

Kupfer(II)-katalysierte {1,5}-/{1,6}-transannulare katalytisch
asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung zum Aufbau
mittelgroßer und großer Carbozyklen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt
der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund
von

Dipl.–Chem. Tobias Jaschinski
geboren am 28.6.1983 in Gelsenkirchen

2014

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

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. N. Krause

Eingereicht am: 31.01.2014

Für Marija und meine Familie

Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die kompetente, engagierte und aufmunternde Betreuung bedanken. Durch viele lehrreiche und konstruktive Diskussionen erhielt ich zahlreiche synthetisch wertvolle Ratschläge und Denkanstöße.

Herrn Prof. Norbert Krause danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Frau Dr. Rebecca Meyer gilt mein Dank für die Messung der UV-Vis-Spektren.

Ich möchte mich bei allen Mitgliedern des AK Hiersemann, mit denen ich zusammenarbeiten durfte, herzlich bedanken. Ihr habt immer für eine tolle Arbeitsatmosphäre gesorgt. Die vielen fachlichen und privaten Gespräche waren sehr erbauend. Vielen Dank an Marleen, Annika, Florian, Sandra, Björn, Lena, Julia, Nick, Elisabeth, Christoph, David und Andre. Besonderer Dank geht an die "Crew" vom Mittellabor Andi, Sara und Claudia, die meinen großen Verbrauch an Spitzkolben erdulden mussten. Ich hatte eine tolle Zeit mit euch und werde euch alle vermissen.

Vielen Dank an meine Auszubildenden Tobias, Philipp und Thorben für eure Unterstützung im Labor. Mein Dank gilt auch den analytischen Abteilungen für das schnelle Messen meiner Proben. Ein besonderes Dankeschön geht an Frau Nettelbeck, Ben und Dr. Matthias Hehn aus der NMR-Abteilung, an Herrn Hüffner für die Elementaranalysen und an Frau Marzian und Chantal vom MS-Team.

Vielen Dank an meine ehemaligen Kommilitonen, die im Laufe der Zeit echte Freunde geworden sind. Vielen Dank für die Unterstützung auch in schwierigen Phasen an Jeny und Stefan, Peter und Ina, Helene, Andi und Julian. Der wichtigste Dank gilt meiner Familie und Marija für eure immense Geduld mit mir und dafür, dass ihr immer an mich geglaubt und mich in schwierigen Zeiten motiviert habt. Ich möchte auch meinem Vater danken, der mir dieses Studium ermöglicht hat und leider das Ende nicht mehr miterleben kann.

Danke

Versicherung

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

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann im Zeitraum von September 2008 bis November 2013 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

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

Tobias Jaschinski

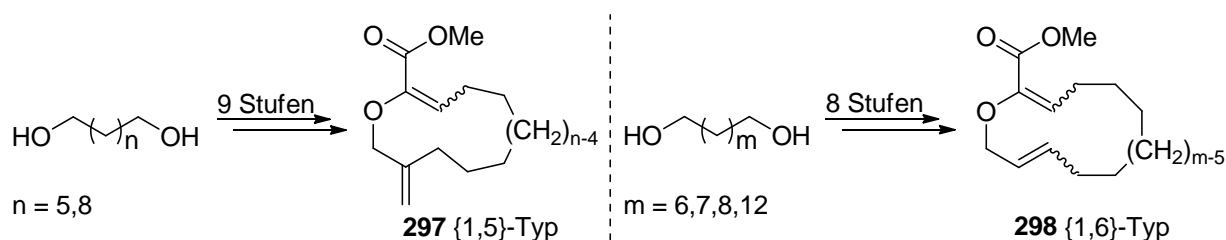
Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.

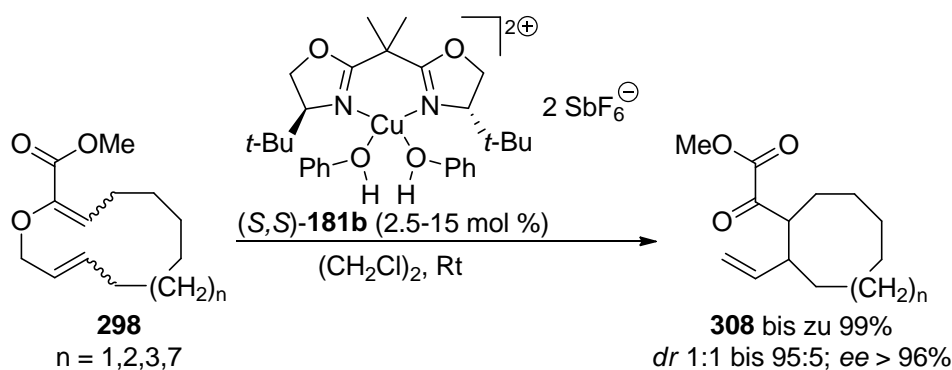
Kurzfassung

Kupfer(II)-katalysierte {1,5}-/{1,6}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung zum Aufbau mittelgroßer und großer Carbozyklen

Die vorliegende Dissertation präsentiert experimentelle Studien zur Entwicklung der ersten unkatalysierten und Kupfer(II)-katalysierten {1,5}- und {1,6}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung (TGC). Für die Synthese der zyklischen 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylother **297** und **298** wurde zunächst, ausgehend von kommerziell erhältlichen Diolen, eine 9- bzw. 8-stufige robuste und skalierbare Synthesesequenz mit einer intramolekularen HWE-Reaktion als Schlüsselschritt entwickelt.



Die {1,5}-TGC wurde an 5 verschiedenen Allylvinylothern untersucht. Die Ringgröße hatte maßgeblichen Einfluss auf die Effizienz der Umlagerung. Die Darstellung eines gespannten Cyclononans war prinzipiell möglich, allerdings konnte nur katalysiert vollständiger Umsatz erreicht werden. Neben der Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung des Produktes wurde bei allen getesteten Bedingungen Zersetzung beobachtet. Die Untersuchungen zur unkatalysierten und katalysierten {1,6}-TGC zu den mittelgroßen und großen Carbozyklen **308** wurden mit 12 Allylvinylothern unterschiedlicher Größe und Doppelbindungskonfiguration durchgeführt. Sowohl die Substrat- als auch die Katalysatorstruktur determinierten die Effizienz der {1,6}-TGC maßgeblich. Mit *t*-Bu-BOX-basierten Katalysatoren, wie (*S,S*)-**181b**, konnten unter milden Reaktionsbedingungen teilweise exzellente Ausbeuten, hohe Diastereoselektivitäten und exzellente Enantiomerenüberschüsse erreicht werden. Zu den dargestellten Carbozyklen gehörte auch eine hochgespannte *trans*-substituierte Cyclononaneinheit, die ein zentrales Strukturelement von Xenican-Diterpenen darstellt.

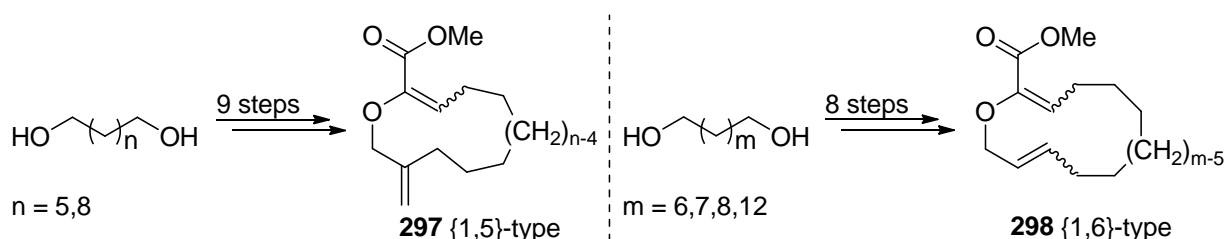


Schlagwörter: Allylvinylother, α -Ketoester, Gosteli–Claisen-Umlagerung, transannulare Reaktionen, Kupfer, asymmetrische Katalyse, mittelgroße Carbozyklen

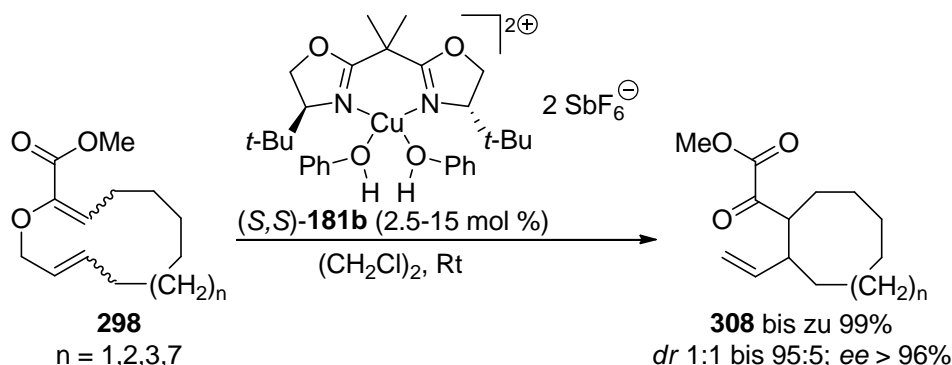
Abstract

Copper(II)-catalyzed {1,5}-/{1,6}-transannular catalytic asymmetric Gosteli–Claisen-rearrangement for the construction of medium- and large-sized Carbacycles

The present dissertation presents experimental studies concerning the first uncatalyzed and Copper(II)-catalyzed {1,5}- and {1,6}-transannular Gosteli–Claisen rearrangement (TGC). In the first instance a reliable and scalable 9- respectively 8-step synthesis for cyclic 2-alkoxycarbonyl-substituted allyl vinyl ethers **297** and **298** starting from commercially available diols was developed. Key feature was an intramolecular HWE reaction.



The {1,5}-TGC was investigated with 5 allyl vinyl ethers. The Ring size had a significant influence on the efficiency of this type of rearrangement. As a matter of principle the synthesis of highly strained cyclononanes was possible. Full conversion was only achieved with a catalyst. Besides an isomerization of the exocyclic double bond of the product, decomposition was observed under all tested conditions. The study concerning the uncatalyzed and catalyzed {1,6}-TGC for the construction of the medium- and large-sized Carbacycles **308** included 12 different allyl vinyl ethers. Ring size and double bond configuration were varied. The substrate as well as the catalyst structure were determinants for the efficiency of the {1,6}-TCAGC. In some cases excellent yields, high diastereoselectivities and an excellent enantiomeric excess was achieved with *t*-Bu-BOX-based catalysts e.g. (*S,S*)-**181b**. A *trans*-substituted highly strained cyclononane unit, the characteristic structural element of the Xenicane diterpenoids, was part of the synthesized Carbacycles.



Key words: allyl vinyl ether, α -keto ester, Gosteli–Claisen rearrangement, transannular reactions, copper, asymmetric catalysis, medium-sized carbacycles

Erläuterungen

Abb.	Abbildung
Add.	Addition
APT	Attached Proton Test
Ar	Aromat
AVE	Allylvinylether
Å	Ångström (10^{-10} m)
BArF	Tetrakis[3,5- <i>bis</i> (trifluormethyl)phenyl]borat
berech.	berechnet
BHT	Butylhydroxytoluol
Bn	Benzyl
box, BOX	Bis(oxazolin)-Ligand
br	br
brsm	basierend auf reisolierem Startmaterial
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyl
<i>n</i> -Bu	Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
CAGC	katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung
cal	Kalorie
<i>c</i> -Hex	<i>cyclo</i> -Hexan
COSY	Correlated Spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Δ	Erhitzen
ΔSE	Differenz der Spannungsenergie
d	Duplett
dd	Duplett von Duplett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess–Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dq	Duplett von Quartett
dppf	1,1- <i>Bis</i> (diphenylphosphino)ferrocen
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
dt	Duplett von Triplet
E-Faktor	enviromental factor
eq	Äquivalent
Et	Ethyl
ET	Experimenteller Teil
<i>et al.</i>	und Mitarbeiter

exp.	experimentell
fod	6,6,7,7,8,8,8-Heptafluoro-2,2-dimethyloctan-3,5-dion
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
² H-KIE	sekundärer kinetischer Deuterium-Isotopen-Effekt
Het	Heteroatom
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMPT	Hexamethylphosphorsäure Triamid
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HTS	High-Throughput-Screening
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
ICA	Isopropylcyclohexylamid
ImH	Imidazol
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
kcal	Kilokalorie
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multiplett (NMR)
m	mittel
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Metall
M	Molar (Experimenteller Teil)
MCSCF	Multi-Configurational Self-Consistent Field
Me	Methyl
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
MS	Molekularsieb
Ms	Mesyl
n(...)	Bindungsordnung
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
PMB	4-Methoxybenzyl
<i>n</i> -Pr	Propyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
q	Quartett
qu	Quintett

quant.	Quantitativ
®	Registered Trade Mark
R	Rest
R _f	Retentionswert
R _t	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit
s	Singulett (NMR)
s	stark
Sdp.	Siedepunkt
Sg	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCAGC	transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung
TDA	Tris(3,6-dioxaheptyl)amin
Temp.	Temperatur
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	2,2,2-Trifluoressigsäure
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
TGC	transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung
THF	Tetrahydrofuran
TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl
unkat.	unkatalysiert
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
ÜZ	Übergangszustand
vgl	vergleiche
vis	Visible
w	weak (schwach)
z.B.	zum Beispiel

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	23
1.1 OZEANE ALS QUELLE BIOLOGISCH AKTIVER SUBSTANZEN	25
1.2 MITTELGROBE CARBOZYKLEN IN MARINEN NATURSTOFFEN: XENICAN-DITERPENE	28
1.3 EFFIZIENTE REAKTIONEN	31
2. CLAISEN-UMLAGERUNG.....	33
2.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER CLAISEN-UMLAGERUNG.....	35
2.1.1 <i>Entdeckung der Claisen-Umlagerung</i>	35
2.1.2 <i>Varianten der Claisen-Umlagerung</i>	38
2.1.2.1 Thio-Claisen-Umlagerung	39
2.1.2.2 Aza-Claisen-Umlagerung.....	40
2.1.2.3 Seleno-Claisen-Umlagerung.....	41
2.1.2.4 Carroll-Claisen-Umlagerung	42
2.1.2.5 Arnold-Claisen-Umlagerung.....	43
2.1.2.6 Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung.....	45
2.1.2.7 Johnson-Claisen-Umlagerung.....	46
2.1.2.8 Ireland-Claisen-Umlagerung	48
2.1.2.9 Gosteli-Claisen-Umlagerung	49
2.2 MECHANISMUS DER CLAISEN-UMLAGERUNG	50
2.2.1 <i>Aufklärung der elektronischen Struktur des Übergangszustandes</i>	50
2.2.2 <i>Simple Diastereoselektivität und Chiralitätstransfer</i>	54
2.2.3 <i>Mechanistische Studien zur Gosteli-Claisen-Umlagerung</i>	58
2.3 KATALYSIERTE VARIANTEN DER CLAISEN-UMLAGERUNG	61
2.3.1 <i>Brønsted- und Lewissäure vermittelte Claisen-Umlagerungen</i>	61
2.3.2 <i>Lewissäure-katalysierte Claisen-Umlagerungen</i>	64
2.3.3 <i>Übergangsmetall- und Organo-katalysierte Claisen-Umlagerungen</i>	74
2.4 TRANSANNULARE CLAISEN-UMLAGERUNG	76
2.4.1 <i>{1,4}-transannulare Claisen-Umlagerung</i>	77

2.4.2	<i>{2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung</i>	80
2.4.3	<i>{1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung</i>	86
2.4.4	<i>{1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung</i>	87
2.4.5	<i>{2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung</i>	94
3.	PROJEKTENTWICKLUNG	97
3.1	XENIOLID F.....	99
3.2	PROJEKTPLANUNG	101
4.	EIGENE ERGEBNISSE	107
4.1	SUBSTRATSYNTHESE FÜR EINE {1,5}-TRANSANNULARE KATALYTISCH ASYMMETRISCHE GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG	109
4.1.1	<i>Synthese der Allylalkohols 301a-b</i>	109
4.1.2	<i>Synthese des Allylvinylothers 297a: Die Aldolkondensationsstrategie^{182b-c}</i>	120
4.1.3	<i>Synthese des Allylvinylothers 297a über eine intramolekulare HWE-Reaktion</i> ...	123
4.2	STUDIEN ZUR {1,5}-TRANSANNULAREN GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG	132
4.2.1	<i>Die unkatalysierte {1,5}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung</i>	132
4.2.2	<i>Katalysatorsynthese für die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung</i>	134
4.2.3	<i>Die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen- Umlagerung</i>	138
4.2.3.1	<i>{1,5}-TCAGC von (Z)-297a: Screening nach Katalysatoren und Reaktions- bedingungen</i>	138
4.2.3.2	<i>Nachweis der Isomerisierung der exozyklischen Methylengruppe</i>	142
4.2.3.3	<i>{1,5}-TCAGC von (Z)-297a Variation des Lösungsmittels</i>	143
4.2.3.4	<i>Vereinfachter Katalysezyklus für die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung von (Z)-297a</i>	146
4.2.3.5	<i>Variation der Doppelbindungskonfiguration: {1,5}-TCAGC von (E)-297a</i> ..	148
4.2.3.6	<i>Substratvariation: Synthese und {1,5}-TCAGC von (Z)-375a, 297b und (Z)- 375b</i>	148
4.3	SUBSTRATSYNTHESE FÜR DIE {1,6}-TRANSANNULARE KATALYTISCH ASYMMETRISCHE GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG	155

4.3.1	<i>Entwicklung einer Synthese für Substrate mit einer (E)-konfigurierten allylischen Doppelbindung am Beispiel von (Z,E)-298b und (E,E)-298b</i>	155
4.3.2	<i>Synthese der AVE's (Z,E)-298a, (E,E)-298a, (Z,E)-298c und (E,E)-298c</i>	159
4.3.3	<i>Synthese eines (Z)-konfigurierten Allylalkohols am Beispiel von (Z)-304b</i>	161
4.3.4	<i>Synthese der AVE's mit (Z)-konfigurierter allylischer Doppelbindung (Z,Z)-298b, (E,Z)-298b, (Z,Z)-298c, (E,Z)-298c, (Z,Z)-298d und (E,Z)-298d</i>	164
4.4	STUDIEN ZUR {1,6}-TRANSANNULAREN GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG	167
4.4.1	<i>Die unkatalysierte {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung</i>	167
4.4.2	<i>Die katalysierte {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung</i>	173
4.4.2.1	{1,6}-TCAGC von (E,E)-298b: Katalysatorscreening	174
4.4.2.2	Vereinfachter Katalysezyklus für eine {1,6}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung von (E,E)-298b	177
4.4.2.3	{1,6}-TCAGC von 298b: Variation der Doppelbindungskonfiguration	180
4.4.2.4	{1,6}-TCAGC: Variation der Ringgröße	183
4.4.2.5	{1,6}-TCAGC: Optimierung der Katalysatorbeladung	189
4.4.2.6	Annäherung an den azyklischen Fall: Die Ergebnisse der Umlagerung von (Z,Z)-298d und (E,Z)-298d	190
4.4.2.7	{1,6}-TCAGC von (E,Z)-298d: Optimierung der Katalysatorbeladung	194
5.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	197
6.	EXPERIMENTELLER TEIL	209
6.1	ALLGEMEINE ANGABEN	211
6.2	COMPUND CHARACTERIZATION CHECKLIST	215
6.3	SYNTHESE VON NICHT KOMMERZIELLEN REAGENZIEN	218
6.4	SYNTHESE DER KATALYSATOREN	224
6.5	SUBSTRATSYNTHESE FÜR DIE {1,5}-TRANSANNULARE GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG	238
6.5.1	<i>Synthese der Allylalkohole 301a und 301b</i>	238
6.5.2	<i>Synthese des Allylvinylothers 297a: Die Aldolkondensationsstrategie</i>	250
6.5.3	<i>Synthese des Allylvinylothers 297a über eine intramolekulare HWE-Reaktion</i>	254
6.5.4	<i>Substratvariation: Synthese von (Z)-375a, 297b und 375b</i>	259
6.6	STUDIEN ZUR {1,5}-TRANSANNULAREN GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG	269

6.6.1	<i>Versuche zur unkatalysierten {1,5}-transannulare Gosteli–Claisen Umlagerung</i>	269
6.6.2	<i>Die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen Umlagerung</i>	271
6.7	SUBSTRATSYNTHESE FÜR DIE {1,6}-TRANSANNULARE GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG.	276
6.8	STUDIEN ZUR {1,6}-TRANSANNULAREN GOSTELI–CLAISEN-UMLAGERUNG	323
6.8.1	<i>Die unkatalysierte {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung:</i>	323
6.8.2	<i>Die {1,6}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung:</i>	332
	Spektrenanhang.....	Buch 2

1. Einleitung

1.1 Ozeane als Quelle biologisch aktiver Substanzen

Trotz der Fortschritte, die täglich in der Medizin erzielt werden, gibt es immer noch zahlreiche Krankheiten, die nicht ausreichend therapierbar sind. Krebsleiden gehören nach wie vor zur zweithäufigsten Todesursache in Deutschland.¹ Hinzu kommen in den letzten Jahrzehnten vermehrt Krankheiten, die auf mutierte und/oder resistente Viren und Bakterien zurückzuführen sind und bei denen die herkömmlichen Medikamente unwirksam sind. Bei den Viren sind die Influenzastämme H1N1, H5N1 und H7N9 prominente Beispiele der jüngeren Vergangenheit. Resistente oder mutierte Bakterien treten insbesondere bei nosokomialen Infektionen aufgrund des regelmäßigen Einsatzes von Antibiotika in Krankenhäusern auf. Zu den häufigsten Vertretern zählen Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* und Vancomycin-resistente Enterokokken.² Aus diesem Grund ist die pharmazeutische Industrie stets auf der Suche nach unbekanntem Wirkstoffen und Leitstrukturen für neue wirkungsvolle Medikamente. Auch nach Einführung kombinatorischer Verfahren, wie dem "High-Throughput Screening" (HTS), bleibt die Natur eine der wichtigsten Quellen biologisch aktiver Substanzen und Leitstrukturen für die pharmazeutische Industrie.³ Etwa die Hälfte der in den USA, zwischen 2005 und 2007, neu zugelassenen Medikamente sind Naturstoffe oder aus Naturstoffen abgeleitete Verbindungen (Abb. 1).

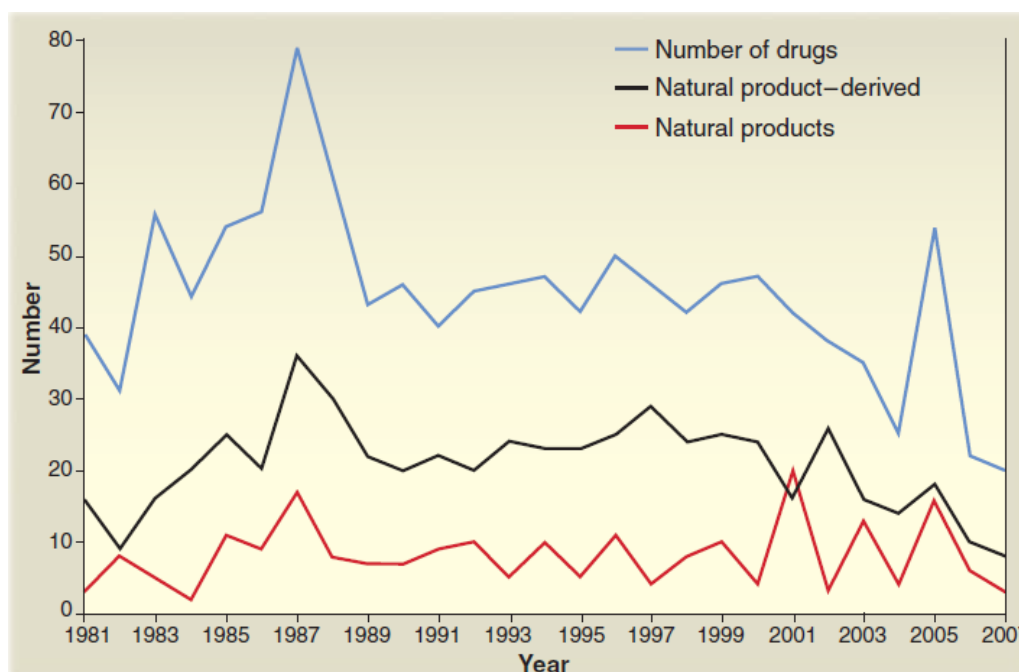


Abb. 1 Anzahl der neu zugelassenen Medikamente zwischen 1981 und 2007⁴

¹ <http://www.destatis.de/> (Statistisches Bundesamt; Stand: 16.12.2013).

² Dennesen, P. J. W.; Bonten, M. J. M.; Weinstein, R. A. *Ann. Med.* **1998**, *30*, 176–185.

³ a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335. b) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475–516.

⁴ Li, J. W.-H.; Vederas, J. C. *Science* **2009**, *325*, 161–165.

Zudem ist ca. ein Drittel von den zurzeit erhältlichen „Blockbustern“⁵ der pharmazeutischen Industrie natürlichen Ursprungs.⁶ Daher wird auch weiterhin aktiv nach neuen Naturstoffen gesucht. Nachdem lange Zeit ausschließlich Extrakte aus terrestrischen Pflanzen auf biologisch aktive Substanzen untersucht wurden, rückten mit der klinischen Nutzung des Penicillins auch terrestrische Mikroorganismen (Pilze und Actinomyceten) in den Fokus.⁷ Terrestrische Ökosysteme bilden jedoch nur einen kleinen Teil der Lebensformen unseres Planeten ab. Marine Ökosysteme mit hoch diverser Artenzusammensetzung dominieren die Erdoberfläche. In den Ozeanen unseres Planeten haben sich durch die speziellen chemischen und physikalischen Verhältnisse (z.B. Druck-, Strömungs- und Lichtverhältnisse, Salzgehalt) im Laufe der Evolution perfekt angepasste Spezies entwickelt, von denen bislang nur ein geringer Teil bekannt ist. Die Ergebnisse der "Census of Marine Life"-Studie zur Katalogisierung aller im Meer lebender Spezies lassen erkennen, dass es noch eine erhebliche Artenvielfalt zu entdecken und erforschen gilt.⁸ Diese Artenvielfalt stellt eine nahezu unbegrenzte Quelle für Verbindungen mit besonderer biologischer Aktivität dar. 1951 wurden mit Spongothymidin und Spongosin die ersten marinen Naturstoffe durch Bergmann und Feeney aus *Cryptotethya crypta* isoliert.⁹ Diese dienten als Strukturvorlagen für die später entwickelten Medikamente Ara-A und Ara-C, die in der Virologie und Onkologie angewendet werden.¹⁰ Die gezielte Wirkstoffsuche begann allerdings erst Ende der sechziger Jahre mit der Isolierung von Prostaglandinderivaten aus der Weichkoralle *Plexaura homomalla*. Seitdem sind über 30000¹¹ marine Naturstoffe isoliert worden, von denen viele eine einzigartige biologische Aktivität besitzen. Die Bandbreite der Einsatzmöglichkeiten mariner Naturstoffe ist dabei nicht auf die Pharmaindustrie beschränkt. Viele marine Naturstoffe haben das Potential industriell in Kosmetika, als Nahrungsergänzungsmittel, Feinchemikalien, im Oberflächenschutz, im Antifoulingbereich oder der Agrarchemie eingesetzt zu werden.¹² Wie

⁵ Als Blockbuster werden Medikamente mit einem jährlichen Umsatz von mehr als einer Milliarde US Dollar bezeichnet. Malik, N. N. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 909–912.

⁶ Bull, A. T.; Ward, A. C.; Goodfellow, M. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2000**, *64*, 573–606.

⁷ Grabley, S.; Pohnert, G. in *VORBILD NATUR - Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*, **2007**, Kreysa, G.; Grabley, S. (eds.), 8–13. Online verfügbar unter: http://biotech.dechema.de/biotech_media/Downloads/Vorbild_Natur-p-314.pdf (Stand: 16.12.2013).

⁸ <http://www.coml.org/> (Stand: 16.12.2013).

⁹ Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981–987.

¹⁰ Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69–85.

¹¹ Dictionary of Marine Natural Products: <http://dmnp.chemnetbase.com/intro/index.jsp> (Stand: 16.12.2013).

¹² a) Kijjjoa, A.; Sawangwong, P. *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 73–82. b) Hill, R. A. *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2005**, *101*, 124–136. c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31–86. d) Viano, Y.; Bonhomme, D.; Camps, M.; Briand, J.-F.; Ortalo-Magné, A.; Blache, Y.; Pioveti, L.; Culioli, G. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1299–1304. e) Qian, P.-Y.; Xu, Y.; Fusetani, N. *Biofouling* **2009**, *26*, 223–234. f) Pomponi, S. A. in *Trends and Future Challenges for the U.S. National Ocean and Coastal Policy - Proceeding of a Workshop*, **1999**, Citin-Sain, B.; Knecht, R. W.; Foster, N. (eds.), 101–104.

bei den terrestrischen Naturstoffen wird auch die kommerzielle Nutzung vieler mariner Naturstoffe durch die unzureichende Verfügbarkeit verhindert oder zumindest erschwert. So müssen für wenige Milligramm des Naturstoffes meist hunderte bis tausende Kilogramm Biomasse extrahiert werden. Im Hinblick auf die geringe Ausbeute besteht daher die Gefahr einer irreversiblen Störung der marinen Ökosysteme durch Ausrottung der genutzten Arten. Bedingt durch dieses Risiko erlangten vergleichsweise wenige marine Naturstoffe die Marktreife (Tab. 1).¹²

Tab. 1 Kommerziell erhältliche Produkte auf Basis von marinen Naturstoffen^{10,12f}

Produkt	Anwendung	Natürliches Vorkommen
Ara-A	Virologie	<i>Cryptotethya crypta</i>
Ara-C	Onkologie	<i>Cryptotethya crypta</i>
Okadainsäure	Neurologie	<i>Prorozentrum</i>
Manoalid	Infektionskrankheiten	<i>Luffariella variabilis</i>
Formulaid [®]	Kosmetik, Nahrungsmittelzusatz	marine Mikroalgen
Prialt [®]	Schmerzmittel	<i>Conus Magus</i>
Green Fluorescent Protein (GFP)	Gentechnik	<i>Aequorea victoria</i>
Resilience [®]	Kosmetik	<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>
Yondelis [®]	Krebstherapie	<i>Ecteinascidia turbinata</i>

Als Alternative zur Extraktion wird häufig die chemische Synthese zur Gewinnung von Naturstoffen oder deren Leitstrukturen genutzt. Diese ermöglicht, neben der Darstellung größerer Mengen des gewünschten Stoffes, auch gezielte Modifikationen, um die Wirksamkeit zu erhöhen oder unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren. Neben der chemischen Synthese stehen heute auch die Kultivierung der produzierenden Makro- und Mikroorganismen durch Fermentation und Aquakultur oder biosynthetische Methoden zur Verfügung. Bei den biosynthetischen Methoden gibt es zwei unterschiedliche gängige Verfahren. Beim ersten Verfahren erfolgt die Synthese in zellfreien Enzym-basierten Systemen. Im zweiten Verfahren wird das für die Produktion des Naturstoffes verantwortliche

Online verfügbar unter:

http://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=YloNwa8mRPYC&oi=fnd&pg=PA101&dq=The+Potential+for+the+Marine+Biotechnology+Industry&ots=q4dbf3TNbt&sig=ueOoYsp_Ohhw65Nd4ZGq1hFR5uY#v=onepage&q=The%20Potential%20for%20the%20Marine%20Biotechnology%20Industry&f=false (Stand: 16.12.2013).

Gen kloniert, in einen geeigneten Wirtsorganismus transformiert und dieser übernimmt dann die Produktion des Naturstoffes. Mithilfe des "Metabolic Engineering" kann dann die Reinheit und die Ausbeute optimiert werden.¹³

1.2 Mittelgroße Carbozyklen in marinen Naturstoffen: Xenican-Diterpene

Ein nicht unerheblicher Teil, der isolierten marinen Naturstoffe, besitzt einen mittelgroßen Carbozyklus. Als mittelgroß werden Carbozyklen mit einer Ringgröße von 8-12 bezeichnet. Diese Carbozyklen weisen aufgrund von transannularen Wechselwirkungen vergleichsweise hohe Ringspannungen auf, und die Darstellung ist bis heute eine große Herausforderung für die Synthesewissenschaft. Die Carbozyklen mit der höchsten Ringspannung sind die 9- und 10-gliedrigen.¹⁴ Xenican-Diterpene sind eine der vielen Klassen mariner Naturstoffe, die einen mittelgroßen Carbozyklus besitzen. Es handelt sich dabei um Sekundärmetabolite, die aus Weichkorallen und Braunalgen isoliert wurden. Besonders reichhaltige Quellen sind Korallen der Gattung *Xenia*. Der erste Vertreter dieser Substanzklasse, das (-)-Xenicin (**1**), wurde 1977 aus *Xenia elongata* isoliert und charakterisiert.¹⁵ Das charakteristische Merkmal dieser Substanzklasse ist eine Cyclononaneinheit (Abb. 2).

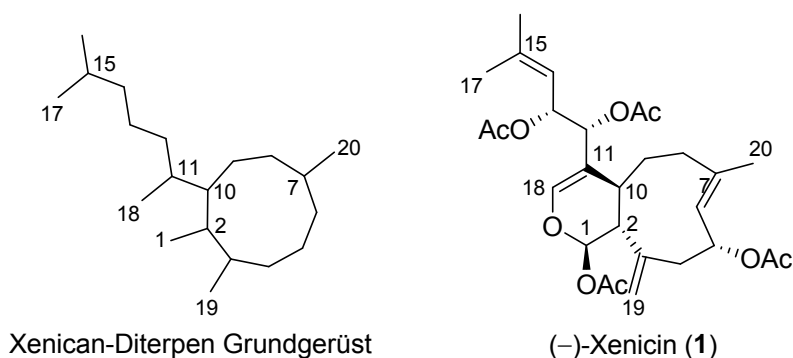


Abb. 2 Xenican-Diterpen Grundgerüst und Struktur von (-)-Xenicin (**1**)¹⁶

Bis zum heutigen Tag wurden zahlreiche weitere Vertreter dieser Substanzklasse beschrieben.¹⁷ Oftmals ist die charakteristische Cyclononaneinheit mit einem weiteren Zyklus

¹³ a) Bode, H. B.; Müller, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6828–6846. b) Khosla, C.; Keasling, J. D. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 1019–1025.

¹⁴ Mohr, P. C. *Transannular interactions in medium-ring carbocycles: Theoretical and experimental investigations* Dissertation, Universität Duisburg-Essen, **2006**.

¹⁵ Vanderah, D. J.; Steudler, P. A.; Ciereszko, L. S.; Schmitz, F. J.; Ekstrand, J. D.; Van der Helm, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5780–5784.

¹⁶ Die in Abbildung 2 angegebene Nummerierung des Xenican-Diterpen Grundgerüsts wurde von Pollex vorgeschlagen und basiert auf dem postulierten Biosyntheseweg von Kashman. a) Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705–5708. b) Green, D.; Carmely, S.; Benayahu, Y.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1605–1608. c) Kashman, Y.; Rudi, A. *Phytochem. Rev.* **2004**, *3*, 309–323.

¹⁷ a) Duh, C.-Y.; Li, C.-H.; Wang, S.-K.; Dai, C.-F. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1188–1192. b) Cheng, Y.-B.; Jang, J.-Y.; Khalil, A. T.; Kuo, Y.-H.; Shen, Y.-C. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 675–678. c) El-Gamal, A. A. H.; Wang, S.-

anneliert, so dass ein bicyklisches System vorliegt. Aufgrund der strukturellen Diversität der Xenican-Diterpene wurden sie in Untergruppen unterteilt. Bis zum heutigen Tag sind neben den Xenicinen¹⁵ die Xeniolide¹⁸, Xeniaphyllane¹⁹, Dictyodiale²⁰, Xenialactole²¹, Xeniaether²², Azamilide²³ und die Xenimanadine²⁴ als Untergruppen bekannt. In Abbildung 3 sind die jeweils ersten Vertreter jeder Gruppe dargestellt.

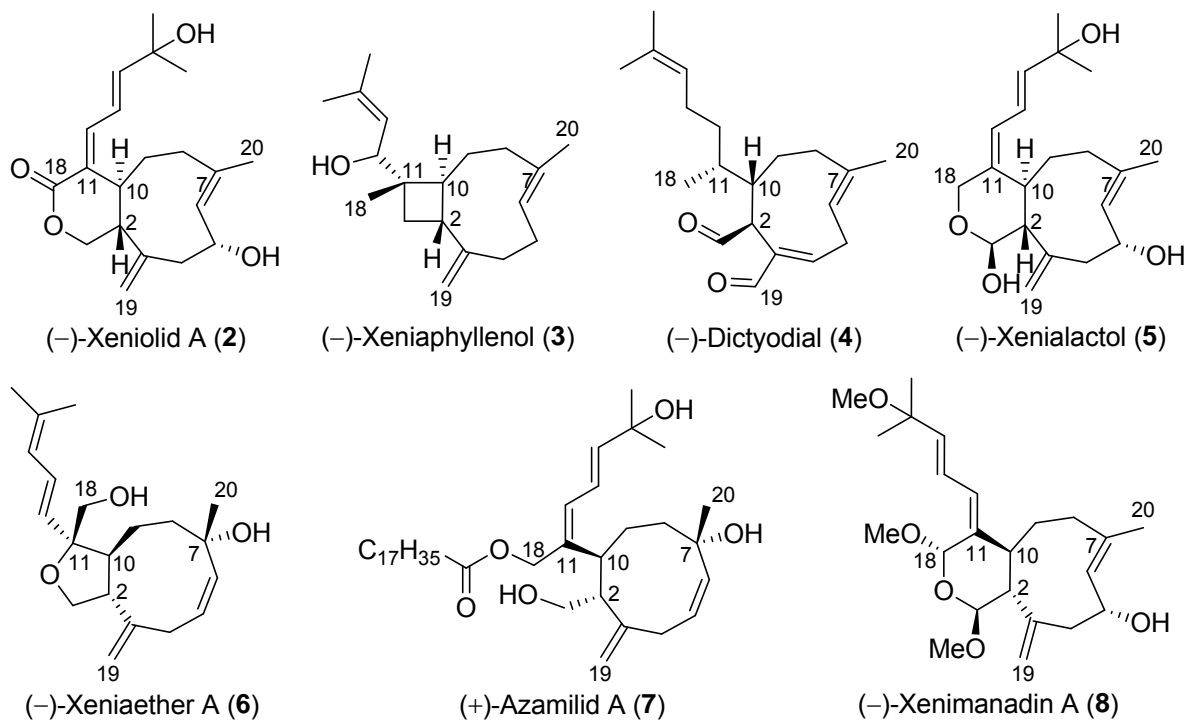


Abb. 3 Erste Vertreter der zusätzlichen Untergruppen der Xenican-Diterpene²⁵

K.; Duh, C.-Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 338–341. d) Shen, Y.-C.; Chen, Y.-H.; Cheng, Y.-B.; Kuo, Y. H.; Khalil, A. T. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 1171–1177. e) Lin, Y.-C.; Abd El-Razek, M. H.; Hwang, T.-L.; Chiang, M. Y.; Kuo, Y.-H.; Dai, C.-F.; Shen, Y.-C., *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1911–1916. f) Manzo, E.; Ciavatta, M. L.; Bakkas, S.; Villani, G.; Varcamonti, M.; Zanfardino, A.; Gavagnin, M., *Phytochem. Lett.* **2009**, *2*, 211–215. g) Lin, Y.-S.; Fazary, A. E.; Chen, C.-H.; Kuo, Y.-H.; Shen, Y.-C. *Chem. Biodivers.* **2011**, *8*, 1310–1317. h) Lin, Y.-S.; Fazary, A. E.; Chen, C.-H.; Kuo, Y.-H.; Shen, Y.-C. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 273–281. i) Ishigami, S.-T.; Goto, Y.; Inoue, N.; Kawazu, S.-I.; Matsumoto, Y.; Imahara, Y.; Tarumi, M.; Nakai, H.; Fusetani, N.; Nakao, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10962–10966.

¹⁸ Isolierung der ersten Vertreter der Xeniolide: Kashman, Y.; Groweiss, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4833–4836.

¹⁹ Isolierung der ersten Vertreter der Xeniaphyllane: Groweiss, A.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2205–2208.

²⁰ Isolierung der ersten Vertreter der Dictyodiale: Finer, J.; Clardy, J.; Fenical, W.; Minale, L.; Riccio, R.; Battaile, J.; Kirkup, M.; Moore, R. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2044–2047.

²¹ Isolierung der ersten Vertreter der Xenialactole: Kashman, Y.; Groweiss, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3814–3824.

²² Isolierung der ersten Vertreter der Xeniaether: Iwagawa, T.; Amano, Y.; Hase, T.; Shiro, M., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11111–11118.

²³ Isolierung der ersten Vertreter der Azamilide: Iwagawa, T.; Amano, Y.; Nakatani, M.; Hase, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1309–1312.

²⁴ Isolierung der ersten Vertreter der Xenimanadine: Fattorusso, E.; Romano, A.; Tagliatalata-Scafati, O.; Achmad, M. J.; Bavestrello, G.; Cerrano, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3141–3146.

²⁵ Die absolute Konfiguration von (-)-Xeniolid A (2) und (-)-Xenialactol (5) wurde bestimmt durch: Miyaoka, H.; Mitome, H.; Nakano, M.; Yamada, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7737–7740. Da die absolute Konfiguration von

In vielen Fällen, insbesondere vor 1989, war die absolute Konfiguration neu isolierter Xenican-Diterpene nicht bestimmbar. Lediglich die relative Konfiguration konnte mittels NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Daher wurde die absolute Konfiguration meist aufgrund der Ähnlichkeit der spektroskopischen Daten analog zu (–)-Xenicin (**1**) angegeben. Erst 1989 konnte Kakisawa zeigen, dass Xenican-Diterpene, die aus Algen der Familie *Dictyotaceae* isoliert wurden, an C2 und C10 die zu den aus Korallen isolierten Vertretern entgegengesetzte absolute Konfiguration aufweisen.²⁶ Ausnahmen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die bislang isolierten Xenican-Diterpene weisen ein breites Spektrum an biologischer Aktivität auf. Es wurden Vertreter isoliert, die entzündungshemmend²⁷, antifungal²⁰, antibakteriell²⁸, ichtyotoxisch²⁹ oder zytotoxisch gegen verschiedene Krebszelllinien^{17a-c,30} sind. 2012 wurde sogar ein Vertreter beschrieben, der gegen die Malaria- und Leishmaniose- verursachenden Protozoen wirksam ist.¹⁶ⁱ Dadurch sind die Xenican-Diterpene äußerst attraktive Ziele für Totalsynthesen oder die Entwicklung von Methoden, die gezielt charakteristische Strukturelemente wie die Cyclononaneinheit liefern können. Bislang wurden bereits fünf Xenican-Diterpene synthetisch zugänglich gemacht. Im Jahr 2000 wurde durch Leumann³¹ die erste Totalsynthese von Coraxeniolid A (**9**) und 4-epi-Coraxeniolid A (**10**) beschrieben. Diese beiden Vertreter wurden später noch einmal von Corey³² synthetisiert. Es folgten die Synthesen von Antheliolid A (**11**)³³, Blumeolid C (**12**)³⁴ und 4-Hydroxydictyolacton (**13**)^{35,36} (Abb. 4).

Xeniaphyllenol nicht bekannt war wurde sie in Analogie zu den anderen aus Korallen isolierten Xenican-Diterpenen angegeben.

²⁶ a) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Ishitsuka, M. O.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3147–3150. b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.

²⁷ a) Hooper, G. J.; Davies-Coleman, M. T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9973–9984. b) Hooper, G. J.; Davies-Coleman, M. T.; Schleyer, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 889–893. c) Referenz 17e.

²⁸ a) Tanaka, J.; Higa, T. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 231–232. b) Iwagawa, T.; Kawasaki, J.-i.; Hase, T. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1513–1515.

²⁹ Miyamoto, T.; Takenaka, Y.; Yamada, K.; Higuchi, R. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 924–928.

³⁰ a) Wang, S.-K.; Huang, M.-J.; Duh, C.-Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1411–1416. b) Bouaicha, N.; Pesando, D.; Puel, D.; Tringali, C. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1747–1752.

³¹ Renneberg, D.; Pfänder, H.; Leumann, C. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9069–9079.

³² Larionov, O. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2954–2955.

³³ Mushti, C. S.; Kim, J. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14050–14052.

³⁴ Hamel, C.; Prusov, E. V.; Gertsch, J.; Schweizer, B.; Altmann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10081–10085.

³⁵ Walsh, M. J.; Miller, N. A.; Williams, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038–9045.

³⁶ Der Name 4-Hydroxydictyolacton wurde der Veröffentlichung entnommen. Die Nummerierung entspricht nicht der in dieser Arbeit verwendeten Nummerierung nach Pollex.

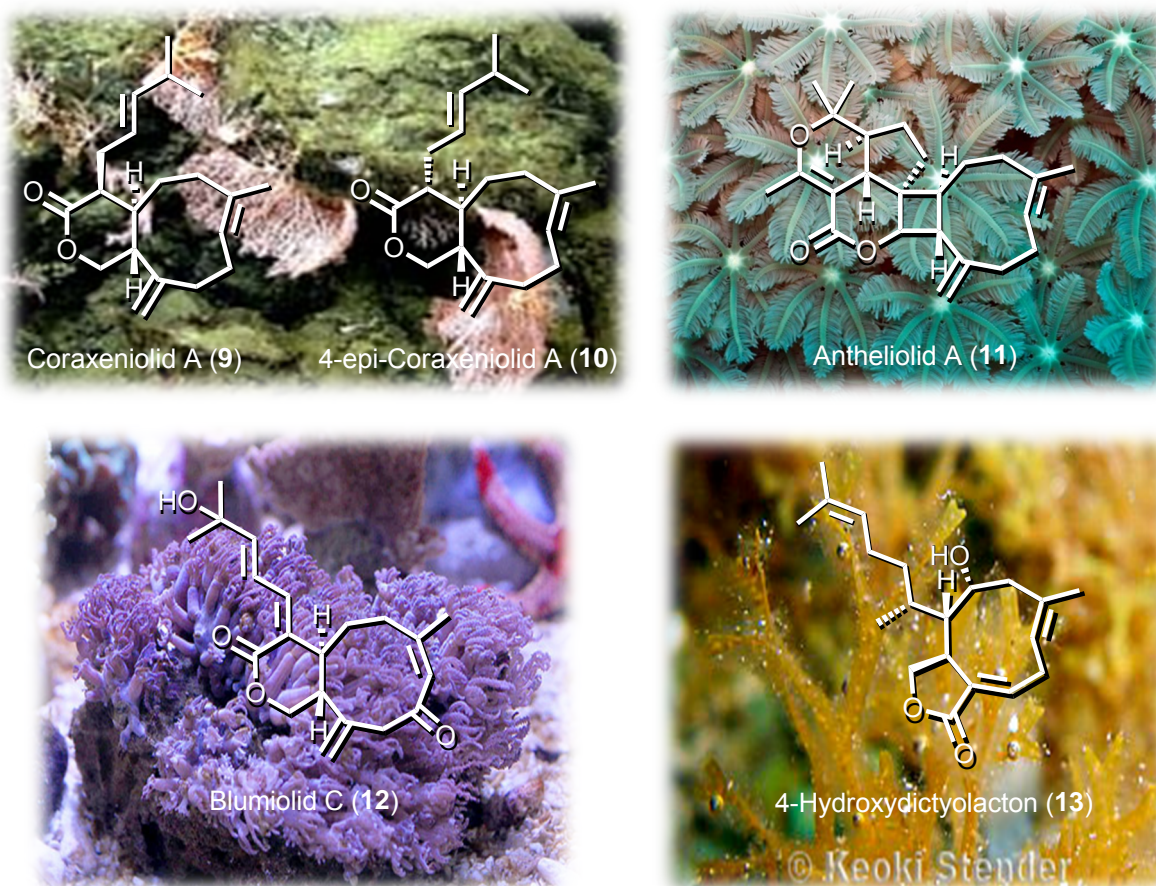


Abb. 4 Bislang synthetisierte Xenican-Diterpene³⁷

Die Synthese der gespannten Cyclononaneinheit erfolgte durch Grob-Fragmentierung^{31,32}, eine Palladium-katalysierte Cyclisierung³³, Ringschlussmethathese³⁴ und Suzuki-Kreuzkupplung³⁵. Trotz dieser Erfolge ist die Entwicklung neuer Methoden zur Synthese von mittelgroßen Carbozyklen erstrebenswert.

1.3 Effiziente Reaktionen

In Zeiten wachsender Rohstoffknappheit, Klimawandel und steigender Energiepreise besteht die Herausforderung für die chemische Industrie darin, die benötigten Wirkstoffe und Materialien mit minimalem Ausstoß von Treibhausgasen, geringen Energieverbrauch, geringem Rohstoffverbrauch und möglichst ohne Abfallprodukte zu synthetisieren. Auch bestehende Prozesse sollten dahingehend regelmäßig untersucht und optimiert werden. Unter dem Leitsatz "Responsible Care" hat sich die chemische Industrie seit 1991 diesem Ziel

³⁷ Bilder von a) http://oceanexplorer.noaa.gov/explorations/06davidson/logs/jan29/corallium_insitu_220.jpg.
b) http://blog-imgs-30.fc2.com/k/a/i/kaisuinettaigyo/buru-umiazami01_20080903173655.jpg.
c) <http://www.marinelifephotography.com/marine/seaweeds/Dictyota-ciliolata.jpg>.
d) http://messersmith.name/wordpress/wp-content/uploads/2009/07/coral_polyps_IMG_0557.jpg
(Stand 18.12.2013).

verschrieben.³⁸ Auch die Synthesewissenschaft sollte bei der Entwicklung neuer Reaktionen und Verfahren deren Effizienz beachten. Zur Bewertung der Effizienz einer Reaktion kann der E-Faktor³⁹ und die Atomökonomie⁴⁰ herangezogen werden. Der E-Faktor gibt die Masse des entstehenden Abfalls einer Reaktion pro Kilogramm Produkt an und sollte möglichst gering sein.³⁹ Die Atomökonomie sollte dagegen sehr hoch sein. Bei einer idealen Reaktion, die unter vollständiger Atomökonomie abläuft, ist der Quotient der molaren Masse des Produkts und der Summe der molaren Massen aller Edukte 0. Dies bedeutet, dass alle Komponenten, die in der Reaktion eingesetzt werden, auch im Produkt wiederzufinden sind.⁴⁰ Ein probates Mittel zur Gestaltung einer effizienten Reaktion, die die oben genannten Anforderungen erfüllt, ist die Einführung eines Katalysators, da katalytische Umsetzungen eine hohe Atomökonomie und in der Regel einen geringen E-Faktor aufweisen. Aus diesem Grund hat sich das Feld der Katalyse und insbesondere der Übergangsmetallkatalyse seit Anfang des letzten Jahrhunderts rasant entwickelt. Ein idealer Katalysator ist wirksspezifisch, hochaktiv und langzeitbeständig.⁴¹ Dies bedeutet, der Katalysator sollte regio- und stereoselektiv sein, damit weniger Nebenprodukte und damit Abfall entsteht. Gleichzeitig sollte er in minimalen Mengen bei möglichst niedriger Temperatur (idealerweise Raumtemperatur) eine hohe Reaktivität aufweisen. Zudem sollte ein idealer Katalysator mehrmals eingesetzt werden können. Die Claisen-Umlagerung entspricht dieser Definition einer effizienten Reaktion. Sie ist atomökonomisch, baut strukturelle Komplexität auf und der E-Faktor ist bei vielen Varianten gleich 0. Trotz ihrer frühen Etablierung ist sie auch weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Im folgenden Kapitel sollen einige Aspekte der Claisen-Umlagerung näher beleuchtet werden.

³⁸ <https://www.vci.de/Downloads/Responsible%20Care%20Die%20Entwicklung%20einer%20Initiative.pdf> (Stand: 17.12.2013).

³⁹ Sheldon, R. A., *E Chem. Commun.* **2008**, 3352–3365.

⁴⁰ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471–1477. b) Trost, B. M. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307.

⁴¹ Herrmann, W. A. *Zukunftstechnologie Katalyse*, Assay, Technische Universität München, **2007**. Online verfügbar unter: <http://aci.anorg.chemie.tu-muenchen.de/wah/vortraege/katalyse.pdf> (Stand: 16.12.2013).

2. Claisen-Umlagerung

2.1 Historische Entwicklung der Claisen-Umlagerung

2.1.1 Entdeckung der Claisen-Umlagerung

Unter dem Begriff Claisen-Umlagerung versteht man eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung eines Allylvinylothers zu einer γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindung. Erstmals beobachtet wurde eine Claisen-Umlagerung vermutlich vom italienischen Chemiker S. Scichilone im Jahre 1882 bei der Destillation von Allylsalicylsäure.⁴² Er erkannte jedoch nicht, dass während der Destillation eine Claisen-Umlagerung abgelaufen war. Erstmals beschrieben wurde die Claisen-Umlagerung dann 1912 von ihrem späteren Namensgeber Ludwig Claisen, der diese bei der Destillation von 3-Allyloxy-2-butensäureethylester (**14**) über NH_4Cl beobachtete (Abb. 5).⁴³ Diese Reaktion stellt gleichzeitig auch die erste katalysierte Variante der Claisen-Umlagerung dar.

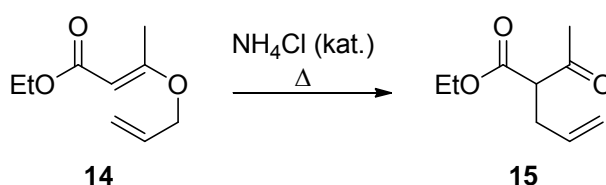


Abb. 5 Destillation von 3-Allyloxy-2-butensäureethylester über NH_4Cl .

Im weiteren Verlauf seiner Arbeiten untersuchte Claisen die Regioselektivität⁴⁴ und den Mechanismus⁴⁵ anhand der aromatischen Claisen-Umlagerung zur Herstellung von Allylsubstituierten Phenolen. Die Arbeiten zur Regioselektivität wurden zunächst mit drei unterschiedlichen Typen von Allylphenylethern untersucht (Abb. 6).^{3a}

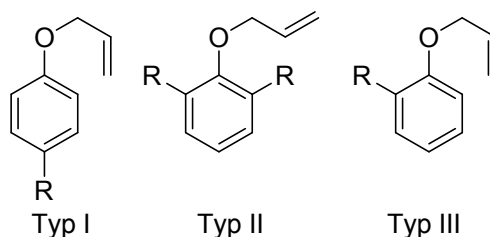


Abb. 6 Klassifizierung der von Claisen verwendeten Testsysteme.

Während Systeme des Typs I lediglich in *para*-Stellung substituiert waren, war diese Position bei Systemen des Typs II unsubstituiert und beide *ortho*-Stellungen besetzt. Systeme des Typs III waren sowohl an einer *ortho*- als auch an der *para*-Stellung unsubstituiert. Claisen fand

⁴² Scichilone, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1882**, *12*, 449–454. Online verfügbar unter: <http://archive.org/stream/lagazzettachimi00italgoog#page/n468/mode/2up> (Stand 15.02.2013).

⁴³ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157–3166.

⁴⁴ a) Claisen, L.; Eisleb, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *401*, 21–119. b) Claisen, L.; Eisleb, O.; Kremers, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1919**, *418*, 69–120. c) Claisen, L.; Tietze, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449*, 81–101.

⁴⁵ a) Claisen, L.; Tietze, E. *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 275–281. b) Claisen, L.; Tietze, E. *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2344–2351.

heraus, dass die Umlagerung bei den Allylphenylethern der Typen I und III extrem *ortho*-selektiv ist. Durch Erhitzen wurden bei der Umlagerung ausschließlich die entsprechenden *o*-Allylphenole **17** und **19** gebildet (Abb. 7).^{3a}

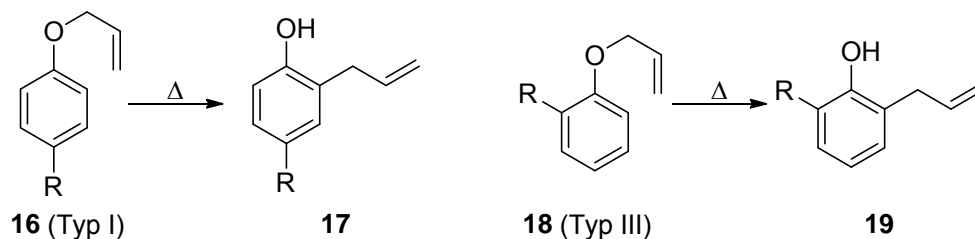


Abb. 7 Claisen-Umlagerung an Systemen des Typs I und III.

Substrate des Typs II liefern dagegen die entsprechenden *p*-Allylphenole **22**. Im Gegensatz zu den anderen Testsystemen kann es hier nach der Claisen-Umlagerung nicht zur Rearomatisierung des intermediär gebildeten Dienons **21** kommen, sondern **21** durchläuft zuvor noch eine Cope-Umlagerung (Abb. 8).^{3a}

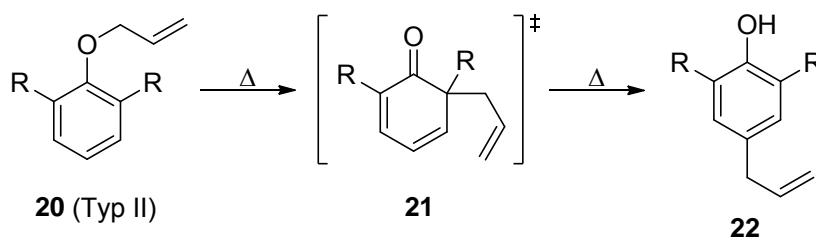


Abb. 8 Claisen-Umlagerung an Systemen des Typs II.

In einer weiteren Arbeit konnte Claisen zeigen, dass aromatische Systeme bei denen sowohl beide *ortho*- als auch die *para*-Position substituiert sind ebenfalls auf diese Art und Weise reagieren, wenn einer der Substituenten in *ortho*-Position eine zum Aromaten konjugierte Doppelbindung aufweist. Nach Rearomatisierung konnte Claisen die entsprechenden Diene **25a-c** erhalten (Abb. 9).^{3c}

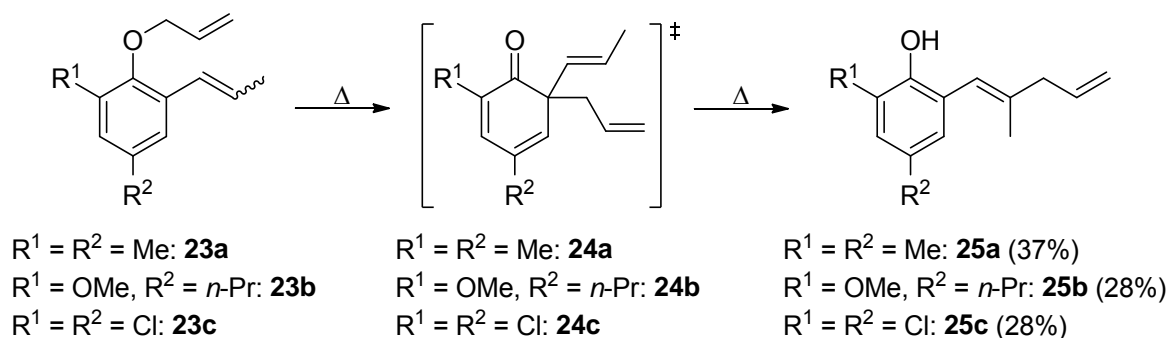


Abb. 9 Claisen-Umlagerung an Systemen mit konjugierter Doppelbindung.

Umlagerungen dieser Art waren allerdings deutlich schwerer zu realisieren, da es zu vielen Nebenreaktionen kommen kann. Die Ausbeuten waren dementsprechend gering (Abb. 9).^{3c}

Ein weiterer Pionier auf dem Gebiet der Claisen-Umlagerung war Hurd, der sich neben der aromatischen auch mit der aliphatischen Variante beschäftigte.⁴⁶ Er konnte durch die Claisen-Umlagerung von Allylvinyloxyethers (**26**), dem einfachsten Vertreter dieser Substanzklasse, im Jahre 1938 nachweisen, dass dieses Strukturelement essentiell für eine Claisen-Umlagerung ist (Abb. 10).⁴⁷ Seither werden Umlagerungen von an C2 unsubstituierten Allylvinyloxyethern auch Hurd-Claisen-Umlagerung genannt.

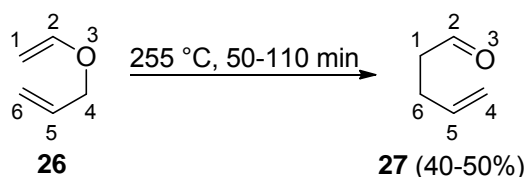


Abb. 10 Claisen-Umlagerung von Allylvinyloxyethers (**26**) nach Hurd.

Die Claisen-Umlagerung hat sich seither zu einer der wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen entwickelt. Ein Beleg hierfür ist die Verwendung bei der Synthese einer Vielzahl von komplexen Naturstoffen. Insbesondere quartäre Chiralitätszentren und solche in sterisch anspruchsvoller Umgebung können vergleichsweise leicht erzeugt werden (Abb. 11).

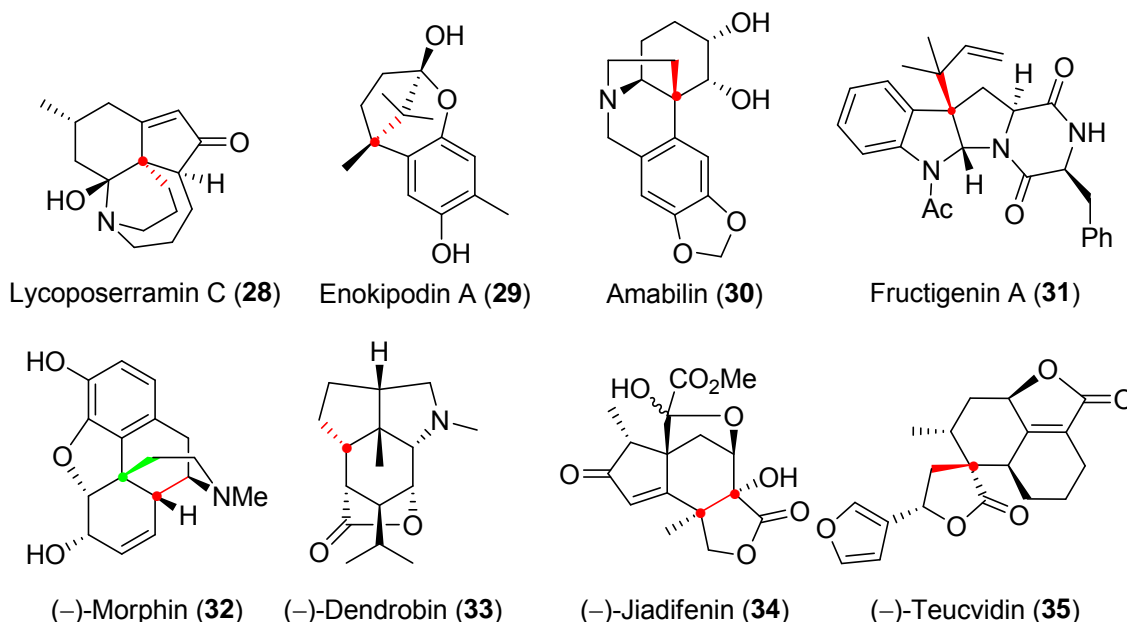


Abb. 11 Beispiele von Claisen-Umlagerungen in ausgewählten Naturstoffsynthesen der letzten Jahre (Neugebildete Chiralitätszentren und Bindungen sind farbig markiert).⁴⁸

⁴⁶ a) Hurd, C. D.; Webb, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 941–942. b) Hurd, C. D.; Williams, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2636–2637. c) Hurd, C. D.; Schmerling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 107–109. d) Hurd, C. D.; Pollack, M. A. *J. Org. Chem.* **1939**, *3*, 550–569.

⁴⁷ Hurd, C. D.; Pollack, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1905–1911.

⁴⁸ a) Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5554–5557. b) Yoshida, M.; Shoji, Y.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1441–1443. c) Findlay, A. D.; Banwell, M. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*,

Der Erfolg der Claisen-Umlagerung liegt aber vor allem in ihren weiteren Stärken begründet. Eine Claisen-Umlagerung kann zu 100% atomökonomisch durchgeführt werden und ermöglicht die Bildung von C-C-Bindungen aus leichter zugänglichen C-Het-Bindungen. Die gebildeten γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindungen lassen sich danach vielfältig und leicht modifizieren. Strukturelle Komplexität wird zudem durch die gleichzeitige Bildung zweier benachbarter Chiralitätszentren erzeugt, wenn C1 und C6 im Allylvinylother substituiert sind (Abb. 12).

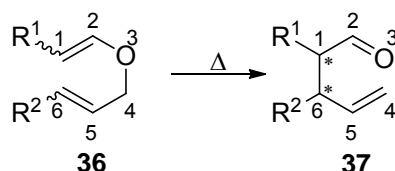


Abb. 12 Bildung zweier benachbarter Chiralitätszentren durch Claisen-Umlagerung.

Seit Ihrer Entdeckung wurde daher zusätzlich zur "normalen" und zur Hurd–Claisen-Umlagerung eine Vielzahl weiterer Varianten entwickelt.⁴⁹ Dabei wurde sowohl das Heteroatom, als auch die Substratstruktur an C2 verändert. Dadurch wurde die Bandbreite möglicher Substrate nochmal deutlich erhöht und die ohnehin schon vorhandene Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen weiter verbessert. Bei einigen dieser Varianten treten die benötigten Allylvinylother lediglich intermediär auf. Die bedeutendsten neuen Varianten sollen im folgenden Abschnitt kurz erläutert werden.

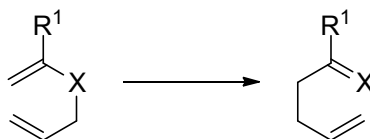
2.1.2 Varianten der Claisen-Umlagerung

Die Klassifizierung der Varianten der Claisen-Umlagerung erfolgt durch die Natur des Heteroatoms und den Substituenten an C2 (Tab. 2).

3160–3162. d) Takiguchi, S.; Iizuka, T.; Kumakura, Y.-s.; Murasaki, K.; Ban, N.; Higuchi, K.; Kawasaki, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1126–1131. e) Ichiki, M.; Tanimoto, H.; Miwa, S.; Saito, R.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 264–269. f) Kreis, L. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3436–3439. g) Yang, Y.; Fu, X.; Chen, J.; Zhai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9825–9828. h) Liu, X.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2886–2889.

⁴⁹ Ausgewählte Reviews: a) Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452. b) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2929–3002. c) *The Claisen Rearrangement, Methods and Applications*, **2007**, Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. (eds.), Wiley-VCH: Weinheim.

Tab. 2 Übersicht zu den verschiedenen Varianten der Claisen-Umlagerung.



Eintrag	X	R ¹	Variante
1	S	Alkyl, Aryl, OR ² , SR ² , NR ² ₂	Thio-Claisen
2	NR ²	H, Alkyl Aryl	Aza-Claisen
3	Se	H, Aryl, SR ² , NR ² ₂	Seleno-Claisen
4	O	Alkyl, Aryl	Claisen
5	O	H	Hurd-Claisen
6	O	OH	Carroll-Claisen
7	O	OM	Arnold-Claisen
8	O	NR ² ₂	Meerwein-Eschenmoser-Claisen
9	O	OR ²	Johnson-Claisen
10	O	OSiR ² ₃	Ireland-Claisen
11	O	CO ₂ R ²	Gosteli-Claisen

R² = Alkyl, Aryl; M = Metall

2.1.2.1 Thio-Claisen-Umlagerung

Wird das Sauerstoffatom des Allylvinylethers durch ein Schwefelatom ersetzt spricht man von einer Thio-Claisen-Umlagerung. Die aromatische Variante wurde bereits im Jahre 1930 durch Hurd *et al.* beschrieben.⁵⁰ Dabei tritt das Umlagerungsprodukt **39** allerdings nur intermediär auf und reagiert weiter zum Thiolan **41** und Thian **42** (Abb. 13).⁵¹

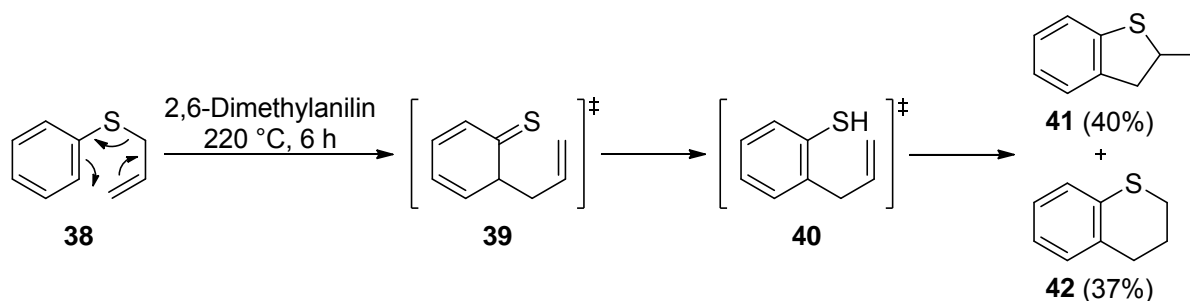


Abb. 13 Erste aromatische Thio-Claisen-Umlagerung von *S*-Allylphenol (**38**).

⁵⁰ Hurd, C. D.; Greengard, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3356–3358.

⁵¹ a) Kwart, H. *Phosphorus Sulfur* **1983**, *15*, 293–310. b) Kwart, H.; Evans, R. E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 413–419. c) Kwart, H.; Cohen, M. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3135–3139.

Die aliphatische Variante wurde erstmals in den 1960er Jahren durch Brandsma beschrieben und kann in der Regel bei deutlich niedrigeren Temperaturen als die aromatische Variante durchgeführt werden.⁵² In mechanistischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Aktivierungsbarriere der Thio-Claisen-Umlagerung im Vergleich zur Sauerstoffhaltigen Claisen-Umlagerung geringer ist und sogar bei Raumtemperatur ablaufen kann.⁵³ Nachteilig ist dagegen, dass die thermodynamische Triebkraft der Umlagerung und damit deren Irreversibilität verloren geht. So kommt es vielfach zur Bildung von Gemischen aus Substrat und Umlagerungsprodukt.^{11b, 11d}

2.1.2.2 Aza-Claisen-Umlagerung

Bei einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung von stickstoffhaltigen Allylvinylethern spricht man von einer Aza-Claisen-Umlagerung. Diese wurde erstmals 1961 von Marcinkiewicz durch die Umlagerung von *N*-Allylnaphtylamin (**43**) beschrieben (Abb. 14).⁵⁴

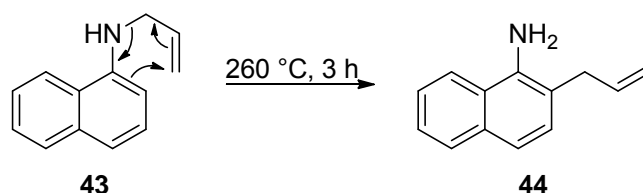


Abb. 14 Aza-Claisen-Umlagerung von *N*-Allylnaphtylamin (**43**).

Die erste aliphatische Aza-Claisen-Umlagerung von tertiären Allylvinylaminen gelang 1967 der Arbeitsgruppe um Hill (Abb. 15).⁵⁵

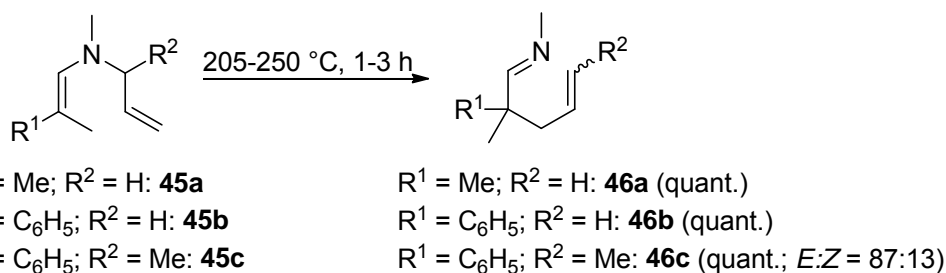


Abb. 15 Aliphatische Aza-Claisen-Umlagerung von tertiären Allylvinylaminen nach Hill.

⁵² Schuijl, P. J. W.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, *87*, 929–939.

⁵³ a) Schuijl, P. J. W.; Bos, H. J. T.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, *88*, 597–608. b) Metzner, P.; Pham, T. N.; Vialle, J. *Nouv. J. Chim.* **1978**, *2*, 179–182. c) Metzner, P.; Pham, T. N.; Vialle, J. *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 478–479. d) Yamabe, S.; Okumoto, S.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6218–6226. e) Gomez, B.; Chattaraj, P. K.; Chamorro, E.; Contreras, R.; Fuentealba, P. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 11227–11233.

⁵⁴ Marcinkiewicz, S.; Green, J.; Mamalis, P. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 208–222.

⁵⁵ Hill, R. K.; Gilman, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1421–1423.

Die Umlagerung von sekundären Allylvinylaminen war nicht erfolgreich.⁵⁶ Sowohl bei der aromatischen als auch bei der aliphatischen Variante werden, aufgrund der höheren Aktivierungsbarriere, vergleichsweise drastische Temperaturen benötigt, um vollständigen Umsatz zu gewährleisten.¹² Das freie und relativ basische Elektronenpaar des Stickstoffatoms ermöglicht jedoch, die Aktivierungsbarriere auf verschiedene Arten zu senken. So kommt es zur Beschleunigung der Reaktion, wenn es sich um ein Ammoniumion handelt. Bereits 1961 beobachteten Brannock und Opitz, dass einige der nach Alkylierungen von Enaminen mit Allylhalogeniden erhaltenen Ammoniumsalze eine Aza-Claisen-Umlagerung bei Raumtemperatur durchliefen.⁵⁷ Eine weitere gut dokumentierte Variante zur Erzeugung von Ammoniumionen ist der Einsatz von Lewis-⁵⁸ und Brønstedtsäuren.⁵⁹ Ist das Stickstoffatom Teil eines gespannten Ringsystems, wird die Aktivierungsbarriere ebenfalls gesenkt.⁶⁰ Zudem ermöglicht das Stickstoffatom, die Allylvinylamin-Einheit kovalent an ein chirales Auxiliar zu binden und somit die Umlagerung diastereoselektiv durchzuführen.⁶¹

2.1.2.3 Seleno-Claisen-Umlagerung

Die Umlagerung von Selenhaltigen Allylvinylethern wird Seleno-Claisen-Umlagerung genannt und ist die am wenigsten untersuchte Variante der Claisen-Umlagerung mit einem anderen Heteroatom im Allylvinylether. Die Seleno-Claisen-Umlagerung ähnelt der Thio-Claisen-Umlagerung in vielerlei Hinsicht. Bei der aromatischen Variante werden ähnliche Reaktionsbedingungen benötigt, und auch hier tritt das Umlagerungsprodukt **48** lediglich intermediär auf und reagiert unter Bildung des zyklischen Produktes **50** weiter (Abb. 16).⁶²

⁵⁶ Sasaki, T.; Kojima, A.; Ohta, M. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 196–200.

⁵⁷ a) Brannock, K.; Burpitt, R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3576–3577. b) Opitz, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 122–132.

⁵⁸ a) Hill, R. K.; Khatri, H. N. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4337–4340. b) Bailey, P. D.; Harrison, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5341–5344. c) Cook, G. R.; Barta, N. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 461–467. d) Barta, N. S.; Cook, G. R.; Landis, M. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7188–7194.

⁵⁹ a) Danishefsky, S. J.; Phillips, G. B. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3159–3162. b) Cook, G. R.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5578–5583. c) Referenz 58c. d) Roe, J. M.; Webster, R. A. B.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2825–2827.

⁶⁰ a) Viallon, L.; Reinaud, O.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4787–4790. b) Lindstroem, U. M.; Somfai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8385–8386. c) Lindstroem, U. M.; Somfai, P. *Synthesis* **1998**, 109–117. d) Lindstroem, U. M.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 94–98.

⁶¹ a) Referenz 58b. b) Tsunoda, T.; Nishii, T.; Yoshizuka, M.; Yamasaki, C.; Suzuki, T.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7667–7671. c) Davies, S. G.; Garner, A. C.; Nicholson, R. L.; Osborne, J.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2134–2135.

⁶² a) Bellinger, N.; Cagniant, D.; Cagniant, P. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 49–52. b) Stefani, H. I. A.; Petraghani, N.; Ascenso, M. F. C.; Zeni, G. *Synthetic Commun.* **2003**, *33*, 2161–2166. c) Kumar, S.; Johansson, H.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2583–2595.

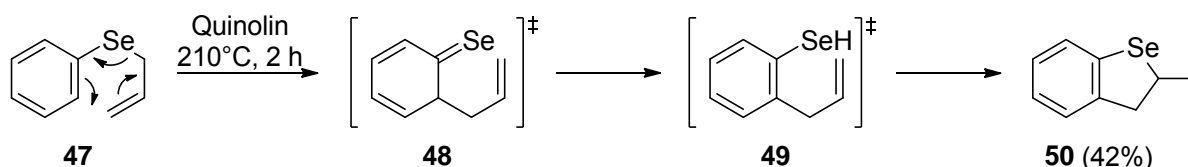


Abb. 16 Aromatische Seleno-Claisen-Umlagerung am Beispiel von **47** zu **50**.

Die Ausbeuten waren bislang allerdings nur moderat. Zudem wurde das zu **42** analoge Produkt nicht beobachtet. Erste Versuche, die moderaten Ausbeuten durch den Einsatz von Katalysatoren zu optimieren, schlugen fehl.^{21b} Die aliphatische Variante wurde erst 1992 in der Literatur beschrieben.⁶³ Bislang wurden hauptsächlich Carbonsäure-Analoga wie Selenothioate oder Selenoamide als Substrate eingesetzt, da die Umlagerungsprodukte stabiler sind (Abb. 17, links).⁶⁴ Bei der Umlagerung von einfachen Allylvinylseleniden wurden die erhaltenen Selenocarbonylverbindungen aufgrund Ihrer Reaktivität bislang direkt in die entsprechenden Aldehyde und Ketone überführt (Abb. 17, rechts).²²

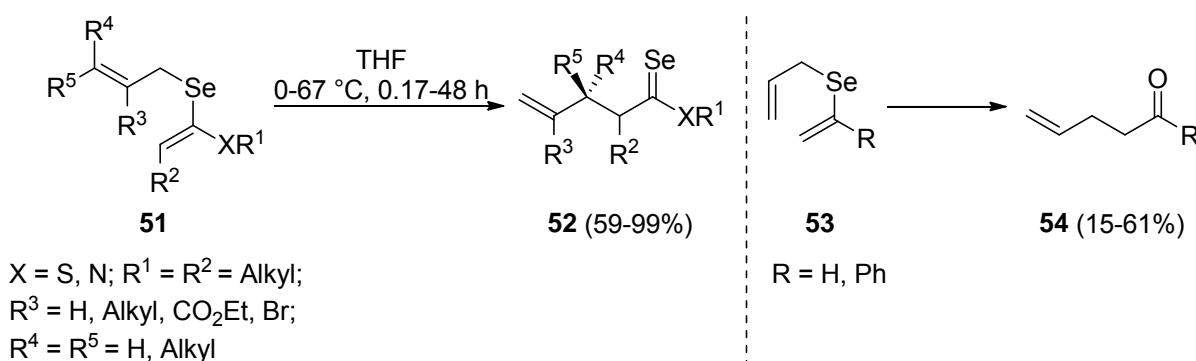


Abb. 17 Aliphatische Seleno-Claisen-Umlagerung.

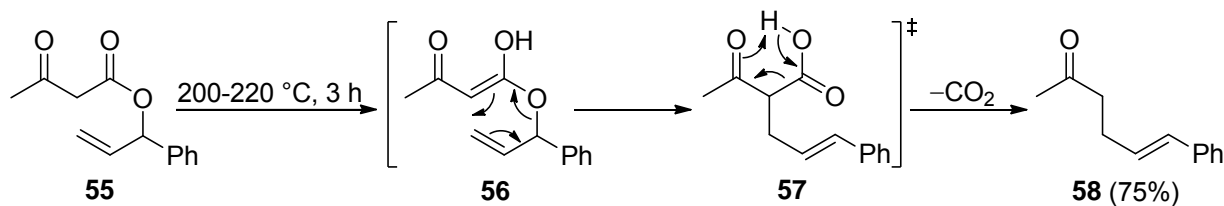
2.1.2.4 Carroll-Claisen-Umlagerung

Bei der Umlagerung β -Ketoallylethern spricht man von einer Carroll-Claisen-Umlagerung. Bei dieser 1940 von Carroll⁶⁵ zufällig entdeckten Variante der Claisen-Umlagerung wird der benötigte Allylvinylother nur intermediär gebildet. Dabei macht man sich die leichte Enolisierbarkeit von β -Ketocarbonylverbindungen zunutze. Sobald der Allylvinylother gebildet wurde, lagert dieser bei erhöhten Temperaturen zu den entsprechenden β -Ketocarbonsäuren um. Diese sind jedoch nicht stabil und es kommt zur Decarboxylierung (Abb. 18).^{65c}

⁶³ Vallee, Y.; Worrell, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1680–1681.

⁶⁴ a) Kato, S.; Komuro, T.; Kanda, T.; Ishihara, H.; Murai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3000–3001. b) Murai, T.; Takada, H.; Kakami, K.; Fujii, M.; Maeda, M.; Kato, S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12237–12247. c) Murai, T.; Ezaka, T.; Kato, S. *Synthesis* **2012**, 44, 3197–3201.

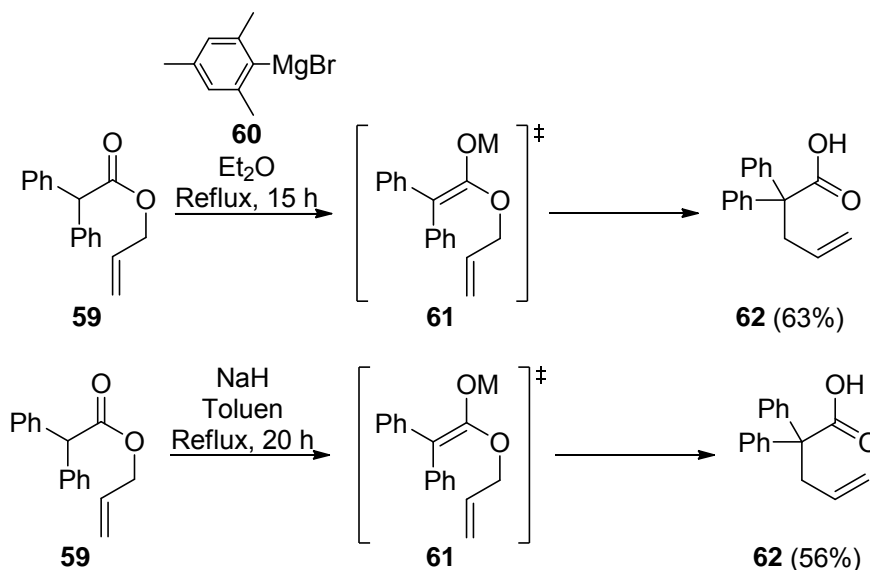
⁶⁵ a) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706. b) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 1266–1268. c) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1941**, 507–511.



Im Unterschied zur "normalen" Claisen-Umlagerung ermöglicht die Carroll–Claisen-Umlagerung somit den synthetischen Zugang zu γ,δ -ungesättigten Ketonen. Durch den Einsatz von 2 Äquivalenten einer Base wie LDA kann die Reaktion beschleunigt und bei geringeren Temperaturen durchgeführt werden.⁶⁶

2.1.2.5 Arnold–Claisen-Umlagerung

Eine Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung wird nach ihrem Entdecker auch als Arnold–Claisen-Umlagerung bezeichnet.⁶⁷ Arnold beschrieb diese Variante erstmals 1949 bei der Umsetzung von Allyldiphenylacetat (**59**) mit Mesitylmagnesiumbromid (**60**) oder Natriumhydrid (Abb. 19).



Bei einer Arnold-Claisen-Umlagerung werden die benötigten Enolate durch Deprotonierung mit Metallhaltigen Basen intermediär erzeugt und lagern anschließend zu γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren oder Amiden um. Die Natur des Metallgegenions hat dabei großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Umlagerung. Mit Lithiumbasen wie LDA konnte die

⁶⁶ Wilson, S. R.; Price, M. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722–725.

⁶⁷ Arnold, R. T.; Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1150–1151.

Umlagerung in vielen Fällen bereits beim Erwärmen auf Raumtemperatur durchgeführt werden.⁶⁸ Zusätzlich zu den vornehmlich verwendeten Allylestern oder Allylamiden⁶⁹ sind auch einzelne Beispiele ausgehend von Allylketonen bekannt.⁷⁰ Neben der Ireland–Claisen-Umlagerung (Kap. 2.1.2.8) ist die Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung ein Spezialfall der Arnold–Claisen-Umlagerung. Bei Substraten für eine Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung ist die α - oder β -Position zur Carbonylfunktion mit Lewis-basischen Heteroatomen substituiert. Diese stabilisieren das gebildete Enolat durch einen 5- bzw. 6-gliedrigen Chelatring (Abb. 20).⁷¹

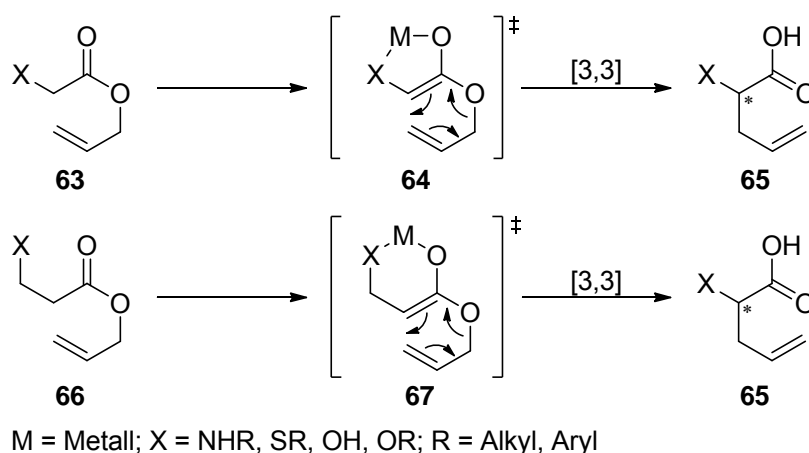


Abb. 20 Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung von α - und β -Heteroatom substituierten Allylestern.

⁶⁸ a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898. b) Wilson, S. R.; Price, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1124–1126. c) Parker, K. A.; Farmar, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3655–3658. d) Wender, P. A.; Ihle, N. C.; Correia, C. R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5904–5906. e) Snaddon, T. N.; Buchgraber, P.; Schulthoff, S.; Wirtz, C.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12133–12140.

⁶⁹ a) Tsunoda, T.; Sasaki, O.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 727–730. b) Tsunoda, T.; Sakai, M.; Sasaki, O.; Sako, Y.; Hondo, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1651–1654. c) Tsunoda, T.; Tatsuki, S.; Kataoka, K.; Itô, S. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 543–546. d) Referenz 61b.

⁷⁰ a) Schultz, A. G.; Napier, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 224–225. b) Koreeda, M.; Luengo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5572–5573.

⁷¹ Beispiele für Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerungen von α -Heteroatom substituierten Allylestern: a) Kübel, B.; Höfle, G.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 64–66. b) Kübel, B.; Höfle, G.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 58–59. c) Bartlett, P. A.; Tanzella, D. J.; Barstow, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 619–622. d) Bartlett, P. A.; Tanzella, D. J.; Barstow, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3941–3945. e) Ager, D. J.; Cookson, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3419–3420. f) Sato, T.; Tajima, K.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 729–730. g) Oh, T.; Wrobel, Z.; Devine, P. N. *Synlett* **1992**, 81–83. Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung von β -Heteroatom substituierten Allylestern: a) Fujisawa, T.; Tajima, K.; Ito, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1169–1172. b) Kurth, M. J.; Beard, R. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4085–4088. c) Dell, C. P.; Khan, K. M.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1812–1814. d) Gilbert, J. C.; Selliah, R. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6255–6265. e) Dell, C. P.; Khan, K. M.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 341–349.

2.1.2.6 Meerwein–Eschenmoser–Claisen-Umlagerung

Diese Variante der Claisen-Umlagerung wurde 1961 von Meerwein bei Umsetzung eines Gemisches aus *N,N*-Dimethylacetamid-Diethylacetal (**68**) und 1-Ethoxy-*N,N*-Dimethylethylenamin (**69**) mit Allylkohol (**70**) entdeckt (Abb. 21).⁷²

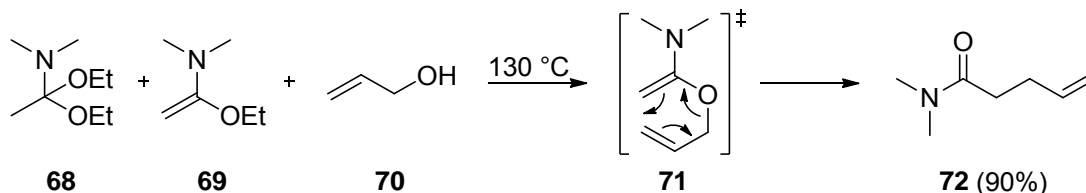


Abb. 21 Claisen-Umlagerung nach Meerwein.

Da Meerwein diese Variante nicht weiter untersuchte, etablierte sie sich erst einige Jahre später durch die Arbeiten von Eschenmoser in der Synthese.⁷³ Bei der Meerwein–Eschenmoser–Claisen-Umlagerung können eine Vielzahl funktioneller Gruppen verwendet werden, da diese lediglich die für die in situ Bildung des benötigten *O*-Allyl-*N,O*-Ketenacetals hohen Temperaturen tolerieren müssen. Standardmäßig werden für die Bildung des *O*-Allyl-*N,O*-Ketenacetals nach Eschenmoser *N,N*-Dimethylacetamid-Dimethylacetal (**73a**) oder *N,N*-Dimethylpropionamid-Dimethylacetal (**73b**) verwendet. Nach Umacetalisierung mit dem eingesetzten Allylkohol, folgt die Eliminierung von Methanol zur Bildung *O*-Allyl-*N,O*-Ketenacetals **76** (Abb. 22).

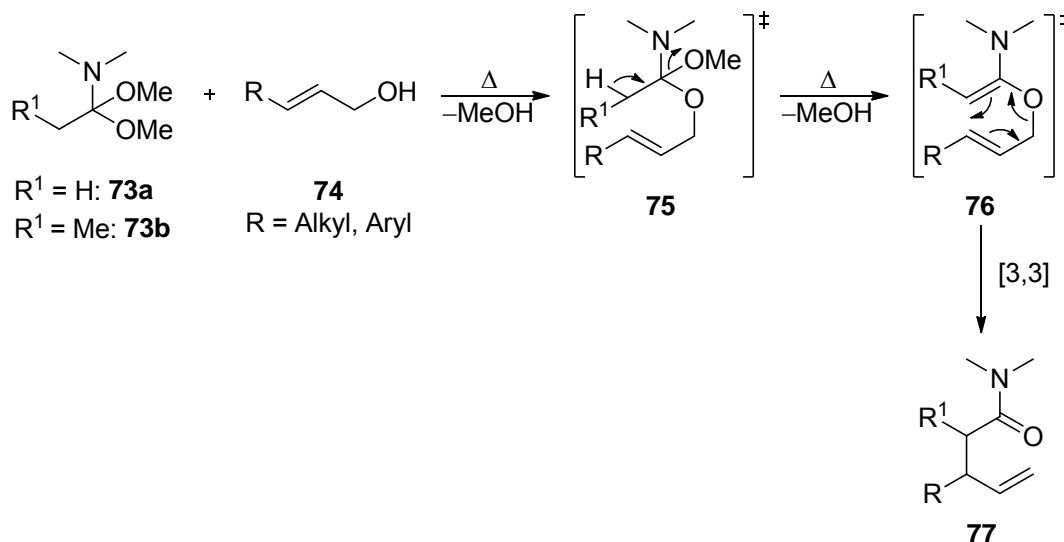


Abb. 22 Bildung des *O*-Allyl-*N,O*-Ketenacetals.

⁷² Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *641*, 1–39.

⁷³ a) Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425–2429. b) Felix, D.; Gschwend-Steen, K.; Wick, A. E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030–1042.

Die eigentliche Umlagerung verläuft im Gegensatz dazu bei deutlich niedrigeren Temperaturen.⁷⁴ Im Vergleich zu anderen Varianten der Claisen-Umlagerung (Ireland und Johnson) ermöglicht die Meerwein–Eschenmoser–Claisen-Variante meist höhere Ausbeuten und Selektivitäten.

