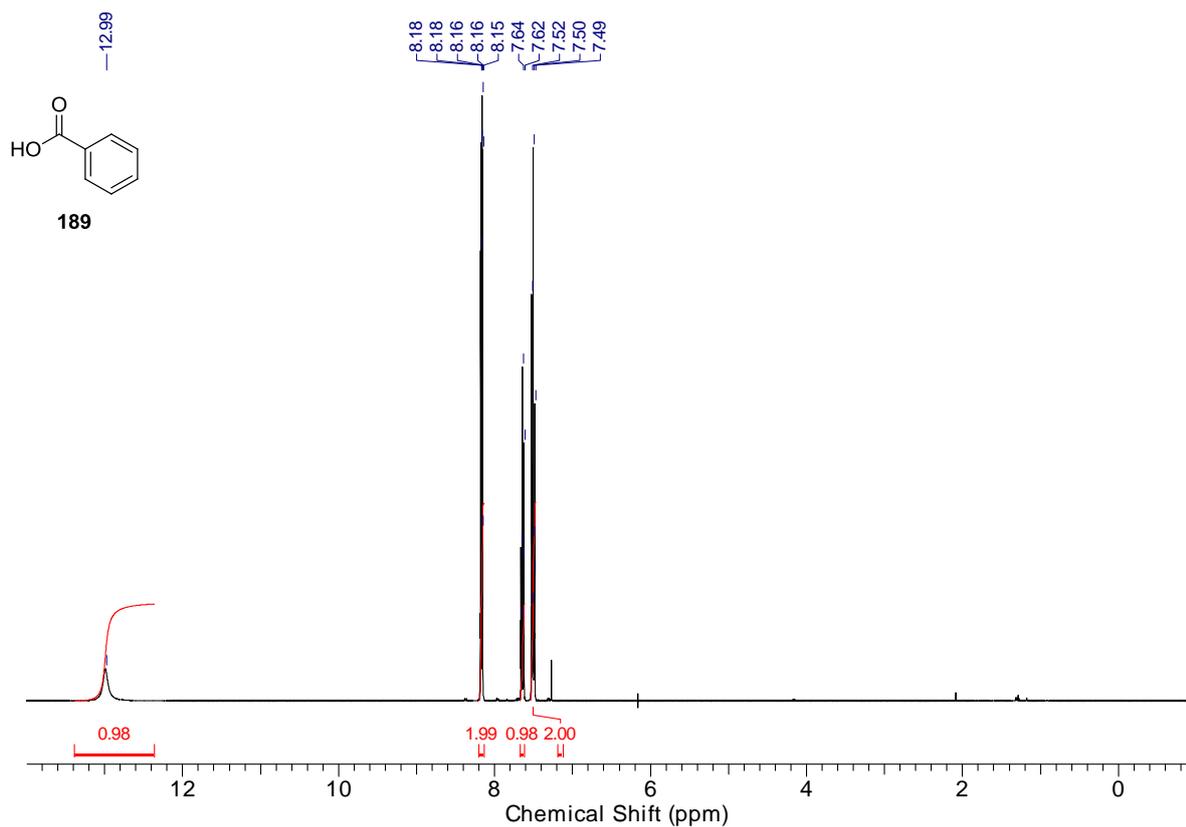


Abbildung 233: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure 189.

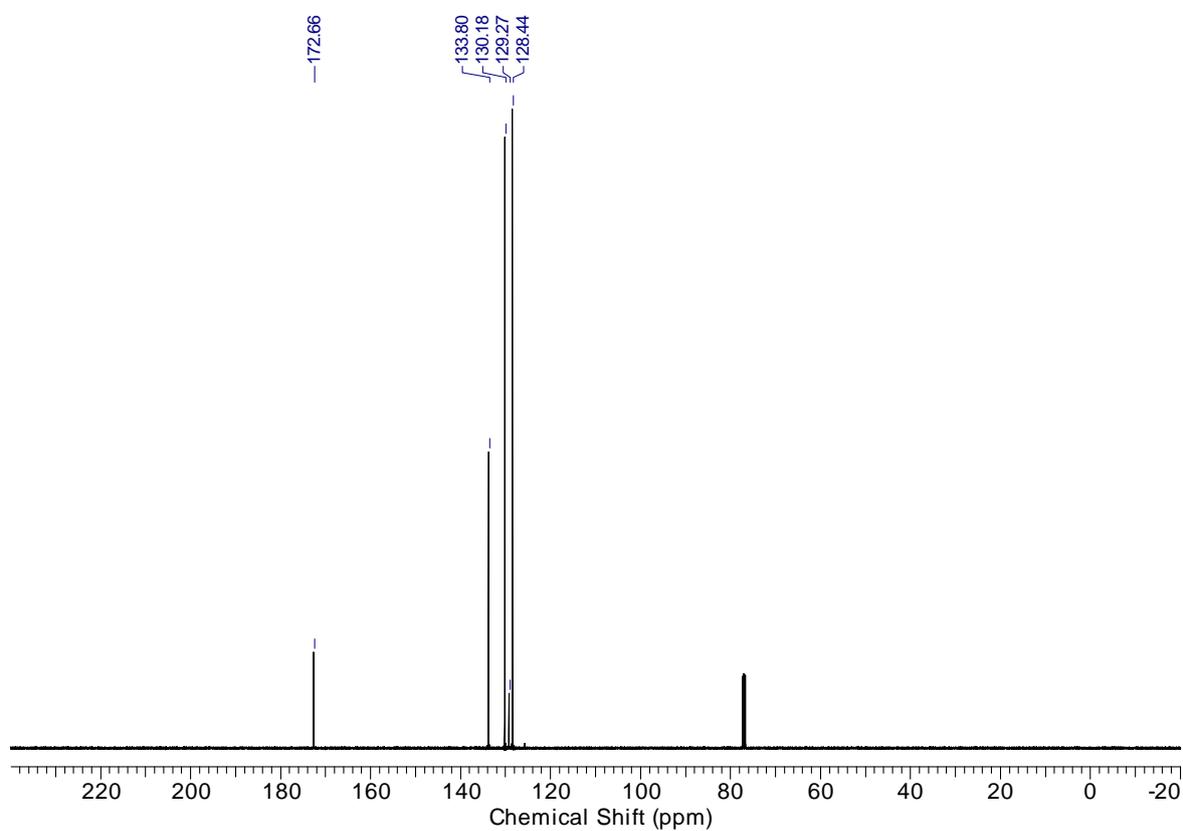
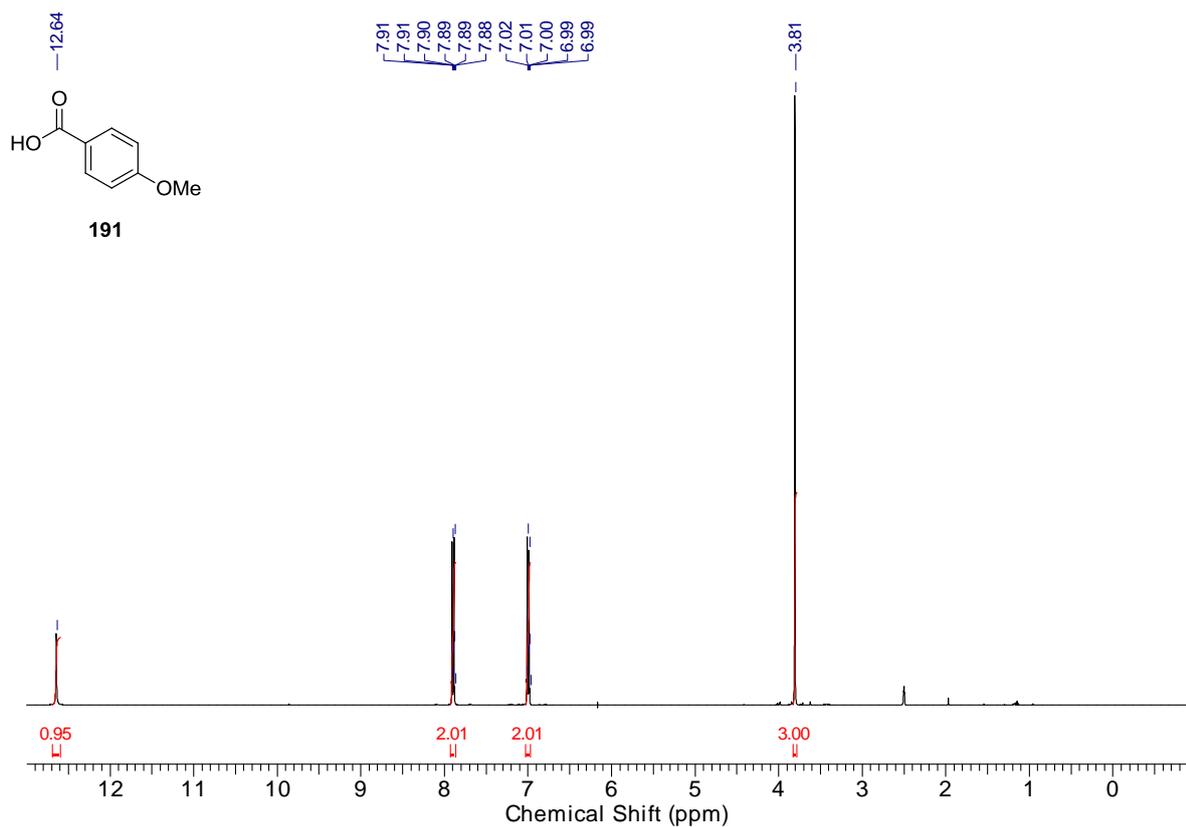
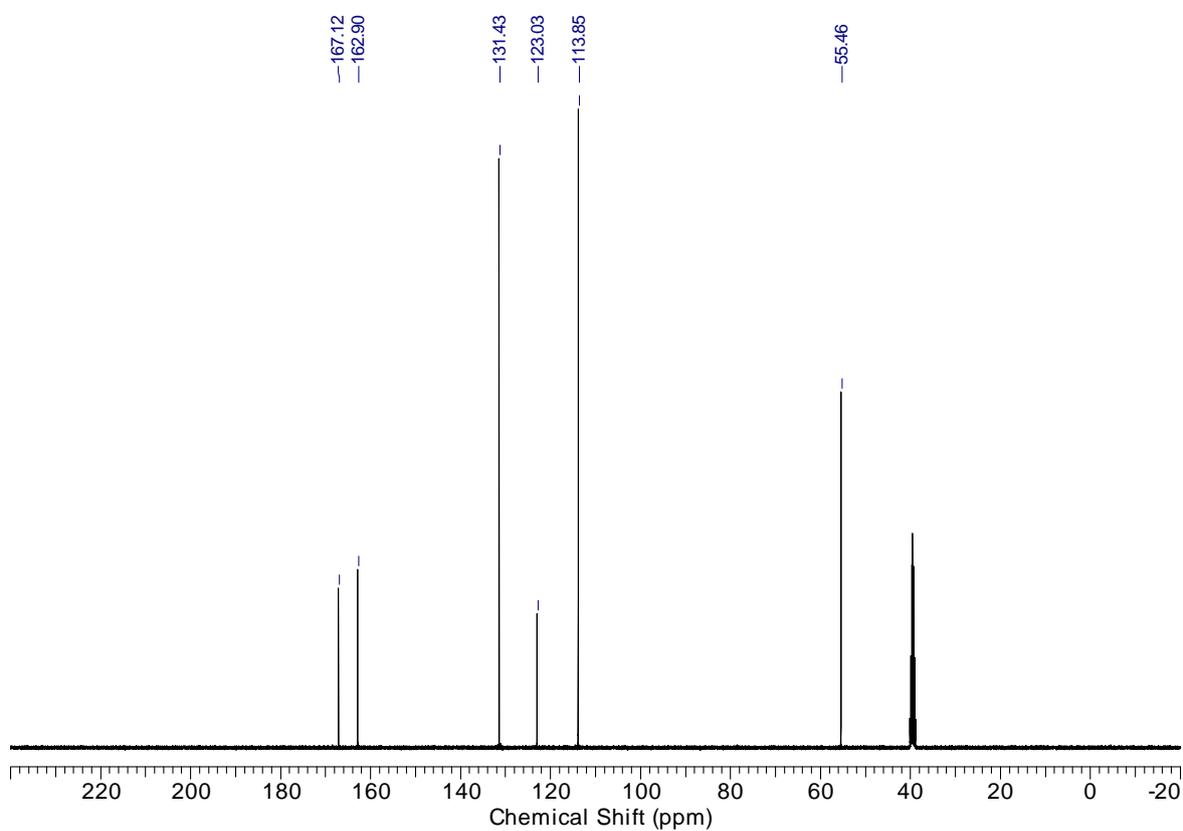


Abbildung 234: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure 189.

Abbildung 235: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure 191.Abbildung 236: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure 191.

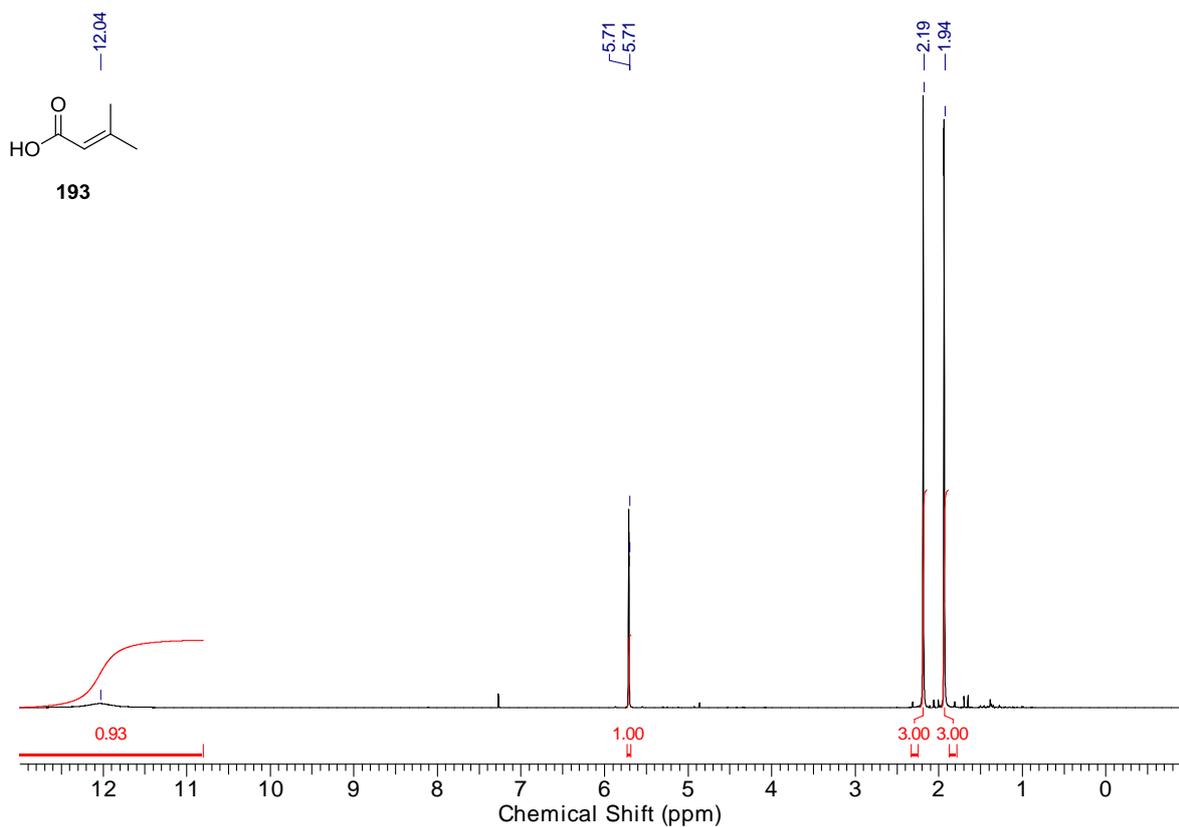


Abbildung 237: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure 193.