2.1.2.7 Johnson–Claisen-Umlagerung

Eine der Meerwein–Eschenmoser–Claisen-Umlagerung sehr ähnliche Variante wurde 1970 von Johnson *et al.* bei der Umsetzung von Triethylorthoacetat (**78**) mit Allylalkohol (**79**) entdeckt und ist seitdem als Johnson–Claisen-Umlagerung bekannt (Abb. 23).⁷⁵

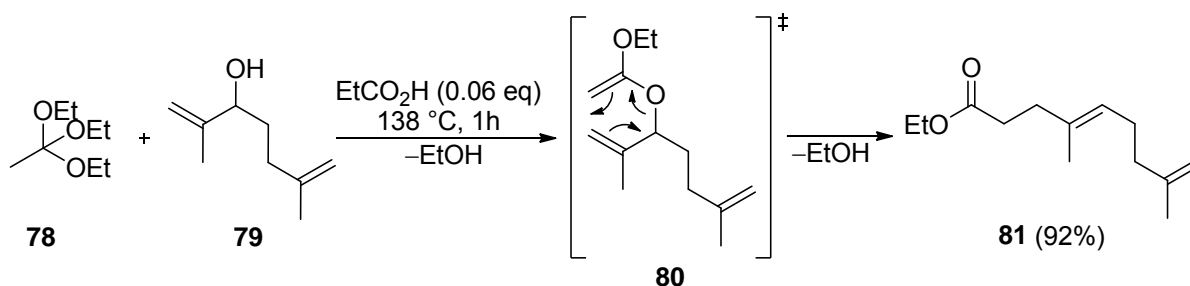


Abb. 23 Claisen-Umlagerung nach Johnson.

Diese Variante verläuft ebenfalls über ein nur intermediär gebildetes Ketenacetal. Die Bildung der Ketenacetale kann auf dreierlei Art erfolgen. Standardmäßig werden Ketenacetale durch Kondensation eines Orthoesters mit dem entsprechenden Allylalkohol in Gegenwart von Propionsäure erzeugt (Abb. 24, oben). Aufgrund der sauren Bedingungen stellt dieser Weg bei säurelabilen Verbindungen allerdings keine Option dar. Auch der Pool an kompatiblen funktionellen Gruppen ist dadurch begrenzt. Eine schwach basische Methode wurde von Petrzilka 1978 entwickelt (Abb. 24, mitte).⁷⁶ Dabei wurde Ethylvinylether (**86**) mit Phenylselenenylbromid (**87**) und dem Allylalkohol **89** zum terminalen Selenid **90** umgesetzt. Durch Oxidation und Eliminierung des Selenoxids wurde dann in situ das benötigte Ketenacetal **92** unter leicht basischen Bedingungen erzeugt. Eine weitere sehr ähnliche basische Methode wurde von Marples beschrieben (Abb. 24, unten).⁷⁷ Die Synthese des benötigten *α*-Bromacetals **97** erfolgte durch Veretherung von Allylalkoholen des Typs **94** mit 1,2-Dibrom-1-Ethoxyethan (**96**). Anschließende Eliminierung von Bromwasserstoff in

⁷⁴ Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5909–5910.

⁷⁵ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.

⁷⁶ a) Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2286–2289. b) Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3075–3078.

⁷⁷ Lidbetter, P. S.; Marples, B. A. *Synthetic Commun.* **1986**, *16*, 1529–1534.

Gegenwart von Triethylamin und HMPT bei 150-160 °C lieferte in situ die Ketenacetale **98**. Da die Reaktionsbedingungen zur Eliminierung von Bromwasserstoff sehr drastisch waren, spielt diese Methode nur eine untergeordnete Rolle.

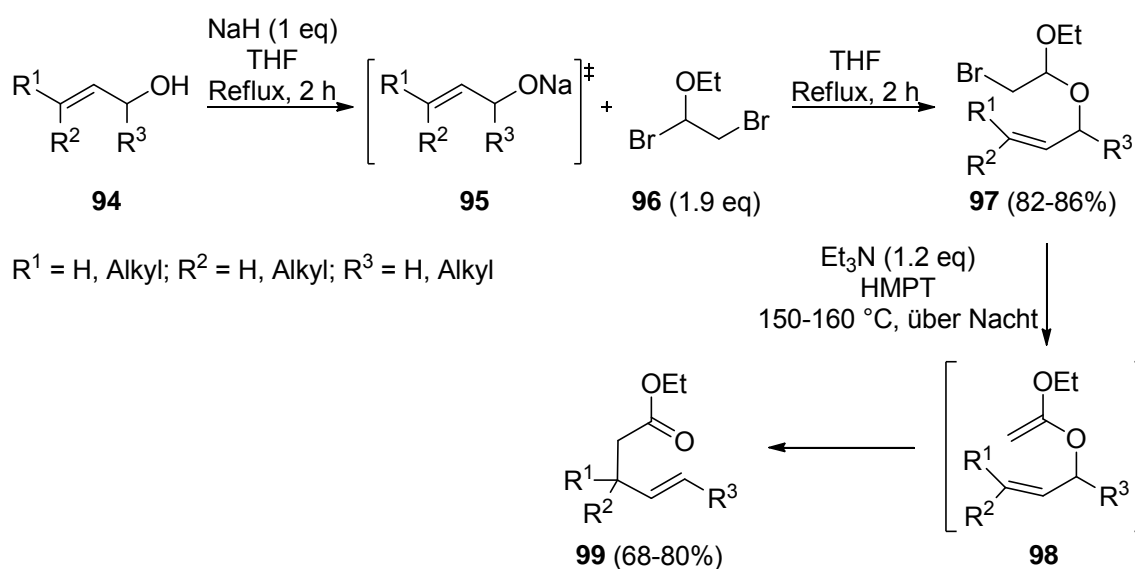
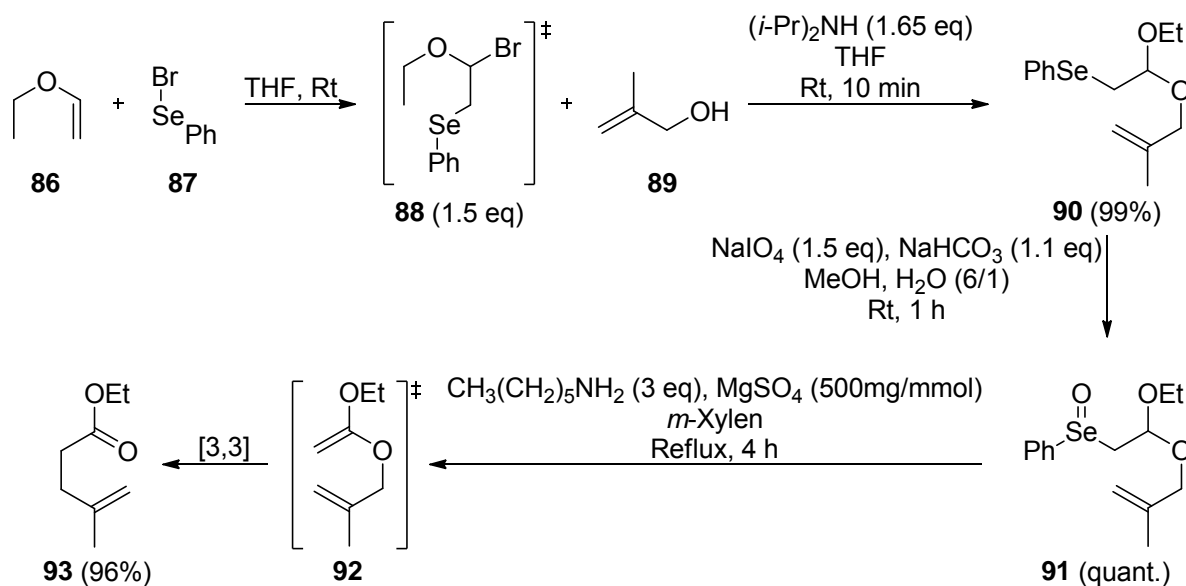
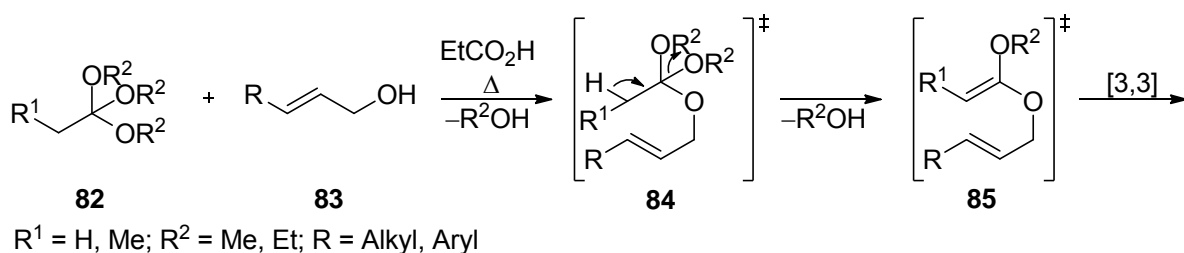


Abb. 24 Methoden zur in situ Bildung von Ketenacetalen.

2.1.2.8 Ireland–Claisen-Umlagerung

Der 1972 von Ireland und Mueller entwickelte Spezialfall der Arnold–Claisen-Umlagerung wird auch als Ireland–Claisen-Umlagerung bezeichnet.^{68a} Dabei werden aus Allylestern des Typs **100** mit Lithiumbasen bei sehr niedrigen Temperaturen Ester-Enolate erzeugt und in situ in die entsprechenden Silylketenacetale **102** transformiert (Abb. 25). Die Silylketenacetale lagern dann in der Regel deutlich schneller um als die Ester-Enolate.^{68a} In einigen Fällen ist es jedoch möglich, die Silylketenacetale zu isolieren und charakterisieren.

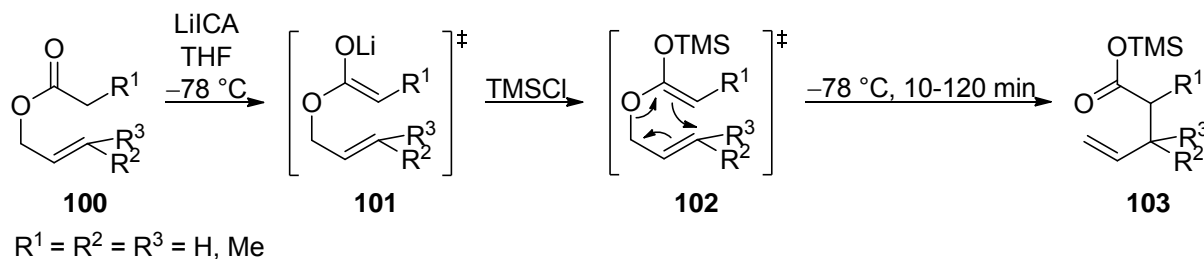


Abb. 25 Claisen-Umlagerung nach Ireland.

Diese Variante ist die am weitesten verbreitete Variante der Claisen-Umlagerung und fand bei der Synthese vieler Naturstoffe Anwendung.⁷⁸ Die häufige Verwendung ist vor allem auf den leichten Zugang zu Allylestern, die als Substrate dienen, und die sehr milden Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Die Umlagerung läuft unter basischen oder neutralen Bedingungen in vielen Fällen schon beim Auftauen auf Raumtemperatur ab. Dabei werden auch ungewöhnliche funktionelle Gruppen wie Vinylsilane⁷⁹, Vinylstannane⁸⁰ und Vinylboronate^{78f} toleriert. Zudem lässt sich über die Wahl der Enolisierungsbedingungen die Konfiguration der vinylichen Doppelbindung im Silylketenacetal und damit auch die relative Konfiguration des Umlagerungsproduktes steuern.⁸¹ Wenn die Deprotonierung in etherischen Lösungsmitteln wie THF ohne weitere Zusätze erfolgt, wird fast ausschließlich das (*Z*)-konfigurierte Enolat gebildet. Dieses kann dann durch Zusatz eines Triorgano-silylreagenzes in das (*E*)-konfigurierte Silylketenacetal überführt werden. Wird stark Lewis-

⁷⁸ Ausgewählte Beispiele für Ireland–Claisen-Umlagerungen in Naturstoffsynthesen: a) Martinez, G. R.; Grieco, P. A.; Williams, E.; Kanai, K.; Srinivasan, C. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1436–1438. b) Ireland, R. E.; Armstrong, J. D.; Lebreton, J.; Meissner, R. S.; Rizzacasa, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7152–7165. c) Ireland, R. E.; Meissner, R. S.; Rizzacasa, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7166–7172. d) Burke, S. D.; Letourneau, J. J.; Matulenko, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9–12. e) Williams, D. R.; Walsh, M. J.; Miller, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038–9045. f) Penner, M.; Rauniyar, V.; Kaspar, L. T.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14216–14217. g) Raghavan, S.; Samanta, P. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2346–2349.

⁷⁹ a) Sato, T.; Tsunekawa, H.; Kohama, H.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1553–1556. b) Sparks, M. A.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3431–3438. c) Norley, M. C.; Kocieński, P. J.; Faller, A. *Synlett* **1994**, 77–78.

⁸⁰ Ritter, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 869–872.

⁸¹ Für eine detaillierte Beschreibung siehe Kap. 3.2.2.

basisches HMPT als Cosolvens eingesetzt, wird das (*E*)-konfigurierte Enolat und damit das (*Z*)-konfigurierte Silylketenacetal gebildet (Abb. 26).⁸²

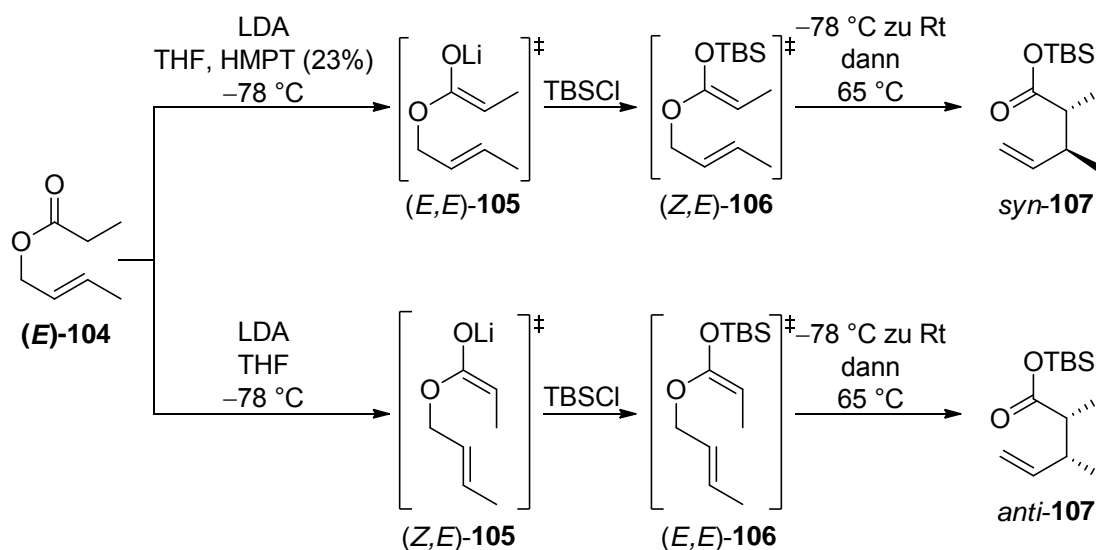


Abb. 26 Steuerung der Konfiguration der vinylichen Doppelbindung am Beispiel von **104**.

2.1.2.9 *Gosteli-Claisen-Umlagerung*

Die Gosteli-Claisen-Umlagerung wurde von Gosteli bei der Entwicklung einer Synthese für das Antibiotikum Pyrrolnitrin entdeckt. Bei der Alkylierung des Enolethers **108** wurde eine Mischung des C- und des O-Alkylierungsproduktes isoliert. Es gelang Gosteli das O-Alkylierungsprodukt **110** beim Erhitzen des Produktgemisches in Chlorbenzol mittels Claisen-Umlagerung in das benötigte C-Alkylierungsprodukt **111** zu überführen (Abb. 27).⁸³ Seitdem wird die Umlagerung von 2-Alkoxycarbonyl-substituierten Allylvinylethern als Gosteli-Claisen-Umlagerung bezeichnet.

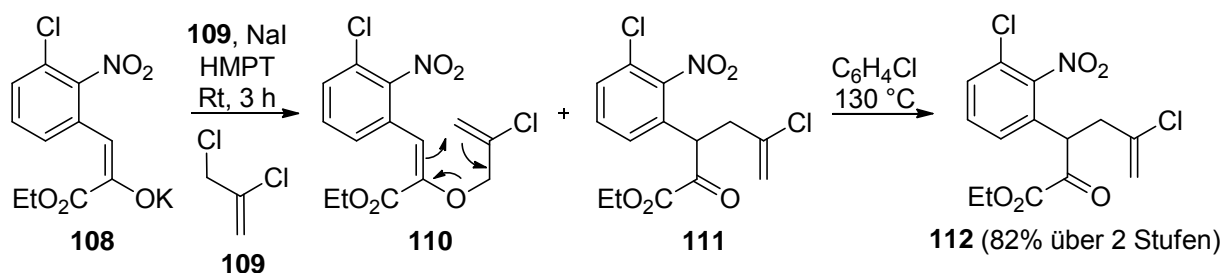


Abb. 27 Gosteli-Claisen-Umlagerung.

⁸² a) Ireland, R. E.; Willard, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3975–3978. b) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868–2877.

⁸³ Gosteli, J. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

Im Gegensatz zu vielen anderen der hier vorgestellten Variationen sind die bei einer Gosteli–Claisen-Umlagerung verwendeten 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylothern stabil und treten nicht nur intermediär auf.

2.2 Mechanismus der Claisen-Umlagerung

2.2.1 Aufklärung der elektronischen Struktur des Übergangszustandes

Bereits kurz nach ihrer Entdeckung wurden Arbeiten zur Aufklärung des Mechanismus der Claisen-Umlagerung durchgeführt. Dabei wurden die Allylphenylether **113a-c** mit unsymmetrisch substituierter Allyleinheit eingesetzt (Abb. 28).^{45a,b} Tietze und Claisen konnten dabei ausschließlich die Produkte **114a-c** beobachten, bei denen die neugebildete σ -Bindung zwischen C1 und C6 gebildet wurde.

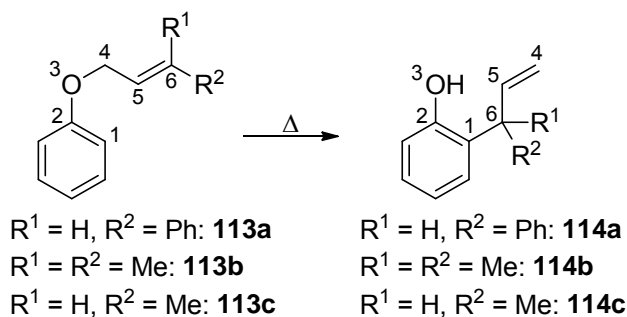


Abb. 28 Testsysteme zur Aufklärung des Mechanismus der Claisen-Umlagerung.

Daraufhin postulierten Tietze und Claisen schon 1925 einen konzertierten intramolekularen Prozess mit einem sechsgliedrigen Übergangszustand, in dessen Verlauf die σ -Bindung entlang eines π -Systems wandert.^{45a} Gestützt wurde dieser Mechanismusvorschlag durch kinetische Studien von Kincaid, Tarbell⁸⁴ und Murphy⁸⁵ in den folgenden Jahrzehnten. Diese konnten bei den von ihnen untersuchten Systemen zeigen, dass es sich um eine Reaktion 1. Ordnung mit negativer Aktivierungsentropie handelt (Abb. 29).

⁸⁴ Kincaid, J. F.; Tarbell, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3085–3089.

⁸⁵ a) Schuler, F. W.; Murphy, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3155–3159. b) Stein, L.; Murphy, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1041–1043.

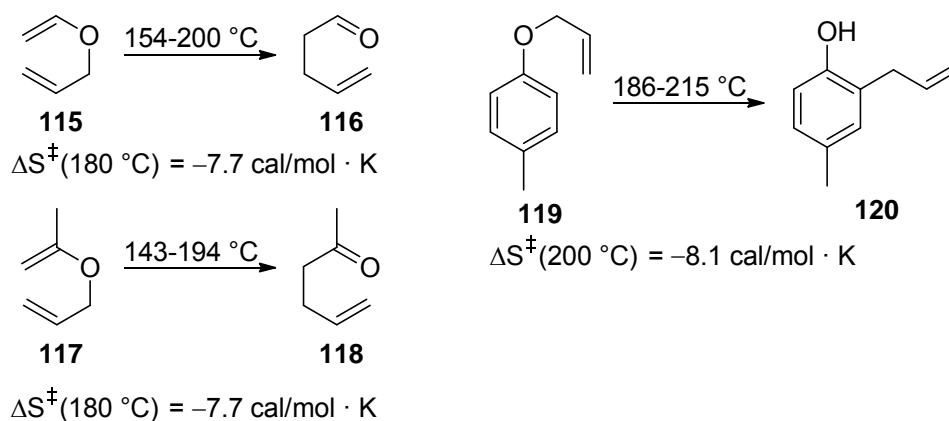
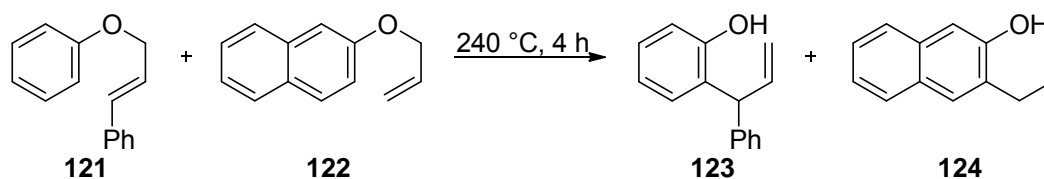


Abb. 29 Kinetische Studien von Murphy, Kincaid und Tarbell.

Einen weiteren Hinweis auf die postulierte intramolekulare Natur des Mechanismus lieferten Arbeiten von Hurd^{46c} und Bailey⁸⁶. Diese konnten bei der Umsetzung von Gemischen aus verschiedenen Aryl- oder Allylvinylethern keine Kreuzprodukte detektieren (Abb. 30).

Hurd (1937):



Bailey (1963):

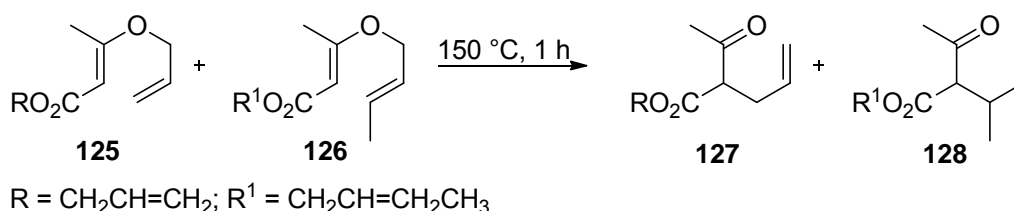


Abb. 30 Umsetzung von Aryl- und Allylvinylethergemischen nach Hurd und Bailey.

Die perizyklische Natur des Übergangszustandes einer Claisen-Umlagerung gilt somit heute als gesichert. Im Gegensatz zu anderen perizyklischen Reaktionen ist die Geschwindigkeit der Claisen-Umlagerung jedoch abhängig vom Lösungsmittel und lässt sich leicht durch den Einsatz von Lewis- oder Brønstedsäuren beschleunigen.⁸⁷ Dieser Unterschied ist auf die elektronische Struktur des sechsgliedrigen Übergangszustands zurückzuführen, die das Ziel

⁸⁶ Ralls, J. W.; Lundin, R. E.; Bailey, G. F. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3521–3526.

⁸⁷ Ganem, B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1014–1023.

vieler theoretischer⁸⁸ und methodischer⁸⁹ Studien war, bei denen auch der Einfluss von Lösungsmitteln und Substituenten untersucht wurde. 1979 lieferten Gajewski *et al.* den ersten Hinweis, dass die Struktur des Übergangszustandes einer Claisen-Umlagerung von einem idealen quasiaromatischen Übergangszustand mit gleichzeitigem Bindungsaufbau und Bindungsbruch einer perizyklischen Reaktion abweicht und asynchron verläuft.⁹⁰ Die Messung des sekundären kinetischen Deuterium-Isotopen-Effekts (²H-KIE) an C4 und C6 und der Vergleich mit dessen Werten im Gleichgewicht bei 160 °C zeigte, dass bei der Umlagerung von **129** zu **131** der Bindungsbruch schneller abläuft als die Bindungsbildung. Dies deutet darauf hin, dass ein sogenannter bisallylischer Übergangszustand **130** durchlaufen wird (Abb. 31).

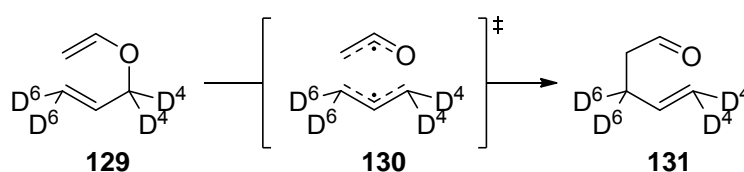


Abb. 31 Mechanismus der Hurd–Claisen-Umlagerung nach Gajewski.

⁸⁸ a) Dewar, M. S.; Healy, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7127–7131. b) Vance, R.L.; Rondan, N.G.; Houk, K. N.; Jensen, F.; Borden, W.T.; Komornicki, A.; Wimmer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2314–2315. c) Dewar, M. J. S.; Jie, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 511–519. d) Severance, D. L.; Jørgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10966–10968. e) Wiest, O.; Black, K. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10336–10337. f) Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12047–12048. g) Davidson, M. M.; Hillier, I. H.; Vincent, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *246*, 536–540. h) Sehgal, A.; Shao, L.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11337–11340. i) Wiest, O.; Montiel, D. C.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8378–8388. j) Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2877–2884. k) Aviyente, V.; Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6121–6128. l) Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10865–10874. m) Aviyente, V.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 383–391. n) Hu, H.; Kobrak, M. N.; Xu, C.; Hammes-Schiffer, S. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8058–8066. o) Khaledy, M. M.; Kalani, M. Y. S.; Khuong, K. S.; Houk, K. N.; Aviyente, V.; Neier, R.; Soldermann, N.; Velker, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572–577.

⁸⁹ a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868–2877. b) Carpenter, B. K. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1877–1884. c) Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983–6984. d) Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6984–6986. e) Ponaras, A. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3866–3868. f) D.P. Curran, D. P.; Suh, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5002–5004. g) Gajewski, J. J.; Emrani, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5733–5734. h) Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1451–1453. i) Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6636–6642. j) Coates, R. M.; Rogers, B. D.; Hobbs, S. J.; Curran, D. P.; Peck, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1160–1170. k) Gajewski, J. J.; Jurayj, J.; Kimbrough, D. R.; Gande, M.E.; Ganem, B.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1170–1186. l) Brandes, E. B.; Grieco, P. A.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515–516. m) Gajewski, J. J.; Gee, K. R.; Jurayj, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1813–1822.

⁹⁰ Gajewski, J. J.; Conrad, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2747–2748. b) Gajewski, J. J.; Conrad, N.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6693–6704.

Gestützt wurde dieser Strukturvorschlag sowohl durch Messung und Berechnung von ^{14}C - und ^{18}O -KIE's bei der Umlagerung von markiertem Allylvinylother⁹¹, als auch durch MCSCF-Rechnungen^{88f} (Abb. 32).

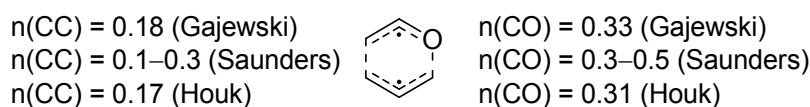


Abb. 32 Bindungsordnung des Übergangszustandes der Claisen-Umlagerung.

MNDO-Rechnungen und Rechnungen auf AM1- und MP2-Niveau wiederum deuteten auf eine schnellere Bindungsbildung und einen 1,4-Diylyischen Grenzfall hin (Abb. 33).^{88a,c,e}

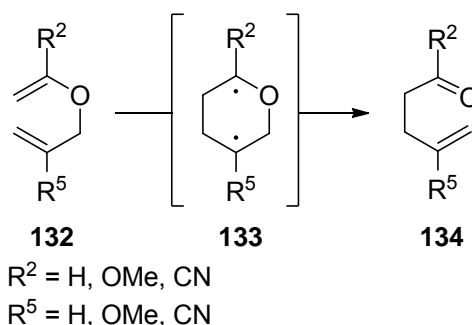


Abb. 33 Mechanismus der Claisen-Umlagerung von **132** nach Dewar.

Berechnungen auf RHF- und B3LYP-Niveau lassen dagegen auf eine Übergangsstruktur schließen, die zwischen den beiden zuvor genannten Extremen liegt.^{88f,g} Alle Erklärungsansätze stimmen allerdings dahingehend überein, dass es sich um einen frühen, dem Edukt ähnlichen, Übergangszustand handelt. Ob es sich im Übergangszustand, wie bei den in Abbildung 32 und 33 gezeigten Strukturen, um eine diradikalische oder eine zwitterionische Spezies handelt, konnte nicht geklärt werden. Sowohl Substituenten, die einen stabilisierenden Effekt auf Ladungen haben, als auch Radikal-stabilisierende Substituenten beschleunigen die Claisen-Umlagerung. Studien zum Einfluss des Lösungsmittels zeigten in allen Fällen einen geringen aber messbaren Einfluss auf die Geschwindigkeit der Claisen-Umlagerung.^{89e,h,j-m} Die Intensität des Einflusses war dabei, in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Allylvinylotherereinheit, unterschiedlich stark ausgeprägt. Ein genereller Trend war dennoch zu erkennen. Je polarer das eingesetzte Lösungsmittel war, desto höher war die Geschwindigkeit der Claisen-Umlagerung. Dies lässt auf eine Polarisierbarkeit des Übergangszustandes in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster

⁹¹ Kupczyk-Subotkowska, L.; Saunders, W. H. Jr.; Shine, H. J.; Subotkowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5957–5961.

schließen. Bis heute kann die elektronische Struktur des sechsgliedrigen Übergangszustands aber nicht exakt definiert werden. Am besten kann sie als ein durch Substituenten und Lösungsmittel beeinflusstes Kontinuum zwischen dem 1,4-diylylischen und dem bisallylischen Grenzfall beschrieben werden. Innerhalb dieser beiden Grenzfälle beeinflussen Substituenten und Lösungsmittel ebenfalls, wie stark der ionische bzw. der radikalische Charakter des jeweiligen Grenzfalles ausgeprägt ist (Abb. 34).⁹²

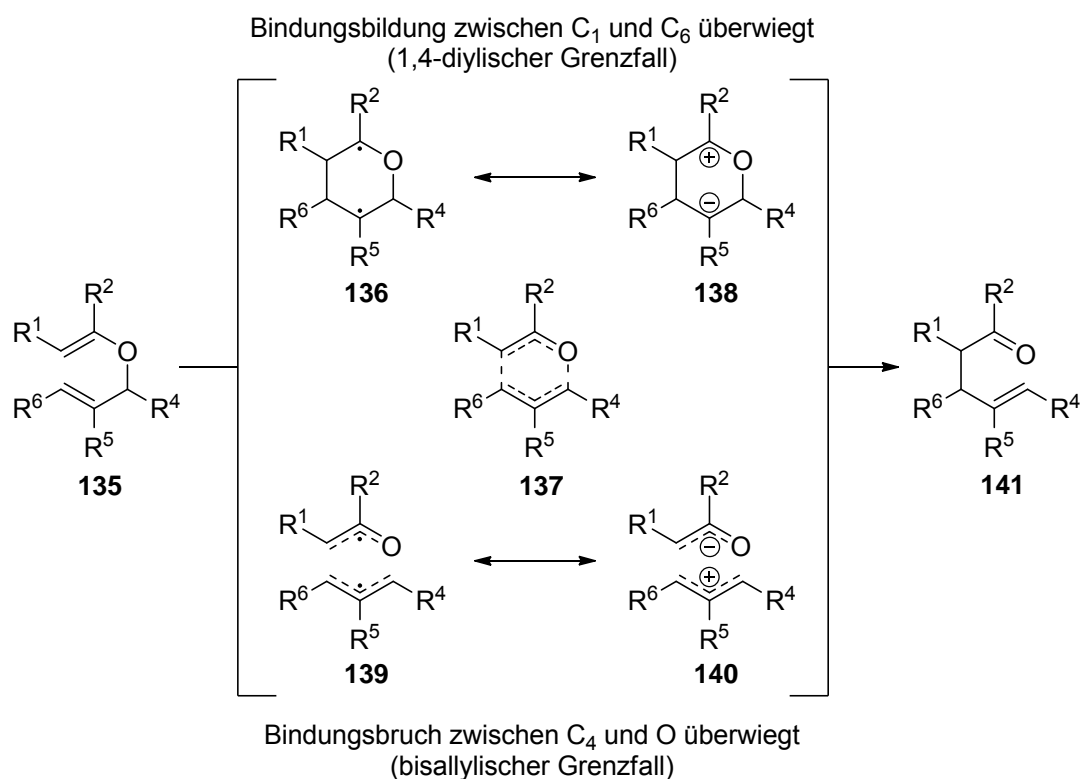


Abb. 34 Mechanismus der Claisen-Umlagerung.

2.2.2 Simple Diastereoselektivität und Chiralitätstransfer

Der zyklische Übergangszustand einer Claisen-Umlagerung weist bevorzugt eine sesselartige Konformation auf. Diesen Nachweis erbrachten Schmid *et al.*, indem, aufbauend auf den Ergebnissen von Doering und Roth⁹³, die kurz zuvor eine starke Präferenz für einen sesselartigen Übergangszustand bei Cope-Umlagerungen nachweisen konnten, alle vier Doppelbindungsisomere von Crotylpropenylether (**142**) synthetisiert und in der Gasphase umgelagert wurden.⁹⁴ Mit den gemessenen Diastereoselektivitäten wurden die freien Enthalpien ΔG ermittelt und verglichen. Die freie Enthalpie der Claisen-Umlagerung über

⁹² a) Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219–225. b) Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 1121–1159.

⁹³ E. Doering, W.; Roth, W. R. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 67–74.

⁹⁴ a) Vittorelli, P.; Winkler, T.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1457–1461. b) Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1959–1969.

einen sesselartigen Übergangszustand war, je nach Doppelbindungskonfiguration von **142**, zwischen 2.5–2.7 kcal/mol (bei 160 °C) günstiger als die der entsprechenden Claisen-Umlagerung über einen bootartigen Übergangszustand (Abb. 35).^{94b} Die Diastereoselektivität der Umlagerung lag daher jeweils bei $\geq 95:5$ zugunsten des Hauptproduktes.

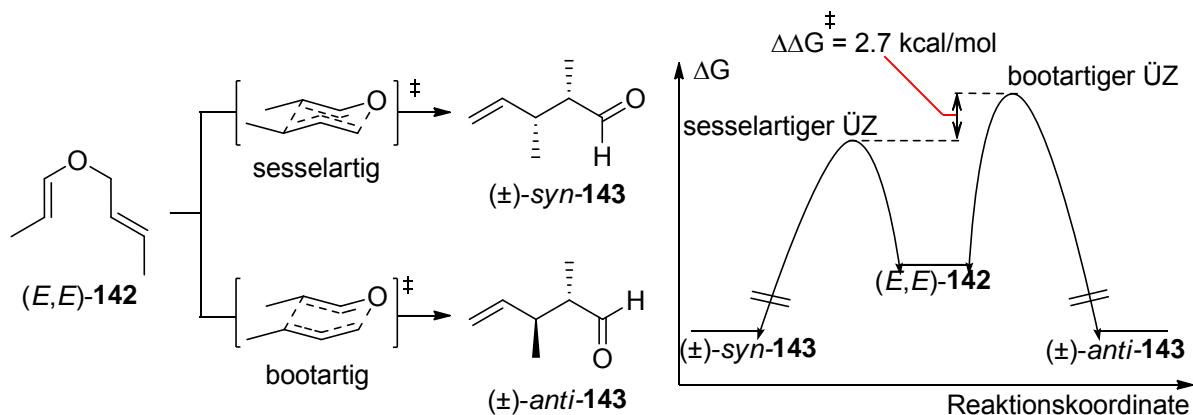


Abb. 35 Differenz der freien Enthalpien der Reaktionen (E,E) -**142** \rightarrow (\pm) -*syn*-**143** und (E,E) -**142** \rightarrow (\pm) -*anti*-**143**.

Neben der ausgeprägten Präferenz für einen sesselartigen Übergangszustand konnte eine Abhängigkeit von Reaktionsgeschwindigkeit und Doppelbindungskonfiguration beobachtet werden. Dies ist hauptsächlich auf sterische Wechselwirkungen zurückzuführen. So lagert (Z,Z) -**142** am langsamsten um, weil im Gegensatz zu den anderen Übergangszuständen beide Methylgruppen in pseudoaxialer Position angeordnet sind. Damit ist dieser Übergangszustand energetisch am ungünstigsten. (Z,E) -**142** und (E,Z) -**142** lagern in etwa mit gleicher Geschwindigkeit um, wobei (Z,E) -**142** minimal schneller reagiert. Im Übergangszustand beider Allylvinylether ist je eine Methylgruppe pseudoäquatorial und eine pseudoaxial angeordnet. Im Übergangszustand von (E,E) -**142** sind die Methylgruppen dagegen pseudoäquatorial angeordnet, so dass (E,E) -**142** am schnellsten umlagert.⁹⁴ Die relative Konfiguration (simple Diastereoselektivität) der beiden neu entstehenden Chiralitätszentren wird also, aufgrund der ausgeprägten Präferenz für einen sesselartigen Übergangszustand, durch die Konfiguration der Doppelbindungen determiniert. Ohne chirale Induktion können zwei zueinander enantiomorphe Übergangszustände durchlaufen werden, und somit wird das Produkt racemisch gebildet. Bei der Umlagerung von (E,E) - und (Z,Z) -konfigurierten Allylvinylethern sind die Substituenten an C1 und C6 im zyklischen Übergangszustand immer *trans* angeordnet. Handelt es sich um ein azyklisches System, und überführt man das Produkt final in die Zick-Zack-Projektion, liefern diese Übergangszustände *syn*-konfigurierte

racemische Produkte. (*E,Z*)- und (*Z,E*)-konfigurierte Allylvinylother liefern entsprechend die *anti*-konfigurierten Produkte (Abb. 36).

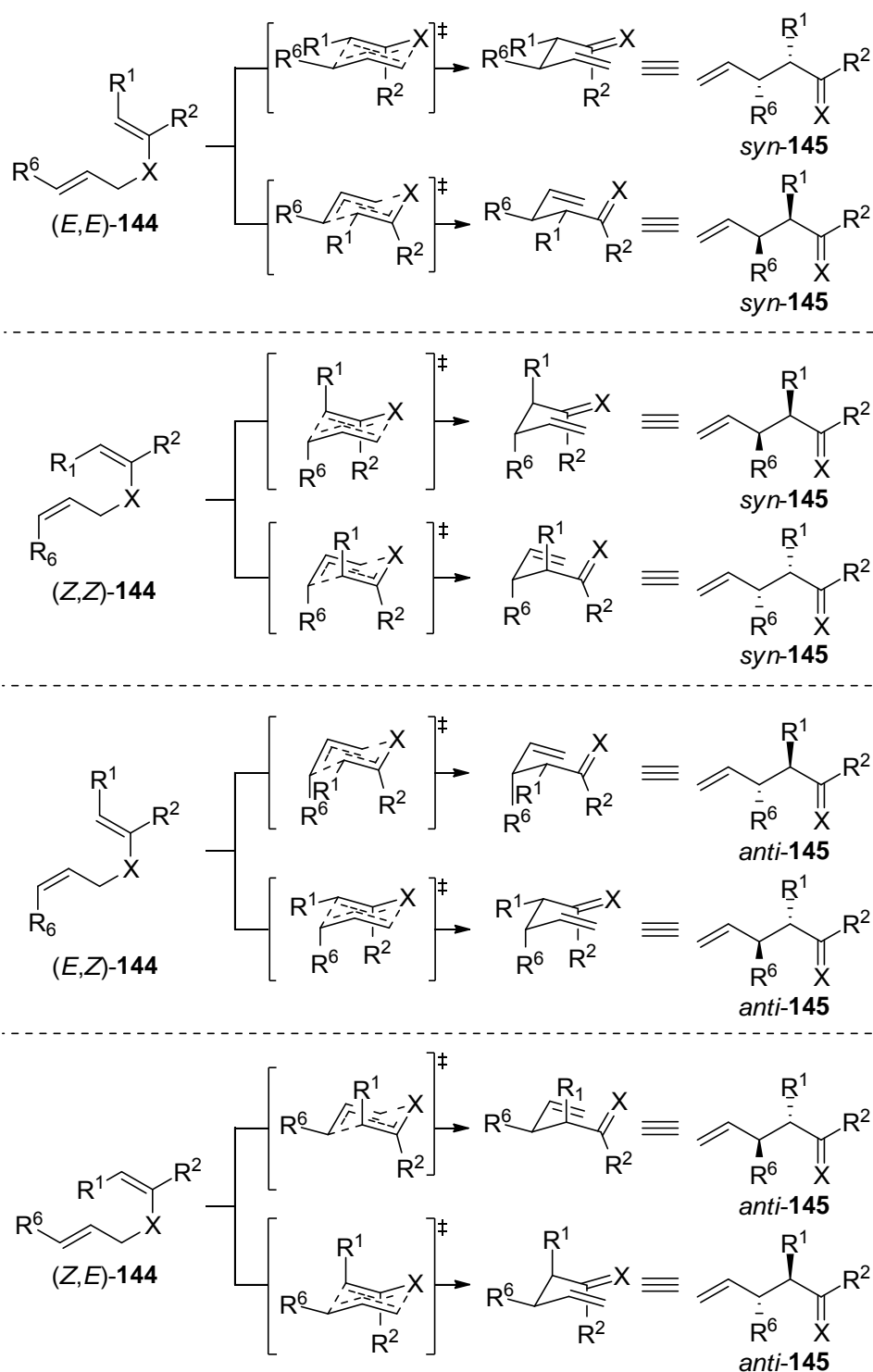


Abb. 36 Simple Diastereoselektivität in Abhängigkeit der Doppelbindungskonfiguration.

Bei der transannularen Claisen-Umlagerung von zyklischen Allylvinylothern ist der sesselartige Übergangszustand nicht immer bevorzugt. Ob ein sesselartiger oder ein bootartiger Übergangszustand durchlaufen wird, hängt von der Anordnung der

Doppelbindungen im bzw. am Ring, der Konfiguration der Doppelbindungen und der Ringgröße ab (s. Kap. 2.4). Wird ein sesselartiger Übergangszustand bevorzugt gebildet, dann gilt (E,E) und $(Z,Z) \rightarrow trans$; (E,Z) und $(Z,E) \rightarrow cis$. Wird ein bootartiger Übergangszustand bevorzugt gebildet, dann gilt (Z,E) und $(E,Z) \rightarrow trans$; (Z,Z) und $(E,E) \rightarrow cis$. Da in den meisten Fällen eine deutliche Präferenz für einen der diastereomorphen Übergangszustände (sesselartig oder bootartig) zu beobachten ist, kann eine Claisen-Umlagerung durch chirale Induktion aus dem Substrat sehr leicht asymmetrisch durchgeführt werden. Das erste erfolgreiche Beispiel für eine durch Substratinduktion asymmetrisch durchgeführte Claisen-Umlagerung ist die Synthese von (R) -**147** durch Umlagerung von (R) -**146** (Abb. 37).⁹⁵

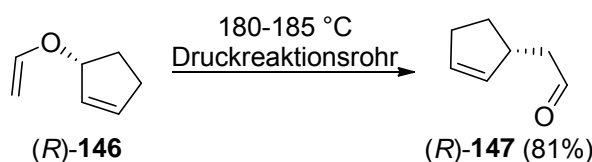


Abb. 37 Erste substratinduzierte asymmetrische Claisen-Umlagerung nach Hill und Edwards.

Die in Abb. 37 gezeigte Substratinduktion durch ein Chiralitätszentrum an Kohlenstoffatom C4 im Allylvinylother ist gleichzeitig auch die am häufigsten angewandte.⁹⁶ Durch das Chiralitätszentrum werden aus den zwei möglichen enantiomorphen sesselartigen Übergangszuständen zwei zueinander diastereomorphe. Dabei wird der sesselartige Übergangszustand **149**, bei dem der Substituent an C4 die äquatoriale Position einnimmt, bevorzugt gebildet. Im anderen sesselartigen Übergangszustand **150** kommt es zu ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten an C2 und C4. Die Chiralität von C4 wird auf diese Weise, unter gleichzeitigem Verlust der ursprünglichen Chiralität, auf die Kohlenstoffatome C1 und C6 übertragen, sofern diese substituiert sind (Abb. 38). Dieser sogenannte "self immolative 1,3- bzw. 1,4- chirality transfer"⁹⁷ liefert nahezu ausnahmslos exzellente Enantioselektivitäten.⁹⁶

⁹⁵ Hill, R. K.; Edwards, A. G. *Tetrahedron Letters* **1964**, 5, 3239–3243.

⁹⁶ Übersichtsartikel über ausgewählte Beispiele der letzten Jahre: a) Zeh, J.; Hiersemann, M. in *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*, **2011**, De Vries, J. G.; Molander, G. A.; Evans, P. A. (eds.), Thieme Verlag, Stuttgart, 3, 347–382. b) Hiersemann, M.; Jaschinski T. in *Comprehensive Chirality*, **2012**, Carreira, E. M.; Yamamoto, H. (eds), Elsevier, 2, 625–647.

⁹⁷ Bei der Klassifizierung des Chiralitätstransfers wird dem Kohlenstoffatom, das im Substrat chiral war, die Position 1 zugeordnet. Die zweite Ziffer bezieht sich auf die Position, relativ zu Position 1, des Kohlenstoffatoms im Umlagerungsprodukt, auf das die Chiralität übertragen wird.

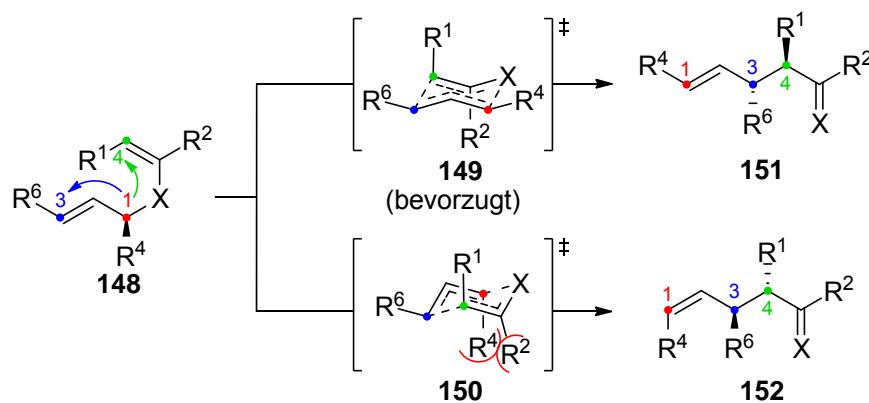


Abb. 38 1,3- und 1,4-self immolative chirality transfer.

Neben dieser Variante sind auch Beispiele beschrieben, in denen die Chiralitätszentren, die für die Substratinduktion verantwortlich sind, Teil der Substituenten an C1 und C6 sind.⁹⁸ Eine weitere Option für die asymmetrische Substratinduktion ist die Verwendung von Auxiliaren. Diese findet insbesondere bei der Aza-Claisen-Umlagerung Anwendung, indem die Auxiliare an die zusätzliche freie Valenz des Stickstoffatoms gebunden werden. Die Verwendung von Auxiliaren als Rest R^2 ist ebenfalls gut dokumentiert. Bei der chiralen Induktion durch Reagenzien wurden bislang chirale Lewis- oder Brønstedtsäuren in katalytischen und stöchiometrischen Mengen, sowie chirale Übergangsmetallkatalysatoren verwendet.⁹⁹ Wie die Reagenzien, Auxiliare oder entfernten stereogenen Zentren die Konfiguration determinieren, ist von Fall zu Fall verschieden und lässt sich nicht wie beim "self immolative 1,3- bzw. 1,4- chirality transfer" generalisieren.⁹⁸

2.2.3 Mechanistische Studien zur Gosteli–Claisen-Umlagerung

Erste mechanistische Studien zur Gosteli–Claisen-Umlagerung wurden von Gajewski und Carpenter durchgeführt.^{89k} Dabei wurde der Substituenteneinfluss an der Allyleinheit untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Allylvinylother **153a-e** synthetisiert. Sowohl ein Phenylsubstituent als auch eine zusätzliche Doppelbindung an C6 verringerten die Reaktionsgeschwindigkeit (**153d** und **153e**) im Vergleich zu **153a**. Bei der Gosteli–Claisen-Umlagerung von Allylvinylother **153b** mit der Phenylgruppe an C5 wurde dagegen eine signifikant erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Die deutlichste Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde bei Allylvinylother **153c** mit dem Phenylsubstituenten an C4 beobachtet. Die Geschwindigkeitskonstante war zwar geringer als die von **153a**, allerdings lief die Umlagerung bereits bei leicht erhöhter Raumtemperatur ab (Abb. 39).

⁹⁸ Nubbemeyer, U. *Synthesis* **2003**, 961–1008.

⁹⁹ Für detaillierte Informationen siehe Kap. 3.3.

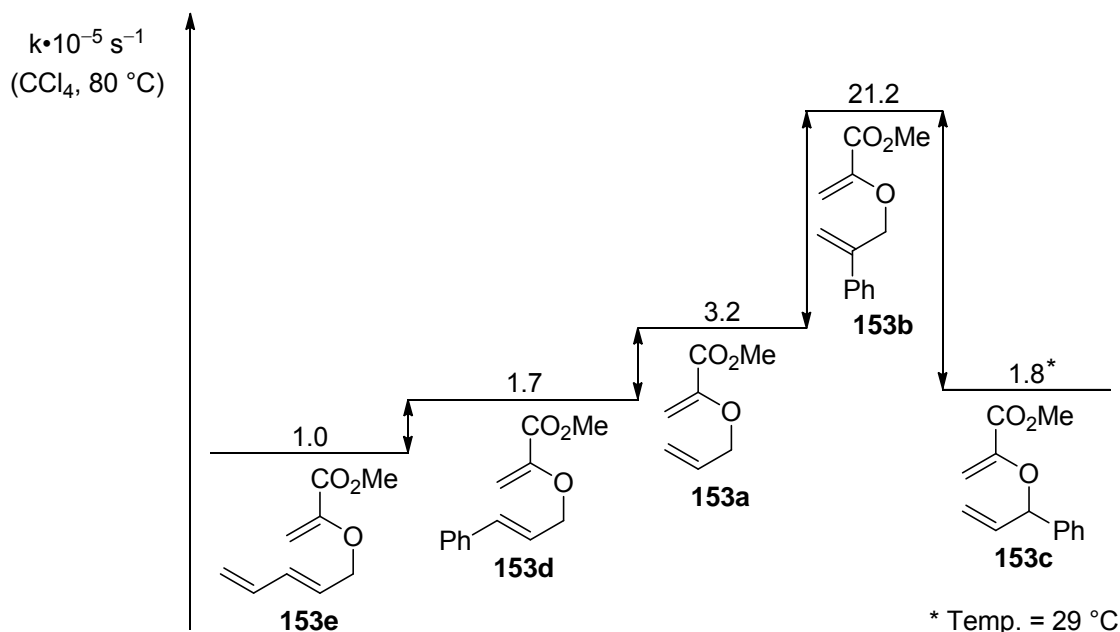
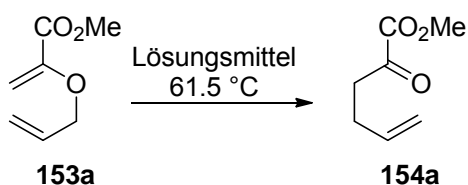


Abb. 39 Substituenteneinfluss an der Allyleinheit auf die Gosteli–Claisen-Umlagerung.

Anhand der Umlagerung von **153a** wurde der Einfluss verschiedener Lösungsmittel auf die Gosteli–Claisen-Umlagerung untersucht. Dabei wurde eine geringe Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität beobachtet (Tab. 3). Die größte Steigerung wurde bei der Zugabe von Wasser zu Methanol beobachtet (Eintrag 4). Diese Ergebnisse deuten auf einen geringen polaren Anteil im Übergangszustand hin.^{89k}

Tab. 3 Experimentell bestimmte Reaktionsgeschwindigkeiten der Gosteli–Claisen-Umlagerung von **153a**.



Eintrag	Lösungsmittel	$k \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1 a}$	$k_{\text{rel.}}$
1	C_6H_{12}	0.30	1
2	CCl_4	0.42	1.4
3	CH_3OH	0.58	1.9
4	$\text{CH}_3\text{OH}, \text{H}_2\text{O}$ (3/1)	4.18	14.0

^a Berechnet aus den gemessenen Halbwertszeiten nach: $t_{1/2} = \ln 2/k$.

Die Messung der ²H-KIE's deutete auch bei der Gosteli–Claisen-Umlagerung auf einen asynchronen Reaktionsverlauf mit schnellerem Bindungsbruch hin [Bindungsordnung n:

$n(\text{CC}) = 0.38$, $n(\text{CO}) = 0.30$].^{89k} Detaillierte kinetische Studien von Rehbein hatten den Einfluss der Estergruppierung, der Doppelbindungskonfiguration, des Lösungsmittels und der Substituenten an C1 und C6 zum Ziel.¹⁰⁰ Dabei wurde auch die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch einen Alkoxy-carbonylsubstituenten an C2 quantifiziert. Ein Methyl-ester an C2 senkt die Aktivierungsbarriere durch Stabilisation des Übergangszustandes im Vergleich zur Umlagerung von Allylvinylether (**26**) bereits um 2.7 kcal/mol und resultierte in einer 49mal höheren Geschwindigkeit (Abb. 40). Bei einem Wechsel der Estergruppierung von einem Methyl- zu einem Isopropylester war nur eine leichte Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit erkennbar. Eine Methylgruppe an C1 hatte in Abhängigkeit der vinylischen Doppelbindungskonfiguration erheblich größeren Einfluss. Bei einer (*E*)-konfigurierten vinylischen Doppelbindung erhöhte die Methylgruppe die Geschwindigkeit um mehr als das 3fache. Ein Methylsubstituent an einer (*Z*)-konfigurierten vinylischen Doppelbindung hatte dagegen nahezu keinen Effekt.

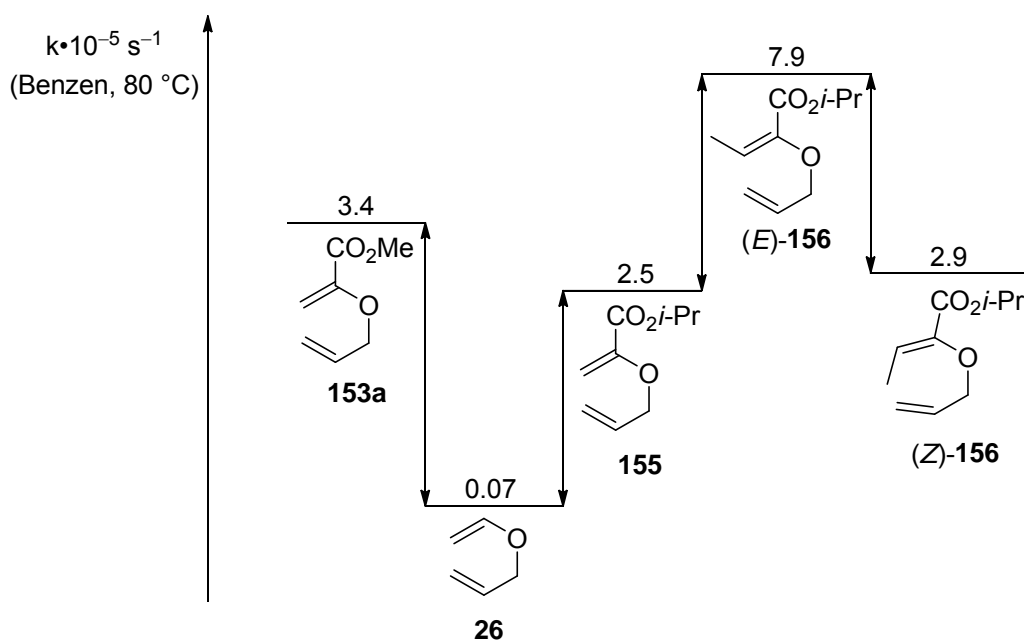


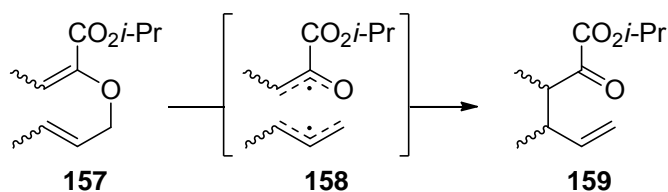
Abb. 40 Einfluss verschiedener Substituenten auf die Gosteli–Claisen-Umlagerung.

Der gleiche Effekt, lediglich schwächer, wurde bei einem Methylsubstituenten an C6 beobachtet. Die zuvor mit steigender Polarität des Lösungsmittels beobachtete Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde ebenfalls beobachtet. Zusätzlich wurde die von Schmid ermittelte Präferenz eines sesselartigen Übergangszustands und die Reaktivitätsreihenfolge der Doppelbindungsisomere von Crotylpropenylether (**142**) durch Rehbein, mithilfe von **157**,

¹⁰⁰ Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

auch für die Gosteli–Claisen-Umlagerung bestätigt (Tab. 4).^{100,101} Parallel durchgeführte DFT-Rechnungen auf B3LYP/6-31G* und B3LYP/6-31G*+PCM-Level unterstützten die experimentellen Befunde und legten ebenfalls einen asynchronen Reaktionsverlauf nahe.¹⁰² Die Berechnung der Bindungslängen und Bindungsordnung zeigte auch für **157** einen deutlich schnelleren Bruch der CO-Bindung als den Aufbau der CC-Bindung (Tab. 4).

Tab. 4 Experimentell bestimmte Reaktionsgeschwindigkeiten und Diastereoselektivitäten sowie berechnete Bindungsordnung im Übergangszustand der unkatalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung der vier Doppelbindungsisomere von **157**.



Eintrag	Konfiguration	$k_{\text{rel.}}$	<i>syn:anti</i>	$n(\text{C}_4\text{--O}_3)$	$n(\text{C}_1\text{--C}_6)$
1	(<i>E/E</i>)	8.6	>95:5	0.35	0.26
2	(<i>Z/E</i>)	4.3	<5:95	0.36	0.24
3	(<i>E/Z</i>)	3.2	<5:95	0.38	0.26
4	(<i>Z/Z</i>)	1	>95:5	0.37	0.23

Damit entspricht die Übergangszustandsstruktur einer Gosteli–Claisen-Umlagerung, den Ergebnissen von Gajewski und Rehbein folgend, eher dem bisallylischen Grenzfall. Zudem zeigte die höhere Bindungsordnung der C₁–C₆-Bindung, dass die Esterfunktionalität an C2 die Bindungsbildung im Vergleich zu Allylvinylother (**26**) begünstigt.

2.3 Katalysierte Varianten der Claisen-Umlagerung

2.3.1 Brønsted- und Lewissäure vermittelte Claisen-Umlagerungen

Nach Bestätigung des katalytischen Effektes von Ammoniumchlorid während einer Claisen-Umlagerung durch Lauer und Kilburn¹⁰³, sowie Bailey⁸⁵, stand zunächst die Entwicklung von katalytischen Varianten mit Brønstedsäuren wie HCl^{58,104} oder TFA¹⁰⁵ im Fokus. Die Säuren

¹⁰¹ Für einen Vergleich mit den Ergebnissen von Schmid siehe Referenz 94.

¹⁰² Rehbein, J.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4336–4342.

¹⁰³ Lauer, W. M.; Kilburn, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2586–2588.

¹⁰⁴ Hurd, C. D.; Sims, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2440–2443. b) McLamore, W. M.; Gelblum, E.; Bavley, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2816–2818.

wurden allerdings in der Regel im Überschuss oder als Lösungsmittel eingesetzt, sodass eher von Brønstedsäure vermittelten Umlagerungen gesprochen werden muss. Nur selten wurden katalytische Mengen verwendet.¹⁰⁶ Die Beschleunigung der Claisen-Umlagerung ist auf eine Stabilisierung des Übergangszustandes zurückzuführen. Die Säure protoniert im ersten Schritt das Ethersauerstoffatom und **160** wird gebildet. Die CO-Bindung wird geschwächt und die positive Ladung kann die Elektronendichte des Sauerstoffatom beim Bruch der CO-Bindung im Übergangszustand **161** besser stabilisieren (Abb. 41).

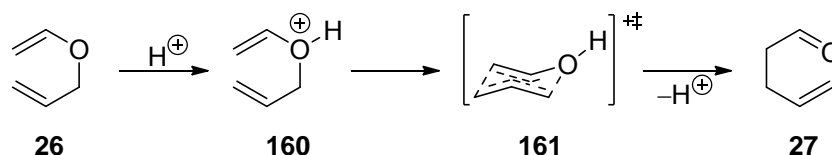


Abb. 41 Mechanismus der Brønstedsäure-katalysierten Claisen-Umlagerung.

Zwischen 1950 und 1970 wurde vereinzelt beobachtet, dass Claisen-Umlagerungen von Allylarylethern in Gegenwart verschiedener Lewissäuren auch bei tiefen Temperaturen ablaufen können.¹⁰⁷ Seitdem wurde eine Vielzahl von Lewissäure vermittelten aromatischen und aliphatischen Claisen-Umlagerungen beschrieben. Dabei wurden sowohl achirale als auch chirale Lewissäuren, basierend auf Magnesium¹⁰⁸, Bor¹⁰⁹, Titan^{59,110} und vor allem Aluminium¹¹¹, erfolgreich verwendet. Auf diese Weise konnte die Reaktionstemperatur in

¹⁰⁵ a) Widmer, U.; Zsindely, J.; Hansen, H.-J. r.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 75–105. b) Widmer, U.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2644–2648. c) Harwood, L. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1120–1122.

¹⁰⁶ Nakabayashi, K.; Ooho, M.; Niino, T.; Kitamura, T.; Yamaji, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 157–164.

¹⁰⁷ a) Petropoulos, J. C.; Tarbell, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1249–1253. b) Meltzer, R. I.; King, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1355–1359. c) Gerrard, W.; Lappert, M. F.; Silver, H. B. *Proc. Chem. Soc.* **1957**, 19–20. d) Fahrni, P.; Habich, A.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 448–452. e) Sonnenberg, F. M. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3166–3167.

¹⁰⁸ Magnesium: Yoon, T. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2911–2912.

¹⁰⁹ Bor: a) Borgulya, J.; Madeja, R.; Fahrni, P.; Hansen, H.-J. r.; Schmid, H.; Barner, R. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 14–75. b) Kozikowski, A. P.; Sugiyama, K.; Huie, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3381–3384. c) Cairns, N.; Harwood, L. M.; Astles, D. P.; Orr, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 3095–3100. d) Ito, H.; Sato, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4815–4818. e) Ito, H.; Sato, A.; Kobayashi, T.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **1998**, 2441–2442. f) Godage, H. Y.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3631–3635. g) Ito, F.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7765–7767. h) Cardoso, A. S. P.; Marques, M. M. B.; Srinivasan, N.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Rzepa, H. S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3966–3972. i) Gómez Ayala, S. L.; Stashenko, E.; Palma, A.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. M. *Synlett* **2006**, 2275–2277.

¹¹⁰ Titan: a) Narasaka, K.; Bald, E.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 1041–1044. b) Boeckman, Robert K.; del Rosario Rico Ferreira, M.; Mitchell, L. H.; Shao, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 190–191. c) Boeckman Jr., R. K.; Rosario Ferreira, M. R. d.; Mitchell, L. H.; Shao, P.; Neeb, M. J.; Fang, Y., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9787–9808.

¹¹¹ Aluminium: a) Takai, K.; Mori, I.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3985–3988. b) Mori, I.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H., *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4013–4018. c) Maruoka, K.; Nonoshita, K.; Banno, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7922–7924. d) Maruoka, K.; Banno, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7791–7793. e) Maruoka, K.; Banno, H.; Yamamoto, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663–666. f) Maruoka, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165–1166. g) Tayama, E.;

einigen Fällen auf bis zu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesenkt werden. Neben einfachen Lewisäuren wie BCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , Et_2AlSPh und TiCl_4 fanden auch komplexere Spezies Anwendung (Abb. 42).

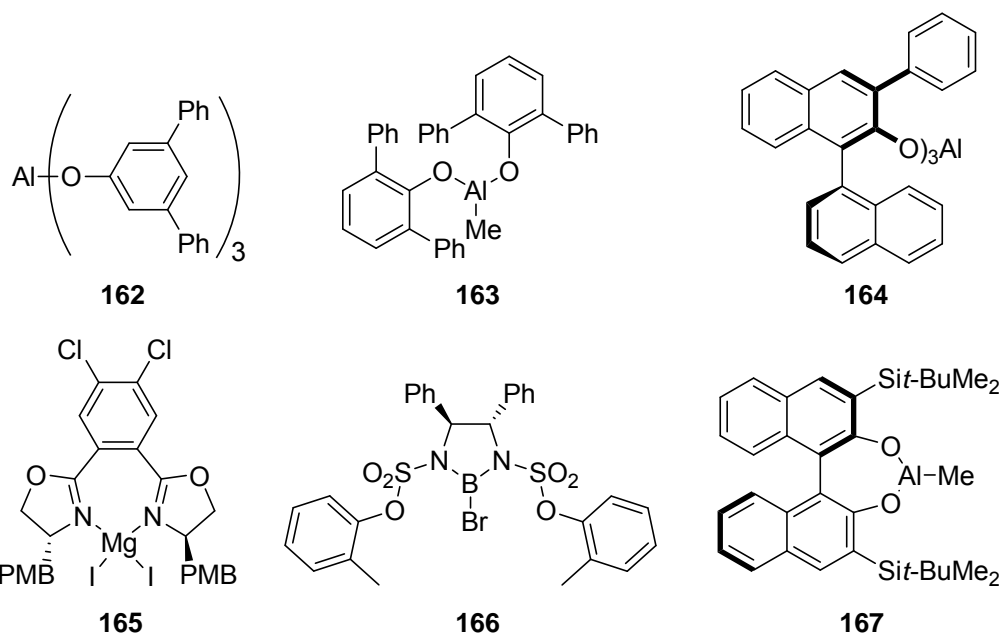


Abb. 42 Ausgewählte Beispiele verwendeter achiraler und chiraler Lewisäuren.

Wie beim Mechanismus mit Brønstedsäuren wird die Lewisäure vom Sauerstoffatom des Allylvinylothers koordiniert und beschleunigt die Umlagerung durch Stabilisierung der Elektronendichte am Ethersauerstoffatom. Ein großes Problem der Magnesium, Bor, Titan und Aluminium vermittelten Claisen-Umlagerungen ist die dem Substrat gegenüber stärkere Lewisbasizität des Carbonylsauerstoffatoms im Umlagerungsprodukt. Dadurch kommt es zur Inhibierung durch das Produkt. Um dennoch einen vollständigen Umsatz zu erreichen, wurden in nahezu allen Fällen stöchiometrische Mengen der Lewisäure eingesetzt. Die einzige Ausnahme bildet meines Wissens ein von Yamamoto beschriebenes Beispiel (Abb. 43).¹¹² Die Umlagerung von **168** zu **170** und **171** gelang bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit lediglich 5-10 mol% der Lewisäure **169**.

Saito, A.; Ooi, T.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8307–8312. h) Leclercq, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7229–7233. i) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3125–3133. j) Majumdar, K. C.; Saha, D.; Debnath, P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3657–3665.

¹¹² Saito, S.; Shimada, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **1996**, 720–722.

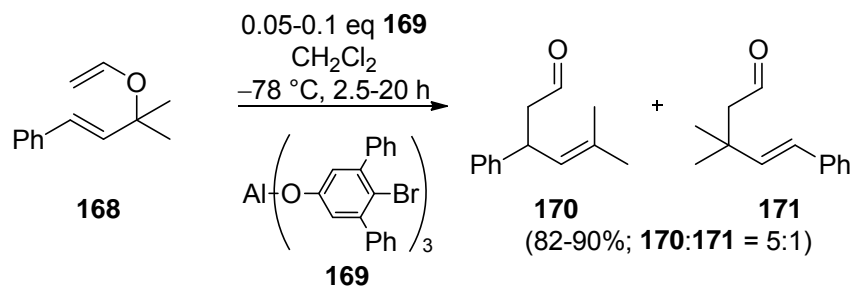


Abb. 43 Aluminium(III)-katalysierte Claisen-Umlagerung.

Die Bildung von **171** als Nebenprodukt ist ein weiteres Problem, das bei Claisen-Umlagerungen in Gegenwart von Lewisäuren beobachtet wurde. Bei **170** handelt es sich um das Produkt einer formalen [1,3]-Umlagerung. Diese kann auftreten, wenn durch die Lewisäure ein schrittweiser Mechanismus mit einem intermediär gebildeten Ionenpaar begünstigt wird. Die Menge des [1,3]-Umlagerungsproduktes ist abhängig von der Stärke der eingesetzten Lewisäure und den Substituenten am Allylvinylother.¹¹³

2.3.2 Lewisäure-katalysierte Claisen-Umlagerungen

Eine als Katalysator verwendete Lewisäure sollte demnach zwei Bedingungen erfüllen. Die Affinität der Lewisäure zum Umlagerungsprodukt sollte nicht signifikant größer sein als die Affinität zum Edukt, damit eine Inhibierung durch das Produkt vermieden wird. Zusätzlich sollte die Lewisäure selektiv den Übergangszustand stabilisieren, ohne einen schrittweisen Mechanismus über ein Ionenpaar zu begünstigen. Die erste Lewisäure-katalysierte Claisen-Umlagerung dieser Art wurde 2000 von Trost und Schroeder beschrieben.¹¹⁴ Dabei gelang die Umlagerung von chiralen aliphatischen Allylvinylothern in Gegenwart katalytischer Mengen von Lanthanoid(fod)-Komplexen. Als effektivster Katalysator wurde Ho(fod)₃ identifiziert (Abb. 44). Der Chiralitätstransfer war in allen getesteten Fällen exzellent.

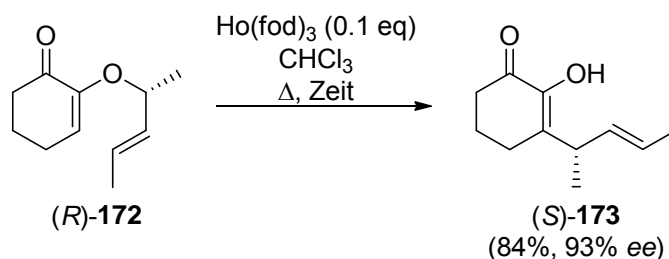


Abb. 44 Beispiel einer Ho(fod)₃-katalysierten Claisen-Umlagerung.

¹¹³ a) Nasveschuk, C. G.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2173–2176. b) Nasveschuk, C. G.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3264–3267.

¹¹⁴ Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3785–3786.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden in unserem Arbeitskreis Untersuchungen zur katalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung von 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylethern durchgeführt. Als Katalysatoren wurden zunächst neben Scandium- und Kupfertriflat nahezu alle Lanthanoidtriflate getestet.¹¹⁵ Alle untersuchten Triflate waren in der Lage die Gosteli-Claisen-Umlagerung in Gegenwart von Molekularsieb zu katalysieren. Bei den Lanthanoid-basierten Lewissäuren wurde ein antiproportionaler Zusammenhang zwischen Reaktivität und Ionenradius des Lanthanoidkations der Lewissäure beobachtet (Abb. 45). Je kleiner der Ionenradius des Lanthanoidkations, desto höher war die Reaktivität des entsprechenden Triflats als Katalysator.^{115b}

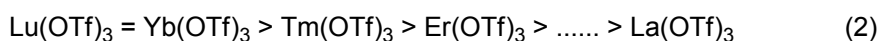
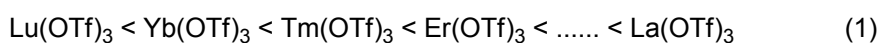
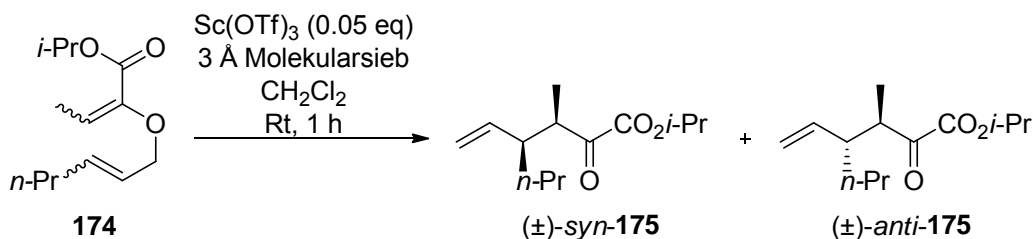


Abb. 45 Ionenradius (1) und Reaktivitätsreihenfolge (2) der eingesetzten Lanthanoidtriflate.

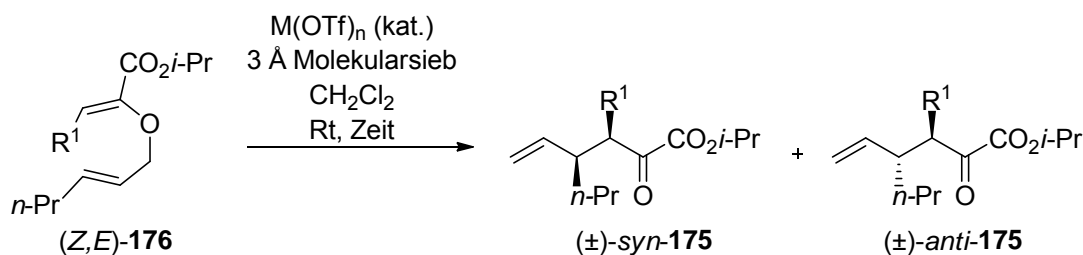
Nur Scandium- und Kupfertriflat waren deutlich reaktiver als Lutetium- und Ytterbiumtriflat. Anhand der katalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung der vier Doppelbindungs-isomere von **174** wurde gezeigt, dass die Diastereoselektivität besonders von der Konfiguration der allylischen Doppelbindung abhängt. Während die katalysierte Umlagerung von (*Z,Z*)-**174** und (*E,Z*)-**174** das erwartete Diastereomer eines sesselartigen Übergangszustandes, wie im unkatalysierten Fall, in ausgezeichneten Diastereoselektivitäten lieferte, war die Diastereoselektivität der Umlagerung von (*Z,E*)-**174** und (*E,E*)-**174** schlecht bis mäßig (Tab. 5). Ein Einfluss der vinylischen Doppelbindungskonfiguration konnte daher nur bei diesen Allylvinylethern beobachtet werden (Eintrag 1 und 2). Die Umlagerung von (*E,E*)-**174** lieferte deutlich höhere Diastereoselektivitäten als die Umlagerung von (*Z,E*)-**174**, bei der nahezu keine Diastereoselektivität erkennbar war (Eintrag 1 und 2).^{115b}

¹¹⁵ a) Hiersemann, M.; Abraham, L. *Org. Lett.* **2000**, 3, 49-52. b) Hiersemann, M.; Abraham, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461–1471.

Tab. 5 Einfluss der Doppelbindungskonfiguration auf die Diastereoselektivität der katalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung.

Eintrag	Konfiguration	Ausbeute (%)	(±)- <i>syn</i> - 175 :(±)- <i>anti</i> - 175
1	(<i>E/E</i>)	99	70:30
2	(<i>Z/E</i>)	98	44:56
3	(<i>E/Z</i>)	100	4:96
4	(<i>Z/Z</i>)	95	96:4

Bei Allylvinylethern mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung wurde außerdem ein Einfluss der Lewisäure und des Substituenten der vinylichen Doppelbindung auf die Diastereoselektivität beobachtet.^{115b} Der Einfluss der Lewisäure war relativ gering. Von den drei an (*Z,E*)-**176** getesteten Katalysatoren ermöglichte Kupfertriflat in vielen Fällen geringfügig höhere Diastereoselektivitäten (Tab. 6, Eintrag 5, 8). Wesentlich stärkeren Einfluss konnte der Substituent der vinylichen Doppelbindung ausüben. Die Substitution mit einem Benzyl- oder einem Isopropenylrest ergab ähnliche Diastereoselektivitäten und hatte somit nur einen geringen Einfluss (vgl. Eintrag 4-6 mit Eintrag 7-9). In beiden Fällen wurde das erwartete *anti*-Diastereomer als Hauptprodukt gebildet. Der Isopropylrest dagegen sorgte dafür, dass bevorzugt das *syn*-Produkt als Folge eines bootartigen Übergangszustandes gebildet wurde (Eintrag 1-3).

Tab. 6 Einfluss des Substituenten der vinylichen Doppelbindung und des Katalysators auf die Diastereoselektivität der Gosteli–Claisen-Umlagerung.

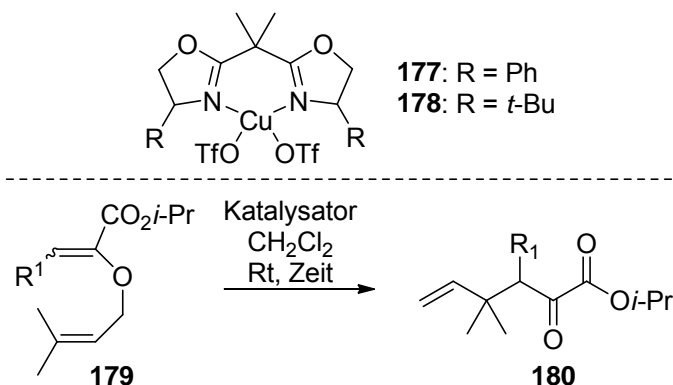
Eintrag	R ¹	M(OTf) _n (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) [(±)- <i>syn</i> - 175 :(±)- <i>anti</i> - 175]
1	(CH ₃) ₂ CH	Sc(OTf) ₃ (0.025)	0.5	98 (76:24)
2	(CH ₃) ₂ CH	Cu(OTf) ₂ (0.025)	0.5	98 (75:25)
3	(CH ₃) ₂ CH	Lu(OTf) ₃ (0.1)	2	99 (74:26)
4	CH ₂ (CH ₃)CH	Sc(OTf) ₃ (0.025)	0.5	98 (42:58)
5	CH ₂ (CH ₃)CH	Cu(OTf) ₂ (0.025)	0.5	99 (31:69)
6	CH ₂ (CH ₃)CH	Lu(OTf) ₃ (0.1)	1	95 (36:64)
7	C ₆ H ₅ CH ₂	Sc(OTf) ₃ (0.025)	0.5	98 (46:54)
8	C ₆ H ₅ CH ₂	Cu(OTf) ₂ (0.025)	0.5	99 (33:67)
9	C ₆ H ₅ CH ₂	Lu(OTf) ₃ (0.1)	1	99 (37:63)

Mit der Verwendung von Kupfer(II)-bis(oxazolin)-Komplexen wurde 2001 die erste katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung (CAGC) von unserem Arbeitskreis beschrieben.¹¹⁶ Zunächst wurden die Katalysatoren **177** und **178** an Allylvinylethern getestet, bei deren Umlagerung lediglich ein Chiralitätszentrum entsteht. In allen Fällen konnten exzellente Chemo- und sehr gute Enantioselektivitäten beobachtet werden. Dennoch waren Unterschiede bezüglich Reaktionsgeschwindigkeit und Enantioselektivität erkennbar. Die Ph-BOX-basierten Katalysatoren (*S,S*)-**177** und (*R,R*)-**177** zeigten eine höhere Reaktivität als der *t*-Bu-BOX-basierte Katalysator (*S,S*)-**178**. Bereits nach kurzer Zeit wurde vollständiger Umsatz bei sehr guter Enantioselektivität beobachtet (Tab. 7). (*S,S*)-**178** lieferte dagegen erst mit doppelter Katalysatorbeladung und Zugabe von Molekularsieb nach 24 Stunden vollständigen Umsatz (Eintrag 4). Der entsprechende α -Ketoester **180** wurde allerdings mit höherer Enantioselektivität erhalten. Ein Wechsel der absoluten Konfiguration des Katalysators oder der vinylichen Doppelbindungskonfiguration hatte die entgegen gesetzte absolute

¹¹⁶ a) Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703. b) Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4835–4837.

Konfiguration des Umlagerungsproduktes zur Folge (Eintrag 1-3). Entgegen den Erwartungen lieferten (*S,S*)-**178** und (*R,R*)-**177** die gleiche absolute Konfiguration im Umlagerungsprodukt. Der Einfluss des Substituenten der vinylicchen Doppelbindung auf Enantioselektivität und Reaktionsgeschwindigkeit war nur marginal (Eintrag 1, 5-8). Lediglich ein Isopropylrest sorgte für eine deutlich verminderte Reaktionsgeschwindigkeit (Eintrag 6)

Tab. 7 Ergebnisse der ersten katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung.¹¹⁶



Eintrag	Substrat	R ¹	Katalysator (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) (<i>R</i> : <i>S</i>)
1	(<i>Z</i>)- 179a	Methyl	(<i>S,S</i>)- 177	1	100 (91:9)
2	(<i>Z</i>)- 179a	Methyl	(<i>R,R</i>)- 177	1	100 (9:91)
3	(<i>E</i>)- 179a	Methyl	(<i>S,S</i>)- 177	1	99 (9:91)
4	(<i>Z</i>)- 179a	Methyl	(<i>S,S</i>)- 178^a	24	99 (9:94)
5	(<i>Z</i>)- 179b	Ethyl	(<i>S,S</i>)- 177	2	99 (92:8)
6	(<i>Z</i>)- 179c	2-Propyl	(<i>S,S</i>)- 177	24	98 (89:11)
7	(<i>Z</i>)- 179d	2-Propenyl	(<i>S,S</i>)- 177	1	100 (93:7)
8	(<i>Z</i>)- 179e	Benzyl	(<i>S,S</i>)- 177	1	99 (88:12)

^a In Gegenwart von 4 Å Molekularsieb.

Der Versuch, die Enantioselektivität der CAGC durch Variation des Bis(oxazolin)-Liganden zu erhöhen, schlug fehl.¹¹⁷ Erst mit dem Einsatz des kationischen, luftstabilen Katalysators [Cu{(S,S)-*t*-butyl-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ [(S,S)-**181a**] von Evans¹¹⁸ konnten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99% erreicht werden. In Gegenwart von Molekularsieb war (S,S)-**181a** zudem reaktiver als die zuvor getesteten Katalysatoren. Bei der Erweiterung des Substrat-

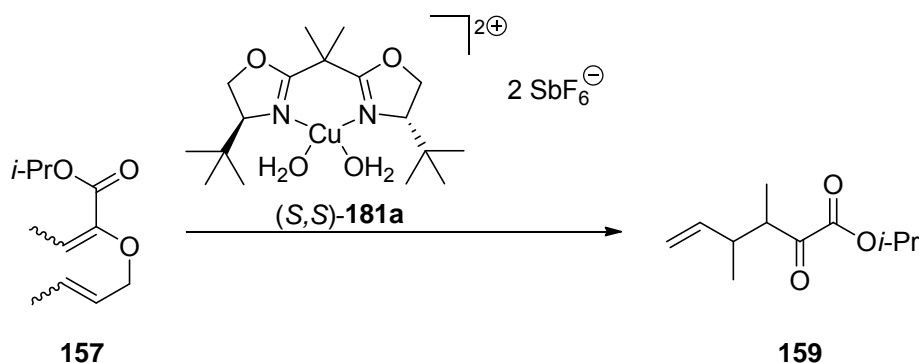
¹¹⁷ Abraham, L.; Körner, M.; Hiersemann, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3647–3650.

¹¹⁸ Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541–4544.

spektrums auf Allylvinylother, bei deren Umlagerung zwei benachbarte Chiralitätszentren entstehen, wurden die in der achiralen Variante gemachten Beobachtungen bezüglich des Einflusses der Doppelbindungskonfiguration auf die Diastereoselektivität der Gosteli–Claisen-Umlagerung bestätigt. Auch bei der katalytisch asymmetrischen Variante wurde vollständige Diastereoselektivität lediglich bei Allylvinylothern mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung beobachtet. Während (*Z,Z*)-konfigurierte Allylvinylother mit allen getesteten Katalysatoren exzellente Diastereoselektivitäten lieferten, war die Diastereoselektivität bei (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylothern nur in Gegenwart von Ph-BOX-basierten Katalysatoren immer exzellent.^{116,119} *t*-Bu-BOX-basierte Katalysatoren lieferten oft wesentlich geringere Diastereoselektivitäten.^{119,120} Bei Allylvinylothern mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung, die nur mit mäßiger Diastereoselektivität umgelagert werden konnten, lieferten wiederum die (*Z,E*)-konfigurierten Isomere schlechtere Diastereoselektivitäten als die (*E,E*)-konfigurierten. Mithilfe von ausführlichen DFT-Rechnungen auf uB3LYP/6-31G(d)-Niveau am Modellsystem **157** mit (*S,S*)-**181a** als Katalysator wurde der Grund für die schlechten Diastereoselektivitäten aufgezeigt.¹²⁰ Die berechneten Bindungslängen der sich bildenden C-C- und der brechenden C-O-Bindung im Übergangszustand waren in Gegenwart des Katalysators signifikant länger als im unkatalysierten Fall. Durch den größeren Abstand zwischen Allyl- und Oxallylfragment werden die destabilisierenden transannularen Wechselwirkungen, die in einem bootartigen Übergangszustand auftreten, verringert. Infolgedessen wird der bootartige Übergangszustand stabiler, so dass der energetische Unterschied zwischen beiden Übergangszuständen sehr viel geringer wird (Tab. 8). So betrug die berechnete Differenz der Gibbsenergie beider Übergangszustände $\Delta\Delta G^\ddagger$ bei der katalysierten Umlagerung von (*Z,E*)-**157** lediglich 0.1 kcal/mol. Im unkatalysierten Fall waren es noch 4.9 kcal/mol (Eintrag 2). Auch im Fall der CAGC von (*Z,Z*)-**157** wurde $\Delta\Delta G^\ddagger$ deutlich geringer, blieb jedoch bei über 1.1 kcal/mol (Eintrag 4). Die aus den Energiedifferenzen der Übergangszustände berechneten Diastereoselektivitäten stimmten dabei relativ gut mit den experimentell beobachteten überein.

¹¹⁹ Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1281–1294.

¹²⁰ Rehbein, J. *Gosteli-Claisen Rearrangement: Rate Effects of Substituents, Solvents and Catalysts. A Combined Experimental and Theoretical Study* Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2009**.

Tab. 8 Ergebnisse katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung von **157**.

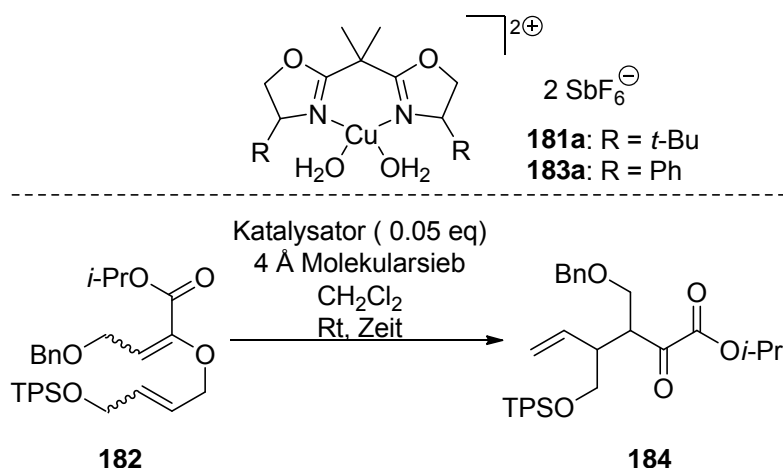
Eintrag	Konfiguration	$\Delta\Delta G_{\text{unkat.}}^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$\Delta\Delta G_{\text{kat.}}^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$dr_{\text{kat., berech.}}$ <i>syn:anti</i>	$dr_{\text{kat., exp.}}$ <i>syn:anti</i>
1	(E/E)	3.5	0.6	75:25	70:30
2	(Z/E)	4.9	0.1	46:54	47:53
3	(E/Z)	7	0.3	38:62	24:76
4	(Z/Z)	7.4	1.1	87:13	>95:5

Im Rahmen ihrer Berechnungen konnte Rehbein zudem zeigen, dass die Beschleunigung durch den Katalysator auf einer selektiven Stabilisierung des Übergangszustandes beruht. Der experimentell beobachtete Einfluss des BOX-Liganden auf Geschwindigkeit, Diastereo- und Enantioselectivität kann anhand der Ergebnisse der Umlagerung von **182** mit den Katalysatoren (*R,R*)-**183a** und (*S,S*)-**181a** deutlich gemacht werden (Tab. 9).¹¹⁹ Ph-BOX-basierte Katalysatoren, wie (*R,R*)-**183a**, zeigten eine höhere Reaktivität, so dass die CAGC deutlich schneller war als mit *t*-Bu-BOX-basierten Katalysatoren (Eintrag 1, 3, 5). Zudem ermöglichten sie signifikant höhere Diastereoselektivitäten als die entsprechenden *t*-Bu-BOX-basierten Katalysatoren. DFT-Rechnungen für Allylvinylether (*E,Z*)-**174** ($R^1 = \text{Me}$, $R^6 = n\text{-Pr}$) zeigten, dass die höhere Reaktivität der Ph-BOX-basierten Katalysatoren auf eine bessere Stabilisierung des Übergangszustands zurückzuführen ist. Die höhere Diastereoselektivität ist dadurch begründet, dass die Differenz der Gibbs-Energie von sessel- und bootartigem Übergangszustand, den berechneten Werten folgend, deutlich höher ist.¹²¹ Die *t*-Bu-BOX-basierten Katalysatoren, wie (*S,S*)-**181a**, lieferten allerdings wesentlich höherer Enantiomeren-überschüsse (Eintrag 2, 4, 6). Bei (*Z,E*)-konfigurierten Allylvinylethern wurde in einigen Fällen in Gegenwart von (*S,S*)-**181a** das Produkt eines bootartigen Übergangs-

¹²¹ Balta, B. I.; Öztürk, C.; Aviyente, V.; Vincent, M. A.; Hillier, I. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4800–4809. Berechnet wurde die Umlagerung von (*E,Z*)-**174** mit (*R,R*)-**183** und (*S,S*)-**181a**.

zustandes bevorzugt gebildet (Eintrag 3). Auch hier lieferten (*R,R*)-**183a** und (*S,S*)-**181a** die gleiche absolute Konfiguration im α -Ketoester.

Tab. 9 Einfluss des BOX-Liganden in der katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung.



Eintrag	Konfiguration	Katalysator	Zeit (h)	Ausbeute (%) (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> _{Hauptprod.} (%) (Konfiguration)
1	(<i>E,E</i>)- 182	(<i>S,S</i>)- 181a	4	99 (89:11)	94 (<i>3S,4S</i>)
2	(<i>E,E</i>)- 182	(<i>R,R</i>)- 183a	1.5	99 (97:3)	78 (<i>3S,4S</i>)
3	(<i>Z,E</i>)- 182	(<i>S,S</i>)- 181a	4	98 (37:63)	99 (<i>3R,4R</i>)
4	(<i>Z,E</i>)- 182	(<i>R,R</i>)- 183a	1	99 (70:30)	76 (<i>3R,4S</i>)
5	(<i>E,Z</i>)- 182	(<i>S,S</i>)- 181a	8	97 (14:86)	98 (<i>3S,4R</i>)
6	(<i>E,Z</i>)- 182	(<i>R,R</i>)- 183a	1	99 (3:97)	76 (<i>3S,4R</i>)
7	(<i>Z,Z</i>)- 182	(<i>S,S</i>)- 181a	3	99 (99:1)	98 (<i>3R,4R</i>)

Zusätzlich zu der in Tabelle 9 gezeigten Katalysatoren wurde der *i*-Pr-BOX-basierte Katalysator [Cu{(*S,S*)-*iso*-propyl-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ [(*S,S*)-**185**] von Rehbein zur Umlagerung von **157** eingesetzt. Dieser war vergleichbar mit (*R,R*)-**183a**. Er war ähnlich reaktiv, ermöglichte ebenfalls sehr gute Diastereoselektivitäten und lieferte ähnliche Enantioselektivitäten. Die enantiofaciale Differenzierung war die gleiche wie bei (*S,S*)-**181a**.¹²⁰ Inzwischen wurde die CAGC (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylothern mit (*S,S*)-**181a** als Katalysator bereits mehrfach zur Synthese komplexer Naturstofffragmente

eingesetzt.^{16a,122} Dabei konnte in vielen Fällen auch ohne Zusatz von Molekularsieb gearbeitet werden.^{122b} Auf Grundlage der experimentellen und theoretischen Ergebnisse wurde ein Katalysezyklus postuliert (Abb. 46).¹¹⁹ Zunächst werden die beiden Liganden L dabei durch den Allylvinylether als bidentaten Ligand verdrängt. Nachdem der Katalysator-Substrat-Komplex **186** den perizyklischen Übergangszustand **187** durchlaufen hat, wird der α -Ketoester entweder direkt durch ein neues Allylvinylethermolekül verdrängt oder durch die zuvor verdrängten Liganden L. Im Falle einer direkten Verdrängung durch ein neues Allylvinylethermolekül wäre die ursprünglich eingesetzte Katalysatorspezies lediglich ein Präkatalysator.