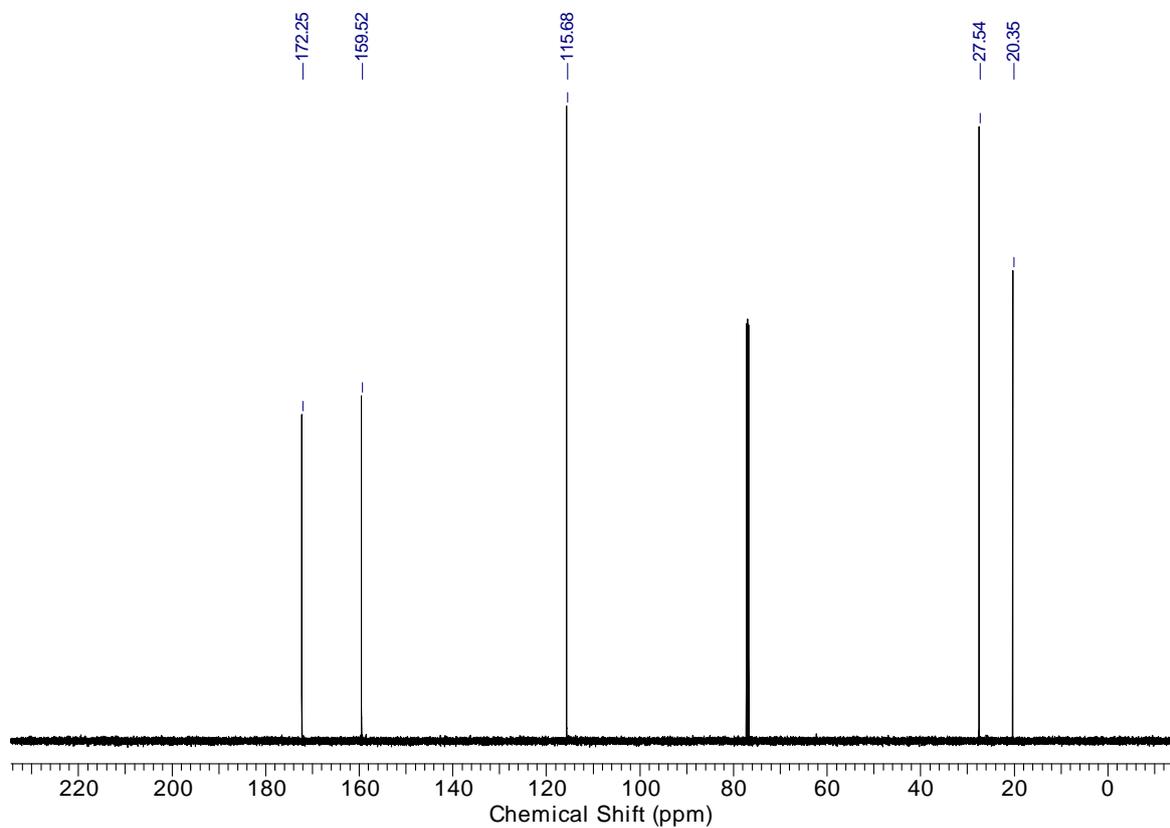
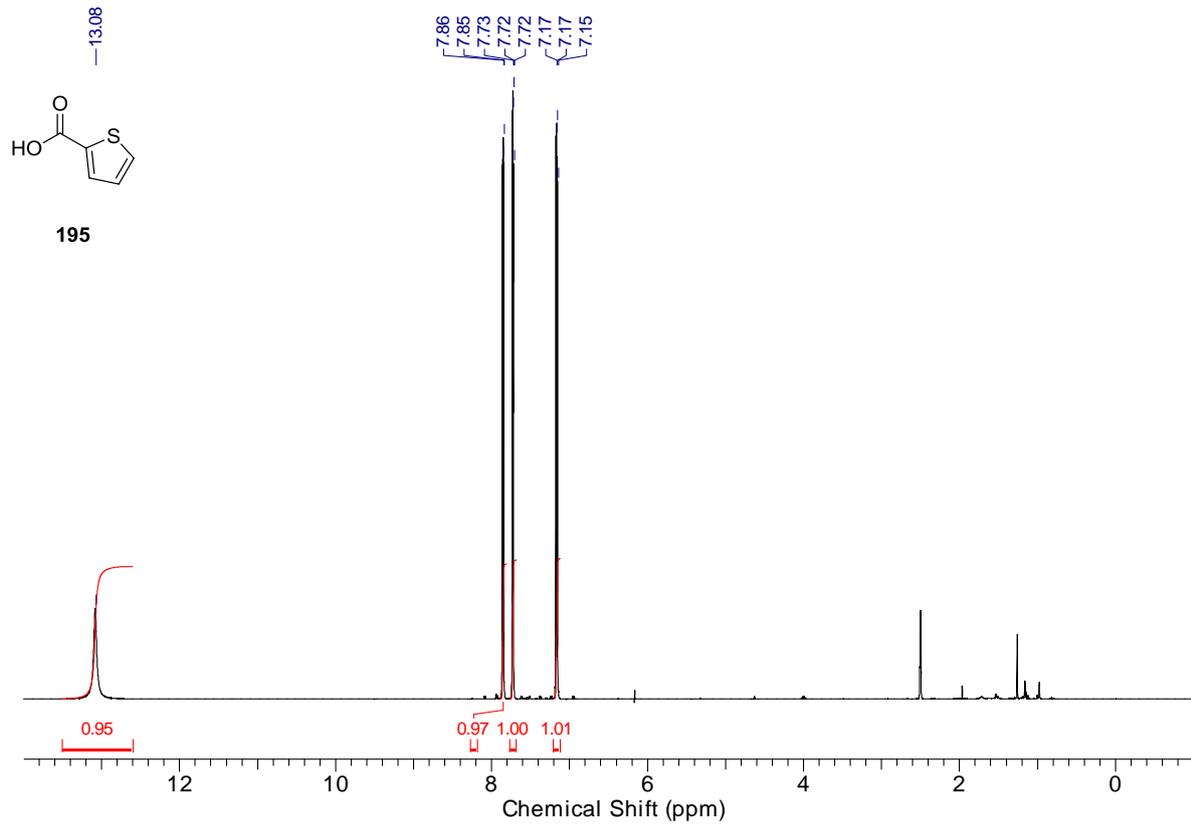
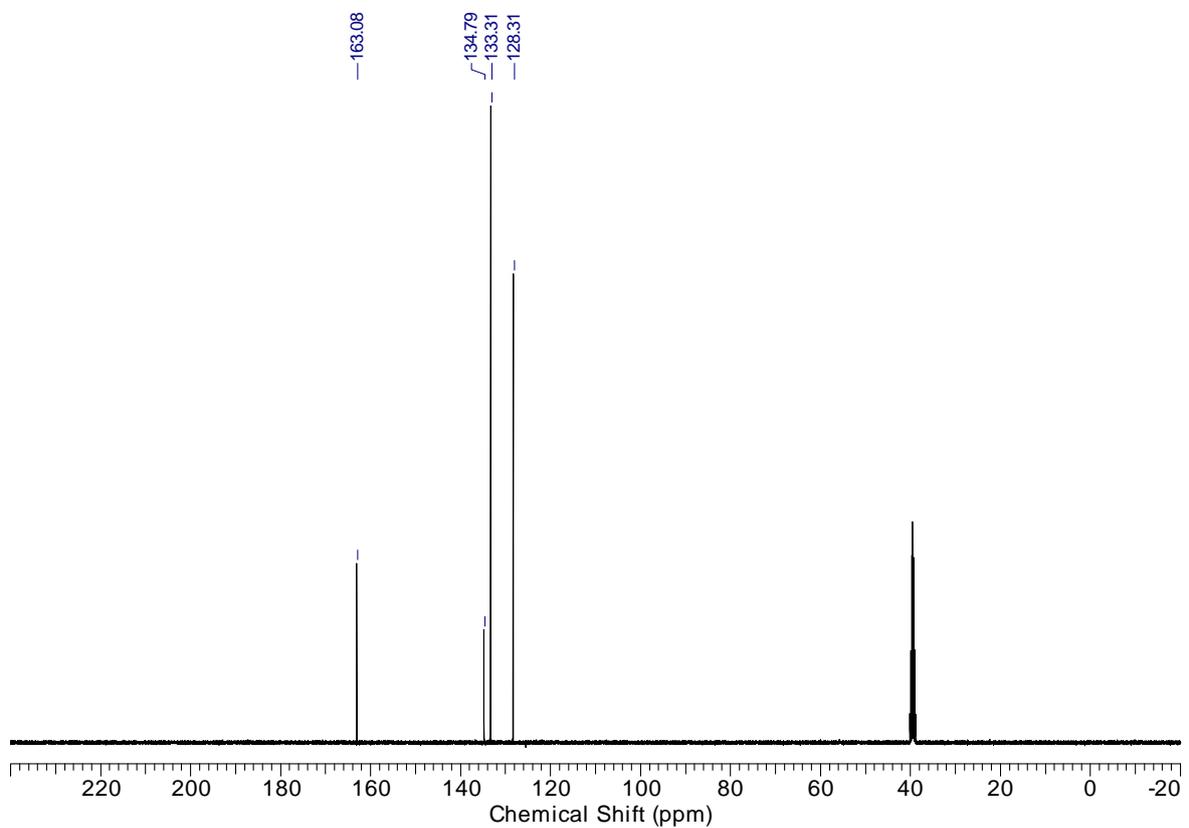


Abbildung 238: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure 193.

Abbildung 239: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure 195.Abbildung 240: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure 195.

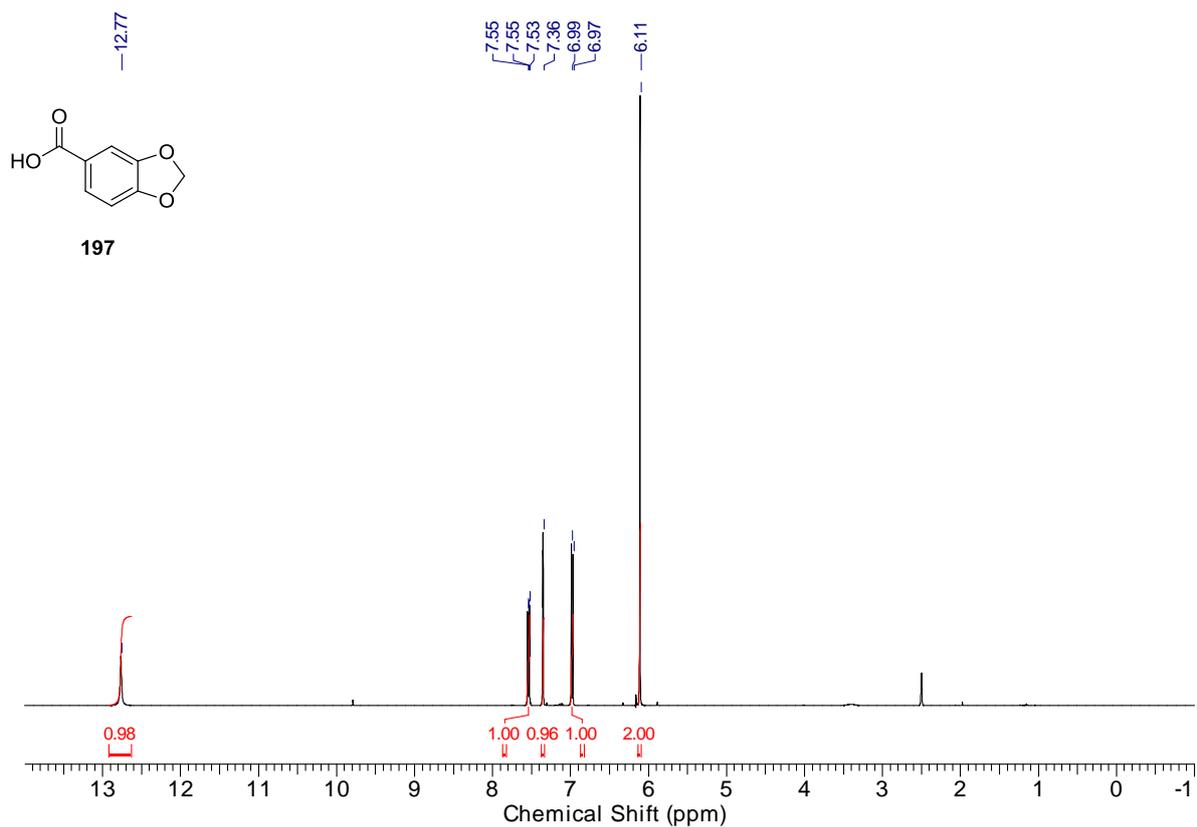


Abbildung 241: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Carbonsäure 197.

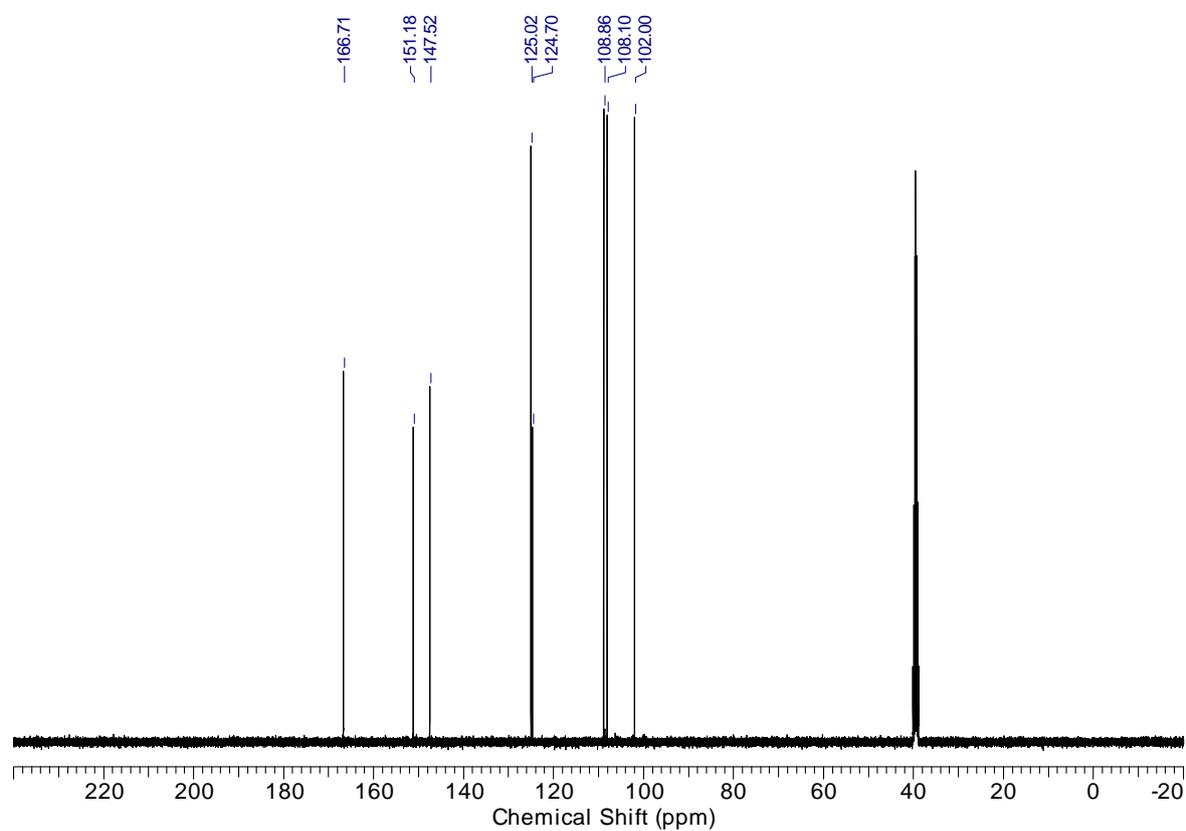
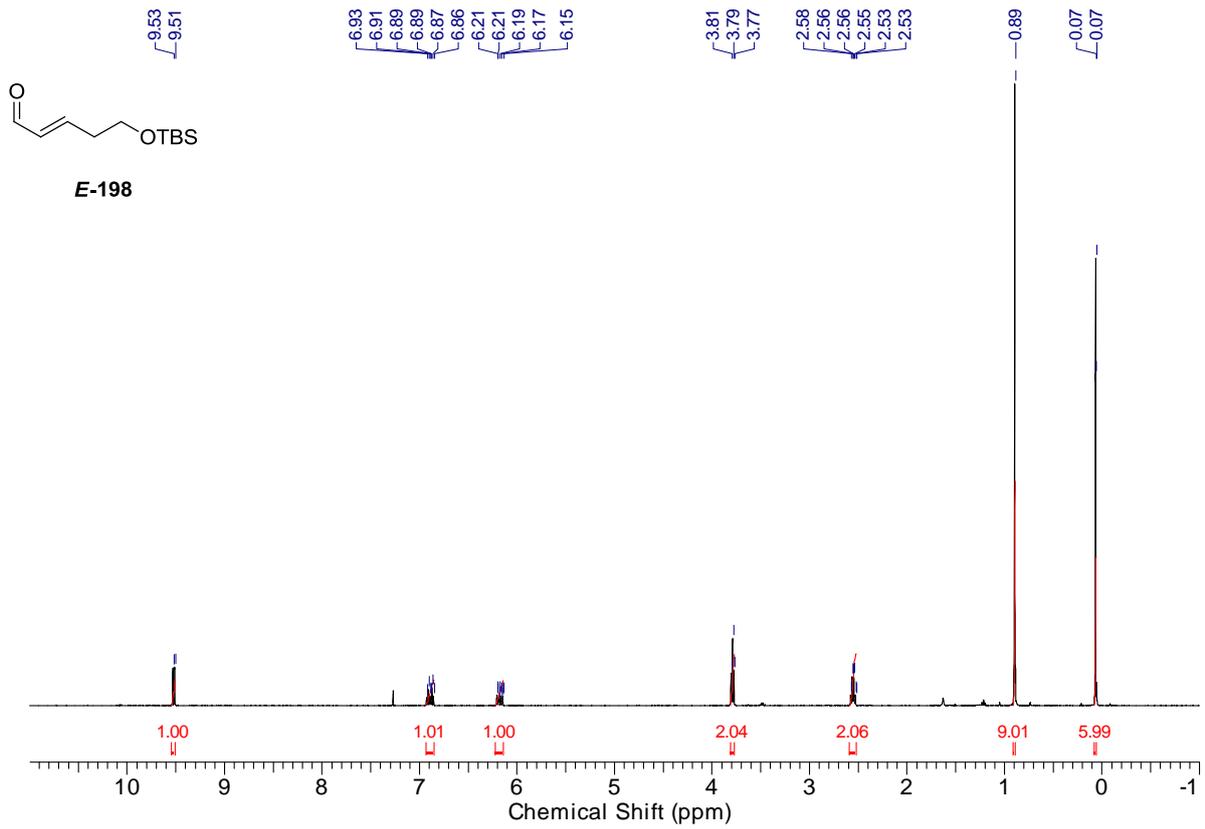
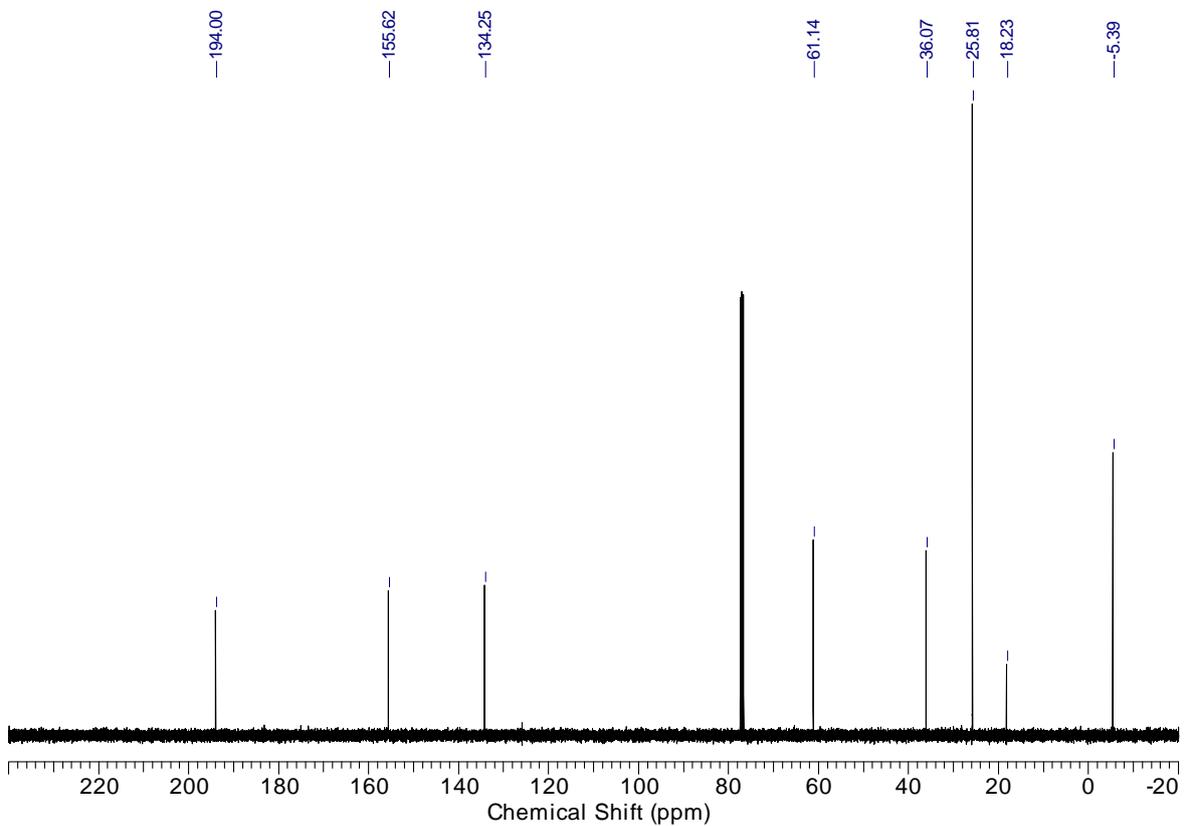


Abbildung 242: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonsäure 197.

Abbildung 243:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-198.Abbildung 244:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *E*-198.

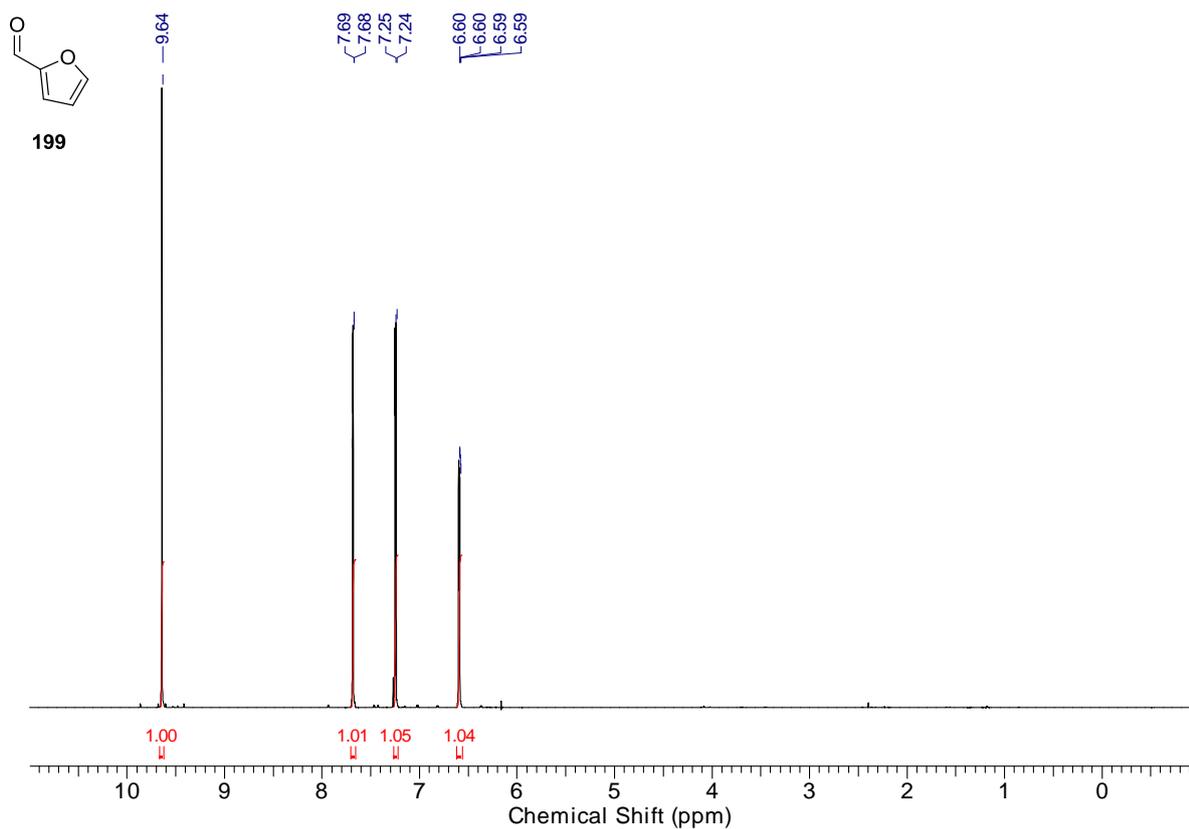


Abbildung 245: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Aldehyds 199.