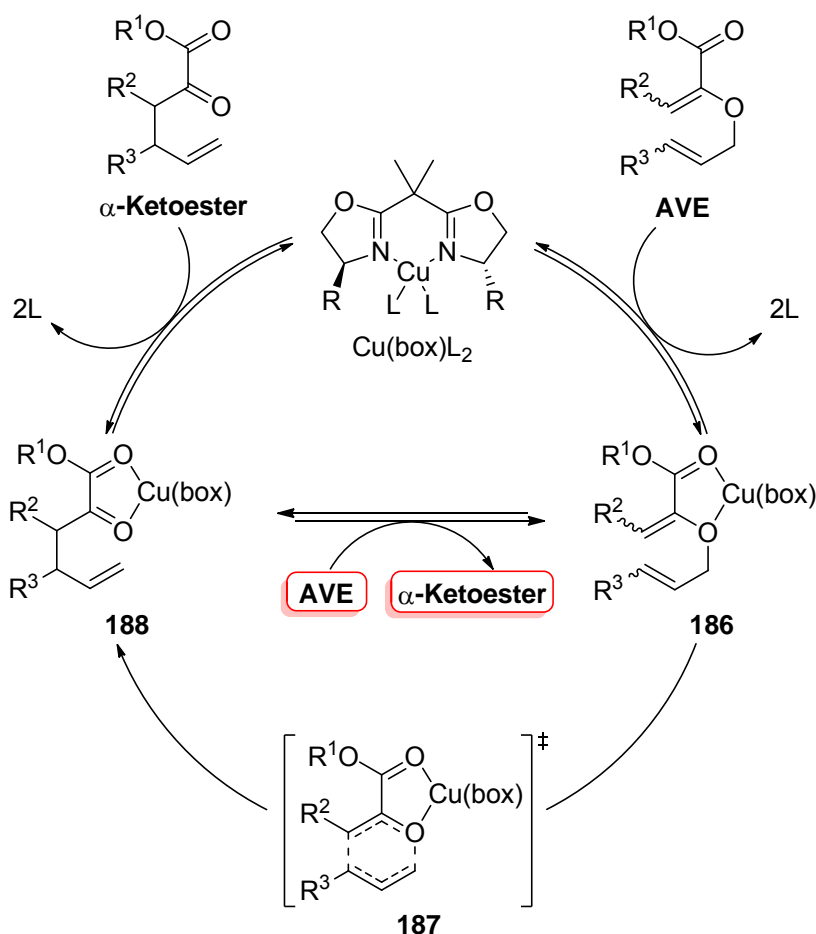


Abb. 46 Postulierter Katalysezyklus für die CAGC.

Die asymmetrische Induktion durch (*S,S*)-**181a** kann durch die in Abbildung 47 dargestellte stereochemische Modellvorstellung **189** erklärt werden. Aufgrund von sterischen Wechselwirkungen des Allylhenkels des Substrates mit der *t*-Bu-Gruppe des Katalysators (*S,S*)-**181a** ist es dem Ethersauerstoffatom nur möglich, mit dem (*Si*)-Elektronenpaar an das Kupferkation

¹²² a) Körner, M.; Hiersemann, M. *Synlett* **2006**, 121–123. b) Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982. c) Wang, Q.; Millet, A. s.; Hiersemann, M. *Synlett* **2007**, 1683–1686. d) Stiasni, N.; Hiersemann, M. *Synlett* **2009**, 2133–2136. e) Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.

zu koordinieren. Dadurch kommt es im Übergangszustand bevorzugt zum (*Re*)-Angriff auf (*E*)-konfigurierte vinylische Doppelbindungen und bevorzugt zum (*Si*)-Angriff auf (*Z*)-konfigurierte vinylische Doppelbindungen. Im Fall von Allylvinylether **174** ($R = i\text{-Pr}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^6 = n\text{-Pr}$) ergeben sich folgende Topizitäten im Übergangszustand: (*E,E*) \rightarrow (*1Si,6Si*), (*Z,E*) \rightarrow (*1Re,6Si*), (*E,Z*) \rightarrow (*1Si,6Re*), (*Z,Z*) \rightarrow (*1Re,6Re*). Die gleiche Modellvorstellung kann auch zur Bestimmung der asymmetrischen Induktion für die *i*-Pr-BOX-basierten Katalysatoren herangezogen werden. Bei den Ph-BOX-basierten Katalysatoren greift diese Modellvorstellung nicht. Der sterische Anspruch der Phenylreste scheint nicht von Bedeutung zu sein. Vielmehr deutet der kurze Abstand (2.73 Å) eines Wasserstoffatoms an C4 zu einem Phenylrest des Katalysators in der von Aviyente berechneten günstigsten Übergangsstruktur auf eine attraktive Wechselwirkung zwischen den π -Elektronen des Phenylrestes und dem Wasserstoffatom hin.¹²¹ Dies scheint ausschlaggebend zu sein, sodass der Übergangszustand mit (*1Re,6Si*)-Topizität bevorzugt gebildet wird.

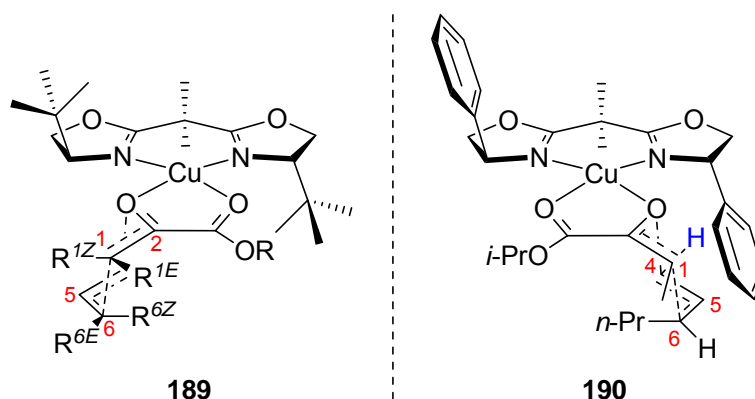


Abb. 47 Stereochemische Modellvorstellung für die asymmetrische Induktion von (*S,S*)-**181a** (links) und (*S,S*)-**183a** (rechts).

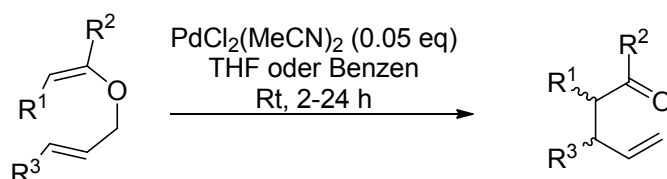
Zusätzlich zur Umlagerung von 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylethern, wurden Kupfer(II)-bis(oxazolin)-Komplexe auch bei der Umlagerung von 2-Phosphono-substituierten Allylvinylethern erfolgreich eingesetzt.¹²³ Neben den bislang beschriebenen Varianten wurde eine weitere Lewisäure-katalysierte Claisen-Umlagerung von aliphatischen Allylvinylethern mit Chrom-, Eisen- und Mangan-tetraphenylporphyrinen als Katalysator beschrieben.¹²⁴

¹²³ Tan, J.; Cheon, C.-H.; Yamamoto, H. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8389–8392.

¹²⁴ a) Takanami, T.; Hayashi, M.; Suda, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2893–2896. b) Takanami, T.; Hayashi, M.; Iso, K.; Nakamoto, H.; Suda, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9467–9474.

2.3.3 Übergangsmetall- und Organo-katalysierte Claisen-Umlagerungen

Im letzten Jahrhundert wurde eine Vielzahl Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen entwickelt. Eine dieser Reaktionen war die Claisen-Umlagerung. Anders als die Lewissäuren koordinieren die als Katalysatoren verwendeten späten Übergangsmetalle aber nicht an das Ethersauerstoffatom, sondern an die π -Elektronen der Doppelbindungen. 1986 wurde die erste Palladium(II)-katalysierte Claisen-Umlagerung mit $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ als Katalysator von Bickelhaupt und van der Baan beschrieben (Abb. 48).¹²⁵ Die relative Konfiguration des Umlagerungsproduktes wurde nicht aufgeklärt.



$R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$: **200a**

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$: **200b**

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{H}$: **200c**

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{Me}$: **200d**

$R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$: **201a** (<2%)

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$: **201b** (18%)

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{H}$: **201c** (71%)

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{Me}$: **201d** (93%)

Abb. 48 Palladium(II)-katalysierte Claisen-Umlagerung nach Bickelhaupt.

Das begrenzte Substratspektrum offenbarte die Probleme der Übergangsmetallkatalyse von Claisen-Umlagerungen. Da die Gefahr einer irreversiblen Bindung des Katalysators an die nukleophilere vinyliche Doppelbindung besteht, können nur Substrate eingesetzt werden, bei denen diese Doppelbindung ausreichend blockiert ist. Gleichzeitig darf die allylische Doppelbindung nicht zu hoch substituiert sein, sodass eine Koordination des Katalysators gewährleistet werden kann. Zudem dominierte bei weiteren Studien unabhängig von der Doppelbindungskonfiguration immer das *anti*-Produkt.¹²⁶ Trotz dieser Einschränkung wurden sogar katalytisch asymmetrische Varianten mit den Katalysatoren (*R*)-**202** und (*S*)-**203** entwickelt (Abb. 49).

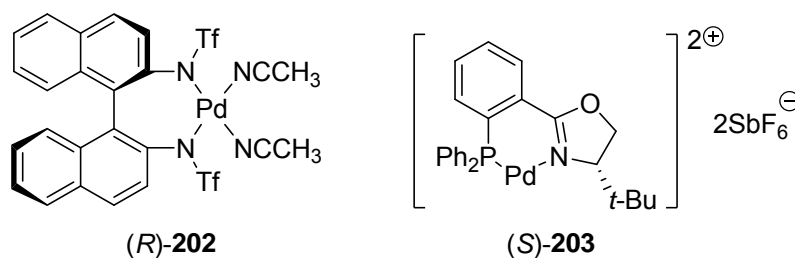


Abb. 49 Chirale Palladium(II)-Katalysatoren für eine Claisen-Umlagerung.

¹²⁵ van der Baan, J. L.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6267–6270.

¹²⁶ a) Mikami, K. i.; Takahashi, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5879–5882. b) Sugiura, M.; Nakai, T. *Chem. Lett.* **1995**, 24, 697–698. c) Sugiura, M.; Yanagisawa, M.; Nakai, T. *Synlett* **1995**, 447–448.

Zusätzlich zu Palladium-katalysierten Claisen-Umlagerungen von Allylvinylethern sind Gold(I)-¹²⁷ und Silber(I)-katalysierte¹²⁸ Varianten von Propargylvinylethern bekannt. Vor kurzem wurde zudem eine katalytisch asymmetrische Rhodium-katalysierte Claisen-Umlagerung von Allylvinylethern beschrieben.¹²⁹ Seit der Entdeckung der katalytischen Aktivität von Harnstoffderivaten gegenüber Claisen-Umlagerungen durch Curran¹³⁰, wurden vermehrt auch organokatalytische Varianten entwickelt. Dabei standen Allylvinylether für Hurd–Claisen-, Claisen- und Gosteli–Claisen-Umlagerungen als Substrate im Fokus. Als Katalysatoren wurden Thioharnstoffe¹³¹, kationische Bis(amidinium)barfate¹³² und vor allem *N,N*-Diarylguanidiniumbarfate¹³³ verwendet (Abb. 50).

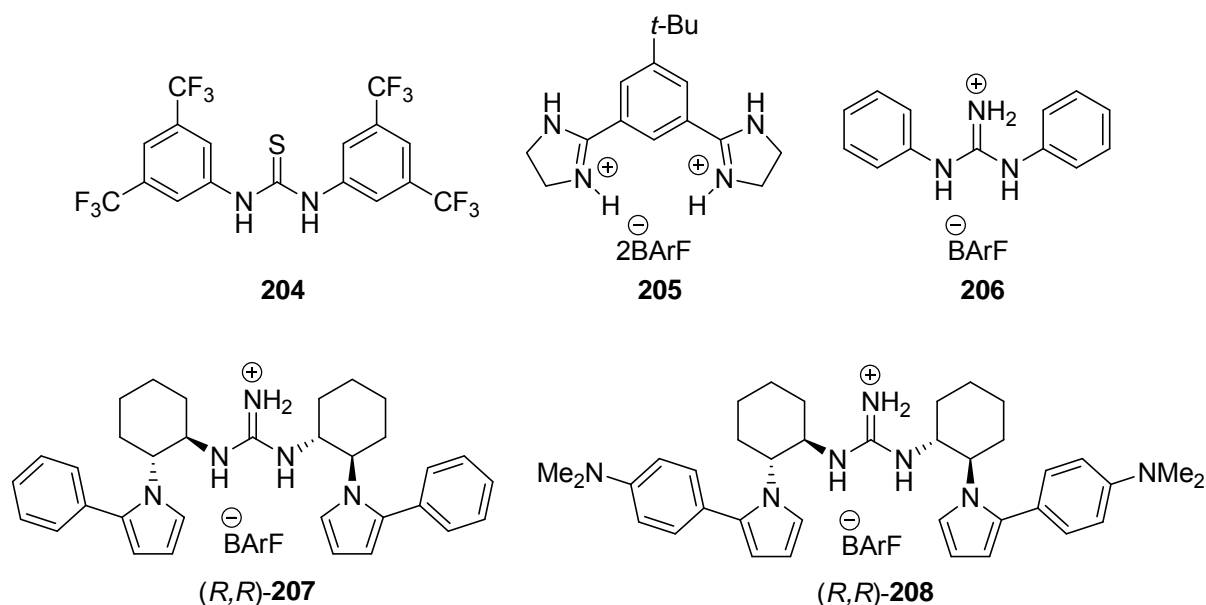


Abb. 50 Beispiele bislang verwendeter achiraler und chiraler Organokatalysatoren.

Mit den chiralen Katalysatoren (*R,R*)-207 und (*R,R*)-208 wurden die ersten asymmetrischen organokatalytischen Claisen- und Gosteli–Claisen-Umlagerungen entwickelt.¹²⁸ Im Vergleich zu den Kupfer(II)-bis(oxazolin)-Komplexen lieferten die Organokatalysatoren bei Gosteli–Claisen-Umlagerungen unabhängig von der Doppelbindungskonfiguration des Allyl-

¹²⁷ a) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979. b) Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925–3927. c) Mauleón, P.; Krinsky, J. L.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513–4520. d) Gille, A.; Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2122–2125.

¹²⁸ a) Grissom, J. W.; Klingberg, D.; Huang, D.; Slattery, B. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 603–626. b) Binder, J. r. T.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2151–2153. c) Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4795–4797.

¹²⁹ Geherty, M. E.; Dura, R. D.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11875–11877.

¹³⁰ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647–6650.

¹³¹ Kirsten, M.; Rehbein, J.; Hiersemann, M.; Strassner, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4001–4011.

¹³² Annamalai, V. R.; Linton, E. C.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 621–624.

¹³³ a) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228–9229. b) Uyeda, C.; Rötheli, A. R.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9947–9950. c) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5062–5075.

vinylethers exzellente Diastereoselektivitäten. Ausbeute und Enantioselektivität waren dagegen geringer. Zudem wurden in Gegenwart der Organokatalysatoren trotz höherer Katalysatorbeladung wesentlich längere Reaktionszeiten benötigt.

2.4 Transannulare Claisen-Umlagerung

Im Laufe der Zeit wurde die Claisen-Umlagerung Allylvinylethern angewandt, die Teil eines zyklischen Systems sind. Prinzipiell gibt es bei zyklischen Allylvinylethern sechs mögliche Anordnungen der vinylic und allylic Doppelbindungen zueinander und damit sechs unterschiedliche transannulare Claisen-Umlagerungen. Während der Reaktion kann es so zu einer Ringkontraktion von bis zu vier Atomen, einer Ringerweiterung von zwei Atomen oder einer unveränderten Ringgröße im Produkt kommen. Anhand der Verknüpfung der Allylvinylethereinheit über den Carbozyklus werden die Umlagerungen in unterschiedliche Klassen unterteilt. Die Ringgröße nach der transannularen Claisen-Umlagerung wird ebenfalls determiniert (Abb. 51).¹³⁴

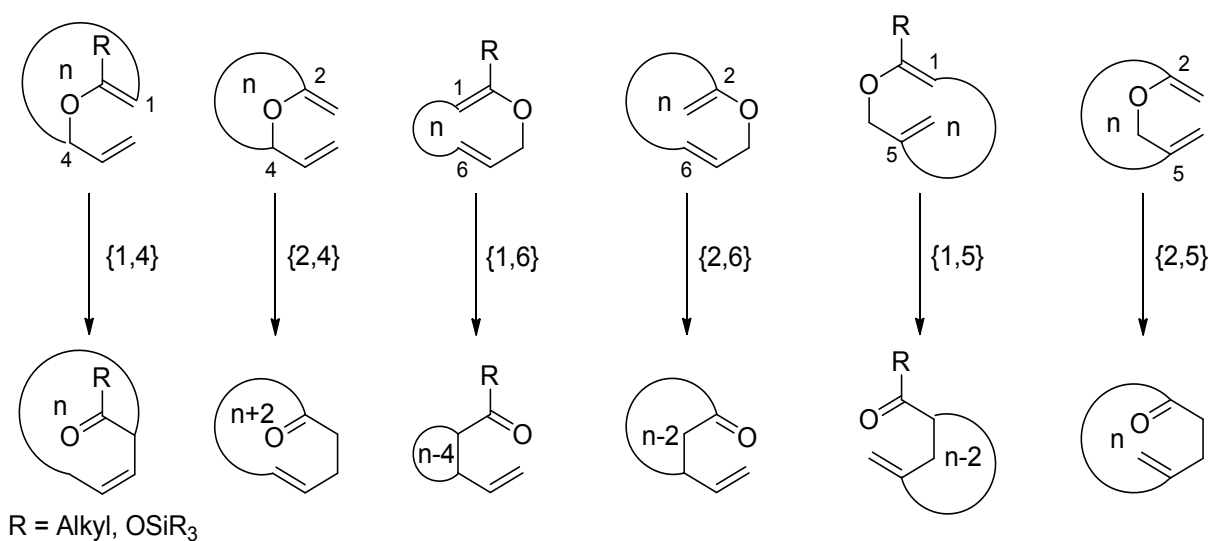


Abb. 51 Mögliche Anordnungen der Doppelbindungen in zyklischen Allylvinylethern und deren Auswirkungen auf die Ringgröße nach der Umlagerung.

Die erste transannulare Claisen-Umlagerung wurde von Rhoads *et al.* 1966 beim Erhitzen von 2,5-Dimethyl-2-vinyl-2,3-dihydrofuran (**209**) beobachtet.¹³⁵ Dabei handelte es sich nicht, wie ein Blick auf das Substrat vermuten lässt, um eine {1,4}-Umlagerung sondern um eine {2,4}-Umlagerung mit einer Ringerweiterung um 2 Atome.¹³⁶ Mit Ausnahme der {2,5}-

¹³⁴ a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1721–1724. b) Die Bezeichnung der Umlagerungen erfolgt analog zu Ziegler, F. E. *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 1423–1452.

¹³⁵ Rhoads, S. J.; Brandenburg, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4294–4295.

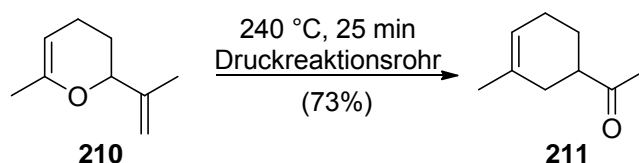
¹³⁶ Für eine detaillierte Beschreibung siehe Kap. 3.3.2.

Umlagerung wurde jede der oben dargestellten möglichen transannularen Claisen-Umlagerungen untersucht. Bisher wurden diese Claisen-Umlagerungen thermisch induziert oder Lewissäure vermittelt durchgeführt.

2.4.1 {1,4}-transannulare Claisen-Umlagerung

Allylvinylether, die über die Kohlenstoffatome C1 und C4 der Allylvinylethereinheit verknüpft sind, können eine {1,4}-transannulare Claisen-Umlagerung eingehen. Dabei bleibt die Größe des Carbozyklus erhalten (Abb. 52). Die erste Claisen-Umlagerung dieser Art wurde von Büchi und Powell¹³⁷ zur Synthese von Cyclohexenen aus substituierten Dihydropyranen durchgeführt. Anders als bei der Diels–Alder Reaktion, die alternativ zur Herstellung von Cyclohexenen verwendet werden kann, entstehen hier bei der Synthese mit unsymmetrisch substituierten Substraten keine Regioisomere. Lagert man den Allylvinylether **210** um, wird Keton **211** exklusiv gebildet. Bei der Synthese von **211** über eine Diels–Alder Reaktion erhält man dagegen ein Gemisch der beiden Ketone **211** und **214** (Abb. 52).

{1,4}-Claisen-Umlagerung:



Diels–Alder Reaktion:

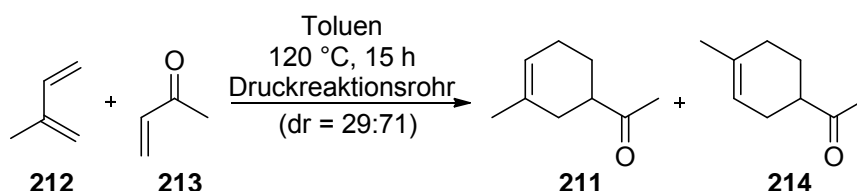


Abb. 52 Synthese von **211** mittels einer {1,4}-transannularen Claisen-Umlagerung und einer Diels–Alder Reaktion im Vergleich.

Abgesehen von der "normalen"¹³⁸ Variante der {1,4}-transannularen Claisen–Umlagerung, wurde bis heute nur die Variante nach Ireland¹³⁹ untersucht. Neben den erwähnten Cyclohexenen¹⁴⁰ zählten bislang vor allem Cycloheptene¹⁴¹ und 6-gliedrige substituierte

¹³⁷ a) Buechi, G.; Powell, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4559–4560. b) Buechi, G.; Powell, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3126–3133.

¹³⁸ Für eine detaillierte Beschreibung siehe Kap. 3.1.1.

¹³⁹ Für eine detaillierte Beschreibung siehe Kap. 3.1.2.8.

¹⁴⁰ a) Referenz 137. b) Ireland, R. E.; Aristoff, P. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4323–4331. c) Danishefsky, S.; Funk, R. L.; Kerwin, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6889–6891. d) Ireland, R. E.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2446–2448. e) Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.*

Heterozyklen wie Tetrahydropyridine¹⁴² und Dihydropyrane¹⁴³ zu den erfolgreich adressierten Synthesezielen. Versuche von Danishefsky¹⁴⁴ und Rhoads¹³⁵, auch Cyclopentene zu synthetisieren, schlugen fehl oder führten zu einer anderen Klasse transannularer Claisen-Umlagerung (vide infra). Ein großer Vorteil dieser häufig verwendeten Substrate ist die ausgezeichnete Diastereoselektivität bei einer {1,4}-transannularen Claisen-Umlagerung. Aufgrund der Ringgröße kann die Umlagerung der Allylvinylether nur über einen bootartigen Übergangszustand ablaufen, so dass nur ein Diastereomer gebildet werden kann.¹⁴⁵ Die neugebildete Doppelbindung war dabei immer (*Z*)-konfiguriert. Zur Bildung eines sesselartigen Übergangszustandes müsste der unmögliche Fall eintreten, dass zwei zueinander *trans*-orientierte Methylengruppen über 0 (6-gliedriger Ring) bzw. 1 Kohlenstoffatom (7-gliedriger Ring) verbrückt sind. Bei einem bootartigen Übergangszustand ist die Verknüpfung aufgrund der *cis*-Orientierung der Methylengruppen möglich (Abb. 53).

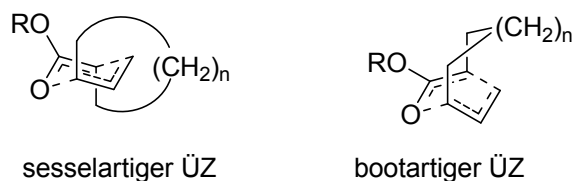


Abb. 53 Sessel- und bootartiger Übergangszustand einer {1,4}-transannularen Claisen-Umlagerung.

Eines der wenigen bekannten Beispiele einer {1,4}-transannularen Claisen-Umlagerung mittelgroßer- und makrozyklischer Allylvinylether von Knight belegt die Exklusivität eines

1984, 49, 5276–5277. f) Danishefsky, S. J.; Audia, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1371–1374. g) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2599–2604. h) Schreiber, S. L.; Smith, D. B. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 9–10. i) Turos, E.; Audia, J. E.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8231–8236. j) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Lazerwith, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11769–11776. k) Kim, S.; Ko, H.; Kim, E.; Kim, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1343–1345. l) Ko, H.; Kim, E.; Park, J. E.; Kim, D.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 69, 112–121. m) Miyamoto, H.; Okawa, Y.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2274–2277.

¹⁴¹ a) Referenz 140c. b) Danishefsky, S.; Tsuzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6891–6893.

¹⁴² a) Angle, S. R.; Arnaiz, D. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 515–518. b) Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3985–3988. c) Angle, S. R.; Henry, R. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8549–8552.

¹⁴³ a) Burke, S. D.; Armistead, D. M.; Schoenen, F. J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4320–4322. b) Burke, S. D.; Armistead, D. M.; Fevig, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1163–1166. c) Burke, S. D.; Schoenen, F. J.; Murtiashaw, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 449–452. d) Burke, S. D.; Schoenen, F. J.; Nair, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4143–4146. e) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankaran, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 332–347.

¹⁴⁴ Referenz 140c. Statt der erwarteten Claisen-Umlagerung wurde das Produkt einer [1,3]-sigmatropen Umlagerung erhalten.

¹⁴⁵ Die Bildung von zwei Diastereomeren Produkten bei einer {1,4}-transannularen Claisen-Umlagerung wurde nur von Büchi und Powell beobachtet (Referenz 137). Die Bildung des unerwarteten Diastereomers war dabei auf nicht isomerenreine Substrate oder Epimerisierung des Produktes unter den Reaktions- und Analysebedingungen (GC) zurückzuführen.

bootartigen Übergangszustands bis zu einer Ringgröße von Elf des Allylvinylethers.¹⁴⁶ Nach Umlagerung des 13-gliedrigen Allylvinylethers **216** konnte bereits das Produkt eines sesselartigen Übergangszustands als Mindermengendiastereomer isoliert werden (Abb. 54).

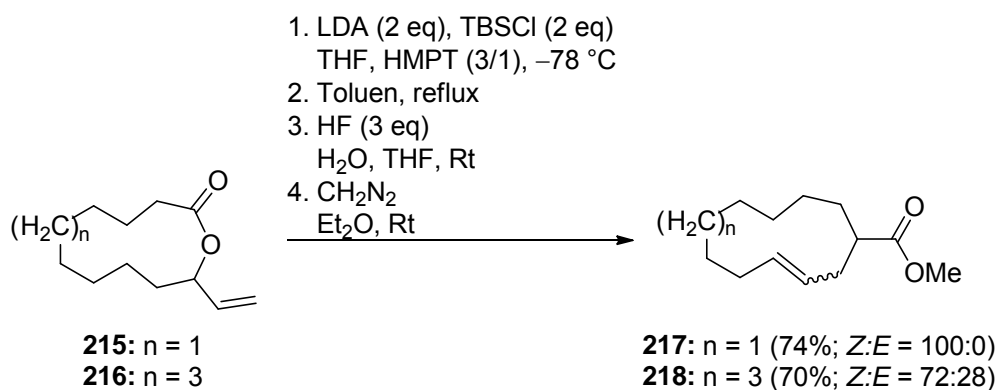


Abb. 54 {1,4}-transannulare Claisen-Umlagerung von Knight.

Bei noch größeren Allylvinylethern, wie dem 15-gliedrigen System von Borschberg zur Synthese von (\pm)-Muscon, wurden hauptsächlich (*E*)-konfigurierte Umlagerungsprodukte als Folge eines sesselartigen Übergangszustands beobachtet.¹⁴⁷ Der Einfluss der vinyli-schen Doppelbindungskonfiguration auf den Verlauf der Umlagerung kann bisher nicht abgeschätzt werden. Mit Ausnahme des Allylvinylethers von Borschberg¹⁴⁷ wurden bislang aufgrund der Ringgröße nur Allylvinylether mit (*Z*)-konfigurierter vinyli-scher Doppelbindung oder (*E*)-konfigurierte Silylketenacetale eingesetzt.¹⁴⁸ Die Konfiguration der allyli-schen Doppelbindung bei den bisher getesteten kleinen Allylvinylethern hatte dagegen großen Einfluss. Während Substrate mit (*E*)-konfigurierter allyli-scher Doppelbindung gute Ausbeuten ergaben, konnten entsprechende Substrate mit (*Z*)-konfigurierter allyli-scher Doppelbindung, mit Ausnahme eines bityklischen Substrates von Danishefsky¹⁴⁹ und eines Substrates von Pinnick^{140e}, gar nicht oder nur mit sehr geringer Ausbeute umgelagert werden.¹⁵⁰ Diese experimentellen Befunde lassen sich anschaulich am Beispiel der Silylketenacetale (*E,E*)-**219**, welches vollständig zu (*2R,3R*)-*cis*-**222** umlagert, und (*E,Z*)-**219**, welches keine Reaktion unter den Bedingungen zeigt, erklären (Abb. 55).^{143a} Bei einer Annäherung der Allyleinheit an die vinyli-sche Doppelbindung zeigt die Methylgruppe am terminalen Ende der allyli-schen Doppelbindung im Falle einer (*E*)-Konfiguration von der

¹⁴⁶ a) Cameron, A. G.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5455–5458. b) Cameron, A. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 161–167.

¹⁴⁷ Brunner, R. K.; Borschberg, H.-J. r. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2608–2614.

¹⁴⁸ Eine (*Z*)-konfigurierte vinyli-sche Doppelbindung hat auf die simple Diastereoselektivität den selben Einfluss wie ein (*E*)-konfiguriertes Silylketenacetal.

¹⁴⁹ Danishefsky, S.; Funk, R. L.; Kerwin, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6889–6891.

¹⁵⁰ a) Referenz 137. b) Referenz 143a.

1,4-Dioxaneinheit weg und nimmt im ausschließlich gebildeten bootartigen Übergangszustand **221a** die günstigere pseudo-äquatoriale Position ein. Im Falle einer (*Z*)-Konfiguration zeigt die Methylgruppe zur 1,4-Dioxaneinheit. Dabei kommt es zu repulsiven Wechselwirkungen zwischen einem freien Elektronenpaar des Sauerstoffes und der Methylgruppe. Eine Annäherung ist daher extrem ungünstig. Zudem würde der energetisch ungünstigere bootartige Übergangszustand **221b** mit der Methylgruppe in pseudo-axialer Position gebildet werden (Abb. 55).

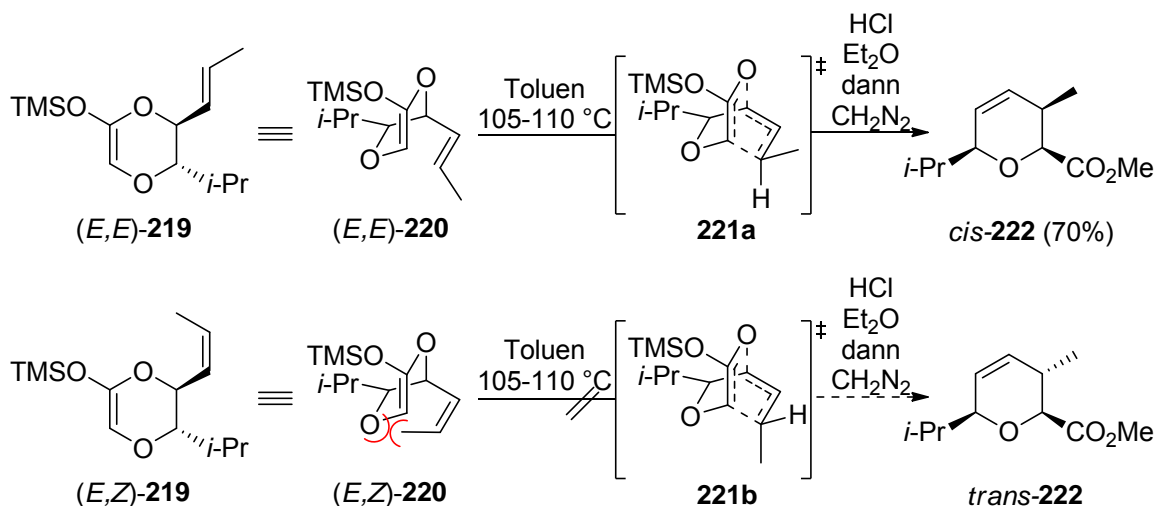


Abb. 55 Einfluss der allylischen Doppelbindung am Beispiel von (*E,E*)-**219** und (*E,Z*)-**219**.

Der Einfluss der Doppelbindungskonfiguration bei makrozyklischen Allylvinylothern wurde noch nicht untersucht und kann daher nicht vorhergesagt werden. Trotz dieser Beschränkung auf eine (*E*)-konfigurierte allylische Doppelbindung in Verbindung mit einer (*Z*)-konfigurierten vinyllischen Doppelbindung oder eines (*E*)-konfigurierten Silylketenacetals und damit auf *cis*-substituierte zyklische Produkte, wurde die {1,4}-transannulare Claisen-Umlagerung immer wieder bei der Synthese komplexer Naturstoffe verwendet.¹⁵¹

2.4.2 {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung

Zyklische Allylvinylother mit einer exozyklischen Vinyl- und Allyleinheit können eine {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung, in deren Verlauf der Carbozyklus um 2 Kohlenstoffatome erweitert wird, eingehen (Abb. 51). Die erste {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung wurde von Rhoads zufällig beobachtet. Beim Versuch, 1-Acetyl-3-methyl-cyclopent-3-en über eine {1,4}-transannulare Claisen-Umlagerung aus 2,5-Dimethyl-2-vinyl-2,3-dihydrofuran (**209**)

¹⁵¹ a) Referenz 140d-e und g-l. b) Referenz 141b. c) Referenz 142b-c. d) Referenz 143b-e.

herzustellen, konnte statt des erwarteten Cyclopentens lediglich das Cycloheptenon **223** isoliert werden (Abb. 56).¹³⁵

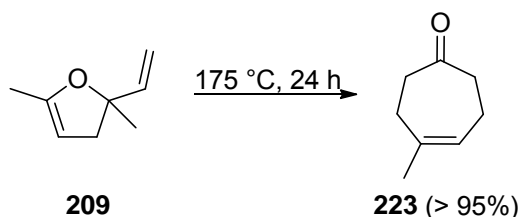


Abb. 56 Erste {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung nach Rhoads.

Durch Arbeiten von Demole¹⁵² und intensive Studien von Rhoads¹⁵³ konnte **224** als verantwortliches Intermediat identifiziert werden. Da die Bildung eines sechsgliedrigen Übergangszustandes für eine Claisen-Umlagerung bei 2-Vinyl-2,3-dihydrofuranen extrem ungünstig ist, kommt es, wenn möglich, durch 1,3-Wanderung eines Wasserstoffs zur Isomerisierung der vinylischen Doppelbindung, und die thermodynamisch weitaus ungünstigere exozyklische Methyleneinheit wird gebildet.¹⁵⁴ Anschließend kann ein sechsgliedriger sesselartiger Übergangszustand **225** für eine {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung gebildet werden (Abb. 57).

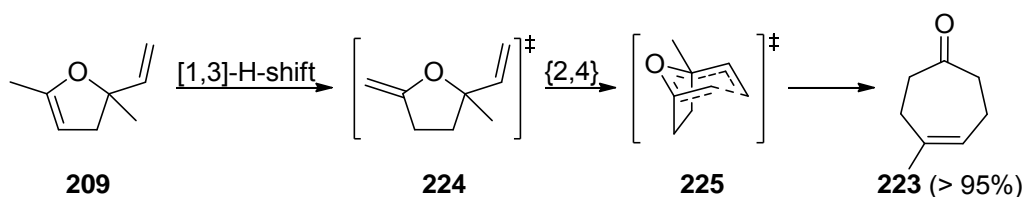


Abb. 57 Mechanismus der {2,4}-transannularen Claisen-Umlagerung von 2,5-Dimethyl-2-vinyl-2,3-dihydrofuran (**209**).

Lediglich bei Reaktionen in der Gasphase konnte das {1,4}-Umlagerungsprodukt von Rhoads detektiert werden.^{153a} Die zuvor erwähnte Isomerisierung der exozyklischen vinylischen Doppelbindung beginnt im Normalfall bereits bei Raumtemperatur. Dieser Vorgang stellt bei der Synthese von Carbozyklen aus größeren Allylvinylethern des {2,4}-Typs (Ringgröße ≥ 6) ein Problem dar, weil nach Bildung der endozyklischen Doppelbindung auch eine {1,4}-transannulare Claisen-Umlagerung als Konkurrenzreaktion ablaufen kann. Bereits bei der Synthese der Cyclooctenone **227a** und **227b** aus den Tetrahydropyranen **226a** und **226b**

¹⁵² a) Demole, E.; Enggist, P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1969**, 264–265. b) Demole, E.; Enggist, P. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 456–463.

¹⁵³ a) Rhoads, S. J.; Brandenburg, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5805–5813. b) Rhoads, S. J.; Watson, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5813–5815.

¹⁵⁴ Zur Überprüfung der Stabilität wurde **224** 9 Tage in CDCl_3 equilibriert. Die equilibrierte Mischung bestand zu 6.6% aus **224** und zu 93.4% aus **209**. Siehe auch Referenz 153b.

konnte Paquette Gemische der {2,4}- und der entsprechenden {1,4}-Umlagerungsprodukte beobachten (Abb. 58).¹⁵⁵

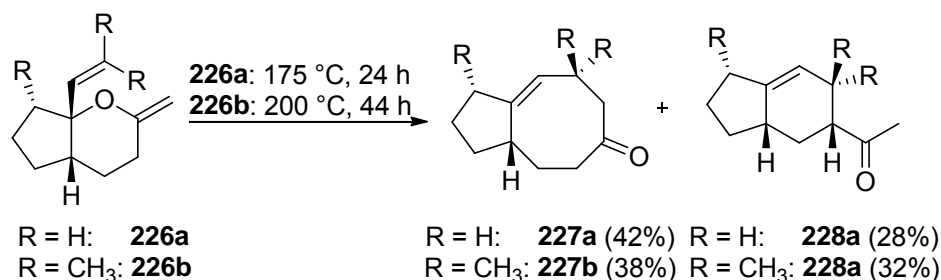


Abb. 58 Produktverteilung nach einer {2,4}-transannularen Claisen-Umlagerung der Tetrahydropyrane **226a** und **226b**.

In der Literatur sind nur wenige Beispiele analog zu **226a** und **226b** zu finden, bei denen keine Isomerisierung beobachtet wurde.¹⁵⁶ Zur Vermeidung der Isomerisierung wurden von Paquette daher im Laufe der Zeit drei Strategien beschrieben. Die erste Strategie betraf die Protonen in α -Stellung zur exozyklischen Doppelbindung. Durch Substitution der α -Stellung mit einem oder zwei Substituenten, so dass entweder kein Wasserstoff in α -Stellung zur Doppelbindung vorhanden ist¹⁵⁷ oder das verbleibende Wasserstoffatom, wie in **229a** und **229b**, nicht in räumliche Nähe zur Doppelbindung kommt, konnte die Isomerisierung verhindert werden (Abb. 59).¹⁵⁸

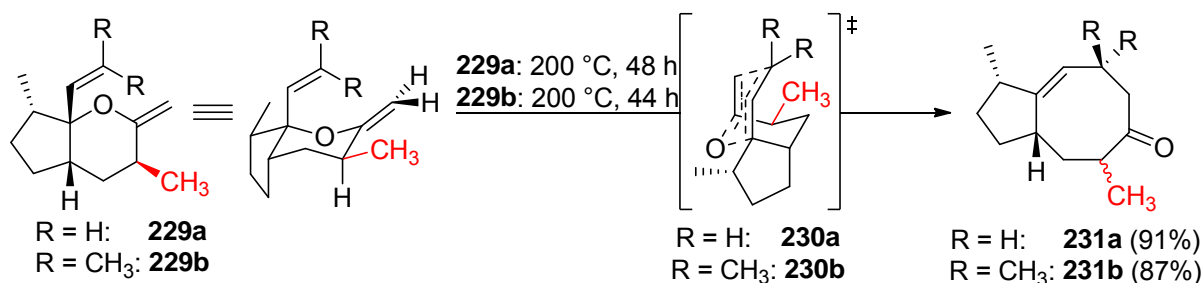


Abb. 59 Vermeidung der Isomerisierung durch Substituenten in α -Stellung zur exozyklischen Doppelbindung.

¹⁵⁵ Kinney, W. A.; Coghlan, M. J.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6868–6870.

¹⁵⁶ a) Ezquerra, J.; He, W.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6979–6982. b) Paquette, L. A.; Ezquerra, J.; He, W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1435–1447.

¹⁵⁷ a) Paquette, L. A.; Borrelly, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6912–6921. b) Borrelly, S.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 727–740.

¹⁵⁸ a) Referenz 155. b) Kinney, W. A.; Coghlan, M. J.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7352–7360. c) Paquette, L. A.; Sweeney, T. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4487–4502. d) Paquette, L. A.; Sweeney, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1703–1704. e) Paquette, L. A.; Wang, T. Z.; Huu, V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1676–1683. f) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Pinard, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1455–1456. g) Wang, T.-Z.; Pinard, E.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1309–1318.

Eine weitere Strategie wurde bei der Synthese von (+)-7,8-Epoxy-2-basmen-6-on eingesetzt. Durch eine zusätzliche konjugierte Doppelbindung in Allylvinylother **232** wurde die Isomerisierung der exozyklischen Methyleneneinheit unterbunden (Abb. 60).¹⁵⁹

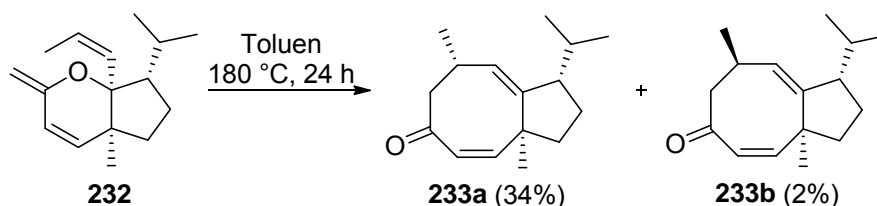


Abb. 60 Vermeidung der Isomerisierung durch eine konjugierte Doppelbindung.

Die bisher beschriebenen Methoden basierten auf strukturellen Modifikationen im Substrat und sind daher nur einsetzbar, wenn die Modifikationen auch im späteren Synthesziel vorhanden sind. Die dritte von Paquette entwickelte Variante ist vielseitiger einsetzbar. Durch Zugabe von stöchiometrischen Mengen einer Lewissäure konnte die {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung bereits bei Raumtemperatur durchgeführt und damit eine Isomerisierung weitgehend verhindert werden (Abb. 61). Am häufigsten wurde dabei Triisobutylaluminium von Paquette verwendet.¹⁶⁰ Auch Natriumborfluorid konnte bereits erfolgreich eingesetzt werden.¹⁶¹

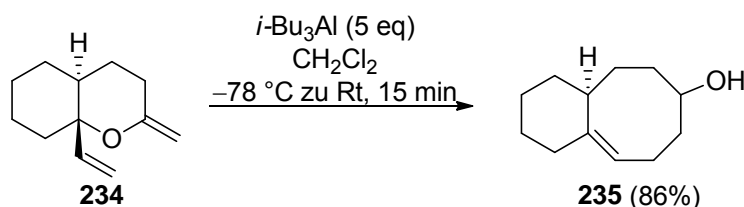


Abb. 61 Vermeidung der Isomerisierung durch eine Lewissäure am Beispiel von **234**.

Mit diesen Methoden wurden von Paquette vor allem Sesqui-, Di- und Sesterterpene synthetisiert, die eine Cyclooctaneinheit^{155,157-160} besitzen oder über einen Oxonaneinheit¹⁶¹ hergestellt werden konnten. Zusätzlich zu den 7-9-gliedrigen zyklischen Systemen¹⁶² wurden

¹⁵⁹ a) Kang, H. J.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3252–3253. b) Paquette, L. A.; Kang, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2610–2621.

¹⁶⁰ a) Paquette, L. A.; Friedrich, D.; Rogers, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3841–3849. b) Paquette, L. A.; Kang, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2610–2621. c) Paquette, L. A.; Sun, L.-Q.; Friedrich, D.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8438–8450. d) Zhang, Y.-D.; Ren, W.-W.; Lan, Y.; Xiao, Q.; Wang, K.; Xu, J.; Chen, J.-H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 665–668.

¹⁶¹ a) Paquette, L. A.; Moradei, O. M.; Bernardelli, P.; Lange, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1875–1878. b) Bernardelli, P.; Moradei, O. M.; Friedrich, D.; Yang, J.; Gallou, F.; Dyck, B. P.; Doskotch, R. W.; Lange, T.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9021–9032. c) Gallou, F.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Paquette, L. A.; Pennington, L. D.; Yang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 135–137.

¹⁶² Referenz 135, 152-153 und 155-161. Weitere Beispiele für die Synthese von Cycloheptenonen und Cyclooctenonen: a) Marvell, E. N.; Titterington, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2123–2124. b) Petasis, N. A.;

bisher auch 7-10-gliedrige Lactone^{76b,163}, 7-10-gliedrige Lactame¹⁶⁴ und 9-13-gliedrige Thiolcarbonate¹⁶⁵ durch eine {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung erfolgreich synthetisiert (Abb. 62).

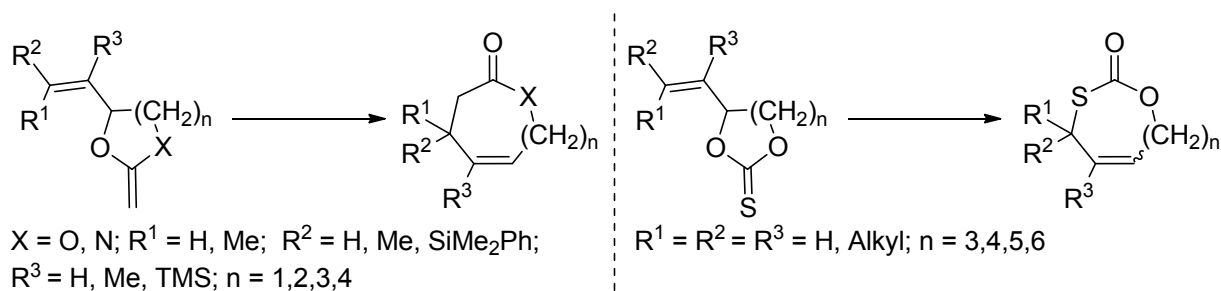


Abb. 62 Struktur der synthetisierten zyklischen Lactone, Lactame und Thiolcarbonate.

Diese Syntheseziele eignen sich besonders, da bei den Substraten keine Isomerisierung der vinyli-schen Doppelbindungs-konfiguration auftreten kann. In den meisten Fällen verläuft die

Patane, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6799–6802. c) Li, X.; Kyne, R. E.; Ovaska, T. V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5153–5156. d) Li, X.; Keon, A. E.; Sullivan, J. A.; Ovaska, T. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3287–3290. e) Jansma, M. J.; Hoye, T. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4738–4741.

¹⁶³ a) Carling, R. W.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 325–326. b) Curtis, N. R.; Holmes, A. B.; Looney, M. G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7171–7178. c) Congreve, M. S.; Holmes, A. B.; Hughes, A. B.; Looney, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5815–5816. d) Fuhry, M. A. M.; Holmes, A. B.; Marshall, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2743–2746. e) Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5546–5556. f) Burton, J. W.; Clark, J. S.; Derrer, S.; Stork, T. C.; Bendall, J. G.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483–7498. g) Harrison, J. R.; Holmes, A. B.; Collins, I. *Synlett* **1999**, 972–974. h) Burton, J. W.; O'Sullivan, P. T.; Anderson, E. A.; Collins, I.; Holmes, A. B. *Chem. Commun.* **2000**, 631–632. i) Anderson, E. A.; Davidson, J. E. P.; Harrison, J. R.; O'Sullivan, P. T.; Burton, J. W.; Collins, I.; Holmes, A. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1943–1971. j) O'Sullivan, P. T.; Buhr, W.; Fuhry, M. A. M.; Harrison, J. R.; Davies, J. E.; Feeder, N.; Marshall, D. R.; Burton, J. W.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2194–2207. k) White, J. D.; Martin, W. H. C.; Lincoln, C.; Yang, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3481–3483. l) Gilmour, R.; Prior, T. J.; Burton, J. W.; Holmes, A. B. *Chem. Commun.* **2007**, 3954–3956. m) Burton, J. W.; Anderson, E. A.; O'Sullivan, P. T.; Collins, I.; Davies, J. E.; Bond, A. D.; Feeder, N.; Holmes, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 693–702. n) Mak, S. â. Y. â. F.; Curtis, N. R.; Payne, A. N.; Congreve, M. S.; Wildsmith, A. J.; Francis, C. L.; Davies, J. E.; Pascu, S. I.; Burton, J. W.; Holmes, A. B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2867–2885. o) Wong, L. S.; K. A. Turner; White, J. M.; Holmes, A. B.; Ryan J. H. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 529–532.

¹⁶⁴ a) Evans, P. A.; Holmes, A. B.; Russell, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 593–596. b) Evans, P. A.; Holmes, A. B.; Russell, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6857–6858. c) Evans, P. A.; Holmes, A. B.; Russell, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3397–3409. d) Evans, P. A.; Holmes, A. B.; Collins, I.; Raithby, P. R.; Russell, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2325–2326. e) Evans, P. A.; Holmes, A. B.; McGeary, R. P.; Nadin, A.; Russell, K.; O'Hanlon, P. J.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 123–138.

¹⁶⁵ a) Harusawa, S.; Kurokawa, T.; Fujii, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2567–2569. b) Harusawa, S.; Osaki, H.; Fujii, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5471–5474. c) Harusawa, S.; Osaki, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T.; Ohishi, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1203–1206. d) Harusawa, S.; Osaki, H.; Kurowaka, T.; Fujii, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1659–1667. e) Harusawa, S.; Osaki, H.; Fujii, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9433–9450. f) Harusawa, S.; Osaki, H.; Takemura, S.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 2543–2546. g) Harusawa, S.; Ohishi, H.; Osaki, H.; Tomii, S.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2185–2187. h) Harusawa, S.; Tomii, S.; Takehisa, C.; Ohishi, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2279–2282. i) Harusawa, S.; Takemura, S.; Osaki, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7657–7666. j) Harusawa, S.; Takemura, S.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10577–10586. k) Harusawa, S.; Kase, N.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 1255–1258. l) Harusawa, S.; Moriyama, H.; Kase, N.; Ohishi, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6475–6494.

{2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung, wie im azyklischen Fall und in Abb. 57 und 59 gezeigt, ausschließlich über einen sesselartigen Übergangszustand. Der Übergangszustand ist bei kleineren zyklischen Allylvinylothern (Ringgröße ≤ 8) *cis* verbrückt. In diesen Fällen ist die neugebildete Doppelbindung immer (*Z*)-konfiguriert. Lediglich bei einer Ringgröße von sieben oder acht des zyklischen Allylvinylothers wurde in einigen Fällen eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung im Umlagerungsprodukt, als Folge eines bootartigen Übergangszustands, beobachtet.^{163e,163i,165b-e,165h} Ursächlich hierfür war in vielen Fällen die (*Z*)-Konfiguration der allylischen Doppelbindung.^{163i,165b-e,165h} In einem sesselartigen Übergangszustand, wie **237**, käme es bei diesen Substraten zu zusätzlichen ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe und dem zyklischen Ether. Ein bootartiger Übergangszustand, wie **238**, zur Vermeidung dieser ungünstigen Wechselwirkungen ist bei diesen Substraten günstiger und wird bevorzugt durchlaufen (Abb. 63).

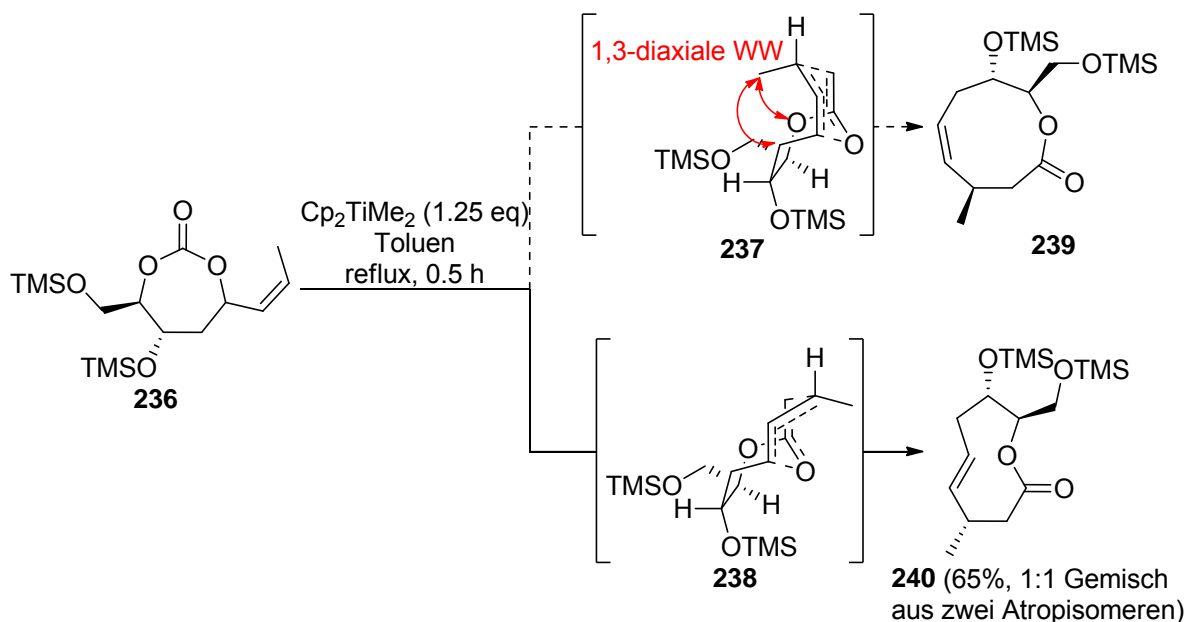


Abb. 63 Einfluss der allylischen Doppelbindungskonfiguration auf den Übergangszustand am Beispiel von AVE **236**.

In der Literatur ist nur ein einzelner Fall beschrieben, bei dem nicht die Konfiguration der allylischen Doppelbindung, sondern die Substituenten am zyklischen Allylvinylother einen bootartigen Übergangszustand begünstigen.^{163e} Bei Umlagerungsprodukten von größeren Allylvinylothern (Ringgröße ≥ 9) ist die neugebildete Doppelbindung dagegen ausschließlich (*E*)-konfiguriert. Ab dieser Ringgröße ist der sesselartige Übergangszustand nicht mehr *cis* sondern *trans* verbrückt.^{165d} Ein Einfluss der vinyllischen Doppelbindungskonfiguration auf die Reaktionsgeschwindigkeit, Diastereoselektivität oder Konfiguration der neugebildeten Doppelbindung konnte nicht nachgewiesen werden, da diese bislang immer terminal war. Die

in den meisten Fällen hohe Diastereoselektivität, der gute Chiralitätstransfer und die Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen etablierten die {2,4}-transannulare Claisen-Umlagerung im Laufe der Zeit als Standardmethode zur Synthese von mittelgroßen Carbozyklen, Lactonen und zyklischen Ethern.

2.4.3 {1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung

Die {1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung ist eine der am wenigsten untersuchten transannularen Varianten. Während einer {1,5}-transannularen Claisen-Umlagerung kommt es zu einer Ringkontraktion um zwei Atome. Nach meinem Kenntnisstand sind nur zwei Anwendungsbeispiele in der Literatur zu finden. Funk nutzte diese Variante zunächst in einer Formalsynthese des strukturell anspruchsvollen Sesquiterpens Quadron (**246**) (Abb. 64).¹⁶⁶ Dabei wurde das Lacton **241** mit TBSCl in das entsprechende Silylketenacetal überführt. Die beim Erwärmen auf Raumtemperatur eintretende {1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung verlief ausschließlich über den sesselartigen Übergangszustand **242** und lieferte nach Hydrolyse die Diencarbonsäure **243** in guten Ausbeuten. Durch eine oxidative Spaltung der beiden Doppelbindungen konnte die Diketocarbonsäure **244** erhalten werden. Schlessinger hatte zuvor aus **244** durch eine Aldolkondensation bereits das von Danishefsky verwendete Intermediat **245** zur Synthese von Quadron (**246**) hergestellt.¹⁶⁷

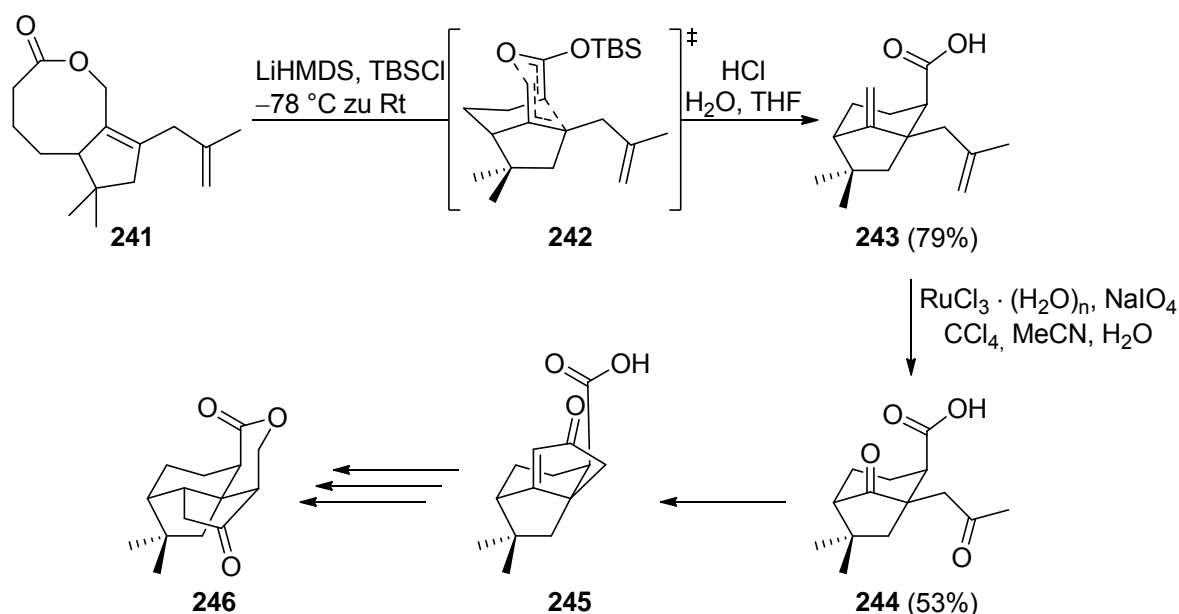


Abb. 64 Formalsynthese von Quadron nach Funk.

¹⁶⁶ Funk, R. L.; Abelman, M. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3247–3248.

¹⁶⁷ a) Schlessinger, R. H.; Wood, J. L.; Poss, A. J.; Nugent, R. A.; Parsons, W. H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1146–1147. b) Danishefsky, S.; Vaughan, K.; Gadwood, R.; Tsuzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4136–4141.

Zuletzt wurde eine {1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung von Funk bei der ersten Synthese des kompletten Kohlenstoffgrundgerüsts von Ingenol (**252**) verwendet (Abb. 65).¹⁶⁸ Dabei wurde das Lacton **247** zunächst in das entsprechende Silylketenacetal **248** überführt. Nach 3 h bei 95 °C in Toluol und anschließender Hydrolyse konnte die Carbonsäure **250** in sehr guter Ausbeute und sehr guter Diastereoselektivität isoliert werden. Die {1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung verlief bevorzugt über den sesselartigen Übergangszustand **249**.

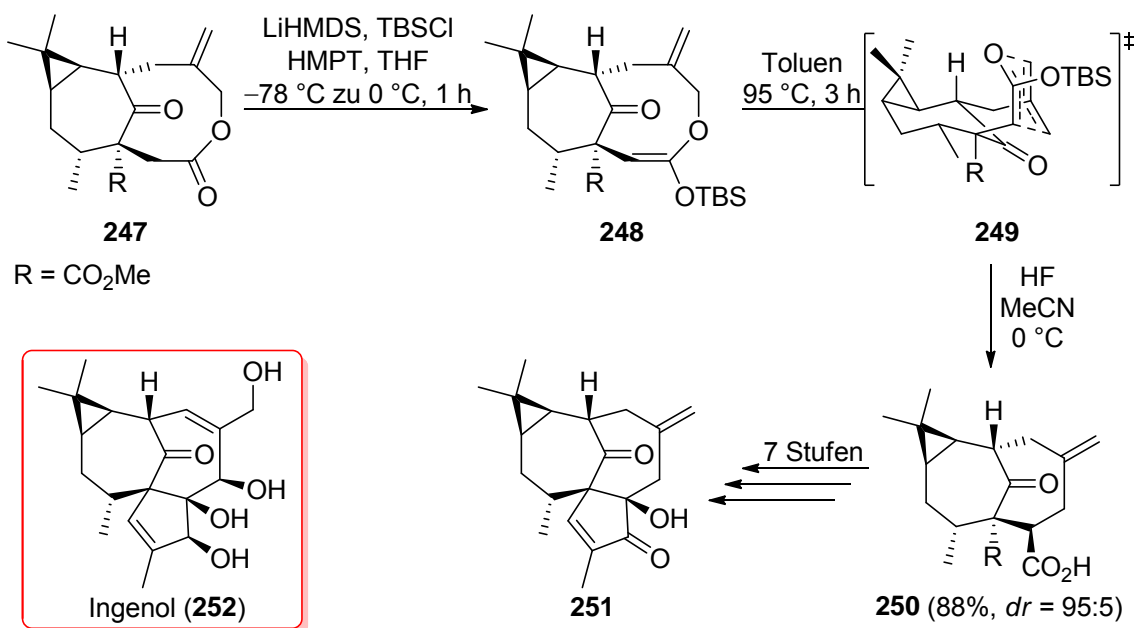


Abb. 65 Synthese des Kohlenstoffgrundgerüsts von Ingenol.

Diese Beispiele zeigen, dass sich die {1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung durchaus eignet, um sechs- und siebengliedrige Carbozyklen in komplexen Molekülen zu synthetisieren. Bislang wurde dabei lediglich die Ireland-Variante angewendet, die, wie im azyklischen Fall, bevorzugt über einen sesselartigen Übergangszustand verläuft. Der Einfluss der Doppelbindungskonfiguration auf Reaktionsgeschwindigkeit oder Diastereoselektivität wurde bislang nicht untersucht.

2.4.4 {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung

Zyklische Allylvinylother, in denen vinylische und allylische Doppelbindung Teil des Zyklus sind, können eine {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung eingehen. In deren Verlauf kommt es zu einer Ringkontraktion von vier Atomen. Die {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung wurde erstmals Anfang der 1980er Jahre parallel von den Arbeitsgruppen um

¹⁶⁸ Funk, R. L.; Olmstead, T. A.; Parvez, M.; Stallman, J. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5873–5875.

Funk und Knight untersucht. Diese verwendeten fast ausschließlich die Variante nach Ireland für ihre Untersuchungen. Die ersten systematischen Studien von Funk belegten einen signifikanten Einfluss von Ringgröße und allylischer Doppelbindungskonfiguration des Allylvinylothers auf die Natur des Übergangszustands und die Reaktionsgeschwindigkeit.¹⁶⁹ Die {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung der von Funk eingesetzten zyklischen Allylvinylother mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung verlief bis zu einer Ringgröße von dreizehn exklusiv über einen bootartigen Übergangszustand (Eintrag 1-5, Tab. 10). In diesen Fällen reichte die Ringgröße des Allylvinylothers nicht aus, um die benötigte *trans*-Verbrückung eines sesselartigen Übergangszustands **253** aufzubauen. Die *cis*-Verbrückung eines bootartigen Übergangszustands **254** kann dagegen aus sehr wenigen Atomen gebildet werden (Abb. 66).

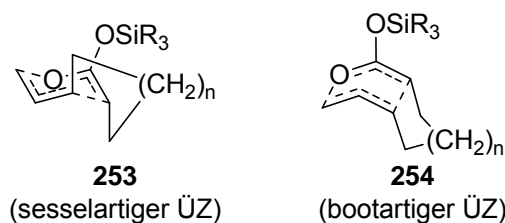
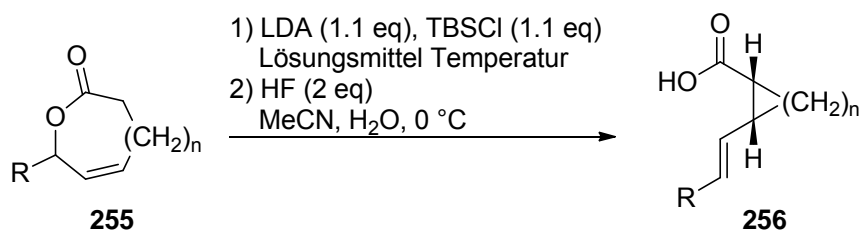


Abb. 66 Übergangszustände der von Funk getesteten Allylvinylother mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung.

Erst bei einer Ringgröße von fünfzehn im Allylvinylother wurde in geringen Teilen auch das Produkt eines sesselartigen Übergangszustandes isoliert (Eintrag 6).¹⁷⁰ Zudem konnten die Umlagerungen zu 5-7-gliedrigen Carbocyclen, die nahezu spannungsfrei sind, bei deutlich geringeren Temperaturen durchgeführt werden (Eintrag 2-4).

¹⁶⁹ Abelman, M. M.; Funk, R. L.; Munger, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4030–4032.

¹⁷⁰ Auch Knight beobachtete bei der Umlagerung des 15-gliedrigen AVE's das Produkt eines sesselartigen Übergangszustandes. Das beobachtete Diastereomerenverhältnis wich jedoch signifikant von dem von Funk ab (*cis*:*trans* = 66:34); siehe auch Referenz 146b.

Tab. 10 {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung von Allylvinylothern mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung.

Eintrag	R	n	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Ausbeute (%) (<i>cis:trans</i>)
1	CH(CH ₃) ₂	1	THF dann CHCl ₃	-78 dann 65	89 (100:0)
2	H	3	THF	-78 zu Rt	70 (100:0)
3	H	4	THF	-78 zu Rt	81 (100:0)
4	H	5	THF	-78 zu 40	91 (100:0)
5	H	6	THF dann Toluol	-78 dann 110	82 (100:0)
6	H	9	THF dann Toluol	-78 dann 80	96 (76:24)

Chiralitätszentren in β - und γ -Stellung zur Carbonylfunktion, die nicht Teil des späteren sechsgliedrigen Übergangszustands sind, ermöglichen bei diesen Allylvinylothern aufgrund der beobachteten hohen internen asymmetrischen Induktion, die Determination der Konfiguration der neu gebildeten Chiralitätszentren. Anhand der Allylvinylother **257-259** mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung wurde, durch Kombination von Experiment und Modellierung der möglichen Übergangszustände am Computer, diese 1,2- bzw. 1,3-relative asymmetrische Induktion untersucht.¹⁷¹ Die 1,2-relative asymmetrische Induktion bei einer {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung war sehr stark ausgeprägt. Bereits eine Methylgruppe in β -Position zur Carbonylfunktion im Allylvinylother sorgte dafür, dass bei der Umlagerung von (*S*)-**257** von 4 möglichen Übergangszuständen lediglich **260** in einem signifikanten energetischen Minimum liegt. Entsprechend war die Energie des zu **260** enantiomorphen Übergangszustands für die {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung von (*R*)-**257** minimal. Daher lieferte die {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung von **257** exklusiv das 1,2-*trans*-1,5-*cis*-Isomer **261** als Produkt (Abb. 67).

¹⁷¹ Funk, R. L.; Abelman, M. M.; Munger, J. D. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2831–2846. Zur Bestimmung der relativen Energieunterschiede der möglichen Übergangszustände wurden die Spannungsenergien SE der Übergangszustände einer analogen Cope-Umlagerung berechnet und auf eine Claisen-Umlagerung übertragen. Die aus den Energieunterschieden vorhergesagten Diastereomerenverhältnisse stimmten mit den experimentell ermittelten sehr gut überein.

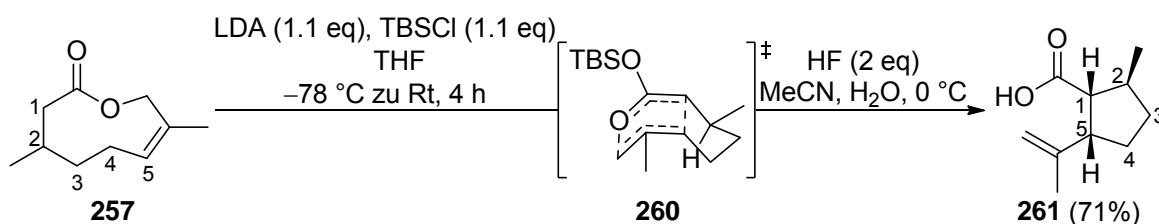


Abb. 67 1,2-relative asymmetrische Induktion bei einer {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung.

Dieses Prinzip der 1,2-relative asymmetrischen Induktion gilt unabhängig von der Ringgröße.¹⁷² Die 1,3-relative asymmetrische Induktion, die das all-*cis*-Isomer als Hauptprodukt lieferte, war dagegen abhängig von der Ringgröße. Während sie bei kleineren Allylvinylothern (Ringgröße ≤ 9), wie **258**, ebenfalls stark ausgeprägt war ($dr = 90:10$; Abb. 68), brach sie bei größeren Allylvinylothern (Ringgröße ≥ 10), wie **259**, komplett zusammen (Abb. 68).

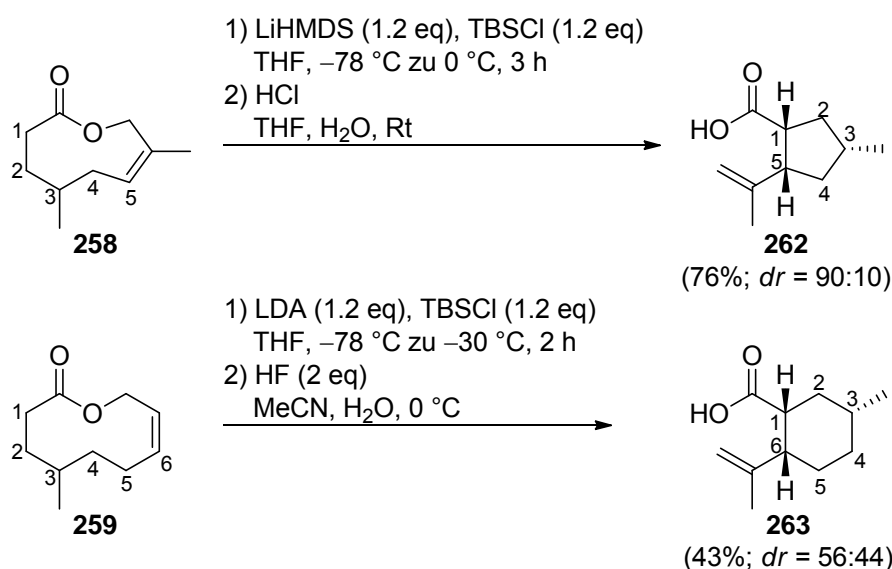


Abb. 68 1,3-relative asymmetrische Induktion bei einer {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung.

Ab dieser Ringgröße unterscheiden sich die berechneten Spannungsenergien der zwei ziel-führenden Übergangszustände **264** und **265** nur noch marginal ($\Delta\text{SE} = 0.05\text{ kcal/mol}$; Abb. 69).

¹⁷² Beispiele, in denen die 1,2-relative asymmetrische Induktion auch bei anderen Ringgrößen auftrat: a) Begley, M. J.; Cameron, A. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 827–829. b) Begley, M. J.; Cameron, A. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1933–1938. c) Funk, R. L.; Stallman, J. B.; Wos, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8847–8848.

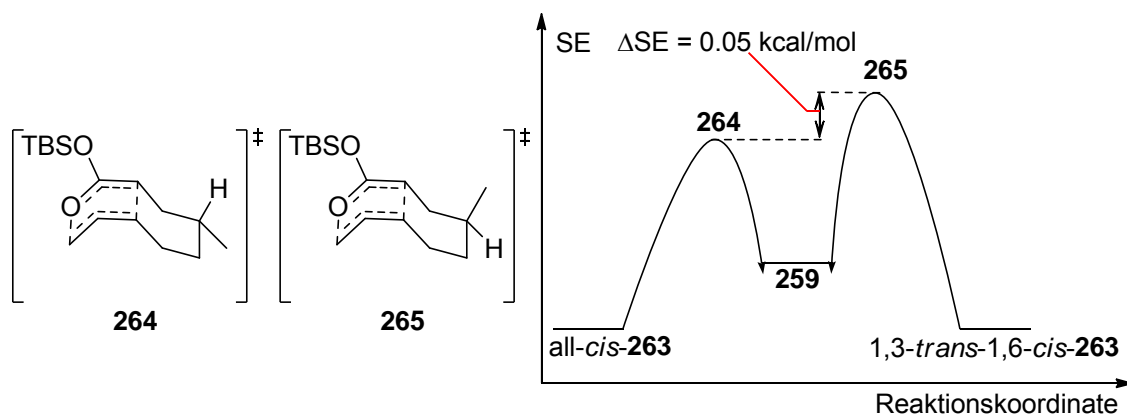


Abb. 69 Vergleich der Spannungsenergien SE der beiden Übergangszustände **264** und **265**.

Weitere Substituenten z. B. am α -Kohlenstoffatom im Allylvinylether können die 1,3-relative asymmetrische Induktion signifikant erhöhen. Eine weitere Methylgruppe am α -Kohlenstoffatom hatte bereits eine Erhöhung der Spannungsenergiedifferenz ΔSE auf 1.76 kcal/mol und damit die exklusive Bildung des zu **264** analogen Übergangszustands **267** zur Folge (Abb. 70).

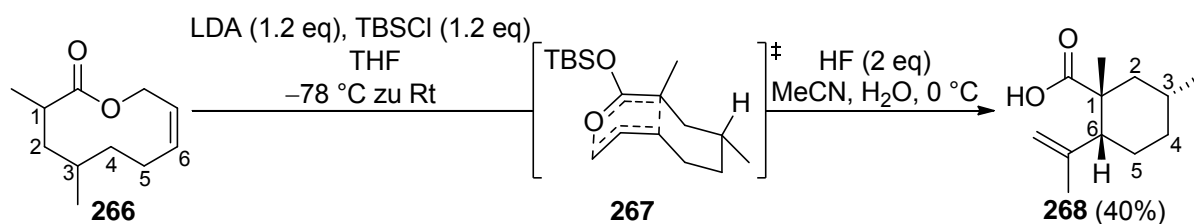
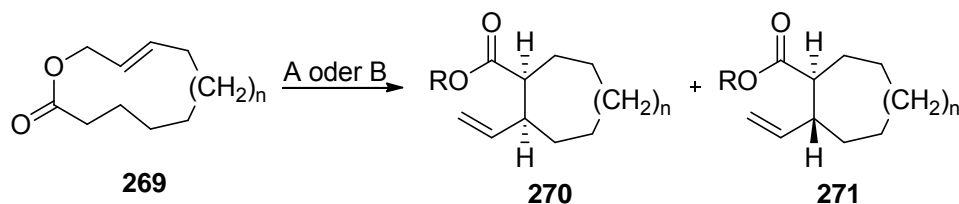


Abb. 70 1,3-relative asymmetrische Induktion bei einer {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung von **266**.

Bei den wenig untersuchten Allylvinylethern mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung ist dagegen, neben dem bootartigen Übergangszustand, auch ein sesselartiger Übergangszustand möglich, da bei beiden eine Verbrückung über eine pseudo-axiale und eine pseudo-äquatoriale Position erfolgen muss. Dadurch nähern sich sessel- und bootartiger Übergangszustand energetisch deutlich an. Der erste Versuch von Funk zeigte lediglich eine leichte Präferenz für das Produkt des bootartigen Übergangszustands (Tab. 11, Eintrag 1).^{169,171} Knight konnte bei größeren Allylvinylethern ebenfalls nur schlechte Diastereomerenverhältnisse beobachten (Eintrag 2 und 3).¹⁷³

¹⁷³ Das schlechte Diastereomerenverhältnis ist bei den Testsystemen von Knight nicht nur auf energetisch ähnliche Übergangszustände, sondern auch auf die Bildung zweier isomerer Silylketenacetale während der Reaktionssequenz zurückzuführen. Siehe auch Referenz 146.

Tab. 11 {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung von Allylvinylothern mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung.

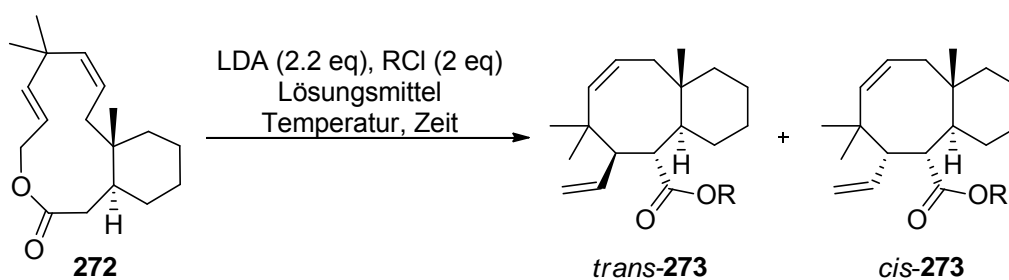


Eintrag	n	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)	<i>cis:trans</i>
1	1	H	A	79	41:59
2	3	CH ₃	B	63	44:56
3	5	CH ₃	B	80	32:68

A: i) LDA (1.2 eq), TBSCl (1.2 eq), THF, -78 °C zu 0 °C. ii) HF (2 eq), MeCN, H₂O, 0 °C. B: i) LDA (2 eq), TBSCl (2.1 eq), THF, HMPT, -78 °C, 15 min. ii) Toluol, Reflux. iii) HF (2 eq), MeCN, H₂O, 0 °C, 5-15 min. iv) CH₂N₂, Et₂O.

Im Rahmen von weiteren Studien gelang es Funk, durch Abfangen des Enolats als Dialkoxyposphinylketenacetal, die erste diastereoselektive {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung eines Allylvinylothers mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung durchzuführen (Tab. 12). Die Umlagerung von **272** verläuft dabei nahezu ausschließlich über einen bootartigen Übergangszustand (Eintrag 3).^{172c}

Tab. 12 {1,6}-transannulare Claisen-Umlagerung von Allylvinylothern mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung.



Eintrag	R	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Zeit (h)	<i>trans:cis</i>
1	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	THF, HMPT; Toluol	-78 zu Rt; 100	2; 10	72:28
2	PO(OEt) ₂	THF, HMPT	-78 zu Rt	2	89:11
3	PO(OCH ₂ CCl ₃) ₂	THF, HMPT	-78 zu Rt	2	94:6

Das einzige weitere Beispiel einer diastereoselektiven {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung eines Allylvinylothers mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung wurde von Corey beschrieben.¹⁷⁴ Dieses wurde bei der Synthese von Dolabellatrienon (**276**) eingesetzt und lieferte ausgezeichnete Enantioselektivitäten. Es handelt sich dabei gleichzeitig um die erste asymmetrische Bor-vermittelte {1,6}-transannularen Claisen-Umlagerung. Ein Novum ist, dass, entgegen der sonst beobachteten Präferenz für den bootartigen Übergangszustand, diesmal nahezu ausschließlich der sesselartige Übergangszustand durchlaufen wurde (Abb. 71).

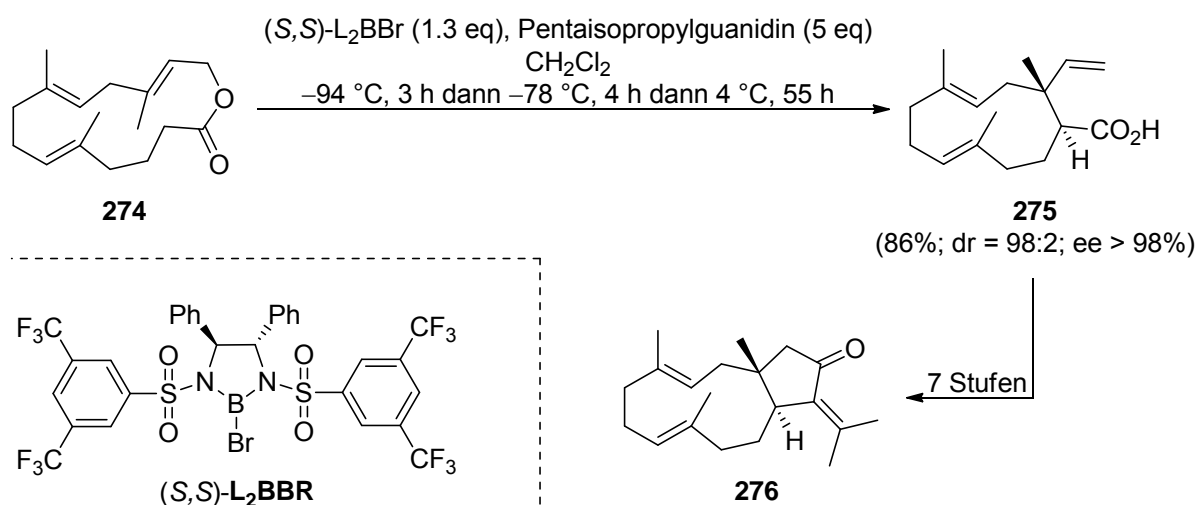


Abb. 71 Erste asymmetrische {1,6}-transannuläre Claisen-Umlagerung in der Totalsynthese von Dolabellatrienon (**276**).

Seit ihrer Entdeckung zählten, neben den kleinen, mittelgroßen und großen Carbozyklen¹⁷⁵, auch substituierte Tetrahydrofurane¹⁷⁶, Pyrrolidine¹⁷⁷ und Piperidine¹⁷⁸ zu den erfolgreich adressierten Strukturmotiven einer {1,6}-transannuläre Claisen-Umlagerung.

¹⁷⁴ Corey, E. J.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1229–1230.

¹⁷⁵ Weitere Beispiele für die Synthese von Carbozyklen: a) Funk, R. L.; Munger, J. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 707–709. b) Cameron, A. G.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3503–3506. c) Funk, R. L.; Olmstead, T. A.; Parvez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3298–3300. d) Vourloumis, D.; Kim, K. D.; Petersen, J. L.; Magriotis, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4848–4852.

¹⁷⁶ a) Bradley, H. M.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1641–1643. b) Bradley, H. M.; Jones, R. G.; Knight, D. W. *Synlett* **1992**, 479–480. c) Hull, H. M.; Jones, R. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 857–864. d) Hull, H. M.; Jones, R. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1779–1788.

¹⁷⁷ a) Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3031–3034. b) Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1220–1222. c) Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 705–713. d) Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 553–559.

¹⁷⁸ Funk, R. L.; Munger, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4319–4320.

2.4.5 {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung

Die {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung, in deren Verlauf es zu einer Ringkontraktion von zwei Atomen kommt, ist wie die {1,5}-transannulare Claisen-Umlagerung nur wenig untersucht. Erstmals wurde sie von Petasis zur Synthese von Isopropenyl-substituierten mittelgroßen- und makrozyklischen Ketonen (Ringgröße: 13-17→11-15) genutzt. Diese Ketone sollten als Intermediate für die Synthese von Cembranoiden dienen.^{134a} Die dabei eingesetzten zyklischen Allylvinyloether **277**, die über eine konjugierte Doppelbindung zur exozyklischen vinyloischen Doppelbindung verfügten, konnten bei thermischer Induktion mit deutlich höherer Ausbeute zu den Ketonen **278** umgelagert werden als die Allylvinyloether **279** zu den Ketonen **280** (Abb. 72). Petasis führte die geringeren Ausbeuten bei der Umlagerung der Allylvinyloether **279** auf eine Isomerisierung der exozyklischen vinyloischen Doppelbindung, wie sie auch bei der {2,4}-transannularen Claisen-Umlagerung beobachtet wurde, zurück (vide supra).

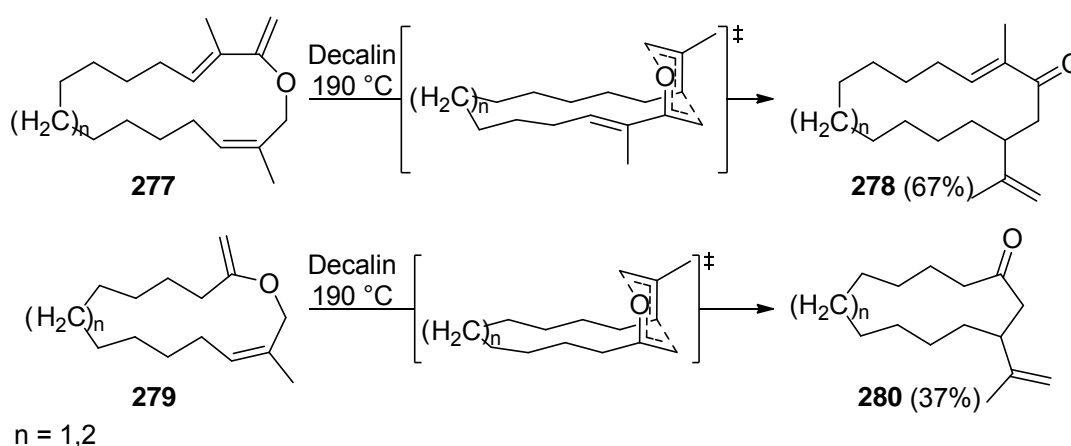


Abb. 72 Arbeiten zur {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung von Petasis.

Diese These wurde dadurch gestützt, dass die Umlagerung von Allylvinylothern beider Typen durch Einsatz von stöchiometrischen Mengen Triisobutylaluminium bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ nahezu identische Ausbeuten lieferte (Abb. 73). Diese Methode wurde bereits von Paquette bei der {2,4}-transannularen Claisen-Umlagerung verwendet, um eine Isomerisierung der Doppelbindung zu verhindern (vide supra).

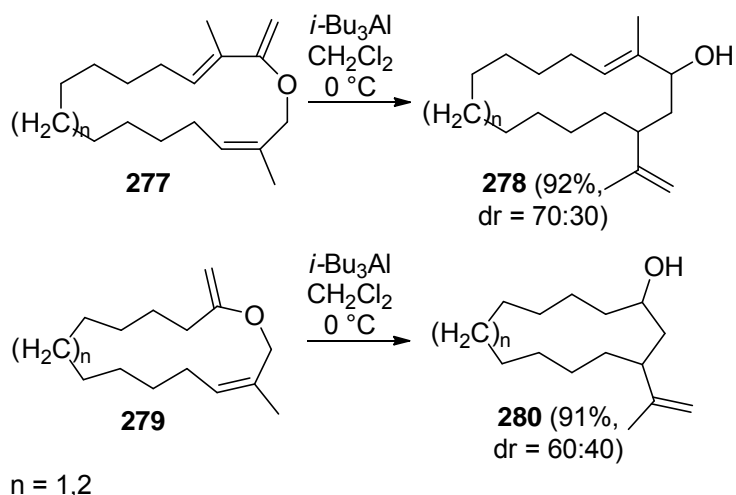


Abb. 73 Lewisäure vermittelte {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung.

Die {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung sollte, wie im azyklischen Fall und in Abb. 72 gezeigt, bevorzugt über einen sesselförmigen Übergangszustand verlaufen. Bei einer (*Z*)-konfigurierten allylischen Doppelbindung wäre dieser *cis*, bei einer (*E*)-konfigurierten allylischen Doppelbindung *trans* verbrückt. Da keine Bestimmung der absoluten Konfiguration des neugebildeten Chiralitätszentrums durch Petasis erfolgte, kann diese These nicht belegt werden. Neben der Synthese von mittelgroßen- und Makrozyklen, eignet sich die {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung auch für die Synthese von kleinen zyklischen Ketonen. 2006 nutzte Robertson sowohl eine thermisch induzierte, als auch eine Aluminium vermittelte {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung zur Synthese von annelierten Cyclobutanonen.¹⁷⁹ Aufgrund der Verbrückung und der Ringgröße dieser Allylvinylether, sollte nur ein sesselartiger Übergangszustand, wie **282** bei der Umsetzung von Allylvinylether **281**, gebildet werden. Dieser führt zur Bildung von *endo*-**283**, das als Hauptprodukt beobachtet wurde. Wie es zur Bildung des *exo*-Diastereomers kommen konnte ist unklar (Abb. 74). Ein stufenweiser Mechanismus, aufgrund des gespannten Übergangszustandes, oder eine nachträgliche Epimerisierung sind denkbar.

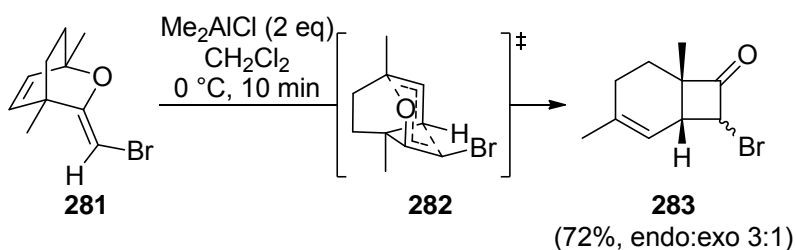


Abb. 74 {2,6}-transannulare Claisen-Umlagerung zur Synthese von Cyclobutanonen.

¹⁷⁹ Robertson, J.; Fowler, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4307–4318.

3. Projektentwicklung

3.1 Xeniolid F

Xeniolid F (**284**) ist ein Vertreter der in der Einleitung vorgestellten Xenican-Diterpene.¹⁸⁰ Es ist der Untergruppe der Xeniolide zuzuordnen und wurde 2002 von Jimenez et al. aus einer bislang unbekanntem rosafarbenen Weichkoralle der Gattung *Xenia* zusammen mit drei weiteren Xenicanen (**285-287**) isoliert (Abb. 75). Es weist eine moderate Aktivität gegen verschiedene menschliche (A-549, HT-29, MEL-28) und eine tierische (P388) Krebszelllinie auf.