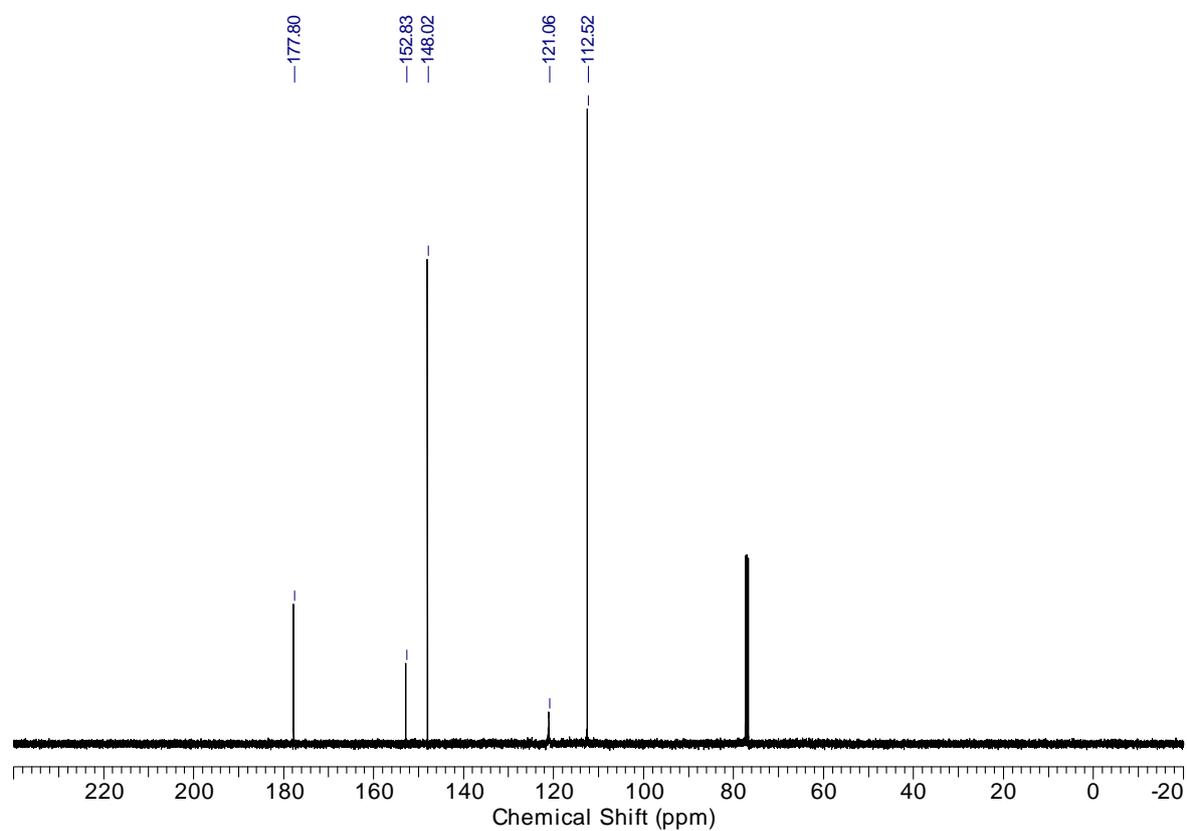
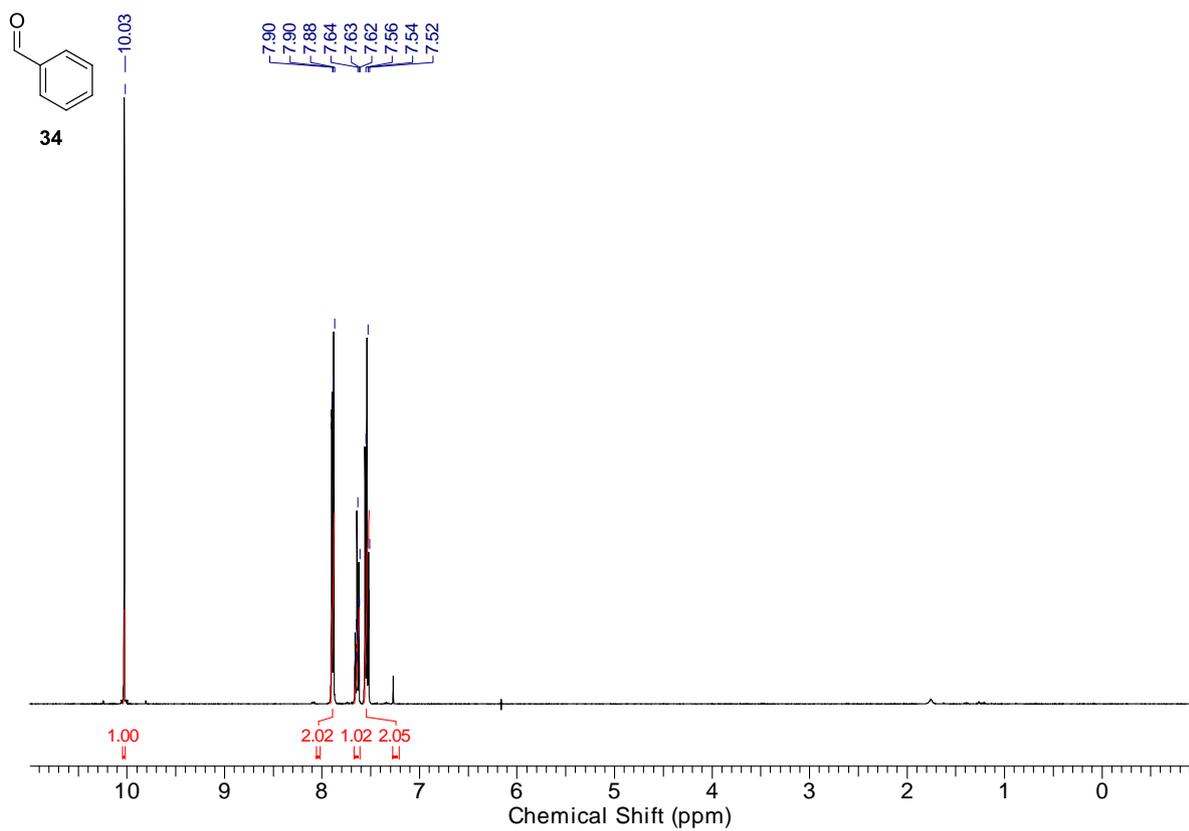
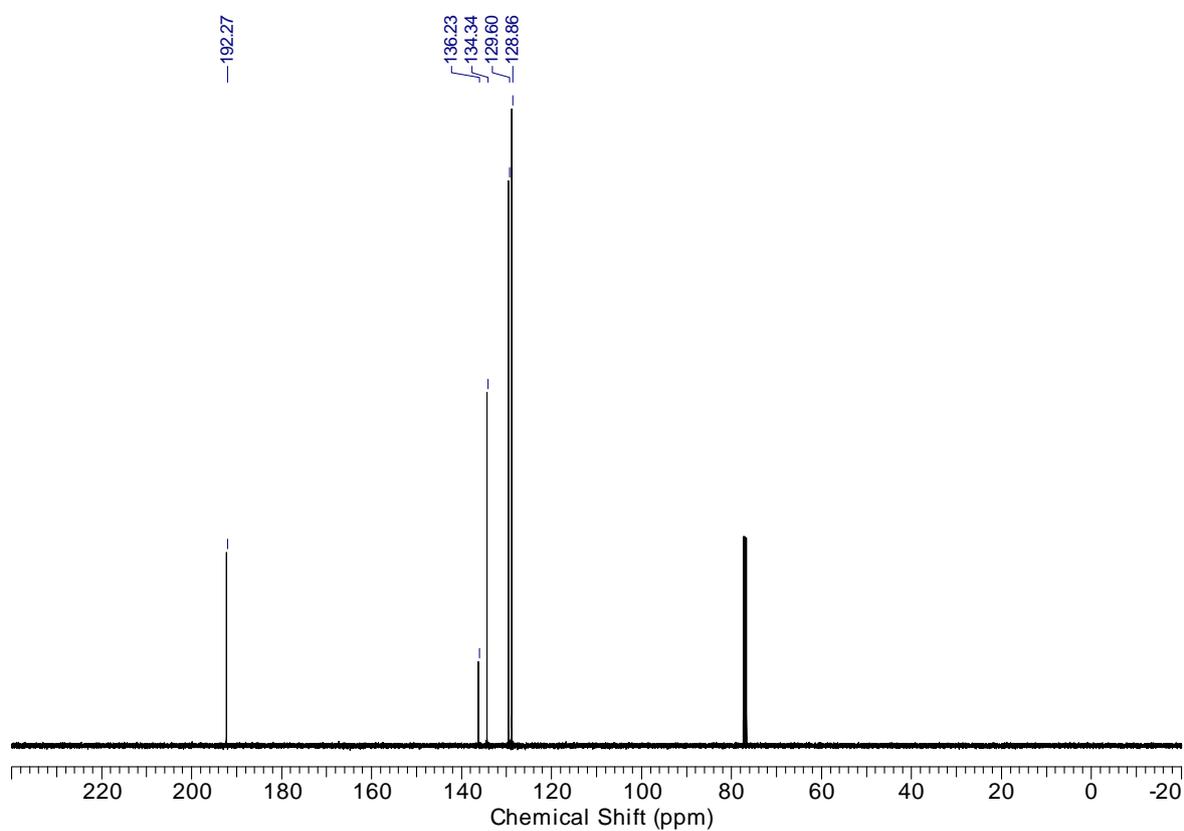


Abbildung 246: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Aldehyds 199.

Abbildung 247:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds 34.Abbildung 248:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds 34.

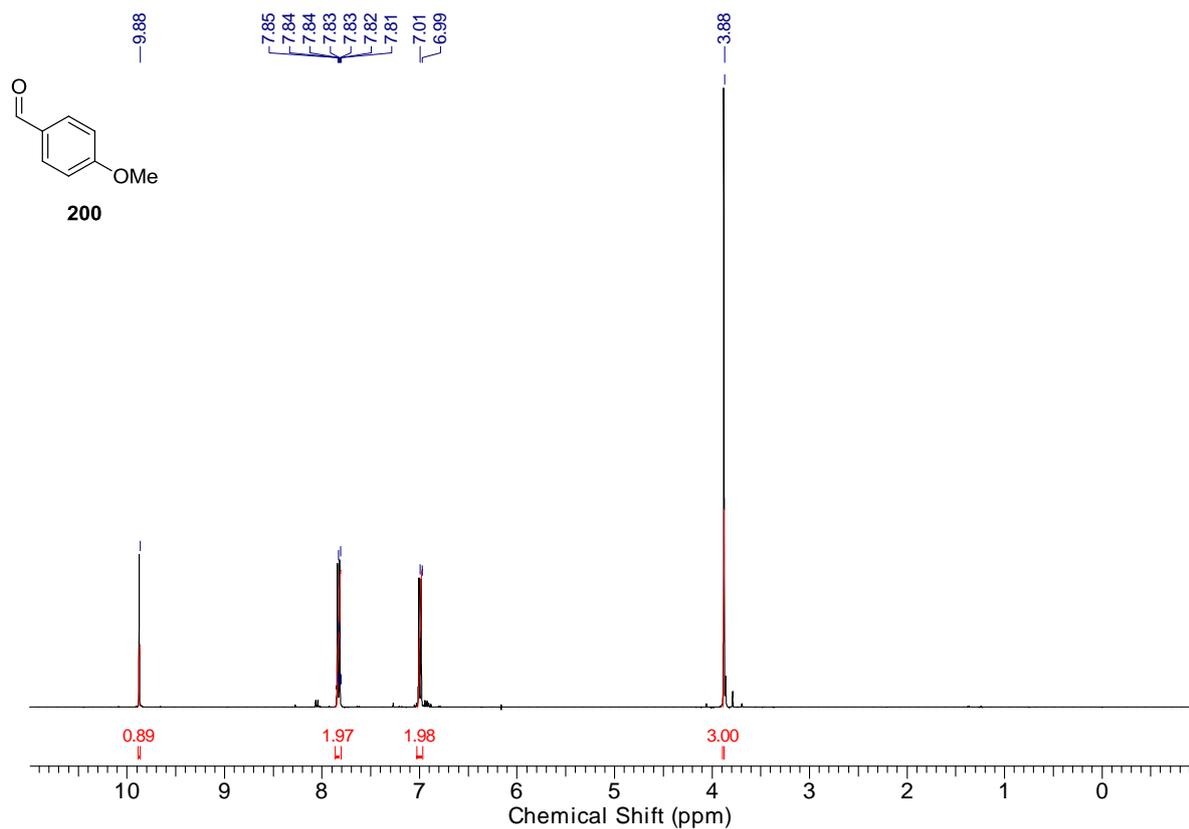


Abbildung 249:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 200.

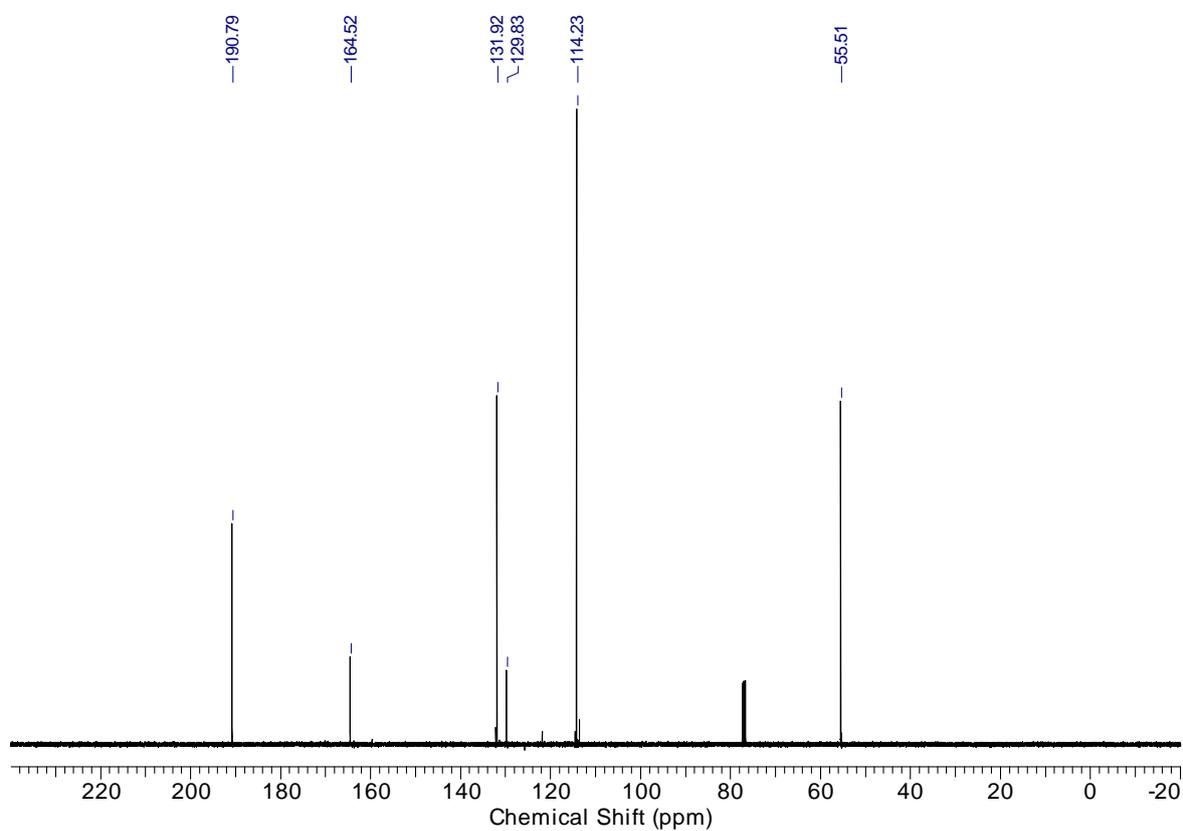


Abbildung 250:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds 200.

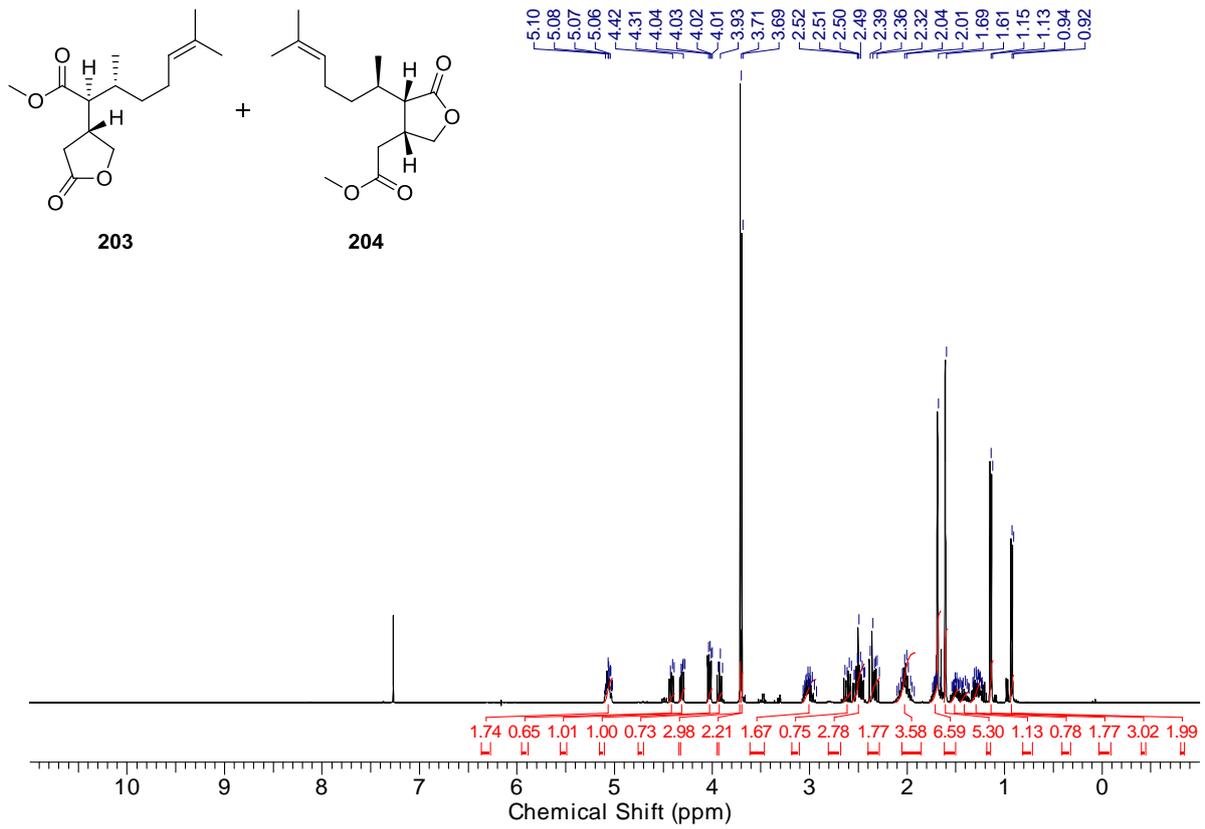


Abbildung 251:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eines 2:3-Gemisches der Lactone 203 und 204.

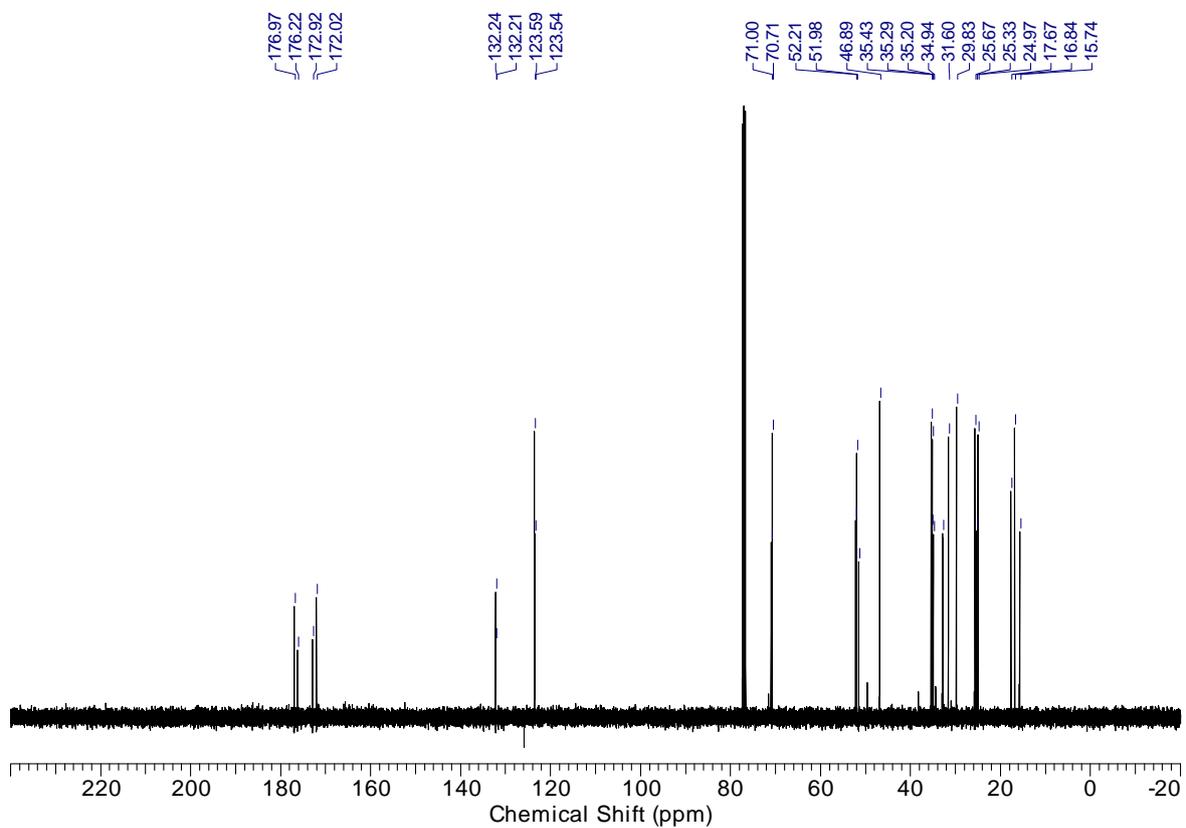


Abbildung 252:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum eines 2:3-Gemisches der Lactone 203 und 204.

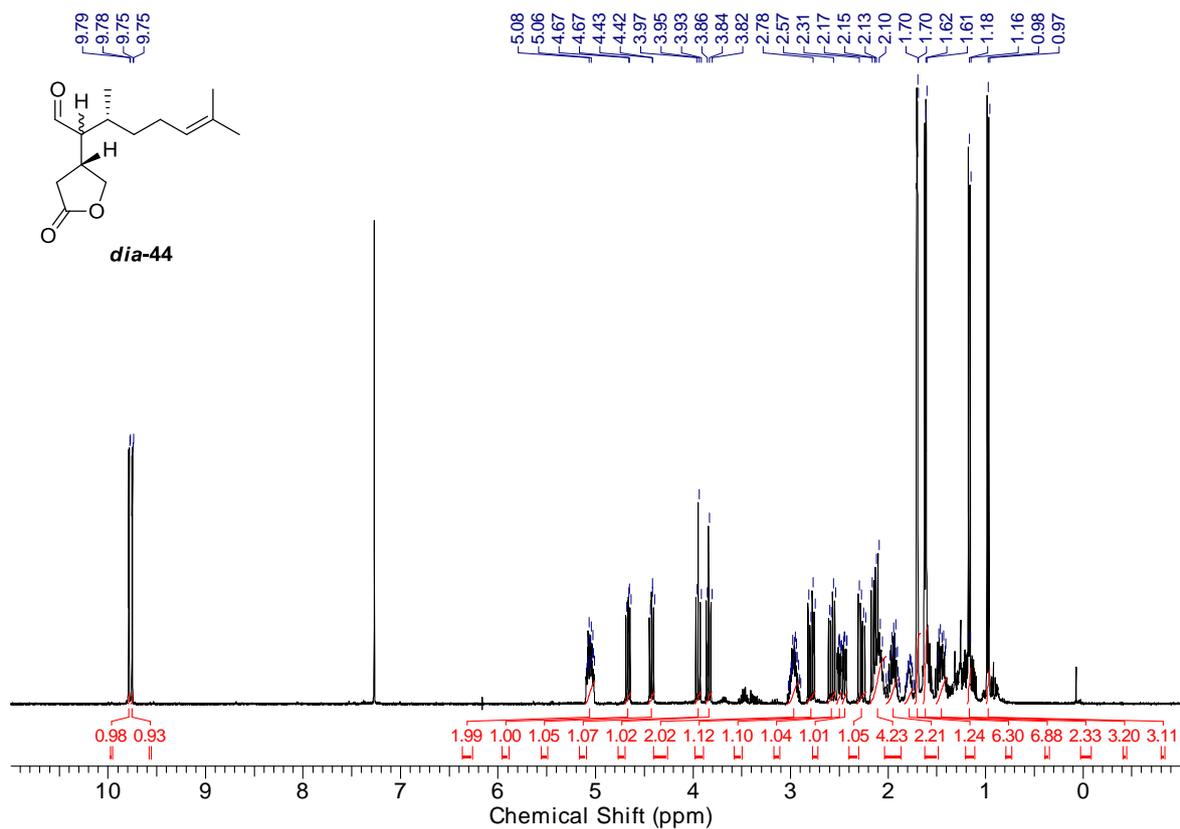


Abbildung 253:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *dia-44* (*dr* 1:1).

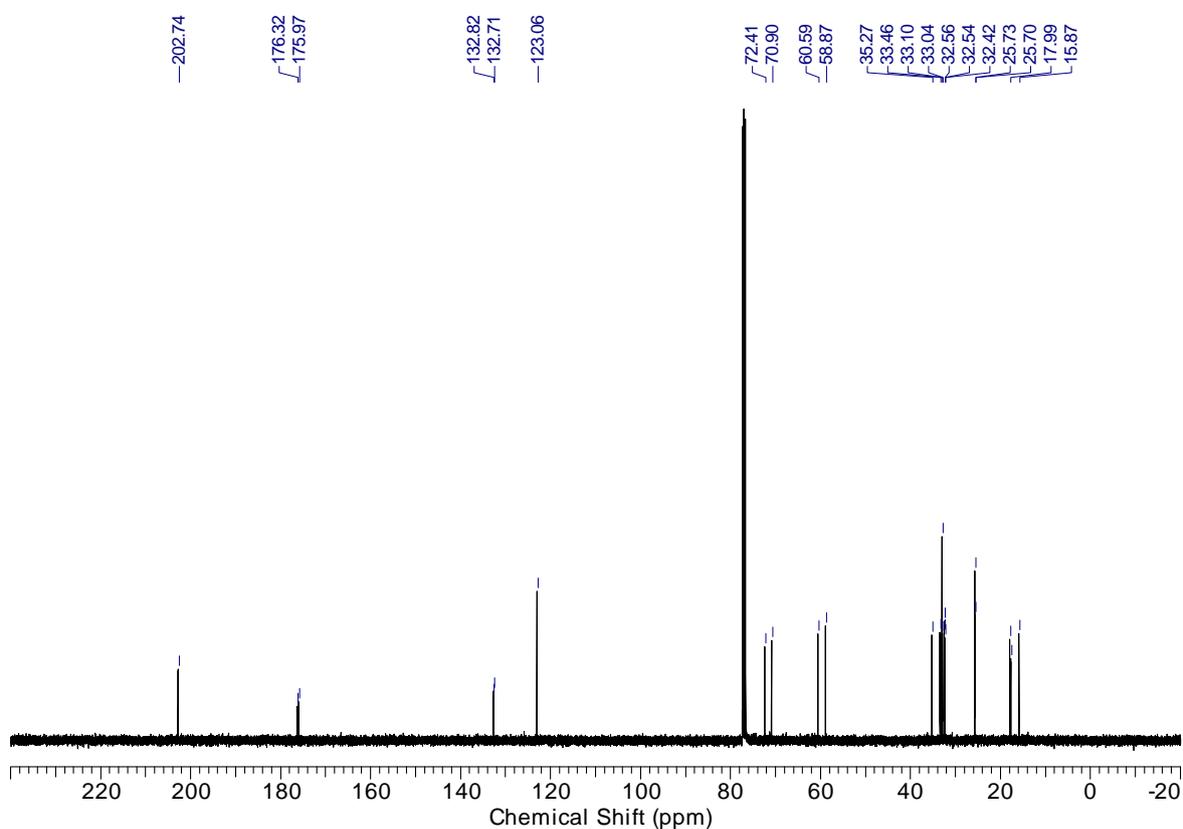
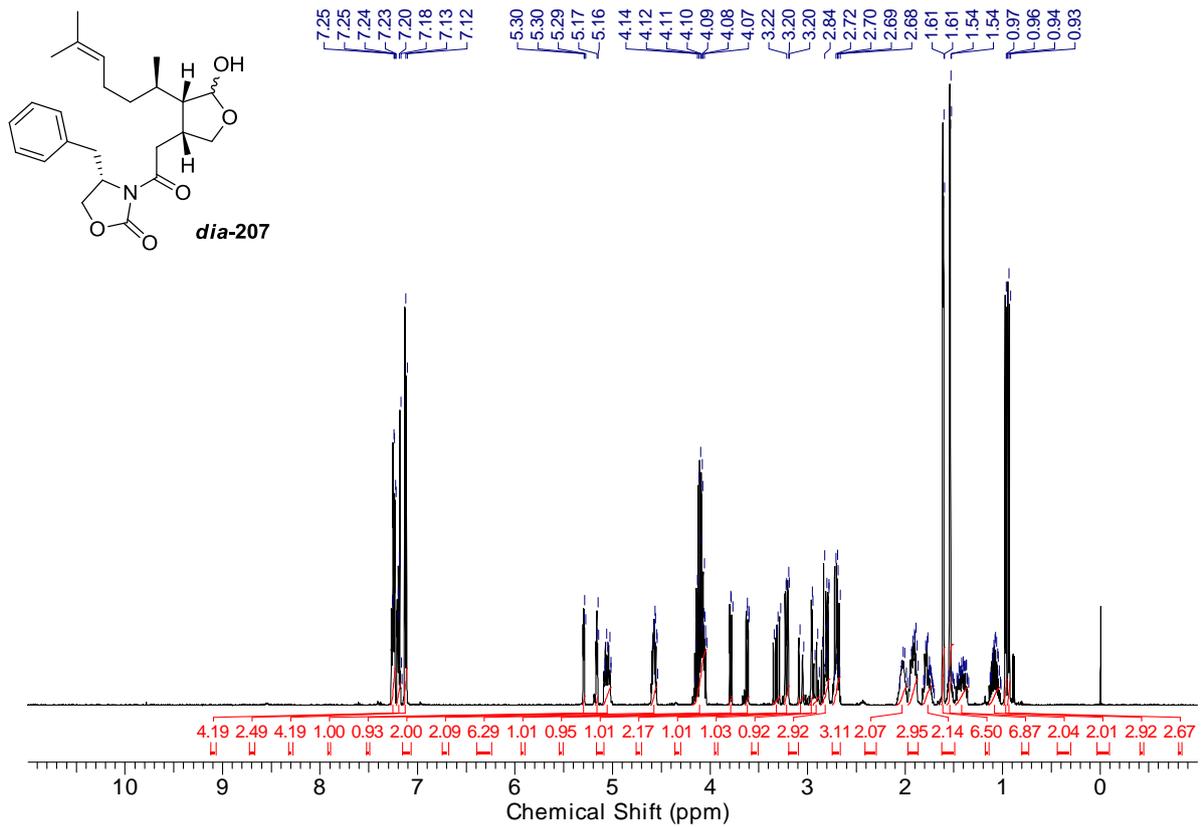
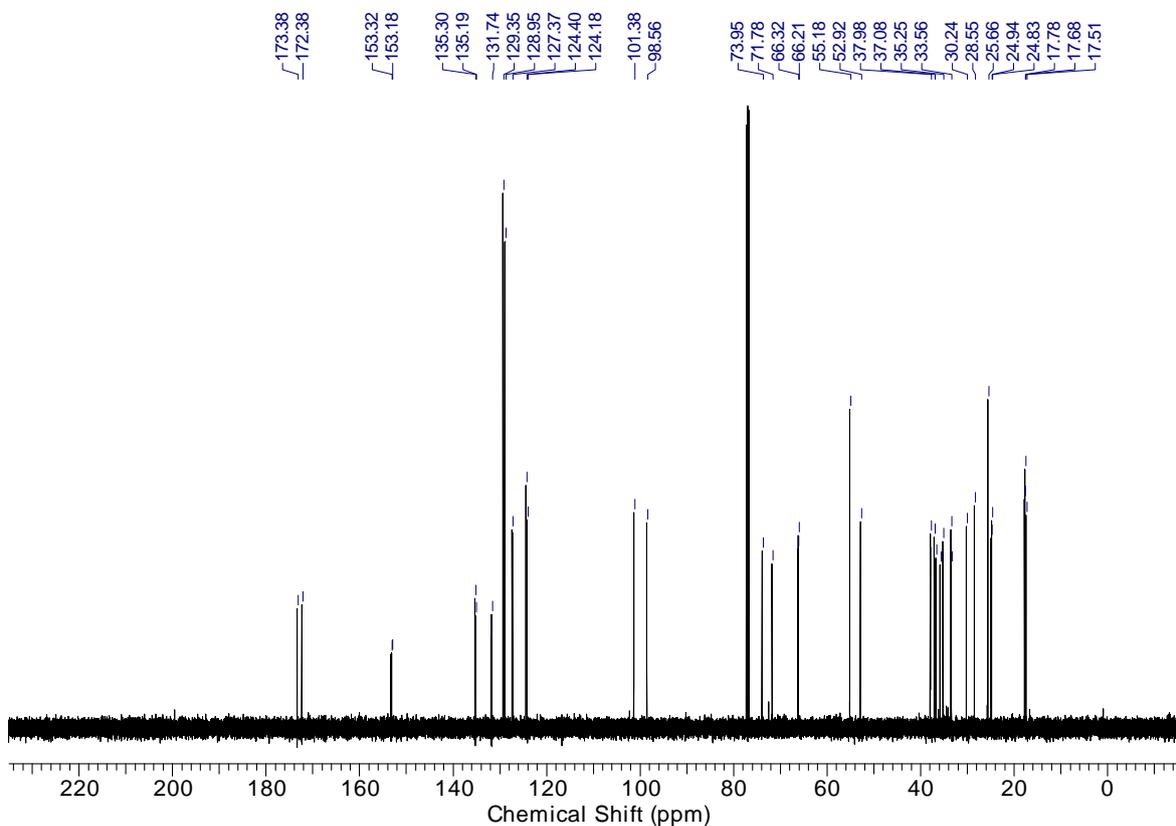


Abbildung 254:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aldehyds *dia-44* (*dr* 1:1).

Abbildung 255:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Halbacetals *dia-207* (*dr* 1:1).Abbildung 256:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Halbacetals *dia-207* (*dr* 1:1).

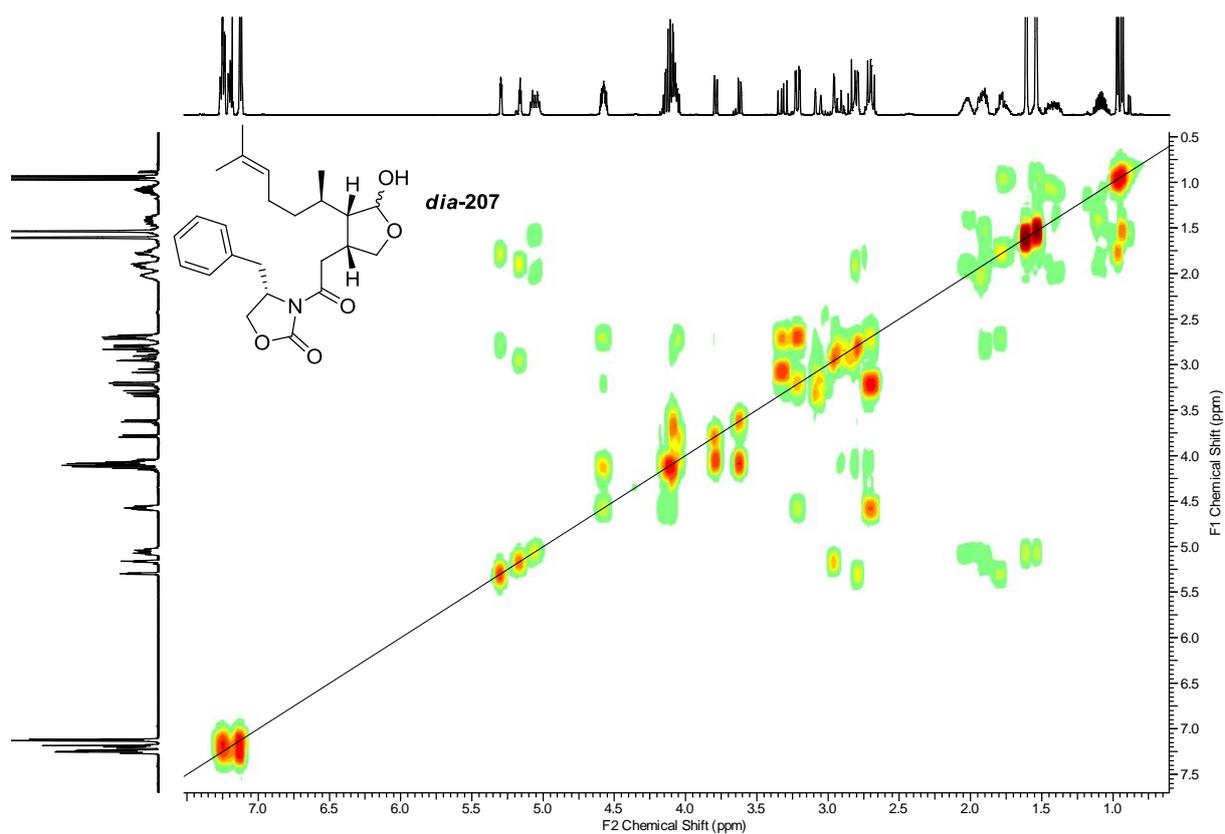


Abbildung 257:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Halbacetals *dia*-207 (*dr* 1:1).