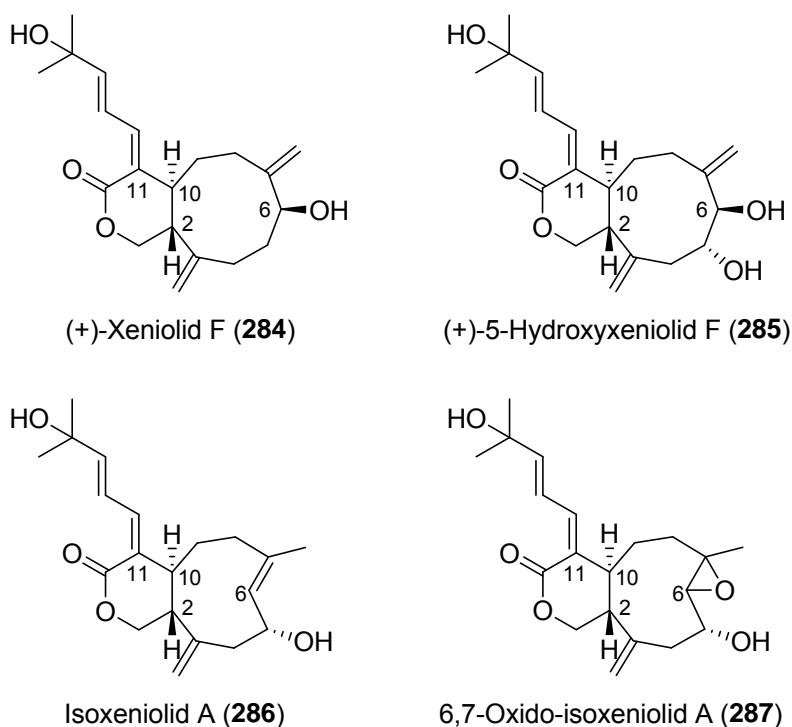


Abb. 75 Die 4 aus der unbekanntem Art der Gattung *Xenia* isolierten Xenican-Diterpene

Zur Isolierung wurden die gesammelten Korallen (300 g) mit MeOH (3x2.5 L) homogenisiert und der Rückstand nach Einengen in CH₂Cl₂ und H₂O (1:1) aufgenommen. Danach wurde die organische Phase eingeengt, der Rückstand mit 10% wässrigem MeOH und zweimal mit Hexan extrahiert und die methanolische Phase mit Wasser auf 50 Vol% angereichert. Die methanolische Fraktion wurde anschließend dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, und das Lösungsmittel der organischen Phasen wurde entfernt. Der Rückstand der CH₂Cl₂ Fraktion wurde mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂, MeOH) vorgereinigt und die Diterpen enthaltende Fraktion durch eine reversed-phase HPLC (MeOH, H₂O: 1:1) gereinigt. Von dem Xenican-Diterpen Xeniolid F (**284**) wurden auf diese Weise 4.7 mg (Feuchtwicht; 0.00016%) als amorpher Feststoff erhalten. Durch hochaufgelöste Massenspektroskopie konnte die Summenformel als C₂₀H₂₈O₄ bestimmt werden. Die weitere Charakterisierung erfolgte durch IR-, UV-, sowie 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie. Die Struktur eines Xenican-Grundgerüsts

¹⁸⁰ Anta, C.; González, N.; Santafé, G.; Rodríguez, J.; Jiménez, C. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 766–768.

wurde bestätigt und die Konfiguration der Dieneinheit aufgeklärt. Aus den NOESY-Spektren konnte eine *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe und die Orientierung der Hydroxyfunktion an C6 nachgewiesen werden. Die absolute Konfiguration wurde in Analogie zu anderen Xenicanen postuliert.¹⁸⁰ Xeniolid F besitzt einen 9-gliedrigen Carbozyklus an den ein 6-gliedriges Lacton *trans*-anneliert ist. An der Cyclononaneinheit befinden sich an C3 und C7 zwei *exo*-Metylen Einheiten und an C6 eine Hydroxyfunktion. Die Seitenkette in α -Stellung zum Lacton besteht aus einer (*Z*)-, einer (*E*)-konfigurierten (C11/C12 bzw. C13/C14) Doppelbindung und einem tertiären Alkohol an C15. In einem früheren Versuch zur Synthese von (-)-Xeniolid F sollte die Cyclononaneinheit durch eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion (NHK-Reaktion) aufgebaut werden (Abb. 76).¹⁸¹

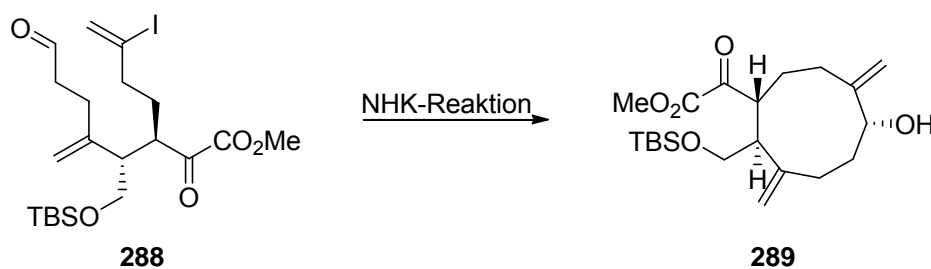


Abb. 76 Geplante Synthese der Cyclononaneinheit von (-)-Xeniolid F

Hierbei scheiterten jedoch sämtliche Versuche zur Synthese des benötigten Vinyljodids **291** sowie die Entschützung des primären Alkohols zur Synthese des Aldehyds **292** aus dem vorhandenen α -Ketoester **290** (Abb. 77).

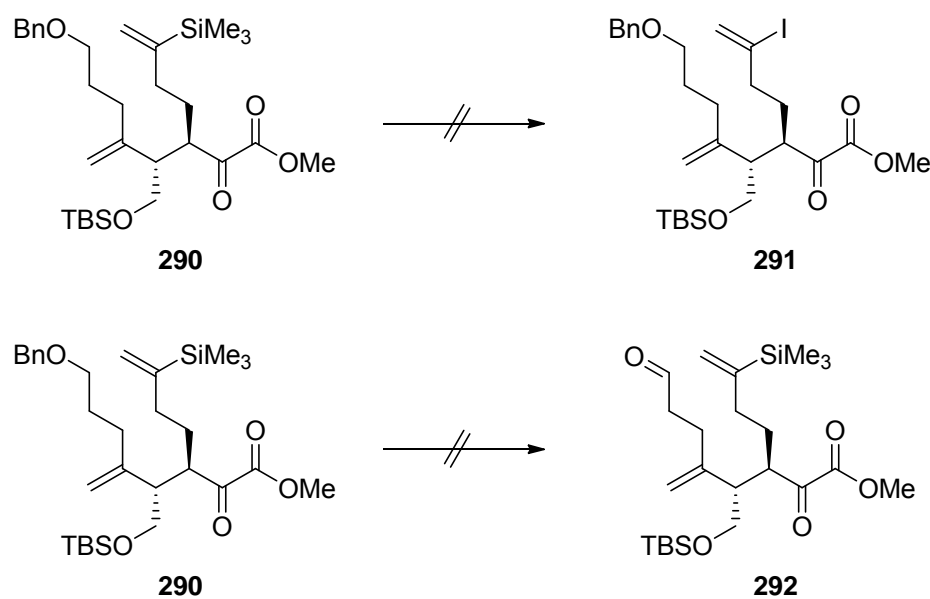


Abb. 77 Fehlgeschlagene Wege zur Substratsynthese für eine NHK-Reaktion

¹⁸¹ Pollex, A. *Viridifungins and Xeniolide F: Target oriented synthesis using different rearrangement reactions of a common substrate class* Dissertation, Technische Universität Dresden, 2006.

3.2 Projektplanung

Alternativ könnte eine transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung (TCAGC) für die Synthese von Xeniolid F verwendet werden. Der Vorteil dieser Strategie besteht im synchronen Aufbau der gespannten Cyclononaneinheit und der beiden Chiralitätszentren an C2 und C10 durch eine nahezu atomökonomische Reaktion mit geringem E-Faktor (Kap. 1.3). Die Entwicklung dieser Reaktion würde eine signifikante Erweiterung des Methodenrepertoires für den Zugang zu substituierten mittelgroßen Carbozyklen bedeuten. Eine katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung an azyklischen Allylvinylothern wurde in unserem Arbeitskreis bereits mehrfach erfolgreich in der Synthese von Naturstofffragmenten angewendet.^{16a,122} Besonderes Augenmerk, mit Blick auf eine mögliche Totalsynthese von Xeniolid F, soll bei diesem Projekt auf die {1,5}- und die {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung (TGC), bei denen es zu einer Ringkontraktion kommt, gelegt werden. Retrosynthetisch kann Xeniolid F auf die α -Ketoester **293** und **294** zurückgeführt werden. Den Ergebnissen bisheriger transannularer Claisen-Umlagerungen folgend, können die beiden α -Ketoester durch Anwendung eines TCAGC-Transforms auf die zyklischen Allylvinylother (*E,E*)-**295** und (*Z,Z*)-**295** ({1,5}-TCAGC-Transform, Abb. 78) oder (*E,E*)-**296** und (*Z,Z*)-**296** ({1,6}-TCAGC-Transform, Abb. 79) zurückgeführt werden.

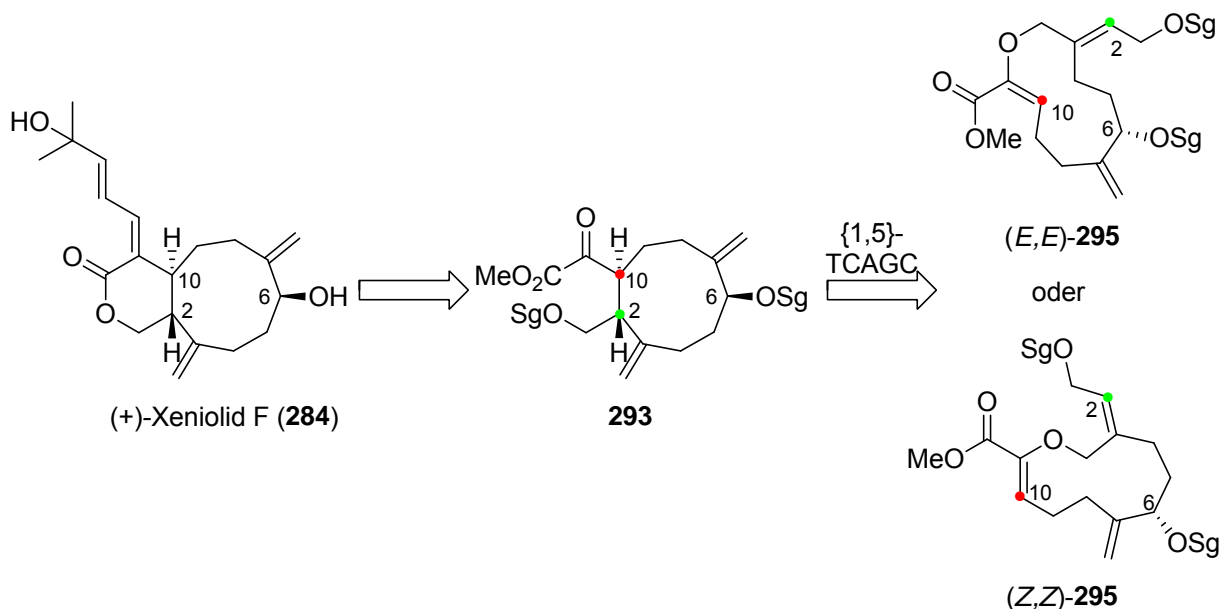


Abb. 78 Retrosynthese von Xeniolid F über einen {1,5}-TCAGC-Transform

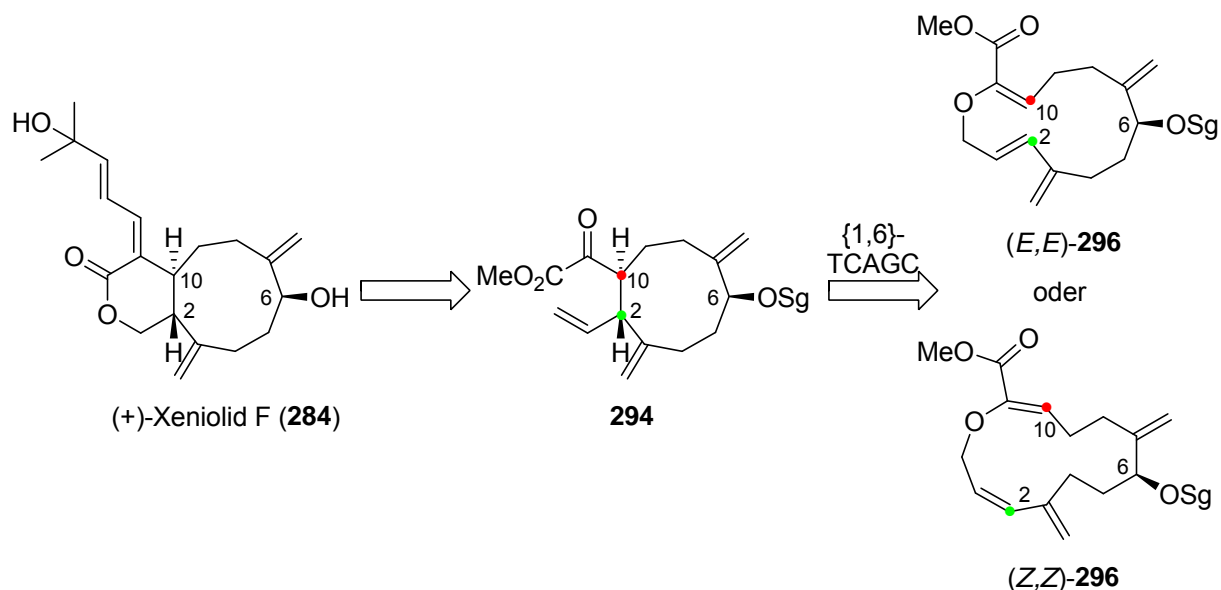


Abb. 79 Retrosynthese von Xeniolid F über einen {1,6}-TCAGC-Transform

Bis zu diesem Zeitpunkt wurde allerdings weder eine katalytisch asymmetrische transannulare Claisen-Umlagerung noch eine unkatalysierte transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung in der Literatur beschrieben. Daher sollen diese Varianten zunächst an unsubstituierten Testsystemen untersucht werden. Zu diesem Zweck soll im Rahmen dieser Dissertation in einem ersten Schritt ein robuster und effizienter Zugang zu zyklischen Allylvinylothern entwickelt werden, um die unsubstituierten Testsysteme **297** und **298** des {1,5}- und {1,6}-Typs darzustellen (Abb. 80).

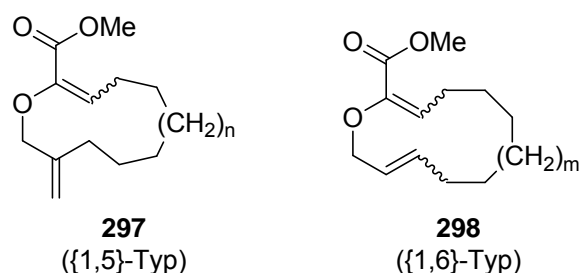


Abb. 80 Testsysteme für eine transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung

Die Zyklisierung und der möglichst diastereoselektive Aufbau der vinyliischen Doppelbindung stellen die Schlüsselschritte in der Synthese der Testsysteme dar. Zwei Synthesestrategien sind hierfür naheliegend. Bei der in unserem Arbeitskreis entwickelten Aldolkondensationsstrategie soll die Zyklisierung durch eine Aldoladdition erfolgen.¹⁸² Durch anschließende Mesylierung und Eliminierung des Aldoladdukts sollte die vinyliische Doppelbindung

¹⁸² a) Hiersemann, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2625–2638. b) Hiersemann, M. *Synlett* **1999**, 1823–1825. c) Hiersemann, M. *Synthesis* **2000**, 1279–1290.

aufgebaut und das formale Aldolkondensationsprodukt erhalten werden.¹⁸² Alternativ sollen die Zyklisierung und die Bildung der vinylichschen Doppelbindung einstufig, nach einer Sequenz aus OH-Insertion¹⁸³ mit einem Diazophosphonat und Bildung eines Aldehyds, durch eine intramolekulare HWE-Reaktion¹⁸⁴ erfolgen.¹⁸⁵ Die Substrate **299/300** bzw. **302/303** für eine Zyklisierung können unabhängig von der gewählten Strategie jeweils auf die gleichen Allylkohole **301** bzw. **304** zurückgeführt werden (Abb. 81).

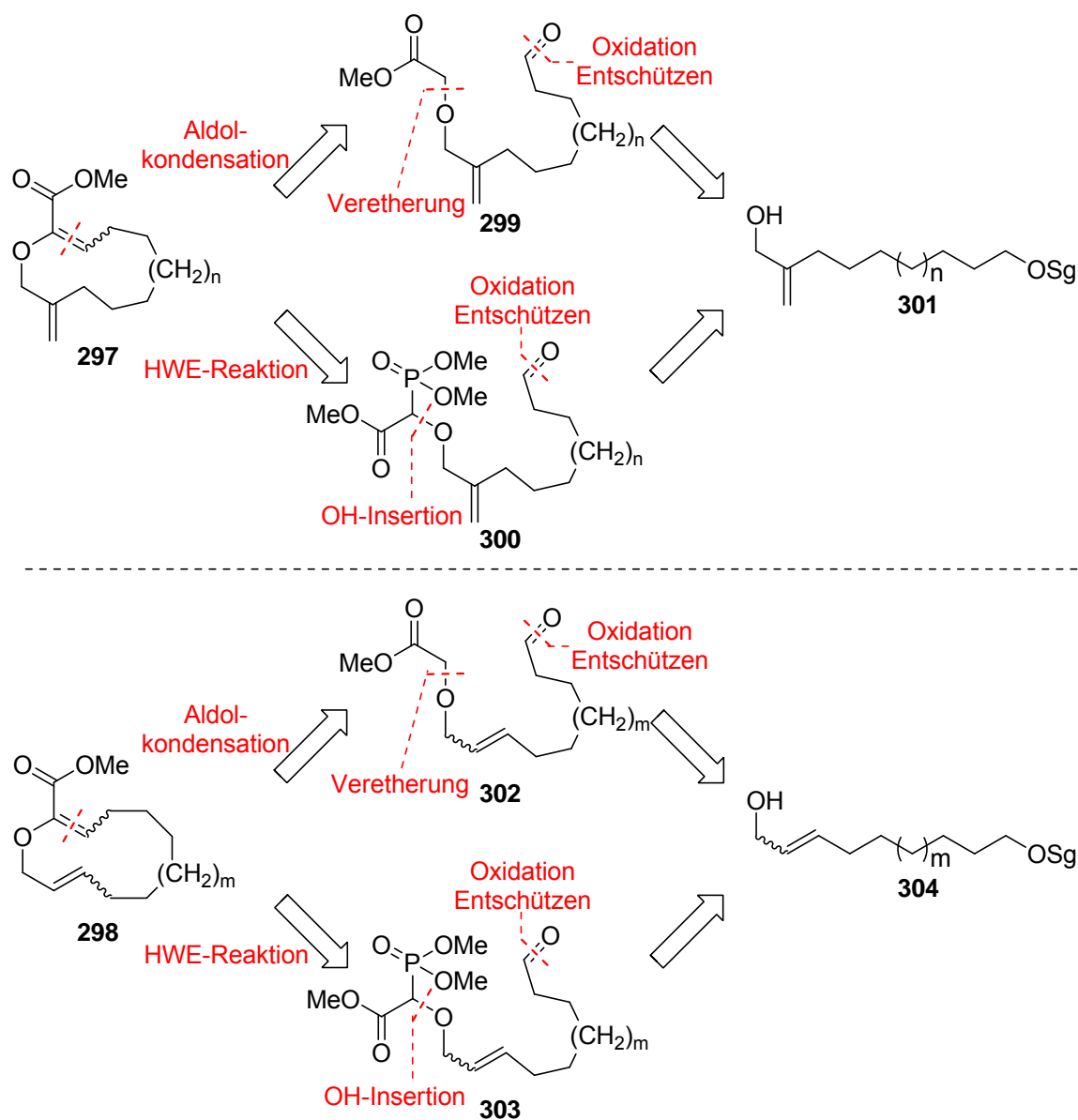


Abb. 81 Retrosynthese der Testsysteme **297** (oben) und **298** (unten)

¹⁸³ Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811–10843.

¹⁸⁴ a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505. b) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.

¹⁸⁵ Erstmalige Anwendung einer Sequenz aus OH-Insertion und HWE-Reaktion: Paquet, F.; Sinaÿ, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8313–8315.

Die Allylalkohole **301** und **304** lassen sich wiederum über Anwendung mehrerer Transforms auf kommerziell erhältliche langkettige Diole zurückführen (Abb. 82).

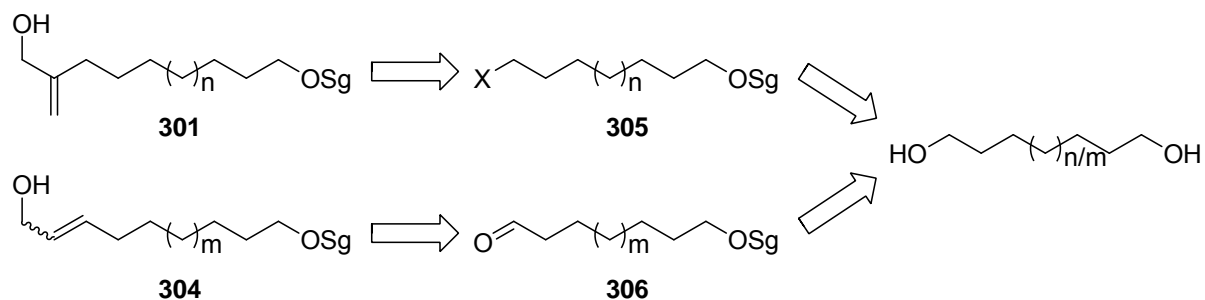


Abb. 82 Retrosynthese der Allylalkohole **301** und **304**

Mit den entsprechenden einfachen Testsystemen **297** und **298** soll die erste unkatalsierte transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung realisiert werden (Abb. 83). Dabei soll ein besonderer Fokus auf dem Einfluss der Doppelbindungskonfiguration und der Ringgröße auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die simple Diastereoselektivität der Reaktion liegen.

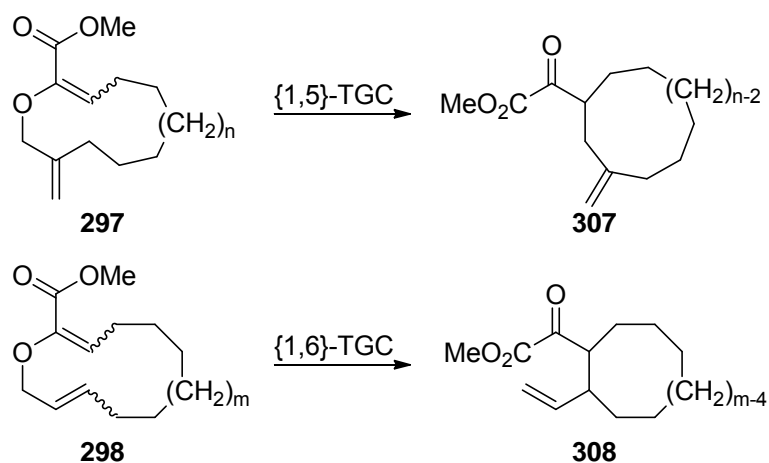


Abb. 83 TGC der einfachen Testsysteme

Nach erfolgreicher Anwendung einer unkatalsierten TGC auf die vorhandenen Testsysteme soll die Möglichkeit einer katalytisch asymmetrischen Variante getestet werden. Nach Identifizierung eines geeigneten Katalysators, der hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten ermöglicht, sollen die Reaktionsbedingungen sorgfältig optimiert werden. Im Zuge der Optimierung der Reaktionsbedingungen soll auch hier der Einfluss der Ringgröße und der Doppelbindungskonfiguration auf die Selektivität untersucht werden. Das Katalysator-screening soll von den in der azyklischen katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung (CAGC) bereits etablierten Kupfer(II)bis(oxazolin)-Katalysatoren ausgehen.^{115b,116-117,119} Neben den in Abbildung 84 gezeigten etablierten Katalysatorspezies

sollen auch neue Spezies getestet werden, um Rückschlüsse auf den Katalysezyklus ziehen zu können.

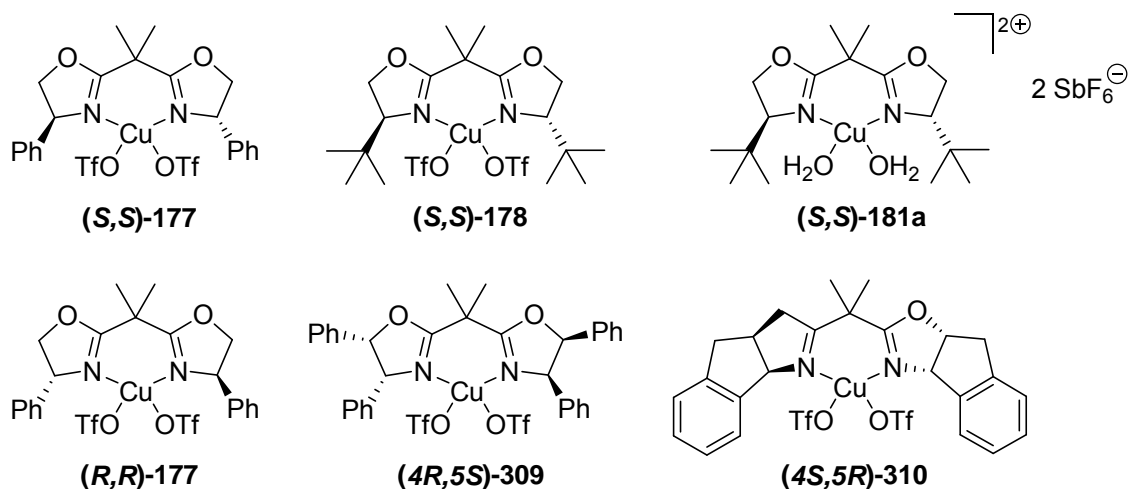


Abb. 84 Bekannte Katalysatoren für eine CAGC

Ziele der Arbeit im Überblick:

- Entwicklung einer robusten und effizienten Synthese von zyklischen Allylvinylothern für eine {1,5}- und {1,6}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung
- Durchführung der ersten transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung
- Untersuchung des Einflusses von Ringgröße und Doppelbindungskonfiguration auf Geschwindigkeit und Diastereoselektivität der transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung
- Suche eines geeigneten Katalysators für die erste transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung mit hohen Diastereo- und Enantioselectivitäten
- Untersuchung des Einflusses des Katalysators auf Geschwindigkeit, Diastereo- und Enantioselectivität der TCAGC
- Optimierung der ersten transannularen katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung
- Untersuchung des Einflusses von Ringgröße und Doppelbindungskonfiguration des Allylvinylothers auf Geschwindigkeit, Diastereo- und Enantioselectivitäten der TCAGC
- Beiträge zur Aufklärung des Katalysezyklus der TCAGC und CAGC durch Verwendung neuer Katalysatorspezies

4. Eigene Ergebnisse

4.1 Substratsynthese für eine {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung

4.1.1 Synthese der Allylalkohols 301a-b

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,7-Heptandiol sollte die Synthese des benötigten Allylalkohols **301** über ein geschütztes Alkylhalogenid **305** verlaufen (s. Kap. 3.2). Diese können entweder durch eine Sequenz aus Monohalogenierung mit anschließendem Schützen der Hydroxylfunktion oder aus Monoschutzung, gefolgt von einer Halogenierung zugänglich gemacht werden. Im Verlauf des ersten Synthesewegs wurde 1,7-Heptandiol nach literaturbekannter Vorschrift im Multigrammaßstab monoiodiert (Abb. 85).¹⁸⁶ Die Verwendung von 1,7-Heptandiol im Überschuss (2.5 eq) und tropfenweise Zugabe von Iod lieferte das monoiodierte Produkt in hoher Selektivität. Nicht umgesetztes Edukt konnte säulenchromatographisch reisoliert werden.

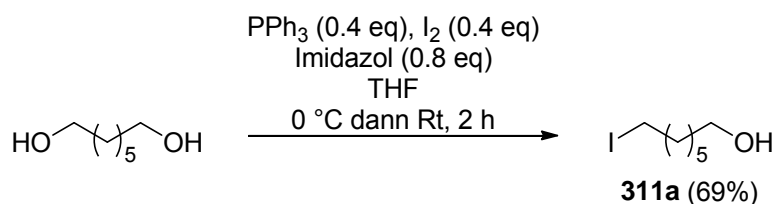


Abb. 85 Monoiodierung von 1,7-Heptandiol.

Die verbliebene Hydroxylfunktion sollte als Benzyl- oder PMB-Ether geschützt werden, da diese in einem weiten pH-Bereich stabil bleiben. Während die gängige Methode unter Verwendung von Natriumhydrid und Benzylbromid¹⁸⁷ den Benzylether nur in mäßigen Ausbeuten (55%) und verunreinigt mit dem Produkt einer Iodwasserstoffeliminierung lieferte, scheiterte die Schützung als PMB-Ether mit 4-Methoxybenzylchlorid¹⁸⁸ gänzlich. Bei der Reaktionskontrolle konnten lediglich viele Nebenprodukte detektiert werden. Eines dieser Nebenprodukte war ebenfalls das Produkt einer Eliminierung von Iodwasserstoff. Weitere Nebenprodukte könnten durch Oligomerisierung oder intramolekulare nukleophile Substitution entstanden sein. Diese Produkte konnten allerdings nicht charakterisiert werden. Alternativ kann die Schützung säurekatalysiert durchgeführt werden. Zu diesem Zweck

¹⁸⁶ Pollex, A.; Millet, A.; Müller, J.; Hiersemann, M.; Abraham, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5579–5591.

¹⁸⁷ Standardbedingungen zur Einführung einer Benzylschutzgruppe: a) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3535–3536. Einführung nach b) Referenz 186.

¹⁸⁸ Standardbedingungen zur Einführung einer 4-Methoxybenzylschutzgruppe: a) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028. Schützung nach b) Schnabel, C. *Untersuchungen zur Synthese von (-)-15-Acetyl-3-propionylcharaciol Aufbau der dreifach substituierten C=C-Doppelbindung C5/C6* Diplomarbeit, Technische Universität Dortmund, **2007**.

wurden Reagenzien zum Übertragen der Schutzgruppe auf Trichloracetimidat¹⁸⁹- (Bundles-Reagenz) oder Nitropyridin-Basis¹⁹⁰ benötigt. Die Synthese konnte im Multigrammmaßstab mit guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden (Abb. 86 und 87).

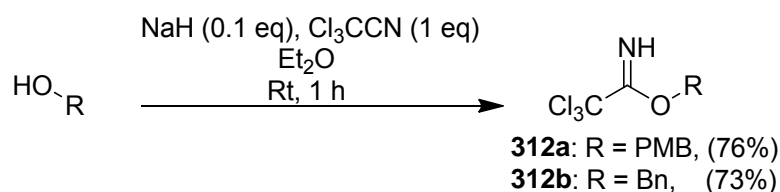


Abb. 86 Synthese der Bundles Reagenzien.

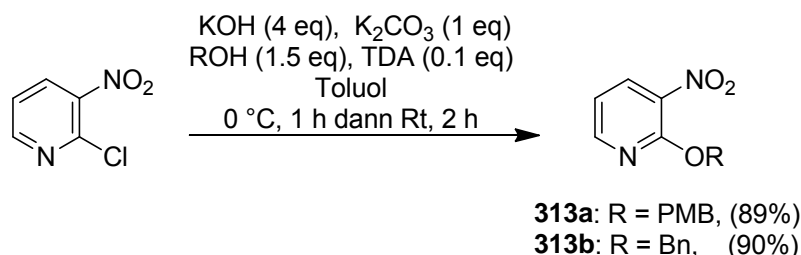


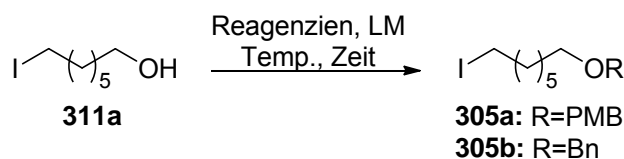
Abb. 87 Synthese der Reagenzien auf Nitropyridinbasis.

In der Literatur sind verschiedene Lewis-säuren beschrieben, die in der Lage sind die Schützung zu katalysieren.^{189b,190b,191} Nach mehreren Versuchen zeigte sich, dass die Bundles-Reagenzien **312a** und **312b** nicht geeignet waren, die Hydroxylgruppe unter Lewis-sauren Bedingungen zu schützen (Tab. 13 Eintrag 1-2, 3-5). Bei Einsatz von **312a** als Schutzgruppenreagenz konnte unter den getesteten Bedingungen nur Zersetzung beobachtet werden. Lediglich die Schützung mit **312b** und Cu(OTf)₂ oder TMSOTf lieferte den gewünschten Benzylether **305b**, allerdings wurde dieser immer nur im Gemisch mit anderen Verbindungen erhalten (Eintrag 4 und 5). Zur erfolgreichen Synthese des PMB-Ethers **305a** wurde eine Kombination aus **313a** und Camphersulfonsäure als Katalysator benötigt (Eintrag 8). Bei TMSOTf als Katalysator konnte schon nach kurzer Zeit Zersetzung und die massive Bildung von Nebenprodukten beobachtet werden (Eintrag 6-7). Durch Umsetzung mit **313b** und TMSOTf als Lewis-Säure wurde der gewünschte Benzylether **305b** in exzellenter Ausbeute erhalten (Eintrag 9).

¹⁸⁹ a) Synthese nach: Paquette, L. A.; Geuvel R.; Sakamoto, S.; Kim, I.H.; Crawford, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096–6107. b) Schützung mit Trifluormethansulfonsäure: Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240–1241.

¹⁹⁰ a) Synthese nach: Ballesteros, P.; Claramunt, R. M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2557–2564. b) Schützung nach: Nakano, M.; Kikuchi, W.; Matsuo, J. I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 424–425.

¹⁹¹ a) Wessel, H. P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250. b) Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267–2269. c) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139–4142.

Tab. 13 Ergebnisse der Schützung von Iodid **311a**.

Eintrag	Reagenzien (eq)	LM	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)
1	312a (1.5), Cu(OTf) ₂ (0.05)	<i>c</i> -Hex/CH ₂ Cl ₂ 2/1	Rt	22	Zersetzung
2	312a (1.5), TMSOTf (1Tropfen)	<i>c</i> -Hex/CH ₂ Cl ₂ 2/1	Rt	20	Zersetzung
3	312a (1.5), TMSOTf (1Tropfen)	<i>c</i> -Hex/CH ₂ Cl ₂ 2/1	0 zu Rt	20	Zersetzung
4	312b (1.5), Cu(OTf) ₂ (0.05)	Toluen	Rt	22	55 ^a
5	312b (1.5), TMSOTf (1Tropfen)	<i>c</i> -Hex/CH ₂ Cl ₂ 2/1	Rt	20	99 ^a
6	313a (1.5), TMSOTf (1Tropfen)	CH ₂ Cl ₂	Rt	2	50 ^{b,c}
7	313a (1.5), TMSOTf (1Tropfen)	CH ₂ Cl ₂	0 zu Rt	2	95 ^{b,c}
8	313a (1.5), CSA (0.1)	CH ₂ Cl ₂	0 zu Rt	24	95
9	313b (1.5), TMSOTf (0.05)	CH ₂ Cl ₂	0 zu Rt	25	>99

^a Verunreinigt mit einem erheblichen Anteil mindestens zweier weiterer Verbindungen. ^b Zersetzung beobachtet. ^c Produkt konnte nur stark verunreinigt erhalten werden.

Bei der zweiten Syntheseroute konnten die basischen Standardbedingungen für die Monoschützung angewendet werden (Abb. 88).^{187,188} Durch die Verwendung von 1,7-Heptandiol im Überschuss und die tropfenweise Zugabe des Schutzgruppenreagenzes konnte eine hohe Selektivität zum Monoarylether erreicht werden. Die anschließende Iodierung nach Garegg–Samuelsson¹⁹² bzw. die Bromierung nach Appel¹⁹³ lieferten die Alkylhalogenide in sehr guten Ausbeuten.

¹⁹² Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978–980.

¹⁹³ a) Appel, R. *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863–874. b) Appel, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, 14, 801–811.

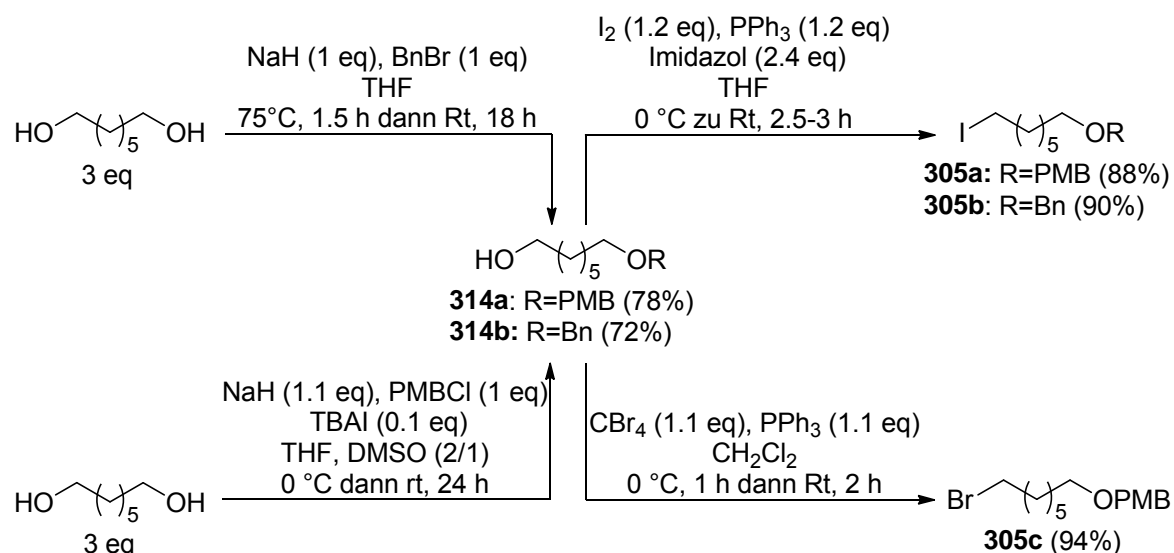


Abb. 88 Syntheseroute 2 für die Alkyljodide **305a**, **305b** und Alkylbromid **305c**.

Die Gesamtausbeuten beider Syntheserouten waren sehr ähnlich. Nachteil bei Syntheseroute 1 war die zusätzliche Synthese eines Schutzgruppenreagenzes. Bei Syntheseroute 2 ließ sich im Falle einer Schützung als PMB-Ether das im Überschuss eingesetzte Diol schlechter reisolieren. Zur Synthese des Allylalkohols wurden anschließend mehrere ein- und mehrstufige Routen ausgehend von den Alkylhalogeniden **305a-c** untersucht. Die folgenden Versuche zur einstufigen Synthese des Allylalkohols **301a** wurden nur mit dem Alkyljodid **305b** durchgeführt. Weder eine Grignardaddition¹⁹⁴ noch die Addition eines Zinkorganyls¹⁹⁵ an Propargylalkohol oder eine B-Alkyl-Susuki-Miyaura Kupplung¹⁹⁶ mit Vinyljodid **315** lieferten das gewünschte Produkt (Abb. 89). Daher musste der Allylalkohol über eine mehrstufige Sequenz zugänglich gemacht werden.

¹⁹⁴ a) Grignard, V. *C.R. Acad. Sci.* **1900**, 1322–1324. b) Grignard, V. *Ann. Chim.* **1901**, 7, 433–490.

¹⁹⁵ Darstellung des Organozinkreagenzes: a) Hu, Y.; Yu, J.; Yang, S.; Wang, J.-X.; Yin, Y. *Syn. Commun.* **1998**, 28, 2793–2800. b) Wang, J.-X.; Fu, Y.; Hu, Y.; Wang, K. *Synthesis* **2003**, 1506–1511. Addition nach c) Frangi, Y.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 142, 9–22.

¹⁹⁶ a) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6369–6372. b) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 67, 2751–2754.

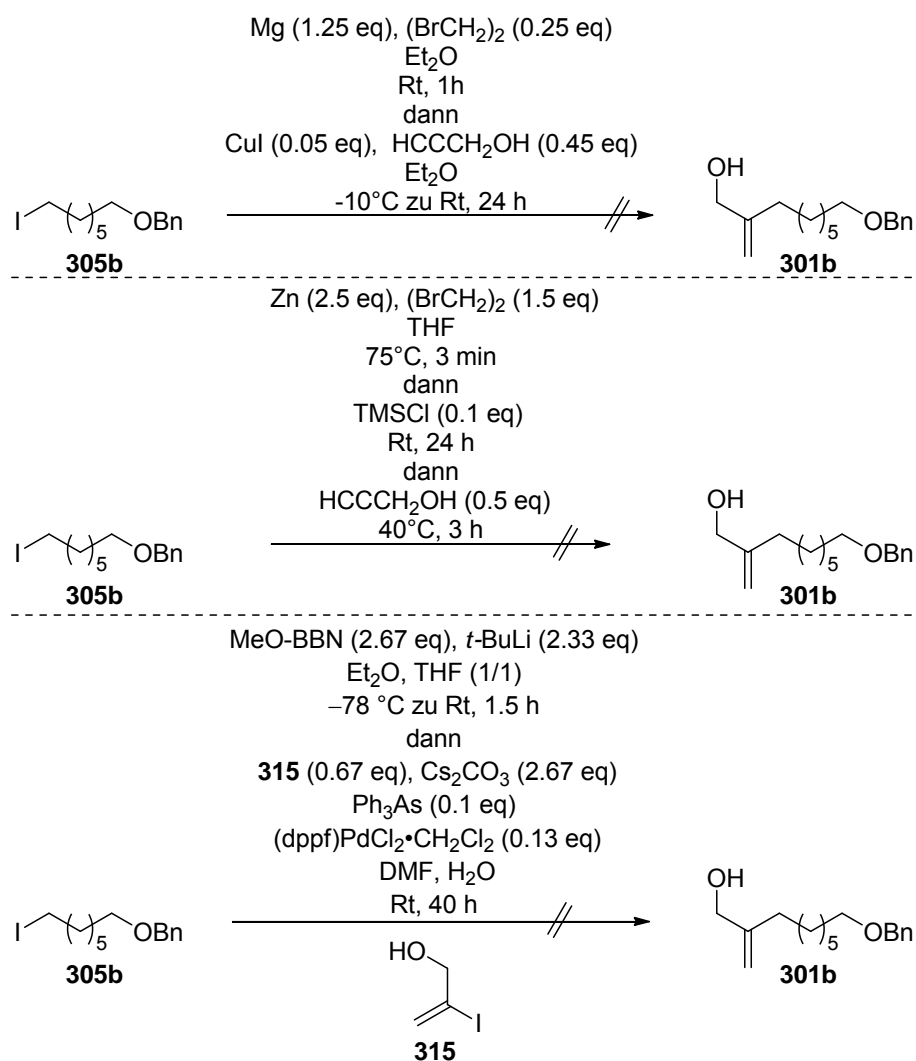


Abb. 89 Versuche zur einstufigen Synthese von Allylalkohol **301b** aus Alkyljodid **305b**.

In der Literatur ist die Synthese von Allylalkoholen aus alkylierten Malonaten durch eine reduktive Eliminierung mit Natriumhydrid und Lithiumaluminiumhydrid beschrieben.¹⁹⁷ Die Herstellung der Malonate gelang in sehr guten Ausbeuten mit Kaliumcarbonat als Base.

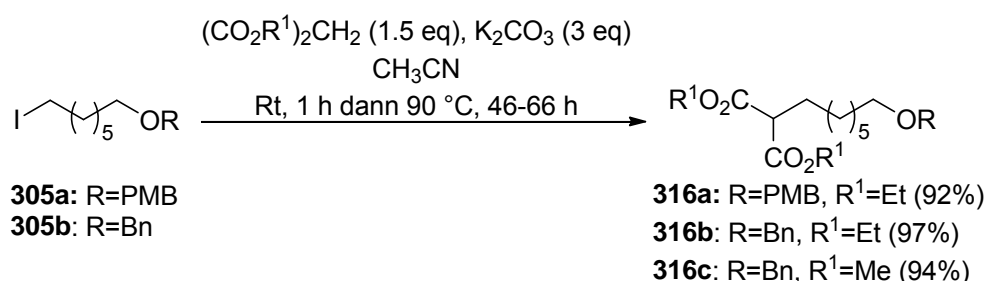


Abb. 90 Synthese der Malonate **316a**, **316b** und **316c**.

¹⁹⁷ a) Romann, E.; Frey, A. J.; Stadler, P. A.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1900–1917. b) Bailey, W. J.; Hermes, M. E.; Klein, W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1724–1725. c) Marshall, J. A.; Andersen, N. H.; Hochstetler, A. R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 113–118. d) Salomon, R. G.; Coughlin, D. J.; Ghosh, S.; Zagorski, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 998–1007. e) Noda, Y.; Kikuchi, M. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1245–1252. f) Weigand, S.; Brückner, R. *Synthesis* **1996**, 475–482.

Die folgende Reduktion des mit Natriumhydrid in situ erzeugten Enolats kann ein Gemisch aus drei verschiedenen Komponenten liefern.^{197c} Neben dem ungesättigten Alkohol **301b** sind auch der gesättigte Alkohol **317** und der Aldehyd **318** als Produkte der reduktiven Eliminierung von **316b** denkbar (Abb. 91).

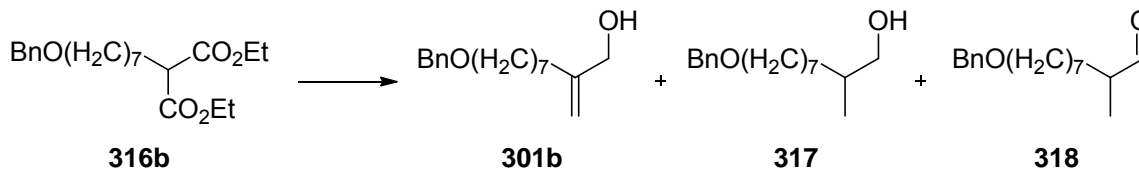


Abb. 91 Mögliche Produkte einer reduktiven Eliminierung von **316b**.

Mechanistische Studien von Marshall *et al.* am Beispiel von Diethylcyclohexylmalonat (**319**) deuten darauf hin, dass die Reaktion über zwei konkurrierende Reaktionspfade verläuft. Beim bevorzugten Reaktionspfad werden beide Estergruppierungen schrittweise in gleichem Maße reduziert (Abb. 92). Dadurch wird Intermediat **321** durchlaufen. Nach Abspaltung der Aluminiumspezies wird der α,β -ungesättigte Aldehyd **322** von weiterem LiAlH_4 reduziert und bildet fast ausschließlich den gewünschten ungesättigten Allylalkohol **324**.^{197c}

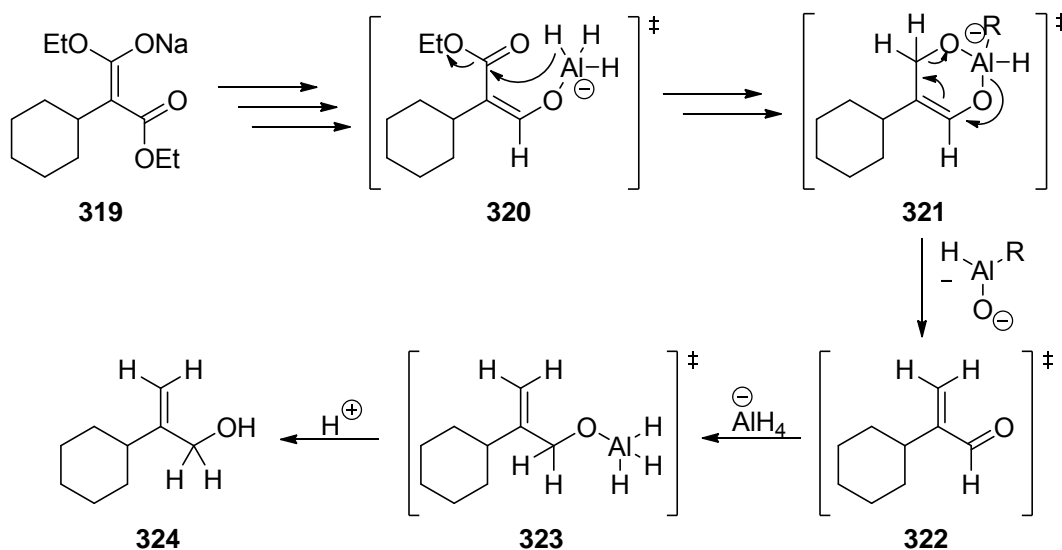


Abb. 92 Bevorzugter Reaktionspfad zum gewünschten Allylalkohol **324**.

Wird allerdings zunächst eine Estergruppierung vollständig reduziert und eliminiert, wird Intermediat **326** gebildet. Von diesem Intermediat kann durch einen nukleophilen 1,3-shift des Ethanolats ans Aluminium das zum Aldehyd **322** analoge produktbildende Intermediat **327** gebildet werden (Abb. 93).^{197c}

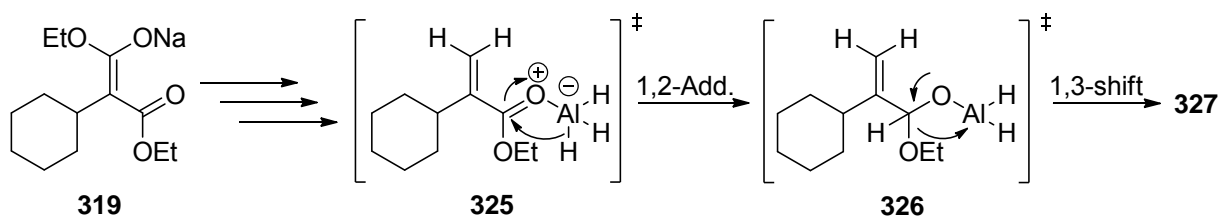


Abb. 93 Entstehung des produktbildenden Intermediats **327** aus Intermediat **326**.

Alternativ kann durch eine 1,4-Hydridaddition ein weiterer Reaktionspfad (Abb. 94) durchlaufen werden. Marshall *et al.* konnten zeigen, dass dieser alternative Reaktionspfad den zu **318** analogen Aldehyd **331** und den zu **317** analogen gesättigten Alkohol **332** als Hauptprodukt zugänglich macht. Nach der 1,4-Hydridaddition stehen Intermediat **328** und **329** durch einen elektrophilen 1,3-shift der Aluminiumspezies im Gleichgewicht. Wird auf dieser Stufe hydrolysiert, entsteht der gesättigte Aldehyd **331**. Ist allerdings noch genug Reduktionsmittel vorhanden, wird Intermediat **329** weiter reduziert zu **330**. Aus der reduzierten Spezies **330** kann durch Hydrolyse der gesättigte Alkohol **332** oder durch eine Eliminierung gefolgt von Hydrolyse der ungesättigte Alkohol **324** gebildet werden.^{197c}

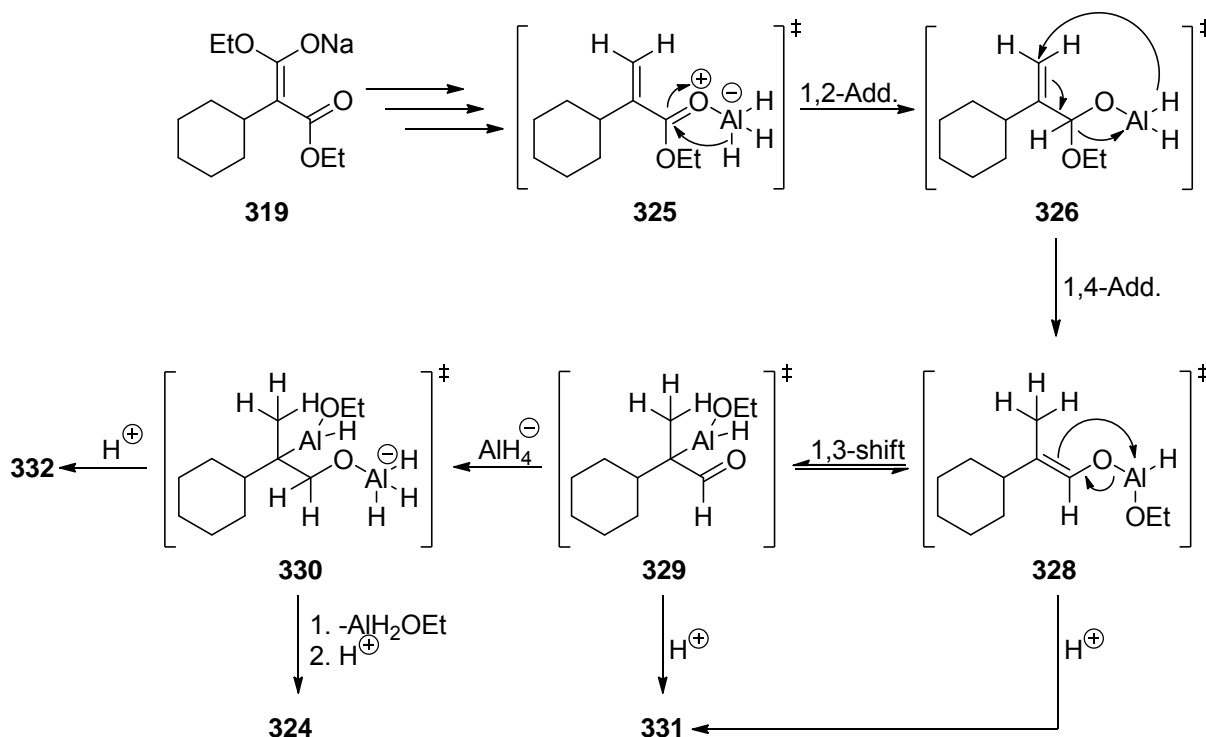


Abb. 94 Reaktionspfad zur Bildung des gesättigten Alkohols **331** und des Aldehyds **332**.

Wird ein Überschuss an Reduktionsmittel verwendet, kann die Bildung des Aldehyds **318** fast vollständig unterdrückt werden. Die Bildung des gesättigten Alkohols **317** kann weitestgehend unterdrückt werden, wenn statt Wasser zunächst Ethylformiat hinzugegeben wird und

anschließend mit Wasser hydrolysiert wird. Marshall postulierte dafür ausgehend von **330** folgenden Mechanismus^{197c}:

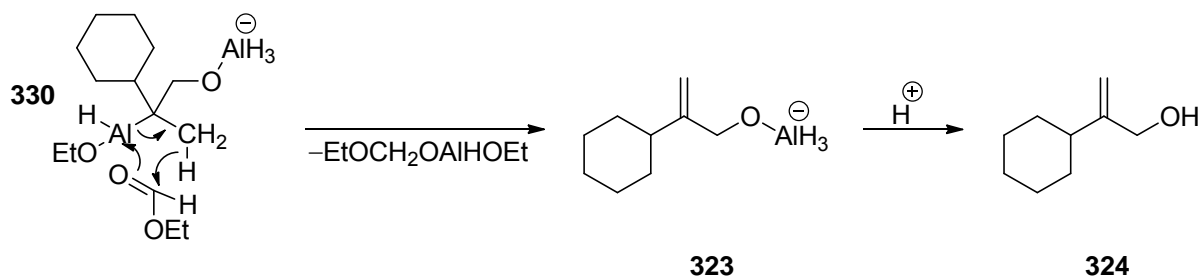


Abb. 95 Postulierter Mechanismus für die Bildung von **324** aus **330** mit Ethylformiat.

Dabei kommt es, ausgehend von Intermediat **330**, zur Übertragung eines Hydrids des terminalen Kohlenstoffatoms auf das Carbonylkohlenstoffatom des Ethylformiats. Gleichzeitig wird das Aluminiumatom nukleophil vom Carbonylsauerstoff des Ethylformiats angegriffen, die Kohlenstoff-Aluminium Bindung gebrochen und eine Doppelbindung zum terminalen Kohlenstoff aufgebaut. Die in der Literatur beschriebene Vorschrift^{197c} wurde auf Dimethylmalonat **316c** angewendet (Abb. 96). Der Allylalkohol **301b** konnte dabei nach Säulenchromatographie nur als nicht trennbares Gemisch mit dem gesättigten Alkohol **317** in schlechten Ausbeuten (39%) erhalten werden. Neben den beiden Alkoholen konnte, bedingt durch die Aufarbeitung mit Ethylformiat, ein Gemisch des entsprechenden gesättigten und ungesättigten Ameisensäureesters **333** und **334** (zusammen 42%) isoliert werden.

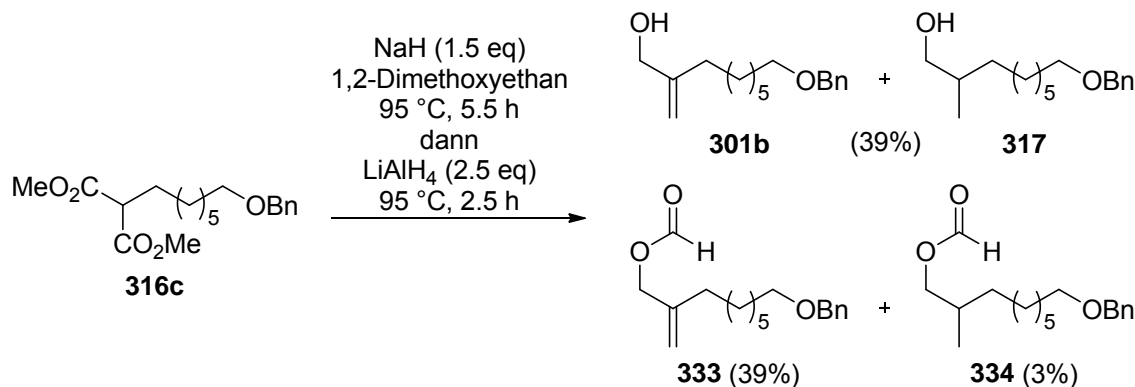


Abb. 96 Synthese des Allylalkohols **301b** aus Dimethylmalonat **316c**.

Die Isolierung der Ameisensäureester **333** und **334** konnte durch in situ Verseifung verhindert werden. Dazu wurde nach Zugabe von Ethylformiat 1 h lang auf 95 °C erhitzt, und anschließend erfolgte die Verseifung durch ein modifiziertes Protokoll von Crouch *et al.* mit Lithiumhydroxid (10 eq) und Tetrabutylammoniumsulfat (0.5 eq).¹⁹⁸ Trotz der Verseifung

¹⁹⁸ Crouch, R. D.; Burger, J. S.; Zietek, K. A.; Cadwallader, A. B.; Bedison, J. E.; Smielewska, M. M. *Synlett* **2003**, 991–992.

konnte das Gemisch aus Allylalkohol **301b** und gesättigtem Alkohol **317** nur in 39% Ausbeute erhalten werden. Durch längere Reaktionszeiten bei der reduktiven Eliminierung (15 h) konnte die Ausbeute zwar auf 61% erhöht, aber der Anteil des gesättigten Alkohols nicht reduziert werden. Da immer ein erheblicher Anteil des gesättigten Alkohols **317** im Produkt vorhanden war, wurde ein alternatives Protokoll zur reduktiven Eliminierung nach Yadav *et al.* angewendet.¹⁹⁹ Hierbei wurde *n*-BuLi als Base und in situ hergestelltes AlH₃ (aus AlCl₃ und LiAlH₄) als Reduktionsmittel verwendet. Während die Bildung des gesättigten Alkohols unter diesen Bedingungen nicht beobachtet werden konnte, wurde eine Vielzahl von unbekanntem Nebenprodukten bei der Reaktionskontrolle detektiert. Die Ausbeute blieb daher relativ gering. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die Allylalkohole **301a** und **301b** lediglich in geringen Ausbeuten (Abb. 97) und verunreinigt mit mindestens einer weiteren Verbindung erhalten werden. Die Spektren beim PMB-geschützten Alkohol **301a** deuten darauf hin, dass es sich bei der Verunreinigung vermutlich um PMB-Alkohol handelt. Dies lässt auf eine mangelnde Stabilität der Schutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen schließen. Die Verunreinigung nach der Reaktion zum Benzylalkohol konnte nicht genau identifiziert werden.

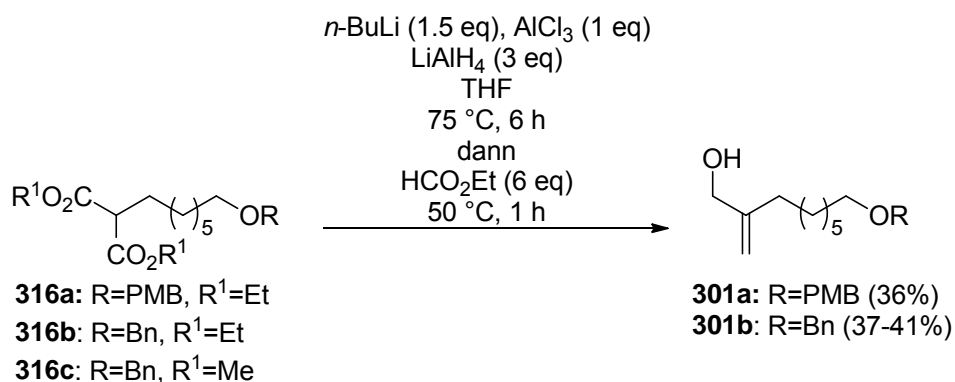


Abb. 97 Synthese der Allylalkohols **301a-b** über ein alternatives Protokoll nach Yadav.

Aufgrund der schlechten Ausbeuten wurde ausgehend vom Dimethylmalonat **316c** eine weitere Route, bestehend aus einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid²⁰⁰, gefolgt von einer Mesylierung/Eliminierung²⁰¹ und einer Abspaltung des Mesylats, untersucht. Die Synthese des Dimesylats **335** wurde mit guten Ausbeuten erfolgreich durchgeführt (Abb. 98). Von den untersuchten Basen für die Eliminierung erwies sich lediglich NaH bei 80 °C als brauchbar. Das Mesylat **336** wurde allerdings nur in geringen Ausbeuten erhalten.

¹⁹⁹ Yadav, J. S.; Reddy, C. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1705–1708.

²⁰⁰ Amat, M.; Bassas, O.; Cantó, M.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7693–7702.

²⁰¹ Beispiele für eine Mesylierung mit anschließender basischer Eliminierung: a) Referenz 182b-c. b) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Yamamoto, D.; Kojima, N.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Ōmura, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6015–6039.

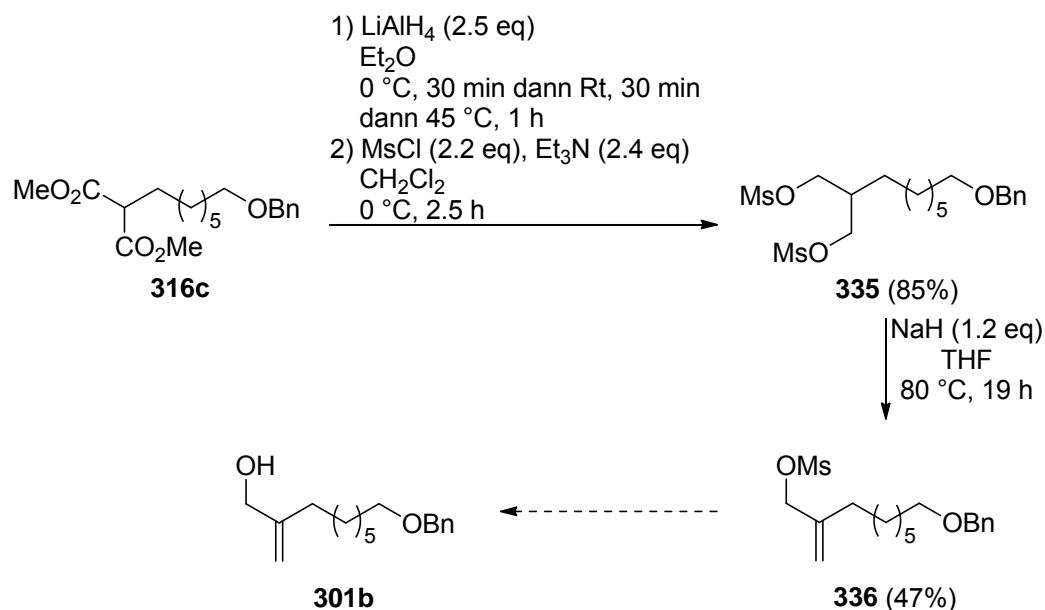
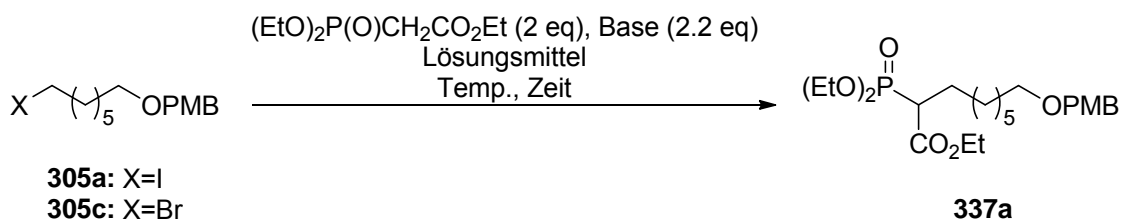


Abb. 98 Studien zur Synthese des Allylalkohols **301a** über das Dimesylat **335**.

Da auch bei dieser Route nur eine geringe Ausbeute bei hohem synthetischen Aufwand zu erwarten war, stellte diese Route keine Alternative zu den bisher untersuchten dar und wurde nicht weiter verfolgt. Deutlich erfolgreicher verlief die Synthese, ausgehend von den Alkylhalogeniden **305a** und **305c**, über eine dreistufige Sequenz aus Alkylierung von Triethylphosphonoacetat, HWE-Reaktion mit Formaldehyd und Reduktion mit DIBAL-H.²⁰² Mit Alkyljodid **305b** wurde diese Sequenz nicht mehr durchgeführt, da die Benzylschutzgruppe im weiteren Verlauf der Synthese nur schwer abzuspalten war (s. Kap. 4.1.2). Das Alkyljodid **305a** lieferte sowohl mit NaH als auch mit K_2CO_3 schlechte Ausbeuten bei erhöhter Reaktionstemperatur (Tab. 14, Eintrag 1 und 3). Nach Umsetzung mit NaH bei Raumtemperatur konnte das Produkt **337a** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Eintrag 2). Die Reaktionszeit verlängerte sich jedoch auf 3 Tage. Die Alkylierung mit Alkylbromid **305c** erwies sich als nicht praktikabel. Bei erhöhten Temperaturen wurde das Produkt ebenfalls sowohl unter Verwendung von NaH (Eintrag 4) als auch K_2CO_3 (Eintrag 6) nur in geringen Ausbeuten erhalten. Bei Raumtemperatur mit NaH als Base war die Reaktion sehr langsam und auch nach drei Tagen noch nicht vollständig. Das Substrat blieb jedoch stabil und konnte reisoliert werden (Eintrag 5).

²⁰² Schomaker, J. M.; Borhan, B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 621–624.

Tab. 14 Alkylierung von Triethylphosphonoacetat mit den Alkylhalogeniden **305a** und **c**.



Eintrag	Substrat	Base	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^a
1	305a	NaH	THF	0 dann 75	1 dann 17	65
2	305a	NaH	THF	0 dann Rt	1 dann 72	88
3	305a	K ₂ CO ₃	MeCN	0 dann 90	0.5 dann 96	37
4	305c	NaH	THF	0 dann 75	1 dann 17	40
5	305c	NaH	THF	0 dann Rt	1 dann 72	42 ^b
6	305c	K ₂ CO ₃	MeCN	0 dann 90	0.5 dann 96	46

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b 53% des Substrates reisoliert.

Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Phosphonats **337a** in Wasser wurde Acetonitril als geeignetes Cosolvenz in der folgenden HWE-Reaktion ermittelt und im Verhältnis 1/1 mit Wasser eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α,β -ungesättigte Ester **338a** in sehr guter Ausbeute erhalten. Durch die fast quantitative Ausbeute der abschließenden DIBAL-H-Reduktion des Esters **338a** konnte der Allylkohol **301a** über diese 3 stufige Sequenz, ausgehend von Alkyljodid **305a**, mit einer Gesamtausbeute von 72% erhalten werden (Abb. 99).

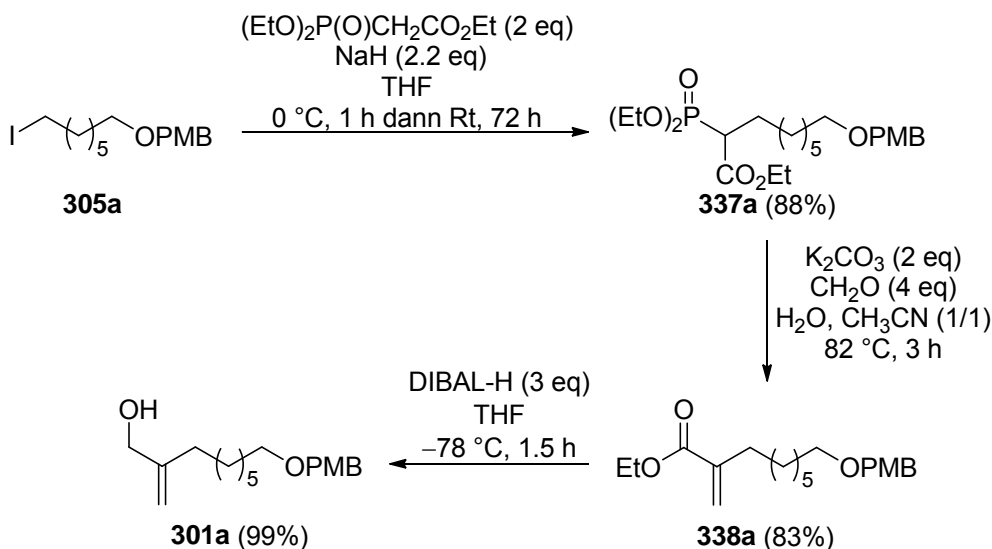


Abb. 99 Synthese des Allylkohols **301a** aus Alkyljodid **305a**.

4.1.2 Synthese des Allylvinylothers 297a: Die Aldolkondensationsstrategie^{182b-c,203}

Ausgehend von den Allylalkoholen **301a** und **301b** wurde die im azyklischen Fall bereits etablierte Aldolkondensationsstrategie untersucht.^{182b-c,203} Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind keine intramolekularen Aldolkondensationen zu mittelgroßen Carbozyklen bekannt. In der Literatur lassen sich nur Beispiele für die Synthese von 5- oder 6-gliedrigen Carbozyklen finden.²⁰⁴ Ein Nachteil gegenüber der Alternativroute ist die um zwei Stufen längere Reaktionssequenz. Die Vorteile sind allerdings die große Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen und die vergleichsweise geringen Kosten einer Aldolkondensation. Die Aldolkondensationsstrategie startet mit einer zweistufigen Sequenz aus Williamson'scher Ethersynthese und Veresterung der erhaltenen Carbonsäure. Anschließend muss die Schutzgruppe abgespalten werden und der benötigte Aldehyd durch Oxidation dargestellt werden. Weil bei der Veretherung der allylischen Hydroxylgruppe mit der etablierten Reagenzienkombination NaH/Bromessigsäure²⁰⁵ nur Edukt reisoliert werden konnte, wurde die Kombination *n*-BuLi/Iodessigsäure-Natriumsalz²⁰⁶ verwendet. Die Benzyl-geschützte Carbonsäure **339b** konnte auf diese Weise nur verunreinigt mit mindestens einer weiteren Verbindung isoliert werden und wurde daher in zufriedenstellenden Ausbeuten direkt zum Ester **340b** umgesetzt (Abb. 100). Die PMB-geschützte Carbonsäure **339a** war dagegen nach säulenchromatographischer Reinigung frei von Verunreinigungen (Abb. 100). Die anschließende Veresterung lieferte den gewünschten Ester **340a** und eine weitere Verbindung als untrennbares Gemisch. Im NMR-Spektrum waren neben den Signalen des Esters **340a** nur Signale einer weiteren PMB-Gruppe vorhanden. Dies deutet darauf hin, dass die PMB-Schutzgruppe unter den gewählten Bedingungen zu einem geringen Teil abgespalten wird und weiterreagiert. Die Verunreinigung hatte allerdings keinen Einfluss auf die nachfolgende Entschützung. Daher wurde das erhaltene Gemisch weiter eingesetzt. Durch die vorhandene Esterfunktionalität und die Doppelbindung in **340a** und **340b** konnte für die Entschützung weder auf die gängige hydrogenolytische Spaltung (Raney-Nickel²⁰⁷ oder Palladium auf

²⁰³ Hiersemann, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2625–2638.

²⁰⁴ Beispiele für intramolekulare Aldoladditionen zu 5- und 6-gliedrigen Carbozyklen: a) Paquette, L. A.; Montgomery, F. J.; Wang, T. Z. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7857–7864. b) Shiina, I.; Iwadate, H.; Sakoh, H.; Tani, Y.I.; Hasegawa, M.; Saitoh, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 1139–1140. c) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D. S.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757–2758. d) Stork, G.; Manabe, K.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1337–1338.

²⁰⁵ a) Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 69–72. b) Referenz 182b.

²⁰⁶ Kirsten, M.; Rehbein, J.; Hiersemann, M.; Strassner, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4001–4011.

²⁰⁷ a) Duzee, E. M. v.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 147–151. b) Hartung, W. H.; Simonoff, R. *Org. React.* **1953**, *7*, 263–326. c) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5397–5400. d) Perosa, A.; Tundo, P.; Zinovyev, S. *Green Chem.* **2002**, *4*, 492–494.

Aktivkohle²⁰⁸ als Katalysator), noch auf die reduktive Spaltung mit Lithiumnaphtalid^{209,210} zurückgegriffen werden. Ein alternatives Protokoll unter Verwendung von FeCl₃²¹¹ führte zur Zersetzung des Substrates. Eine weitere Möglichkeit bestand in der Nutzung von DDQ in wässrigen Lösungsmitteln.²¹² In der Regel wird diese Methodik zur oxidativen Spaltung von PMB-Ethern verwendet, ist allerdings auch für Benzylether geeignet.²¹³ Die Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe gelang erst unter Verwendung von zwei Äquivalenten DDQ bei Raumtemperatur nach fast 5 Tagen Reaktionszeit. Im Gegensatz dazu konnte die PMB-Schutzgruppe mit geringeren Mengen DDQ (1.2 eq) bei deutlich geringeren Reaktionszeiten entfernt werden (Abb. 100). Die Verwendung von pH 7-Puffer als Cosolvenz und die Zugabe von NaHCO₃ am Ende der Reaktion erleichterten die Aufreinigung erheblich.

²⁰⁸ a) Referenz 207b. b) Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746–1757. c) Bindra, J. S.; Grodski, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3240–3241. d) Caine, D.; Smith, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7568–7570.

²⁰⁹ a) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368. b) Liu, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253–2256. c) Kumaraswamy, G.; Jayaprakash, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6500–6502.

²¹⁰ In der Literatur sind bisher keine Beispiele zur reduktiven Spaltung einer Benzylgruppe mit Lithiumnaphtalid in Gegenwart eines Esters dokumentiert. Von einem Versuch wurde abgesehen, da bei Julia Zeh die Debenzylierung in Gegenwart eines Esters während der Arbeiten zur Totalsynthese von Ecklonialacton B fehlgeschlug.

²¹¹ a) Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823–3824. b) Bartoloméa, J. M.; Alcázar, J.; Andrés, J. I.; De Bruyn, M.; Fernández, J.; Matesanz, E.; Van Emelen, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8545–8548.

²¹² a) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885–888. b) Referenz 191c. c) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3651–3654.

²¹³ a) Vedejs, E.; Buchanan, R. A.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8430–8438. b) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524–2536.

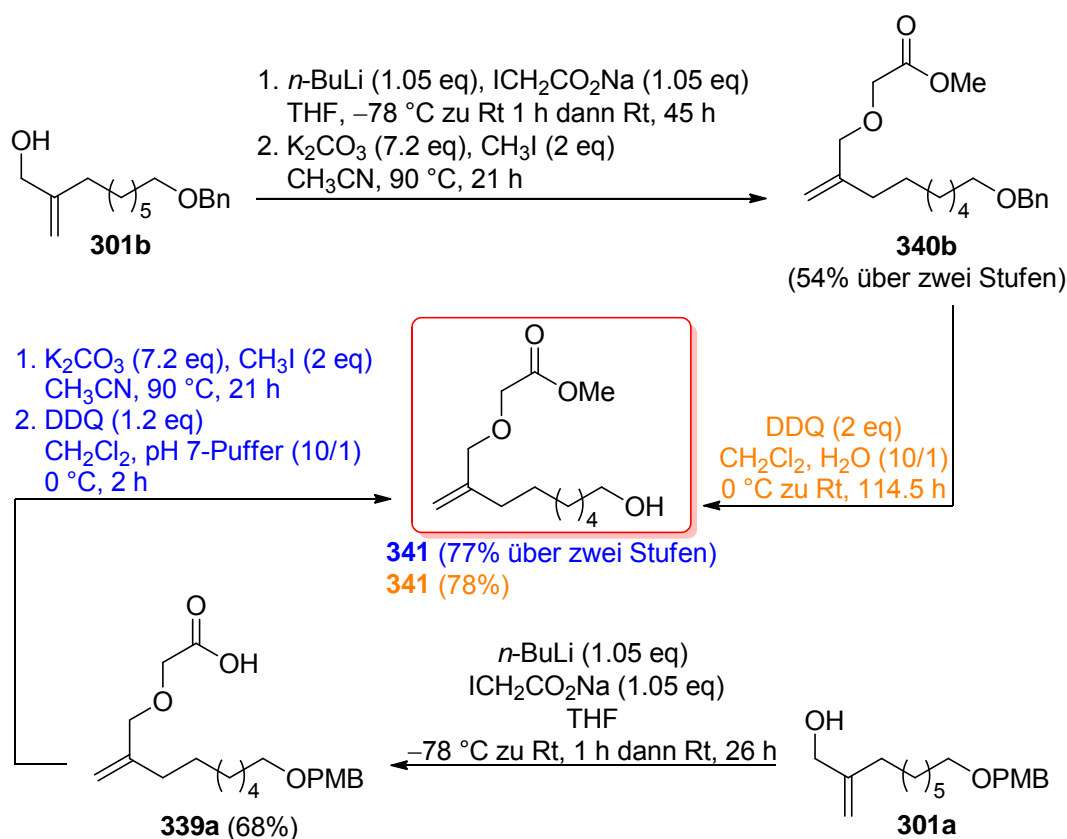


Abb. 100 Synthese des Alkohols **341** aus Allylalkohol **301a** und **301b**.

Aufgrund der höheren Gesamtausbeute und der kürzeren Reaktionszeit bei der Entschützung wurde der Benzyl-geschützte Allylalkohol **301b** für diese und andere Syntheserouten nicht weiter verwendet. Die folgende Oxidation wurde mit Dess–Martin-Periodinan²¹⁴ durchgeführt und lieferte den Aldehyd **299** in sehr guten Ausbeuten (Abb. 101). Zur Neutralisation der in situ frei werdenden Essigsäure wurde Pyridin zugesetzt.

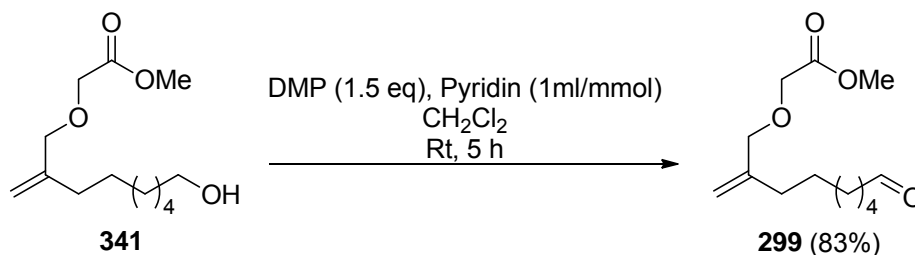


Abb. 101 Synthese des Aldehyds **299** aus Alkohol **341**.

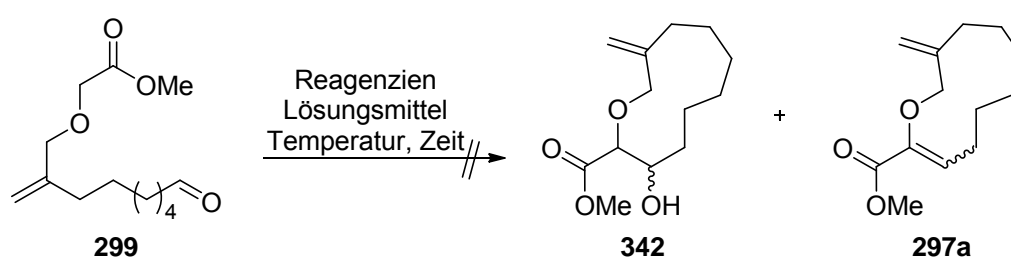
In der folgenden Aldoladdition zum zyklischen Aldoladdukt wurde zum einen LDA²¹⁵ und zum anderen nach Mukaiyama eine Kombination aus *n*-Bu₂BOTf und Triethylamin²¹⁶

²¹⁴ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156. b) Körner, M. *Studien zur Totalsynthese von Curvicolid C* Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2009**.

²¹⁵ Nelson, B. *Palladium(II)-katalysierte Cycloisomerisierung von hochsubstituierten 1,5-Hexadienen* Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2012**.

verwendet. Um intermolekulare Aldolreaktionen zu unterdrücken, wurde die Reaktion unter hoher Verdünnung (100 ml/mmol) durchgeführt und die Base sehr langsam zugegeben. Da nach zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit LDA keine Reaktion zu erkennen war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei kam es zur teilweisen Zersetzung des Substrates. Das zyklische Aldoladdukt oder das zyklische Kondensationsprodukt konnten nicht nachgewiesen werden (Tab. 15, Eintrag 1). Unter den Bedingungen nach Mukaiyama mit $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ und Triethylamin konnte kein Reaktionsfortschritt festgestellt werden.²¹⁶ Das Edukt wurde nahezu vollständig reisoliert (Eintrag 2 und 3).

Tab. 15 Ergebnisse zur intramolekularen Aldoladdition von Aldehyd **299**.



Eintrag	Reagenzien (eq)	Lösungsmittel	Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^a
1	LDA (1.1)	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dann Rt	2 dann 14	--- ^{b,c}
2	$n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ (1.1), Et_3N (1.35)	CH_2Cl_2	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	9	--- ^d
3	$n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ (1.1), Et_3N (1.35)	CH_2Cl_2	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dann Rt	9	--- ^e

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b 30% des Substrates reisoliert. ^c Zersetzung beobachtet. ^d 90% des Substrates reisoliert. ^e 95% des Substrates reisoliert.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Aldolkondensationsstrategie als mögliche Syntheseroute für zyklische Allylvinylether verworfen.

4.1.3 Synthese des Allylvinylethers **297a** über eine intramolekulare HWE-Reaktion

Parallel zur Aldolkondensationsstrategie wurde die Möglichkeit einer intramolekularen HWE-Reaktion zum Aufbau der Vinyletherdoppelbindung untersucht. Die Anzahl der Stufen dieser Route ist geringer als die der Aldolkondensationsstrategie, beinhaltet zunächst aber eine teure

²¹⁶ a) Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 559–562. b) Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174–178. c) Schnabel, C. *Synthese von Jatrophan-Diterpenen* Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2011**.

Rhodium-katalysierte OH-Insertion.²¹⁷ Die Nutzung des etablierten und leicht zugänglichen Diazophosphonats **344**²¹⁸ (Abb. 102) sollte hohe Ausbeuten, sowohl bei der OH-Insertion als auch bei der intramolekularen HWE-Reaktion, und einen diastereoselektiven Aufbau der Vinyletherdoppelbindung gewährleisten. Das Diazophosphonat **344** wurde in sehr guten Ausbeuten nach Umsetzung von Trimethylphosphonoacetat mit NaH und *p*-Toluolsulfonsäureazid (**343**) erhalten.

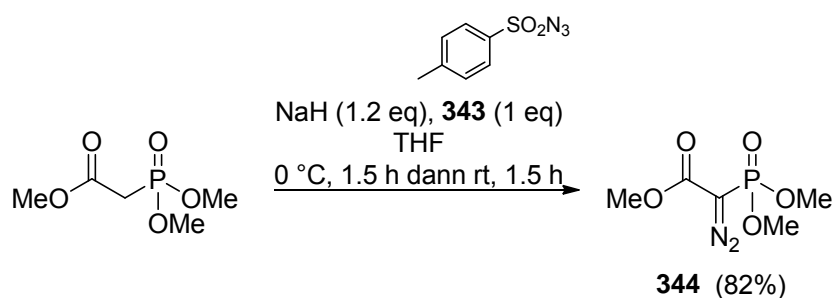


Abb. 102 Synthese des Diazophosphonats **344**.

Da schon Pollex¹⁸¹, Körner^{214b} und Zeh²¹⁹ feststellten, dass ab einer Ansatzgröße von ca. 550 mg Diazophosphonat **344** die Ausbeuten stark zurückgingen, wurde die Reaktion immer in mehreren Parallelansätzen durchgeführt und anschließend zusammen aufgearbeitet. Um eine Dimerisierung des in situ gebildeten Carbens zu verhindern wurde das Diazophosphonat sehr langsam zugetropft. Zusätzlich zum etablierten $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ^{214b,181,219,220} wurde $\text{Rh}_2[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_4$ als Katalysator eingesetzt (Tab. 16). Dabei konnte die Reaktion mit $\text{Rh}_2[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_4$ als Katalysator durch die Verwendung von Diazophosphonat **344** im Überschuss direkt nach beendeter Zugabe aufgearbeitet werden. Zur Abtrennung des Katalysators wurden bei beiden Methoden die Reaktionsmischungen nach Entfernen des Lösungsmittels zunächst durch eine sogenannte "Stummelsäule"²²¹ vorgereinigt. Der $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ Katalysator konnte danach leicht durch eine wässrige Aufarbeitung abgetrennt werden. Zur abschließenden Reinigung des Rohproduktes wurde eine weitere Säulenchromatographie durchgeführt. Der $\text{Rh}_2[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_4$ Katalysator konnte dagegen nicht durch die wässrige Aufarbeitung abgetrennt werden und musste durch eine sehr zeitintensive 2. Säule abgetrennt werden. Die Ausbeuten unter Verwendung beider Katalysatoren waren nahezu identisch.

²¹⁷ Für einen Review zur OH-Insertion, siehe: Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811–10843.

²¹⁸ Regitz, M.; Anschütz, W.; Liedhengener, A. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3734–3743.

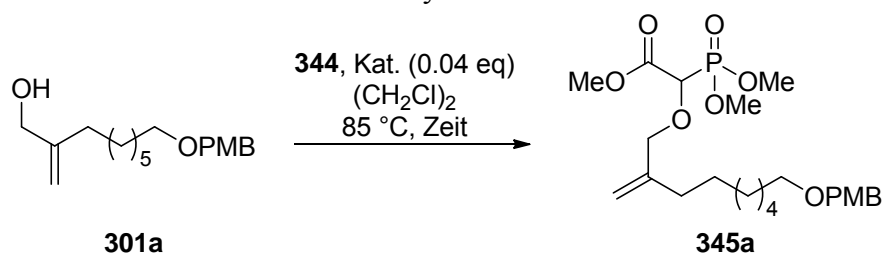
²¹⁹ Zeh stellte diese Tatsache bei ihren Arbeiten zur Totalsynthese von Ecklonialacton B fest.

²²⁰ a) Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233–2236.

b) Paulissen, R.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 607–608.

²²¹ Pipette, die einen Boden aus Watte und etwas Kieselgel enthält.

Tab. 16 Ergebnisse zur OH-Insertion von Allylalkohol **301a**.



Eintrag	Katalysator	344 (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^a
1	Rh ₂ (OAc) ₄	1.2	3.5	84 ^b
2	Rh ₂ [O ₂ C(CH ₂) ₆ CH ₃] ₄	2	2	81 ^c

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b 15% eines Nebenproduktes isoliert. ^c Bildung des Phosphonatdimers beobachtet.

Unter Verwendung des Rh₂(OAc)₄ Katalysators wurde ein Nebenprodukt isoliert (Tab. 16, Eintrag 1). Das NMR-Spektrum dieses Nebenproduktes zeigt nur leichte Unterschiede zu dem des Produktes im Bereich von 3.3–5.2 ppm. Während der Methylester der Phosphonateinheit nicht mehr vorhanden war, konnten eine weitere exozyklische Doppelbindung, eine tieffeldverschobene CH₂-Gruppe und ein vollständiger doppelter Signalsatz der Alkylkette des Allylalkohols nachgewiesen werden (Abb. 103). Dies lässt darauf schließen, dass es sich um das Umesterungsprodukt **346** handelt.

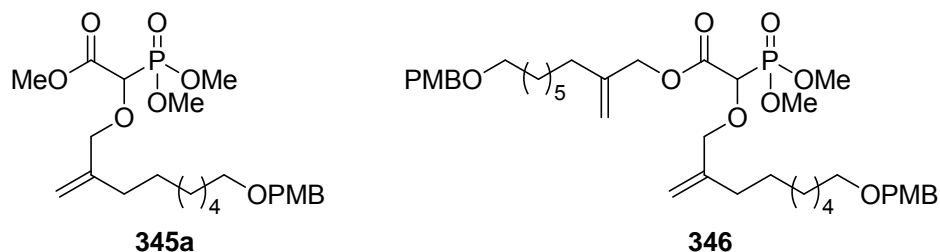


Abb. 103 Produkte der OH-Insertion mit Rh₂(OAc)₄.

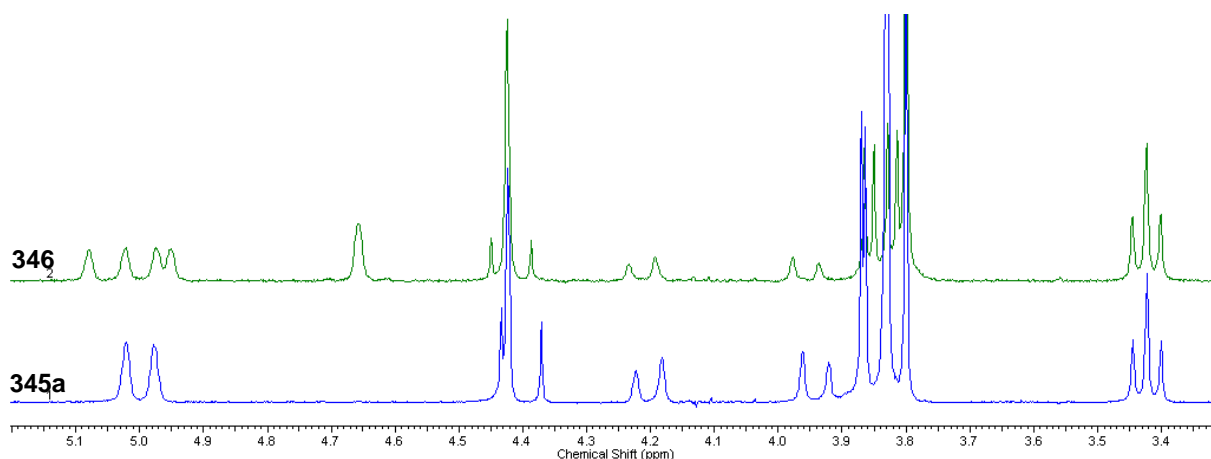


Abb. 104 NMR-Spektren der Produkte der OH-Insertion mit Rh₂(OAc)₄ im Vergleich.

Die Bildung des Phosphonatdimers bei Verwendung des $\text{Rh}_2[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_4$ Katalysators ist auf den Überschuss an Diazophosphonat **344** zurückzuführen (Tab. 16, Eintrag 2). Die anschließende Entschützung des Phosphonats **345a** mit DDQ²¹² lieferte den Alkohol **347a** in sehr guten Ausbeuten (Abb. 105). Dieser konnte aufgrund seiner hohen Polarität jedoch nur durch Säulenchromatographie gereinigt werden, wenn während der Reaktion pH 7-Puffer als Cosolvenz eingesetzt wurde und die Reaktion mit gesättigter NaHCO_3 Lösung gequenchet wurde. Durch diese Prozedur wurde ein Großteil von Verunreinigungen bei der wässrigen Aufarbeitung entfernt.

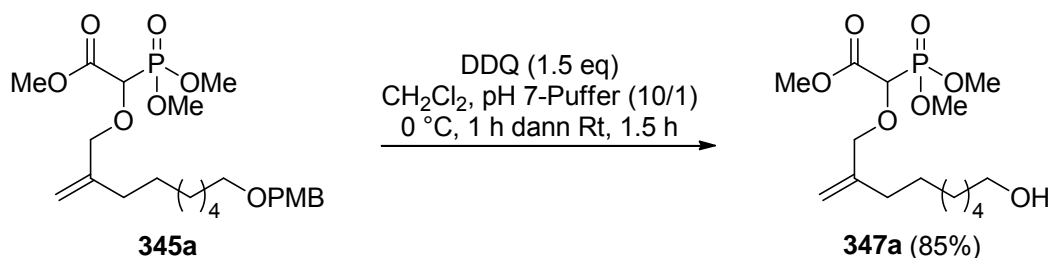


Abb. 105 Entschützung mit DDQ.

Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mit hypervalentem Iod in Form von IBX²²² und Dess–Martin-Periodinan^{122b,214} (Abb. 106). Beide Varianten lieferten den gewünschten Aldehyd. Vorzuziehen ist allerdings die Dess–Martin-Periodinan-Oxidation, da diese eine deutlich bessere Ausbeute bei kürzeren Reaktionszeiten lieferte.

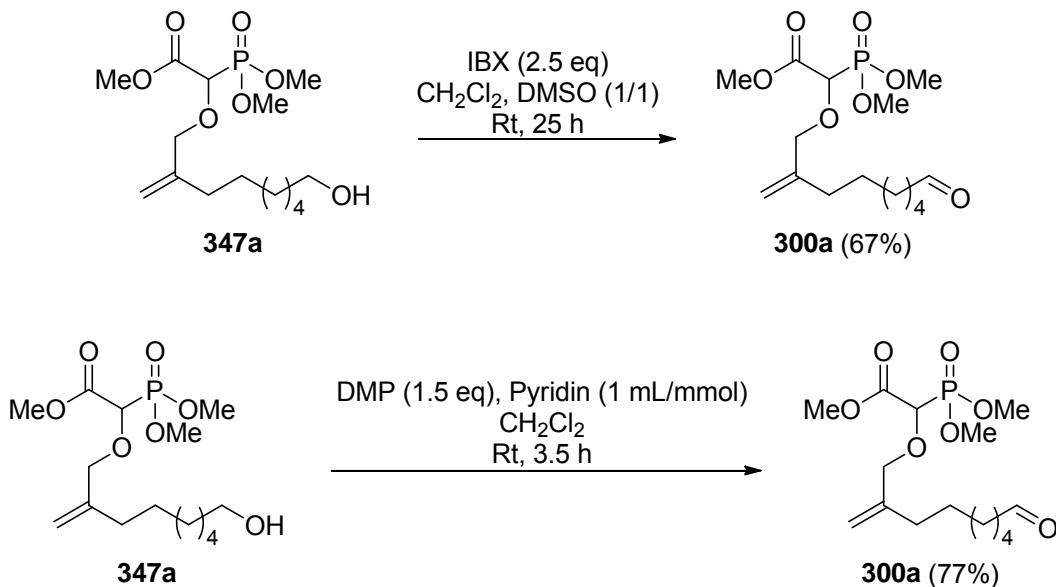


Abb. 106 Oxidation zum Aldehyd **300a**.

²²² a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022. b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.

Mit Aldehyd **300a** sollte die Schlüsselreaktion, eine intramolekulare HWE-Reaktion, durchgeführt werden. In der Literatur sind bereits seit Ende der sechziger Jahre Protokolle für intramolekulare Varianten der HWE-Reaktion beschrieben. Anfangs wurde die intramolekulare HWE-Reaktion nur zum Aufbau von Fünf- und Sechsringen verwendet.²²³ Gut zehn Jahre später wurden von Burri, Stork und Nicolau unabhängig voneinander die ersten mittelgroßen und großen Zyklen mit dieser Methode aufgebaut.²²⁴ Die intramolekulare HWE-Reaktion entwickelte sich daraufhin zu einer weit verbreiteten Methode zum Aufbau von α,β -ungesättigten Makrolactonen, α,β -ungesättigten zyklischen Ketonen und ungesättigten Carbozyklen. Dabei konnten im Laufe der Jahre viele der in der intermolekularen Variante bereits etablierten Reagenzienkombinationen ($K_2CO_3/18$ -Krone-6²²⁵, NaH ²²⁶, $NaH/18$ -Krone-6²²⁷, $NaHDMS$ ²²⁸, NaI/DBU ²²⁹, $LiCl/Et_3N$ oder $LiCl/i-Pr_2NET$ ²³⁰, $LiCl/DBU$ ²³¹, $LiHMDS$ ²³², $LiO*i*-Pr$ ²³³) und Lösungsmittel eingesetzt werden, um eine große

²²³ a) Lehmann, H.-G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 300–301. b) Henrick, C. A.; Boehme, E.; Edwards, J. A.; Fried, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5926–5927. c) Stork, G.; Matthews, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 445–446.

²²⁴ a) Burri, K. F.; Cardone, R. A.; Chen, W. Y.; Rosen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7069–7071. b) Stork, G.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4010–4011; c) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. R.; Petasis, N. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4011–4013.

²²⁵ $K_2CO_3/18$ -Krone-6: a) Aristoff, P. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1954–1957. b) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2030–2031. c) Schlessinger, R. H.; Poss, M. A.; Richardson, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3112–3114. d) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Philippo, C. M. G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3367–3374. e) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12360–12361. f) Nicolaou, K. C.; Pastor, J.; Winssinger, N.; Murphy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5132–5133. g) Suzuki, Y.; Nishimaki, R.; Ishikawa, M.; Murata, T.; Takao, K.-i.; Tadano, K.-i. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8595–8607. h) Smith, A. B.; Verhoest, P. R.; Minbiole, K. P.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834–4836. i) Smith, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942–10953. j) Suzuki, T.; Usui, K.; Miyake, Y.; Namikoshi, M.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 553–556. k) Smith, A. B.; Razler, T. M.; Ciavarri, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4399–4402. l) Jiang, X.; Liu, B.; Lebreton, S.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386–6387. m) Jung, M. E.; Zhang, T.-H.; Lui, R. M.; Gutierrez, O.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6933–6940.

²²⁶ NaH : a) Referenz 223c. b) Referenz 224a. c) Referenz 224c. d) Kodama, M.; Shiobara, Y.; Sumitomo, H.; Fukuzumi, K.; Minami, H.; Miyamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2157–2160. e) Smith, A. B.; Dorsey, B. D.; Visnick, M.; Maeda, T.; Malamas, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3110–3112. f) Marshall, J. A.; DeHoff, B. S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4849–4860. g) Stocksdales, M. G.; Ramurthy, S.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1221–1225. h) Zhang, J.; Xu, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 941–943. i) Ando, K.; Narumiya, K.; Takada, H.; Teruya, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1460–1463. j) Ando, K.; Sato, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1284–1287.

²²⁷ $NaH/18$ -Krone-6: a) Marshall, J. A.; DeHoff, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4873–4876. b) Referenz 226f. c) Yao, H.; Gao, Y.; Liu, P.; Sun, B.; Xu, X. *Synlett* **2007**, 571–574. d) Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Rudolph, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100–6101.

²²⁸ $NaHDMS$: Smith, A. B.; Safonov, I. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 635–637.

²²⁹ NaI/DBU : Referenz 226i-j.

²³⁰ $LiCl/Et_3N$ oder $i-Pr_2NET$: a) Referenz 225g. b) Lu, L.; Zhang, W.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7253–7255. c) Winbush, S. M.; Mergott, D. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1818–1829.

²³¹ $LiCl/DBU$: a) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186. b) Tius, M. A.; Fauq, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1035–1039. c) Tius, M. A.; Fauq, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6389–6391. d) Burova, S. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495–2500.

Bandbreite an zyklischen Naturstoffen (Ringgröße: 5–32 Atome, inklusive 11-gliedrige und 12-gliedrige Carbozyklen) zu synthetisieren. Im Unterschied zur intermolekularen HWE-Reaktion muss bei der intramolekularen Variante unter großer Verdünnung gearbeitet werden, um Oligomerisierungen zu vermeiden. Die bisher eingesetzten bifunktionalen Substrate für eine intramolekulare HWE-Reaktion können in zwei verschiedene Typen unterteilt werden (Abb. 107). Während sich die intramolekularen HWE-Reaktionen mit Systemen des Typs I sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-selektiv²²⁶ⁱ durchführen lassen, lieferten die mit Systemen des Typs II meist nur schlechte bis mäßige Selektivitäten.^{226h,226j,231b}

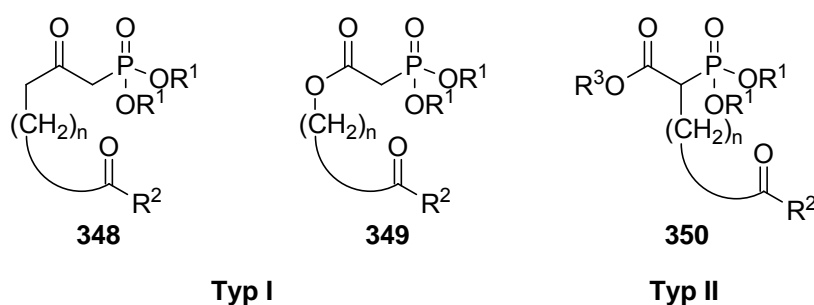


Abb. 107 Klassifizierung der bifunktionalen Substrate für eine intramolekulare HWE-Reaktion nach Ando.

Einzigste Ausnahme bilden mechanistische Untersuchungen einer (*Z*)-selektiven intramolekularen HWE-Reaktion an Systemen des Typs II von Ando. Sie konnte zeigen, dass die Selektivität mit steigender Ringgröße (17-,18-gliedrig) einem Maximum von *Z*/*E* = 9/1 entgegengeht (Abb. 108).^{226j}

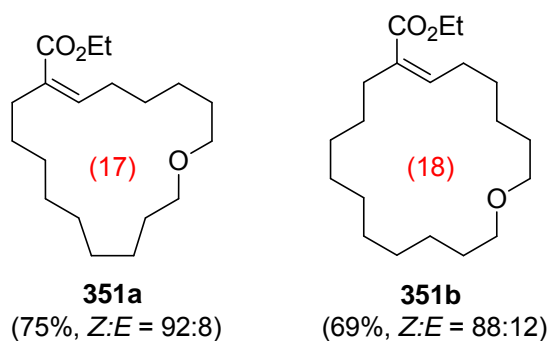


Abb. 108 Zyklisierung nach Ando.

Die ersten Experimente für die von mir anvisierte intramolekulare HWE-Reaktion wurden mit je 100 ml/mmol Lösungsmittel durchgeführt. Eingesetzt wurden NaH, K₂CO₃/18-Krone-6, LiCl/DBU und LDA als Reagenzien. Bei der Verwendung von K₂CO₃/18-Krone-6 wurde

²³² LiHMDS: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Simonsen, K. B.; Koumbis, A. E.; Bigot, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10162–10173.

²³³ LiO*i*-Pr: Referenz 224b.

zusätzlich das Prinzip der Pseudoverdünnung angewandt.²³⁴ Statt des gewünschten Produktes wurde jedoch bei allen Versuchen nur eine nicht zu trennende Mischung aus mehreren Verbindungen erhalten. Massenspektroskopische Untersuchungen zeigten, dass es sich bei dem Produktgemisch um das Dimer handeln könnte, welches in den Doppelbindungs-konfigurationen (*E,E*), (*Z,Z*), und (*Z,E*)/(*E,Z*) vorliegen kann. Eine Zuordnung der Signale zu einzelnen Diastereomeren und eine verlässliche Aussage zur Diastereoselektivität konnte, aufgrund der komplexen Spektren und der Überlagerung von Signalen, nicht getroffen werden (Abb. 109). Betrachtet man einzelne Signale genauer so ist erkennbar, dass die verwendeten Methoden zwar unterschiedlich hohe Diastereoselektivitäten erzeugten jedoch bei keiner ein Diastereomer vollständig unterdrückt wurde (Abb. 109, unten).

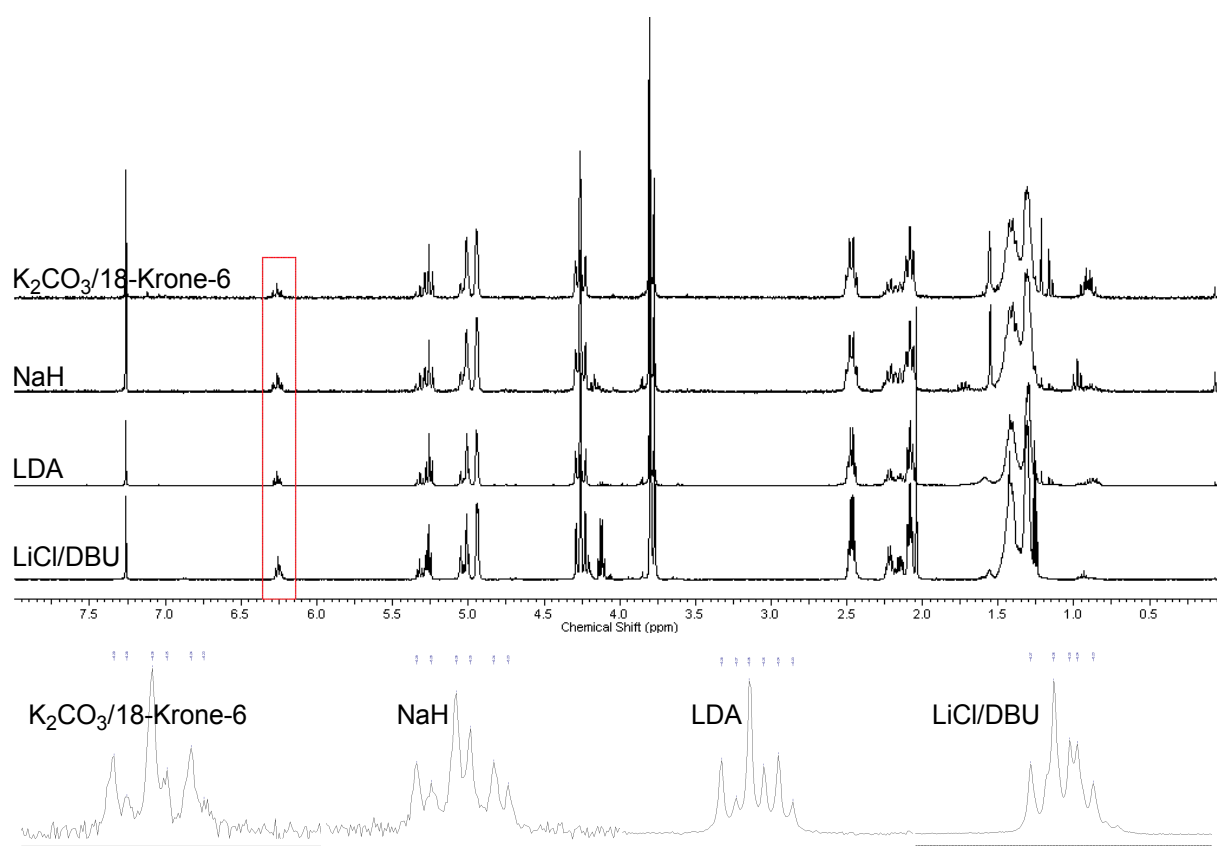


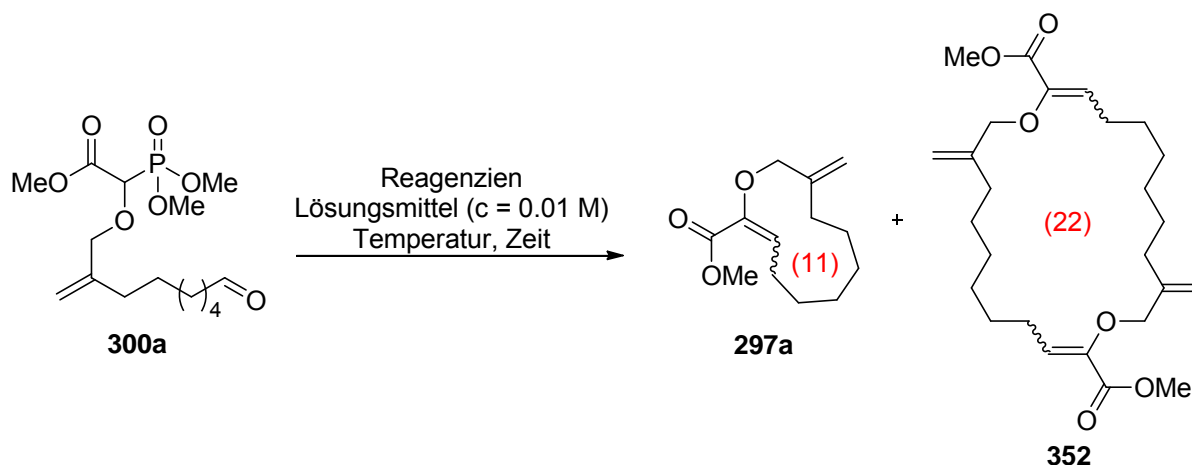
Abb. 109 Spektren der intramolekularen HWE-Reaktion.

Zur Bewertung der einzelnen Methoden wurden daher die Ausbeuten, die Komplexität der Durchführung und die Reaktionszeit herangezogen. Die höchsten Ausbeuten an Dimeren wurden mit der HWE-Zyklisierung nach Masamune und Roush^{231a} (64%, Tab. 17, Eintrag 1) und mit $K_2CO_3/18$ -Krone-6 (59%, Eintrag 4) erreicht. Effizienter war die Methode nach Masamune und Roush, aufgrund der geringen Kosten bzw. des leichten Handlings der

²³⁴ Unter Pseudoverdünnung versteht man die sehr langsame Zugabe des Substrates zum Reaktionsgemisch. Dadurch wird die Konzentration des zur Verfügung stehenden Substrates während der gesamten Reaktionszeit künstlich sehr gering gehalten.

Reagenzien, der höheren Ausbeute und der geringen Reaktionszeit. Die Umsetzung mit LDA, welches die Methode der Wahl von Pollex war, zeigte ähnliche Ergebnisse (51%, Eintrag 3).¹⁸¹ Deutlich schlechtere Ausbeuten bei geringer Reaktionszeit wurden bei der Umsetzung mit NaH isoliert (35%, Eintrag 2).

Tab. 17 Ergebnisse der ersten Testversuche einer intramolekularen HWE-Reaktion von Aldehyd **300a**.



Eintrag	Reagenzien (eq)	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^a (297a : 352) ^b
1	LiCl (3.5) DBU (1.5)	MeCN	Rt	2	64 (>5:95)
2	NaH (2.3)	THF	Rt	2.5	35 (>5:95)
3	LDA (1.15)	THF	0 °C dann Rt	6.5 ^c	51 (>5:95)
4	K ₂ CO ₃ (6.5) 18-Krone-6 (6.5)	Toluen	Rt	24.5 ^d	59 (>5:95)

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie. ^c Die Zugabe der LDA bei 0 °C über Aldehyds über 1.5 h. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 5 h gerührt. ^d Die Zugabe des Aldehyds erfolgte über einen Zeitraum von 3.5 h. Danach wurde 21 h gerührt.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Menge des eingesetzten Lösungsmittels weiter erhöht und nach dem Prinzip der Pseudoverdünnung gearbeitet, um eine möglichst geringe Konzentration des Substrates bei der intramolekularen HWE-Reaktion zu jedem Zeitpunkt gewährleisten zu können. Das bedeutete für den Versuchsablauf, dass die Reagenzien in der Hälfte des Lösungsmittels vorgelegt wurden und der Aldehyd **300a** gelöst in der anderen Hälfte des Lösungsmittels dann durch einen Spezialtropftrichter sehr langsam zugetropft wurde. Bei einer Verdünnung von insgesamt 500 ml/mmol unter den Masamune/Roush-Bedingungen wurden zwar vornehmlich die gewünschten Allylvinylether (*Z*)-**297a** und

(*E*)-**297a** (55%) gebildet allerdings konnten auch noch 9% des Dimers isoliert werden (Tab. 18, Eintrag 1).^{231a} Die Diastereoselektivität war, wie für ein Substrat des Typs II zu erwarten, nur mäßig [(*Z*)-**297a**:(*E*)-**297a** = 79:21]. Entgegen den Erwartungen wurde allerdings der Allylvinylother (*Z*)-**297a** bevorzugt gebildet. Erst bei einer Verdünnung von 1000 ml/mmol konnte, bei gleichbleibender Diastereoselektivität, kein Dimer mehr nachgewiesen werden (Eintrag 2). Die Reaktionsgeschwindigkeit der intramolekularen HWE-Reaktion war größer als zunächst vermutet, und die Reaktion konnte bereits 1 h nach beendeter Zugabe des Aldehyds **300a** ohne Ausbeuten- oder Selektivitätsverlust abgebrochen werden (Eintrag 3). Die Verwendung von K₂CO₃/18-Krone-6 hatte deutlich längeren Reaktionszeiten eine geringere Ausbeute und eine deutlich schlechtere Diastereoselektivität zur Folge (Eintrag 4).

Tab. 18 Ergebnisse zur intramolekularen HWE-Reaktion von Aldehyd **300a**.



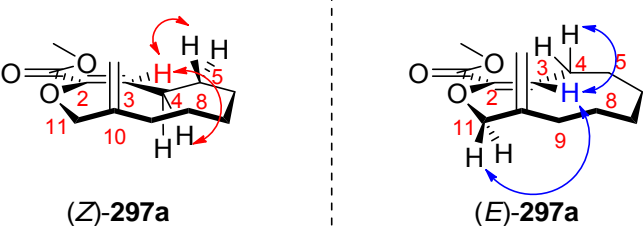
Eintrag ^a	Reagenzien (eq)	Lösungsmittel	Konzentration 300a (mmol/ml)	Zeit ^b (h)	Ausbeute (%) ^c ((<i>Z</i>)- 297a :(<i>E</i>)- 297a)
1	LiCl (4) DBU (4)	MeCN	0.002	10; 12	55 ^d (79:21) ^e
2	LiCl (4) DBU (4)	MeCN	0.001	10; 12	66 (79:21) ^e
3 ^f	LiCl (4) DBU (4)	MeCN	0.001	25; 1	67 (80:20) ^g
4	K ₂ CO ₃ (6.5) 18-Krone-6 (6.5)	Toluen	0.001	15; 48	50 (56:44) ^e
5 ^h	LiCl (4) DBU (4)	MeCN	0.001	72; 1	77 (80:20) ^g

^a Ansatzgröße: 0.14 mmol **300a**. ^b Zugabe des Aldehyds; Reaktionszeit. ^c Isolierte Ausbeute nach säulenchromato-graphischer Reinigung. ^d Zusätzlich wurden 9% Dimer isoliert. ^e Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohproduktes. ^f Ansatzgröße: 0.28 mmol **300a**. ^g Bestimmt aus dem Verhältnis der Produkte nach säulenchromatographischer Reinigung. ^h Ansatzgröße: 1.43 mmol **300a**.

Mithilfe des Masamune/Roush-Protokolls konnte der monomere Allylvinylother **297a** auch in größeren Ansätzen in guten Ausbeuten erhalten werden (Ansatzgröße: 500 mg **300a**, Ausbeute: 77%, *Z*:*E* = 80:20, Eintrag 5).^{231a} Beschränkungen bei der Ansatzgröße traten

lediglich durch das Fassungsvermögen der vorhandenen Laborgeräte auf. Das Lösungsmittel konnte nach Destillation am Rotationsverdampfer und Lagerung über aktiviertem Molekularsieb wieder verwendet werden. Die Doppelbindungsisomere konnten durch Säulenchromatographie getrennt werden. Die Zuordnung der Konfiguration der vinylichschen Doppelbindung erfolgte durch Vergleich der NOE's der vinylichschen Protonen in ein 2D-NOE-Spektren (Tab. 19).

Tab. 19 Signifikante NOEs für H3 von (*Z*)-**297a** und (*E*)-**297a** (2D-NOE-Spektrum, 500 MHz, CDCl₃).



Eintrag	Signifikante NOE's	Schlussfolgerung
1	4-CH ₂ (2.26–2.31 ppm)	3 <i>Z</i>
2	5-CH ₂ (1.46–1.52 ppm)	3 <i>Z</i>
3	11-CH ₂ (4.37 ppm)	3 <i>E</i>
4	4-CH ₂ (2.51–2.57 ppm)	3 <i>E</i>

Weitere Reaktionsbedingungen, die bei der Synthese zum Gemisch der Dimere zum Einsatz kamen (*vide supra*), wurden aufgrund der schlechteren Ausbeuten nicht wieder getestet. Die Gesamtausbeute beider AVE's betrug 42% ausgehend von Allylalkohol **301a** über vier Stufen.

4.2 Studien zur {1,5}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung

4.2.1 Die unkatalysierte {1,5}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung

Der erste Versuch zur unkatalysierten {1,5}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung wurde mit dem Gemisch der Dimere durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Reaktion bei großen spannungsfreien Substraten überhaupt realisierbar ist (Abb. 110). Als Lösungsmittel

wurde das bereits bewährte 1,2-Dichlorethan eingesetzt.^{120,181,214b,235} Bereits nach 44 h bei 100 °C konnte das Umlagerungsprodukt in sehr guten Ausbeuten (92%) isoliert werden.

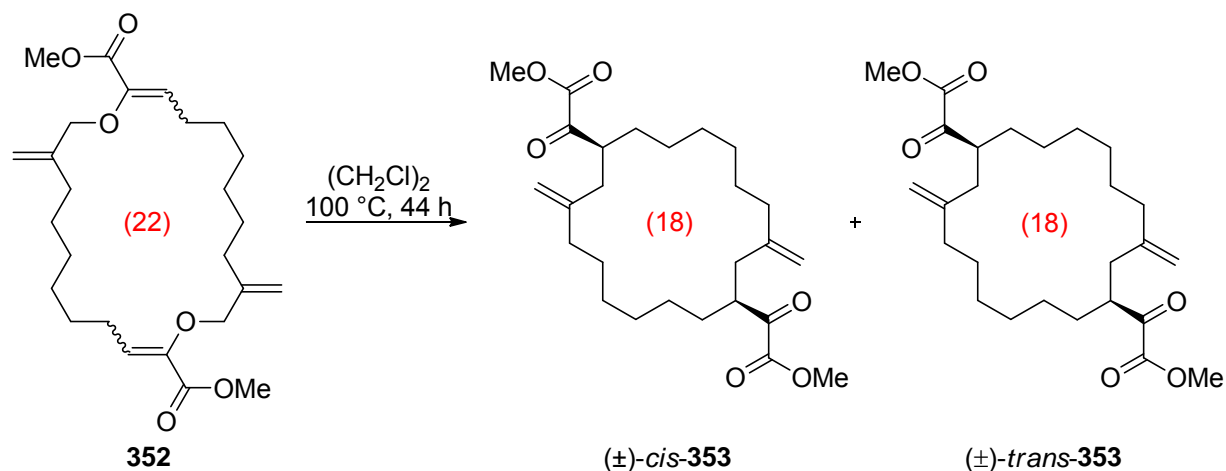


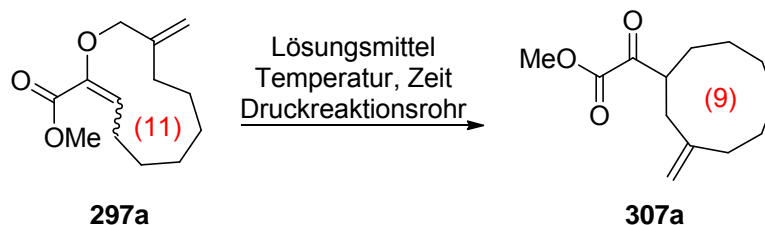
Abb. 110 {1,5}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung des Dimergemisches.

Die Diastereomere konnten mittels Säulenchromatographie nur angetrennt werden. Aufgrund der Ähnlichkeit der ¹H-NMR-Spektren konnte keine Aussage über die Diastereoselektivität getroffen werden. Als nächstes wurde versucht, die (*Z*)-**297a** und (*E*)-**297a** umzulagern. Da es sich bei den zu erwartenden Produkten um Enantiomere handelte, konnte ein Gemisch der beiden Doppelbindungsisomere eingesetzt werden. Da nach 3 Tagen bei 100 °C in 1,2-Dichlorethan kein Reaktionsfortschritt zu erkennen war, wurde weitere 4 Tage lang auf 120 °C erhitzt (Tab. 20, Eintrag 1). Der Substratumsatz war bei diesen Temperaturen jedoch sehr gering (27%). Das gleichbleibende Diastereomerenverhältnis des Substrats lieferte den Nachweis für eine identische Reaktivität beider Doppelbindungsisomere (*Z*)-**297a** und (*E*)-**297a** in 1,2-Dichlorethan. Um deutlich höhere Temperaturen verwenden zu können, wurde Decan als Lösungsmittel eingesetzt. Dieses deutlich unpolare Lösungsmittel scheint die Reaktion zu verlangsamen, da bei 160 °C nach 16 h noch kein Umsatz detektiert werden konnte. Die Erhöhung der Temperatur auf 180 °C führte zur Zersetzung des Substrates über Nacht (Eintrag 2). Im Gegensatz zu 1,2-Dichlorethan wiesen die Doppelbindungsisomere bei Trifluorethanol unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten auf. Während (*Z*)-**297a** nach 159.5 h vollständig umgelagert war, konnte noch ein deutlicher Anteil (*E*)-**297a** im Produktgemisch nachgewiesen werden (Eintrag 3). Neben dem gewünschten α -Ketoester, konnte noch eine weitere Verbindung im Spektrum beobachtet werden. Die Ähnlichkeit der ¹H-NMR-Spektren und ein doppelter Signalsatz im ¹³C-NMR-Spektrum ließen den Schluss zu, dass der einzige strukturelle Unterschied beider Verbindungen eine andere Ester-

²³⁵ Gille, A. *Gosteli–Claisen-Umlagerung von Propargylvinylethern in verschiedenen Reaktionskaskaden* Dissertation Teil 2, Technische Universität Dortmund, 2011.

gruppierung - in diesem Fall ein Trifluorethylester - war. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen kam es also zu einer Umesterung mit dem verwendeten Lösungsmittel.

Tab. 20 Unkatalysierte {1,5}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung von **297a**.



Eintrag ^a	Substrat (Z):(E)	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (307a:(Z)-297a:(E)-297a) ^c
1	79:21	(CH ₂ Cl) ₂	100 dann 120	72 dann 96	94 (27:57:16)
2	79:21	Decan	160 dann 180	16 dann 25	---
3 ^d	79:21	CF ₃ CH ₂ OH	140	159.5	63 (90 ^e :0:10)

^a Ansatzgröße: 0.07 mmol **297a**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohproduktes. ^d Ansatzgröße: 0.06 mmol **297a**. ^e Das Umlagerungsprodukt besteht aus zwei verschiedenen α -Ketoestern (Verhältnis ca. 1:1).

Diese unkatalysierten Umlagerungen zeigten, dass eine {1,5}-TGC zu einem 9-gliedrigen α -Ketoester prinzipiell möglich ist. Die Reaktion war allerdings sehr langsam, benötigte ein polares Lösungsmittel und lief nur in einem kleinen Temperaturfenster ab. Daher wurde nicht weiter versucht, unkatalysiert vollständigen Umsatz zu erreichen, sondern die Umlagerung katalysiert durchzuführen.

4.2.2 Katalysatorsynthese für die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung

In den bisher veröffentlichten katalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerungen erwiesen sich Katalysatoren auf Kupfer Basis als am effektivsten. Nach Kupfer(II)triflat¹¹⁵ als achiralem Katalysator in Verbindung mit Molekularsieb, wurden die vielseitig einsetzbaren Kupfer(II)-bis(oxazoline) von Evans^{236,237} als geeignete chirale Katalysatoren identifiziert.¹¹⁶ Unter Einsatz von [Cu{(S,S)-tert-Bu-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂¹¹⁸ konnte die Gosteli–Claisen-Umlagerung mit den höchsten Enantiomerenüberschüssen durchgeführt werden.^{117,119,122}

²³⁶ Erste Erwähnung der Kupfer(II)-bis(oxazoline) des in dieser Arbeit eingesetzten Typs: a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Leckta, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460–6461. b) Evans, D. A.; Leckta, T.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027–7030.

²³⁷ Für einen Review über Bis(oxazolin)-Liganden in der Synthese, siehe: Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284–PR437.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden dieses und ähnliche Katalysatorsysteme synthetisiert. Die Synthese der benötigten Bis(oxazoline) im Multigrammmaßstab wurde, der Literatur folgend, mit den kommerziell erhältlichen Aminosäuren (*S*)-**354** und (*R*)-**355** gestartet.¹¹⁸ Diese wurden zunächst nach einem Protokoll von Meyers *et al.*²³⁸ mit einer Kombination aus Natriumborhydrid und Iod zum entsprechenden α -Aminoalkohol reduziert (Abb. 111).²³⁹ Anschließend wurden die α -Aminoalkohole (*S*)-**356** und (*R*)-**357** mit Triethylamin und frisch hergestelltem Dimethylmalonsäuredichlorid **360** in guten Ausbeuten in die Bisamide (*S,S*)-**358** und (*R,R*)-**359** überführt.

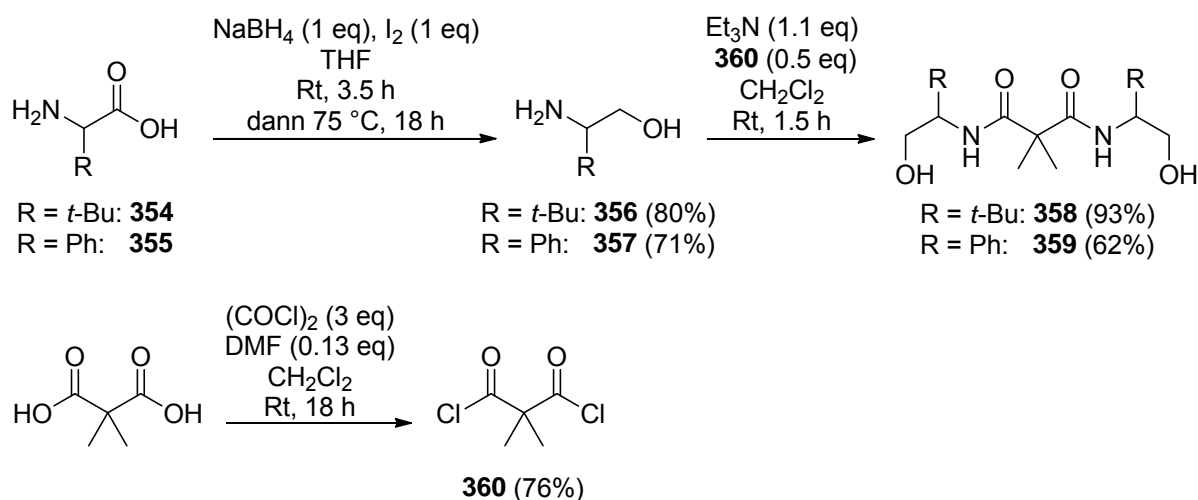


Abb. 111 Syntheseroute zur Darstellung der Bisamide (*S,S*)-**358** und (*R,R*)-**359**.

Die intramolekulare Zyklisierung zu den Bis(oxazolinen) (*S,S*)-**361** und (*R,R*)-**362** konnte durch zwei verschiedene Methoden realisiert werden, die zunächst an (*R,R*)-**362** getestet wurden (Abb. 112). Bei der ersten Methode wurde die Hydroxylfunktion mit Toluolsulfonsäurechlorid in eine gute Abgangsgruppe überführt, und anschließend konnte unter basischen Bedingungen die Zyklisierung mit guten Ausbeuten (70%) erfolgen. Diese Methode benötigte allerdings eine lange Reaktionszeit und einen hohen Reagenzienaufwand. Eine leicht bessere Ausbeute, die kürzere Reaktionszeit und der geringere Reagenzienaufwand sprachen für die katalytische Zyklisierung nach Ishihara *et al.*²⁴⁰ mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Die Anwendung der katalytischen Variante bei der Synthese von (*S,S*)-**361** lieferte allerdings deutlich geringere Ausbeuten.

²³⁸ McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

²³⁹ (*S*)-*tert*-Leucinol **356** wurde nach der angegebenen Methode von Florian Quentin synthetisiert und mir zur Verfügung gestellt.

²⁴⁰ Sakakura, A.; Kondo, R.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971–1974.

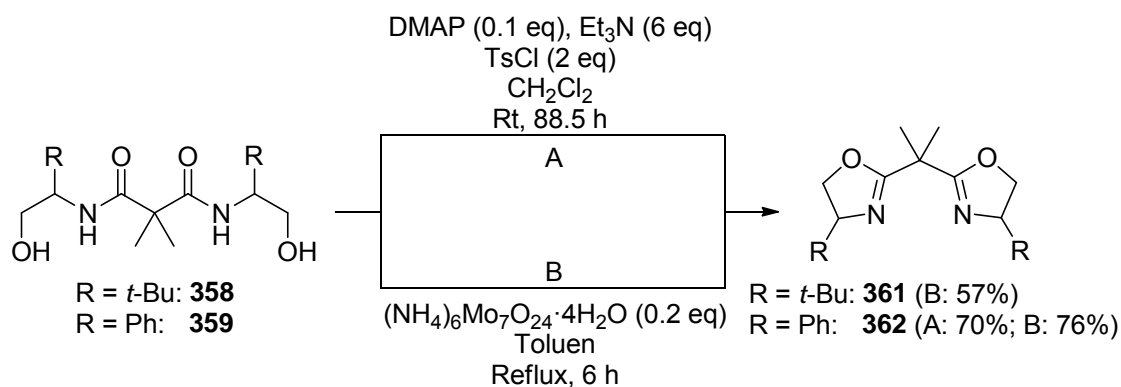


Abb. 112 Darstellung der Bis(oxazoline) (*S,S*)-**361** und (*R,R*)-**362**.

Ausgehend von den Bis(oxazolin)-Liganden konnten die Katalysatoren über zwei weitere Stufen dargestellt werden (Abb. 113). Durch Zugabe von CuCl₂ wurden zunächst die luftstabilen Kupfer(II)chlorid-Komplexe (*S,S*)-**363** und (*R,R*)-**364** synthetisiert. Diese Vorläufer konnten über mehrere Monate bei Raumtemperatur gelagert werden. Die gut koordinierenden Chloridionen wurden anschließend durch eine Anionenmetathese mit AgSbF₆ gegen die schwach koordinierenden SbF₆-Anionen ausgetauscht. Durch Zugabe von 2 Äquivalenten eines koordinierenden Liganden L kann die Koordinationssphäre des Kupfers mit zwei weiteren Liganden aufgefüllt werden.¹²⁰ Daraus resultiert, je nach Eigenschaften von L eine drastisch veränderte Reaktivität. Die Kristallstruktur von [Cu{(S,S)-*tert*-Bubox}](H₂O)₂(SbF₆)₂ [(S,S)-**181a**] zeigt, dass sich die zusätzlichen Liganden L zusammen mit dem Box-Liganden verzerrt quadratisch planar um das Kupfer anordnen. Die beiden SbF₆-Anionen befinden sich in nicht bindendem Abstand (≥ 3.3 Å) an den Spitzen eines Oktaeders.¹²⁰ Im Rahmen dieser Dissertation wurden erstmals verschiedene aromatische Alkohole (*p*-MeOPhOH, *p*-NO₂PhOH) und Ether (THF) als zusätzliche Liganden genutzt. Bei der Anionenmetathese musste besonders darauf geachtet werden, exakte Mengen an qualitativ einwandfreiem AgSbF₆ zu verwenden. Ein Überschuss des hygroskopischen AgSbF₆ führte im Fall der Bis(aqua)-Komplexe zu an der Luft schmelzenden kristallinen Produkten und im allgemeinen zu einer drastisch verringerten Reaktivität der Katalysatoren. Während der Synthese musste außerdem peinlichst genau auf inerte, wasserfreie Bedingungen geachtet werden. Mit Ausnahme der beiden etablierten Bis(aqua)-Komplexe (*S,S*)-**181a** und (*R,R*)-**183a**¹¹⁹ wurden alle Katalysatoren aufgrund ihrer Instabilität nur als Stammlösungen hergestellt und direkt eingesetzt. Eine spektroskopische Charakterisierung erfolgte nicht. Lediglich die zu einem späteren Zeitpunkt in der {1,6}-TCAGC eingesetzten Katalysatoren, wurden mittels UV-Vis-Spektroskopie charakterisiert. Bei (*S,S*)-**181a** und (*R,R*)-**183a** handelte es sich um luftstabile kristalline Feststoffe, die ohne Reaktivitätsverlust mehrere

Monate im Kühlschrank gelagert werden konnten. Neben den durch Anionenmetathese synthetisierten Katalysatoren, wurde auch der bereits etablierte Katalysator (R,R) -**177**^{116-117,119} als Stammlösung dargestellt.

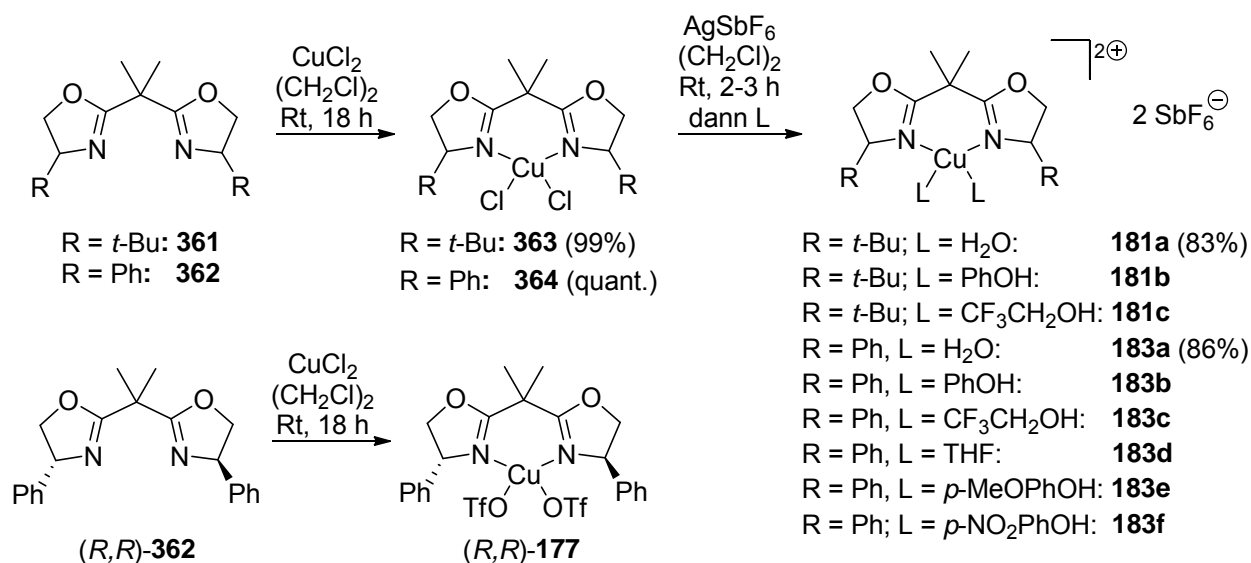


Abb. 113 Synthese der Katalysatoren (R,R) -**177**, (S,S) -**181a-c** und (R,R) -**183a-f**.

Die Stammlösungen der Katalysatoren wiesen je nach Ligand L eine charakteristische Färbung auf. Die Farben variierten zwischen blau, grün und schwarz (Abb. 114).

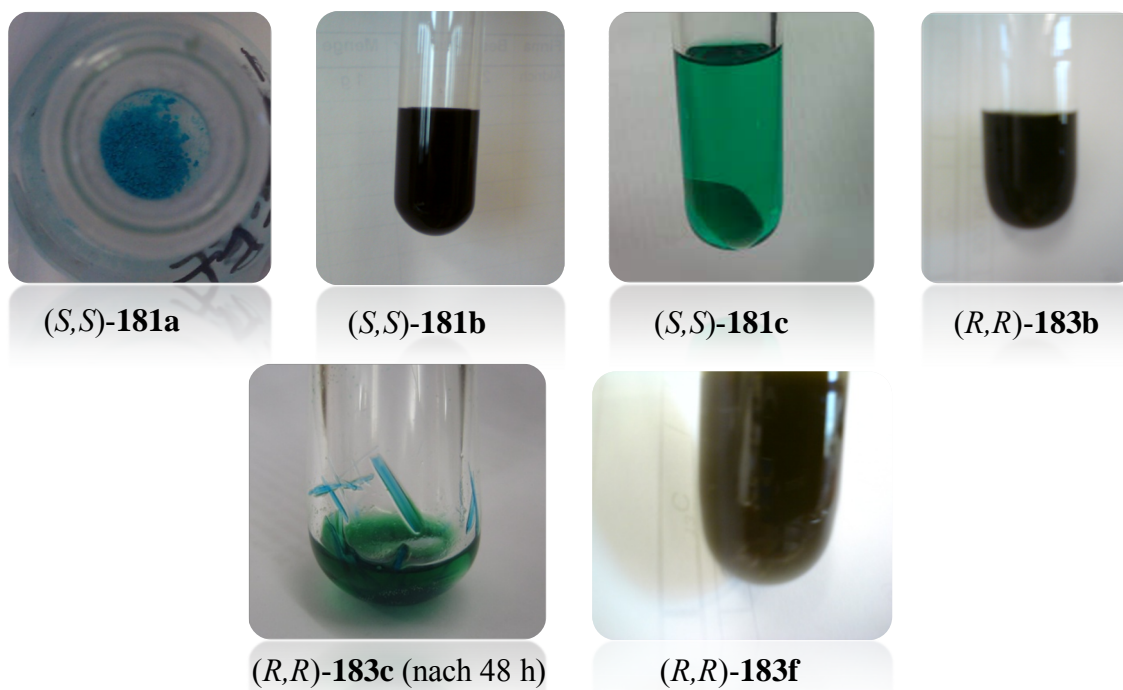


Abb. 114 Ausgewählte Katalysatorspezies und ihre charakteristischen Farben.

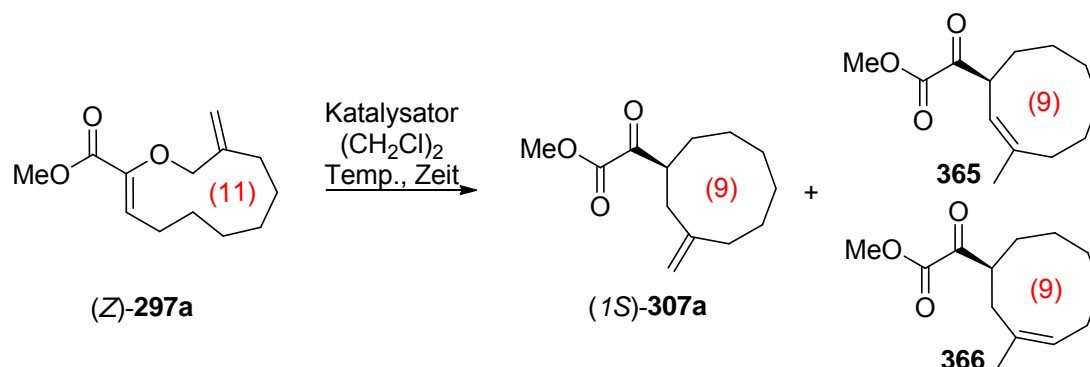
4.2.3 Die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung

4.2.3.1 {1,5}-TCAGC von (Z)-297a: Screening nach Katalysatoren und Reaktionsbedingungen

Die Ergebnisse des Katalysatorscreenings und der Reaktionsbedingungen mit den dargestellten Katalysatoren sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Da bei den Versuchen zur unkatalysierten {1,5}-TGC in 1,2-Dichlorethan ein gewisser Reaktionsfortschritt ohne Bildung von Nebenprodukten detektierbar war, wurde es auch für das erste Katalysator-screening als standardisiertes Lösungsmittel verwendet. Zunächst wurde achirales Cu(OTf)₂ verwendet.¹¹⁵ Bei der Reaktion mit 0.1 Äquivalenten Cu(OTf)₂ bei Raumtemperatur konnte nach fast 6 Tagen nur Startmaterial reisoliert werden (Eintrag 1). Die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf stöchiometrische Mengen und der Temperatur auf 50 °C hatten nahezu keinen Einfluss. Nach 7 Tagen konnten lediglich 5% Umsatz nachgewiesen werden (Eintrag 2). Der Wechsel zum literaturbekannten (*R,R*)-**177**^{116-117,119} lieferte nur leicht bessere Ergebnisse. Zwar konnte das Produkt detektiert werden, aber die Reaktion war auch nach 7 Tagen noch nicht vollständig. Desweiteren konnten nach 48 Stunden Anzeichen von Zersetzung beobachtet werden (Eintrag 3). Die geringe Aktivität ist vermutlich das Ergebnis einer zu starken Koordination der Triflat-Gegenionen an das Kupfer. Weitere Screening-Experimente wurden mit den nach Anionenmetathese erhaltenen, deutlich Lewis-acideren, Katalysatoren durchgeführt. Aufgrund der guten Enantioselektivitäten der (*4S,4'S*)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*S,S*)-**361**] substituierten Kupferkatalysatoren wurden diese als nächstes untersucht. Die angegebene absolute Konfiguration von **307a**, **365** und **366** wurde spektroskopisch nicht verifiziert, sondern wurde gemäß des akzeptierten stereochemischen Modells des Übergangszustands postuliert (Kap. 2.3.2, Abb. 47). Mit 20 mol% des Bis(aqua)-Komplexes (*S,S*)-**181a** konnte nach 96 Stunden lediglich ein Umsatz von 10% erreicht werden (Eintrag 4). Wurde die Temperatur auf 40 °C erhöht und der Katalysator in stöchiometrischen Mengen verwendet (1 eq), zersetzte sich bei gleicher Reaktionszeit ein großer Teil des Substrates. Auch hier war die Reaktion nicht vollständig (Eintrag 5). Deutlich reaktiver war der Phenol substituierte Katalysator (*S,S*)-**181b**. Dieser lieferte unter Einsatz von 0.2 Äquivalenten nach 93 Stunden bereits 25% Umsatz, führte allerdings auch zur teilweisen Zersetzung des Startmaterials bzw. des Produktes. Ein weiterer Nachteil von (*S,S*)-**181b** ist die beobachtete Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung im Produkt (Eintrag 6). Je weiter die Katalysatorbeladung erhöht wurde, desto höher war der Umsatz (nie vollständig), aber auch der Grad der Zersetzung des Startmaterials bzw. des Produktes. So konnten nach Einsatz von

stöchiometrischen Mengen des Katalysators (1 eq) nach 96 h nur noch 41% eines Gemisches aus Startmaterial, Produkt und Isomerisierungsprodukt isoliert werden (Eintrag 8). Weitere Experimente wurden mit den wesentlich reaktiveren (*4R,4'R*)-2,2'-(propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*R,R*)-**362**] substituierten Katalysatoren durchgeführt.¹¹⁹ Den Ergebnissen der azyklischen CAGC folgend, sollte die absolute Konfiguration von **307a**, **365** und **366** dabei identisch bleiben.¹¹⁶ Mit jedem dieser Katalysatoren konnten Bedingungen für vollständigen Umsatz gefunden werden. Gleichzeitig war der Grad der Zersetzung jedoch deutlich höher.

Tab. 21 Screening der Katalysatoren für eine {1,5}-TCAGC von (*Z*)-**297a**.



Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (297a:307a,365,366) ^c	<i>dr</i> ^c ((1S)-307a:365:366)
1	Cu(OTf) ₂ (0.1)	Rt	138	keine Reaktion	---
2	Cu(OTf) ₂ (1)	50	168	99 (95:5)	100:0:0
3	(<i>R,R</i>)- 177 (0.2)	Rt	168	n.b. ^d	---
4 ^e	(<i>S,S</i>)- 181a (0.2)	Rt	96	98 (90:10)	100:0:0
5 ^f	(<i>S,S</i>)- 181a (1)	40	96	29 ^{d,g}	100:0:0
6	(<i>S,S</i>)- 181b (0.2)	Rt	93	73 ^d (75:25)	--- ^h
7	(<i>S,S</i>)- 181b (0.5)	Rt; 40	24; 48	66 ^d (57:43)	--- ^h
8	(<i>S,S</i>)- 181b (1)	Rt	96	41 ^d (18:82)	--- ^h
9	(<i>R,R</i>)- 183a (2x0.2)	Rt	2x48	n.b. ^{d,i}	---
10^e	(<i>R,R</i>)-183a (1)	Rt	1	51^d (0:100)	100:0:0
11 ^j	(<i>R,R</i>)- 183c (0.2)	Rt	96	13 ^d (0:100)	0:0:100
12	(<i>R,R</i>)- 183c (0.2)	Rt	18	31 ^d (0:100)	15:23:62
13	(<i>R,R</i>)- 183c (0.2)	Rt	4.5	54 ^d (0:100)	62:12:26
14	(<i>R,R</i>)- 183c (0.2)	Rt	3	74 ^d (0:100)	68:11:21
15	(<i>R,R</i>)- 183d (0.2)	Rt	1.5	47 ^d (0:100)	82:3:15
16	(<i>R,R</i>)- 183b (0.2)	Rt	1.5	26 ^d (0:100)	55:4:41
17	(<i>R,R</i>)-183b (0.15)	Rt	1.5	60^d (0:100)	84:6:10
18	(<i>R,R</i>)- 183b (0.1)	Rt	18	25 ^d (13:87)	6:20:74
19	(<i>R,R</i>)- 183e (0.15)	Rt	4	33 ^d (0:100)	72:10:18
20	(<i>R,R</i>)- 183f (0.15)	Rt	3	57 ^d (0:100)	78:7:15

^a Ansatzgröße: 0.06 mmol (*Z*)-**297a**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Teilweise Zersetzung des Substrats und Produkts beobachtet. ^e Ansatzgröße: 0.09 mmol (*Z*)-**297a**. ^f Ansatzgröße: 0.04 mmol (*Z*)-**297a**. ^g Unvollständiger Umsatz. Der exakte Umsatz konnte aufgrund des komplexen Spektrums nicht bestimmt werden. ^h Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht exakt bestimmt werden. ⁱ Unvollständiger Umsatz. ^j Ansatzgröße: 0.13 mmol (*Z*)-**297a**.

Am unreaktivsten erwies sich der Bis(aqua)-Komplex (*R,R*)-**183a**. Mit anfänglich 0.2 Äquivalenten konnte, trotz Zugabe von weiteren 0.2 Äquivalenten nach 48 Stunden, nach 96 Stunden kein vollständiger Umsatz erzielt werden (Eintrag 9). Erst bei Zugabe von stöchiometrischen Mengen (*R,R*)-**183a** lagerte der AVE (*Z*)-**297a** vollständig um. Die Umlagerung verlief sehr schnell und war bereits nach 1 Stunde vollständig. Aufgrund von Zersetzung lieferte die Umlagerung nur moderate Ausbeuten (51%). Eine Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung wurde nicht beobachtet (Eintrag 10). Trotz sauberer NMR-Spektren konnte kein aussagefähiges Chromatogramm zur Bestimmung eines Enantiomerenüberschusses aufgenommen werden. Katalysatoren mit alkoholischen Liganden oder THF waren deutlich reaktiver. Mit 0.2 Äquivalenten (*R,R*)-**183c** war nach 96 Stunden kein Startmaterial mehr vorhanden. Allerdings konnten nur 13% des Isomerisierungsproduktes **366** verunreinigt isoliert werden (Eintrag 11). Eine systematische Reduzierung der Reaktionszeit bestätigt die Leistungsfähigkeit von (*R,R*)-**183c** als Katalysator. Bereits nach 3 Stunden war die Umlagerung mit 0.2 Äquivalenten (*R,R*)-**183c** vollständig (Eintrag 14). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Isomerisierung der Doppelbindung vermutlich nicht vom Startmaterial **297a** ausgeht, sondern mit zunehmender Reaktionszeit aus dem Produkt (*1S*)-**307a** erfolgt. Zusätzlich scheinen sich die α -Ketoester (*1S*)-**307a**, **365** und **366** mit zunehmender Zeit in Gegenwart des Katalysators (Eintrag 11-14). Die Katalysatoren (*R,R*)-**183b** und (*R,R*)-**183d** lieferten bereits nach 1.5 Stunden vollständigen Umsatz. Mit 0.2 Äquivalenten (*R,R*)-**183d** konnte der α -Ketoester (*1S*)-**307a** als Gemisch mit **365** und **366** in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Die Isomerisierung der Doppelbindung war hier signifikant geringer (Eintrag 15). Die geringe Ausbeute (26%) nach Einsatz von (*R,R*)-**183b** und die schlechte Diastereoselektivität [(*1S*)-**307a**:**365**:**366** = 55:4:41] deuteten auf eine zu lange Reaktionszeit oder zu hohe Katalysatorbeladung hin (Eintrag 16). Die Katalysatorbeladung wurde daraufhin erfolgreich auf 0.15 Äquivalente reduziert. Ein deutlicher Anstieg der Ausbeute (60%) und eine wesentlich geringere Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung waren die Folge [(*1S*)-**307a**:**365**:**366** = 84:6:10, Eintrag 17]. Eine weitere Reduzierung der Katalysatorbeladung auf 0.1 Äquivalente (*R,R*)-**183b** hatte wiederum auch nach 18 Stunden noch unvollständigen Umsatz und eine sehr geringe Ausbeute (25%) zur Folge. Der Grad der Doppelbindungsisomerisierung war entsprechend hoch [(*1S*)-**307a**:**365**:**366** = 6:22:72]. Beim Einsatz von substituierten Phenolen als zusätzliche Liganden L, wurde eine gegenüber (*R,R*)-**183b** geringere Reaktivität der entsprechenden Katalysatoren beobachtet. Die {1,5}-TCAGC mit 0.2 Äquivalenten (*R,R*)-**183e** und (*R,R*)-**183f** lieferten erst nach 4 bzw. 3 Stunden vollständigen Umsatz (Eintrag 19 und 20).

Bei Verwendung von *(R,R)*-**183f** wurde allerdings die höhere Ausbeute erhalten (57%). Auch hier kam es wieder zu einer verstärkten Isomerisierung der Doppelbindung. Aufgrund der komplexen Produktmischungen konnte kein Enantiomerenüberschuss bestimmt werden.

4.2.3.2 *Nachweis der Isomerisierung der exozyklischen Methylengruppe*

Um den Nachweis der Zersetzung und der Doppelbindungsisomerisierung des Produktes in Gegenwart der Katalysatoren zu erbringen, wurde das Produktgemisch der Umlagerung mit *(R,R)*-**183f** (Tab. 21, Eintrag 20) erneut für 5 Stunden mit 0.2 Äquivalenten *(R,R)*-**183f** gerührt (Abb. 115). Durch auftretende Zersetzung konnten nach dieser Zeit lediglich 89% des Startmaterials reisoliert werden. Die höhere Ausbeute dieses Experiments gegenüber der Umlagerung von *(Z)*-**297a** mit *(R,R)*-**183f** zeigte, dass auch der AVE *(Z)*-**297a** in Gegenwart des Katalysators nicht stabil war. Das Verhältnis der Diastereomere verschob sich wesentlich zugunsten von **366**.

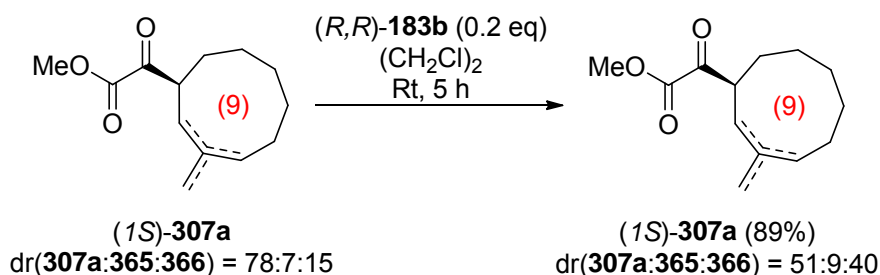


Abb. 115 Beweis der Doppelbindungsisomerisierung von *(1S)*-**307a**.

Das Verhältnis der Diastereomere wurde aus dem ^1H -NMR-Produktspektrum bestimmt. Hierzu wurden die Flächenintegrale der vinylicen Wasserstoffatome und des α -Ketoesterwasserstoffatoms der drei Diastereomere miteinander verglichen. Zur Verdeutlichung ist in Abb. 116 der Ausschnitt mit den Signalen der vinylicen Wasserstoffatome gezeigt.

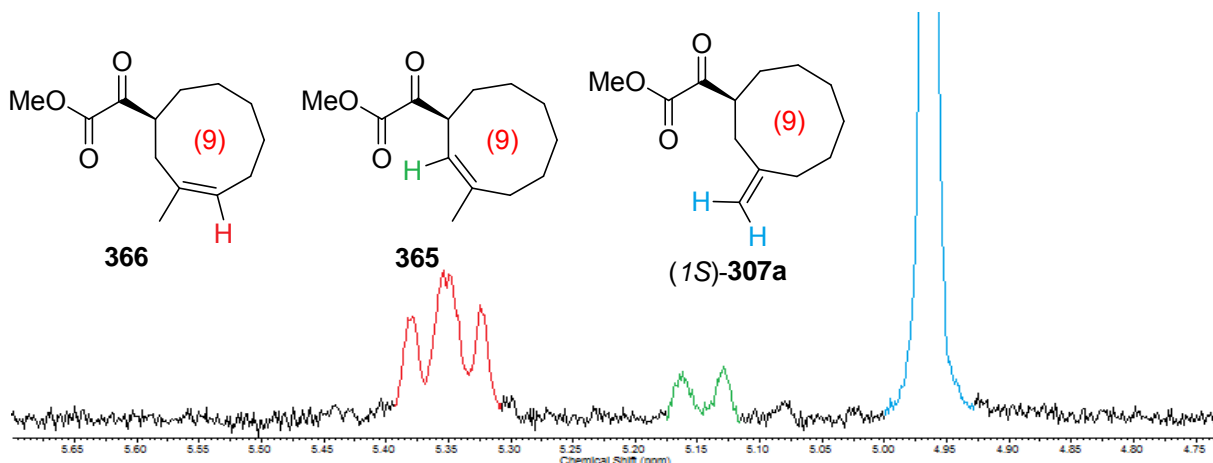
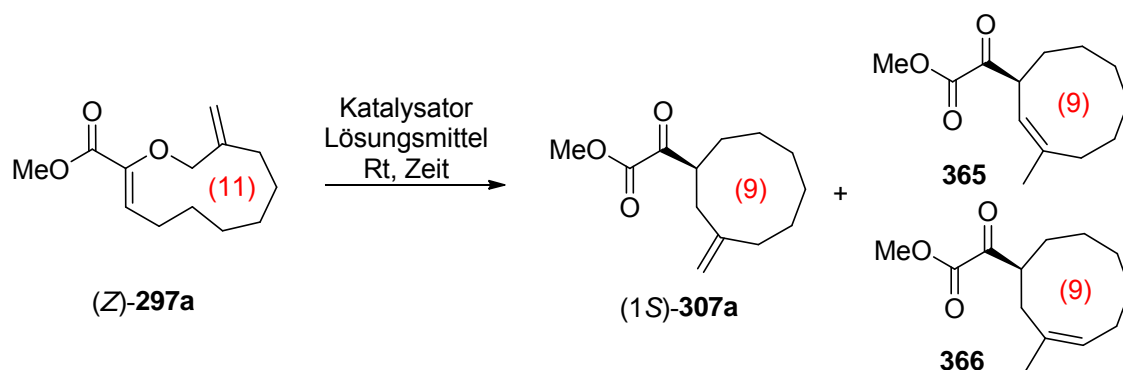


Abb. 116 Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum der {1,5}-TCAGC von *(1S)*-**307a**.

4.2.3.3 *{1,5}-TCAGC von (Z)-297a Variation des Lösungsmittels*

Die einzige Möglichkeit, den α -Ketoester (*1S*)-**307a** ohne die Isomerisierungsprodukte **365** und **366** darzustellen, bestand in der Verwendung von (*S,S*)-**181a** oder (*R,R*)-**183a** als Katalysator. Diese waren jedoch so unreaktiv, dass lediglich die Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen von (*R,R*)-**183a** vollständigen Umsatz lieferte (Tab. 21, Eintrag 10). Um die Reaktivität dieser Katalysatoren zu erhöhen, wurde ein Protokoll von Körner getestet.^{214b} Sie beobachtete eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit der katalysierten Gosteli-Claisen-Umlagerung mit (*S,S*)-**181a** in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus gleichen Teilen 1,2-Dichlorethan und 2,2,2-Trifluorethanol. Die CAGC gelang darin in exzellenten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Durch Einsatz dieses Lösungsmittelgemisches bei der {1,5}-TCAGC wurde die Reaktivität des Bis(aqua)-Komplexes (*R,R*)-**183a** erhöht. Während, wie zuvor beschrieben, die Reaktion in 1,2-Dichlorethan trotz Zugabe von weiteren 0.2 Äquivalenten (*R,R*)-**183a** nach 96 Stunden nicht vollständig war (Tab. 22, Eintrag 1), konnte in (CH₂Cl)₂, TFE (1:1) bereits nach 30 Stunden vollständiger Umsatz detektiert werden. Durch die hohe Menge TFE in der Reaktionsmischung kam es zur vollständigen Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung, und die Produktfraktion bestand nur noch aus den Diastereomeren **365** und **366** (39:61, Eintrag 2). Die Ausbeute war aufgrund von starker Zersetzung relativ gering (29%). Im Gegensatz dazu wurde die Reaktivität von (*R,R*)-**183c** durch die erhöhte Menge des Alkohols herabgesetzt. Ohne zusätzliches TFE war die Reaktion nach 4.5 h bereits vollständig und lieferte das Produkt in moderater Ausbeute als Mischung der drei Diastereomere [Eintrag 3, (*1S*)-**307a**:**365**:**366** = 62:12:26]. Mit TFE als zusätzlichem Lösungsmittel waren in der Produktfraktion noch 10% des Startmaterials vorhanden. Der Grad der Doppelbindungsisomerisierung war, wie zuvor bei Einsatz von (*R,R*)-**183a**, stark erhöht. Das gewünschte Produkt (*1S*)-**307a** machte nur noch einen geringen Teil der Produktfraktion aus (9%). Die Ausbeute war geringer als zuvor.

Tab. 22 Variation des Lösungsmittels.

Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b [(1S)- 307a : 365 : 366] ^c
1	(<i>R,R</i>)- 183a (2x0.2)	(CH ₂ Cl) ₂	2x48	n.b. ^{d,e}
2	(<i>R,R</i>)- 183a (0.2)	(CH ₂ Cl) ₂ , TFE (1/1)	30	29 ^d (0:39:61)
3	(<i>R,R</i>)- 183c (0.2)	(CH ₂ Cl) ₂	4.5	54 ^d (62:12:26)
4	(<i>R,R</i>)- 183c (0.2)	(CH ₂ Cl) ₂ , TFE (1/1)	4.5	46 (9:14:77) ^{d,e,f}

^a Ansatzgröße: 0.06 mmol (Z)-**297a**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Teilweise Zersetzung des Substrats beobachtet. ^e Unvollständiger Umsatz. ^f Das Produkt war nur in Spuren zu erkennen.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Alkohole eine essentielle Rolle bei der Isomerisierung der Doppelbindung spielen. Der Grad der Doppelbindungsisomerisierung scheint proportional zur Menge des Alkohols zu sein. Die beobachtete Isomerisierung bei Verwendung von (*R,R*)-**183d** ist vermutlich auf das in THF enthaltene BHT zurückzuführen (Tab. 21, Eintrag 15). Da die Isomerisierung der Doppelbindung bei der unkatalysierten {1,5}-TGC in TFE nicht zu beobachten war, kann die Anwesenheit eines Alkohols allerdings nicht die alleinige Ursache sein. Vielmehr scheint das Zusammenspiel des Kupferkomplexes mit dem Alkohol der auslösende Faktor zu sein. Ein möglicher Mechanismus ist in Abbildung **117** dargestellt. Es könnte zur Bildung eines Mischkomplexes **367**, bestehend aus einem einfach koordinierten α -Ketoester und einem Alkohol kommen. Das Wasserstoffatom der Hydroxygruppe des Alkohols könnte durch Koordination an das Kupferatom so acide werden, dass es in der Lage ist, die räumlich nahe exozyklische Doppelbindung des α -Ketoesters (*1S*)-**307a** zu protonieren. Das entstandene tertiäre Carbeniumion **368** könnte dann, unter Abspaltung eines Protons in α -Stellung und Ausbildung einer dreifach substituierten Doppelbindung, abgebaut werden. Das abgespaltene Proton könnte durch das ans Kupfer koordinierte Alkoholat abgefangen werden.

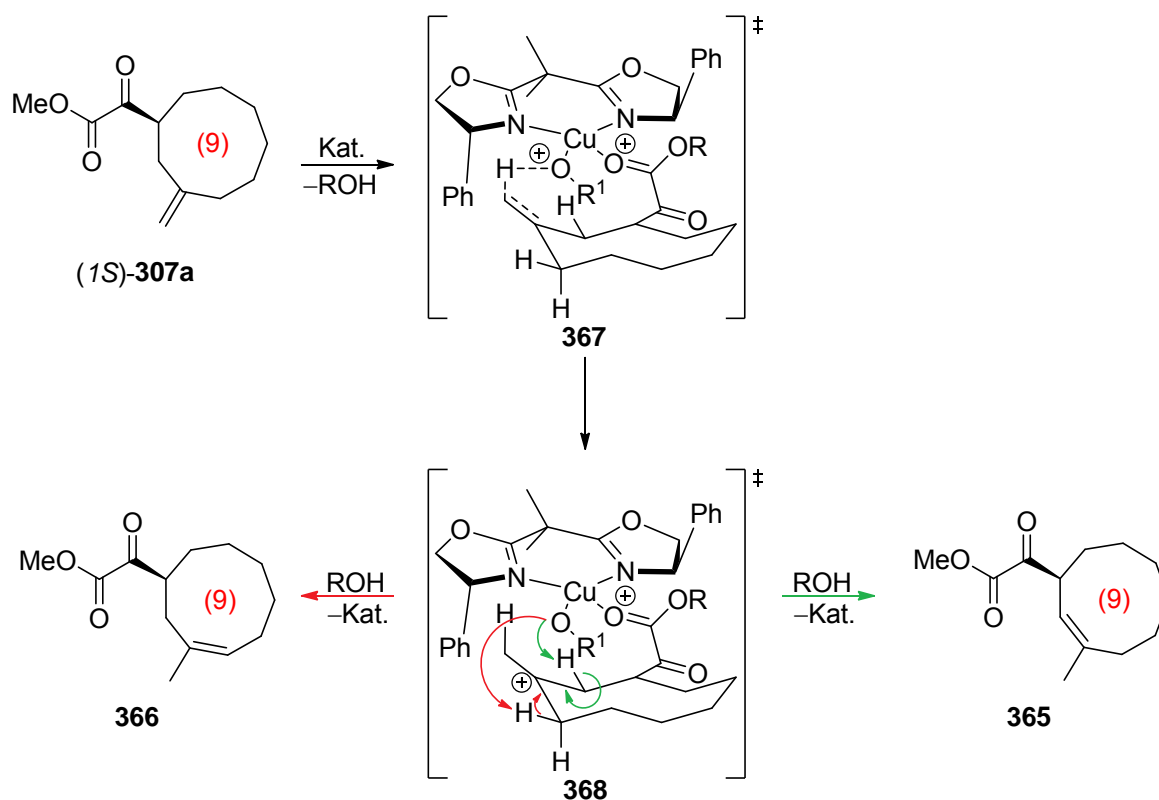


Abb. 117 Möglicher Mechanismus für die Isomerisierung der Doppelbindung von (1*S*)-**307a**.

Dass dieser Reaktionspfad in Gegenwart von Wasser als Ligand L nicht zu beobachten war, kann mehrere Gründe haben. Einerseits könnte die Lewis-Acidität des Kupferkomplexes generell zu gering sein, um die Wasserstoffatome des Wassers bei Koordination ausreichend acide zu machen. Einen anderen Erklärungsansatz könnten Computerchemische Berechnungen von Rehbein liefern.¹²⁰ Dabei zeigte sich, dass es für den Fall einer Koordination des Pseudosubstrats (*Z*)-**369** an (*S,S*)-**181a** und der Bildung einer fünffach koordinierten Kupferspezies eine starke thermodynamische Triebkraft gibt (−21.1 kcal/mol). In Abbildung 118 sind die von Rehbein berechneten fünffach koordinierten Mischkomplexe **370** und **371** dargestellt.

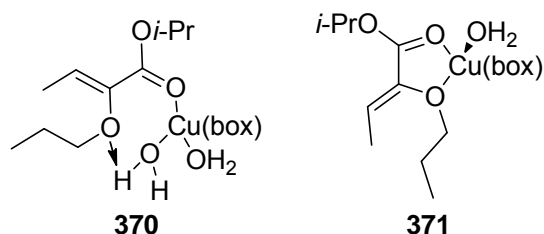


Abb. 118 Berechnete fünffach koordinierte Mischkomplexe während einer CAGC.

Diesen Ergebnissen folgend könnte man annehmen, dass es bei der Verwendung von (*R,R*)-**183a** und (*S,S*)-**181a** zur Bildung eines, zu **370** analogen, Mischkomplexes mit zwei

Wassermolekülen und einem α -Ketoester kommt. Dabei wäre das Carbonylsauerstoffatom des Esters an das Kupfer koordiniert und das Carbonylsauerstoffatom der α -Ketoinheit würde eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem der Wassermoleküle ausbilden. Dadurch sollte es der exozyklischen Doppelbindung nicht möglich sein, in räumliche Nähe zu einem Wasserstoffatom eines Wassermoleküls zu gelangen. Auch wenn ein zu **371** analoger Komplex gebildet würde, sollte eine räumliche Annäherung der exozyklischen Doppelbindung und dem Wassermolekül unmöglich sein.

4.2.3.4 Vereinfachter Katalysezyklus für die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung von (Z)-297a

In Abbildung **119** ist ein möglicher vereinfachter Katalysezyklus für eine {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung von (Z)-**297a** gezeigt. Dieser wurde analog zu dem bislang akzeptierten Mechanismus für die azyklische CAGC postuliert, da lediglich mit (R,R)-**183a** Hinweise auf einen anderen Katalysator-Substrat-Komplex beobachtet wurden.^{116-117,119,122} Die zuvor beschriebene Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung wurde der Übersicht halber nicht berücksichtigt. In einem ersten Schritt kommt es dabei zur Bildung des Katalysator-Substrat Komplexes **372** unter Verdrängung der beiden zusätzlichen Liganden L. Die Koordination des AVE's erfolgt über das Carbonylsauerstoffatom und das Ethersauerstoffatom als bidendater Ligand. Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung sollte anschließend bevorzugt über den sesselförmigen Übergangszustand **373** ablaufen.²⁴¹ Durch die Delokalisation der Elektronen im perizyklischen Übergangszustand **373** kommt es zu einer stärkeren Bindung zwischen Substrat und Kupferkatalysator. Diese selektive Stabilisierung des Übergangszustandes verringert die Aktivierungsbarriere und die Reaktion wird beschleunigt. Der entstandene α -Ketoester kann im Anschluss durch ein neues Allylvinylother Molekül oder durch zwei Liganden L verdrängt werden. Die Triebkraft für die Freisetzung des Produktes ist die ungünstige *s-cis* Konfiguration mit der der α -Ketoester (1S)-**307a** an den Katalysator koordiniert ist. Durch das Freisetzen des α -Ketoesters kann dieser die deutlich günstigere *s-trans* Konfiguration annehmen.²⁴²

²⁴¹ Verlässliche Aussagen über die Natur des Übergangszustandes konnten nicht getätigt werden, da die absolute Konfiguration des α -Ketoesters (1S)-**307a** nicht bestimmt werden konnte.

²⁴² Der Vorzug der *s-trans* Konfiguration bei α -Dicarbonylverbindungen ist ein gut dokumentiertes Phänomen. Die einzige α -Dicarbonylverbindung, bei der eine *s-cis* Konfiguration beobachtet wurde, ist Glyoxal: Durig, J. R.; Tong, C. C.; Li, Y. S. *J. Chem. Phys.* **1972**, *57*, 4425–4427. Sobald Glyoxal substituiert war, konnte nur noch die *s-trans* Konfiguration beobachtet werden: a) Hagen, K.; Hedberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8266–8269. b) Dyllick-Brenzinger, C. E.; Bauder A. *Chem. Phys.* **1978**, *30*, 147–153. c) Danielson, D. D.; Hedberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3730–3734. d) Verheijdt, P. L.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1982**, 1541–1547. e) Isaksson, R.; Liljefors, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1351–1356.

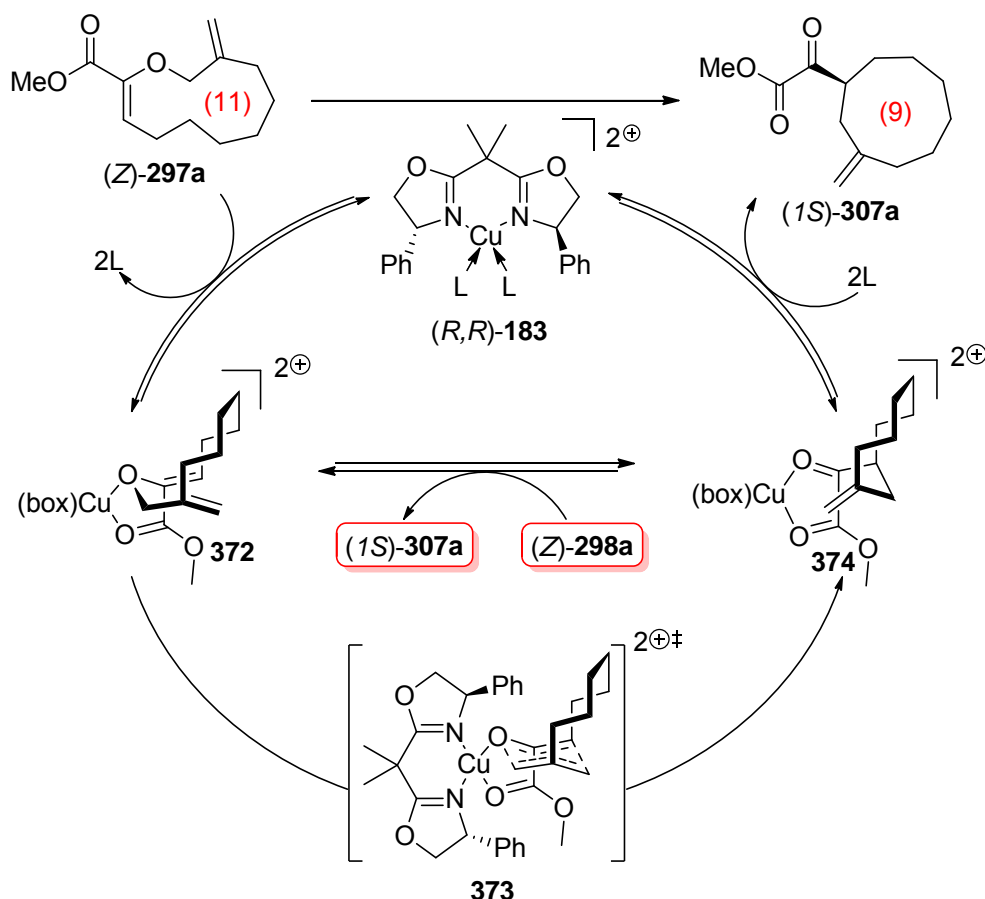


Abb. 119 Vereinfachter Katalysezyklus für eine {1,5}-TCAGC von (Z)-297a. Der Übersicht halber wurden die Gegenionen nicht dargestellt.

Je nach eingesetztem L variierte die Reaktivität der Katalysatorspezies. Im Fall von (R,R)-183a konnten sogar Hinweise auf einen "resting state" gefunden werden. Während die Umlagerung mit substöchiometrischen Mengen des Katalysators auch nach 96 h nicht vollständig war, konnte mit stöchiometrischen Mengen bereits nach 1 h kein Substrat mehr beobachtet werden (vgl. Tabelle 21, Eintrag 9 und 10). Eine Produktinhibierung konnte, aufgrund des vollständigen Umsatzes mit anderen Katalysatorspezies, ausgeschlossen werden. Ein zu 370 analoger Katalysator-Produkt Komplex könnte ein solcher "resting state" sein. Unter der Annahme, dass die Bildung des Katalysator-Substrat Komplexes 372 der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, könnten die beobachteten Reaktivitätsunterschiede aus einer unterschiedlich starken Koordination der Liganden L am Kupfer resultieren. Gut koordinierende Liganden L könnten durch den AVE langsamer verdrängt werden. Dies würde die Reaktivität des Katalysators senken. Die zwischenzeitliche Regeneration des Katalysators bei der Freisetzung des α -Ketoesters würde für weitere Reaktionen eine erneute Verdrängung der zusätzlichen Liganden L voraussetzen. Dies könnte ein weiterer Faktor für eine signifikante Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit bei gut koordinierenden Liganden

L (H₂O) sein.²⁴³ Bei schwach koordinierenden Liganden L sollte dieser Reaktionspfad dagegen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Weitere Erklärungsansätze für die geringe Reaktivität von (*S,S*)-**181a** und (*R,R*)-**183a** könnten die zuvor bereits erwähnten Computerchemischen Berechnungen von Rehbein liefern.⁶³ Die Berechnungen zeigten, dass auch andere Katalysator-Substrat Komplexe denkbar wären. Dabei würde die Aktivierung des AVE (*Z*)-**297a** in einem zu **370** analogen Komplex nicht mehr ausschließlich Lewis-sauer, sondern auch Brønsted-sauer über eine Wasserstoffbrückenbindung erfolgen. Diese gemischte Aktivierung könnte eine viel geringere Reaktivität zur Folge haben, da die Aktivierung über eine Wasserstoffbrückenbindung deutlich schwächer ist, als die über eine Lewissäure. Bei einem zu **371** analogen Komplex könnte der zusätzliche Wasserligand für eine Verringerung der Lewis-Acidität verantwortlich sein und die Reaktivität des Katalysators auf diese Weise senken.

4.2.3.5 Variation der Doppelbindungskonfiguration: {1,5}-TCAGC von (*E*)-**297a**

Nach den Ergebnissen des Katalysatorscreenings wurde die {1,5}-TCAGC von (*E*)-**297a** mit (*R,R*)-**183a** als Katalysator untersucht. Dabei konnte keine Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet werden. Die Ausbeute war mit 15% jedoch deutlich schlechter und das Produkt verunreinigt. Eine Isomerisierung der Doppelbindung wurde auch hier nicht beobachtet (Abb. 120).

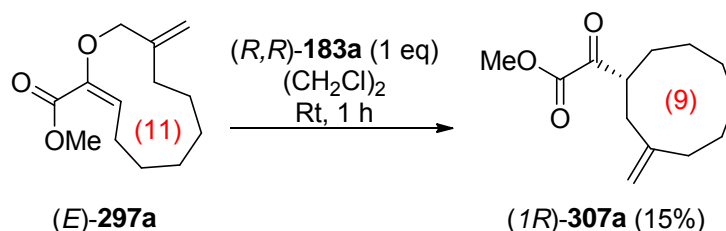


Abb. 120 {1,5}-TCAGC von (*E*)-**297a**.

4.2.3.6 Substratvariation: Synthese und {1,5}-TCAGC von (*Z*)-**375a**, **297b** und (*Z*)-**375b**

Durch Variation der Bis(oxazoline) und der zusätzlichen Liganden L konnte die Aktivität der Katalysatoren erhöht und vollständiger Umsatz bei der {1,5}-TCAGC von (*Z*)-**375a** erzielt werden. Dabei konnten jedoch nur mäßige oder schlechte Ausbeuten und die Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung in Gegenwart von alkoholischen Liganden beobachtet werden. Zur weiteren Optimierung wurde aufbauend auf Arbeiten von Rehbein¹²⁰ die

²⁴³ Rehbein konnte Hinweise für eine mögliche Konkurrenz von Wasser um die Bindungsstellen am Kupfer erhalten. Sie versetzte dazu die Reaktionslösung [AVE in (CH₂Cl)₂ mit 5 mol% (*S,S*)-**181a** als Kat.] mit 2 bzw. 4 zusätzlichen Äquivalenten Wasser und bestimmte den Umsatz nach jeweils 1 h. Der Umsatz ging dabei von 42% (0 eq H₂O) auf 25% (2 eq H₂O) bzw. 18% (4 eq H₂O) zurück. Siehe Referenz 120.

Esterfunktionalität an C2 modifiziert. Zunächst wurde die direkte Überführung des Esters in ein Weinrebamid nach Williams *et al.* mit *N,O*-Dimethylaminhydroxylamin Hydrochlorid und Isopropylmagnesiumchlorid untersucht (Abb. 121).²⁴⁴ Das Weinrebamid (*Z*)-**375a** konnte auf diese Weise lediglich in mäßigen Ausbeuten erhalten werden. Bei einem alternativen Protokoll mit AlMe_3 und *N,O*-Dimethylaminhydroxylamin Hydrochlorid nach Lipshutz²⁴⁵ konnte kein Weinrebamid (*Z*)-**375a** detektiert werden. Durch teilweise Zersetzung des Startmaterials konnten außerdem nur 40% des Substrats reisoliert werden.

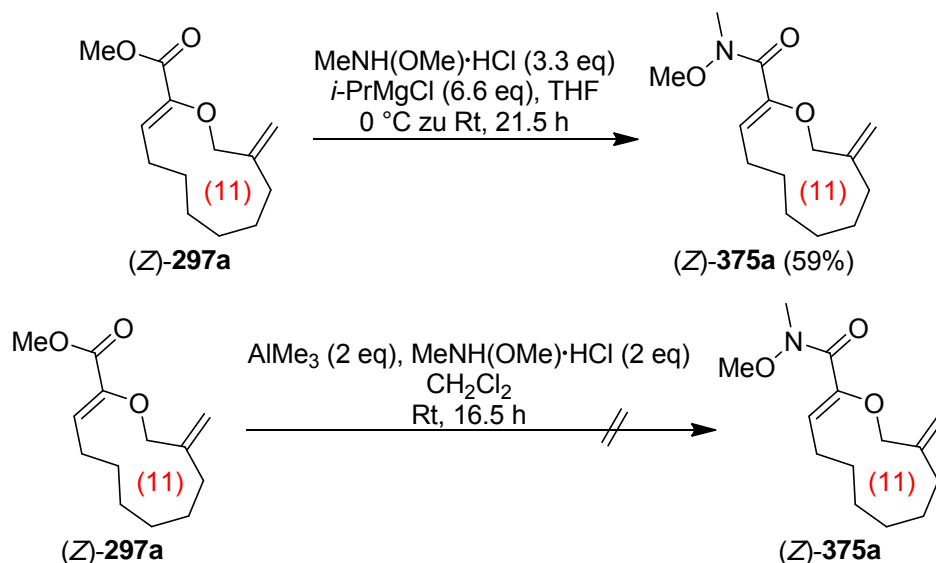


Abb. 121 Versuche zur einstufigen Synthese des Weinrebamids (*Z*)-**375a**.

Wesentlich effektiver war die Synthese über eine zweistufige Sequenz (Abb. 122). Die Verseifung des Esters gelang dabei am besten mit KOSiMe_3 .²⁴⁶ Da die Reaktion nach 18 h noch nicht vollständig war, mussten zwei weitere Äquivalente KOSiMe_3 zugegeben werden. Eine Isomerisierung der Doppelbindung wurde nicht beobachtet. Die Säure (*Z*)-**376a** konnte nach kurzer Reinigung direkt weiter umgesetzt werden. Die Darstellung des Weinrebamids (*Z*)-**375a** erfolgte durch eine modifizierte Variante der Steglich-Veresterung²⁴⁷ nach Gosh.²⁴⁸ Die Synthese des Weinrebamids (*Z*)-**375a** gelang dadurch über zwei Stufen in sehr guten Ausbeuten (76%).

²⁴⁴ Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.

²⁴⁵ Lipshutz, B. H.; Lee, C.-T.; Servesco, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4713–4716.

²⁴⁶ Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831–5834.

²⁴⁷ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.

²⁴⁸ Gosh, A. K.; Gong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437–1440.

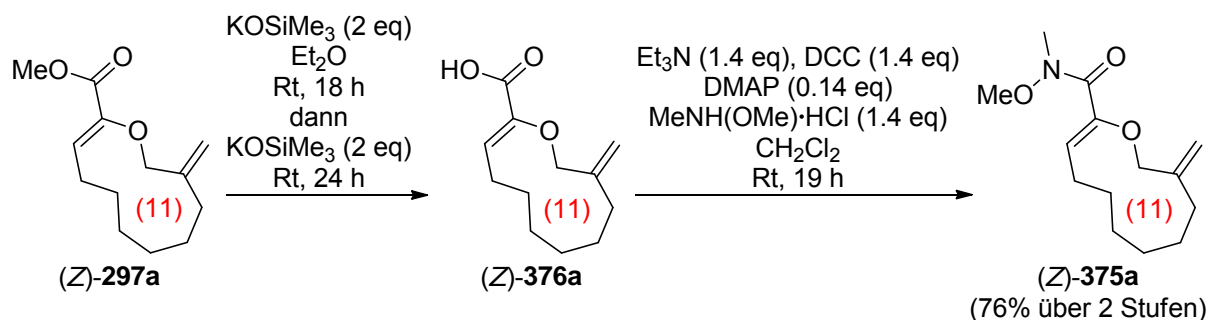


Abb. 122 Synthese des Weinrebamids (Z)-375a über zwei Stufen.

Getestet wurde die {1,5}-TCAGC von (Z)-375a lediglich einmal mit (R,R)-183b als Katalysator, da dieser sich zuvor als besonders reaktiv erwiesen hatte (Abb. 123). Außerdem sollte überprüft werden, ob die Isomerisierung der Doppelbindung weiterhin auftritt. Die Modifikation des π -Akzeptors an C2 zeigte dabei einen substantziellen Einfluss auf den Verlauf der Umlagerung. Die Reaktivität von (Z)-375a gegenüber dem Katalysator (R,R)-183b war geringer als zuvor mit (Z)-297a, und die Umlagerung benötigte fast die doppelte Reaktionszeit, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Bemerkenswerterweise konnte die Isomerisierung der Doppelbindung bei (Z)-377a nicht beobachtet werden. Dies zeigt, dass auch der Substituent an C2 eine Rolle bei der Isomerisierung der Doppelbindung spielt. Dies stützt die These, dass der α -Ketoester (1S)-307a bei einer Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung wie in Abbildung 117 gezeigt über das Carbonylsauerstoffatom des Esters an den Katalysator koordiniert ist. Aufgrund der schlechten Massenbilanz (Ausbeute: 25%), erwies sich diese Variante allerdings als synthetisch unbrauchbar.

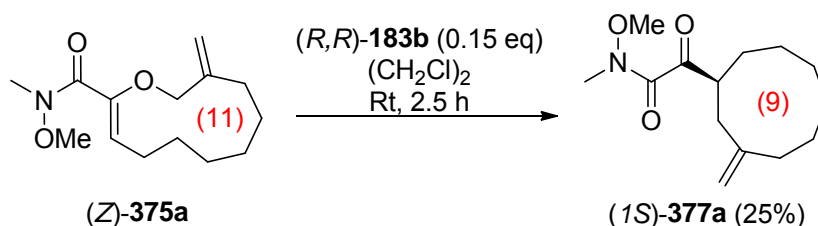


Abb. 123 {1,5}-TCAGC von (Z)-375a mit (R,R)-183b.

Neben dieser Modifikation des π -Akzeptors an C2, wurden die 14-gliedrigen AVE's (Z)-297b und (E)-297b synthetisiert (Abb. 124). Die Synthese erfolgte analog zu (Z)-297a und (E)-297a und konnte mit einer Gesamtausbeute von 23% über 9 Stufen realisiert werden (Abbildung 124). Die intramolekulare HWE-Reaktion verlief auch hier zugunsten des (Z)-konfigurierten Isomers (Z:E = 69:31). Bis auf einen geringen Teil von (Z)-297b konnten die Doppelbindungsisomere säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Die Zuordnung der Doppelbindungskonfiguration erfolgte aus dem ¹H-NMR-Spektrum anhand

der chemischen Verschiebung der vinylichen Protonen und in Analogie zum vorher synthetisierten Testsystem **297a**.

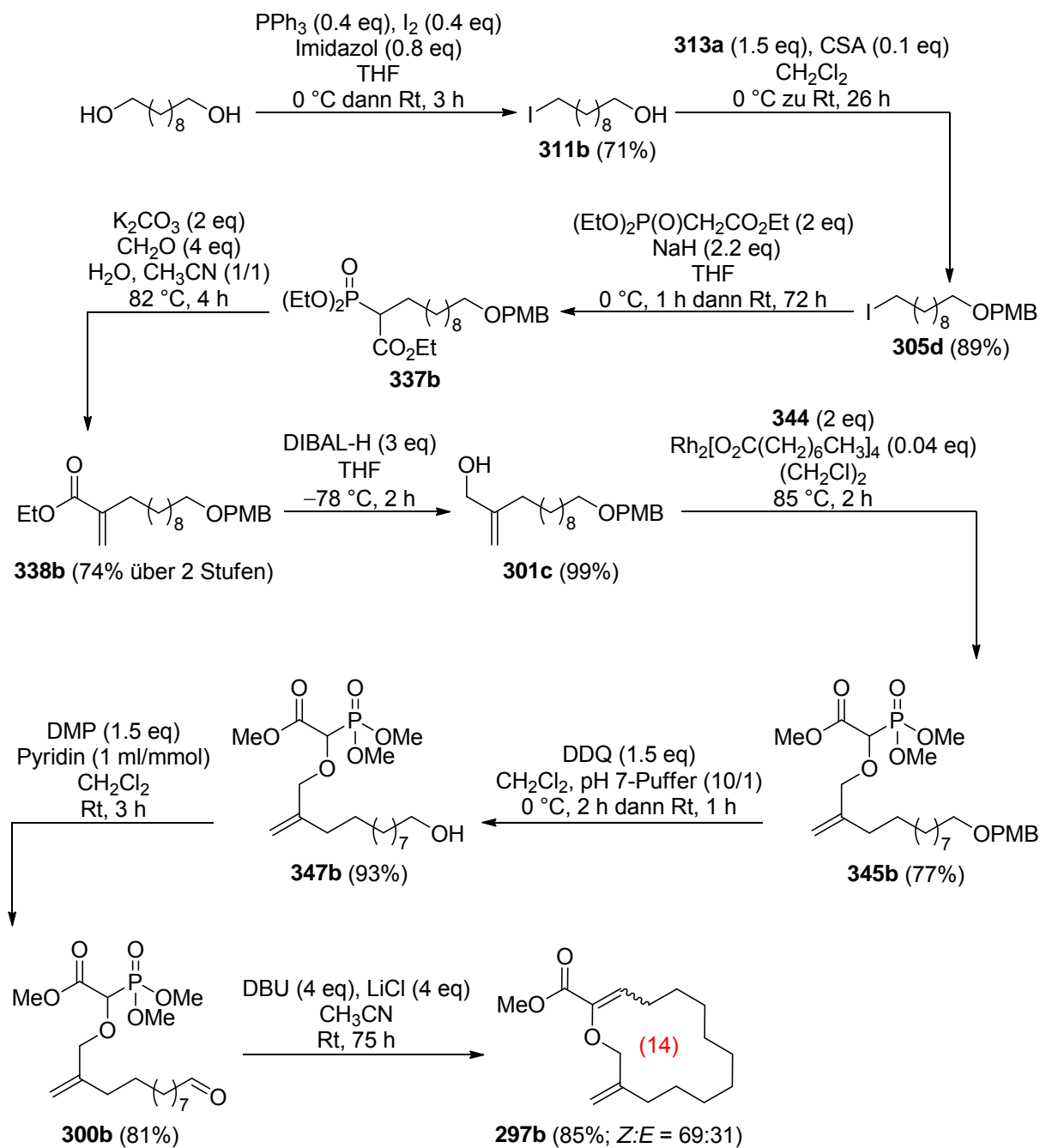


Abb. 124 Synthese der 14-gliedrigen AVE's (*Z*)-**297b** und (*E*)-**297b**.