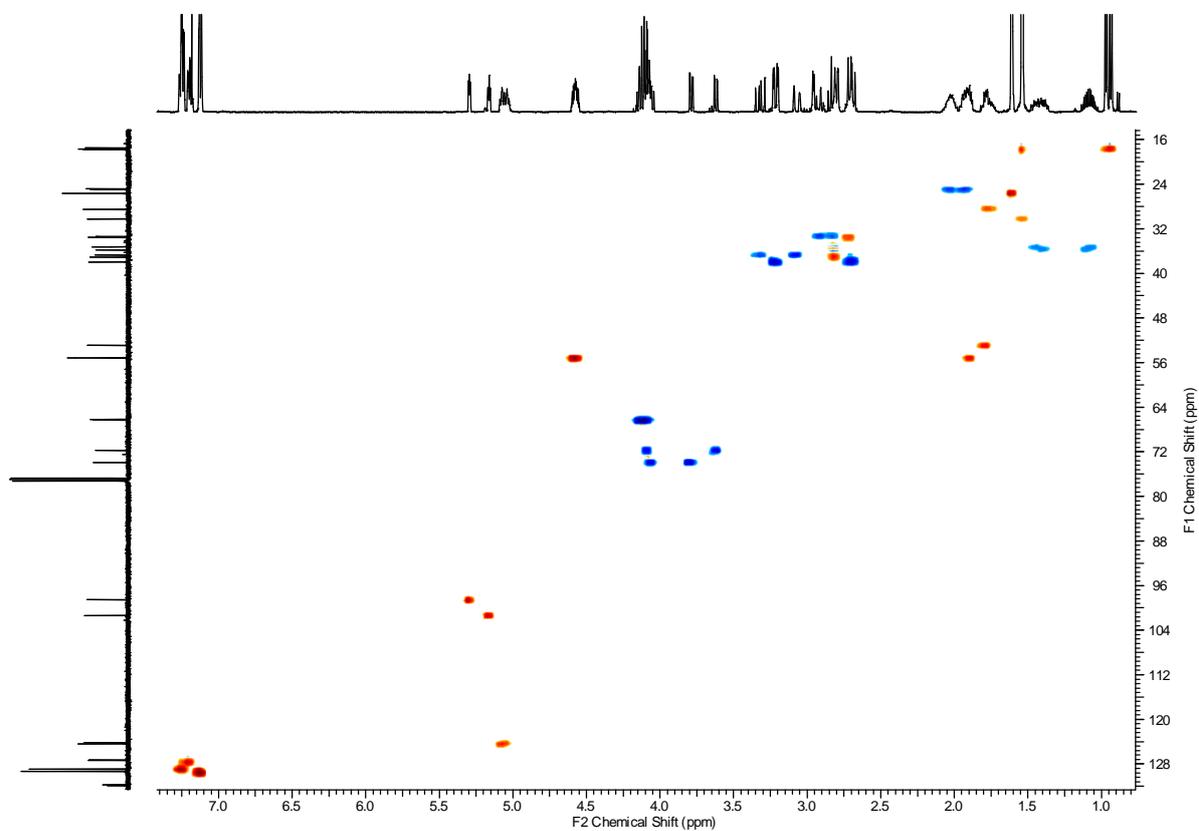


Abbildung 258: HSQC-NMR-Spektrum des Halbacetals *dia*-207 (*dr* 1:1).

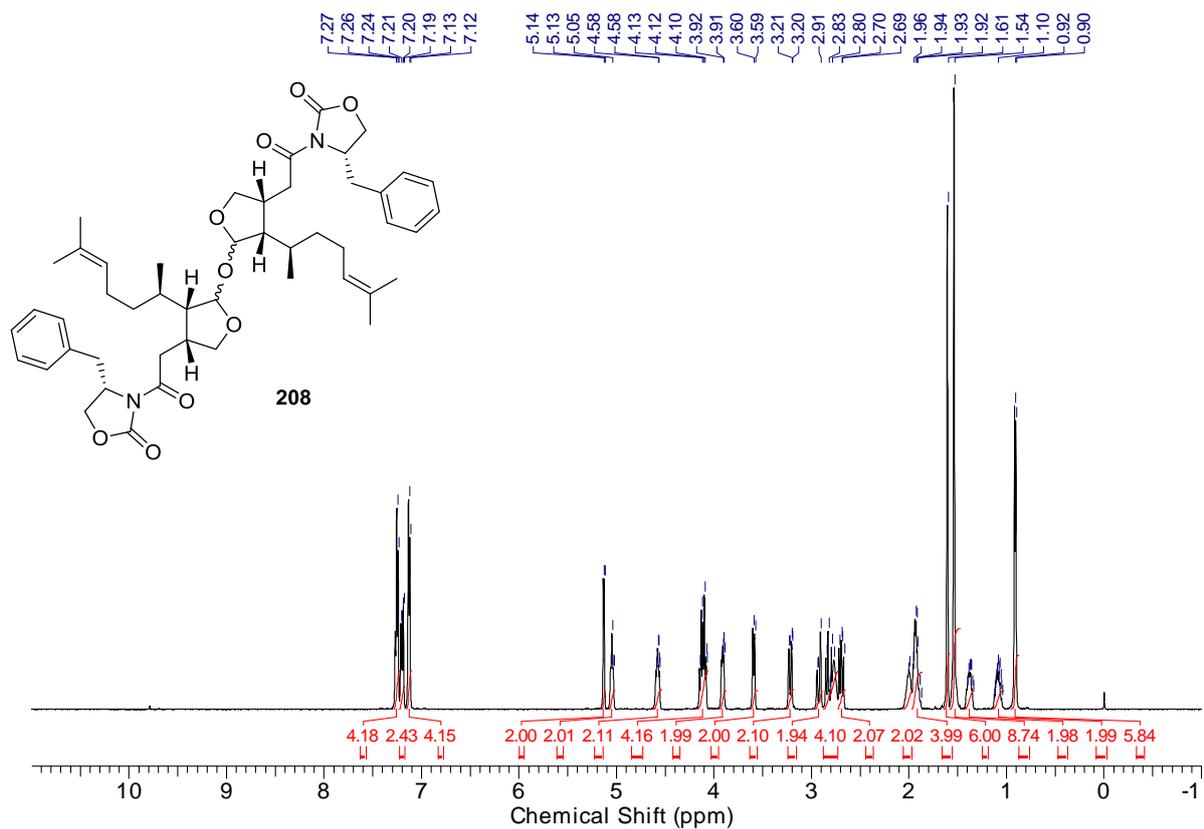


Abbildung 259:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des dimeren  $\text{C}_2$ -symmetrischen Acetals 208.

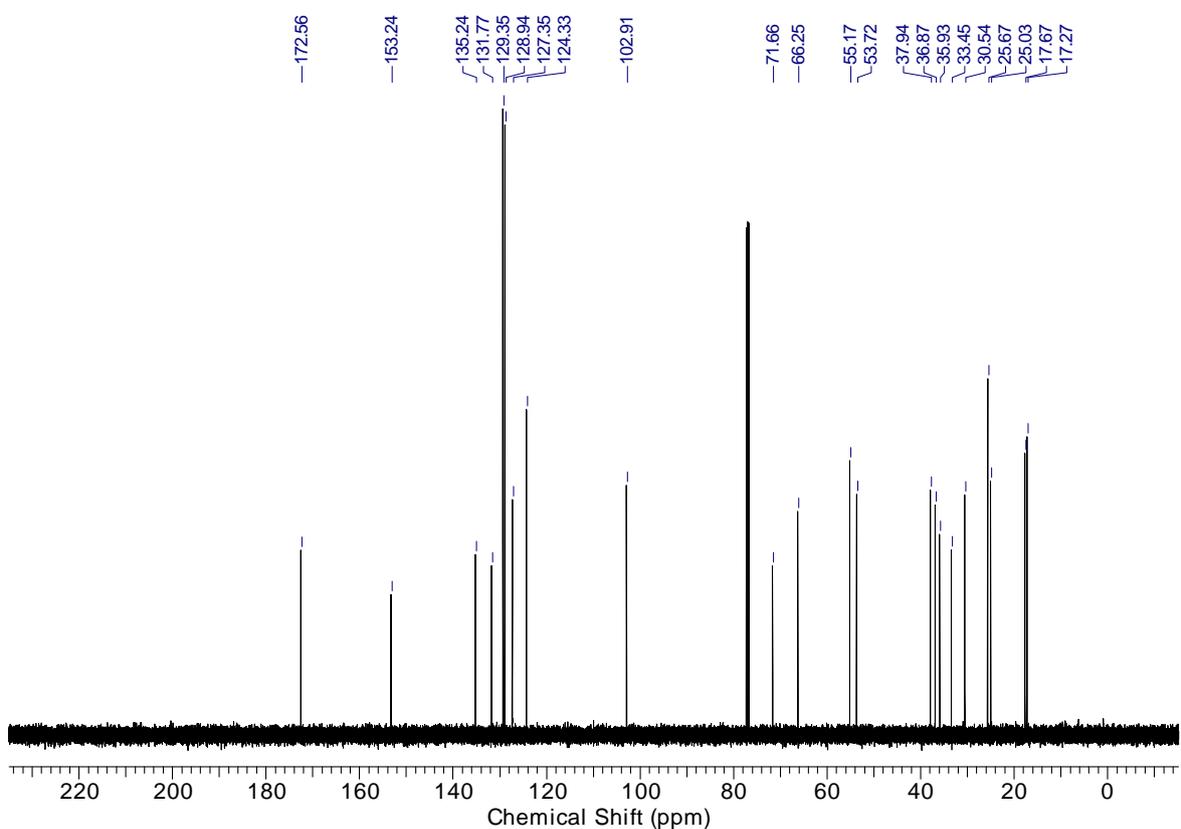


Abbildung 260:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des dimeren  $\text{C}_2$ -symmetrischen Acetals 208.

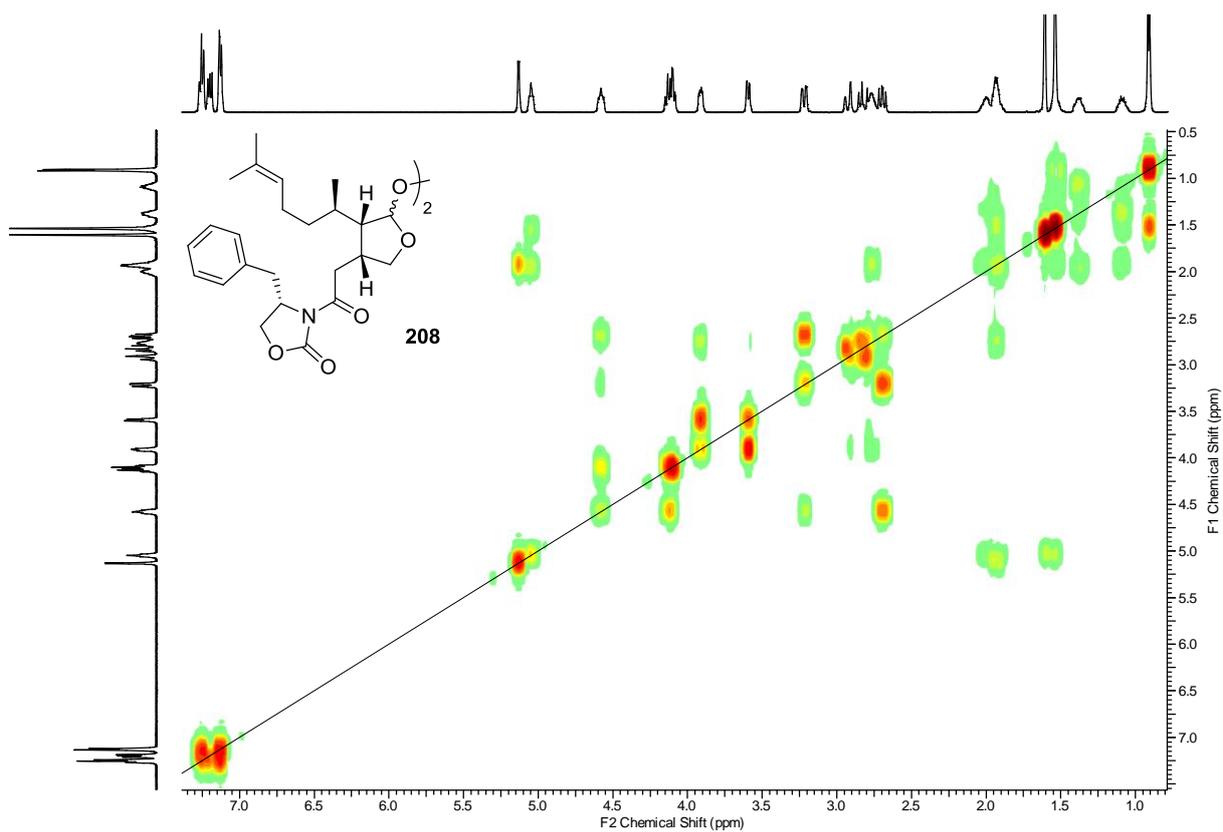


Abbildung 261:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des dimeren  $\text{C}_2$ -symmetrischen Acetals 208.