Für die Umlagerung von (*Z*)-**297b** wurde ebenfalls (*R,R*)-**183b** als Katalysator gewählt. Entgegen den Erwartungen war der Umsatz von (*Z*)-**297b** so gering, dass nach 6.5 h weitere 15 mol% Katalysator zugegeben wurden und für weitere 20 h gerührt wurde. Bei dieser Umlagerung konnte keine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet werden. Die Ausbeute war mit 70% auf synthetisch brauchbarem Niveau und zeigt, dass eine {1,5}-TCAGC bei ringspannungsfreien Systemen funktionieren kann.

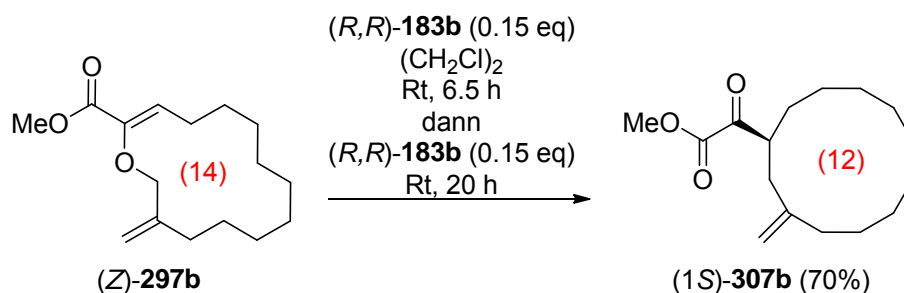


Abb. 125 {1,5}-TCAGC von **(Z)-297b** mit **(R,R)-183b**

Da **(Z)-297b** und **(E)-297b** nicht vollständig getrennt werden konnten, wurde das Gemisch der Doppelbindungsisomere in die entsprechenden Weinrebamide **(Z)-375b** und **(E)-375b** überführt. Die Darstellung erfolgte über die bereits bekannte zweistufige Sequenz aus Verseifung mit KOSiMe_3 ²⁴⁶ und Veresterung nach Gosh²⁴⁸ (Abb. 126). Die Weinrebamide konnten wie zuvor ohne Änderung des Diastereomerenverhältnisses in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die Trennung der Doppelbindungsisomere gelang jedoch erneut nicht. Lediglich ein geringer Teil **(Z)-375b** konnte diastereomerenrein isoliert werden.

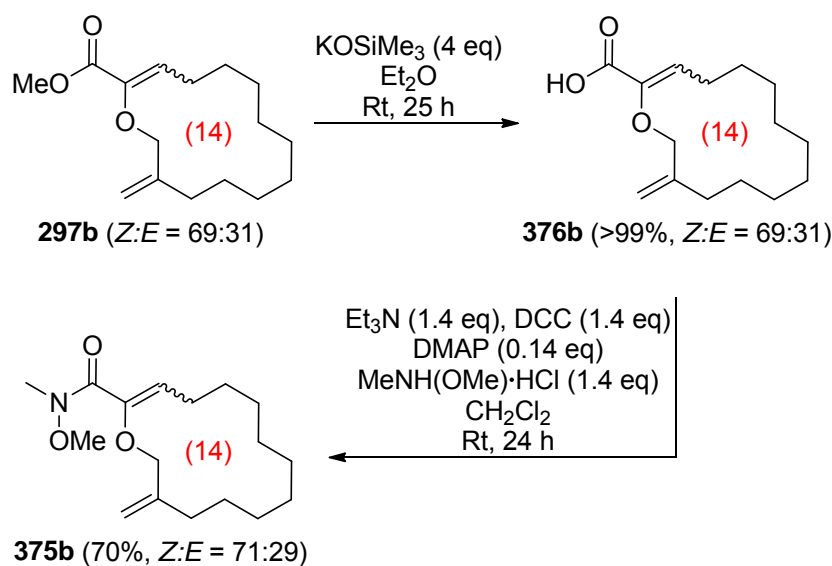
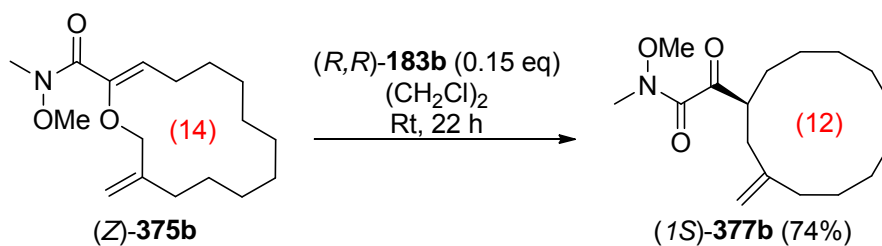
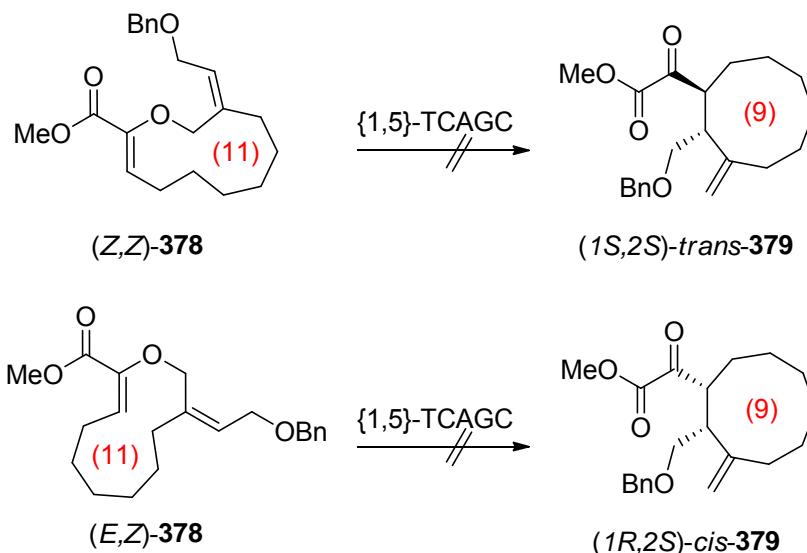


Abb. 126 Synthese der Weinrebamide **(Z)-375b** und **(E)-375b**.

Aufgrund der geringen Menge konnte auch in diesem Fall nur eine Umlagerung durchgeführt werden. Die Umlagerung mit 15 mol% **(R,R)-183b** als Katalysator lieferte das α -Ketoamid **(1S)-377b** lediglich verunreinigt mit mindestens einer weiteren Verbindung. Die Ausbeute war mit 74% im guten Bereich. Die Reaktionszeit war mit 22 h wieder deutlich höher, als beim Weinrebamid **(Z)-375a**. Eine Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung wurde auch in diesem Fall nicht beobachtet (Abb. 127).

**Abb. 127** {1,5}-TCAGC von (Z)-375b mit (R,R)-183b

Zeitgleich zu den von mir durchgeführten Variationen des Substrats wurden von Wojtas die AVE's (Z,Z)-378 und (E,Z)-378, mit Blick auf eine mögliche Totalsynthese von Xeniolid F, synthetisiert.²⁴⁹ Die zusätzliche Substitution der exozyklischen Doppelbindung hätte die Bildung des benötigten zweiten Chiralitätszentrums an C2 im Produkt zur Folge. Die in Abbildung 128 gezeigte absolute Konfiguration wurde den bislang akzeptierten Modellvorstellungen folgend postuliert.

**Abb. 128** Testsysteme von Wojtas und deren Produkte nach einer {1,5}-TCAGC.

Wojtas konnte jedoch weder die unkatalysierte noch die katalysierte Umlagerung seiner Systeme erfolgreich durchführen. Er konnte nur Startmaterial oder Zersetzungsprodukte isolieren.²⁴⁹ Da die {1,5}-TCAGC bis zu diesem Zeitpunkt nur unbefriedigende Ergebnisse lieferte und an den getesteten komplexeren Systemen mit dreifach substituierter allylischer Doppelbindung nicht durchführbar erschien, wurde eine mögliche Synthese von (+)-Xeniolid F über eine {1,5}-TCAGC verworfen und keine weiteren Experimente zu deren Realisierung durchgeführt. Stattdessen wurde die {1,6}-TCAGC untersucht.

²⁴⁹ Wojtas, P. *Studien zur transannularen katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von (+)-Xeniolid F* Diplomarbeit, Technische Universität Dortmund, 2010.

4.2.4 Wittig-Olefinierung des α -Ketoesters (1*S*)-**307a**

Eine weitere Herausforderung bei der Totalsynthese von (-)-Xeniolid F aus einem α -Ketoester besteht in der Einführung der Dien-Seitenkette. Die von Pollex im Rahmen ihrer Dissertation durchgeführte Wittig-Olefinierung des α -Ketoesters **290** mit **380** schlug mit allen getesteten Basen fehl.¹⁸¹

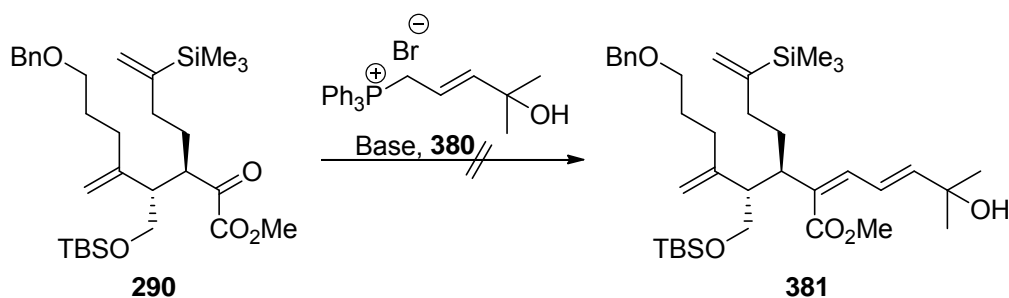


Abb. 129 Fehlgeschlagene Wittig-Olefinierung mit **380**.

Daher sollte der Aufbau der Dien-Seitenkette schrittweise durch eine Metall-katalysierte Kupplungsreaktion erfolgen. Der Aufbau der benötigten (*Z*)-konfigurierten Halogen-substituierten Doppelbindung gelang Pollex lediglich mit dem kommerziell erhältlichen Wittigsalz **382**. Die Olefinierung war sehr (*Z*)-selektiv, aber das Produkt konnte nur mit geringer Ausbeute erhalten werden (Abb. 130). Versuche, eine Brom- oder Iod-substituierte Doppelbindung zu erzeugen schlugen fehl.¹⁸¹

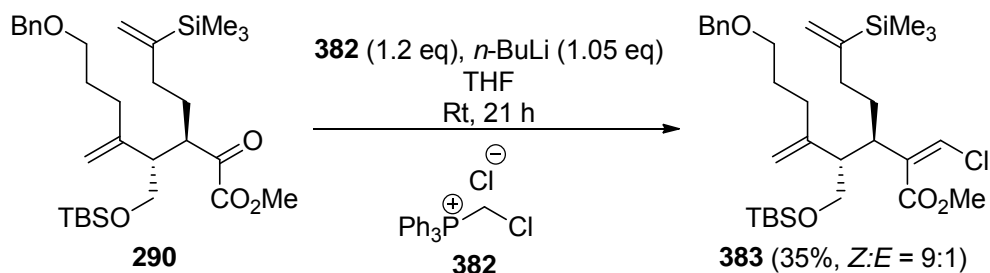


Abb. 130 Von Pollex durchgeführte Wittig-Olefinierung des α -Ketoesters **290**.

Aufgrund der von Pollex beschriebenen Probleme wurde versucht, den α -Ketoester (1*S*)-**307a** mit einer Wittigreaktion zu einem funktionalisierten Alken umzusetzen. In einem ersten Versuch wurde frisch synthetisierter α -Ketoester (1*S*)-**307a** mit dem Ylen **384** umgesetzt.²⁵⁰ Um vollständigen Umsatz zu erreichen, wurden nach 20, 28 und 48 Stunden jeweils weitere 2.5 Äquivalente des Ylens **384** zugegeben und nach der letzten Zugabe auf 40 °C erwärmt. Nach 19.5 Stunden bei 40 °C konnte kein Startmaterial mehr detektiert werden und das

²⁵⁰ Zurwerra, D.; Glaus, F.; Betschart, L.; Schuster, J.; Gertsch, J. r.; Ganci, W.; Altmann, K.-H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16868–16883.

Olefinierungsprodukt **385** wurde in sehr guten Ausbeuten als Gemisch der Doppelbindungs-isomere erhalten. Das exakte Diastereomerenverhältnis konnte nicht bestimmt werden. Die Doppelbindungskonfiguration des Hauptprodukts wurde spektroskopisch nicht verifiziert. Da das Signal des Doppelbindungsprotons des Hauptproduktes eine geringfügig niedrigere Tieffeldverschiebung aufweist, als das des Nebenproduktes, kann auf eine (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung im Hauptprodukt geschlossen werden. Ein Vergleich der chemischen Verschiebung des Doppelbindungsprotons mit den ähnlich substituierten Verbindungen deutet ebenfalls darauf hin.

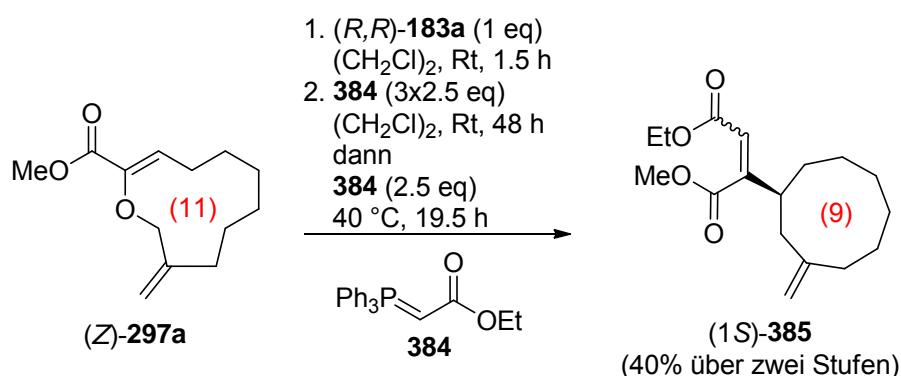


Abb. 131 Synthese des Olefinierungsproduktes (*1S*)-**385**.

Aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Substratmenge, wurde keine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Optimierung sollte mit dem für die Naturstoffsynthese benötigten α -Ketoester erfolgen.

4.3 Substratsynthese für die {1,6}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung

Das folgende Kapitel behandelt die Arbeiten zur {1,6}-TCAGC. Teile dieser Ergebnisse über die Synthese einiger Testsysteme und deren erfolgreiche unkatalysierte und katalysierte Umlagerung wurden bereits publiziert.²⁵¹

4.3.1 Entwicklung einer Synthese für Substrate mit einer (*E*)-konfigurierten allylischen Doppelbindung am Beispiel von (*Z,E*)-**298b** und (*E,E*)-**298b**

Die Strategie zur Darstellung der Testsysteme für eine {1,6}-TCAGC wurde, aufbauend auf den Ergebnissen zur Synthese der zuvor in der {1,5}-TCAGC eingesetzten Testsysteme, entwickelt. Zunächst wurden die zyklischen AVE's (*Z,E*)-**298b** und (*E,E*)-**298b** mit

²⁵¹ Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.

(*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung dargestellt, da diese eine höhere Reaktivität bei der Umlagerung versprechen.²⁵² Bis zur intramolekularen HWE-Reaktion war der Verlauf dieser Syntheseroute zufriedenstellend, so dass keine alternativen Reaktionsbedingungen getestet wurden. Als Startmaterial für die Synthese der 13-gliedrigen AVE's diente kommerziell erhältliches 1,9-Nonandiol. Dieses wurde zunächst mit 4-Methoxybenzylchlorid unter basischen Bedingungen monogeschützt (Abb.132). Auch hier wurde das Diol im Überschuss eingesetzt und 4-Methoxybenzylchlorid langsam zugetropft. Auf diese Weise konnte ein hoher Anteil des Monoarylethers **386b** erhalten werden. Das überschüssige Diol konnte nach der Reaktion reisoliert und erneut eingesetzt werden. Nach Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan^{122b,214} wurde die benötigte (*E*)-konfigurierte Doppelbindung mittels HWE-Reaktion nach Masamune/Roush^{231a} in sehr guten Ausbeuten diastereoselektiv aufgebaut. Der (*Z*)-konfigurierte Allylester wurde nicht detektiert. Die Zuordnung der Doppelbindungs-konfiguration erfolgte durch Bestimmung der Kopplungskonstante der vinylicischen Protonen (15.6 Hz) und 1D-NOE-NMR-Spektroskopie. Die Reduktion mit DIBAL-H lieferte den Allylkohol (*E*)-**304b** in fast quantitativer Ausbeute.

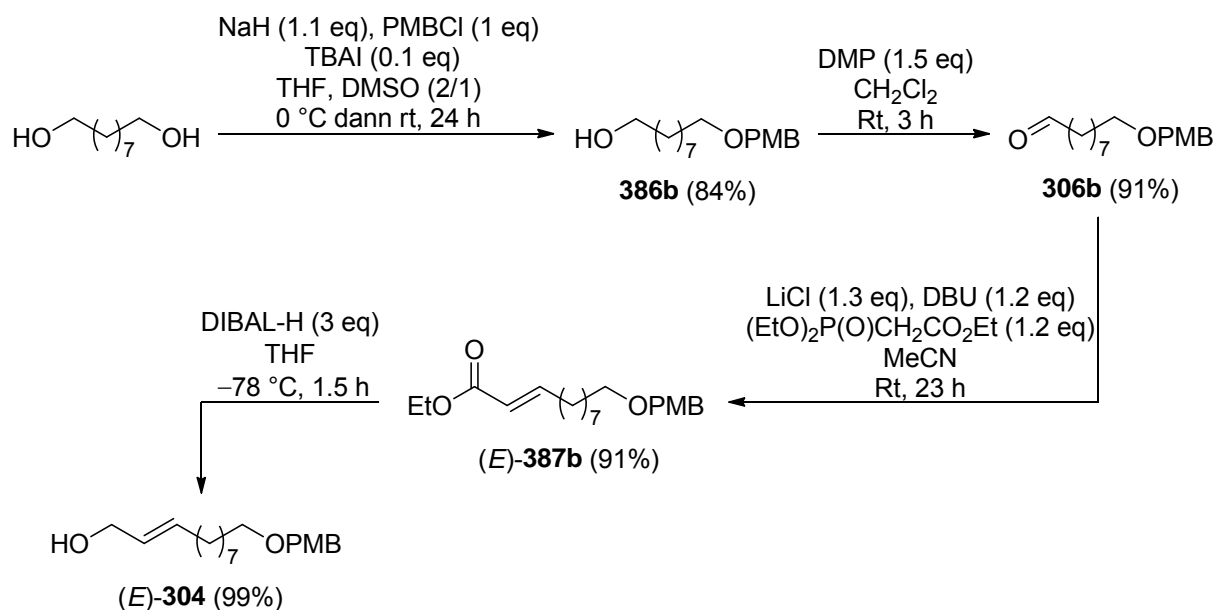


Abb. 132 Syntheseroute zur Darstellung des Allylkohols (*E*)-**304b**.

Zur Darstellung des bifunktionalen Aldehyds (*E*)-**303b** für eine intramolekulare HWE-Reaktion wurde auf die bereits zuvor angewandte Sequenz, bestehend aus einer OH-Insertion, Entschützung mit DDQ und Oxidation mit Dess–Martin-Periodinan zurückgegriffen. Diese

²⁵² Durch Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten der unkatalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung aller vier Doppelbindungs-isomere eines azyklischen AVE's konnte Rehbein zeigen, dass ein AVE mit der Konfiguration (*E,E*) die mit Abstand höchste Reaktivität aufweist. (*Z,E*)-konfigurierte AVE's folgen mit der zweithöchsten Reaktivität, siehe auch Referenz 120.

lieferte (*E*)-**303b** in sehr guten Ausbeuten (Abb. 133). Als Flaschenhals erwies sich auch hier die OH-Insertion, die wie zuvor in mehreren Parallelansätzen durchgeführt werden musste.

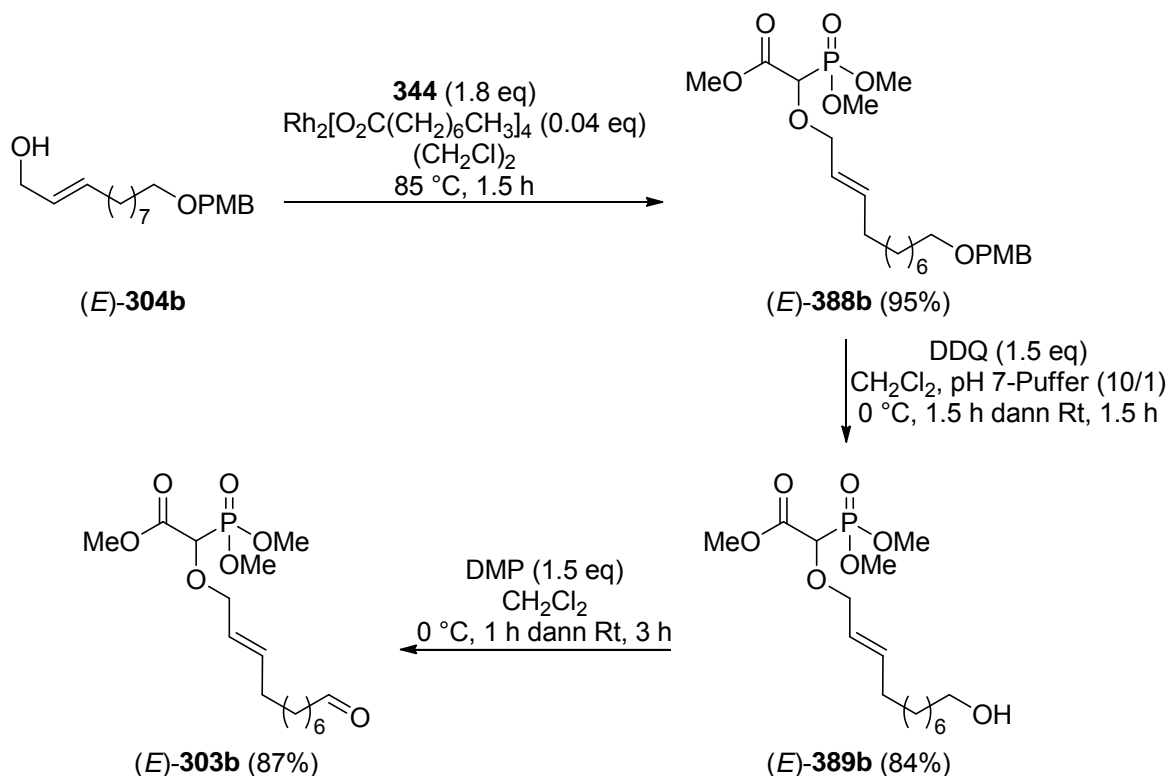


Abb. 133 Syntheseroute zur Darstellung des Aldehyds (*E*)-**303b**.

Zunächst wurde die intramolekulare HWE-Reaktion mit den von mir zuvor optimierten Bedingungen für die Testsysteme der {1,5}-Umlagerung durchgeführt. Im Falle der AVE's (*Z,E*)-**298b** und (*E,E*)-**298b** wurde, im Gegensatz zu den bisher verwendeten Systemen, die (*E*)-konfigurierte vinyliche Doppelbindung bevorzugt gebildet. Die Ausbeute war mit 64% zufriedenstellend und die Diastereoselektivität lag bei 21:79 (Tab. 23, Eintrag 1). Die Trennung der Doppelbindungsisomere wurde durch präparative HPLC realisiert. Die Zuordnung der Konfiguration wurde durch 1D-NOE-NMR-Spektren nachgewiesen. Der Austausch des Salzes von LiCl zu NaI machte sich zwar nicht in der Diastereoselektivität bemerkbar, aber die Ausbeute brach ein und das Produkt wies auch nach säulenchromatographischer Reinigung noch Verunreinigungen auf (Eintrag 2). Da Ando an sehr ähnlichen Systemen erfolgreich eine intramolekulare HWE-Reaktion mit deutlich weniger Lösungsmittel beschrieben hat, wurden auch diese Bedingungen getestet.^{226j} Trotz der vergleichsweise hohen Konzentration wurde kein Dimer gebildet. Die Methode nach Ando lieferte jedoch deutlich schlechtere Ausbeuten und eine schlechtere Diastereoselektivität (Eintrag 3). Unter Verwendung von K₂CO₃ und 18-Krone-6 verbesserte sich die Diastereoselektivität nur leicht (18:82) zugunsten von (*E,E*)-**298b**. Da hierbei nicht unter

4.3.2 Synthese der AVE's (*Z,E*)-298a, (*E,E*)-298a, (*Z,E*)-298c und (*E,E*)-298c

Zur Untersuchung des Einflusses der Ringgröße auf die {1,6}-TGC wurden weitere mittelgroße AVE's mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung hergestellt. Diese konnten analog durch die zuvor beschriebene Syntheseroute dargestellt werden (Abb. 134). Einzig beide Oxidationen zu den Aldehyden **306 a**, **306c**, (*E*)-**303a** und (*E*)-**303c** in den Schritten zwei und sieben wurden aus ökonomischen Gründen durch eine Parikh–Doering Oxidation ersetzt.²⁵³ Insbesondere bei der DMP-Oxidation im zweiten Schritt mussten immer vergleichsweise große Mengen des teureren Oxidans zugegeben werden.

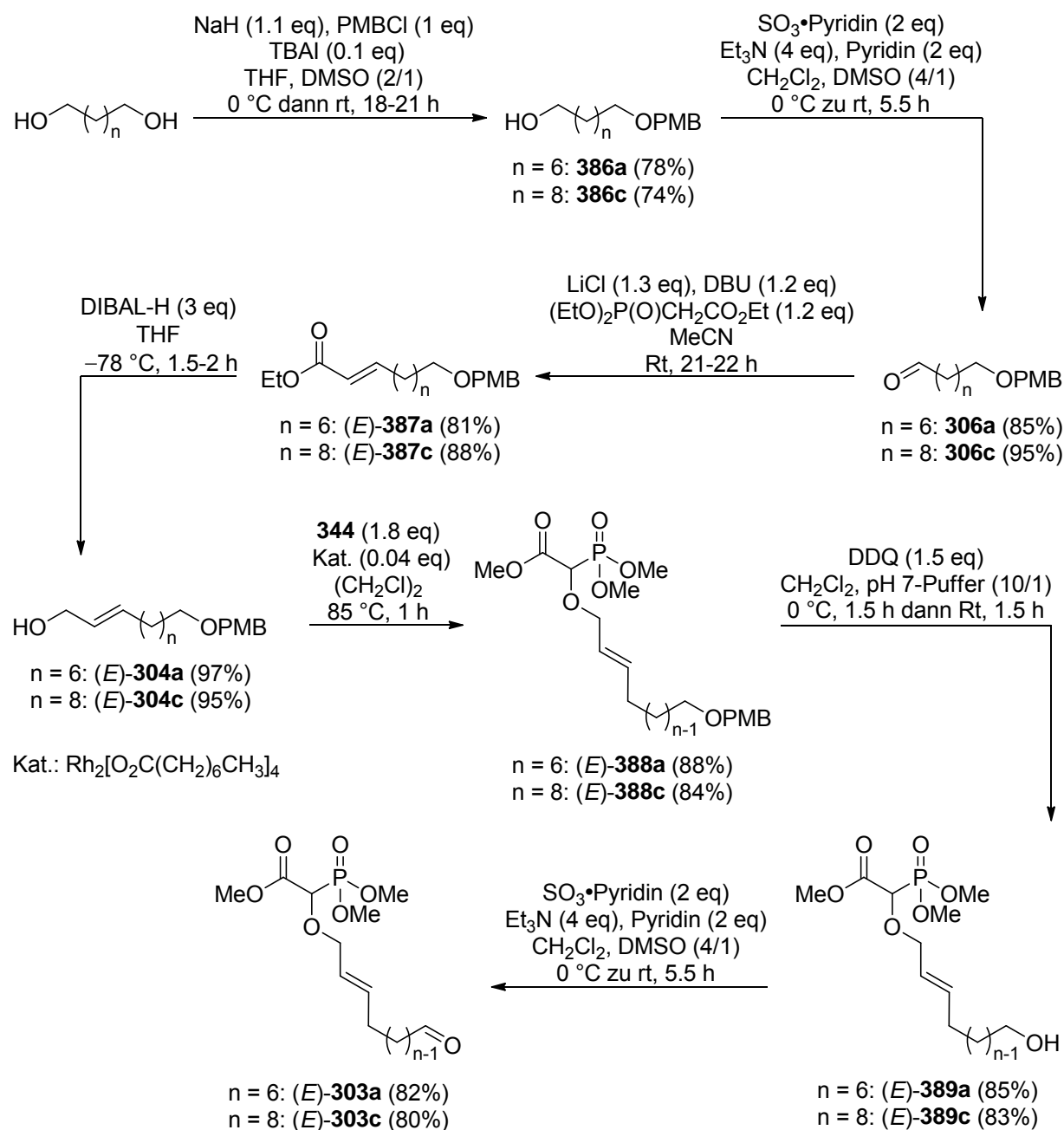


Abb. 134 Synthese der bifunktionalen Aldehyde (*E*)-**303a** und (*E*)-**303c**

²⁵³ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.

4.3.3 Synthese eines (Z)-konfigurierten Allylkohols am Beispiel von (Z)-304b

Im Zuge der Entwicklung der ersten katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung an azyklischen Systemen beobachteten Abraham und Rehbein unterschiedliche Selektivitäten bei Systemen mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung gegenüber denen mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung.^{116,120} Um den Einfluss der allylischen Doppelbindung während der Umlagerung an zyklischen Substraten zu untersuchen, sollten im Rahmen dieses Projektes auch Allylvinylother mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung synthetisiert werden. Diese Doppelbindungen können durch Modifikationen nach Ando²⁵⁵ oder Still–Gennari²⁵⁶ ebenfalls über eine HWE-Olefinierung dargestellt werden. Aus ökonomischen und praktischen Gründen wurde die Variante nach Ando gewählt, da bei der Variante nach Still–Gennari 5 Äquivalente des teuren und sehr hygroskopischen 18-Krone-6 benötigt werden. Zunächst wurde für Testreaktionen der zuvor bereits verwendete Aldehyd **306b** als Substrat verwendet. Als Olefinierungsreagenz wurde Phosphonat **391** gewählt, da es sowohl hohe Ausbeuten als auch hohe Diastereoselektivitäten versprach und aus vergleichsweise günstigem *ortho*-Kresol hergestellt werden konnte.²⁵⁷ Durch eine zweistufige Synthese mit Phosphorpentachlorid und anschließend mit Triethylamin und *ortho*-Kresol wurde Triethylphosphonoacetat in das Phosphonat **391** in guten Ausbeuten überführt.

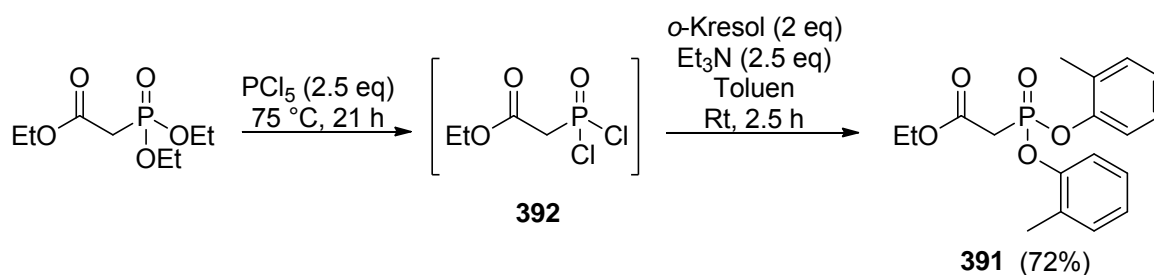


Abb. 135 Synthese des Phosphonats **391**.

Die in der Literatur beschriebene alternative Syntheseroute konnte nicht erfolgreich angewendet werden.²⁵⁸ Problematisch war ein Nebenprodukt, das allerdings zunächst nicht detektiert wurde. Aus diesem Grund wurde das verunreinigte Phosphonat **391** in einer von Pihko *et al.* modifizierten Variante der HWE-Reaktion nach Ando eingesetzt. Dabei wird zusätzlich zum eingesetzten Natriumhydrid, Natriumiodid als Additiv zugesetzt.²⁵⁹ Die

²⁵⁵ Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105–4108.

²⁵⁶ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.

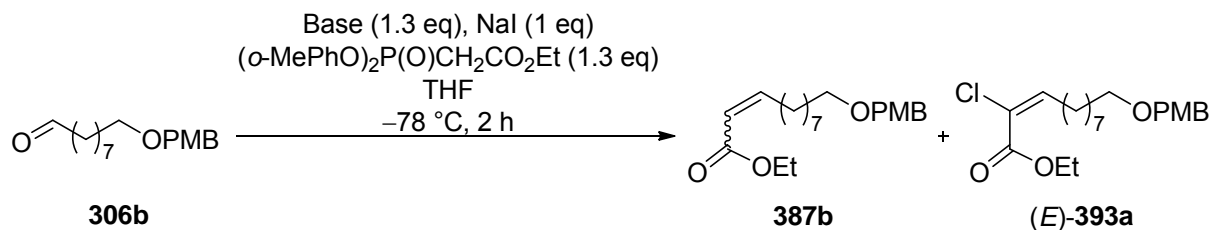
²⁵⁷ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934–1939.

²⁵⁸ a) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4762–4773. b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745–4749.

²⁵⁹ Pihko, P. M.; Salo, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4361–4364.

Zugabe von Natriumiodid sollte für eine höhere *Z*-Selektivität sorgen. Als Base wurde zusätzlich zu den von Ando verwendeten NaH und DBU auch *KOt*-Bu eingesetzt.

Tab. 25 (*Z*)-selektive HWE-Reaktion von Aldehyd **306b**.



Eintrag ^a	Base	Ausbeute (%) ^c (387b :(<i>E</i>)- 393a) ^b	<i>dr</i> (387b) <i>Z:E</i> ^b
1	NaH	90 (89:11)	>95:5
2	DBU	94 (95:5)	95:5
3	<i>KOt</i> -Bu	94 (95:5)	93:7
4 ^d	NaH	86 (90:10)	>95:5

^a Ansatzgröße: 0.18 mmol **306b**. ^b Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohproduktes. ^c Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^d Ansatzgröße: 15.45 mmol **306b**.

Alle drei Basen lieferten ausgezeichnete Ausbeuten und sehr gute *Z*-Selektivitäten. Unglücklicherweise war das Produkt immer mit dem Vinylchlorid (*E*)-**393a** verunreinigt. Die Struktur von (*E*)-**393a** wurde, aufgrund der Ähnlichkeit beider Verbindungen, im ¹H-NMR-Spektrum und des in der nachfolgenden Reduktion erhaltenen Chlor-substituierten Allylalkohols (*E*)-**395a** ermittelt.

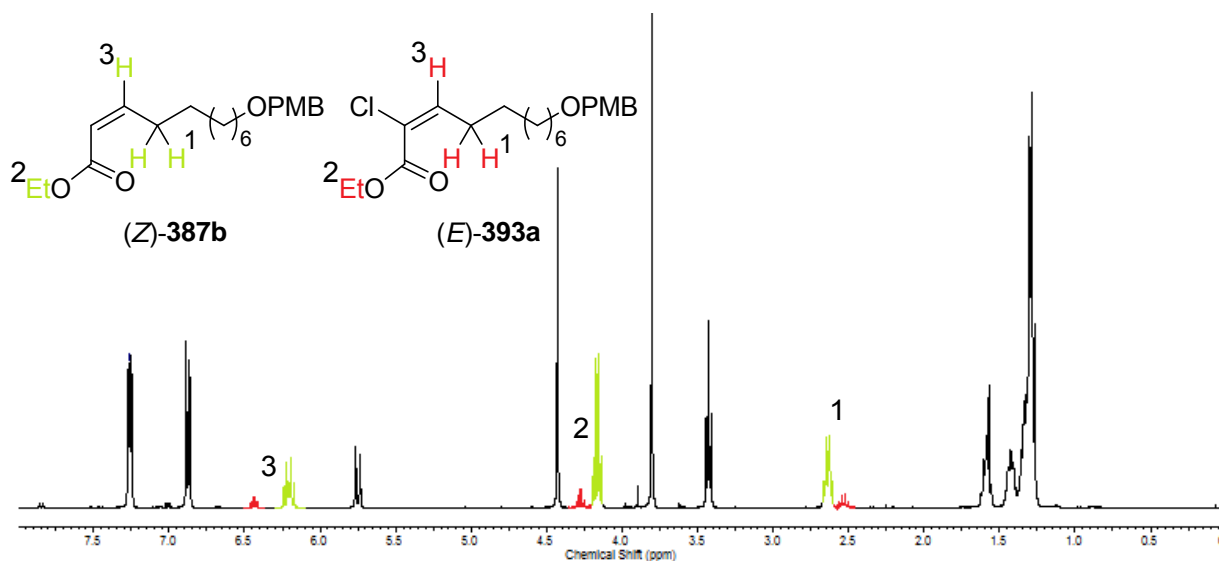


Abb. 136 Spektrum des Gemisches aus (*Z*)-**387b** und (*E*)-**393a**.

Zunächst wurde angenommen, dass das Vinylchlorid (*E*)-**393a** während der Aufarbeitung durch Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung entstehen konnte. Nachdem allerdings jegliche Chloridquelle als Ursache ausgeschlossen wurde, musste eine Verunreinigung im Phosphonat **391** für die Bildung des Nebenproduktes (*E*)-**393a** verantwortlich sein. Mithilfe von hochaufgelöster Massenspektrometrie konnte das chlorierte Phosphonat **394** als ursächliche Verunreinigung identifiziert werden.

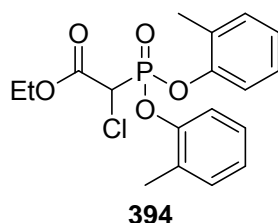


Abb. 137 Struktur des Nebenproduktes **394** im Phosphonat **391**.

Neben der vergleichsweise geringeren Ausbeute, war der Anteil des Vinylchlorids (*E*)-**393a** bei Verwendung von NaH auf den ersten Blick am höchsten (Tab. 25, Eintrag 1). Zieht man bei den anderen Methoden jedoch den Anteil des (*E*)-konfigurierten Doppelbindungsisomers (*E*)-**387b** von den Produkten, ab so ist das Verhältnis (*Z*)-**387b**:(*E*)-**393a** nahezu identisch. Der Vorteil von NaH gegenüber den anderen Basen besteht darin, dass kein (*E*)-konfiguriertes Doppelbindungsisomer des Produktes detektiert wurde und somit eine aufwendige säulenchromatographische Reinigung zur Trennung der Doppelbindungsisomere entfiel. Auch bei großen Ansätzen blieben Ausbeute und Selektivität auf gleich hohem Niveau (Eintrag 4). Die Verwendung von DBU und KO*t*-Bu lieferte identisch hohe Ausbeuten und Selektivitäten (Eintrag 2 und 3). Nachteilig war hier, dass in geringen Teilen auch das unerwünschte Diastereomer (*E*)-**387b** gebildet wurde. Das *Z*:*E* Verhältnis war bei der Verwendung von DBU marginal besser. Das Gemisch aus (*Z*)-**387b** und (*E*)-**393a** konnte in der anschließenden Reduktion mit DIBAL-H ohne Probleme eingesetzt werden. Die Ausbeute des Allylkohols (*Z*)-**304b** und des Vinylchlorids (*E*)-**395a** war im Vergleich zum (*E*)-konfigurierten Allylkohol (*E*)-**387b** geringer, aber immer noch im sehr guten Bereich. Das Verhältnis beider Allylkohole im Vergleich zu (*Z*)-**387b** und (*E*)-**393a** blieb unverändert. Weil die beiden Produkte (*Z*)-**304b** und (*E*)-**395a** über eine normale Säulenchromatographie nur teilweise getrennt werden konnten, musste der Großteil durch präparative HPLC gereinigt werden.

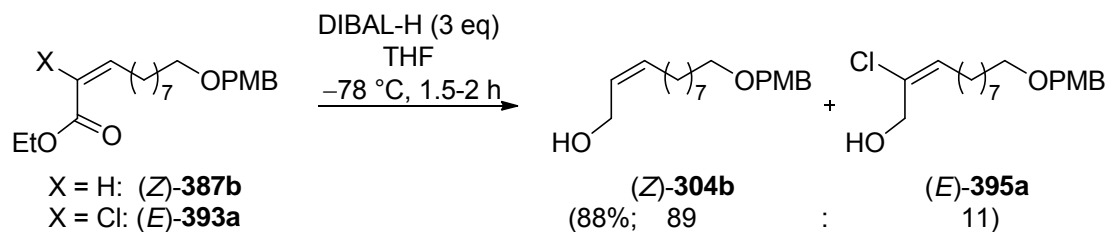


Abb. 138 Ergebnisse der DIBAL-H Reduktion.

Die Konfigurationen der Doppelbindungen wurden mittels 1D-NOE-NMR-Spektroskopie zugeordnet. Der Versuch, das unerwünschte Vinylchlorid (*E*)-**395a** durch einen Metall-Halogen-Austausch mit *t*-BuLi und anschließender Zugabe von Wasser in das Produkt (*Z*)-**304b** zu überführen schlug fehl. Eingesetzt wurde ein Gemisch aus Allylalkohol (*Z*)-**304b** und Vinylchlorid (*E*)-**395a**, das bei -78 °C mit *t*-BuLi versetzt wurde. Auch nach der Zugabe von zwei weiteren Äquivalenten *t*-BuLi konnte keine Änderung des Diastereomerenverhältnisses festgestellt werden.

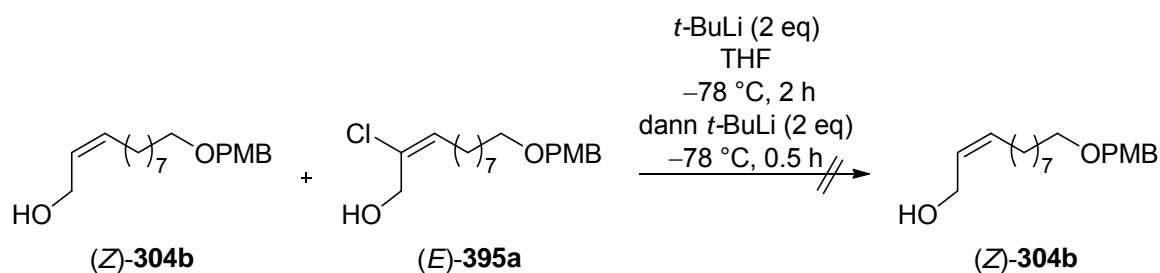


Abb. 139 Versuch zur Überführung von (*E*)-**395a** in (*Z*)-**304b**.

4.3.4 Synthese der AVE's mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung (*Z,Z*)-**298b**, (*E,Z*)-**298b**, (*Z,Z*)-**298c**, (*E,Z*)-**298c**, (*Z,Z*)-**298d** und (*E,Z*)-**298d**

Zusätzlich zu den 13- und 14-gliedrigen AVE's wurde auch ein 18-gliedriger AVE synthetisiert werden, der zu einem ringspannungsfreien 14-gliedrigen α -Ketoester umgelagert werden sollte. Damit sollte eine Annäherung an den azyklischen Fall erfolgen. Das hierfür benötigte Tetradecandiol war sehr kostspielig und wurde deswegen aus Tetradecandicarbonsäure in ausgezeichneten Ausbeuten nach einem modifizierten Protokoll von Taffa *et al.* synthetisiert.²⁶⁰



Abb. 140 Synthese von Tetradecandiol (**396**).

²⁶⁰ Taffa, D. H.; Kathiresan, M.; Walder, L. *Langmuir* **2009**, *25*, 5371–5379.

Ausgehend von den Diolen konnten die weiteren benötigten (*Z*)-konfigurierten Allylkohole analog zu (*Z*)-**304b** in guten Ausbeuten hergestellt werden. Auffällig war, dass die Monoschützung von Tetradecandiol, im Gegensatz zu den anderen Diolen, eine vergleichsweise geringe Ausbeute lieferte. Die weiteren Reaktionen der Synthesesequenz lieferten ähnlich gute Ergebnisse wie bei der Synthese von (*Z*)-**304b** beobachtet. Da auch in diesen Fällen bei der Olefinierung die Ester (*Z*)-**387c** und (*Z*)-**387d** nicht von den Vinylchloriden (*E*)-**393b** und (*E*)-**393c** getrennt werden konnten, musste auch hier das Gemisch weiter eingesetzt werden. Lediglich ein minimaler Teil des Esters (*Z*)-**387c** konnte isoliert und charakterisiert werden. Nach der Reduktion mit DIBAL-H wurde das Verhältnis der beiden Allylkohole (*Z*)-**304c** und (*Z*)-**304d** zu den entsprechenden Vinylchloriden (*E*)-**395b** und (*E*)-**395c** nicht erneut bestimmt, und die Gemische wurden mittels präparativer HPLC getrennt.

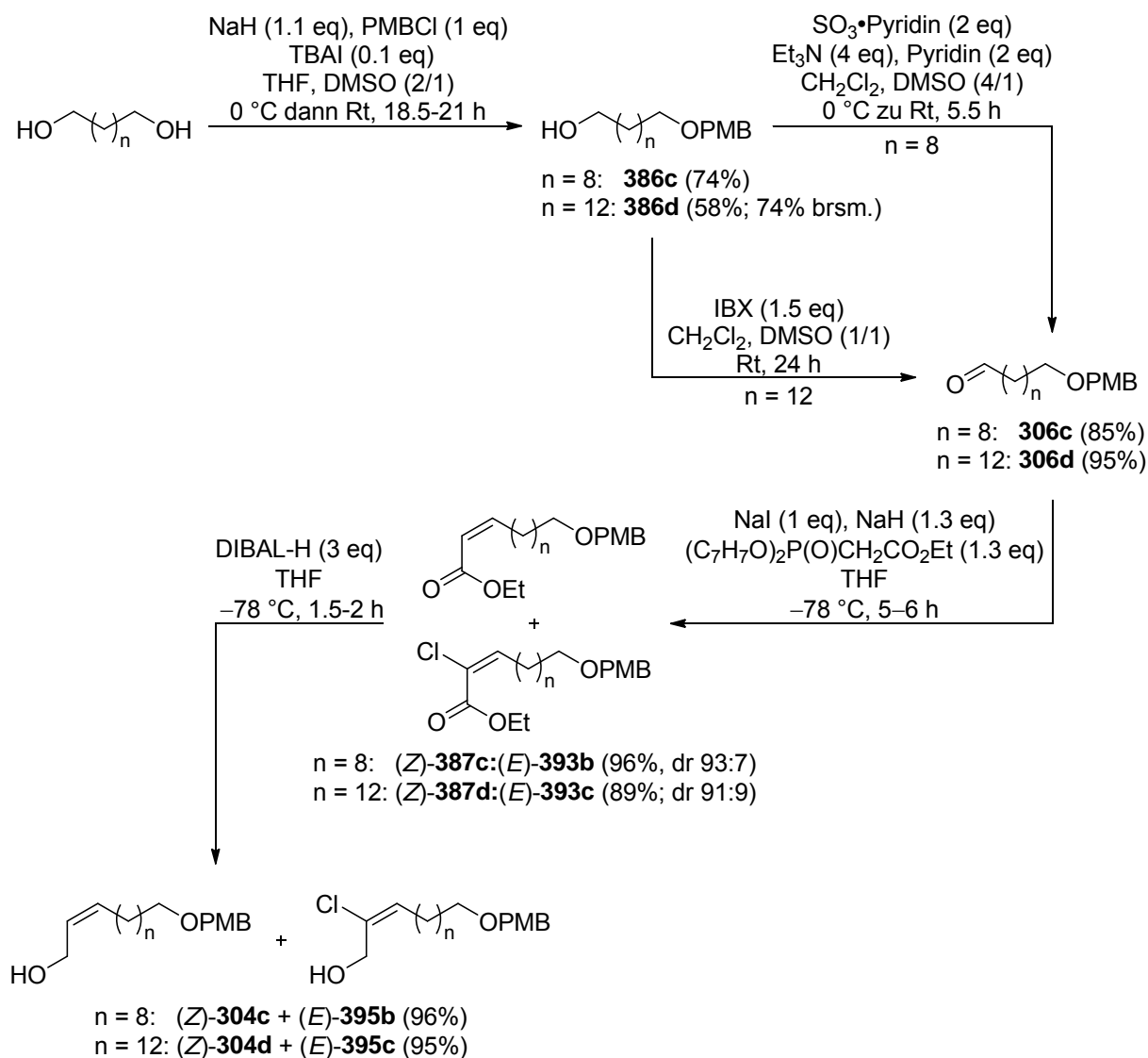


Abb. 141 Synthese der Allylkohole (*Z*)-**304c** und (*Z*)-**304d**.

Als weitere Syntheseschritte wurde wie zuvor die etablierte Route, bestehend aus OH-Insertion, Entschützung und anschließender Oxidation verwendet. Diese lieferte die benötigten bifunktionalen Aldehyde in sehr guten Ausbeuten.

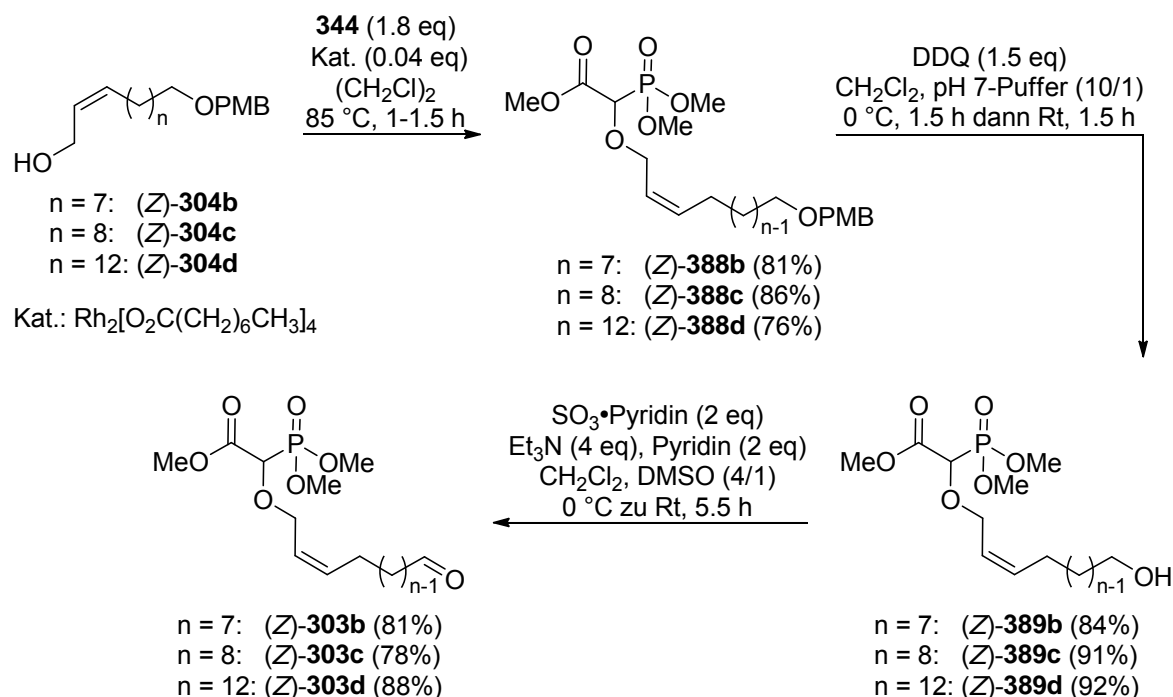
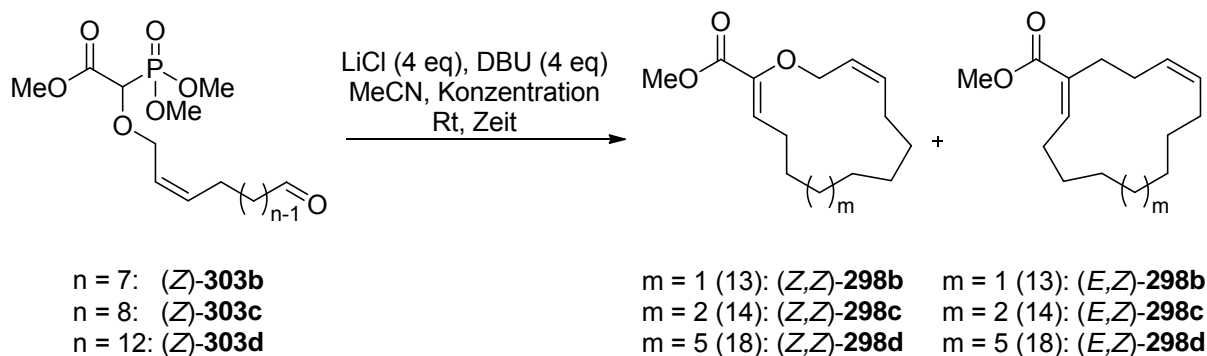


Abb. 142 Synthese der Aldehyde (*Z*)-303b-d.

Die erhaltenen bifunktionalen Aldehyde wurden in der vorher optimierten intramolekularen HWE-Reaktion eingesetzt und lieferten ausnahmslos gute Ausbeuten. Auch bei diesen Testsystemen wurde die (*E*)-konfigurierte vinyliche Doppelbindung bevorzugt gebildet. Wie zuvor bei den Systemen mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung, war die Zyklisierung der 14-gliedrigen AVE's (*Z,Z*)-298c und (*E,Z*)-298c nahezu unselektiv (Tab. 26, Eintrag 2). Mit deutlich höherer, allerdings immer noch mäßiger Selektivität, verlief die Zyklisierung zu den 13-gliedrigen Ringen (*Z,Z*)-298b und (*E,Z*)-298b (Eintrag 1). Die Zyklisierung zu den 18-gliedrigen AVE's (*Z,Z*)-298d und (*E,Z*)-298d lieferte die höchste Selektivität zugunsten der (*E*)-konfigurierten vinylichen Doppelbindung (*Z*:*E* = 27:73, Eintrag 3-5). Aufgrund der Ringgröße wurde versucht die Lösungsmittelmenge zu optimieren. Im kleineren Maßstab ging die Ausbeute bei Halbierung der Lösungsmittelmenge um 10% zurück (Eintrag 4). Im größeren Maßstab gelang es jedoch die Ausbeute wieder auf das zuvor erreichte Niveau zu heben (Eintrag 5).

Tab. 26 Intramolekulare HWE-Reaktion der Aldehyde (*Z*)-**303b-d**.



Eintrag ^a	n → m (Ringgröße)	Konzentration	Zeit ^b	Ausbeute (%) ^c
		303 (mmol/ml)	(h)	[(<i>Z,Z</i>)- 298 :(<i>E,Z</i>)- 298] ^d
1	7 → 1 (13)	0.001	72; 0	73 (33:67)
2	8 → 2 (14)	0.001	72; 0	72 (44:56)
3 ^e	12 → 5 (18)	0.001	8; 14	78 (26:74)
4 ^f	12 → 5 (18)	0.002	14.5; 0	68 (27:73)
5 ^g	12 → 5 (18)	0.002	72; 0	77 (27:73)

^a Ansatzgröße: 1.37 mmol **303**. ^b Zugabe des Aldehyds; Reaktionszeit. ^c Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^d Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohproduktes. ^e Ansatzgröße: 0.09 mmol **303d**. ^f Ansatzgröße: 0.11 mmol **303d**. ^g Ansatzgröße: 1.84 mmol **303d**.

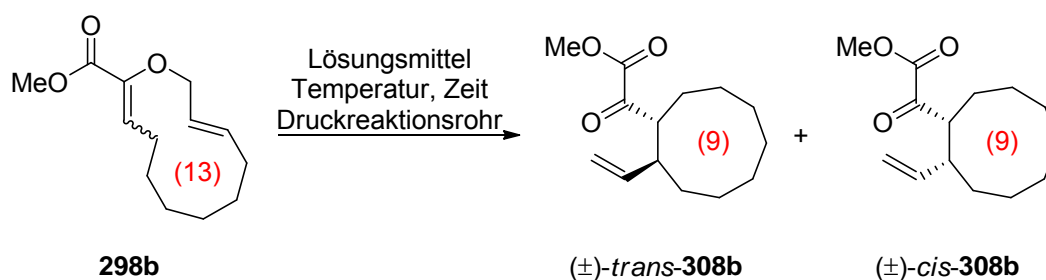
4.4 Studien zur {1,6}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung

4.4.1 Die unkatalysierte {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung

Zunächst wurde ein geeignetes Lösungsmittel und eine geeignete Temperatur für die Umsetzung ohne Katalysator gesucht. In einem ersten Versuch wurde ein Gemisch aus (*Z,E*)-**298b** und (*E,E*)-**298b** in dem für die Gosteli-Claisen-Umlagerung bereits bewährten 1,2-Dichlorethan erhitzt. Auch für die transannulare Variante erwies sich das Lösungsmittel als gut geeignet. Während allerdings bei 120 °C kein Reaktionsfortschritt erkennbar war, wurde nach 75 h bei 140 °C ein Umsatz von 70% detektiert (Tab. 27, Eintrag 1). Das Verhältnis der beiden Edukte blieb dabei gleich. Eine höhere Reaktivität eines der beiden Diastereomere war damit auszuschließen. Die geringe Ausbeute resultiert aus der beobachteten Zersetzung des Substrates. Für die weiteren Umlagerungen wurden keine Gemische mehr eingesetzt. In Decan wurde auch nach deutlich längerer Reaktionszeit keine Reaktion des AVEs (*E,E*)-**298b** beobachtet (Eintrag 2). Wurde (*E,E*)-**298b** in 1,2-Dichlorethan sofort auf 140 °C erhitzt, war die Umlagerung nach 94 h vollständig und lieferte den α -Ketoester (\pm)-*trans*-**308b** in sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten

(Eintrag 3). Dies zeigt, dass auch bei der transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung der sesselartige Übergangszustand bevorzugt durchlaufen wird. Aufgrund der guten Ergebnisse wurden diese Bedingungen als Referenz festgelegt. Die Diastereomere (\pm)-*trans*-**308b** und (\pm)-*cis*-**308b** konnten mittels Säulenchromatographie nicht getrennt werden. Die relative Konfiguration von C1 und C2 wurde daher mittels 1D-NOE-NMR-Spektroskopie aus einem Gemisch beider Diastereomere aufgeklärt.

Tab. 27 Unkatalysierte {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung von **298b**: Erste Ergebnisse.



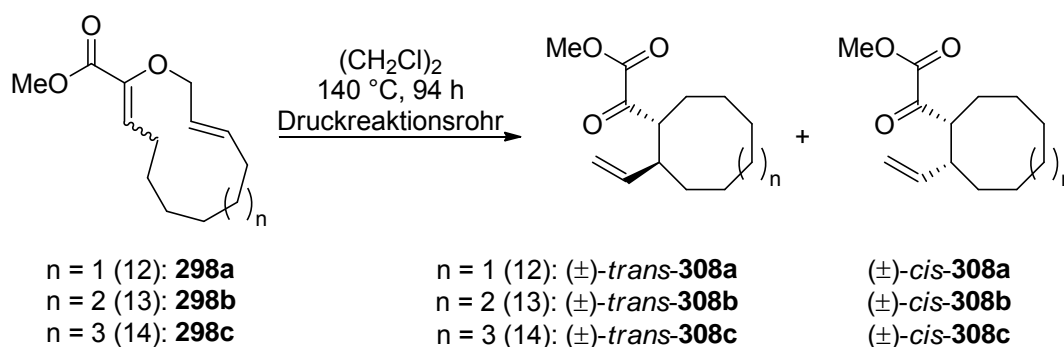
Eintrag	Substrat (<i>Z,E</i>):(<i>E,E</i>)	Lösungsmittel	Temp. (°C)	Zeit (h)	Umsatz 298b:308b	Ausbeute (%) ^a [(\pm)- <i>trans</i> :(\pm)- <i>cis</i>] ^b
1	21:79	(CH ₂ Cl) ₂	120 dann 140	75.5 dann 75	30:70	54 (94:6)
2	0:100	Decan	140	154	100:0	---
3	0:100	(CH ₂ Cl) ₂	140	94	0:100	92 (94:6)

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b Bestimmt durch 1H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes.

Nach diesen ersten Ergebnissen wurden alle AVE's mit einer (*E*)-konfigurierten allylischen Doppelbindung gemäß den Referenzbedingungen umgesetzt (Tab. 27, Eintrag 3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 28 zusammengefasst. (*Z,E*)-**298c** wurde als Gemisch mit dem Homoallylvinylether (*Z,E*)-**390** eingesetzt. Bei den 12-gliedrigen Testsystemen war nahezu kein Einfluss der vinyllischen Doppelbindung auf Ausbeute und Diastereoselektivität zu erkennen. Die jeweiligen α -Ketoester (\pm)-*trans*-**308a** bzw. (\pm)-*cis*-**308a** wurden in fast quantitativer Ausbeute und mit guter Diastereoselektivität erhalten (Tab. 28, Eintrag 1 vs. Eintrag 2). Im Gegensatz dazu hat die Konfiguration der vinyllischen Doppelbindung bei den anderen Ringgrößen teilweise erheblichen Einfluss auf die Umlagerung. Während die Referenzumlagerung von (*E,E*)-**298b** die höchste Diastereoselektivität bei einer ausgezeichneten Ausbeute lieferte (*trans*:*cis* 94:6, 92%, Eintrag 3), war die Selektivität bei

der Umlagerung von (Z,E) -**298b** zwar nur etwas geringer, aber die Ausbeute war deutlich niedriger ($trans:cis$ 11:89, 74%, Eintrag 4). Noch größere Unterschiede wurden bei den 14-gliedrigen Testsystemen (Z,E) -**298c** und (E,E) -**298c** beobachtet. Der AVE (E,E) -**298c** verhielt sich geringfügig anders als (E,E) -**298b**. Die Ausbeute war nahezu quantitativ, während die Diastereoselektivität signifikant geringer war ($trans:cis$ 87:13, 99%, Eintrag 5). Die Umlagerung des verunreinigten AVE's (Z,E) -**298c** dagegen blieb als einzige unvollständig. Neben dem unvollständigen Umsatz lieferte (Z,E) -**298c** auch die geringste Selektivität ($trans:cis$ 19:81, Eintrag 6). Der Homoallylvinylether (Z,E) -**390** reagierte wie erwartet nicht und konnte mittels Säulenchromatographie nicht von (\pm) - cis -**298c** getrennt werden.

Tab. 28 Unkatalysierte {1,6}-TGC der AVE's mit (E) -konfigurierter allylischer Doppelbindung.



Eintrag ^a	Ringgröße	Substrat	Ausbeute (%) ^b	<i>dr</i>
			(298 : 308) ^c	(\pm) - $trans$ - 308 : (\pm) - cis - 308 ^c
1	12 → 8	(E,E) - 298a	98 (0:100)	88:12
2 ^d	12 → 8	(Z,E) - 298a	98 (0:100)	10:90
3	13 → 9	(E,E) - 298b	92 (0:100)	94:6
4	13 → 9	(Z,E) - 298b	74 (0:100)	11:89
5	14 → 10	(E,E) - 298c	99 (0:100)	87:13
6	14 → 10	(Z,E) - 298c	99 ^e (30:70)	19:81

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Ansatzgröße: 0.04 mmol. ^e Verunreinigt mit einer weiteren Verbindung.

Da die R_f -Werte der AVE's und ihrer entsprechenden α -Ketoester sehr ähnlich sind, konnte der Reaktionsfortschritt nicht genau verfolgt werden. Während (Z,E) -**298b**, (E,E) -**298b** und (E,E) -**298c** 94 h Reaktionszeit benötigten, um vollständig umzulagern, wiesen die 12-gliedrigen Systeme eine deutlich höhere Reaktivität auf. Die Umlagerungen beider AVE's

waren bei ähnlicher Ausbeute und gleichbleibender Selektivität bereits nach 24 Stunden vollständig (Tabelle 29, Eintrag 1 und 2). Die Umlagerung von (*Z,E*)-**298c** war dagegen auch nach mehr als 5 Tagen nicht vollständig. Der Homoallylvinylether (*Z,E*)-**390**, mit dem (*Z,E*)-**298c** verunreinigt war, zeigte wie erwartet keine Reaktion. Längere Reaktionszeiten oder höhere Temperaturen konnten aus zeitlichen Gründen nicht getestet werden.

Tab. 29 Unkatalysierte {1,6}-TGC: Variation der Reaktionszeit.

$n = 1$ (12): **298a**
 $n = 3$ (14): **298c**

$n = 1$ (12): (±)-*trans*-**308a**
 $n = 3$ (14): (±)-*trans*-**308c**

(±)-*cis*-**308a**
(±)-*cis*-**308c**

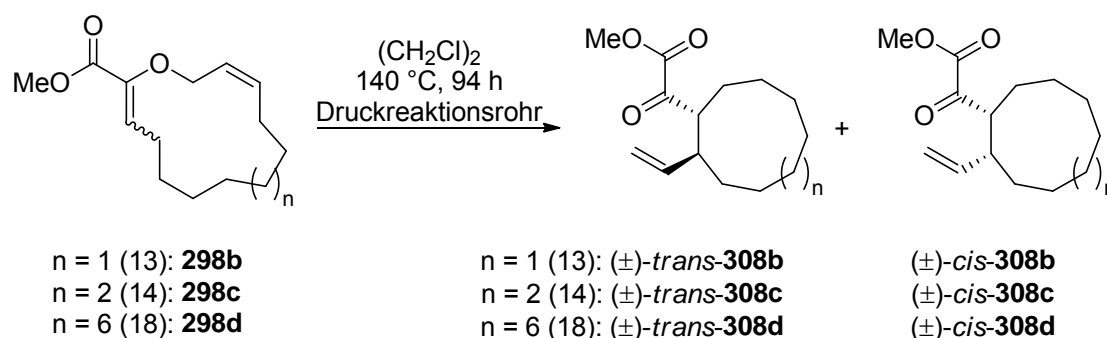
Eintrag ^a	Ringgröße	Substrat	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298:308) ^c	<i>dr</i> (±)- <i>trans</i> - 308 :(±)- <i>cis</i> - 308 ^c
1	12 → 8	(<i>E,E</i>)- 298a	24	98 (0:100)	88:12
2 ^d	12 → 8	(<i>Z,E</i>)- 298a	24	96 (0:100)	10:90
3	14 → 10	(<i>Z,E</i>)- 298c	123	99 ^e (12:88)	19:81

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Ansatzgröße: 0.04 mmol. ^e Verunreinigt mit einer weiteren Verbindung.

Deutlich unreaktiver unter den Referenzbedingungen erwiesen sich die mittelgroßen Testsysteme mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung. Insbesondere die AVE's (*Z,Z*)-**298b** und (*Z,Z*)-**298c** waren nahezu unreaktiv. Nach 94 Stunden konnte bei beiden nur minimaler Umsatz detektiert werden (6% bzw. 5%; Tab. 30, Eintrag 1 und 3). Dies ist ein Beleg für energetisch äußerst ungünstige Übergangszustände infolge hoher zu erwartender Ringspannung. Wie schon von Funk^{169,171,175a,175c,178} und Knight^{172b,175,176-177} bei 7-12-gliedrigen Testsystemen mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung beobachtet, verlief die Umlagerung von (*Z,Z*)-**298b**, wenn überhaupt, ausschließlich über einen bootartigen Übergangszustand und lieferte (±)-*cis*-**308b** als einziges Produkt (Tab. 30, Eintrag 1). Dies zeigt, dass die Länge der Kohlenstoffbrücke noch nicht ausreicht, um einen sesselartigen Übergangszustand (Kap. 2.2.2 Abb. 36) zu verbrücken. Ähnlich unreaktiv unter diesen Bedingungen war auch (*Z,Z*)-**298c**. Anders als bei (*Z,Z*)-**298b** ist der bootartige Übergangszustand hier zwar noch deutlich bevorzugt, aber zum Teil konnte schon der

sesselartige Übergangszustand durchlaufen werden (Eintrag 3). Wesentlich schneller, aber nicht vollständig unter den Referenzbedingungen, reagierten die AVE's (*E,Z*)-**298b** und (*E,Z*)-**298c**. Bei diesen ist der sesselartige Übergangszustand dem bootartigen wieder deutlich bevorzugt (Eintrag 2 und 4). Die vergleichsweise geringe Ausbeute bei der Umlagerung von (*E,Z*)-**298b** ist auf Zersetzung zurückzuführen. Die einzigen Systeme, die in 94 Stunden vollständig umlagerten, waren die makrozyklischen AVE's (*Z,Z*)-**298d** und (*E,Z*)-**298d**, die zu spannungsfreien α -Ketoestern umlagerten. Beide ergaben die entsprechenden α -Ketoester (\pm)-*trans*-**308d** und (\pm)-*cis*-**308d** in exzellenten Ausbeuten und sehr guten Diastereoselektivitäten (Eintrag 5 und 6). Wie erwartet war bei (*Z,Z*)-**298d**, wie im azyklischen Fall, der sesselartige Übergangszustand stark bevorzugt. Die Umlagerung von (*Z,Z*)-**298d** war bereits nach 41 Stunden vollständig. Aus Mangel an Substrat wurde kein Ansatz für 94 Stunden gerührt.

Tab. 30 Unkatalysierte {1,6}-TGC der AVE's mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung.



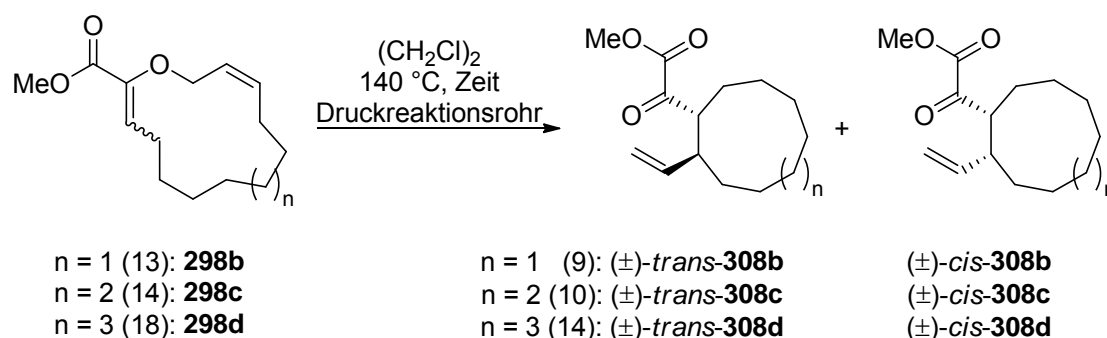
Eintrag ^a	Ringgröße	Substrat	Ausbeute (%) ^b		<i>dr</i>
			(298 : 308) ^c	(\pm)- <i>trans</i> - 308 :(\pm)- <i>cis</i> - 308 ^c	
1	13 → 9	(<i>Z,Z</i>)- 298b	98 (94:6)	<5:95	
2	13 → 9	(<i>E,Z</i>)- 298b	84 (10:90)	8:92	
3	14 → 10	(<i>Z,Z</i>)- 298c	99 (95:5)	29:71	
4	14 → 10	(<i>E,Z</i>)- 298c	99 (9:91)	7:93	
5 ^d	18 → 14	(<i>Z,Z</i>)- 298d	99 (0:100)	93:7	
6	18 → 14	(<i>E,Z</i>)- 298d	99 (0:100)	5:95	

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol **298b-c** und 0.06 mmol **298d**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Reaktionszeit: 41 h.

Weitere Versuche, durch Variation der Reaktionszeit die Umlagerungen zu makrozyklischen α -Ketoestern zu optimieren oder die zu mittelgroßen α -Ketoestern bis zum vollständigen

Umsatz durchzuführen, waren nur teilweise erfolgreich. Auch nach längeren Reaktionszeiten konnte keine nennenswerte Steigerung des Umsatzes bei den Reaktionen von (*Z,Z*)-**298b** und (*Z,Z*)-**298c** beobachtet werden. Der Versuch, (*Z,Z*)-**298b** bei deutlich höheren Temperaturen in der Mikrowelle umzusetzen, war nur mäßig erfolgreich. Nach 31 Stunden bei 210 °C wurde eine deutliche Umsatzsteigerung beobachtet (42%; Eintrag 2). Diese ging allerdings zum einen zu Lasten der Ausbeute, da Zersetzung auftrat, und zum anderen wurde die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet.

Tab. 31 Unkatalysierte {1,6}-TGC: Variation der Reaktionszeit.



Eintrag ^a	Ringgröße	Substrat	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298:308) ^c	<i>dr</i> (\pm)- <i>trans</i> - 308 :(\pm)- <i>cis</i> - 308 ^c
1	13 → 9	(<i>Z,Z</i>)- 298b	144	97 (93:7)	<5:95
2 ^d	13 → 9	(<i>Z,Z</i>)- 298b	31	87 (42:58 ^e)	<5:95
3	13 → 9	(<i>E,Z</i>)- 298b	168	74 (0:100)	8:92
4	14 → 10	(<i>Z,Z</i>)- 298c	168	99 (92:8)	28:72
5	14 → 10	(<i>E,Z</i>)- 298c	168	93 (0:100)	8:92
6	18 → 14	(<i>Z,Z</i>)- 298d	24	99 (5:95)	93:7
7	18 → 14	(<i>E,Z</i>)- 298d	24	99 (0:100)	5:95

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol **298b-c** und 0.06 mmol **298d**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Reaktion in der Mikrowelle bei 210 °C. ^e Verunreinigt mit dem Produkt einer [1,3]-Umlagerung.

Die Signale einer zweifach substituierten Doppelbindung, eines Methylesters und eines Protons, das von der chemischen Verschiebung her dem eines α -Ketoester-substituierten Protons entspricht, weisen auf den α -Ketoester (\pm)-(3*Z*)-**397b** als Nebenprodukt hin, welcher das formale Produkt einer [1,3]-sigmatropen Umlagerung darstellt. Möglich wird die Bildung des Nebenproduktes (\pm)-(3*Z*)-**397b** durch einen schrittweisen Mechanismus über ein Ionenpaar **398b**. Dabei kommt es zunächst zum Bruch der Allyletherbindung und zur Ausbildung

eines allylischen Carbeniumions. Durch Ausbildung einer C–O-Doppelbindung und gleichzeitigem Angriff der Vinylotherdoppelbindung auf das Carbeniumion kann anschließend das intermediär gebildete Zwitterion in das Nebenprodukt (\pm)-(3*Z*)-**397b** überführt werden.

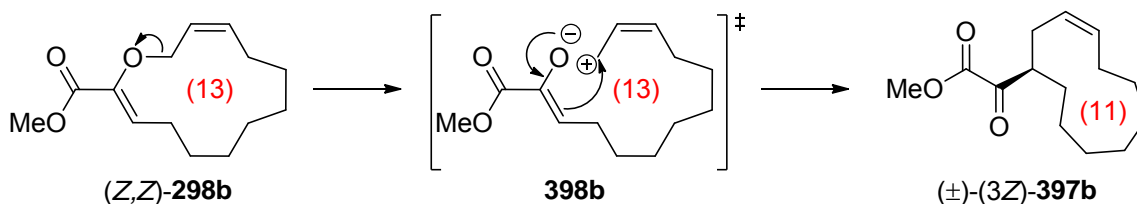


Abb. 143 Bildung des Nebenproduktes (*Z*)-**397b**.

Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 168 Stunden wurden auch die Umlagerungen der beiden AVE's (*E,Z*)-**298b** und (*E,Z*)-**298c** vollständig. Da der AVE (*E,Z*)-**298b**, wie schon zuvor erwähnt, thermisch nicht stabil ist und sich mit der Zeit bei der Reaktionstemperatur zersetzt, war die Ausbeute vergleichsweise sehr gering (74%; Eintrag 3). Der AVE (*E,Z*)-**298c** liefert den entsprechenden α -Ketoester (\pm)-*cis*-**298c** in exzellenter Ausbeute. Die Diastereoselektivität war in beiden Fällen gleich hoch (*trans:cis* 8:92; Eintrag 3 und 5). Die Optimierung der Reaktionszeit für die 18-gliedrigen Testsysteme gelang nur für (*E,Z*)-**298d**. Die Umlagerungszeit konnte bei gleichbleibender Selektivität und Ausbeute auf 24 Stunden reduziert werden (Eintrag 7). Die Umlagerung von (*Z,Z*)-**298d** wies dagegen nach der gleichen Zeit noch einen geringen Teil des Substrates auf und musste somit 41 Stunden bei 140 °C gerührt werden (Eintrag 6).

4.4.2 Die katalysierte {1,6}-*trans*annulare Gosteli–Claisen-Umlagerung

Den Ergebnissen der unkatalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung zufolge besteht die einzige sinnvolle Möglichkeit, einen 9-gliedrigen *trans*-substituierten α -Ketoester zu erzeugen, der als Intermediat für die Synthese von Xeniolid F dienen könnte, in der Umlagerung eines (*E,E*)-konfigurierten 13-gliedrigen Allylvinylothers. Daher schien es logisch, das Katalysatorscreening und die Optimierung der Reaktionsbedingungen an (*E,E*)-**298b** durchzuführen. Zusätzlich zu einigen Katalysatoren, die auch in der {1,5}-TCAGC eingesetzt wurden, wurde die bislang noch nicht verwendete Katalysatorspezies (*R,R*)-**401** eingesetzt. Der notwendige Box-Ligand (*R,R*)-**399** wurde käuflich erworben. Die Synthese des Katalysators (*R,R*)-**401** erfolgte analog zu den anderen. Dabei wurde der Box-Ligand (*R,R*)-**399** zunächst mit CuCl_2 in nahezu quantitativer Ausbeute in den luftstabilen Kupfer(II)chlorid-Komplex (*R,R*)-**400** überführt. Nach der Anionenmetathese mit AgSbF_6

und der Zugabe von PhOH wurde der Katalysator (*R,R*)-**401** als schwarze Lösung erhalten, die direkt weiter eingesetzt wurde.

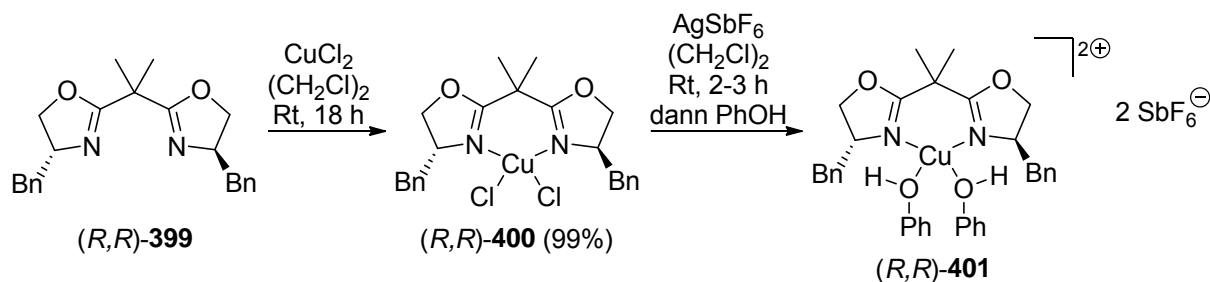


Abb. 144 Synthese von Katalysator (*R,R*)-**401**.

4.4.2.1 *{1,6}*-TCAGC von (*E,E*)-**298b**: Katalysatorscreening

Die Ergebnisse des ersten Katalysatorscreenings sind in Tabelle 32 zusammengefasst. Dabei wurde (*E,E*)-**298b** mit 15 mol% des jeweiligen Katalysators umgesetzt. Als Lösungsmittel wurde 1,2-Dichlorethan verwendet. Alle getesteten Katalysatoren ermöglichten eine vollständige Umlagerung bereits bei Raumtemperatur. Bei der Reaktion von (*E,E*)-**298b** mit (*R,R*)-**183b** wurde (*1R,2S*)-*trans*-**308b** bereits nach 1.5 Stunden in sehr guten Ausbeuten erhalten (Eintrag 1). Die Diastereoselektivität war nur geringfügig niedriger, als bei der unkatalysierten Umlagerung. Dies zeigt, dass der energetische Unterschied zwischen sesselartigem und bootartigem Übergangszustand durch den Katalysator - in diesem Fall nur minimal - geringer wird. Dieses Phänomen ist nicht überraschend und wurde sowohl bei der Katalyse mit Metalltriflaten¹¹⁵ als auch bei Verwendung der Kupfer(II)-bis(oxazolin)-Komplexe^{116-117,119-120} für azyklische Allylvinylether beobachtet. Interessanterweise trat dieses Phänomen bislang nicht bei AVE's mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung auf.^{120,181,214b,261,262} Der Enantiomerenüberschuss war unerwartet gering (13% *ee*) - in der Literatur wurden deutlich bessere Beispiele beschrieben.¹¹⁹ Die angegebene absolute Konfiguration wurde spektroskopisch nicht verifiziert, sondern gemäß des akzeptierten stereochemischen Modells des Übergangszustands zugeordnet (Kap. 2.3.2, Abb. 47). Eine Variation der zusätzlichen Liganden L von PhOH zu H₂O resultierte in einer signifikant geringeren Reaktivität (Eintrag 3). Es war kein nennenswerter Einfluss auf die Diastereo- und Enantioselektivität erkennbar. Der Wechsel des Box-Liganden hatte gravierendere Folgen. Während die Reaktivität von (*R,R*)-**401** ähnlich war, konnte eine signifikante Verringerung der Diastereoselektivität (*trans*-**308b**:*cis*-**308b** = 87:13) und der Ausbeute einhergehend mit

²⁶¹ Gille, A. *Synthese des C1-C18-Fragments von (-)-Lytophilippin A* Dissertation Teil 1, Technische Universität Dortmund, **2011**.

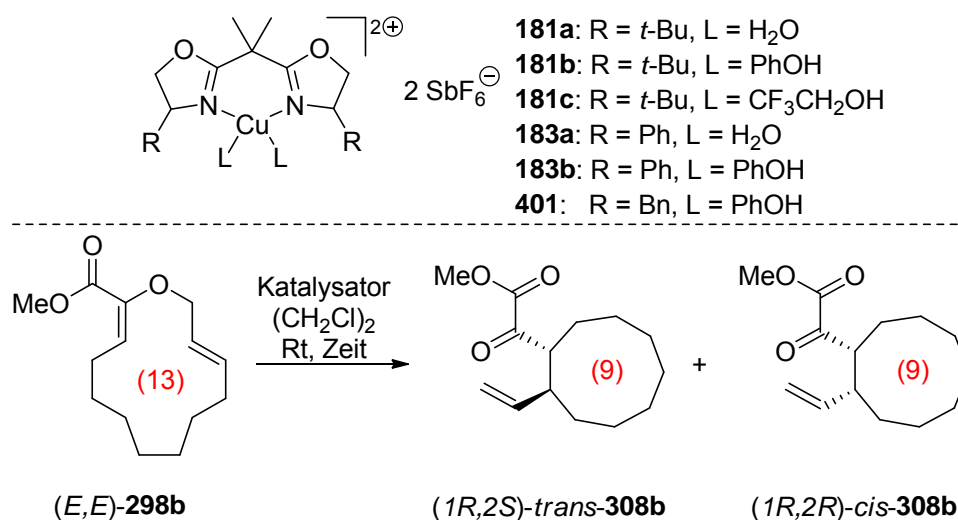
²⁶² Auch Zeh konnte bei der Synthese von Ecklonialacton B keine Abnahme der Diastereoselektivität beobachten. Für ein Beispiel mit sinkender Diastereoselektivität durch Katalysatoreinsatz, siehe Referenz 120.

einer deutlichen Steigerung der Enantioselektivität beobachtet werden (Eintrag 4). Überraschenderweise führte die Verwendung von *(R,R)*-**401** zur entgegengesetzten enantiofacialen Differenzierung während der Umlagerung und lieferte *(1S,2R)*-*trans*-**308b** als Hauptprodukt. Dieser Effekt wurde in der Literatur bereits für eine Mukaiyama–Michael-Reaktion beobachtet, ist aber nicht generalisierbar und von der Art der Reaktion und der Struktur des Substrats abhängig.²⁶³ Aufgrund der mäßigen Enantioselektivitäten wurden als nächstes Katalysatoren mit *(4S,4'S)*-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol) *(S,S)*-**361** als Ligand untersucht. Diese lieferten bisher - bei zu *(R,R)*-**362** gleicher enantiofacialer Differenzierung - die höchsten Enantioselektivitäten bei Gosteli–Claisen-Umlagerungen.^{116-117,119,122} Zunächst wurde *(S,S)*-**181b** als Katalysator eingesetzt. Da nach 1.5 Stunden nur ein geringer Umsatz zu detektieren war (Eintrag 5), musste die Reaktionszeit deutlich erhöht werden (18 h, Eintrag 6). Die Diastereoselektivität war noch geringer als bei *(R,R)*-**401** als Katalysator (*trans*-**308b**:*cis*-**308b** = 83:17).²⁶⁴ Die Enantioselektivität erreichte hingegen ein synthetisch wertvolles Level (>98% *ee*). Eine Variation der zusätzlichen Liganden L - ergab wie zuvor beim Wechsel von *(R,R)*-**183b** und *(R,R)*-**183a** - keine Änderung der Diastereo- und Enantioselektivität. Die Verwendung von *(S,S)*-**181c** mit 2,2,2-Trifluorethanol lieferte sogar identische Ergebnisse (Eintrag 7). Beim Wechsel zu H₂O als zusätzliche Liganden L wurden lediglich sehr viel längere Reaktionszeiten bis zum vollständigen Umsatz benötigt (Eintrag 9). Selektivität und Ausbeute blieben nahezu unverändert. Durch Zugabe von gemörsertem aktiviertem 3Å-Molekularsieb konnte die Reaktivität von *(S,S)*-**181a** erhöht und die Reaktionszeit drastisch verringert werden (Eintrag 10). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Reaktionsbedingungen für die jeweiligen Katalysatoren als Referenzbedingungen festgelegt.

²⁶³ Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134–9142.

²⁶⁴ Die Verringerung der Diastereoselektivität von *(S,S)*-**181a** gegenüber *(R,R)*-**183a** ist in der Literatur ein gut dokumentiertes Phänomen, siehe auch Referenz 120.

Tab. 32 Screening der Katalysatoren für eine {1,6}-TCAGC von (*E,E*)-**298b**.



Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298b : 308b) ^c	<i>dr</i> <i>trans</i> - 308b : <i>cis</i> - 308b ^c	<i>ee</i> ^d (%)
1	(<i>R,R</i>)- 183b (0.15)	1.5	92 (0:100)	92:8	13
2	(<i>R,R</i>)- 183a (0.15)	1.5	95 (58:42)	91:9	---
3	(<i>R,R</i>)- 183a (0.15)	5	97 (0:100)	92:8	13
4	(<i>R,R</i>)- 401 (0.15)	1.5	70 (0:100)	87:13	62 ^e
5	(<i>S,S</i>)- 181b (0.15)	1.5	98 (87:13)	83:17	---
6	(<i>S,S</i>)-181b (0.15)	18	87 (0:100)	83:17	>98
7	(<i>S,S</i>)- 181c (0.15)	18	87 (0:100)	83:17	>98
8	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	18	98 (33:67)	84:16	---
9	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	72	90 (0:100)	83:17	>98
10	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15) ^f	18	84 (0:100)	84:16	>98

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol **298b**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produktes. ^e Zugunsten des (*1*S*,2*R**)-*trans*-**308b** Diastereomers. ^f Zugabe von gemörsertem 3Å-Molekularsieb (720mg/ mmol).

Die Enantioselektivität der {1,6}-TCAGC wurde mittels analytischer HPLC bestimmt. Dazu wurden zunächst die Produkte der unkatalysierten Umlagerungen von (*E,E*)-**298b** und (*Z,E*)-**298b** gemessen. Die Retentionszeiten von (*1*R*,2*S**)-*trans*-**308b** und den beiden *cis*-konfigurierten Diastereomeren waren so ähnlich, dass man bei einem großen Überschuss an (*1*R*,2*S**)-*trans*-**308b** kein Signal der *cis*-Diastereomere detektieren konnte (Abb. 145). Daher musste zur *ee*-Bestimmung - unter Annahme eines identischen UV-Absorptionskoeffizienten - der Anteil der *cis*-Diastereomere vom Flächenintegral des (*1*R*,2*S**)-*trans*-**308b** Signals abgezogen werden. Deren Anteil wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. Zur

Überprüfung des Enantiomerenüberschusses wurde eine Lösung des enantiomerenreinen Produktes (*1R,2S*)-**trans-308b** mit einer geringen Menge (\pm)-**trans-308b** versetzt. Damit wurde nachgewiesen, dass auch geringe Mengen des Enantiomers (*1S,2R*)-**trans-308b** nachweisbar sind.

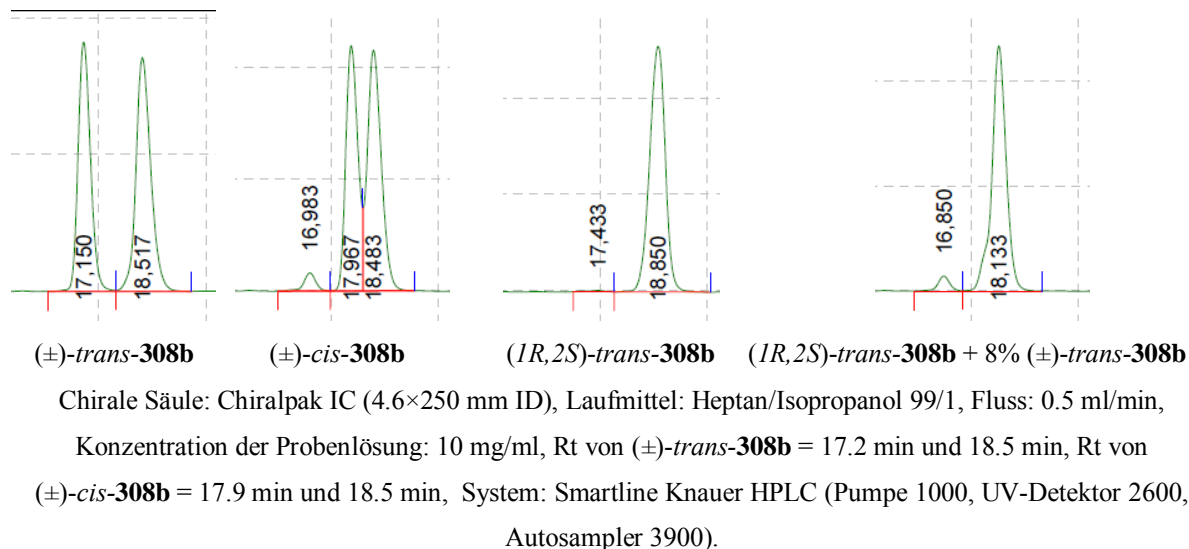


Abb. 145 Bestimmung der Enantioselektivität am Beispiel der Umlagerung mit (*S,S*)-**181b**.

4.4.2.2 Vereinfachter Katalysezyklus für eine {1,6}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung von (*E,E*)-**298b**

Die Ergebnisse des ersten Katalysatorscreenings ließen den Schluss zu, dass der für azyklische Allylvinylother bislang anerkannte Katalysezyklus auch für die {1,6}-TCAGC anwendbar ist (Abb. 146).¹¹⁹ Ein vereinfachter Katalysezyklus für (*E,E*)-**298b** mit (*S,S*)-**181a** als Katalysator ist in Abbildung 147 dargestellt. Der Zyklus startet mit der Koordination des zyklischen Allylvinylothers (*E,E*)-**298b** an den Katalysator als bidentater Ligand unter Verdrängung der beiden zusätzlichen Wasserliganden. Die Bildung des Katalysator-Substrat-Komplexes **402** erfolgt. Die Komplexbildung des Substrates konnte bei der Verwendung von (*S,S*)-**181b** besonders gut beobachtet werden (Abb. 146). Direkt nach der Zugabe des Katalysators zum AVE konnte ein Farbumschlag von schwarz zu hellblau beobachtet werden. Bei einer entsprechenden Gegenprobe ohne AVE war kein Farbumschlag festzustellen.