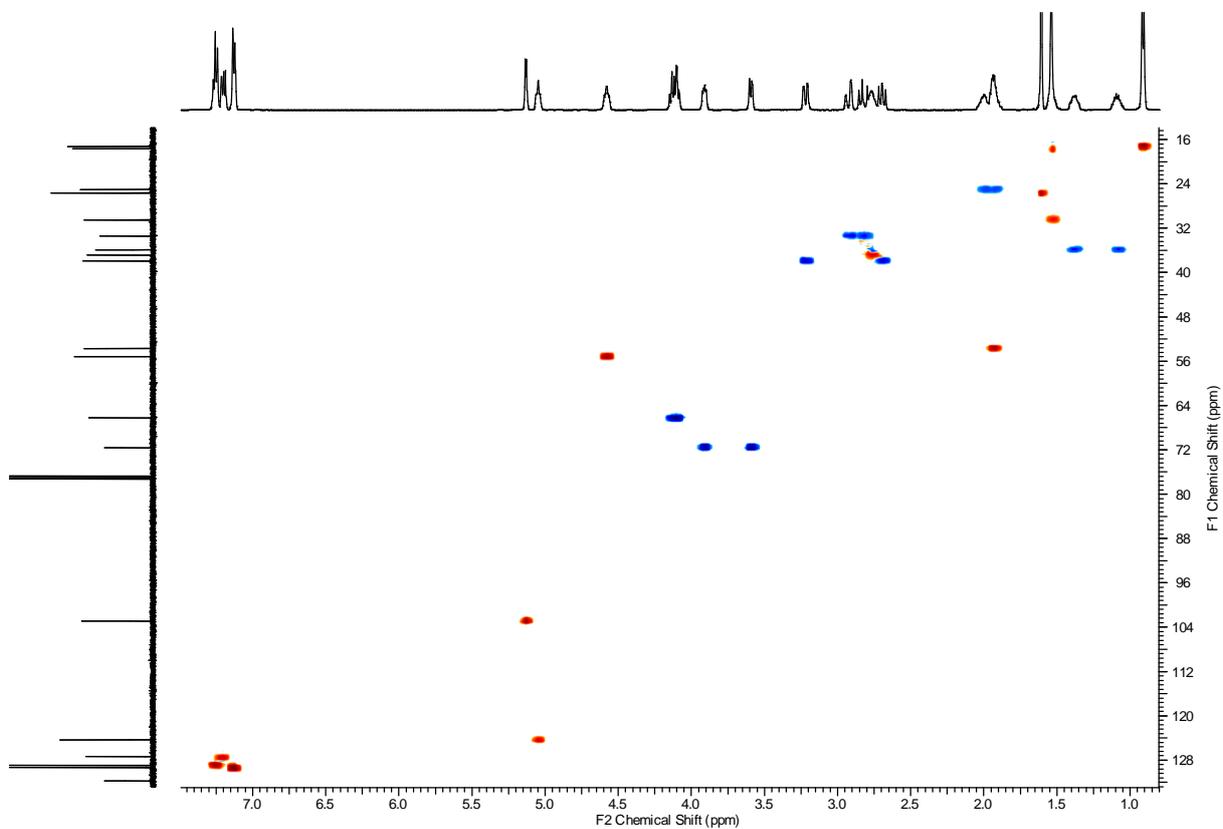
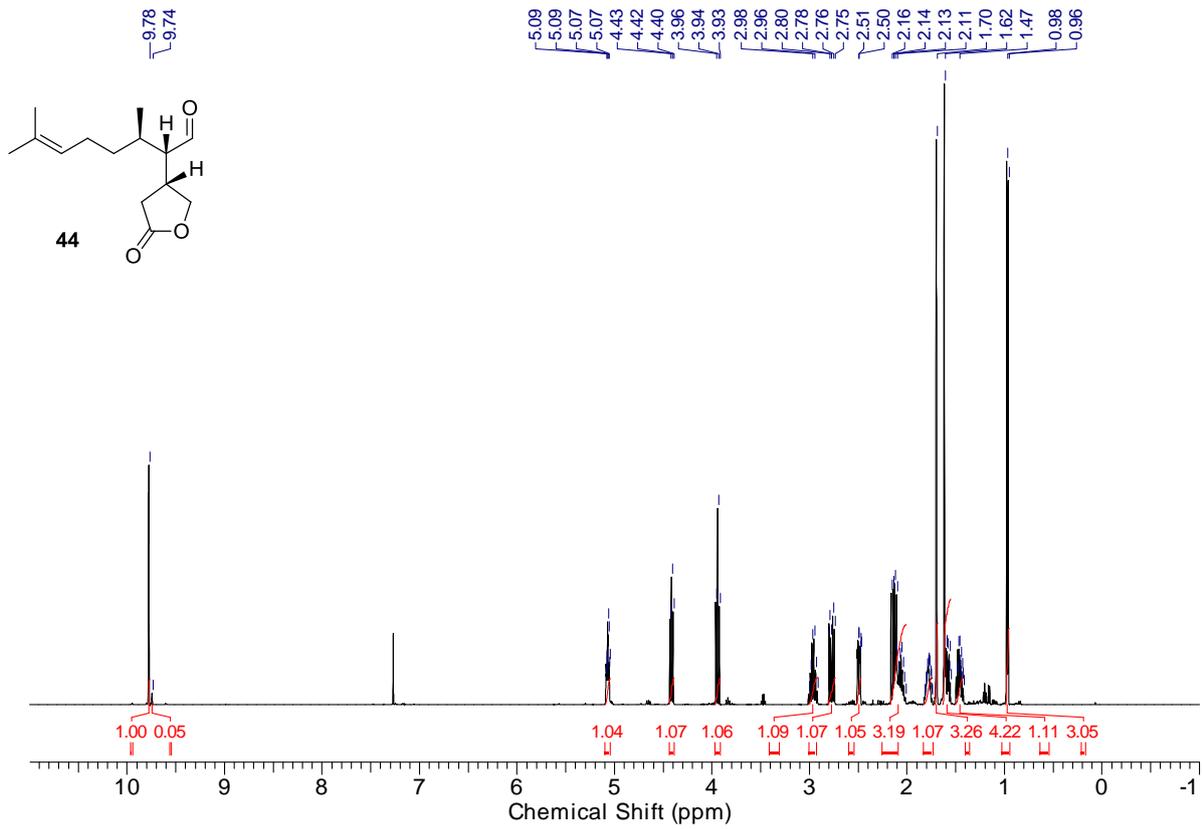
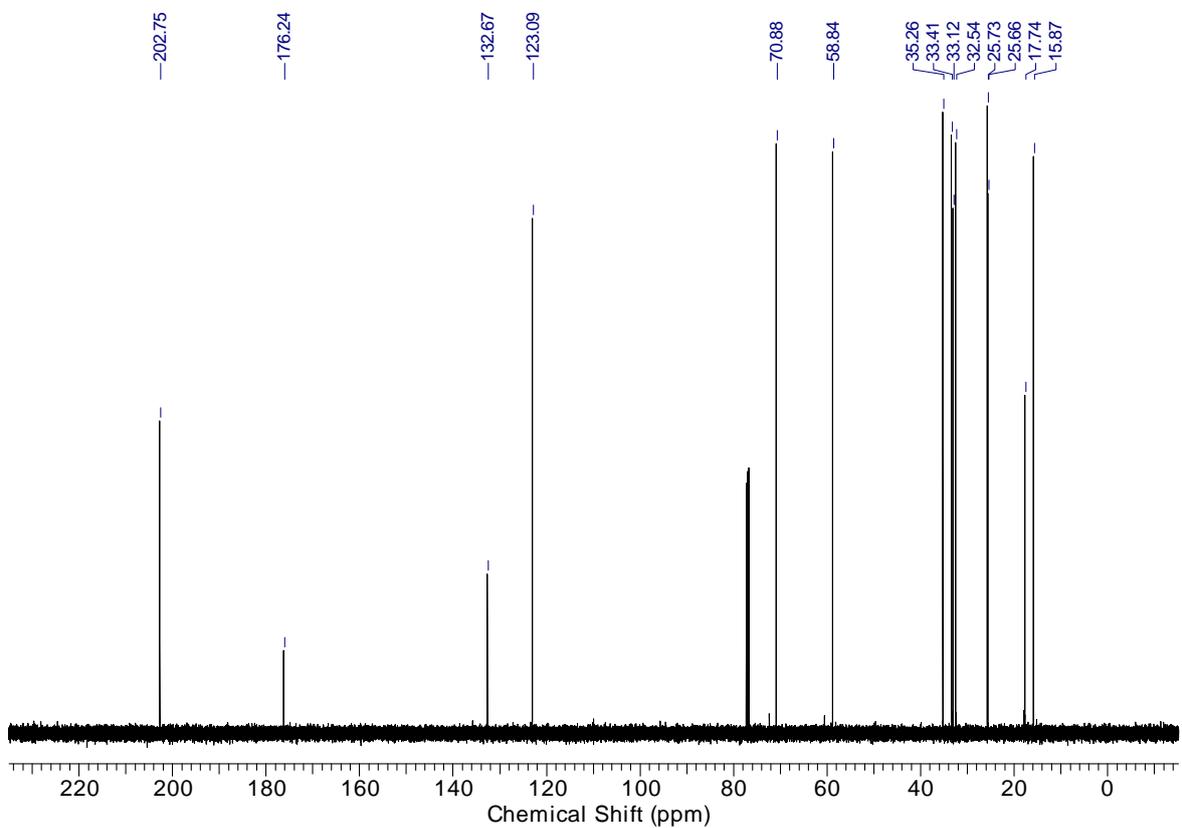
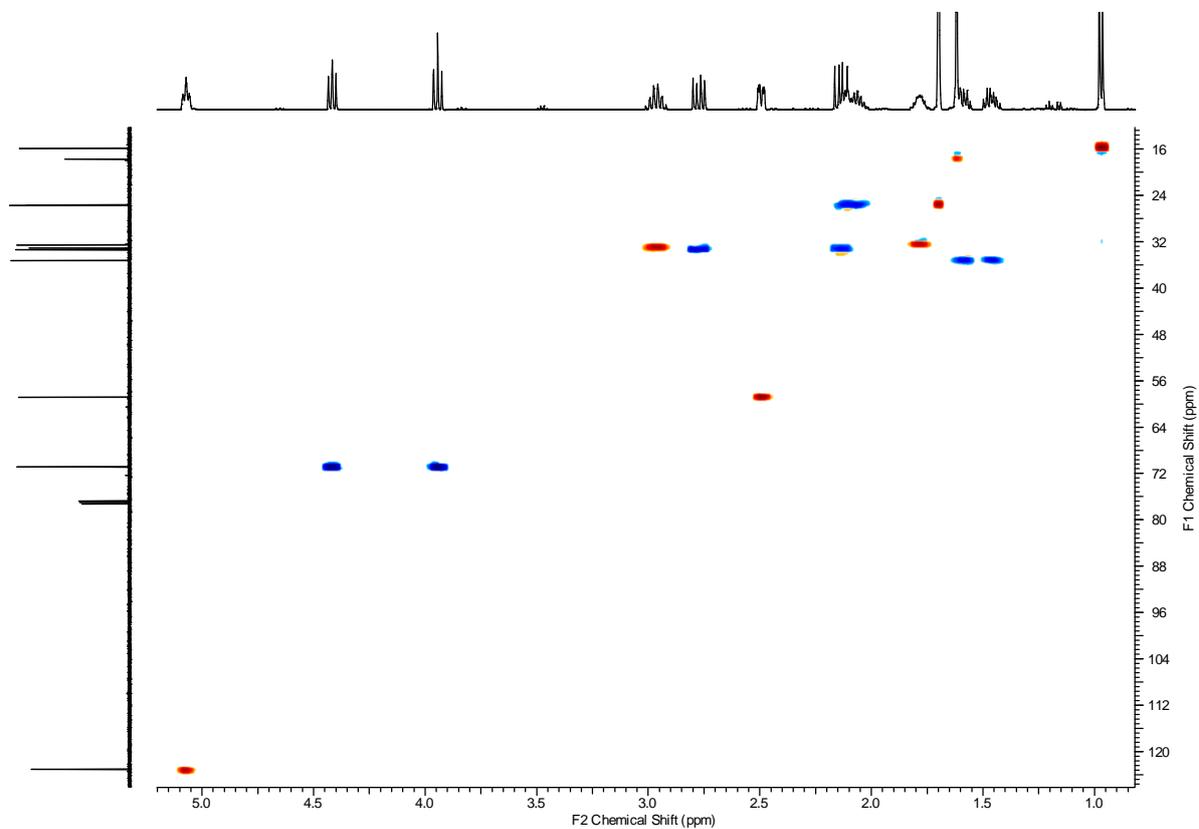
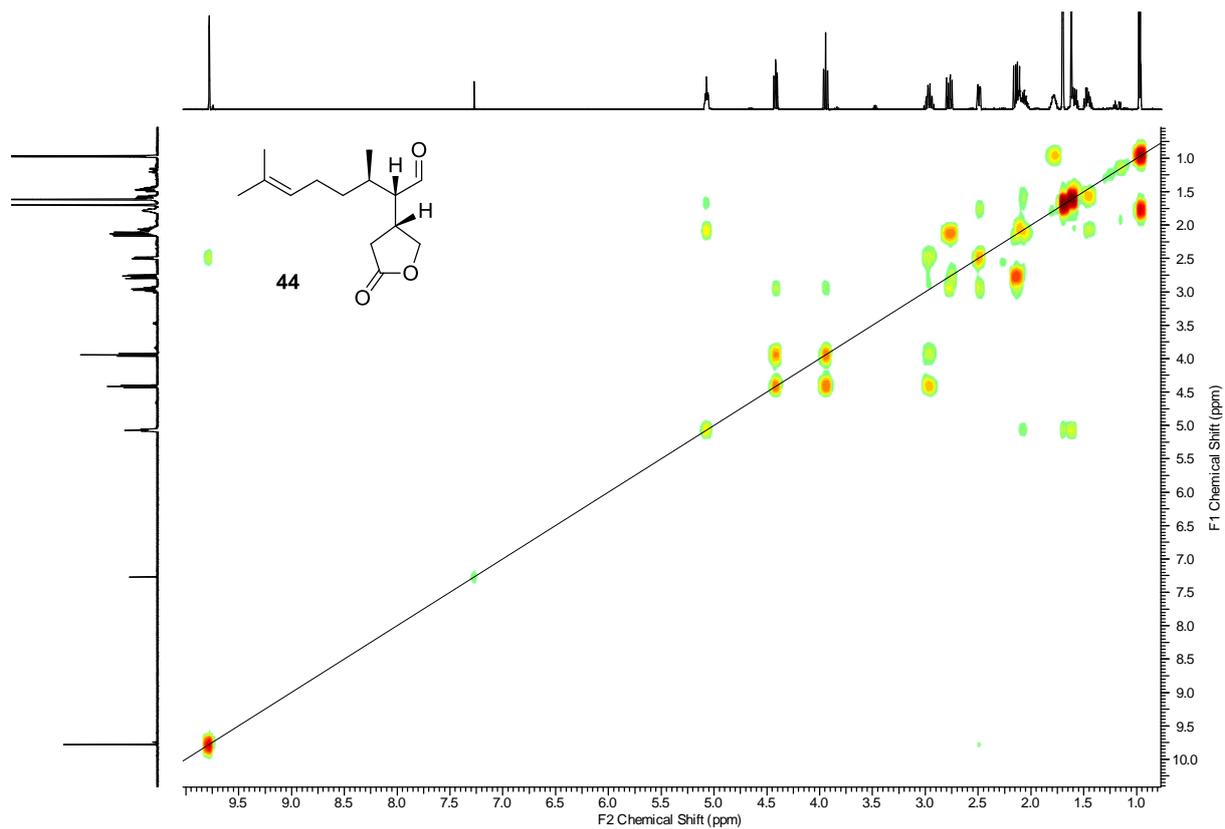
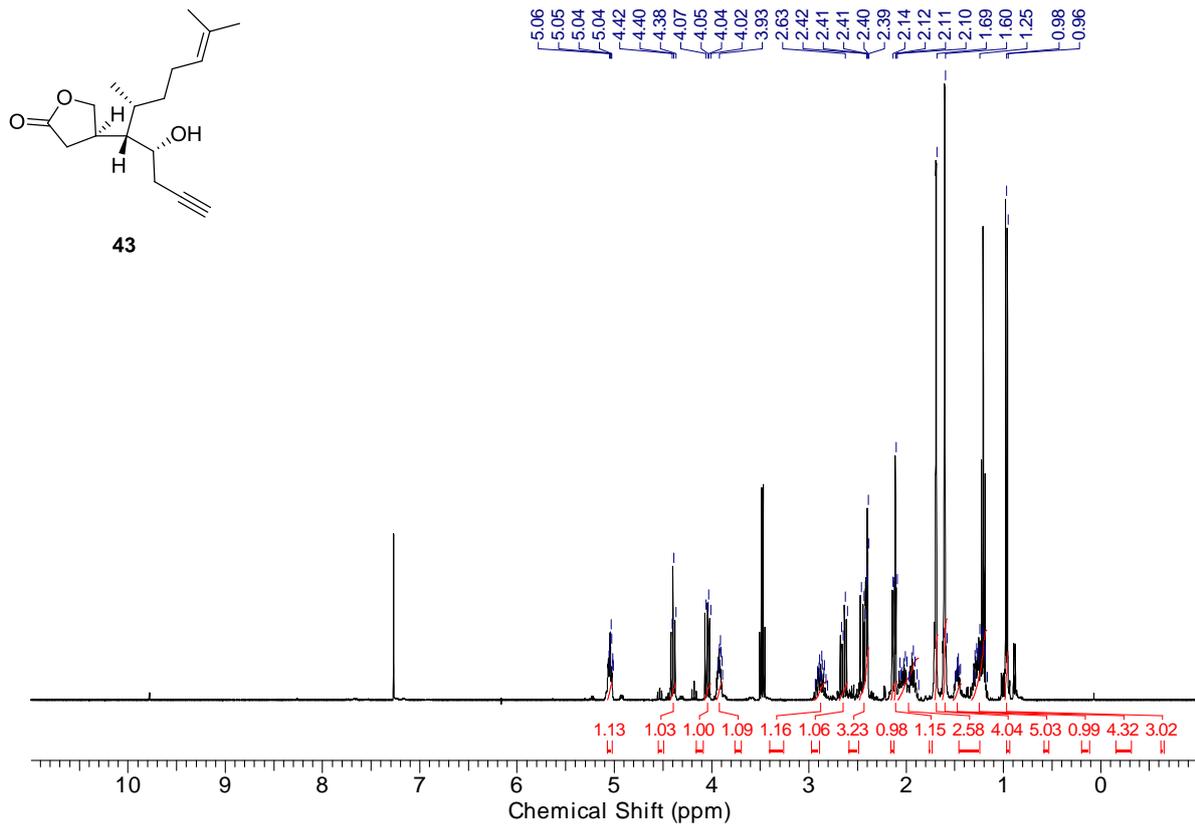
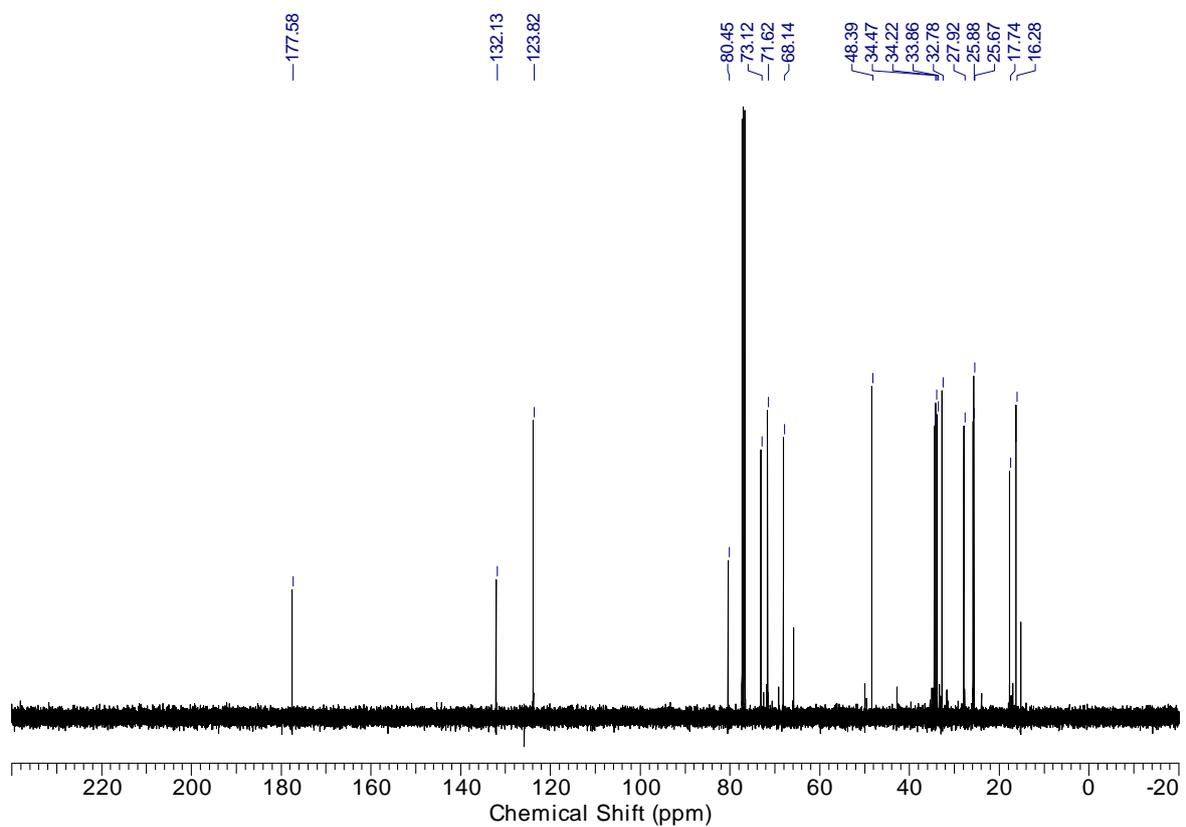


Abbildung 262: HSQC-NMR-Spektrum des dimeren  $\text{C}_2$ -symmetrischen Acetals 208.

Abbildung 263:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds 44 (*dr* 95:5).Abbildung 264:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds 44 (*dr* 95:5).



Abbildung 267:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Homopropargylalkohols 43 (*dr* 95:5).Abbildung 268:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Homopropargylalkohols 43 (*dr* 95:5).

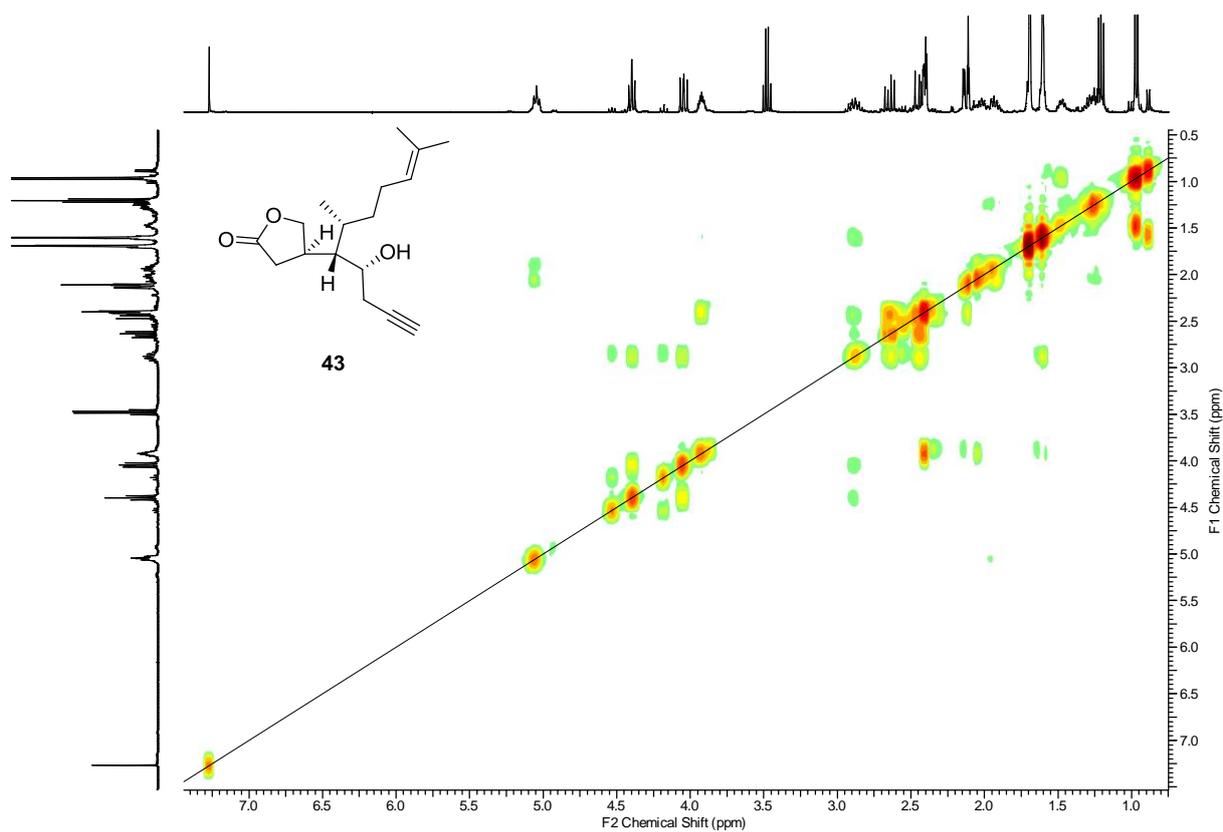


Abbildung 269:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Homopropargylalkohols 43 (*dr* 95:5).

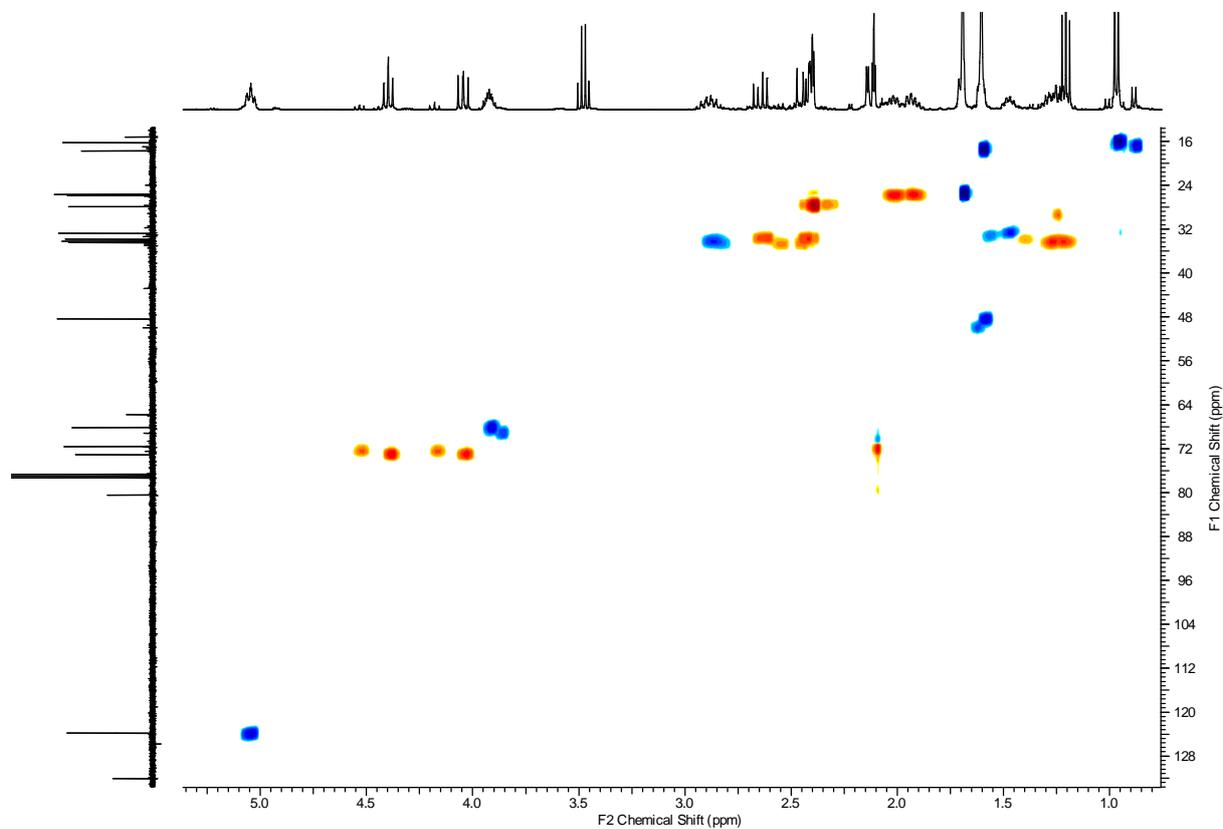
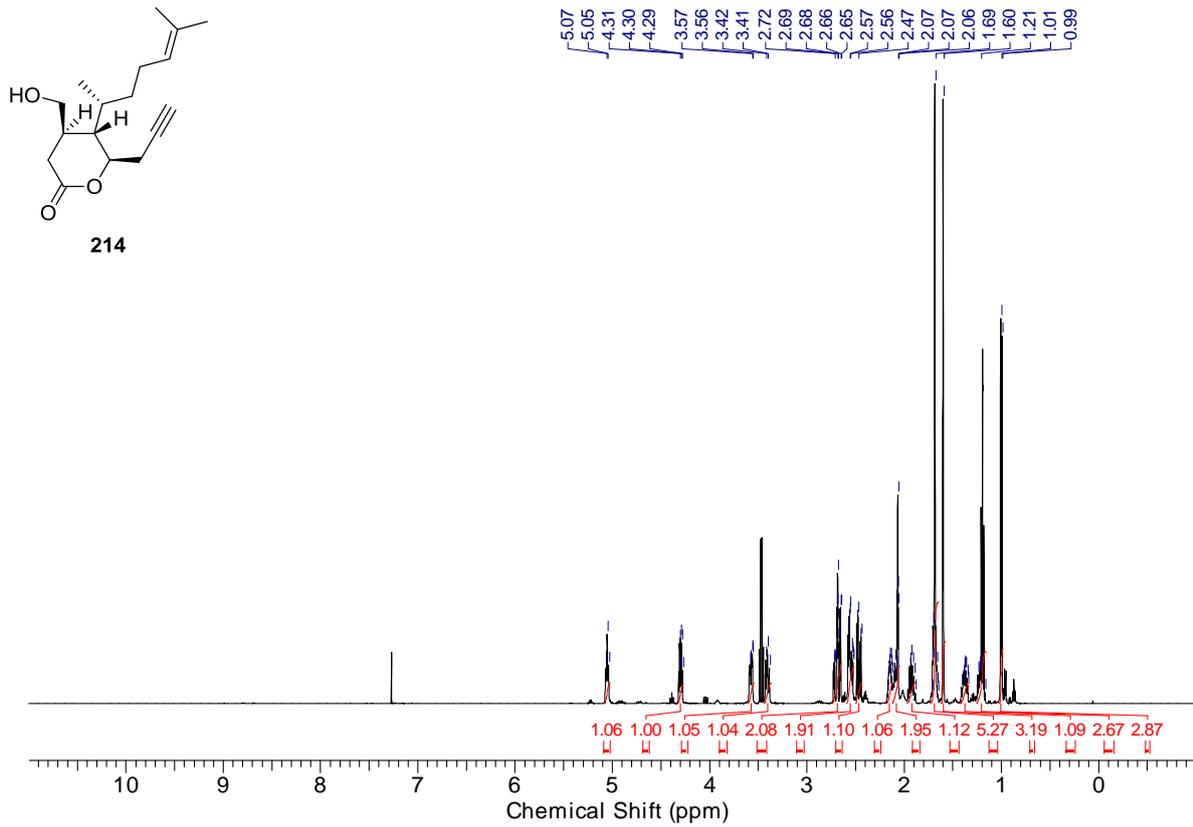
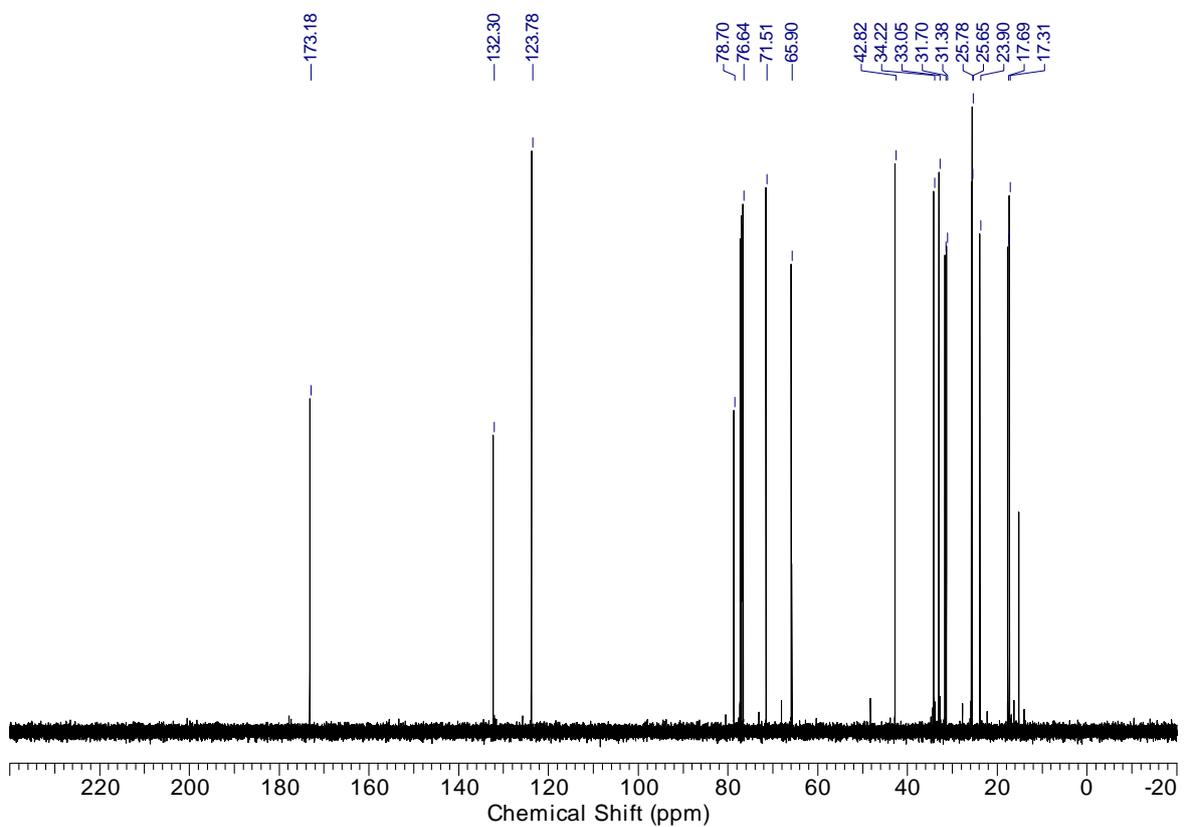


Abbildung 270: HSQC-NMR-Spektrum des Homopropargylalkohols 43 (*dr* 95:5).

Abbildung 271:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkohols 214.Abbildung 272:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Alkohols 214.

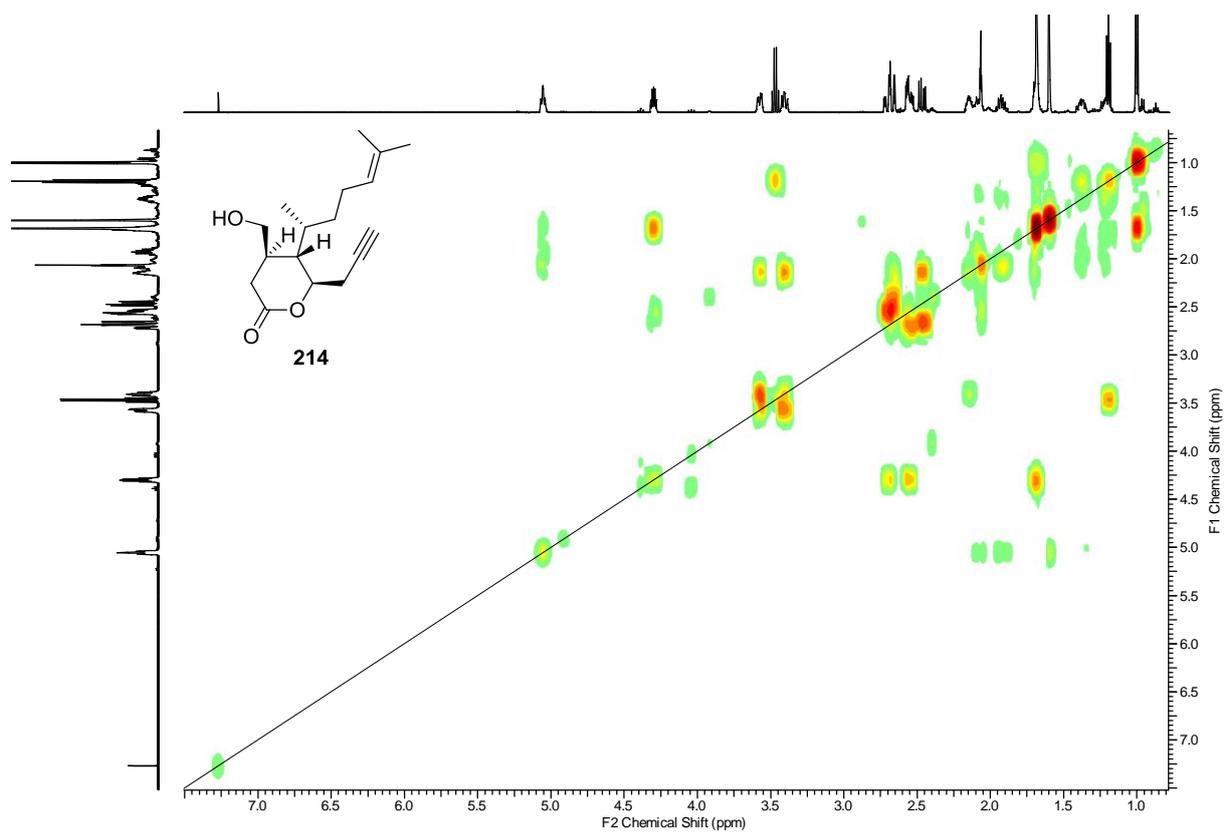


Abbildung 273:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Alkohols 214.

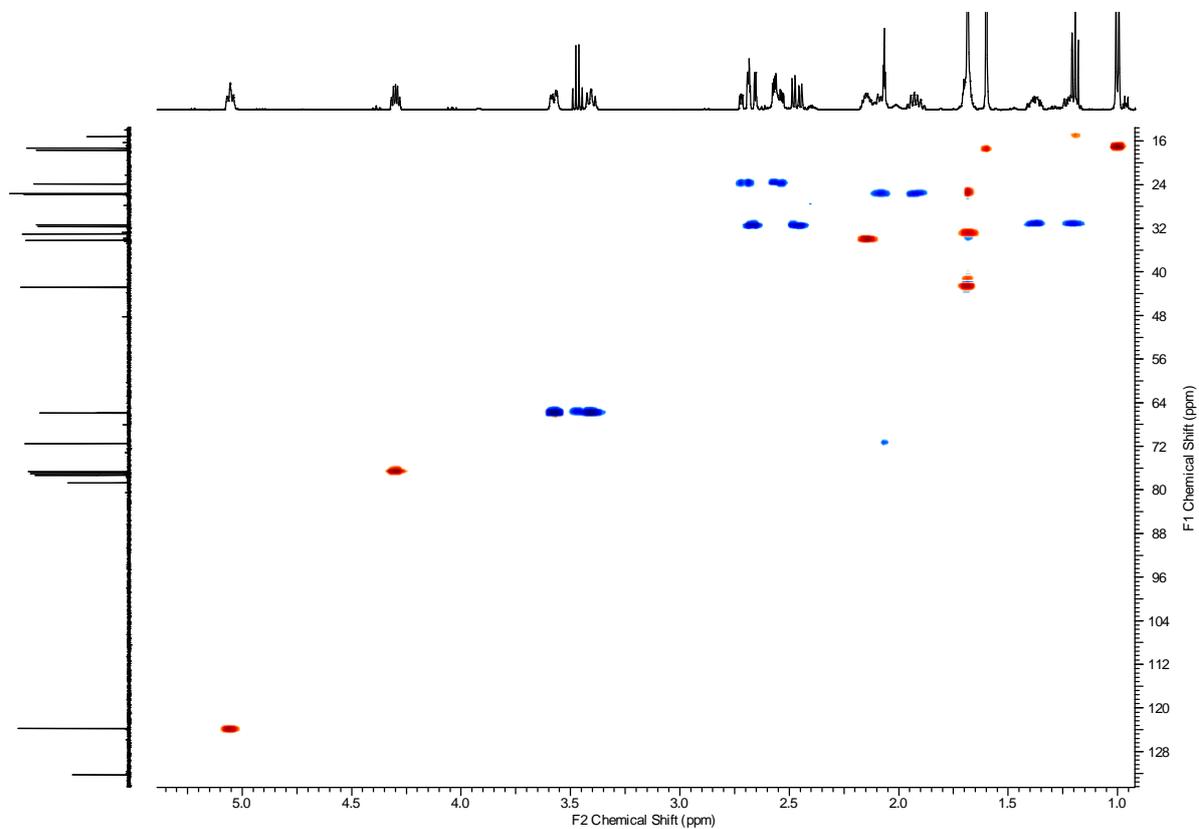
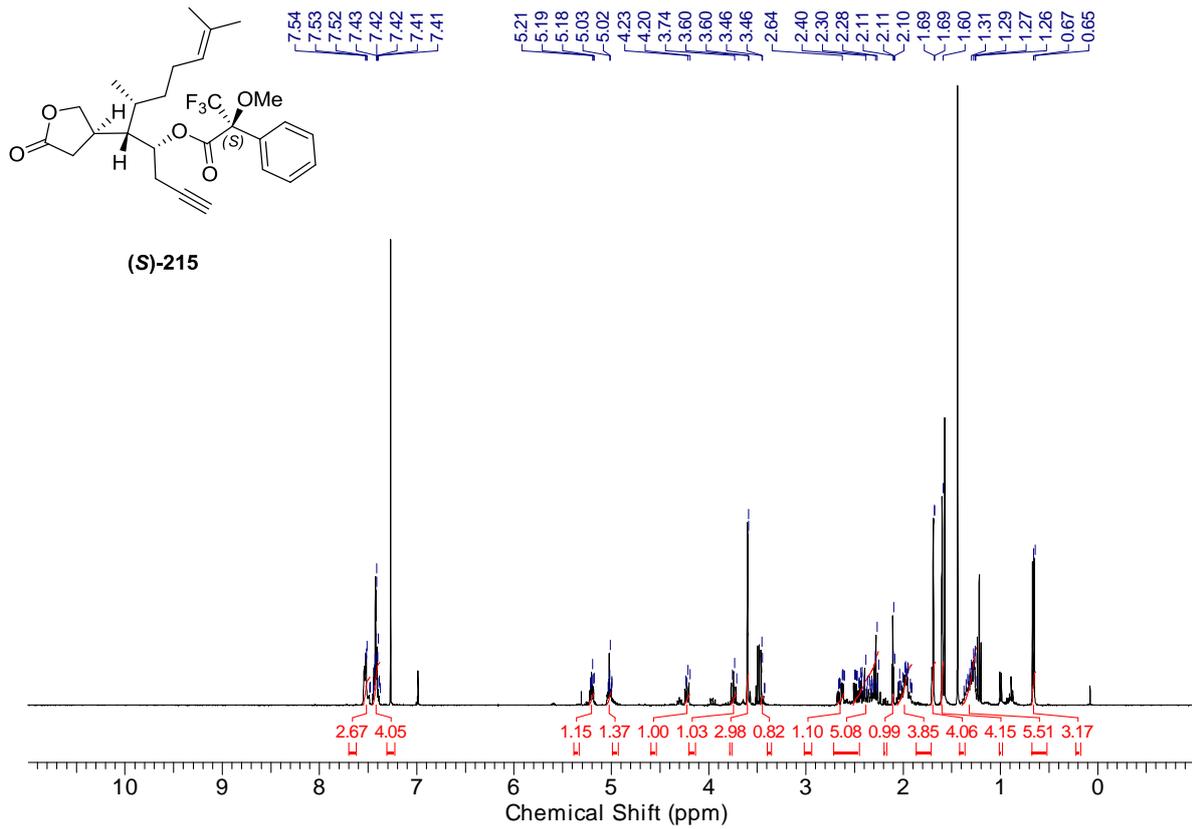
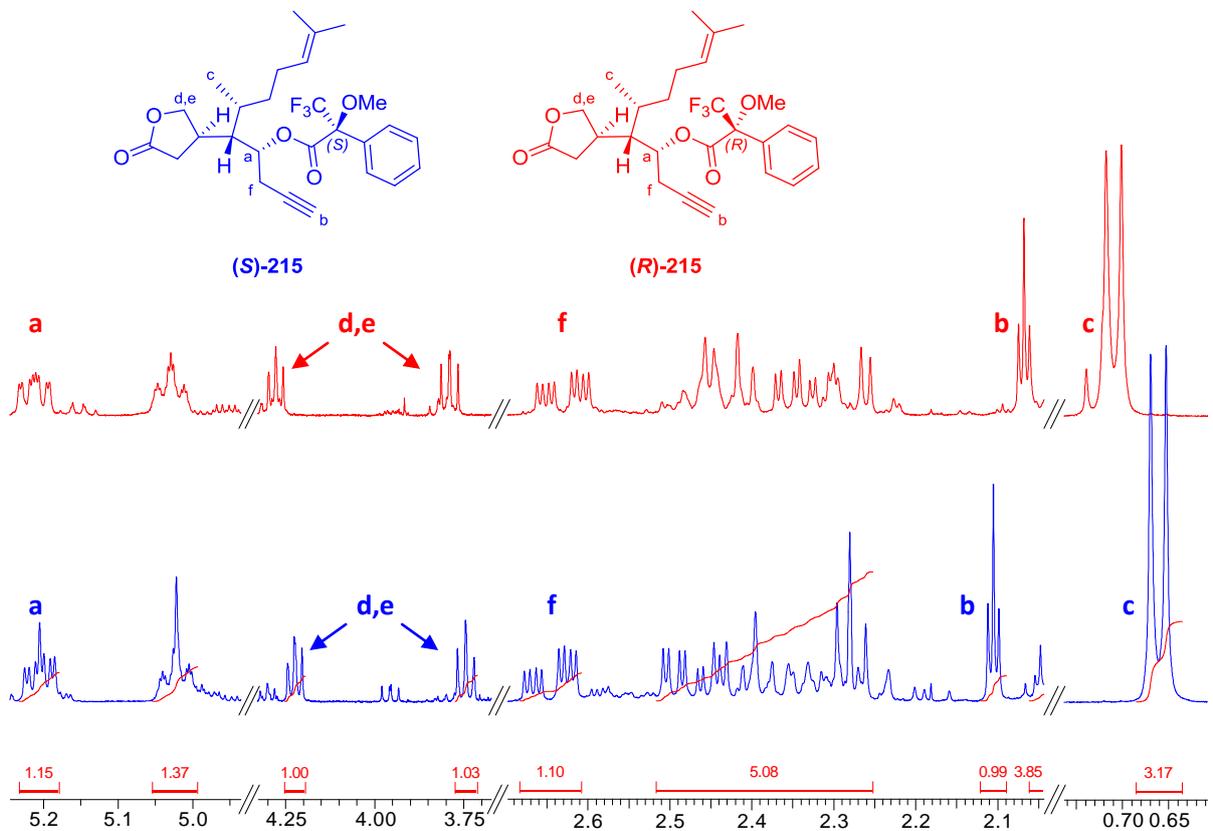


Abbildung 274: HSQC-NMR-Spektrum des Alkohols 214.