Abb. 146 Links: Katalysator (*S,S*)-**181b**; Mitte: Reaktionsgemisch von (*E,E*)-**298b** direkt nach Zugabe des Katalysators (*S,S*)-**181b** (<1 min); Rechts: 2 ml (CH₂Cl)₂ nach Zugabe des Katalysators (*S,S*)-**181b** (ca. 3 min.).

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung läuft anschließend bevorzugt über einen sesselförmigen Übergangszustand **403**. Da bei verschiedenen Liganden L keine Unterschiede in der Diastereo- und Enantioselektivität der {1,6}-TCAGC festgestellt wurden, ist anzunehmen, dass während der Umlagerung keiner der Liganden L in der Koordinationssphäre des Kupfers anwesend ist und Einfluss auf die Umlagerung nehmen kann. Durch die Delokalisation der Elektronen im perizyklischen Übergangszustand **403** kommt es zu einer stärkeren Bindung zwischen Substrat und Kupferkatalysator. Diese selektive Stabilisierung des Übergangszustandes verringert die Aktivierungsbarriere, und die Reaktion wird beschleunigt. Die asymmetrische Induktion des Katalysators ist im Übergangszustand **403** gut zu erkennen. Aufgrund von sterischen Wechselwirkungen des Allylhenkels des Substrates mit der *t*-Bu-Gruppe des Katalysators (*S,S*)-**181a** ist es dem Ethersauerstoffatom nur möglich mit dem (*Si*)-Elektronenpaar an das Kupferkation zu koordinieren. Dadurch erfolgt der (*Si*)-Angriff der (*E*)-konfigurierten vinylichen Doppelbindung auf die allylische Doppelbindung und nur einer der beiden diastereomorphen Übergangszustände wird durchlaufen. Der entstandene α -Ketoester kann im Anschluss durch ein neues Allylvinylother Molekül oder im Fall von gut koordinierenden Liganden L (z.B. H₂O) durch diese verdrängt werden. Die Triebkraft für die Freisetzung des Produktes ist die ungünstige *s-cis*-Konfiguration, mit der der α -Ketoester (*1R,2S*)-*trans*-**308b** an den Katalysator koordiniert ist. Durch das Freisetzen des α -Ketoesters kann dieser die deutlich günstigere *s-trans*-Konfiguration annehmen.²⁴²

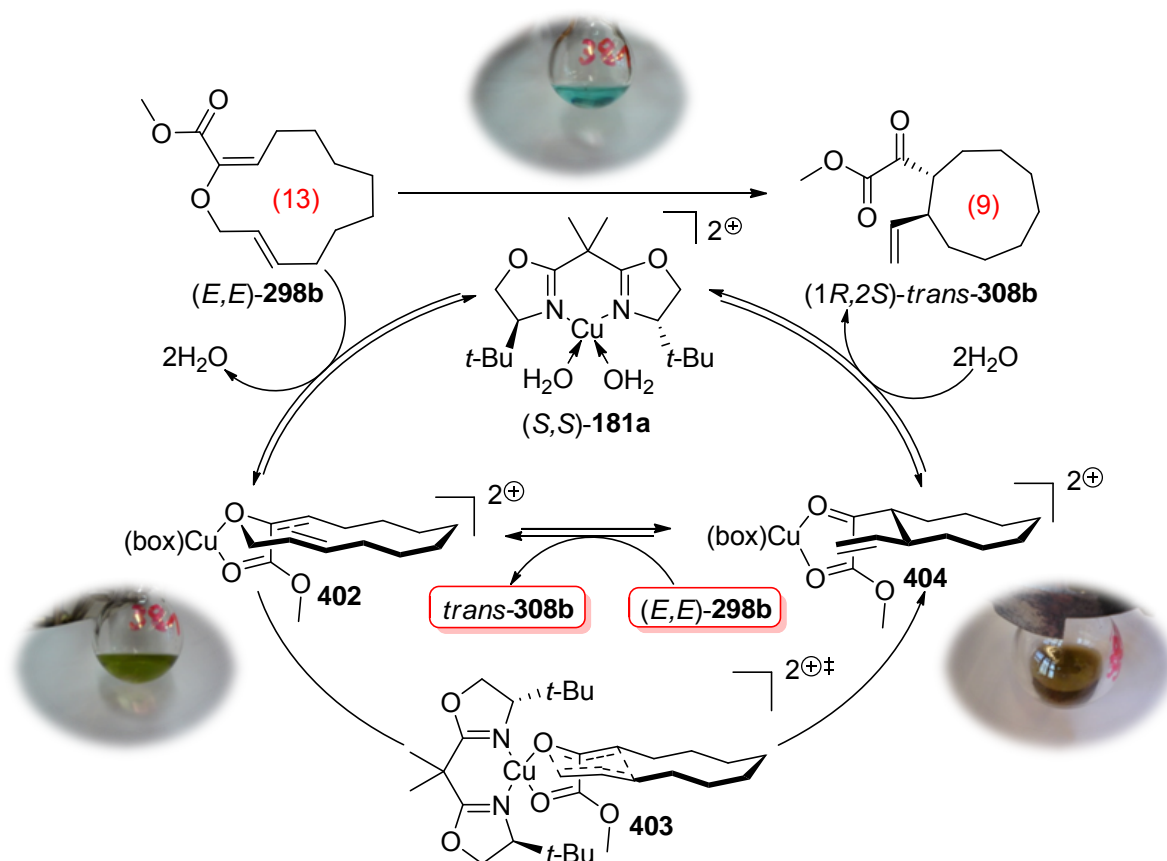


Abb. 147 Vereinfachter Katalysezyklus am Beispiel von (E,E) -**298b** mit (S,S) -**181a** als Katalysator. Der Übersicht halber wurden die Gegenionen nicht dargestellt. Die Abbildungen zeigen die Färbung der Reaktionslösung zu verschiedenen Zeitpunkten der Reaktion.

Da die zusätzlichen Liganden L einen Einfluss auf die Reaktivität des Katalysators nicht aber auf die Diastereo- und Enantioselektivität hatten, könnte die Bildung des Katalysator-Substrat-Komplexes **402** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalysezyklus sein. Stärker koordinierende Liganden (z.B. L: $H_2O > ROH$) könnten langsamer verdrängt werden und würden somit die Reaktivität des Katalysators senken. Dies könnte, wie zuvor bei der {1,5}-TCAGC erwähnt, ein Faktor für die geringere Reaktivität von (S,S) -**181a** und (R,R) -**183a** gegenüber den alkoholsubstituierten Katalysatoren sein. Die Freisetzung des α -Ketoesters $(1R,2S)$ -**trans-308b** durch zwischenzeitliche Regeneration des Katalysators hätte eine erneute Verdrängung der zusätzlichen Liganden L zur Folge und wäre somit bei gut koordinierenden Liganden L ein weiterer Faktor für eine signifikante Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit. Bei schwach koordinierenden Liganden L (ROH) sollte dieser Reaktionspfad nur eine untergeordnete Rolle spielen und die eingesetzten Kupfer(II)-bis(oxazoline) lediglich als Präkatalysator dienen. Gestützt wurden diese Thesen durch die von mir beobachtete Beschleunigung der Umlagerung mit (S,S) -**181a** in Gegenwart von

Molekularsieb. Das Molekularsieb beschleunigt die Bildung des Katalysator-Substrat-Komplexes **402** durch Abfangen des Wassers und verhindert eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Regeneration des Präkatalysators. Zudem konnte Florian Quentin²⁶⁵ beobachten, dass Katalysatorspezies mit verschiedenen schwach koordinierenden Liganden L den identischen Umsatz wie die Katalysatorspezies ohne zusätzliche Liganden L lieferten.

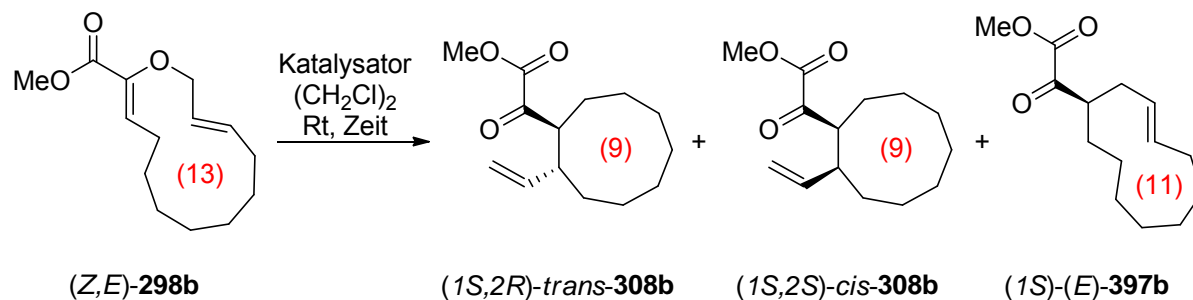
4.4.2.3 *{1,6}-TCAGC von **298b**: Variation der Doppelbindungskonfiguration*

Nachdem das erste Katalysatorscreening sehr vielversprechende Ergebnisse für die {1,6}-TCAGC von (*E,E*)-**298b** lieferte, sollte der Einfluss der Doppelbindungskonfiguration untersucht werden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 33-35 zusammengefasst. Alle angegebenen absoluten Konfigurationen wurden nicht bestimmt, sondern basierend auf der aktuellen stereochemischen Modellvorstellung postuliert. Dabei zeigte sich, dass die Änderung der vinylischen Doppelbindungskonfiguration von (*E*) zu (*Z*) schon einen substanziellen Einfluss auf den Verlauf der {1,6}-TCAGC hat. Gegenüber (*R,R*)-**183b** und (*R,R*)-**183a** konnte noch kein Unterschied in der Reaktivität von (*Z,E*)-**298b** beobachtet werden. Die Umlagerungen waren nach den zuvor optimierten Reaktionszeiten für diese beiden Katalysatoren bereits vollständig. Auch die Ausbeute lag im ausgezeichneten Bereich (Tab. 33, Eintrag 1 und 2). Die Diastereoselektivität war jedoch im Vergleich zur Umlagerung von (*E,E*)-**298b** signifikant geringer (*trans:cis* = 23:77 bzw. 24:76 vs. 91:9). Dies entspricht dem beobachteten Verhalten bei der unkatalysierten {1,6}-TGC von (*Z,E*)-**298b**, bei der ebenfalls eine geringere Diastereoselektivität beobachtet wurde. Der energetische Unterschied von boot- und sesselartigem Übergangszustand wurde auch hier durch den Katalysator verringert, so dass das Diastereomerenverhältnis gegenüber dem der unkatalysierten {1,6}-TGC von (*Z,E*)-**298b** stark abnahm. Ein genauer Enantiomerenüberschuss konnte aufgrund der Ähnlichkeit der Retentionszeiten der beiden Enantiomere nicht ermittelt werden. Bei der Verwendung von (*R,R*)-**401** zeigten sich größere Unterschiede. So war die {1,6}-TCAGC nach 1.5 Stunden noch nicht vollständig (Eintrag 3; **298b:308b** = 15:85) und das Startmaterial oder das Produkt waren in Gegenwart des Katalysators nicht stabil. Die Diastereoselektivität war noch geringer als zuvor, da es zusätzlich zur Bildung des α -Ketoesters (*IS*)-(*E*)-**397b**, dem Produkt einer [1,3]-sigmatropen Umlagerung, kommt. Die Verwendung der hoch enantioselektiven Katalysatoren (*S,S*)-**181b** und (*S,S*)-**181c** hatte die Bildung einer 1:1:1 Mischung der drei Produkte zur Folge. Die Ausbeuten waren im

²⁶⁵ Quentin, F. unveröffentlichte Ergebnisse.

Vergleich zu denen bei der Umlagerung von (*E,E*)-**298b** wesentlich geringer (Eintrag 4 und 5). Wurde statt der alkoholischen Liganden Wasser als zusätzlicher Ligand L verwendet, so wurde nach der Referenzzeit nahezu kein Umsatz beobachtet. Die Bildung des [1,3]-Umlagerungsproduktes konnte dennoch nicht verhindert werden. Trotz des geringen Umsatzes wurde wieder eine 1:1:1 Mischung der drei Produkte detektiert (Eintrag 6).

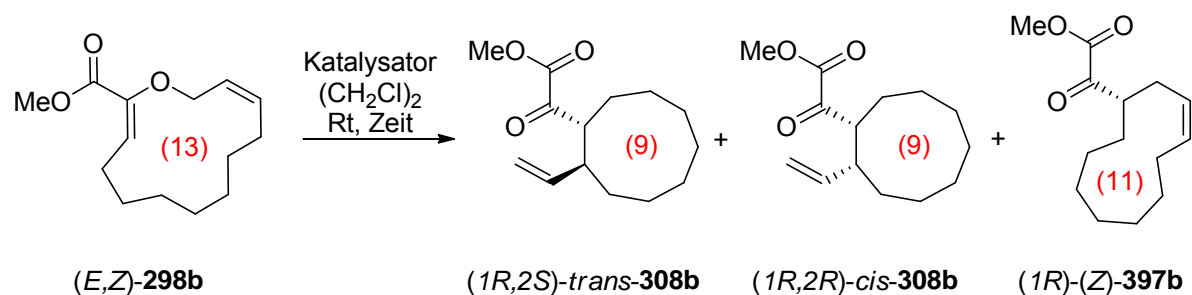
Tab. 33 Variation der Doppelbindungskonfiguration: {1,6}-TCAGC von (*Z,E*)-**298b**.



Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298b : 308b + 397b) ^c	<i>dr</i> <i>trans</i> - 308b : <i>cis</i> - 308b :(<i>E</i>)- 397b ^{c,d}
1	(<i>R,R</i>)- 183b (0.15)	1.5	94 (0:100)	23:77:0
2	(<i>R,R</i>)- 183a (0.15)	5	94 (0:100)	24:76:0
3	(<i>R,R</i>)- 401 (0.15)	1.5	25 (15:85)	24:54:22
4	(<i>S,S</i>)- 181b (0.15)	18	65 (0:100)	33:36:31
5	(<i>S,S</i>)- 181c (0.15)	18	69 (0:100)	34:36:30
6	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	72	99 (92:8)	33:35:32

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol (*Z,E*)-**298b**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Aufgrund der ähnlichen Retentionszeiten und der Komplexität des Produktgemisches konnte kein Enantiomerenüberschuss bestimmt werden.

Im Gegensatz zu der bisherigen Variation der Doppelbindungskonfiguration verhielt sich (*E,Z*)-**298b** in der {1,6}-TCAGC vollkommen anders als in der {1,6}-TGC (Tab. 34, Eintrag 3). Die Umlagerung von (*E,Z*)-**298b** unter den Referenzbedingungen führte nur in geringem Maße zur Produktbildung (Tab. 34, Eintrag 1). Auch die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 30 mol% hatte keine nennenswerte Steigerung des Umsatzes zur Folge (Eintrag 2). Der bootartige Übergangszustand wurde bevorzugt durchlaufen und (*1R,2S*)-*trans*-**308b** als Hauptprodukt gebildet. In Spuren konnte das Produkt der [1,3]-sigmatropen Umlagerung detektiert werden. Dies zeigt, dass die Umgebung des Katalysators sterisch sehr anspruchsvoll ist und die produktbildenden sechsgliedrigen Übergangszustände nur in geringem Maße durchlaufen werden konnten.

Tab. 34 Variation der Doppelbindungskonfiguration: {1,6}-TCAGC von (*E,Z*)-**298b**.

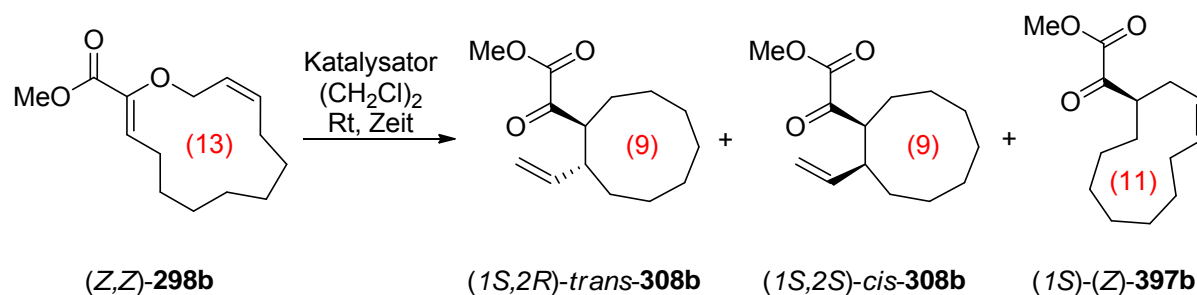
Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298b : 308b + 397b) ^c	<i>dr</i> <i>trans</i> - 308b : <i>cis</i> - 308b :(<i>Z</i>)- 397b ^c
----------------------	---------------------	-------------	---	--

1 (*S,S*)-**181b** (0.15) 18 76 (91:9) 52:39:9

2 (*S,S*)-**181b** (0.30) 18 81 (88:12) 52:39:9

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol (*E,Z*)-**298b**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes

Wie sich schon bei der unkatalysierten {1,6}-TGC angedeutet hatte, konnte auch (*Z,Z*)-**298b** mit keinem der eingesetzten Katalysatoren vollständig umgelagert werden. Mit (*R,R*)-**401** konnte fast vollständiger Umsatz erreicht werden (Tab. 35, Eintrag 1). Dazu musste allerdings mit 48 Stunden vergleichsweise lange gerührt werden. Die geringe Ausbeute (26%) zeigt zudem, dass entweder das Startmaterial oder das Produkt in Gegenwart des Katalysators nicht stabil sind. Die Umlagerung verlief wie zuvor bei der {1,6}-TGC exklusiv über den bootartigen Übergangszustand und lieferte (*1R,2R*)-*cis*-**308b** als Hauptprodukt. Als Nebenprodukt konnte auch hier ein nicht unerheblicher Teil des entsprechenden [1,3]-Umlagerungsproduktes (*1R*)-(*Z*)-**397b** detektiert werden. Unter den Referenzbedingungen mit (*S,S*)-**181b** als Katalysator konnte nur ein geringer Umsatz detektiert werden (Eintrag 2). Der Anteil des [1,3]-Umlagerungsproduktes in der isolierten Produktfraktion war stark erhöht (*cis*-**308b**:(*Z*)-**397b** = 57:43). Die Verwendung von (*S,S*)-**181c** ergab nach 138 h Reaktionszeit lediglich 23% Umsatz (Eintrag 3). Das Diastereomerenverhältnis der beiden Produkte lag ebenfalls bei *cis*-**308b**:(*Z*)-**397b** = 57:43. Die Ausbeute war vermutlich aufgrund der langen Reaktionszeit etwas geringer. Bei Verwendung von (*S,S*)-**181a** konnte selbst unter Zugabe von 3 Å Molekularsieb nach 168 Stunden nur 35% Umsatz detektiert werden (Eintrag 4). Die Diastereoselektivität blieb gleich.

Tab. 35 Variation der Doppelbindungskonfiguration: {1,6}-TCAGC von (Z,Z)-**298b**.

Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298b : 308b + 397b) ^c	<i>dr</i> <i>trans</i> - 308b : <i>cis</i> - 308b :(Z)- 397b ^c
1	(R,R)- 401 (0.15)	48	26 (8:92)	0:71:29 ^{d,e}
2	(S,S)- 181b (0.15)	18	88 (86:14)	0:57:43
3	(S,S)- 181c (0.15)	138	75 (77:23)	0:57:43
4	(S,S)- 181a (0.15) ^f	168	92 (65:35)	0:57:43

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol (Z,Z)-**298b**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Produkte: (1*R*,2*R*)-*cis*-**308b**, und (1*R*)-(3*Z*)-**397b**. ^e Zersetzung beobachtet. ^f Zugabe von gemörsertem 3Å-Molekularsieb (720mg/ mmol).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Doppelbindungskonfiguration einen erheblichen Einfluss auf die {1,6}-TCAGC hat. Lediglich die AVE's mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung konnten vollständig umgelagert werden. Wie erwartet, wurde bevorzugt der sesselartige Übergangszustand durchlaufen. Die (*E,E*)-Konfiguration erwies sich als am besten geeignet. Der Wechsel zur (*Z*)-Konfiguration der vinyllischen Doppelbindung verringerte den energetischen Unterschied zwischen sessel- und bootartigem Übergangszustand und hatte somit einen Einbruch der Diastereoselektivität und meist auch der Ausbeute zur Folge. Hinzu kam die Bildung des [1,3]-Umlagerungsproduktes. Die AVE's mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung konnten dagegen nicht vollständig umgelagert werden. Der bootartige Übergangszustand wurde hier bevorzugt gebildet. Der Wechsel der vinyllischen Doppelbindungskonfiguration von (*E*) zu (*Z*) hatte eine weitere Begünstigung des bootartigen Übergangszustandes und die erhöhte Bildung des [1,3]-Umlagerungsproduktes zur Folge.

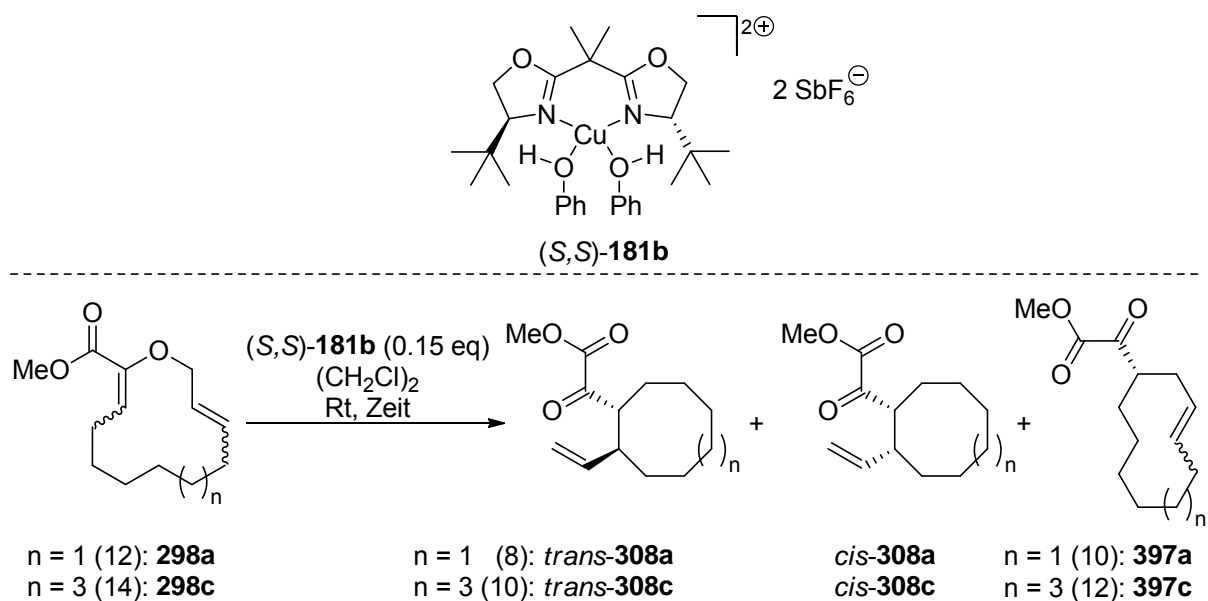
4.4.2.4 {1,6}-TCAGC: Variation der Ringgröße

Als nächstes sollte der Einfluss der Ringgröße auf die {1,6}-TCAGC untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden alle AVE's mit (S,S)-**181b** umgesetzt. Die {1,6}-TCAGC von (Z,*E*)-**298a** war deutlich effektiver als die von (Z,*E*)-**298b**. Der entsprechende α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-**308a** konnte mit wesentlich besserer Diastereoselektivität und höherer Ausbeute

erhalten werden (Tab. 36, Eintrag 1). Die Enantioselektivität lag auch hier im synthetisch wertvollen Bereich ($ee = 97\%$). Das [1,3]-Umlagerungsprodukt konnte im Gegensatz zur Umlagerung von (Z,E) -**298b** nur in Spuren nachgewiesen werden. Zudem erwies sich (Z,E) -**298a** gegenüber (Z,E) -**298b** als viel reaktiver. Die Reaktionszeit konnte auf 3 Stunden reduziert werden (Eintrag 3). (Z,E) -**298c** reagierte, wie schon in der unkatalysierten {1,6}-TGC, langsamer als (Z,E) -**298b**. Dies ist vermutlich auch der Tatsache geschuldet, dass der Homoallylvinylether (Z,E) -**390** ebenfalls an den Katalysator koordinieren kann und somit die Menge an verfügbarem Katalysator reduziert wird. Nach 18 Stunden konnte das Edukt noch detektiert werden. Der Umsatz konnte aufgrund des komplexen Spektrums nicht exakt ermittelt werden, lag aber bei ca. 90% (Eintrag 4). Der im Substrat enthaltene Homoallylvinylether (Z,E) -**390** zeigte wie erwartet keine Reaktivität in Gegenwart des Katalysators. Neben (Z,E) -**298c**, (Z,E) -**390**, den α -Ketoestern $(1S,2R)$ -*trans*-**308c** und $(1S,2S)$ -*cis*-**308c**, konnten sowohl das [1,3]-Umlagerungsprodukt $(1S)$ - $(3E)$ -**397c** als auch eine weitere mir unbekannt Verbindung detektiert werden. Diese Verunreinigungen konnten säulenchromatographisch nicht von den Produkten getrennt werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war allerdings erkennbar, dass die (Z) -konfigurierte vinyliche Doppelbindung den bootartigen Übergangszustand dermaßen begünstigt, so dass dieser entgegen den Erwartungen bevorzugt durchlaufen wurde und $(1S,2R)$ -*trans*-**308c** als Hauptprodukt gebildet wurde. Ein exakter Wert für die Diastereoselektivität konnte wiederum aufgrund des komplexen Spektrums nicht ermittelt werden. Durch Erhöhung der Reaktionszeit auf 42 Stunden konnte vollständiger Umsatz von (Z,E) -**298c** erzielt werden. Die Diastereoselektivität und die Ausbeute blieben in etwa gleich, konnten aber wiederum nicht bestimmt werden (Eintrag 5). Mit (E,E) -**298a** konnten, im Vergleich zu (E,E) -**298b**, höhere Ausbeuten erzielt werden. Die Diastereoselektivität lag jedoch nur noch bei 62:38 zugunsten von $(1R,2S)$ -*trans*-**308a**. Die Enantioselektivität war ähnlich gut (Eintrag 6). Wie schon bei dem Vergleich von (Z,E) -**298a** mit (Z,E) -**298b** wies auch (E,E) -**298a** gegenüber (E,E) -**298b** eine viel höhere Reaktivität auf und war bereits nach 2 Stunden vollständig umgelagert. Die Reduzierung der Reaktionszeit hatte zudem eine Steigerung der Ausbeute auf 99% zur Folge (Eintrag 7). (E,E) -**298c** zeigte eine ähnliche Reaktivität wie (E,E) -**298b** und benötigte 18 Stunden, um vollständigen Umsatz zu liefern. Die {1,6}-TCAGC gelang mit ausgezeichneten Ausbeuten aber ohne erkennbare Diastereoselektivität (Eintrag 8). Die Enantioselektivität war wiederum exzellent. Die Reaktivitäten von (Z,Z) -**298b** und (Z,Z) -**298c** waren ebenfalls nahezu identisch. Nach 18 Stunden konnte lediglich ein geringer Umsatz von 15% detektiert werden. Anders als bei (Z,Z) -**298b** konnte bei (Z,Z) -**298c** auch das Produkt des sesselartigen Übergangszustandes in

Spuren detektiert werden. Die beiden α -Ketoester waren jedoch mengenmäßig nur das Nebenprodukt. Das [1,3]-Umlagerungsprodukt (*1S*)-(*3Z*)-**397c** wurde als Hauptprodukt gebildet. Aufgrund der Überlappung der Signale im NMR-Spektrum konnte kein exakter Wert für die Diastereoselektivität der Umlagerung ermittelt werden. Die Reaktivität von (*E,Z*)-**298c**, war etwas höher als die von (*E,Z*)-**298b** aber immer noch weit entfernt von vollständigem Umsatz. Im Gegensatz zum 13-gliedrigen Testsystem wurde hier der sesselartige Übergangszustand bevorzugt durchlaufen und (*1R,2R*)-*cis*-**308c** mit guter Diastereoselektivität gebildet. Das [1,3]-Umlagerungsprodukt wurde nicht beobachtet.

Tab. 36 Variation der Ringgröße mit *(S,S)*-**181b**.



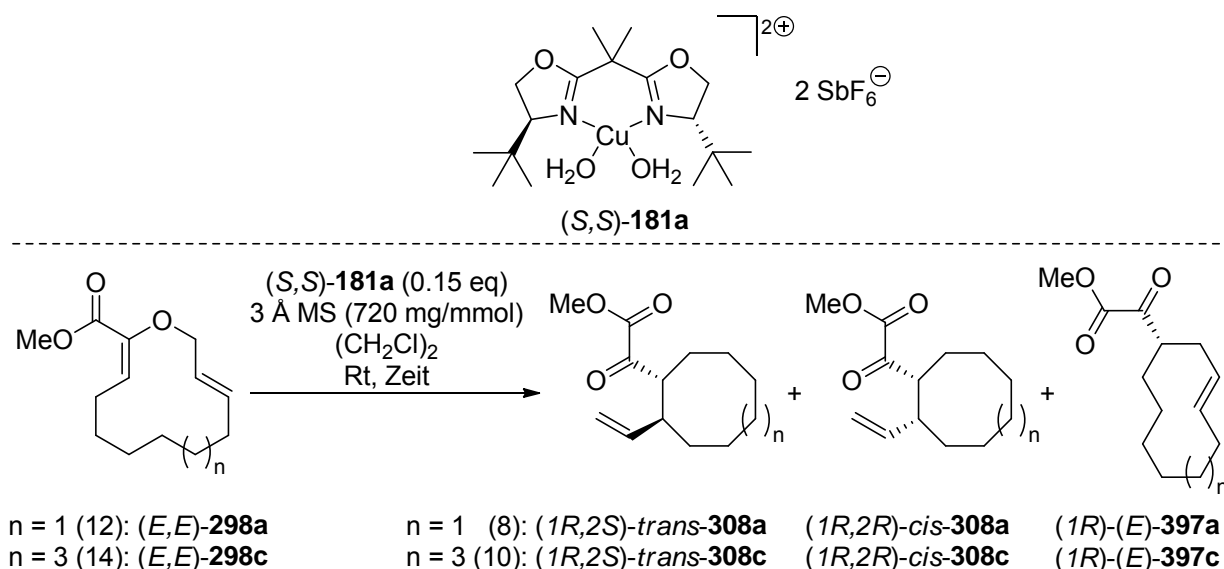
Eintrag ^a	Substrat	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298:308+397) ^c	Abs. Konfig. <i>trans</i> - 308 ; <i>cis</i> - 308	<i>dr</i>		<i>ee</i> ^d (%)
					<i>trans</i> - 308 : <i>cis</i> - 308	<i>trans</i> - 308 : <i>cis</i> - 308 : 397 ^c	
1	(<i>Z,E</i>)- 298a	18	86 (0:100)	(<i>1S,2R</i>); (<i>1S,2S</i>)	24:71:5	96	
2	(<i>Z,E</i>)- 298a	2	87 (5:95)	(<i>1S,2R</i>); (<i>1S,2S</i>)	23:71:6	---	
3	(<i>Z,E</i>)- 298a	3	87 (0:100)	(<i>1S,2R</i>); (<i>1S,2S</i>)	24:71:5	96	
4	(<i>Z,E</i>)- 298c	18	82 ^e (---) ^f	(<i>1S,2R</i>); (<i>1S,2S</i>)	--- ^g	---	
5	(<i>Z,E</i>)- 298c	42	70 ^e (0:100)	(<i>1S,2R</i>); (<i>1S,2S</i>)	--- ^g	---	
6	(<i>E,E</i>)- 298a	18	94 (0:100)	(<i>1R,2S</i>); (<i>1R,2R</i>)	62:38:0	>97	
7	(<i>E,E</i>)- 298a	2	99 (0:100)	(<i>1R,2S</i>); (<i>1R,2R</i>)	62:38:0	>97	
8	(<i>E,E</i>)- 298c	18	95 (0:100)	(<i>1R,2S</i>); (<i>1R,2R</i>)	51:49:0	>98	
9	(<i>Z,Z</i>)- 298c	18	95 (85:15)	(<i>1S,2R</i>); (<i>1S,2S</i>)	--- ^g	---	
10	(<i>E,Z</i>)- 298c	18	96 (77:23)	(<i>1R,2S</i>); (<i>1R,2R</i>)	18:82:0	---	

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol **298**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produktes. ^e Das Produkt war verunreinigt mit dem Nebenprodukt des Substrates und mindestens einer weiteren Verbindung. ^f Aufgrund der komplexen ¹H-NMR-Spektren konnte kein Umsatz bestimmt werden. ^g Aufgrund der Komplexität des Produktgemisches konnten die Diastereoselektivität und die Enantioselektivität nicht bestimmt werden.

Neben dem Referenzkatalysator *(S,S)*-**181b** wurde auch *(S,S)*-**181a** in Verbindung mit 3 Å Molekularsieb an den anderen (*E,E*)-konfigurierten AVE's getestet. Nach 18 Stunden Reaktionszeit lieferte die Umlagerung von (*E,E*)-**298a** nahezu identische Ergebnisse wie mit *(S,S)*-**181b**. Ausbeute und Diastereoselektivität waren exakt gleich (Tab. 37, Eintrag 1 vs. Tab. 36, Eintrag 6). Die Enantioselektivität war marginal besser. Die Reaktionszeit konnte bei

gleichbleibender Diastereo- und Enantioselektivität ebenfalls auf 2 Stunden verkürzt werden (Eintrag 2). Die Ausbeute war mit 90% etwas geringer. Auch bei der Umlagerung von (*E,E*)-**298c** war nahezu kein Unterschied feststellbar (Eintrag 3).

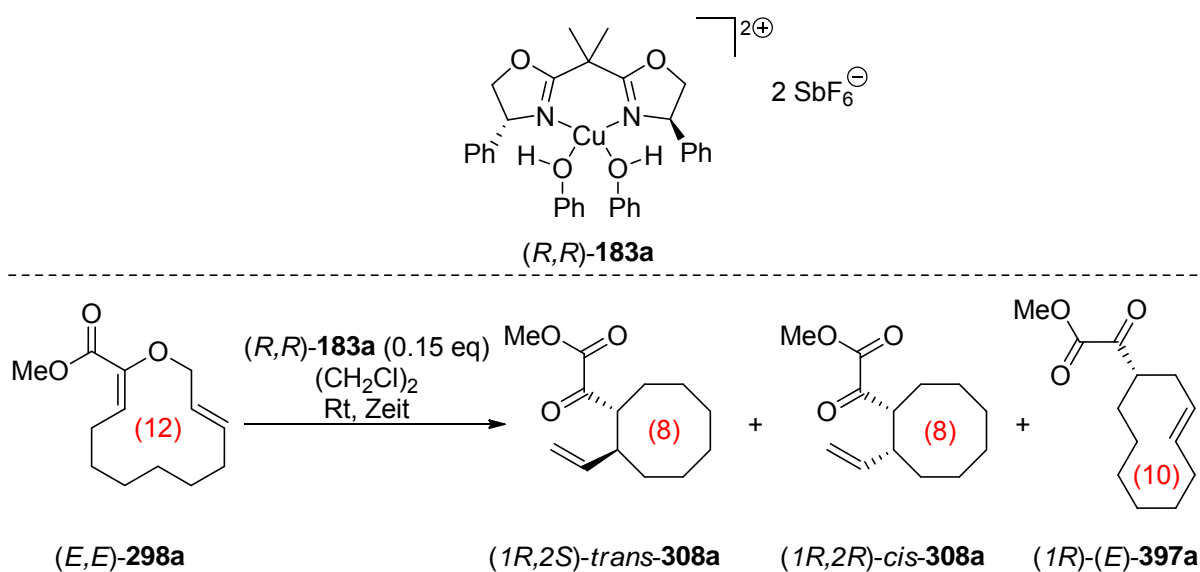
Tab. 37 Variation der Ringgröße mit (*S,S*)-**181a** in Verbindung mit 3 Å Molekularsieb.



Eintrag ^a	Substrat	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	<i>dr</i>		<i>ee</i> ^d (%)
				<i>trans</i> - 308 : <i>cis</i> - 308 :	(<i>E</i>)- 397 ^c	
1	(<i>E,E</i>)- 298a	18	94	62:38:0		>98
2	(<i>E,E</i>)- 298a	2	90	62:38:0		>98
3	(<i>E,E</i>)- 298c	18	92	50:50:0		>99

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol (*E,E*)-**298**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produktes.

Um weitere Vergleichsdaten zu erhalten, wurde (*R,R*)-**183b** als Katalysator an (*E,E*)-**298a** getestet. Wie erwartet stieg die Diastereoselektivität zugunsten von (*1R,2S*)-*trans*-**308a** an, blieb jedoch weit unterhalb des Diastereomerenverhältnisses der {1,6}-TCAGC von (*E,E*)-**298b**. Zudem konnte in Spuren die Bildung des [1,3]-Umlagerungsproduktes detektiert werden. Die Ausbeute war vergleichsweise gering, was darauf zurückzuführen war, dass bei der Reaktionskontrolle Anzeichen für eine Zersetzung beobachtet wurden. Der Enantiomerenüberschuss war dagegen deutlich höher als bei der Umlagerung von (*E,E*)-**298b**, lag jedoch bei weitem nicht im synthetisch sinnvollen Bereich (Tab. 38, Eintrag 1). Wie zuvor bei den anderen Katalysatoren gezeigt, war die Reaktivität von (*E,E*)-**298a** deutlich höher als die von (*E,E*)-**298b**. Die Reaktionszeit konnte auf eine halbe Stunde reduziert werden (Eintrag 2).

Tab. 38 Variation der Ringgröße mit *(R,R)*-**183b**.

Eintrag ^a	Substrat	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	<i>dr</i>		<i>ee</i> ^d (%)
				<i>trans</i> - 308a : <i>cis</i> - 308a : <i>(E)</i> - 397a ^c		
1	<i>(E,E)</i> - 298a	1.5	51 ^e	71:24:5	35	
2	<i>(E,E)</i> - 298a	0.5	54 ^e	71:24:5	36	

^a Ansatzgröße: 0.08 mmol *(E,E)*-**298a**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produktes. ^e Zersetzung beobachtet.

Diese Ergebnisse zeigten, dass die 13- und 14-gliedrigen AVE's zumeist ähnliche Reaktivitäten aufwiesen. Entgegen den Erwartungen, war die Reaktivität der getesteten 12-gliedrigen AVE's deutlich höher. Die Diastereoselektivitäten der {1,6}-TCAGC waren allerdings sehr verschieden. Bei den *(Z,E)*-konfigurierten AVE's wurde mit steigender Ringgröße der bootartige Übergangszustand energetisch günstiger, so dass dieser schließlich beim 14-gliedrigen AVE *(Z,E)*-**298c** bevorzugt durchlaufen wurde. Bei den *(E,E)*-konfigurierten AVE's gab es beim 13-gliedrigen Testsystem einen maximalen Energieunterschied zwischen sessel- und bootartigem Übergangszustand. Damit verbunden ist ein Maximum an Diastereoselektivität. Wird der Ring größer oder kleiner, so sinken der Energieunterschied und somit auch die Diastereoselektivität der Umlagerung. Mit den von mir synthetisierten *(Z,Z)*-konfigurierten AVE's gelang es mir, den Punkt zu identifizieren, an dem diese auch über den sesselartigen Übergangszustand umlagern. Während bei der {1,6}-TCAGC von *(Z,Z)*-**298b** - wie zuvor bei den von Funk^{169,171,175a,175c,178} und Knight^{172b,175,176-177} getesteten 7-12-gliedrigen AVE's dieser Doppelbindungskonfiguration - exklusiv der bootartige Übergangszustand gebildet wurde, konnte bei *(Z,Z)*-**298c** in geringen Mengen auch der sesselartige Übergangszustand gebildet werden. Die Menge des

unerwünschten [1,3]-Umlagerungsproduktes stieg beim Wechsel zum größeren Testsystem an. Die Reaktivität der (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylother stieg mit zunehmender Ringgröße an. Zudem kam es bei dem Wechsel vom 13- zum 14-gliedrigen AVE zu einem Wechsel der Selektivität. Statt des bootartigen Übergangszustandes war bei (*E,Z*)-**298c** der sesselartige stark begünstigt.

4.4.2.5 *{1,6}-TCAGC: Optimierung der Katalysatorbeladung*

Die besten Ergebnisse einer {1,6}-TCAGC wurden mit den (*E,E*)-konfigurierten Systemen und mit (*Z,E*)-**298a** erzielt. Die bisher verwendete Katalysatorbeladung war mit 15 mol% stets ziemlich hoch. Daher wurde die Beladung für diese gut funktionierenden Systeme, mit Ausnahme von (*Z,E*)-**298a**, optimiert.²⁶⁶ Die Ergebnisse der Optimierung sind in Tabelle 39 zusammengefasst. Im Fall von (*E,E*)-**298a** konnte die Katalysatorbeladung auf 2.5 mol% reduziert werden. Die Reaktionszeit verlängerte sich auf 18 h bei gleichbleibender Selektivität und Ausbeute (Eintrag 2). Eine weitere Reduzierung auf 1 mol% war nicht erfolgreich. Trotz einer deutlich verlängerten Reaktionszeit (190 h), konnte immer noch Edukt detektiert werden. Für (*E,E*)-**298b** gelang die Reduzierung auf 5 mol%. Selektivität und Ausbeute blieben auf gleichem Level. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 26 Stunden musste in Kauf genommen werden (Eintrag 4). Weil die Reduzierung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% im Fall von (*E,E*)-**298c** die Reaktionszeit auf synthetisch grenzwertige 48 h erhöhte, wurde von einer weiteren Optimierung der Katalysatorbeladung abgesehen (Eintrag 6). Während die Selektivität auf gleichem Level blieb, sank die Ausbeute leicht.

²⁶⁶ Für eine Optimierung der Katalysatorbeladung bei der Umlagerung von (*Z,E*)-**298a** war nicht mehr genug Substrat vorhanden.

Tab. 39 Optimierung der Katalysatorbeladung.

(S,S)-181b

n = 1 (12): (*E,E*)-**298a**
n = 2 (13): (*E,E*)-**298b**
n = 3 (14): (*E,E*)-**298c**

n = 1 (8): (*1R,2S*)-*trans*-**308a**
n = 2 (9): (*1R,2S*)-*trans*-**308b**
n = 3 (10): (*1R,2S*)-*trans*-**308c**

(*1R,2R*)-*cis*-**308a**
(*1R,2R*)-*cis*-**308b**
(*1R,2R*)-*cis*-**308c**

Eintrag ^a	Substrat	(<i>S,S</i>)- 181b	Zeit	Ausbeute (%) ^b	<i>dr</i>	<i>ee</i> ^d
		(eq)		(h)		
1	(<i>E,E</i>)- 298a	0.05	18	99 (0:100)	62:38	>97
2	(<i>E,E</i>)- 298a	0.025	18	98 (0:100)	62:38	>97
3	(<i>E,E</i>)- 298a	0.01	190	--- ^e	---	---
4	(<i>E,E</i>)- 298b	0.05	26	86 (0:100)	83:17	98
5	(<i>E,E</i>)- 298c	0.05	42	90 (5:95)	51:49	---
6	(<i>E,E</i>)- 298c	0.05	48	86 (0:100)	51:49	>98

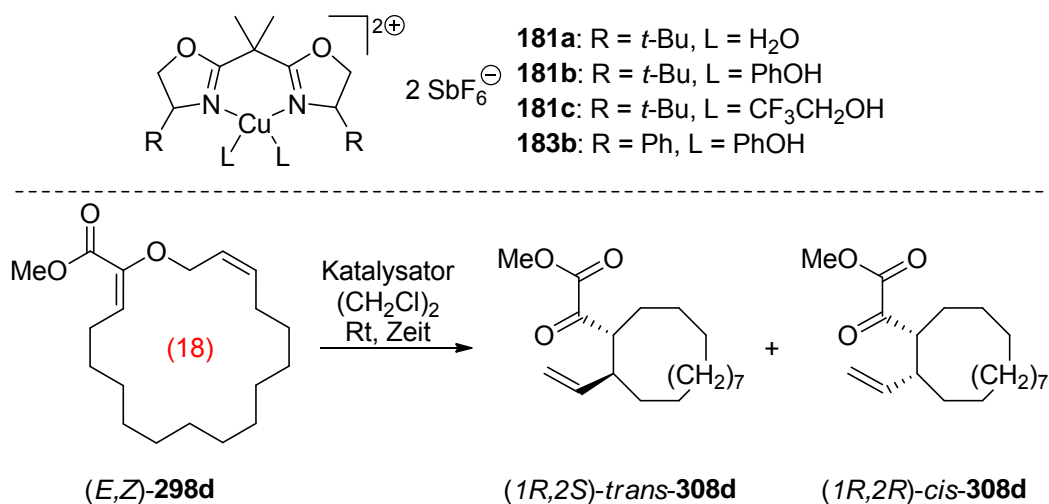
^a Ansatzgröße: 0.08 mmol (*E,E*)-**298a-c**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produktes. ^e Die Reaktion blieb unvollständig. Ausbeute und Diastereoselektivität wurden nicht bestimmt.

4.4.2.6 Annäherung an den azyklischen Fall: Die Ergebnisse der Umlagerung von (*Z,Z*)-**298d** und (*E,Z*)-**298d**

Nachdem die {1,6}-TCAGC von großen AVE's mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung zu mittelgroßen α -Ketoestern nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, sollte überprüft werden, ob eine {1,6}-TCAGC mit AVE's dieser Konfiguration generell nicht möglich oder lediglich von der Ringgröße abhängig ist. Hinweise auf eine mögliche erfolgreiche Durchführung lieferten die Ergebnisse der unkatalysierten {1,6}-TGC von (*Z,Z*)-**298d** und (*E,Z*)-**298d**. Die beiden AVE's waren sehr reaktiv und die entsprechenden spannungsfreien makrozyklischen α -Ketoester konnten in ausgezeichneten Ausbeuten und sehr guten Diastereoselektivitäten erhalten werden. Das Katalysatorscreening mit (*E,Z*)-**298d**

ergab die in Tabelle 40 aufgelisteten Ergebnisse. Im Unterschied zu den bisher getesteten Systemen mit dieser Doppelbindungskonfiguration konnte (*E,Z*)-**298d** mit jedem der getesteten Katalysatoren vollständig umgelagert werden. Mit (*R,R*)-**183b** wurde der entsprechende α -Ketoester nach 1.5 Stunden in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Die Umlagerung verlief - wie im unkatalysierten Fall - fast ausschließlich über den sesselartigen Übergangszustand und lieferte (*1R,2R*)-*cis*-**308d** mit einer identisch hohen Diastereoselektivität (*trans:cis* = 5:95, Eintrag 1). Dies steht im Einklang zu dem bislang beobachteten Verhalten einiger azyklischer AVE's mit einer (*E,Z*)-Konfiguration der Doppelbindungen.^{115b,119} Der Enantiomerenüberschuss war mit 48% zwar höher als bislang bei der Verwendung von (*R,R*)-**183b** von mir beobachtet, allerdings noch nicht für einen synthetischen Einsatz geeignet. Aufgrund der hohen Reaktivität konnte die Reaktionszeit auf 30 Minuten verkürzt werden. Die Ausbeute stieg auf über 99%, während der Enantiomerenüberschuss mit 44% etwas geringer ausfiel (Eintrag 2). Um die {1,6}-TCAGC enantioselektiv durchzuführen, wurden im weiteren Verlauf nur noch die mit (*4S,4'S*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*S,S*)-**361**] substituierten Katalysatoren getestet. Die {1,6}-TCAGC mit (*S,S*)-**181b** als Katalysator lieferte (*1R,2R*)-*cis*-**308d** nach 18 Stunden in ausgezeichneten Ausbeuten (99%). Eine Veränderung der Diastereoselektivität konnte nicht beobachtet werden. Wie zuvor bei den anderen AVE's erreichte der Enantiomerenüberschuss einen Wert von >98% (Eintrag 3). Die Reaktionszeit wurde bei gleichbleibender Ausbeute und Selektivität auf 4 Stunden verkürzt (Eintrag 4). Mit (*S,S*)-**181c** wurde nach 4 Stunden ein identisches Ergebnis erzielt (99%, *trans:cis* = 5:95, *ee* >98%, Eintrag 5). Beim Wechsel der zusätzlichen Liganden L von Alkoholen zu Wasser wurde lediglich eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Nach 4 Stunden konnten noch 22% des Startmaterials detektiert werden (Eintrag 6). Durch Erhöhung der Reaktionszeit auf 18 Stunden wurde vollständiger Umsatz erzielt. Die Ausbeute und Selektivität waren hervorragend (>99%, *trans:cis* = 5:95, *ee* >98%, Eintrag 7). Durch Zugabe von aktiviertem Molekularsieb konnte auch hier die Reaktionszeit auf 4 Stunden verkürzt werden (Eintrag 8). Diese Ergebnisse belegen, dass sich (*E,Z*)-**298d** fast wie ein azyklischer AVE verhält.

Tab. 40 Screening der Katalysatoren für eine {1,6}-TCAGC von (*E,Z*)-**298d**.



Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298d : 308d) ^c	<i>dr</i> <i>trans</i> - 308d : <i>cis</i> - 308d ^c	<i>ee</i> ^d (%)
1	(<i>R,R</i>)- 183b (0.15)	1.5	95 (0:100)	5:95	48
2	(<i>R,R</i>)- 183b (0.15)	0.5	>99 (0:100)	5:95	44
3	(<i>S,S</i>)- 181b (0.15)	18	99 (0:100)	5:95	>98
4	(<i>S,S</i>)- 181b (0.15)	4	>99 (0:100)	5:95	>98
5	(<i>S,S</i>)- 181c (0.15)	4	99 (0:100)	5:95	>98
6	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	4	99 (22:78)	5:95	---
7	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	18	>99 (0:100)	5:95	>98
8	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15) ^e	4	99 (0:100)	5:95	>98

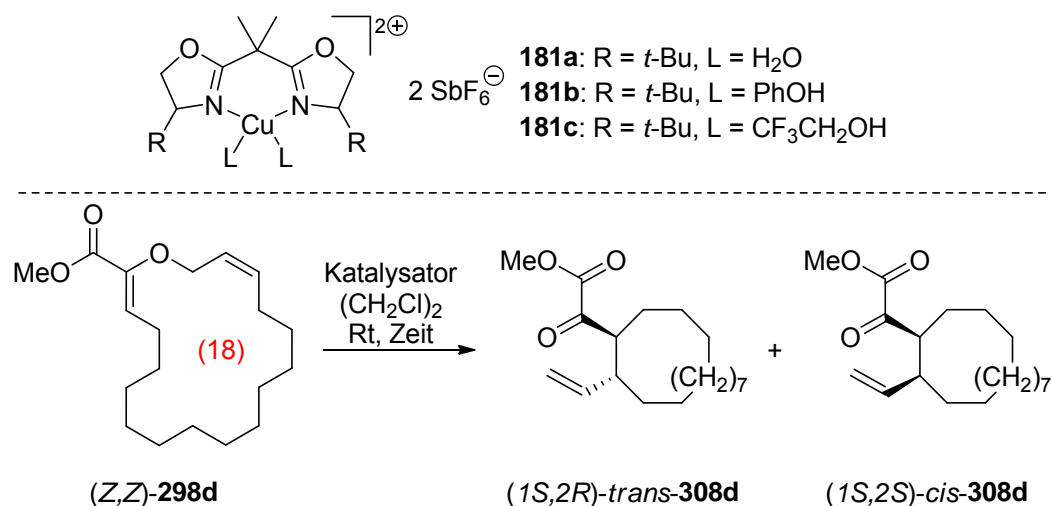
^a Ansatzgröße: 0.06 mmol (*E,Z*)-**298d**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produktes. ^e Zugabe von gemörsertem 3Å-Molekularsieb (720mg/mmol).

Beim Screening mit (*Z,Z*)-**298d** als Substrat wurden lediglich die (*4S,4'S*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*S,S*)-**361**] substituierten Katalysatoren getestet (Tabelle 41). Auch (*Z,Z*)-**298d** konnte mit allen getesteten Katalysatorspezies vollständig umgelagert werden. Anders als bei den azyklischen AVE's beobachtet, kam es im Vergleich zur unkatalysierten {1,6}-TGC zu einer Abnahme der Diastereoselektivität.²⁶⁷ Der *dr* war im Vergleich zur azyklischen Variante signifikant geringer. Zudem war (*Z,Z*)-**298d** wesentlich unreaktiver und benötigte längere Reaktionszeiten, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Zunächst wurde (*S,S*)-**181b** als Katalysator eingesetzt. Nach der für (*E,Z*)-**298d** optimierten Reaktionszeit von 4 Stunden war die Reaktion sehr weit fortgeschritten, aber noch nicht

²⁶⁷ Alle bislang getesteten (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother lieferten sowohl katalysiert als auch unkatalysiert identische Diastereoselektivitäten. siehe auch Kapitel 2.3.2.

vollständig (Umsatz 93%, Eintrag 1). Die Erhöhung der Reaktionszeit auf 5.5 Stunden hatte nur einen minimal höheren Umsatz zur Folge (Eintrag 2). Erst nach 7.5 Stunden konnte kein Startmaterial mehr detektiert werden (Eintrag 3). Die Ausbeute war jeweils ausgezeichnet. Die Diastereoselektivität war, wie zuvor erwähnt, wider erwarten gering (*trans:cis* = 86:14, Eintrag 1-3). (*S,S*)-**181c** zeigte die gleiche Reaktivität wie (*S,S*)-**181b** und lieferte (*1S,2R*)-*trans*-**308d** mit gleicher Ausbeute und Diastereoselektivität nach 7.5 Stunden Reaktionszeit (Eintrag 6). Der Wechsel zum Wasser- substituierten Katalysator (*S,S*)-**181a** hatte wie erwartet einen Einbruch der Reaktivität zur Folge. Nach 18 und 48 Stunden konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 7 und 8). Nach 72 Stunden konnte kein Startmaterial mehr detektiert werden. Die Ausbeute sank unerheblich auf 97%. Die Diastereoselektivität war marginal höher. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses konnte nicht durchgeführt werden, da die Retentionszeiten der beiden Enantiomere auf den von mir verwendeten chiralen Säulen identisch waren.

Tab. 41 Screening der Katalysatoren für eine {1,6}-TCAGC von (Z,Z)-**298d**.



Eintrag ^a	Katalysator (eq)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b (298d : 308d) ^c	<i>dr</i> <i>trans</i> - 308d : <i>cis</i> - 308d ^{c,d}
1	(<i>S,S</i>)- 181b (0.15)	4	>99 (7:93)	86:14
2	(<i>S,S</i>)- 181b (0.15)	5.5	>99 (5:95)	86:14
3	(<i>S,S</i>)- 181b (0.15)	7.5	99 (0:100)	86:14
4	(<i>S,S</i>)- 181c (0.15)	4	>99 (8:92)	86:14
5	(<i>S,S</i>)- 181c (0.15)	5.5	99 (5:95)	86:14
6	(<i>S,S</i>)- 181c (0.15)	7.5	99 (0:100)	86:14
7	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	18	>99 (14:86)	87:13
8	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	48	99 (6:94)	87:13
9	(<i>S,S</i>)- 181a (0.15)	72	97 (0:100)	87:13

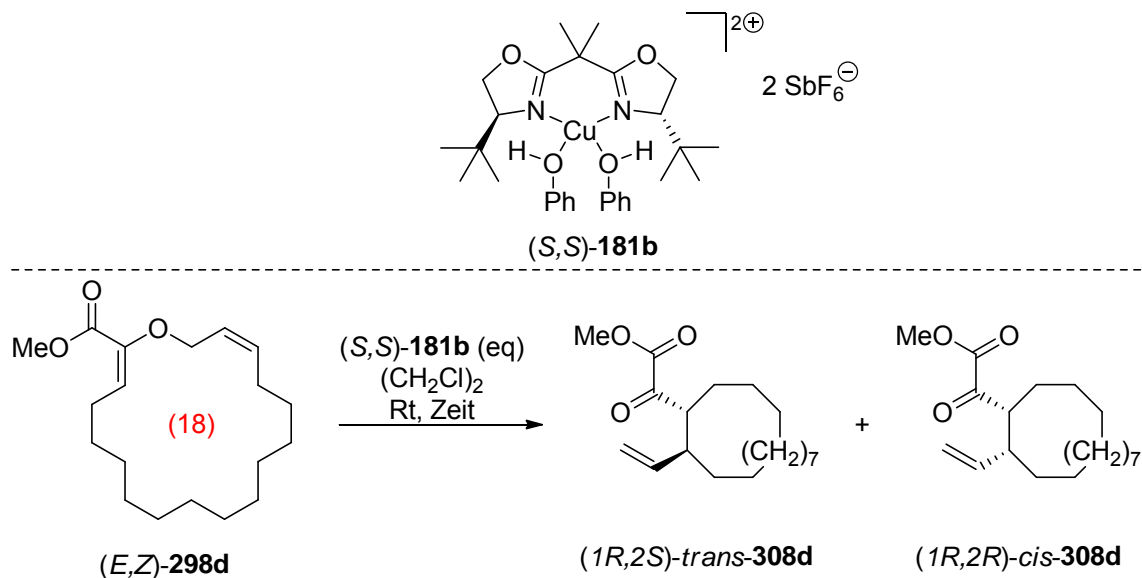
^a Ansatzgröße: 0.06 mmol (Z,Z)-**298d**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Aufgrund von identischen Retentionszeiten beider Enantiomere konnte kein Enantiomerenüberschuss bestimmt werden.

4.4.2.7 {1,6}-TCAGC von (E,Z)-**298d**: Optimierung der Katalysatorbeladung

Aufgrund der hohen Reaktivität der 18-gliedrigen Testsysteme und der damit verbundenen sehr geringen Reaktionszeiten, wurde eine Optimierung der Katalysatorbeladung angestrebt. Da eine Optimierung für (Z,Z)-**298d** aus Mangel an Substrat nicht möglich war, beschränkten sich die Optimierungsversuche auf (E,Z)-**298d**. Sowohl mit 5 mol% als auch mit 2.5 mol% konnte vollständiger Umsatz erzielt werden. Die Ausbeute und Selektivität blieben im Vergleich zur {1,6}-TCAGC mit 15 mol% unverändert (Eintrag 1 und 2). Die Reaktionszeit musste dabei auf 18 Stunden erhöht werden. Eine weitere Reduzierung der Katalysator-

beladung auf 1 mol% war nicht erfolgreich. Selbst nach 120 Stunden wurde kein vollständiger Umsatz erreicht.

Tab. 42 Optimierung der Katalysatorbeladung.



Eintrag ^a	Substrat	(S,S)- 181b	Zeit	Ausbeute (%) ^b	<i>dr</i>	<i>ee</i> ^d
		(eq)		(h)	(298d : 308d) ^c	<i>trans-308d</i> : <i>cis-308d</i> ^c
1	(<i>E,Z</i>)- 298d	0.05	18	99 (0:100)	5:95	>98
2	(<i>E,Z</i>)- 298d	0.025	18	99 (0:100)	5:95	>98
3	(<i>E,Z</i>)- 298d	0.01	120 ^e	98 (12:88)	5:95	---

^a Ansatzgröße: 0.06 mmol (*E,Z*)-**298d**. ^b Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des gereinigten Produktes. ^d Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produktes. ^e Die Reaktion blieb unvollständig. Die Ausbeute wurde nicht bestimmt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der experimentellen Arbeiten dieses Forschungsprojektes wurde die erste un-katalysierte und katalytisch asymmetrische {1,5}- und {1,6}-TGC durchgeführt und gezeigt, welche der Varianten für die Totalsynthese von (+)-Xeniolid F geeignet ist. Dabei wurden, nach Entwicklung einer robusten und skalierbaren Syntheseroute für zyklische 2-Alkoxy-carbonyl-substituierte Allylvinylother, Ringgröße und Doppelbindungskonfiguration der Allylvinylother sowie die Katalysatorstruktur variiert. Auch die bislang unbekannten Katalysatorspezies **183c-f** wurden eingesetzt.

Die entsprechenden Allylvinylother des {1,5}- und {1,6}-Typs - **297** und **298** - konnten durch die entwickelte Synthesesequenz in 8-9 Stufen aus kommerziell erhältlichen langkettigen Diolen dargestellt werden (Abb. 148). Nach Darstellung der Allylalkohole **301** und **304** wurden die Allylvinylother über eine zur Aldolkondensationsstrategie¹⁸² alternative Sequenz, die mit einer Rhodium-katalysierten OH-Insertion¹⁸³ begann und mit intramolekularen HWE-Reaktion endete, zugänglich gemacht.¹⁸¹ Die intramolekulare HWE-Reaktion zum synchronen Aufbau der vinylicchen Doppelbindung und des Carbozyklus war dabei die Schlüsselreaktion der Sequenz, konnte allerdings nicht diastereoselektiv durchgeführt werden. Die höchsten Ausbeuten und besten Diastereoselektivitäten lieferten die Masamune–Roush-Bedingungen.^{231a} Da die intramolekulare HWE-Reaktion nicht diastereoselektiv durchgeführt werden konnte, mussten die Doppelbindungsisomere mittels HPLC oder Säulenchromatographie getrennt werden. Lediglich bei **297b** war die Trennung nicht erfolgreich und nur ein kleiner Teil des (Z)-konfigurierten Isomers konnte diastereomerenrein isoliert werden.

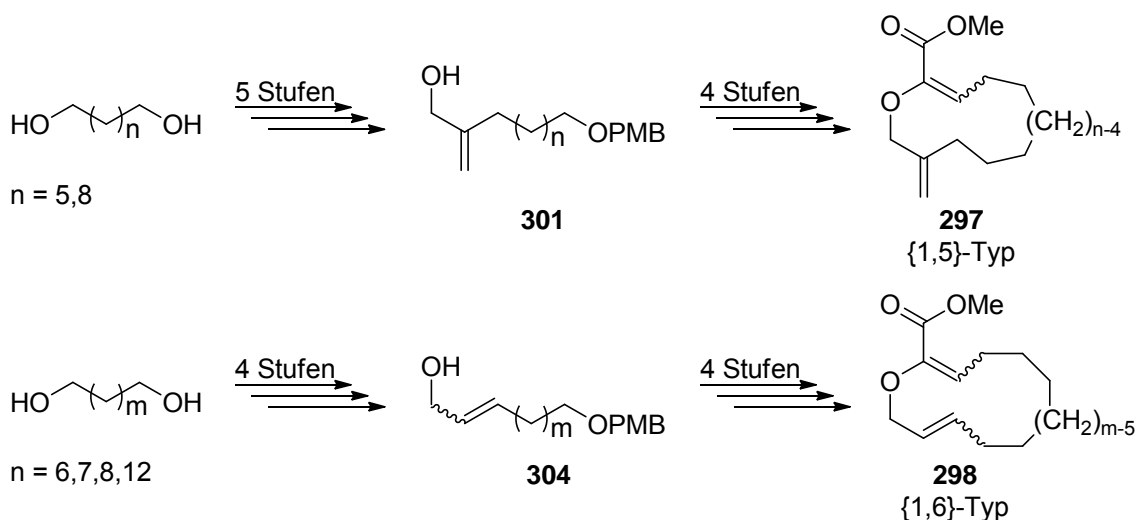


Abb. 148 Synthese der Testsysteme

Bei der präsentierten Synthesesequenz wurden die OH-Insertion und die intramolekulare HWE-Reaktion als "Flaschenhalse" identifiziert. Die OH-Insertion konnte nur in geringer

Ansatzgröße durchgeführt werden, weil nur dann gute Ausbeuten beobachtet wurden.^{181,214b,219} Die HWE-Reaktion lieferte nur unter sehr hoher Verdünnung die gewünschten Carbozyklen, so dass die Ansatzgröße durch die benötigte Lösemittelmenge begrenzt wurde. Alle anderen Reaktionen konnten im Multigrammaßstab durchgeführt werden.

Mit dem Dimergemisch **352** wurde die erste {1,5}-TGC erfolgreich durchgeführt. Während diese bei ringspannungsfreien Allylvinylothern sehr gute Ausbeuten bei relativ milden Bedingungen lieferte, benötigte eine {1,5}-TGC des mittelgroßen Allylvinylothers **297a** deutlich drastischere Bedingungen und lieferte deutlich schlechtere Ausbeuten (Abb. 149). Lediglich bei 140 °C in Trifluorethanol konnte fast vollständiger Umsatz erhalten werden. Dabei wurde auch ein zuvor nicht beobachteter Reaktivitätsunterschied der beiden Doppelbindungsisomere festgestellt. Während (*Z*)-**297a** vollständig umgelagert war, konnte (*E*)-**297a** im Produktgemisch identifiziert werden. Als Nebenprodukt wurde vermutlich **S2** durch Umesterung mit dem Lösungsmittel gebildet.

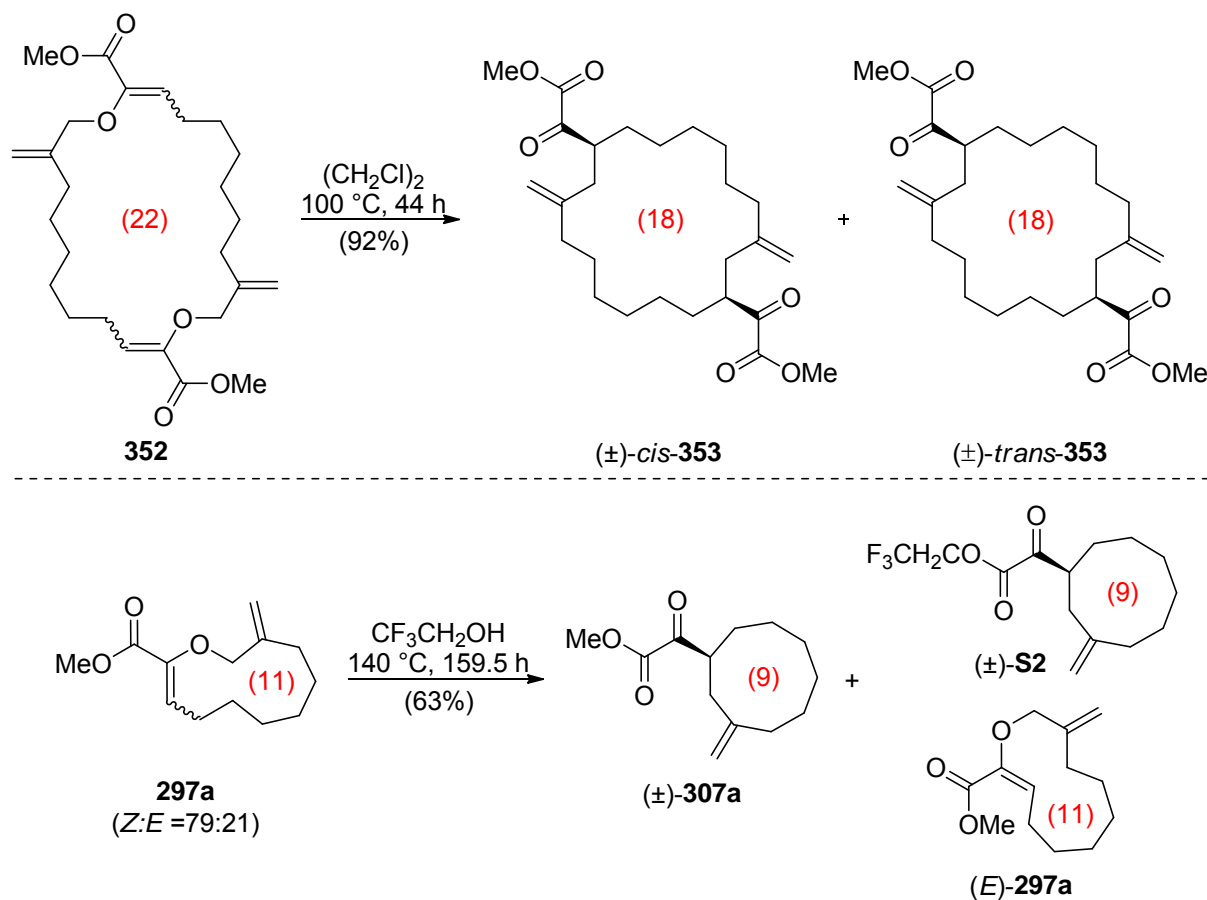


Abb. 149 Ergebnisse der {1,5}-TGC

Die Möglichkeit, eine Totalsynthese von (+)-Xeniolid F über eine {1,5}-TCAGC zu realisieren, wurde nach ausführlichen Studien an (Z)-**297a** verworfen. Mit den hoch enantio-selektiven Katalysatoren (*S,S*)-**181a** und (*S,S*)-**181b** konnte auch in stöchiometrischen Mengen oder bei erhöhter Temperatur kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Zudem zeigten Reaktionskontrollen deutliche Anzeichen von Zersetzung. Die reaktiveren Katalysatoren (*R,R*)-**183a-f** lieferten zwar vollständigen Umsatz, aber wiederum nur mäßige Ausbeuten aufgrund von Zersetzung. In Gegenwart von Alkoholen als Liganden am Katalysator wurde zudem eine Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung im Produkt beobachtet. Das Produktgemisch enthielt zusätzlich die α -Ketoester **365** und **366** (Abb. 150). Mit (*R,R*)-**183a** wurde keine Isomerisierung beobachtet, allerdings konnte erst mit stöchiometrischen Mengen vollständiger Umsatz mit mäßiger Ausbeute erreicht werden. Die Variation der Doppelbindungsconfiguration lieferte deutlich schlechtere Ausbeuten. Enantiomerenüberschüsse konnten nicht bestimmt werden.

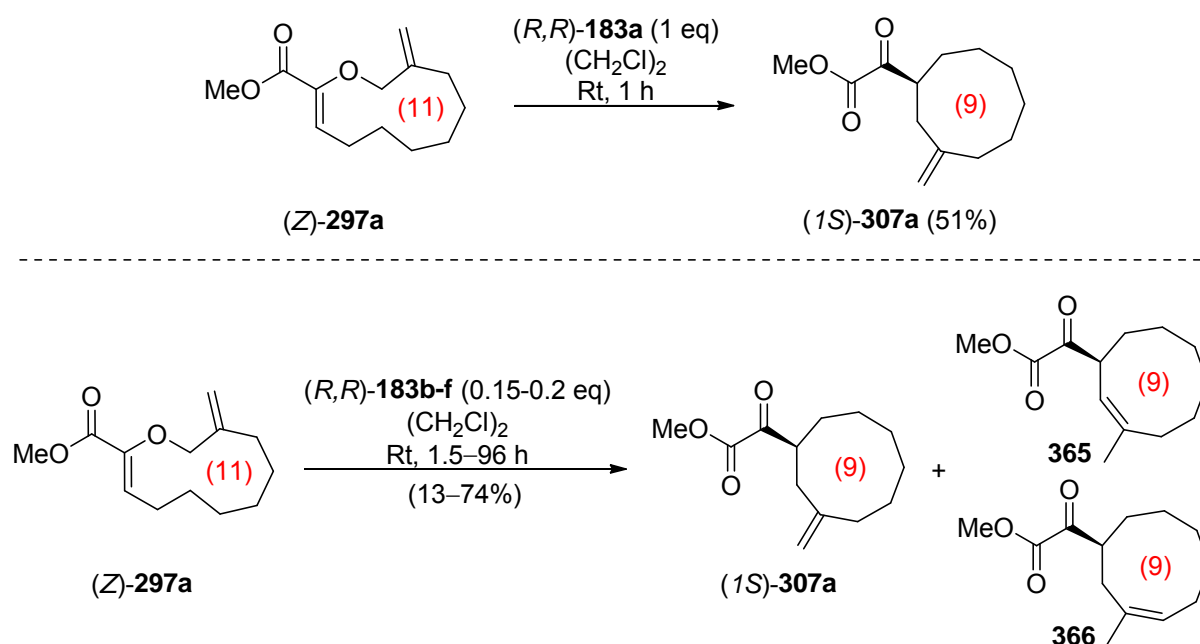


Abb. 150 Ergebnisse der {1,5}-TCAGC

Auch eine Variation des Substituenten an C2 brachte keine Verbesserung. Die Bildung von zu **365** und **366** analogen Produkten konnte zwar unterdrückt werden, dies ging aber zu Lasten der Ausbeute. Durch die Umlagerung der Substrate (Z)-**297b** und (Z)-**375b** konnte allerdings gezeigt werden, dass eine {1,5}-TCAGC bei ringspannungsfreieren Substraten prinzipiell durchführbar ist und gute Ausbeuten liefern kann. Ferner deuten diese Ergebnisse auf ein komplexes Zusammenspiel zahlreicher Parameter bei der beobachteten Isomerisierung der

exozyklischen Doppelbindung hin. Auf Grundlage der experimentellen Daten konnte ein möglicher Mechanismus für die Isomerisierung postuliert werden.

Es wurde versucht den α -Ketoester (1*S*)-**307a** über eine Wittig-Olefinierung weiter zu funktionalisieren (Abb. 151). Dabei gelang der Aufbau der Doppelbindung in sehr guten Ausbeuten, jedoch nicht diastereoselektiv. Ein exaktes Diastereomerenverhältnis konnte nicht bestimmt werden.

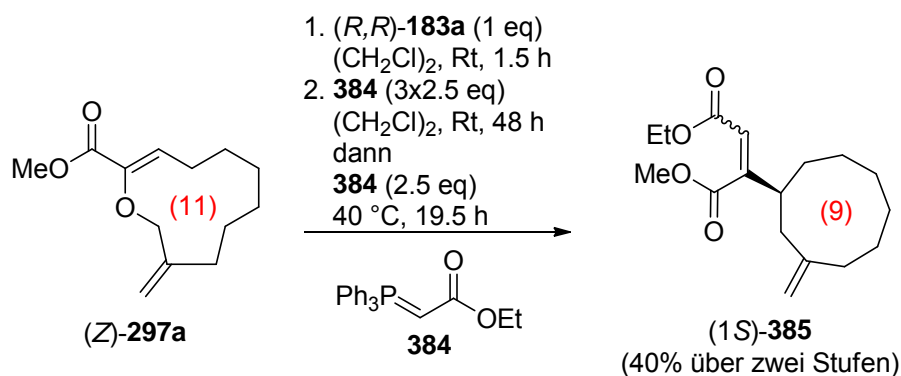


Abb. 151 Synthese des Olefinierungsproduktes (1*S*)-**385**.

Mit den Testsystemen **298a-298d** wurde im Rahmen dieser Dissertation die erste {1,6}-TGC und die erste {1,6}-TCAGC realisiert. Die Ergebnisse der unkatalysierten Variante sind in Abbildung 152 zusammengefasst. Die Darstellung von weniger gespannten oder ringspannungsfreien α -Ketoestern (**308a** und **308d**) konnte nach relativ kurzen Reaktionszeiten erreicht werden. Die Synthese der unter großer Ringspannung stehenden α -Ketoester **308b** und **308c** benötigte dagegen deutlich längere Reaktionszeiten. Eine signifikante Abhängigkeit der Reaktivität von der Ringgröße konnte bei den Allylvinylethern **298b** und **298c**, außer bei den (*Z,E*)-konfigurierten Substraten, nicht festgestellt werden. Allerdings wurde eine deutliche Abhängigkeit der Reaktivität von deren allylischer Doppelbindungskonfiguration festgestellt. Die Substrate mit einer (*E*)-konfigurierten allylischen Doppelbindung konnten wesentlich schneller umgelagert werden, als die mit der (*Z*)-konfigurierten. Lediglich (*Z,E*)-**298c** war deutlich langsamer und war auch nach 123 h noch nicht vollständig umgelagert. Die Allylvinylether (*Z,Z*)-**298b** und (*Z,Z*)-**298c** zeigten nahezu keinen Umsatz. Auch bei drastischeren Bedingungen konnte kein vollständiger Umsatz erhalten werden. Unabhängig von Ringgröße und Doppelbindungskonfiguration lieferten alle Testsysteme, die vollständig umgelagert werden konnten, das Diastereomer eines sesselartigen Übergangszustands als Hauptprodukt in sehr guten Diastereoselektivitäten.

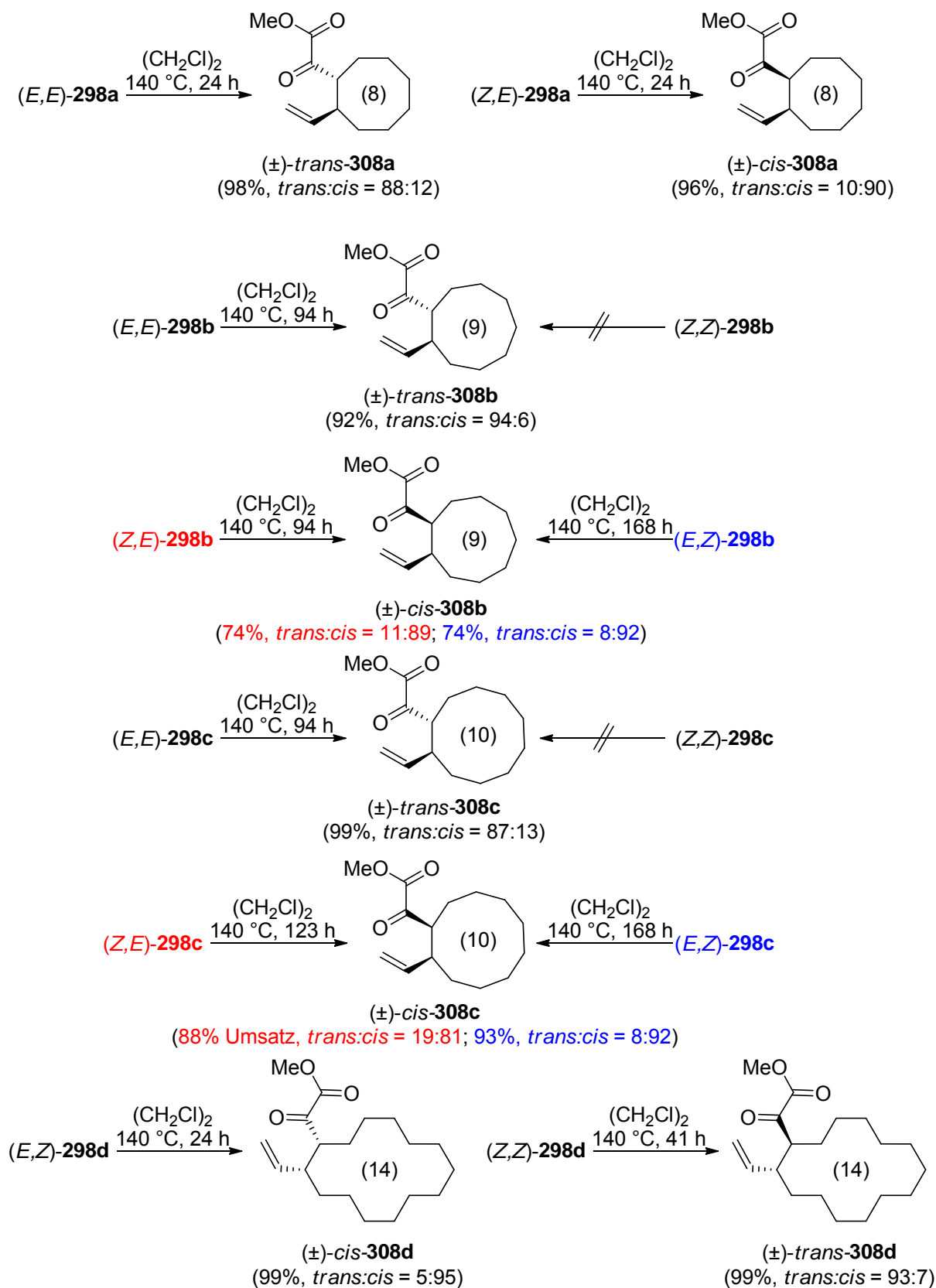


Abb. 152 Ergebnisse der unkatalysierten {1,6}-TGC

Die Studien zur {1,6}-TCAGC sind im folgenden zusammengefasst. Diese umfassten die Substrate **298a-d** und die Katalysatoren (*S,S*)-**181a-c**, (*R,R*)-**183a-b** und (*R,R*)-**401**. Es wurde

zeigt, dass die Katalysatorstruktur, die Ringgröße und die Doppelbindungskonfiguration im Substrat die Effizienz der {1,6}-TCAGC maßgeblich determinieren. Im Gegensatz zur azyklischen Variante konnte keine der getesteten Umlagerungen vollständig diastereoselektiv durchgeführt werden.²⁶⁸ Als geeignete Katalysatoren für eine hoch enantioselective {1,6}-TCAGC wurden die *t*-Bu-BOX-basierten Katalysatoren (*S,S*)-**181a-c** identifiziert. Als Referenzkatalysator wurde (*S,S*)-**181b** bestimmt. Die Ph-BOX- und Bn-BOX-basierten Katalysatoren (*R,R*)-**183a-b** und (*R,R*)-**401** lieferten im Vergleich zur azyklischen Variante deutlich schlechtere Enantioselectivitäten.¹¹⁹ Es wurde außerdem gezeigt, dass die Enantioselectivität ausschließlich durch den BOX-Liganden am Kupfer determiniert wurde. Die zusätzlichen Liganden L hatten lediglich einen Einfluss auf die Reaktivität. So waren die Katalysatorspezies, die Alkohole (TFE, PhOH) als zusätzliche Liganden L enthielten, deutlich reaktiver als die Spezies, die Wasser als zusätzliche Liganden enthielten. Durch Zugabe von Molekularsieb konnte die Reaktivität der Bis(aqua)-Komplexe erhöht werden. Auf Grundlage der Ergebnisse konnte ein möglicher Katalysezyklus postuliert werden. Es wurden Hinweise gefunden, dass eine direkte Verdrängung der α -Ketoester durch ein neues Substratmolekül erfolgen kann und der eingesetzte Katalysator lediglich als Präkatalysator dient.

Die zyklischen Allylvinylother **298** mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung eigneten sich am besten zur Synthese von mittelgroßen Carbozyklen (Abb. 153 und 154). Sogar die unter großer Ringspannung stehenden α -Ketoester **308b** und **308c** konnten in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden. Auch hier waren die Substrate **298a**, die den weniger gespannten Carbozyklus **308a** zugänglich machten, deutlich reaktiver. Ein Reaktivitätsunterschied zwischen **298b** und **298c** war lediglich bei (*Z,E*)-Konfiguration festzustellen. Von den Substraten mit (*E*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung waren die (*E,E*)-konfigurierten besser geeignet. Die Katalysatorbeladung konnte auf bis zu 2,5 mol% bzw. 5 mol% reduziert werden. Der sesselartige Übergangszustand wurde bei diesen Substraten bevorzugt durchlaufen. Bei der Bildung des neungliedrigen Carbozyklus (*1R,2S*)-*trans*-**308b** konnte ein maximaler *dr* beobachtet werden, so dass eine {1,6}-TCAGC für die Totalsynthese von (+)-Xeniolid F gut geeignet schien.

²⁶⁸ Für Details siehe Kap. 2.3.2 und die darin enthaltenen Referenzen.

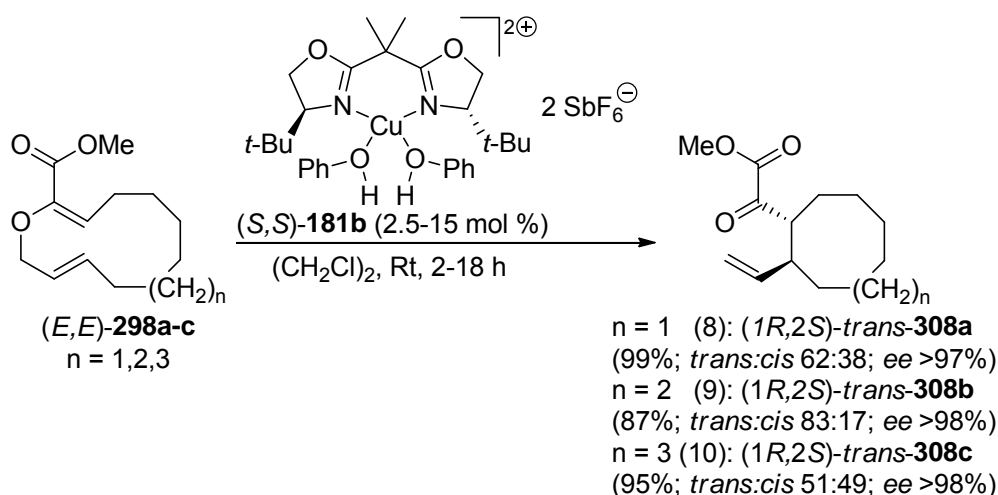


Abb. 153 Ergebnisse der {1,6}-TCAGC von (E,E) -**298a-c** mit (S,S) -**181b**.

Bei der Umlagerung der (Z,E) -konfigurierten Substrate wurden neben den Produkten $(1S,2S)$ -*cis*-**308** die entsprechenden [1,3]-Umlagerungsprodukte $(1S)$ - $(3E)$ -**397** teilweise in erheblichen Mengen gebildet (Abb. 154). Mit steigender Ringgröße wurde der bootartige Übergangszustand bei diesen Substraten immer günstiger, so dass dieser bei der Umlagerung von (Z,E) -**298c** dominierte.

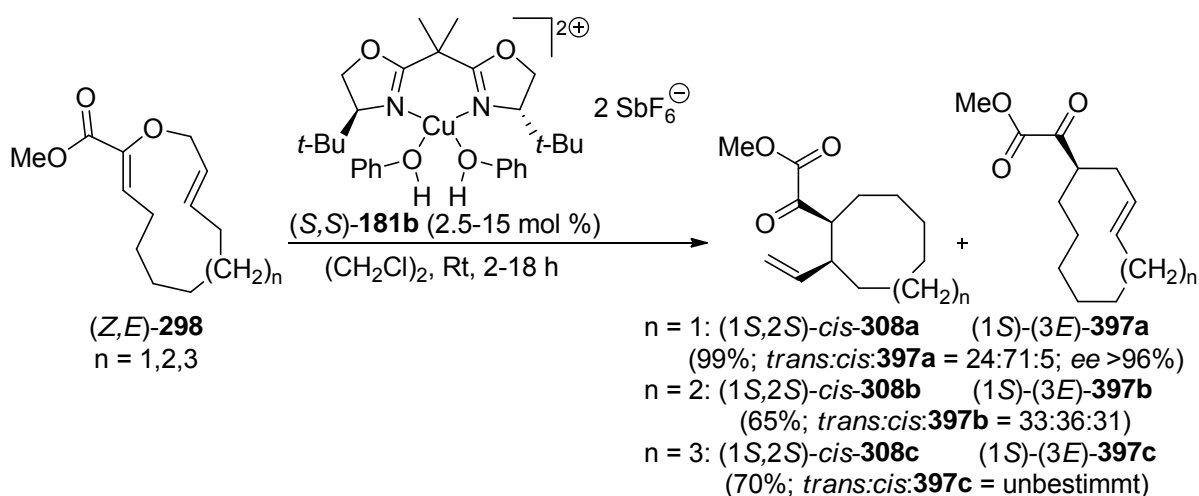
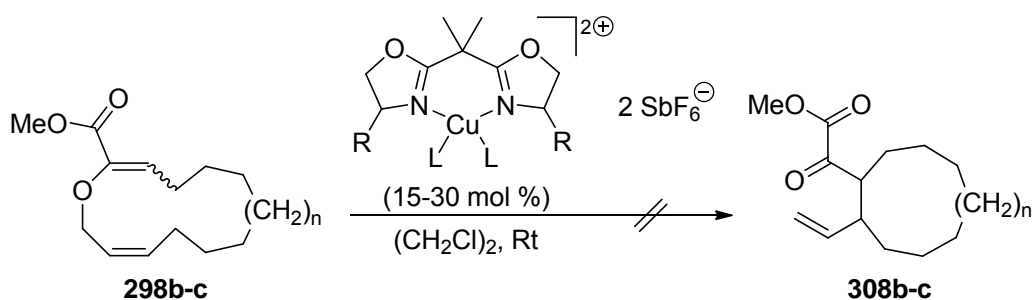


Abb. 154 Ergebnisse der {1,6}-TCAGC von (Z,E) -**298a-c** mit (S,S) -**181b**.

Allylvinylether mit (Z) -konfigurierter allylischer Doppelbindung waren nicht geeignet, die mittelgroßen Carbozyklen **308b** und **308c** darzustellen. Mit keinem der getesteten Substrate konnte ein vollständiger Umsatz erreicht werden (Abb. 155). Bei diesen Arbeiten wurde allerdings die Mindestgröße (Ringgröße = 14) identifiziert, ab der (Z,Z) -konfigurierte zyklische Allylvinylether einen sesselartigen Übergangszustand durchlaufen können.



$n = 1, 2$; $R = t\text{-Bu, Bn}$; $L = \text{PhOH, TFE, H}_2\text{O}$

Abb. 155 Ergebnisse der {1,6}-TCAGC von **298b-c** mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung.

Erst durch die Substrate **298d** konnten Allylvinylether mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung erfolgreich umgelagert werden. Das Verhalten dieser Makrozyklen war dem der azyklischen Allylvinylether sehr ähnlich. Die einzigen Unterschiede waren die nicht vollständige Diastereoselektivität und die Abnahme der Diastereoselektivität bei der {1,6}-TCAGC von (*Z,Z*)-**298d**. Auch hier konnte die Katalysatorbeladung für (*E,Z*)-**298d** auf 2,5% reduziert werden.

Trotz der guten Ergebnisse gibt es für die {1,6}-TCAGC noch Optimierungspotential. Ein Fokus sollte auf das Design eines Katalysators gelegt werden, der einerseits die exzellenten Enantioselektivitäten der *t*-Bu-BOX-basierten Katalysatoren und gleichzeitig ausgezeichnete Diastereoselektivitäten liefern kann. Zusätzlich sollte dieser ideale Katalysator die Bildung des [1,3]-Umlagerungsproduktes unterdrücken. Ungeklärt ist bislang noch, ab welcher Ringgröße zyklische Allylvinylether mit (*Z*)-konfigurierter allylischer Doppelbindung in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität umgelagert werden können. Außerdem könnte untersucht werden, welche funktionellen Gruppen toleriert werden oder welchen Einfluss diese auf die {1,6}-TCAGC haben. Insbesondere exozyklische Methyleinheiten, die bei der {1,5}-TCAGC Probleme bereiteten, sollten untersucht werden. Die guten Ergebnisse bei der Synthese des Cyclononans (*1R,2S*)-*trans*-**308b** lassen auf ein großes Potential dieser Methodik bei der Synthese der Xenican-Diterpene hoffen (Kap. 1.2). Wünschenswert wäre daher eine baldige Implementierung dieser Methodik in der Totalsynthese von (+)-Xeniolid F^{180} oder der Synthese eines anderen Vertreters dieser Substanzklasse. Wie bereits in Abbildung 79 gezeigt, kann (+)-Xeniolid F auf den α -Ketoester **294** zurückgeführt werden. Eine mögliche Strategie zur Darstellung des α -Ketoesters durch eine {1,6}-TCAGC soll im folgenden kurz erläutert werden (Abb. 156). In Analogie zur Synthese der Allylester **338** könnte der Allylester **405** aus Propandiol dargestellt werden. Der benötigte Aldehyd **406**

könnte anschließend mit DIBAL-H entweder direkt²⁶⁹ oder über den entsprechenden Allylalkohol²⁷⁰ zugänglich gemacht werden. Eine Grignard-Addition von **407** gefolgt von der Schützung des entstandenen Alkohols könnte **408** als Racemat liefern.

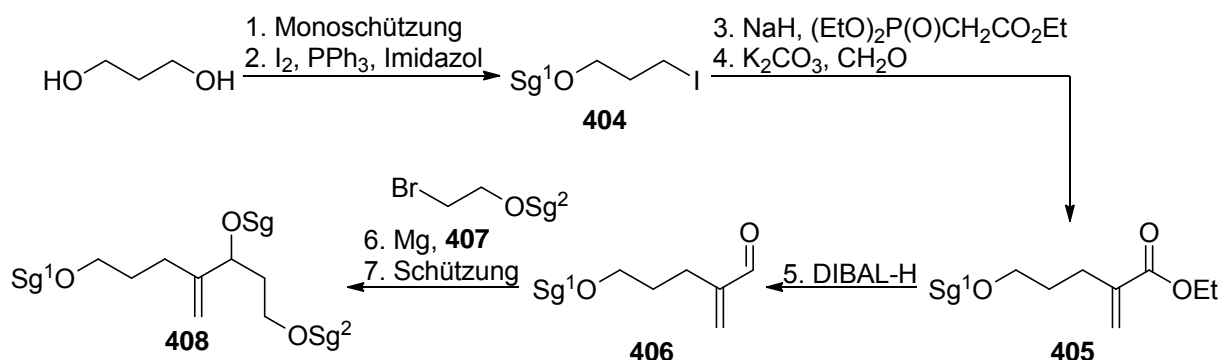


Abb. 156 Synthese von **408**.