Abbildung 275:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Mosher-Esters (S)-215.Abbildung 276: Direktvergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren beider Mosher-Ester (S)-215 und (R)-215.

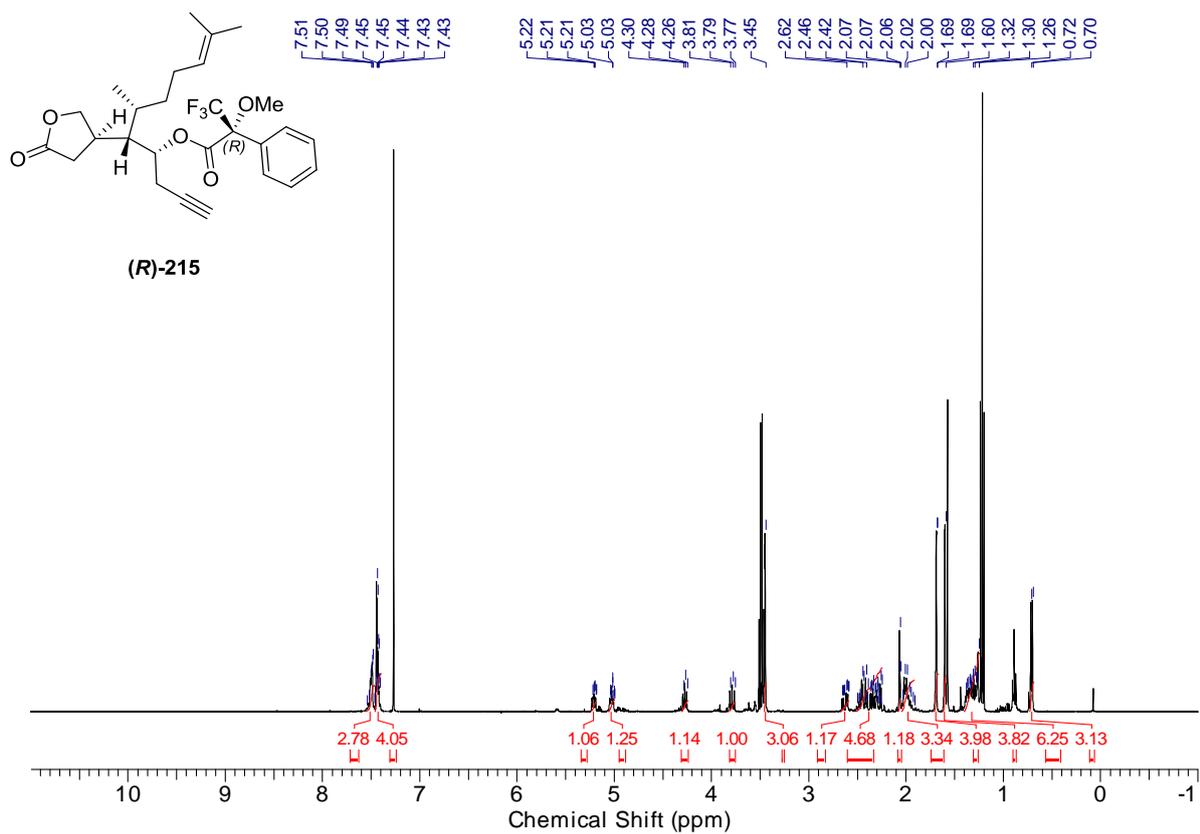
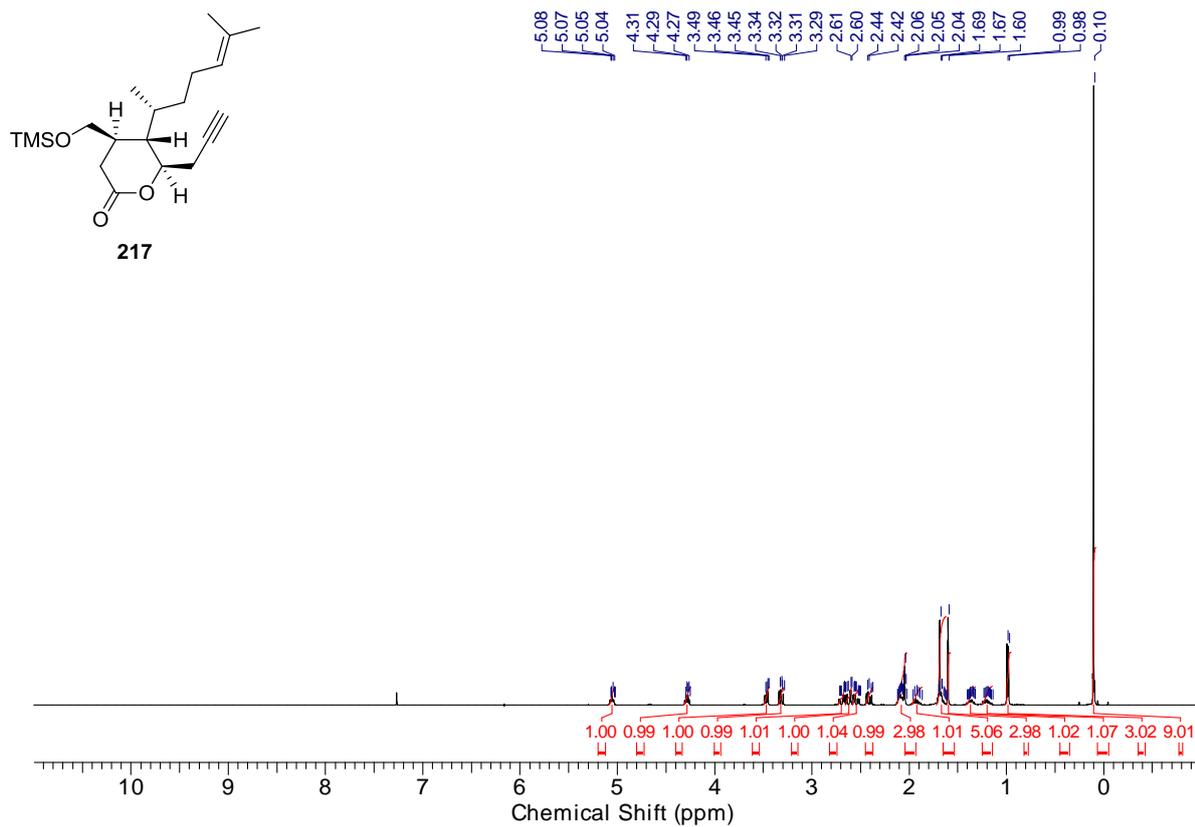
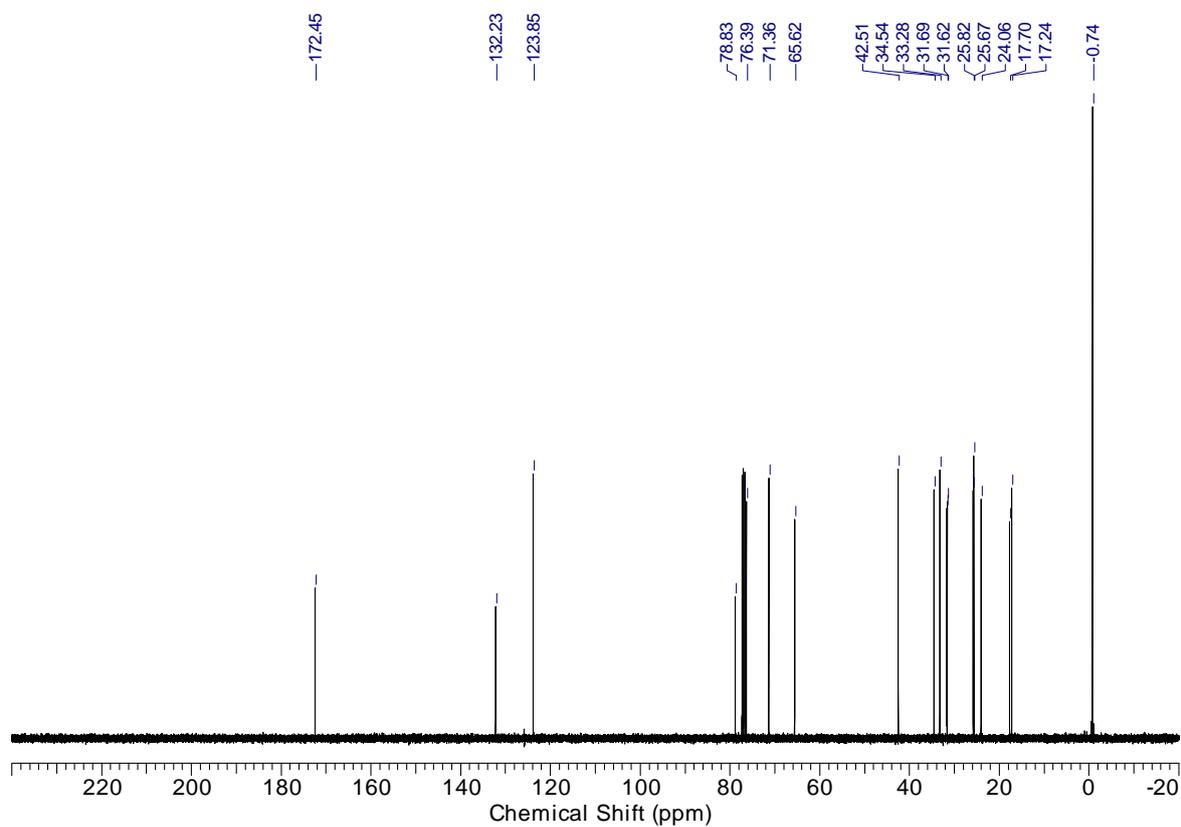


Abbildung 277:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Mosher-Esters (R)-215.

Abbildung 278: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Lactons 217.Abbildung 279: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Lactons 217.



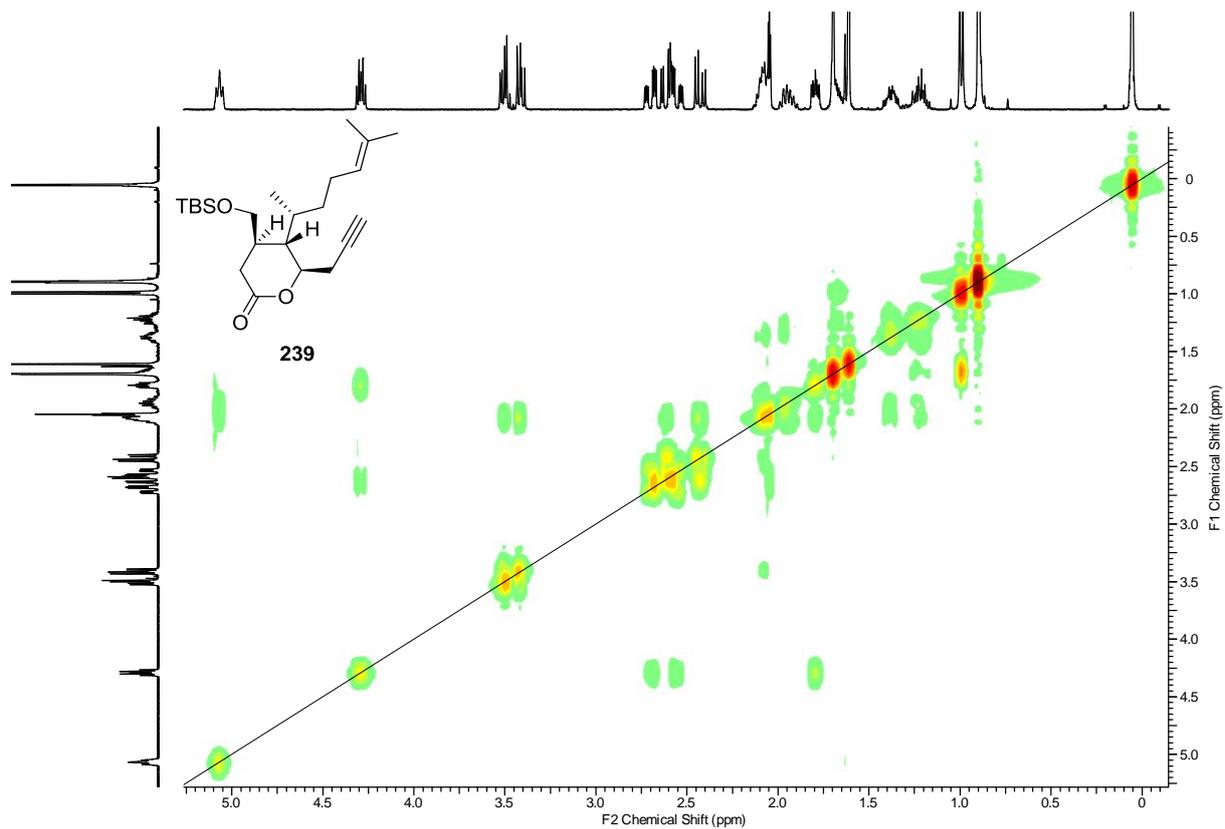
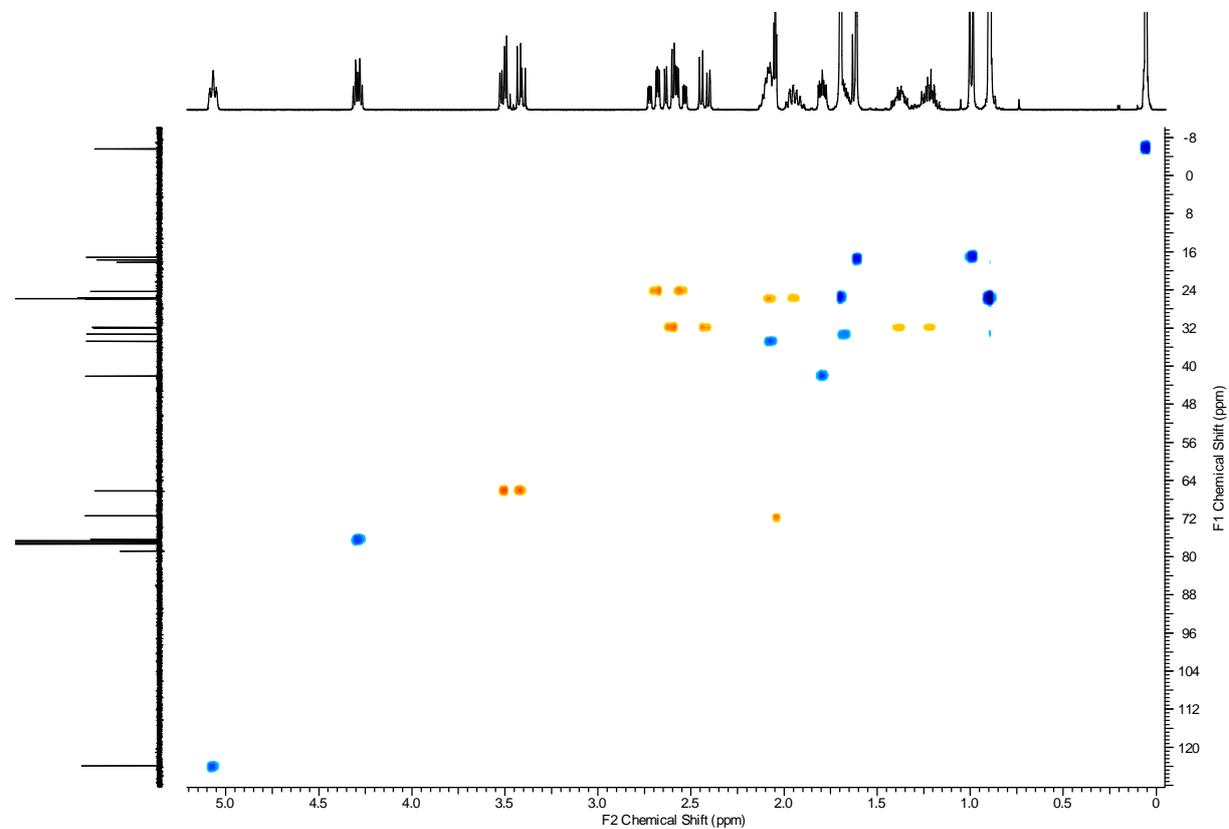
Abbildung 282:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Lactons 239.

Abbildung 283: HSQC-NMR-Spektrum des Lactons 239.

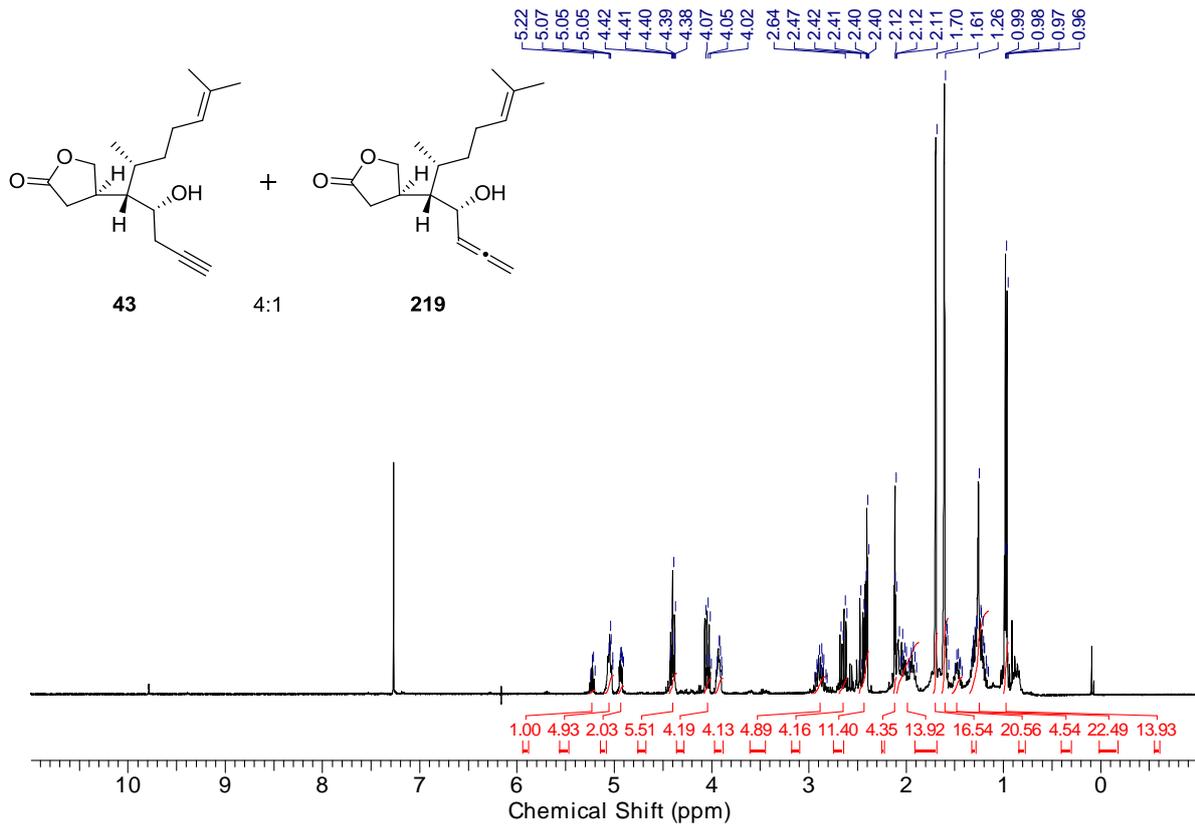


Abbildung 284:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eines 4:1-Gemisches der Alkohole 43 und 219.