Nach Abspaltung der Schutzgruppe Sg² könnte die zweite exozyklische Doppelbindung über die bekannte Sequenz nach Schomaker²⁰² eingeführt werden (Abb. 157). DIBAL-H-Reduktion gefolgt von einer HWE-Reaktion nach Masamune und Roush^{231a} und einer weiteren DIBAL-H-Reduktion sollte den Allylalkohol **410** zugänglich machen. Die in dieser Arbeit verwendete Sequenz aus OH-Insertion, Entschützen, Parikh–Doering-Oxidation und intramolekularer HWE-Reaktion sollte den Allylvinylother **296** als racemisches Gemisch der Doppelbindungsisomere liefern.

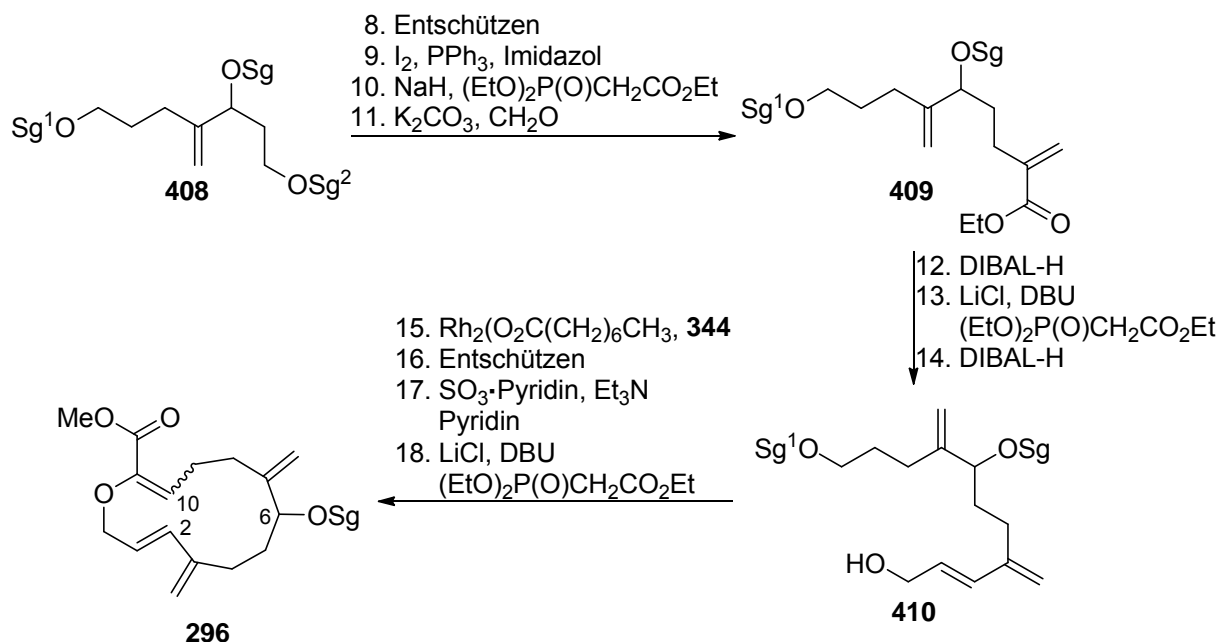


Abb. 157 Synthese des Allylvinylothers **296**.

²⁶⁹ Gregg, C.; Perkins, M. V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6845–6854.

²⁷⁰ Beispiele für eine DIBAL-H-Reduktion mit anschließender Oxidation zum Aldehyd: a) Rentsch, A.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11381–11384. b) Huang, J.; Yang, J. R.; Zhang, J.; Yang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3212–3222.

Nach Trennung der Doppelbindungsisomere könnte der racemische Allylvinylether (*E,E*)-**296** abschließend über eine {1,6}-TCAGC in ein Gemisch der C6-Epimere von (*2R,10S*)-**294** überführt werden (Abb. 158). Als Katalysator müsste, der stereochemischen Modellvorstellung folgend, ein (*R,R*)-konfigurierter *t*-Bu-BOX-basierter Katalysator eingesetzt werden, um die korrekte Konfiguration an C2 und C10 zu erzeugen.

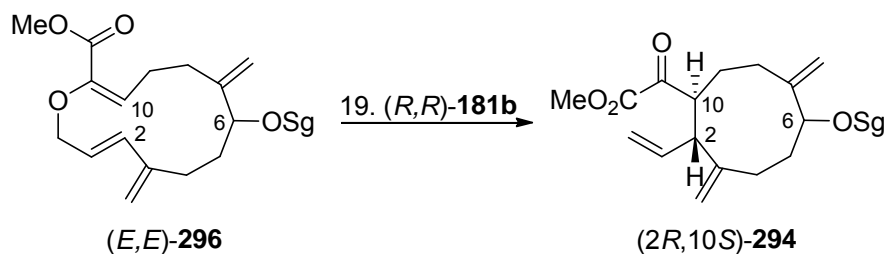


Abb. 158 {1,6}-TCAGC von Allylvinylether (*E,E*)-**296** .

Die größten verbleibenden Herausforderungen für eine Synthese von (+)-Xeniolid F bilden im Anschluss die Olefinierung der α -Ketoesterseinheit und die selektive oxidative Spaltung der Doppelbindung an C2.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Arbeitsmethoden

Zur Synthese wurden Glasapparaturen verwendet. Diese wurden mit einem Heißluftfön (max. Temperatur 630 °C) unter Argon ausgeheizt, mit einem Septum verschlossen und unter Argonatmosphäre auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Zugabe von flüssigen Reagenzien erfolgte mit Einwegspritzen durch ein Septum. Feststoffe wurden im Argonstrom zugegeben. Prozentangaben beziehen sich im Normalfall auf Gewichtsprozent. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz. Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel beziehen sich auf das Volumen.

Die Benennung der Verbindungen erfolgt durch Kürzel, die die charakteristischen funktionellen Gruppen beschreiben.

Zur säulenchromatographischen Reinigung²⁷¹ der Rohprodukte wurden Glassäulen mit einem Durchmesser von 10 – 50 mm verwendet. Um den Chromatographieprozess zu beschleunigen wurde mit Überdruck gearbeitet. Die stationäre Phase bildete Kieselgel 60 (Korngröße 40 – 63 µm) der Firma Merck. Als Eluenten wurden Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat, sowie Isohexan/Ethylacetat und Cyclohexan/Aceton verwendet. In der Regel wurde mit einem Polaritätsgradienten vom unpolaren hin zum polaren Eluenten gearbeitet. Angaben zu den Zusammensetzungen der Gemische finden sich in den jeweiligen Versuchsvorschriften.

Zur Detektion des Reaktionsfortschritts und der einzelnen Fraktionen während einer Säulenchromatographie wurden kommerziell erhältliche mit Kieselgel 60 F₂₅₄ als stationäre Phase beschichtete DC-Alufohlen der Firma Merck verwendet. Die Detektion der chromatographierten Substanzen erfolgte zuerst durch eine UV-Lampe (Firma: M & S Laborgeräte GmbH, Modell: UVHC-60, $\lambda = 254$ nm) und anschließend durch die Behandlung mit dem Kägi-Mischer-Reagenz²⁷² (2.53 Vol% Anisaldehyd, 0.96 Vol% Eisessig, 93.06 Vol% Ethanol, 3.45 Vol% konz. H₂SO₄). Die Entwicklung erfolgte durch Erwärmung (200°C) mit einem Heißluftfön. In einigen Fällen wurde ein Kaliumpermanganat-Reagenz (3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 5 ml NaOH, 300 ml Wasser) zum Anfärben verwendet.

Für Kugelrohrdestillationen wurden ein Ofen GKR-51 der Firma Büchi und eine Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5M) verwendet. Die Kühlung der Vorlagen erfolgte mit Trockeneis.

²⁷¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

²⁷² a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 743–752. b) Stahl, E., Kaltenbach. U. *J. Chromatog.* **1961**, *5*, 351–355.

Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders angegeben, an einem Rotationsverdampfer des Typs Rotavapor R-200 bei einer Wasserbadtemperatur von 40°C und entsprechendem Vakuum entfernt. Verbleibende Rückstände von leicht siedenden Stoffen wurden anschließend am Feinvakuum ($4 \cdot 10^{-2}$ mbar) mit einer Pumpe des Typs Duo 5M von Pfeiffer entfernt.

Reaktionen, die mit Mikrowellenstrahlung angeregt wurden, wurden in einer Mikrowelle des Typs CEM Discover durchgeführt. Diese war mit einem Autosampler des Typs CEM Explorer ausgerüstet. Als Reaktionsgefäße dienten die mitgelieferten 10 ml Standardgefäße.

Lösungsmittel

Die Lösungsmittel Tetrahydrofuran, Diethylether, Dichlormethan, Acetonitril, Dichlorethan und Toluol wurden von der Firma VWR in HPLC Grade bezogen und durch ein Lösemitteltrocknungssystem MB SPS 800 (Solvent Purification System) der Firma M. Braun GmbH absolutiert und gereinigt. Die Entnahme der Lösemittel erfolgte im Stickstoffstrom über eine Vorlage, die vorher dreimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet wurde. Dimethylsulfoxid (99.7%) wurde von Acros in einer Septum-Flasche mit Molsieb und Argon-Atmosphäre erhalten. CDCl_3 (99.8%) der Firma Deutero GmbH wurde ebenfalls über Molsieb (3 Å) gelagert.

Chemikalien

Pyridin und Triethylamin wurden ca. 2 Stunden mit CaH_2 unter Rückfluss erhitzt und anschließend abdestilliert. Die Lagerung erfolgte unter Argon-Atmosphäre über aktiviertem Molsieb (3 Å). 1,1,1-Trifluorethanol wurde unter Argon-Atmosphäre über aktiviertem Molsieb (3 Å) getrocknet und gelagert. Die exakte Konzentration der kommerziellen *n*-BuLi-Lösungen wurde durch Doppeltitration mit Diphenylessigsäure als Indikator ermittelt.²⁷³ CuCl_2 und LiCl wurden vor Verwendung am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, 50 °C bzw. 150 °C) getrocknet. IBX und DMP wurden nach literaturbekannter Vorschrift von Dess und Martin hergestellt und im Kühlschrank gelagert.²¹⁴ Als pH 7-Puffer wurde der Literaturbekannte Phosphatpuffer nach Sørensen verwendet (0.45 g Na_2HPO_4 + 0.57 g NaH_2PO_4 in 100 ml H_2O).²⁷⁴ Alle weiteren kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

²⁷³ Juaristi, E.; Martinez-Richa, A.; Garcia-Rivera, A.; Cruz-Sanchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603–2606.

²⁷⁴ Romeis, B. *Mikroskopische Technik* **1968**, R. Oldenbourg Verlag München, 16. Auflage, S. 593.

Analytik

Die Aufnahme der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte an einem DRX 300, DRX 400 oder DRX 500 der Firma Bruker bzw. an einem Inova 500 oder 600 der Firma Varian. Als Lösungsmittel wurde CDCl_3 verwendet. Restsignale des nicht deuterierten Lösungsmittels wurden als interner Standard verwendet (CDCl_3 : ^1H : s, 7.26 ppm, ^{13}C : t, 77.16 ppm).²⁷⁵ Die Spektren wurden mit dem Programm ACDLABS 12.0 ausgewertet. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose Größe δ in ppm angegeben. Den Signalen der ^1H -Spektren sind die durch Integration bestimmte Protonenzahl und die entsprechenden Spinmultiplizitäten mit folgenden Abkürzungen s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qu = Quintet, spt = Septet, br s = Breites Singulett, m = Multiplett zugeordnet. Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Zusätzlich wird im Index die Art der Kopplung beschrieben (2J , 3J , 4J usw.). Bei den ^{13}C -NMR-Spektren ist neben der chemischen Verschiebung aus den Breitband-entkoppelten Spektren die Anzahl der direkt gebundenen Protonen in Klammern angegeben. Diese Information ist den APT- bzw. DEPT-Spektren entnommen. Für die Aufnahme der ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC- und 1D-NOE-Spektren wurde ein DRX 500 der Firma Bruker bzw. Inova 500 oder 600 der Firma Varian verwendet. Die FT-IR-Spektren wurden an einem Avatar E.S.P. Spektrometer 320 FTIR der Firma Nicolet aufgenommen. Flüssigkeiten wurden als Reinsubstanzen oder als CDCl_3 -Lösung zwischen ausgeheizten KBr-Platten aufgetragen und gemessen (bei Lösungen nach Verdunsten des CDCl_3). Dies wird durch die Formulierung „KBr-Film“ kenntlich gemacht. Feststoffe wurden mit KBr-Pulver vermengt und unter einem Druck von 9 bar mit einer Pumpe des Typs SSP-10A der Firma Shimadzu zu einem KBr-Pressling geformt. Die Auswertung der IR-Spektren erfolgte mit dem Programm EZ OMNIC E.S.P. 5.1. Die gemessenen Banden sind in reziproken Wellenlängen angegeben (cm^{-1}). In Klammern wird nachfolgend deren Intensität beschrieben (s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit). Die Zuordnung der Banden zu funktionellen Gruppen erfolgte mit Hilfe entsprechender Tabellen.²⁷⁶

Elementaranalysen zur Bestimmung der Reinheit wurden an dem Gerät des Typs CHNS-932 der Firma Leco durchgeführt. Der Anteil der Elemente C, H, N ist dabei in Gewichtsprozenten angegeben.

Für die Schmelzpunktbestimmung wurde ein BÜCHI Melting Point B-540 verwendet.

²⁷⁵ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

²⁷⁶ a) Beckert, R.; Fanghänel, E.; Habicher, W. D.; Metz, P.; Pavel, D.; Schwetlick, K. *Organikum*, **2004**, Wiley, Weinheim, 22. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. b) Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, **2005**, Thieme, Stuttgart, 7. überarbeitete Auflage.

Die Enantiomerenüberschüsse wurden an einer analytischen HPLC der Firma Knauer (*Smartline* Serie) bestimmt. Diese bestand aus folgenden Komponenten: Pumpe 1000, UV detector 2600 (210 nm), Autosampler 3900 und Manager 5000. Die Trennung erfolgte auf einer Säule des Typs Chiralpak[®] IC (4.6×250 mm ID). Als Eluent wurde ein Gemisch aus Heptan (VWR, HyPerSolv CHROMANORM) und *iso*-Propanol (Fisher Scientific, HPLC grade) verwendet. Zur Auswertung der Chromatogramme wurde die ChromGate[®] Software V3.1.6 verwendet.

Die UV-Spektren der Katalysatoren wurden auf einem CARY 100 Bio der Firma Varian in einem Wellenlängenbereich von 800 bis 200 nm aufgenommen. Die zu untersuchenden Katalysatorlösungen wurden hierzu in standard Quarzglas Küvetten (Schichtdicke: 10 mm) gefüllt. Feuchtigkeits- und Luftempfindliche Lösungen wurden unter Argonatmosphäre vermessen.

Die Drehwerte der chiralen Verbindungen wurden an einem Polarimeter 314 der Firma Perkin Elmer bei 20 °C und einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm durchgeführt. Das Polarimeter berechnet den spezifischen Drehwert $[\alpha]_{\lambda}^T$ aus dem Drehwinkel α , der Konzentration c der Lösung sowie der Schichtdicke l der Küvette mit $l = 1$ dm nach folgender Formel:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

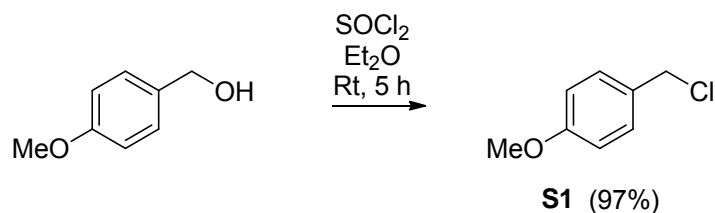
6.2 Compound Characterization Checklist

COMPOUND	IDENTITY											PURITY			
	New	Known	Melting point range	IR	UV-Vis	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ D-NOE	HRMS	Optical rotation/ORD/CD	Enantiomeric/Diastereomeric ratio	2D-NMR	Copy of ¹ H/ ¹³ C NMR spectrum in SI	Copy of chromatogram in SI	Elemental analysis
4-Methoxybenzylchlorid 31		X				X	X						X		
4-Methoxybenzyl-2,2,2-Trichloroacelimidat 312a		X				X							X		
Benzyl-2,2,2-Trichloroacelimidat 312b		X				X							X		
2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-nitropyridin 313a		X	X			X	X						X	X	
2-(Benzyl)oxy)-3-nitropyridin 313b		X	X			X	X						X	X	
Toluensulfonylazid 343		X	X			X	X						X		
Diazophosphonat 344		X	X			X	X						X		
Ethyl 2-(bis(o-tolyl)oxy)phosphoryl)acetal 391		X	X			X	X	X					X		
(S)-tert-Leucinol (<i>S</i>)- 356		X	X	X		X	X		X				X		
(R)-Phenylglycinol (<i>R</i>)- 357		X	X	X		X	X						X	X	
Dimethylmalonsäuredichlorid 360		X	X	X		X	X						X		
(S,S)-tert-Butylbisamid (<i>S,S</i>)- 358		X	X	X		X	X		X				X		
(R,R)-Phenylbisamid (<i>R,R</i>)- 359		X	X	X		X	X						X		
(4 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)-2,2'-(Propan-2,2-diy)bis(4-(tert-butyl)-4,5-dihydrooxazol) [(<i>S,S</i>)- 361]		X		X		X	X		X				X	X	
(4 <i>R</i> ,4' <i>R</i>)-2,2'-(Propan-2,2-diy)bis(4 (phenyl)-4,5-dihydrooxazol) [(<i>R,R</i>)- 362]		X		X		X	X						X	X	
Kupfer(II)chlorid-Komplex (<i>S,S</i>)- 363 • (CHCl) ₂	X			X	X				X						X
Kupfer(II)chlorid-Komplex (<i>R,R</i>)- 364	X			X	X										
Kupfer(II)chlorid-Komplex (<i>R,R</i>)- 400	X			X	X										X
[Cu{(S,S)-tert-butyl-box}(H ₂ O) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>S,S</i>)- 181a		X		X	X										
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(H ₂ O) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>R,R</i>)- 183a		X		X	X										
[Cu{(S,S)-tert-butyl-box}(PhOH) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>S,S</i>)- 181b	X				X										
[Cu{(S,S)-tert-butyl-box}(tfe) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>S,S</i>)- 181c	X				X										
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(PhOH) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>R,R</i>)- 183b	X				X										
[Cu{(R,R)-benzyl-box}(PhOH) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>R,R</i>)- 400	X				X										
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(tfe) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>R,R</i>)- 183c	X														
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(tfe) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>R,R</i>)- 183d	X														
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(p-MeOPhOH) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>R,R</i>)- 183e	X														
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(p-NO ₂ PhOH) ₂](SbF ₆) ₂ (<i>R,R</i>)- 183f	X														
Iodid 311a		X		X		X	X						X	X	
PMB-Ether 314a		X		X		X	X						X	X	
Benzylether 314b		X				X	X						X	X	
PMB-Ether 305a	X			X		X	X						X	X	
Benzylether 305b		X		X		X	X						X		
PMB-Ether 305c		X		X		X	X						X		
Diethylmalonat 316a	X			X		X	X						X	X	
Diethylmalonat 316b		X		X		X	X						X	X	
Dimethylmalonat 316c	X			X		X	X						X		
Phosphonat 337a	X			X		X	X						X	X	
Allylesters 338a	X			X		X	X						X	X	
Allylalkohol 301a	X			X		X	X						X	X	
Allylalkohol 301b	X			X		X	X						X		
Säure 339a	X			X		X	X						X	X	
Methylester 340b	X					X							X		
Alkohol 341	X			X		X	X						X		
Aldehyd 299	X					X	X						X		
Phosphonat 345a	X			X		X	X						X	X	
Alkohol 347a	X			X		X	X						X	X	
Aldehyd 300a	X			X		X	X						X	X	
Allylvinylother (<i>Z</i>)- 297a	X			X		X	X				X		X	X	
Allylvinylother (<i>E</i>)- 297a	X			X		X	X				X		X	X	
Weinrebamid (<i>Z</i>)- 375a	X					X	X						X		
Iodid 311b		X		X		X	X						X	X	
PMB-Ether 305d		X		X		X	X						X	X	
Allylester 338b	X			X		X	X						X	X	

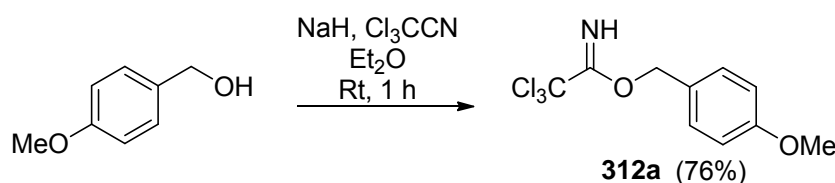
COMPOUND	IDENTITY											PURITY			
	Now	Known	Melting point range	IR	UV-Vis	¹ H NMR	¹³ C NMR	1D-NOE	HRMS	Optical rotation/ORD/CD	Enantiomeric/Diastereomeric ratio	2D-NMR	Copy of ¹ H/ ¹³ C NMR spectrum in SI	Copy of chromatogram in SI	Elemental analysis
Allylalkohol 301c	X			X		X	X						X		X
Phosphonat 345b	X			X		X	X						X		X
Alkohol 347b	X			X		X	X						X		X
Aldehyd 300b	X			X		X	X						X		X
Allylvinylether 297b	X			X		X	X						X		X
Allylvinylether (Z)-297b	X					X							X		
Säure 376b	X		X	X		X	X						X		X
Weinrebamid 375b	X					X							X		
Weinrebamid (Z)-375b	X					X	X				X		X		
α-Ketoester (±)-307a	X					X							X		
α-Ketoester (±)-307a und (±)-S2	X					X	X						X		
α-Ketoesters (1S)-307a	X					X	X						X		
α-Ketoester (1S)-307a, 365 und 366	X					X							X		
α-Ketoester (1R)-307a	X					X							X		
α-Ketoester (1S)-377a	X					X							X		
α-Ketoester (Z)-297b	X					X							X		
α-Ketoester (1S)-377b	X					X	X						X		
Diester 385	X			X		X	X						X		X
Tetradecanediol 396		X	X	X		X	X		X				X		
PMB-Ether 386a		X	X	X		X	X						X		X
PMB-Ether 386b		X	X	X		X	X						X		X
PMB-Ether 386c		X	X	X		X	X						X		X
PMB-Ether 386d		X	X	X		X	X						X		X
Aldehyd 306a	X			X		X	X						X		X
Aldehyd 306b		X		X		X	X						X		X
Aldehyd 306c	X			X		X	X						X		X
Aldehyd 306d		X	X	X		X	X		X				X		
Allylester (E)-387a	X			X		X	X						X		X
Allylester (E)-387b		X		X		X	X						X		X
Allylester (Z)-387b	X					X							X		
Allylester (E)-387c		X		X		X	X						X		X
Allylester (Z)-387c	X			X		X	X						X		X
Allylester (Z)-387d	X					X							X		
Allylalkohol (E)-304a	X			X		X	X						X		X
Allylalkohol (E)-304b	X			X		X	X						X		X
Allylalkohol (Z)-304b	X			X		X	X						X	X	X
Vinylchlorid (E)-395a	X			X		X	X						X	X	X
Allylalkohol (E)-304c	X			X		X	X						X		X
Allylalkohol (Z)-304c	X			X		X	X						X	X	X
Vinylchlorid (E)-395b	X			X		X	X						X	X	X
Allylalkohol (Z)-304d	X		X	X		X	X						X	X	X
Vinylchlorid (E)-395c	X		X	X		X	X						X	X	X
PMB-Ether (E)-388a	X			X		X	X						X		X
PMB-Ether (E)-388b	X			X		X	X						X		X
PMB-Ether (Z)-388b	X			X		X	X						X		X
PMB-Ether (E)-388c	X			X		X	X						X		X
PMB-Ether (Z)-388c	X			X		X	X						X		X
PMB-Ether (Z)-388d	X			X		X	X						X		X
Alkohol (E)-389a	X			X		X	X						X		X
Alkohol (E)-389b	X			X		X	X						X		X
Alkohol (Z)-389b	X			X		X	X						X		X
Alkohol (E)-389c	X			X		X	X						X		X
Alkohol (Z)-389c	X			X		X	X						X		X
Alkohol (Z)-389d	X			X		X	X						X		X
Aldehyd (E)-303a	X			X		X	X						X		X
Aldehyd (E)-303b	X			X		X	X		X				X		X
Aldehyd (Z)-303b	X			X		X	X						X		X
Aldehyd (E)-303c	X			X		X	X						X		X
Aldehyd (Z)-303c	X			X		X	X						X		X

COMPOUND	IDENTITY											PURITY				
	Compound, structure, or table-entry number	Now	Known	Melting point range	IR	UV-Vis	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ D-NOE	HRMS	Optical rotation/ORD/CD	Enantiomeric/Diastereomeric ratio	2D-NMR	Copy of ¹ H/ ¹³ C NMR spectrum in SI	Copy of chromatogram in SI	Elemental analysis
Aldehyd (Z)-303d	X			X			X	X	X	X				X		
Allylvinylother (Z,E)-298a	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (E,E)-298a	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (Z,E)-298b	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (E,E)-298b	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (Z,Z)-298b	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (E,Z)-298b	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (Z,E)-298c	X			X	X		X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (E,E)-298c	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (Z,Z)-298c	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (E,Z)-298c	X			X	X		X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (Z,Z)-298d	X			X			X	X	X				X	X	X	X
Allylvinylother (E,Z)-298d	X			X			X	X	X				X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-trans-308a	X			X			X	X	X				X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-cis-308a	X			X			X	X	X				X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-trans-308b	X			X			X	X	X				X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-cis-308b	X			X			X	X	X				X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-trans-308c	X			X			X	X	X				X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-cis-308c	X			X			X	X	X				X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-trans-308d	X			X			X	X					X	X	X	X
α -Ketoester (\pm)-cis-308d	X			X			X	X					X	X	X	X
α -Ketoester (1R,2S)-trans-308a	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1S,2R)-trans-308b	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1R,2S)-trans-308b	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1R,2S)-trans-308c	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1S,2S)-cis-308a	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1S,2S)-cis-308b	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1S,2R)-trans-308b/(1S,2S)-cis-308b/(1S)-3E)-397b	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1S,2R)-trans-308c/(1S,2S)-cis-308c/(1S)-3E)-397c	X						X						X			
α -Ketoester (1R,2R)-cis-308b	X						X						X		X	
α -Ketoester (1R,2R)-cis-308d	X						X	X					X		X	
α -Ketoester (1S,2R)-trans-308d	X						X	X					X		X	

6.3 Synthese von nicht kommerziellen Reagenzien



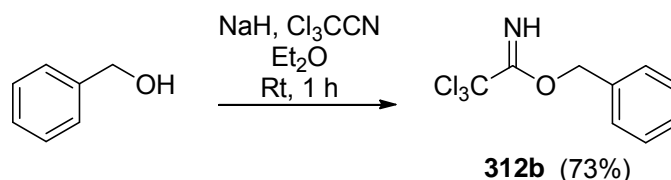
Synthese von 4-Methoxybenzylchlorid S1:²⁷⁷ Zu einer Lösung aus 4-Methoxybenzylalkohol (9.0 ml, 72.26 mmol, 1 eq) in Diethylether (144 ml; 2 ml/mmol 4-Methoxybenzylalkohol) wurde vorsichtig Thionylchlorid (10.53 ml, 144.52 mmol, 2 eq) gegeben und für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (144 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit Wasser gewaschen (2x), über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 4-Methoxybenzylchlorid **S1** (10.97 g, 70.09 mmol, 97%) wurde als leicht gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 3.82 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.92 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 46.3 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 114.1 (2xC_{Ar}H), 129.7 (C_{Ar}), 130.1 (2xC_{Ar}H), 159.7 (C_{Ar}); C₈H₉ClO, M = 156.61 g/mol.



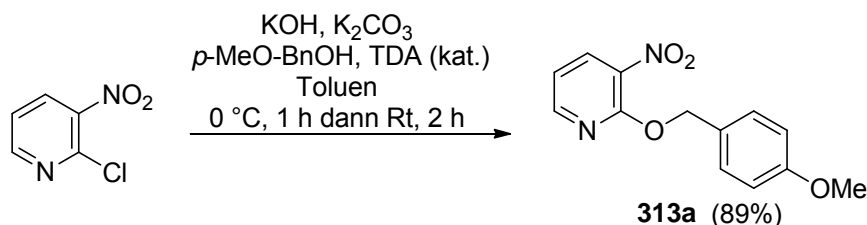
Synthese von 4-Methoxybenzyl-2,2,2-Trichloroacetimidat 312a:^{191c} Eine Lösung aus 4-Methoxybenzyl-alkohol (4 g, 28.95 mmol, 1 eq) in Diethylether (6 ml; 0.2 ml/mmol Benzylalkohol) wurde langsam zu einer Suspension aus NaH (115.8 mg, 2.90 mmol, 0.1 eq, 60% in Mineralöl) und Diethylether (6 ml; 0.2 ml/mmol Benzylalkohol) bei 0 °C gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 30 Minuten gerührt und erneut auf 0 °C abgekühlt. Trichloroacetonitril (4.18 g, 28.95 mmol, 1 eq) wurde hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt (800 mbar) und ein Gemisch aus Pentan und Methanol (25/1, 23 ml) hinzugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde über Celite abfiltriert, mit Pentan (3x) gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation (erste Verunreinigungen bei 0.1 mbar, 90 °C abdestillieren dann

²⁷⁷ a) Hecht, S. S.; Hoffmann, D.; Amin S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2394–2398. b) Shan, W.; Wu, Y.; Ren, L.; Dong, J.; Jr, Z.; Chen, G. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1587–1590.

0.1 mbar, 145 °C) gereinigt. 4-Methoxybenzyl-2,2,2-Trichloracetimidat **312a** wurde als farblose Flüssigkeit (6.21 g, 22.00 mmol, 76%) erhalten. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 3.82 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.91 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 8.36 (br s, 1H); $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$, $M = 282.55$ g/mol.

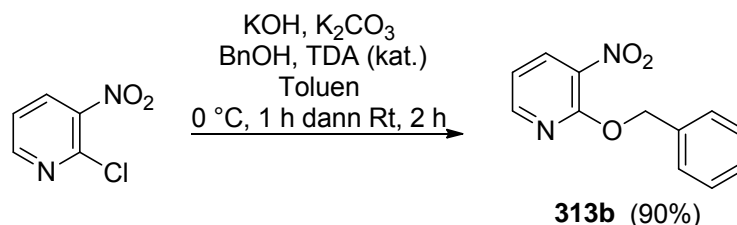


Synthese von Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat 312b:¹⁸⁹ Eine Lösung aus Benzylalkohol (4 g, 36.99 mmol, 1 eq) in Diethylether (8 ml; 0.2 ml/mmol Benzylalkohol) wurde langsam zu einer Suspension aus NaH (148.0 mg, 3.70 mmol, 0.1 eq, 60% in Mineralöl) und Diethylether (8 ml; 0.2 ml/mmol Benzylalkohol) bei 0 °C gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 30 Minuten gerührt und erneut auf 0 °C abgekühlt. Trichloracetoneitril (5.34 g, 36.99 mmol, 1 eq) wurde hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt (800 mbar) und ein Gemisch aus Pentan und Methanol (25/1, 23 ml) hinzugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde über Celite abfiltriert, mit Pentan (3x) gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation (erste Verunreinigungen bei 0.1 mbar, 90 °C abdestillieren dann 0.1 mbar, 110 °C–140 °C) gereinigt. Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat **312b** wurde als farblose Flüssigkeit (6.78 g, 26.85 mmol, 73%) erhalten. R_f 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 5.35 (s, 2H), 7.33–7.46 (m, 5H), 8.40 (br s, 1H); $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$, $M = 252.52$ g/mol.



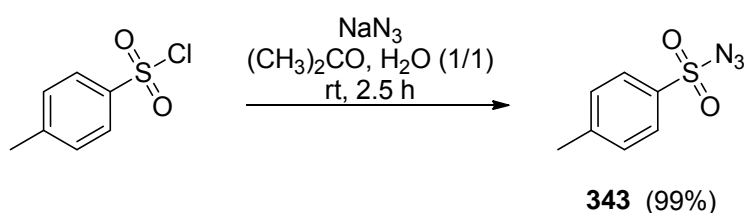
Synthese von 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-nitropyridin 313a:^{190a} Eine Suspension aus KOH (4.39 g, 78.21 mmol, 4 eq) und K_2CO_3 (2.70 g, 19.55 mmol, 1 eq) in Toluol (63 ml; 3.2 ml/mmol) wurde bei Raumtemperatur mit 4-Methoxybenzylalkohol (4.05 g, 29.33 mmol, 1.5 eq) versetzt und 5 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt, mit 2-Chlor-3-nitropyridin (3.1 g, 19.55 mmol, 1 eq) und TDA (0.63 ml, 1.95 mmol, 0.1 eq) versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach weiteren 2 h bei Raumtemperatur wurde die

Reaktion durch Zugabe von Wasser (63 ml; 3.2 ml/mmol) abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1→10/1→2/1) des Rohproduktes wurde 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-nitropyridin **313a** (4.54 g, 17.44 mmol, 89%) als hell gelber Feststoff erhalten. R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 3.81 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.91 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $^3J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 8.26 (dd, $^3J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (dd, 4.8, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 55.4 (OCH_3), 68.8 (CH_2), 114.0 ($2 \times \text{C}_{\text{ArH}}$), 116.7 (C_{ArH}), 128.2 (C_{Ar}), 129.7 ($2 \times \text{C}_{\text{ArH}}$), 134.3 (C_{Ar}), 135.2 (C_{ArH}), 151.7 (C_{ArH}), 156.1 (C_{Ar}), 159.6 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 3080(w) (ν C_{ArH}), 2962(w) (ν CH_3), 2940(w) (ν CH_2), 1606(s) (ν $\text{C}=\text{N}$), 1570(m) (ν $\text{C}=\text{C}$, aryl), 1516(s) (ν NO_2), 1468(m) (δ CH_3), 1450(m) (δ CH_2), 1417(m), 1351(m) (ν NO_2), 1306(m), 1304(m), 1270(m), 1247(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1182(m), 1095(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1032(m), 999(m), 821(m) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 803(m), 763(m); Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60.0; H, 4.7; N, 10.8; Gefunden: C, 59.9; H, 4.4; 10.7; $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 260.25$ g/mol.



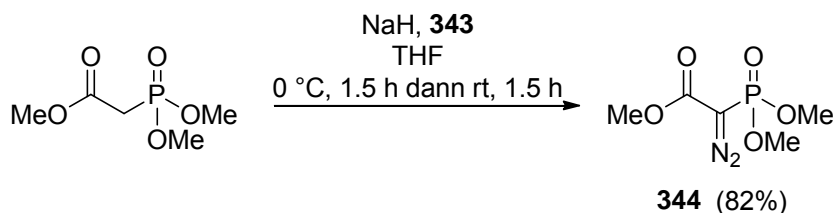
Synthese von 2-(Benzyloxy)-3-nitropyridin 313b:^{190a} Eine Suspension aus KOH (7.08 g, 126.15 mmol, 4 eq) und K_2CO_3 (4.36 g, 31.53 mmol, 1 eq) in Toluene (100 ml; 3.2 ml/mmol) wurde bei Raumtemperatur mit Benzylalkohol (5.12 g, 47.30 mmol, 1.5 eq) versetzt und 5 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit 2-Chlor-3-nitropyridin (5 g, 31.53 mmol, 1 eq) und TDA (1.02 g, 3.15 mmol, 0.1 eq) versetzt und 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach weiteren 2 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (100 ml; 3.2 ml/mmol) abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1→10/1→2/1) gereinigt. 2-(Benzyloxy)-3-nitropyridin **313b** (6.55 g, 28.45 mmol, 90%) wurde als hell orangener Feststoff erhalten. R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400

MHz, δ): 5.60 (s, 2H), 7.05 (dd, $^3J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.31–7.41 (m, 3H), 7.51 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $^3J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.40 (dd, 5.0, 1.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 68.9 (CH_2), 116.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.7 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.7 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 134.3 (C_{Ar}), 135.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 136.1 (C_{Ar}), 151.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 156.1 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 1602(s) (ν C=N), 1570(m) (ν C=C, aryl), 1525(s) (ν NO_2), 1435(m) (δ CH_2), 1349(s) (ν NO_2), 1304(m), 1246(m) (ν C–O–C), 1089(m) (ν C–O–C), 763(m) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 737(m) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 698(m); Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 62.6; H, 4.4; N, 12.2; Gefunden: C, 62.6; H, 4.3; 12.0; $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 230.22$ g/mol.

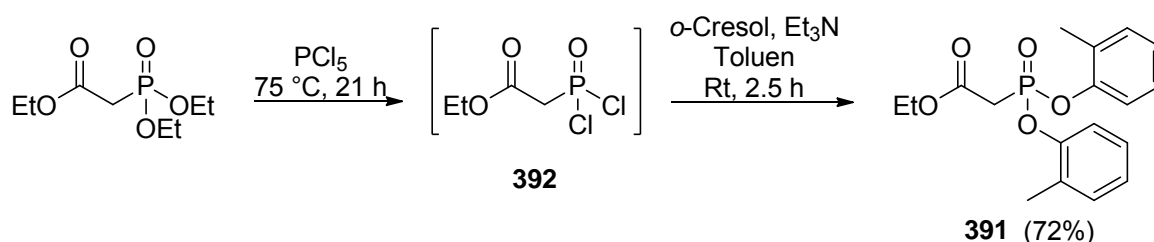


Synthese von Toluolsulfonylazid 343:²⁷⁸ Eine Lösung aus *p*-Toluolsulfonylchlorid (10 g, 52.45 mmol, 1 eq) in Aceton (158 ml, 3 ml/mmol *p*-Toluolsulfonylchlorid) und H_2O (158 ml, 3 ml/mmol *p*-Toluolsulfonylchlorid) wurde vorsichtig mit Natriumazid (3.41 g, 52.45 mmol, 1 eq) bei 0 °C versetzt. Nach 2.5 h bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt (30 °C Wasserbadtemperatur). Der verbliebene Rückstand wurde mit Diethylether (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde Toluolsulfonylazid **343** (10.25 g, 51.20 mmol, 99%) als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 2.48 (s, 3H), 7.41 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 21.9 (CH_3), 127.6 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.4 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 135.6 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 2128(s) (ν C=N=N), 1595(m) (ν C=C, aryl), 1371(s) (ν SO_2), 1191(s) (ν SO_2), 1168(s), 1086(m), 816(m), 748(m), 662(m), 594(s), 540(s); $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, $M = 197.21$ g/mol.

²⁷⁸ McElwee-White, L.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3466–3474.



Synthese von Diazophosphonat 344:²⁷⁹ Zu einer eisgekühlten Suspension aus *p*-Toluolsulfonylazid **343** (7.90 g, 40.03 mmol, 1 eq) und NaH (1.92 g, 48.04 mmol, 1.2 eq, 60% in Mineralöl) in THF (200 ml; 5 ml/mmol Trimethylphosphonoacetat) wurde tropfenweise eine Lösung aus Trimethylphosphonoacetat (5.78 ml, 40.03 mmol, 1 eq) in THF (40 ml; 1 ml/mmol Trimethylphosphonoacetat) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 1.5 h bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch die langsame Zugabe eines Gemisches aus H₂O und Et₂O (1/1) wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (7x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1→1/1→0/1) gereinigt. Das Diazophosphonat **344** (6.83 g, 32.82 mmol, 82%) wurde als gelbes Öl erhalten. *R_f* 0.40 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 53.8 (OCH₃), 54.0 (OCH₃), 54.1 (OCH₃), 163.6 (d, ²*J*_{C,P} = 12.6 Hz, C), Kein Signal für C=N=N beobachtet; IR (cm⁻¹): 2960(w) (ν CH₃), 2133(s) (ν C=N=N), 1724(s) (ν C=O), 1438(m), 1288(s) (ν C–O–C), 1220(m) (ν P–O–C_{Ar}), 1189(s), 1102(m), 1029(s), 840(m), 808(m), 770(w), 745(w), 587(w), 551(w); C₅H₉N₂O₅P, M = 208.11 g/mol.



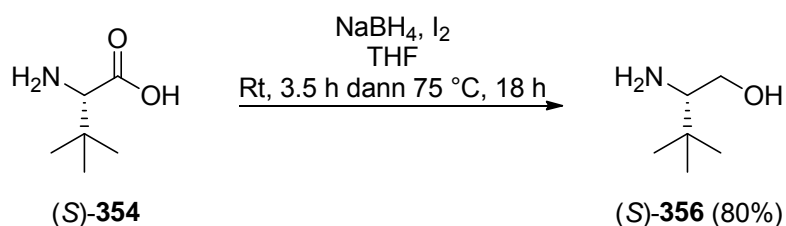
Ethyl 2-(bis(*o*-tolyloxy)phosphoryl)acetat 391:²⁵⁷ Triethylphosphonoacetat (5.95 ml, 29.99 mmol, 1 eq) wurde in einem Büchikolben mit PCl₅ (15.61 g, 74.98 mmol, 2.5 eq) bei 0 °C vermischt und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 75 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Nachdem kein Edukt mehr vorhanden war wurden

²⁷⁹ a) Regitz, M.; Martin, R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 819–824. Synthese nach: b) Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3798–3810.

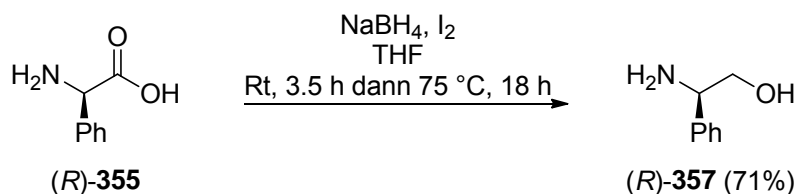
leicht flüchtige Nebenprodukte mittels inerter Kugelrohrdestillation entfernt (4 mbar, bis zu 100 °C). Der Rückstand wurde in Toluol (40 ml, 1.3 ml/mmol PCl_5) aufgenommen und *o*-Cresol (6.48 g, 59.98 mmol, 2 eq) hinzugefügt. Unter starkem Rühren wurde Et_3N (10.45 ml, 74.98 mmol, 2.5 eq) bei 0 °C zugetropft und das entstandene Gemisch 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Ethylacetat verdünnt und der Feststoff durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde mit 1 M NaOH (3x), gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (2x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1→10/1→5/1) gereinigt. Ethyl 2-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)acetat **391** (7.57 g, 21.72 mmol, 72%) wurde als Gemisch mit Ethyl 2-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)-2-chloroacetat **394**²⁸⁰ als leicht gelbes Öl erhalten. R_f 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.27 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.33 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 21.7$ Hz, 2H), 4.22 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 7.06–7.20 (m, 6H), 7.28–7.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 14.2 (CH_3), 16.5 (2x CH_3), 34.8 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 137.4$ Hz, CH_2), 61.1 (CH_2), 120.5 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, 2x C_{ArH}), 125.5 (d, $^4J_{\text{C,P}} = 1.5$ Hz, 2x C_{ArH}), 127.2 (d, $^5J_{\text{C,P}} = 1.5$ Hz, 2x C_{ArH}), 129.6 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.8$ Hz, 2x C_{Ar}), 131.6 (2x C_{ArH}), 148.9 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 8.7$ Hz, 2x C_{Ar}), 165.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 7.3$ Hz, C); IR (cm^{-1}): 3061(m) (ν C_{ArH}), 3028(m) (ν C_{ArH}), 2983(m) (ν CH_3), 2933(m) (ν CH_2), 1740(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1585(s) (ν $\text{C}=\text{C}$, aryl), 1492(s) (δ CH_2), 1463(s) (δ CH_2), 1385(m) (δ CH_3), 1367(m), 1290(s) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1225(s) (ν $\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{Ar}}$), 1168(s), 1108(s), 1030(s) (ν $\text{C}-\text{O}$), 948(s), 884(m), 805(m), 761(s) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 708(m), 617(m), 519(m), 445(m); HRMS (ESI) Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$): 349.11994, Gefunden: 349.12048; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$, $M = 348.33$ g/mol.

²⁸⁰ Das Nebenprodukt konnte lediglich durch hochaufgelöste Massenspektroskopie detektiert werden; HRMS (ESI) Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$): 383.08096, Gefunden: 383.08127. Die Struktur wurde aufgrund der Identifizierung des Nebenproduktes, das einige Stufen nach Verwendung von **394** auftrat, vorgeschlagen.

6.4 Synthese der Katalysatoren



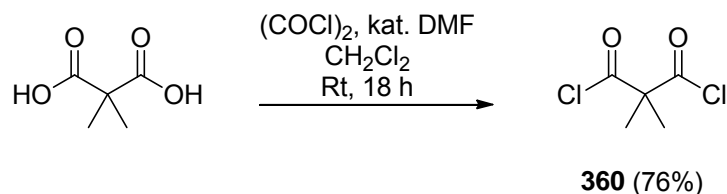
Synthese von (S)-tert-Leucinol (S)-356:^{281,238} Eine Suspension aus NaBH₄ (6.01 g, 158.77 mmol, 1 eq) in THF (200 ml; 1.3 ml/mmol (S)-tert-Leucin (S)-354) wurde mit (S)-tert-Leucin [(S)-354] (20 g, 152.47 mmol, 1 eq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. In THF (90 ml; 0.6 ml/mmol (S)-tert-Leucin (S)-354) gelöstes Iod (38,70 g, 152,47 mmol, 1 eq) wurde tropfenweise hinzugegeben und 2.5 h gerührt. Die resultierende Suspension wurde auf 75 °C erhitzt und 18 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf 0 °C gekühlt, vorsichtig mit Methanol gequencht. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in 20%iger KOH aufgenommen und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase siebenmal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation (Vorfraktion: 1 mbar, 60–70 °C; Produkt 1 mbar, ab 75 °C) gereinigt. (S)-tert-Leucinol (S)-356 (14.3 g, 122.02 mmol, 80%) wurde als weißer Feststoff erhalten. Smp.: 31.8 °C (Lit. 30 °C)²³⁸; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0.87 (s, 9H), 2.29 (br s, 2xNH+OH), 2.50 (dd, ³J = 3.6, 10.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, ³J = 10.2, 10.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, ³J = 3.6, 10.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 26.4 (3xCH₃), 33.3 (C), 61.8 (CH), 62.4 (CH₂); IR (cm⁻¹): 3304(br s) (ν NH, OH), 2958(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 1592(m) (δ N–H), 1477(s), 1397(m) (δ CH₂), 1366(s) (δ CH₃), 1097(m), 1044(s) (ν C–O), 997(m), 972(m), 909(m); [α]_D²⁴: +38.2 (c 1.04, EtOH), Lit.¹¹⁸ [α]_D²⁵: +36.5 (c 1.22, EtOH); C₆H₁₅NO; M = 117.19 g/mol.



Synthese von (R)-Phenylglycinol (R)-357:^{118,238} Eine Suspension aus NaBH₄ (6.01 g, 158.77 mmol, 1 eq) in THF (66 ml; 1 ml/mmol (R)-Phenylglycin (R)-355) wurde mit (R)-Phenylglycin [(R)-355] (10 g, 66.15 mmol, 1 eq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. In THF

²⁸¹ (S)-tert-Leucinol (S)-356 wurde nach der angegebenen Vorschrift von Florian Quentin synthetisiert und mir zur Verfügung gestellt.

(66 ml; 1 ml/mmol (*R*)-Phenylglycin (*R*)-**355**) gelöstes Iod (16.79 g, 66.15 mmol, 1 eq) wurde tropfenweise hinzugegeben und 3.5 h gerührt. Die resultierende Suspension wurde auf 75 °C erhitzt und 18 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf 0 °C gekühlt, vorsichtig mit Methanol gequench und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 20%iger KOH aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase sechsmal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation (Vorfraktion: 0.1 mbar, 70–110 °C; Produkt 0.1 mbar, 140–170 °C) gereinigt. (*R*)-Phenylglycinol [(*R*)-**357**] (6.41 g, 46.73 mmol, 71%) wurde als weißer Feststoff erhalten. Smp.: 73.3–74.4 °C (Lit. 76–79 °C)²⁸²; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 2.49 (br s, 2xNH+OH), 3.54 (dd, ³J = 8.4, 11.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, ³J = 4.2, 11.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, ³J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.24–7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 57.5 (CH), 68.2 (CH₂), 126.6 (2xC_{Ar}H), 127.6 (C_{Ar}H), 128.8 (2xC_{Ar}H), 142.8 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3330(s) (ν NH), 3274(m) (ν OH), 3175(m), 3106(m) (ν C_{Ar}H), 3086(m) (ν C_{Ar}H), 3058(m) (ν C_{Ar}H), 3043(m), 3034(m), 3005(m), 2910(s) (ν CH, CH₂), 2838(s) (ν CH, CH₂), 2705(m), 2656(m), 1604(m) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1497(m) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1453(m) (δ CH₂), 1079(s), 1049(s) (ν C–O), 1027(m), 991(m), 980(m), 915(m), 884(m), 822(m), 758(s) (δ =C_{Ar}–H), 702(s) (δ =C_{Ar}–H), 531(m); Berechnet für C₈H₁₁NO: C, 70.0; H, 8.1; N, 10.2; Gefunden: C, 70.1; H, 8.0; N, 10.1; C₈H₁₁NO, M = 137.18 g/mol.

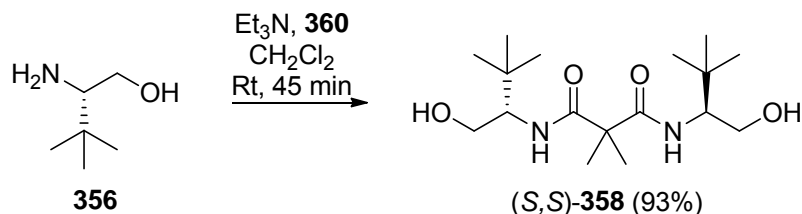


Synthese von Dimethylmalonsäuredichlorid 360:²⁸³ Eine Lösung aus Dimethylmalonsäure (7.5 g, 56.77 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (57 ml; 1 ml/mmol Dimethylmalonsäure) wurde bei 0 °C erst mit katalytischen Mengen Dimethylformamid (0.57 ml, 7.38 mmol, 0.13 eq) und dann tropfenweise mit Oxalylchlorid (14.56 ml, 170.31 mmol, 3 eq) versetzt. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei Normaldruck abdestilliert (65 °C) und das Rohprodukt wurde destillativ (Vorfraktion: 40 mbar, 65 °C; Produkt: 40 mbar, 90–100 °C) gereinigt. Dimethylmalonsäuredichlorid **360** (7.3 g, 43.19 mmol,

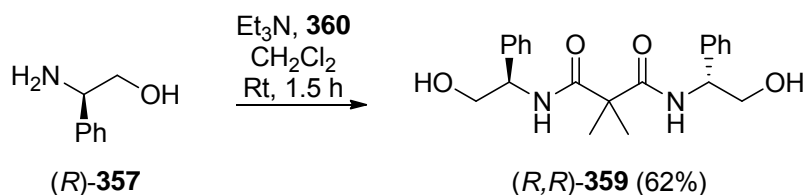
²⁸² Janey, J. M.; Iwama, T.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059–9068.

²⁸³ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojtkovsky, T.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.

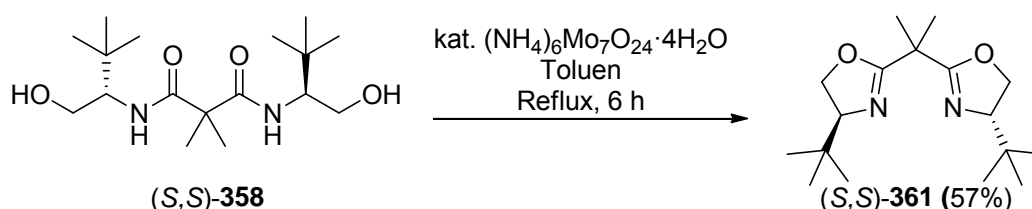
76%) wurde als farblose übelriechende Flüssigkeit erhalten. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 1.68 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 23.3 (2x CH_3), 69.3 (C), 172.1 (C); IR (cm^{-1}): 1638(m) (ν C=O_r), 1320(m), 1112(m); $\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$, M = 169.01 g/mol.



Synthese von (S,S)-tert-Butylbisamid (S,S)-358:¹¹⁸ Zu einer Lösung des (S)-tert-Leucinol [(S)-356] (12.48 g, 106.49 mmol, 2.1 eq) in CH_2Cl_2 (51 ml; 0.5 ml/mmol (S)-tert-Leucinol (S)-356) wurde bei 0 °C Triethylamin (35.34 ml, 253.56 mmol, 5 eq) gegeben. Anschließend wurde Dimethylmalonsäuredichlorid (8.62 g, 50.71 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (51 ml; 0.5 ml/mmol (S)-tert-Leucinol (S)-356) zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und 45 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und je einmal mit 1 molarer HCl und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das kristalline Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus wenig Ethylacetat gereinigt. Das (S,S)-tert-Butylbisamid (S,S)-358 (15.66 g, 47.39 mmol, 93%) wurde als weißer Feststoff erhalten. Smp.: 162.1–162.8 °C (Lit. 163.3–163.7 °C)¹¹⁸; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.93 (s, 18H), 1.52 (s, 6H), 2.85–2.86 (m, 2H), 3.41–3.48 (m, 2H), 3.84–3.90 (m, 4H), 6.36 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2xNH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 23.8 (2x CH_3), 27.0 (6x CH_3), 33.5 (C), 50.4 (C), 59.7 (2xCH), 62.9 (2xOCH₂), 174.9 (2xC); IR (cm^{-1}): 3377(br s) (ν OH), 3329(br s) (ν NH), 2961(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 2874(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 1650(s) (ν C=O), 1548(s) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1477(s), 1438(s) (δ CH₂), 1398(m), 1371(s) (δ CH₃), 1343(m), 1287(s), 1252(m), 1219(m), 1198(m), 1177(s), (ν C–N), 1113(m), 1080(m), 1055(s) (ν C–O), 1024(m), 1003(m), 888(m), 777(m), 684(m), 660(m), 600(m), 519(m); $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: +50.2 (c 0.94, CHCl_3), Lit.¹¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +2.5 (c 0.75, MeOH); $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$, M = 330.46 g/mol.



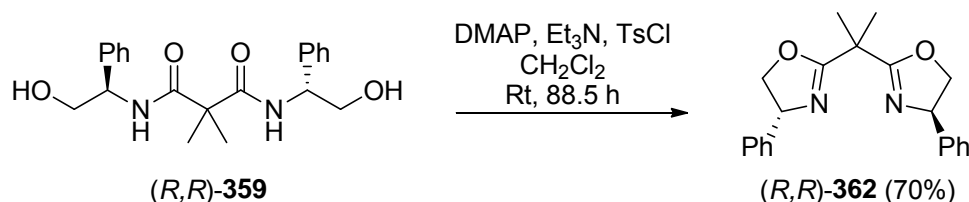
Synthese von (R,R) -Phenylbisamid $[(R,R)$ -359**]:**^{284,118} Zu einer Lösung des (R) -Phenylglycinols $[(R)$ -**357**] (10.19 g, 74.28 mmol, 2 eq) in CH_2Cl_2 (186 ml; 2.5 ml/mmol (R) -Phenylglycinol (R) -**357**) wurde bei 0 °C Triethylamin (23.29 ml, 167.13 mmol, 2.25 eq) gegeben. Anschließend wurde Dimethylmalonsäuredichlorid (6.28 g, 37.14 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (75 ml; 1 ml/mmol (R) -Phenylglycinol (R) -**357**) zutropft, auf Raumtemperatur erwärmt und 1.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und je einmal mit 1 molarer HCl, gesättigter wässriger NaHCO_3 - und NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das kristalline Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus wenig Ethylacetat gereinigt. Das (R,R) -Phenylbisamid (R,R) -**359** (8.53 g, 23.02 mmol, 62%) wurde als weißer Feststoff erhalten. Smp.: 124.3 °C (Lit. 127–128 °C)²⁸⁵; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 1.52 (s, 6H), 3.16 (br s, 2xOH), 3.79 (dd, $^3J = 7.4, 11.5$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $^3J = 3.9, 11.5$ Hz, 2H), 5.14 (ddd, $^3J = 3.9, 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2xNH), 7.25–7.35 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 23.9 (2x CH_3), 50.1 (C), 55.9 (2xCH), 66.3 (2x OCH_2), 126.7 (4x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.0 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.0 (4x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 138.6 (2x C_{Ar}), 174.2 (2xC); IR (cm^{-1}): 3338(br s) (ν NH, OH), 3063(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 3031(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 2976(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 2936(s) (ν CH, CH_2), 2878(s) (ν CH, CH_2), 1658(s) (ν C=O), 1651(s) (δ , N–H), 1644(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1586(m), 1519(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1496(s), 1470(m), 1454(m) (δ CH_2), 1386(m) (δ CH_3), 1368(m), 1277(m), 1192(m), 1070(m) (ν C–N), 1031(m) (ν C–O), 910(m), 756(s) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{–H}$), 733(m), 700(s) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{–H}$); $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 370.44$ g/mol.



Synthese von $(4S,4'S)$ -2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol) $[(S,S)$ -361**] mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$:**^{118,240} Eine Suspension aus (S,S) -*tert*-Butylbisamid

²⁸⁴ Jokić, M.; Čaplar, V.; Portada, T.; Makarević, T.; Šijaković Vujičić, N.; Žinić, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 509–513.

(*S,S*)-**358** (15 g, 45.39 mmol, 1 eq) in Toluol (450 ml; 10 ml/mmol (*S,S*)-*tert*-Butylbisamid (*S,S*)-**358**) wurde mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (11.22 g, 9.08 mmol, 0.2 eq) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 6 h am Wasserabscheider erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1→10/1→5/1) weitestgehend gereinigt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus wenig Pentan umkristallisiert und (*4S,4'S*)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*S,S*)-**361**] (7.62 g, 25.88 mmol, 57%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. R_f 0.66 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 0.87 (s, 18H), 1.52 (s, 6H), 3.84 (dd, $^3J = 7.1, 10.1$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $^3J = 7.1, 8.6$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $^3J = 8.6, 10.1$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 24.6 (2x CH_3), 25.8 (4x CH_3), 34.1 (2xC), 38.8 (C), 69.1 (2xCH), 75.5 (2x OCH_2), 168.8 (2xC); IR (cm^{-1}): 2958(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2881(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1660(s) (ν C=O), 1480(m), 1451(m) (δ CH_2), 1364(m) (δ CH_3), 1250(m), 1142(s), 1118(s), 982(m), 923(m), 733(m); Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.4; H, 10.3; N, 9.5; Gefunden: C, 69.3; H, 10.3; N, 9.5; $[\alpha]_D^{24}$: -101.5 (c 1.07, CHCl_3), Lit.²⁸⁵ $[\alpha]_D^{20}$ [(*R,R*)-**361**]: +100 (c 0.25, CH_2Cl_2); $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 294.43$ g/mol.

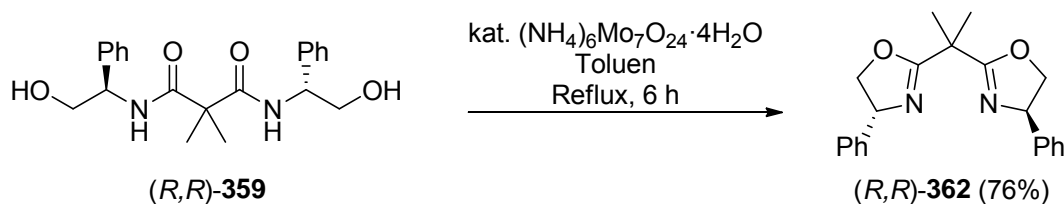


Synthese von (*4R,4'R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*R,R*)-362**]²⁸⁶ mit *p*-Toluolsulfonylchlorid:** Das (*R,R*)-Phenylbisamid (*R,R*)-**359** (3 g, 8.10 mmol, 1 eq) wurde in CH_2Cl_2 (31 ml; 3.8 ml/mmol (*R,R*)-Phenylbisamid (*R,R*)-**359**) suspendiert, mit DMAP (98.9 mg, 0.81 mmol, 0.1 eq) und Triethylamin (6.76 ml, 48.59 mmol, 6 eq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus *p*-Toluolsulfonylchlorid (3.09 g, 16.20 mmol, 2 eq) in CH_2Cl_2 (12 ml; 1.5 ml/mmol (*R,R*)-Phenylbisamid (*R,R*)-**359**) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 88.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde

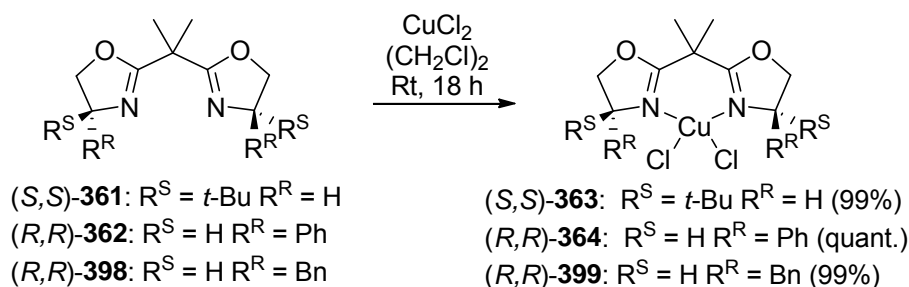
²⁸⁵ Teichert, A.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3360–3362.

²⁸⁶ Venkatraman, S.; Wipf, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4659–4662.

säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1→10/1→5/1) gereinigt und (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*R,R*)-**362**] (1.91 g, 5.71 mmol, 70%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten. R_f 0.57 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.68 (s, 6H), 4.17 (dd, $^3J = 7.8, 8.3$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $^3J = 8.3, 10.1$ Hz, 2H), 5.24 (dd, $^3J = 7.8, 10.1$ Hz, 2H), 7.26–7.34 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 24.7 (2x CH_3), 39.1 (C), 69.7 (2xCH), 75.7 (2x OCH_2), 126.8 (4x C_{ArH}), 127.7 (2x C_{ArH}), 128.8 (4x C_{ArH}), 142.6 (2x C_{Ar}), 170.5 (2xC); IR (cm^{-1}): 3062(m) (v C_{ArH}), 3029(m) (v C_{ArH}), 2984(m) (v CH, CH_2), 2937(m) (v C_{ArH}), 2899(w) (v CH, CH_2), 1655(s) (v C=O), 1494(m) (v $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1472(m), 1454(m) (δ CH_2), 1386(m) (δ CH_3), 1353(m), 1307(m), 1274(m), 1240(m), 1144(s), 1115(s), 980(m) 914(m), 760(m) (δ = $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--H}$), 700(s) (δ = $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--H}$); Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 75.4; H, 6.6; N, 8.4; Gefunden: C, 75.2; H, 6.7; N, 8.2; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 334.41$ g/mol.



Synthese von (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol) [(*R,R*)-362**] mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$:**^{240,286} Zu einer Suspension des (*R,R*)-Phenylbisamids (*R,R*)-**359** (2 g, 5.40 mmol, 1 eq) in Toluol (54 ml; 10 ml/mmol (*R,R*)-Phenylbisamid (*R,R*)-**359**) wurde Ammoniummolybdat Tetrahydrat (1.33 g, 1.08 mmol, 0.2 eq) gegeben und 6 h am Wasserabscheider erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Aceton 6/1) vorgereinigt. Nach einer zweiten säulenchromatographischen Reinigung (20/1→10/1→5/1) wurde (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol) (*R,R*)-**362** (1.38 g, 4.13 mmol, 76%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten. Analytische Daten: s.o.



Allgemeine Vorschrift ET-A: Synthese der Kupfer(II)chlorid-Komplexe:¹¹⁸ Frisch getrocknetes CuCl_2 (1 eq) wurde zu einer Lösung des Bis(oxazolin)-Liganden (S,S) -**361**, (R,R) -**362** oder (R,R) -**399**²⁸⁷ (1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (4 ml/mmol Bis(oxazolin)-Ligand) gegeben und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene grüne Lösung wurde durch eine mit Watte gefüllte Pipette gedrückt und der Kolben wurde sorgfältig mit CH_2Cl_2 gespült. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der entsprechenden Bis(oxazolin)-Kupfer(II)chlorid-Komplex (S,S) -**363**, (R,R) -**364** oder (R,R) -**400** wurde als grünes an der Luft stabiles Pulver erhalten.

Kupfer(II)chlorid-Komplex (S,S) -363**· $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$:** Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-A** wurde eine Lösung $(4S,4'S)$ -2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol) [(S,S) -**361**] (7.57 g, 25.70 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (103 ml) mit CuCl_2 (3.45 g, 25.70 mmol, 1 eq) für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der $(4S,4'S)$ -2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)chlorid-Komplex (S,S) -**363**· $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (13.45 g, 25.48

mmol, 99%) wurde als grünes Pulver erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -292.5$ (c 1.03, CHCl_3); Lit.¹¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}$ [(S,S) -**363**· $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$]: -251 (c 1.06, CH_2Cl_2); IR (cm^{-1}): 2966(m) (ν CH_3), 1648(s) (ν $\text{C}=\text{N}$), 1481(s) (δ CH_3), 1391(s) (δ CH_3), 1369(s), 1281(m), 1257(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1237(s), 1211(m), 1132(s), 969(m), 945(m), 874(m); UV_{max}(c 0.5 mM, nm): 409, 278; Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{CuN}_2\text{O}_2$: C, 43.2; H, 6.5; N, 5.3; Gefunden: C, 43.6; H, 6.7; N, 5.3; $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{CuN}_2\text{O}_2$, $M = 527.84$ g/mol.

Kupfer(II)chlorid-Komplex (R,R) -364**²⁸⁸:** Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-A** wurde eine Lösung des $(4R,4'R)$ -2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol) [(R,R) -**362**] (875 mg, 2.62 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (12 ml) mit CuCl_2 (351.8 mg, 2.62 mmol, 1 eq) für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der $(4R,4'R)$ -2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-

²⁸⁷ $(4R,4'R)$ -2,2'-(propan-2,2-diyl)bis(4-benzyl-4,5-dihydrooxazol) wurde bei Aldrich gekauft.

²⁸⁸ Der (S,S) -konfigurierte(II)-chlorid-Komplex wurde bereits charakterisiert: Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635–1649.

dihydrooxazol)-Kupfer(II)chlorid-Komplex (*R,R*)-**364** (1.23 g, 2.62 mmol, quant.) wurde als grünes Pulver erhalten. IR (cm⁻¹): 3058(w) (ν C_{Ar}H), 3028(w) (ν C_{Ar}H), 2995(w) (ν C_{Ar}H), 1655(s) (ν C=N), 1618(m), 1605(w), 1583(w), 1496(m), 1479(m) (δ CH₂), 1448(m) (δ CH₂), 1407(w), 1397(m), 1369(w), 1326(w), 1282(w), 1232(m), 1223(m) (ν C–O–C), 1181(w), 1142(m), 1085(w), 1059(w), 1032(w), 1020(w), 994(m), 934(m), 894(w), 811(w), 749(m) (δ C_{Ar}H), 700(m) (δ C_{Ar}H), 621(w), 612(m), 600(m), 580(w), 532(m); UV_{max}(c 0.5 mM, nm): 405, 270; C₂₁H₂₂Cl₂CuN₂O₂, M = 486.68 g/mol.

Kupfer(II)chlorid-Komplex (*R,R*)-400: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-A** wurde eine Lösung des (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(benzyl)-4,5-dihydrooxazol) (250 mg, 0.69 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) mit CuCl₂ (92.7 mg, 0.69 mmol, 1 eq) für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(benzyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)chlorid-Komplex (*R,R*)-**400** (340 mg, 0.68 mmol, 99%) wurde als grünes Pulver erhalten. IR (cm⁻¹): 3061(w) (ν C_{Ar}H), 3026(w) (ν C_{Ar}H), 2982(w) (ν C_{Ar}H), 2922(w)

(δ CH₂), 1662(s) (ν C=N), 1600(w), 1493(m), 1469(m) (δ CH₂), 1453(m) (δ CH₂), 1391(m), 1370(w), 1237(m) (ν C–O–C), 1189(w), 1136(s), 1097(w), 1078(w), 1052(w), 1029(w), 1011(w), 994(m), 964(m), 942(m), 762(m) (δ C_{Ar}H), 750(w), 733(w), 713(m), 704(m) (δ C_{Ar}H), 639(w), 628(w), 511(m); Berechnet für C₂₃H₂₆Cl₂CuN₂O₂: C, 55.6; H, 5.3; N, 5.6; Gefunden: C, 55.5; H, 5.4; N, 5.5; UV_{max}(c 0.7 mM, nm): 405, 271; C₂₃H₂₆Cl₂CuN₂O₂, M = 496.92 g/mol.

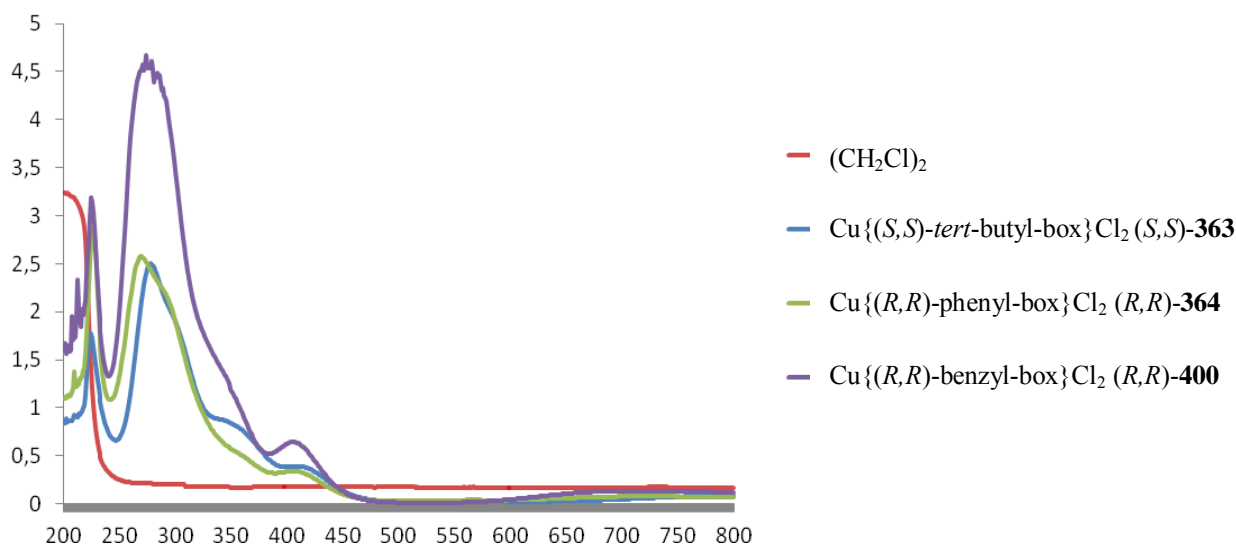
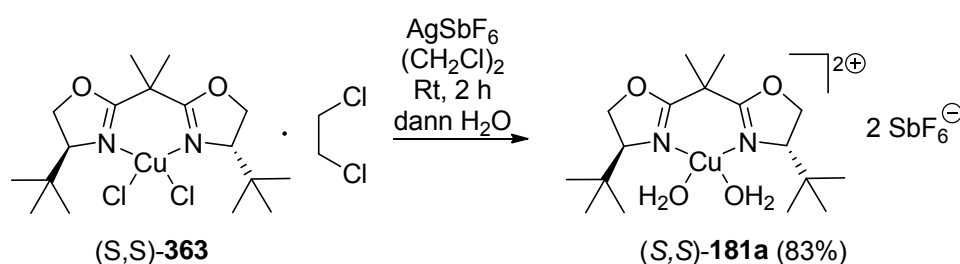
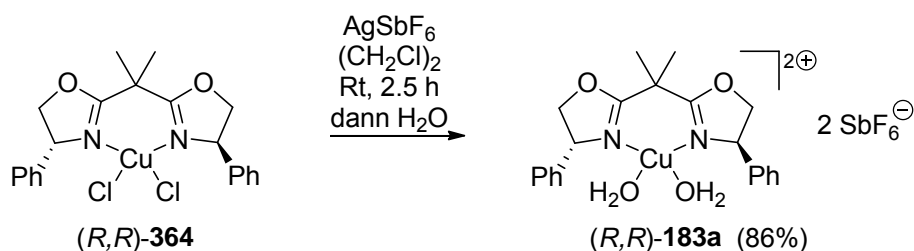


Abb. 159: UV-Vis-Spektren von (*S,S*)-**363**, (*S,S*)-**364** und (*S,S*)-**400**

Allgemeine Vorschrift ET-B:¹¹⁸ **Anionenmetathese mit AgSbF₆:** AgSbF₆ (2 eq) wurde zu einer Lösung aus Kupfer(II)chlorid-Komplex (*S,S*)-**363** oder (*R,R*)-**364** in (CH₂Cl)₂ (6.3–20 ml/mmol Kupfer(II)chlorid-Komplex) gegeben. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde 2–2.5 h gerührt im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Die grüne Suspension wurde filtriert und der Kolben sorgfältig mit CH₂Cl₂ gewaschen. Nach Zugabe von H₂O (2 eq) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Bisaqua Komplex (*S,S*)-**181a** oder (*R,R*)-**183a** wurde als an der Luft stabiler Feststoff erhalten.



[Cu{(S,S)-tert-butyl-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂ (*S,S*)-181a**:**¹¹⁸ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-B** wurde ((4*S*,4'*S*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)-chlorid·(CH₂Cl)₂ (*S,S*)-**363**·(CH₂Cl)₂ (500 mg, 0.95 mmol, 1 eq) mit AgSbF₆ (651.0 mg, 1.89 mmol, 2 eq) in (CH₂Cl)₂ (6 ml) für 2 h umgesetzt. Nach anschließender Zugabe von H₂O (34.1 μL, 1.89 mmol, 2 eq) wurde der Katalysator [Cu{(S,S)-tert-butyl-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂ (*S,S*)-**181a** (506 mg, 0.55 mmol, 86%) als blauer Feststoff erhalten. IR (cm⁻¹): 3480(br m) (ν OH), 2969(m) (ν CH₃), 1651(m) (ν C=N), 1488(m) (δ CH₃), 1374(m) (δ CH₃), 1253(m) (δ CH), 1148(m) (ν C–O–C), 973(m), 947(m), 664(s) (ν Sb–F); UV_{max}(*c* 0.5 mM, nm): 328; C₁₇H₃₄CuF₁₂N₂O₄Sb₂, M = 865.52 g/mol.



[Cu{(R,R)-phenyl-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂ (*R,R*)-183a**:**²⁸⁹ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-B** wurde (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)-chlorid (*R,R*)-**364** (302.6 mg, 0.64 mmol, 1 eq) mit AgSbF₆ (443.5 mg, 1.29 mmol, 2 eq) in (CH₂Cl)₂ (13 ml) für 2.5 h umgesetzt. Nach anschließender Zugabe von H₂O (23.2 μL, 1.29

²⁸⁹ Die Struktur von [Cu{(S,S)-phenyl-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂ wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelt: Evans, D. A.; Rovis, T.; Johnson, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1407–1415.

mmol, 2 eq) wurde der Katalysator $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenyl-box}\}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SbF}_6)_2$ (*(R,R)*-**183a**) (506 mg, 0.55 mmol, 86%) als türkiser Feststoff erhalten. IR (cm^{-1}): 3431(m) (ν OH), 1655(s) (ν C=N), 1630(s), 1496(m), 1481(s) (δ CH₂), 1458(m) (δ CH), 1400(m), 1239(m), 1145(s) (ν C–O–C), 945(m), 856(m), 767(m), 703(m), 662(s) (ν Sb–F); $\text{UV}_{\text{max}}(c\ 0.5\ \text{mM}, \text{nm})$: 298; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{CuF}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sb}_2$, $M = 905.49\ \text{g/mol}$.

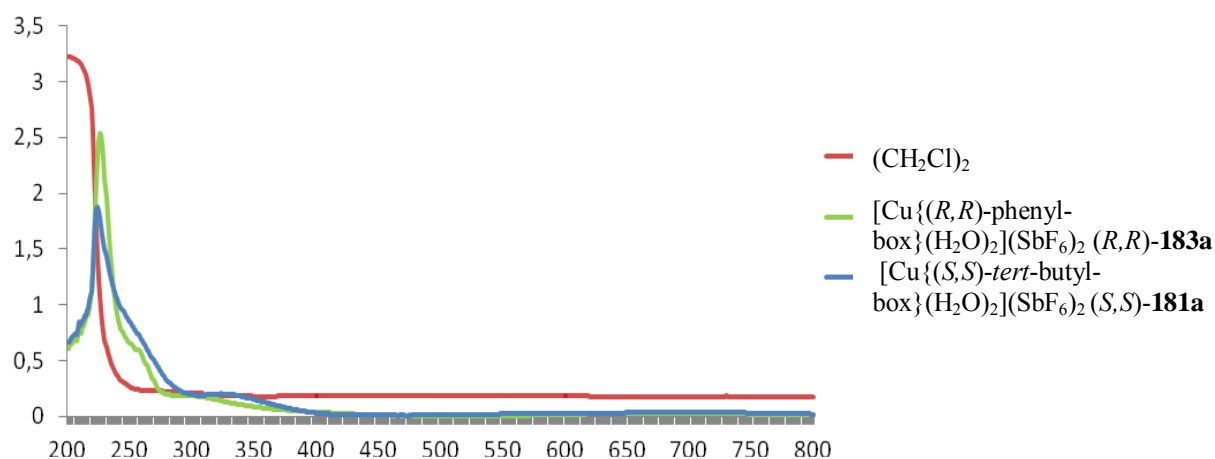
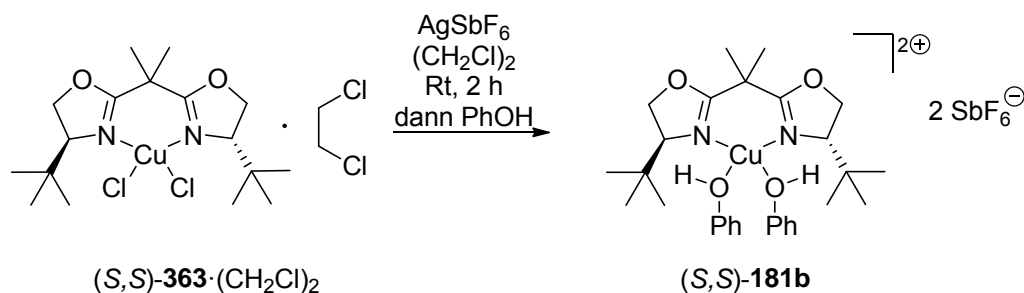


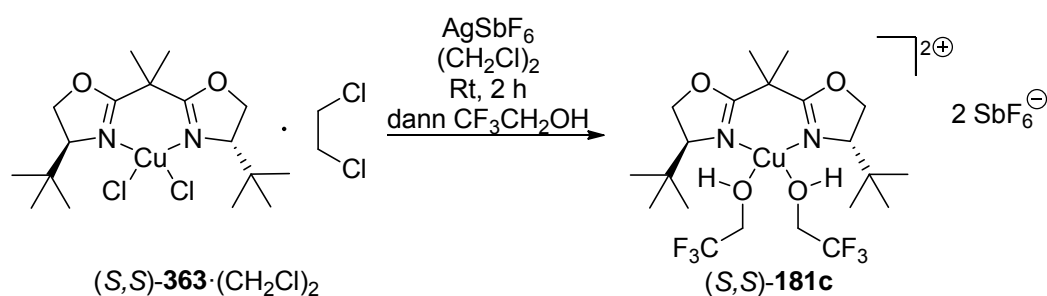
Abb. 160: UV-Vis-Spektren von (*S,S*)-**181a** und (*R,R*)-**183a**

Allgemeine Vorschrift ET-C: Anionenmetathese mit AgSbF_6 : Zu einer Lösung aus Kupfer(II)chlorid-Komplex (*S,S*)-**363**·(CH_2Cl)₂, (*R,R*)-**364** oder (*R,R*)-**400** (1 eq) in (CH_2Cl)₂ (11.2–23.1 ml/mmol Kupfer(II)chlorid-Komplex) wurde AgSbF_6 (2 eq) gegeben. Der Kolben wurde anschließend lichtundurchlässig verschlossen und 2–3 h im Dunkeln gerührt. Die resultierende grüne Suspension wurde durch einen Spritzenfilter (PTFE, 0.45 μm Porengröße) in ein frisch getrocknetes Schlenkrohr gedrückt. Der zusätzliche Ligand L (2 eq) wurde zugegeben und 3 Minuten gerührt. Die erhaltene Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt.

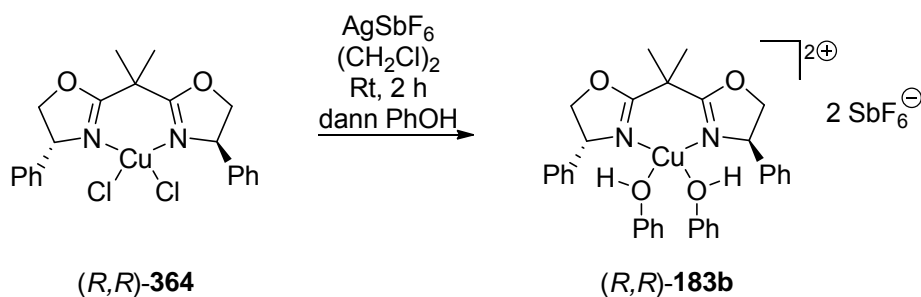


$[\text{Cu}\{(S,S)\text{-tert-butyl-box}\}(\text{PhOH})_2](\text{SbF}_6)_2$ (*S,S*)-181b**:** Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (*4S,4'S*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)chlorid·(CH_2Cl)₂ (*S,S*)-**363**·(CH_2Cl)₂ (80.8 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in

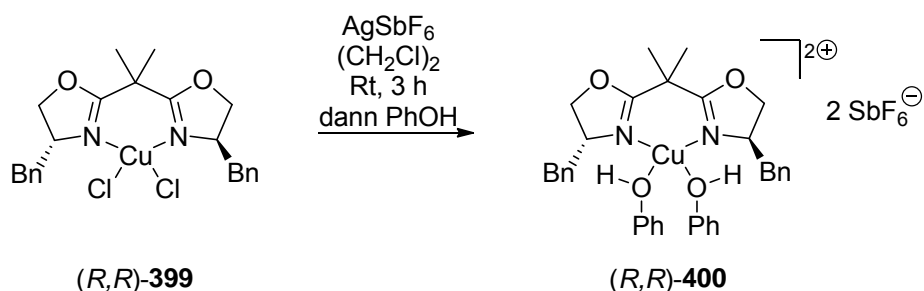
(CH₂Cl)₂ (3.4 ml) für 2 h mit AgSbF₆ (105.2 mg, 0.31 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.2 ml) wurde anschließend mit PhOH (21.1 mg, 0.22 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂ (S,S)-**181b** in (CH₂Cl)₂ wurde als schwarze Lösung erhalten (0.05 M). Die erhaltene Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. UV_{max}(c 0.5 mM, nm): 277, 271, 265; C₂₉H₄₂CuF₁₂N₂O₄Sb₂, M = 1017.70 g/mol.



[Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(tfe)₂](SbF₆)₂ (S,S)-181c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (4*S*,4'*S*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)chlorid·(CH₂Cl)₂ (S,S)-**363**·(CH₂Cl)₂ (81 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) für 2 h mit AgSbF₆ (105.5 mg, 0.31 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.4 ml) wurde anschließend mit CF₃CH₂OH (17.6 μL, 0.26 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(tfe)₂](SbF₆)₂ (S,S)-**181c** in (CH₂Cl)₂ wurde als grüne Lösung erhalten (0.05 M). Die erhaltene Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. UV_{max}(c 0.5 mM, nm): 338; C₂₁H₃₆CuF₁₈N₂O₄Sb₂, M = 1029.56 g/mol.



[Cu{(R,R)-phenyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂ (R,R)-183b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)-chlorid (R,R)-**364** (80 mg, 0.17 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (3.4 ml) für 2 h mit AgSbF₆ (117.3 mg, 0.34 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.6 ml) wurde mit PhOH (24.6 mg, 0.26 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(R,R)-phenyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂ (R,R)-**183b** in (CH₂Cl)₂ wurde als schwarze Lösung erhalten (0.05 M). Die erhaltene Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. UV_{max}(c 0.5 mM, nm): 277, 271, 265; C₃₃H₃₄CuF₁₂N₂O₄Sb₂, M = 1057.68 g/mol.



[Cu{(R,R)-benzyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂ (R,R)-401: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(benzyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)-chlorid (*R,R*)-**400** (75 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) für 3 h mit AgSbF₆ (103.8 mg, 0.30 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.3 ml) wurde anschließend mit PhOH (21.8 mg, 0.26 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(R,R)-benzyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂ (*R,R*)-**401** in (CH₂Cl)₂ wurde als schwarze Lösung erhalten (0.05 M). Die erhaltene Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. UV_{max}(*c* 0.5 mM, nm): 277, 271, 265; C₃₅H₃₈CuF₁₂N₂O₄Sb₂, M = 1085.74 g/mol.

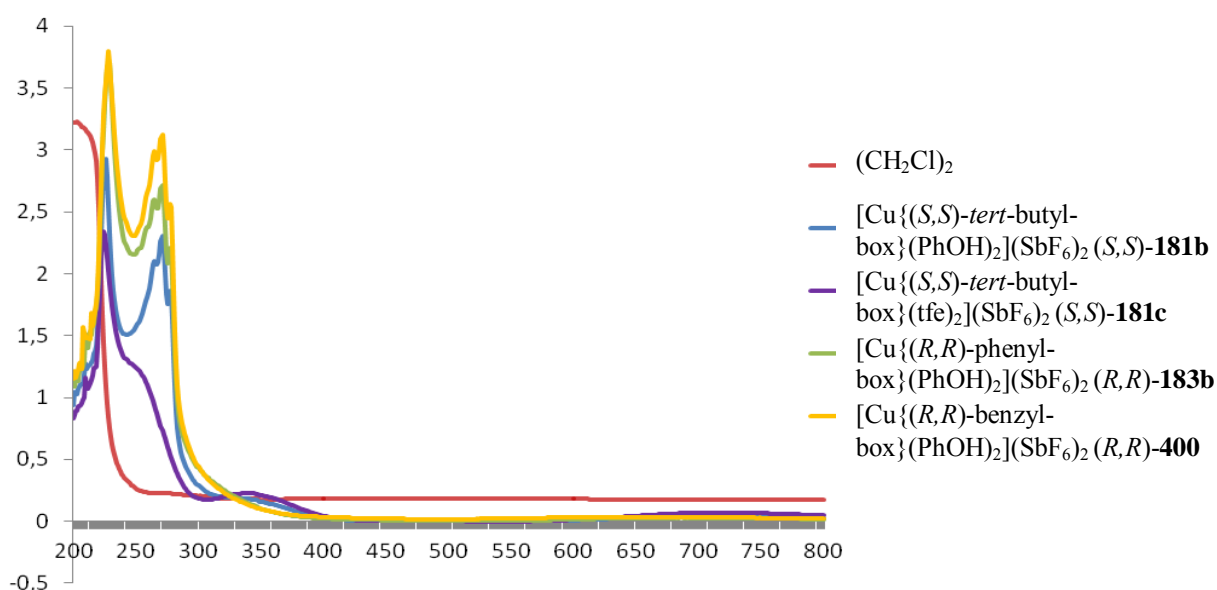
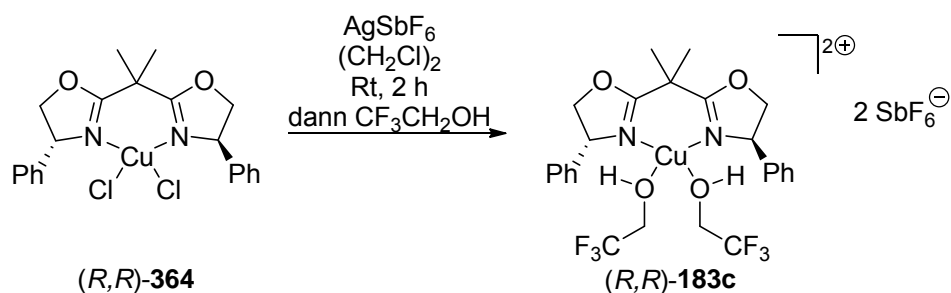
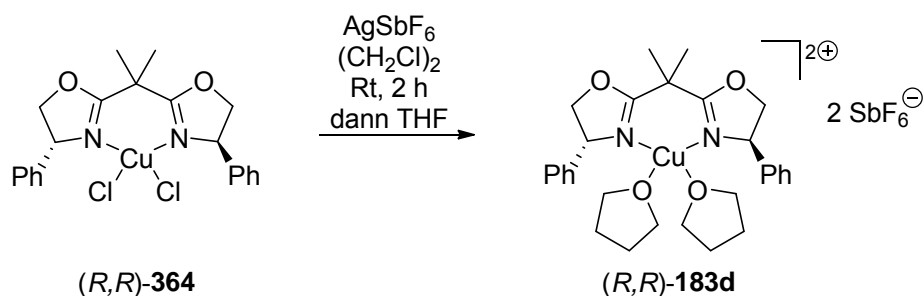


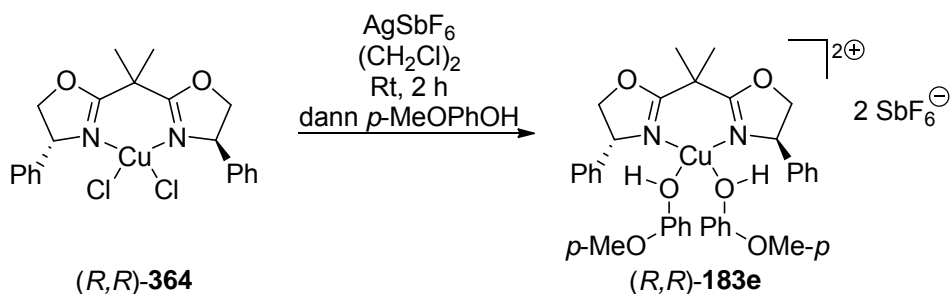
Abb. 161: UV-Vis-Spektrum von (*S,S*)-**181b-c**, (*R,R*)-**183b**, und (*R,R*)-**401**



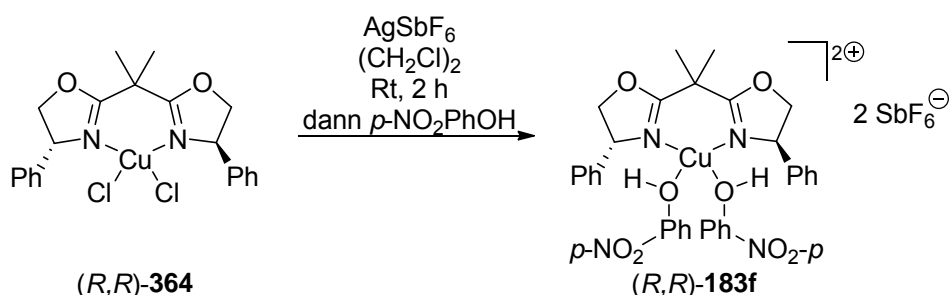
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(tfe)₂](SbF₆)₂ (R,R)-183c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)-chlorid (*R,R*)-**364** (150 mg, 0.44 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (5 ml) für 2 h mit AgSbF₆ (306.3 mg, 0.89 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.2 ml) wurde mit CF₃CH₂OH (48 μL, 0.67 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(R,R)-phenyl-box}(tfe)₂](SbF₆)₂ (*R,R*)-**183c** in (CH₂Cl)₂ wurde als grüne Lösung erhalten (0.09 M). Die frisch hergestellte Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. M = 1069.54 g/mol.



[Cu{(R,R)-phenyl-box}(thf)₂](SbF₆)₂ (R,R)-183d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)-chlorid (*R,R*)-**364** (71.2 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) für 2 h mit AgSbF₆ (104.3 mg, 0.30 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.7 ml) wurde mit THF (22 μL, 0.27 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(R,R)-phenyl-box}(thf)₂](SbF₆)₂ (*R,R*)-**183d** in (CH₂Cl)₂ wurde als hellblaue Lösung erhalten (0.05 M). Die frisch hergestellte Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. M = 1013.67 g/mol.



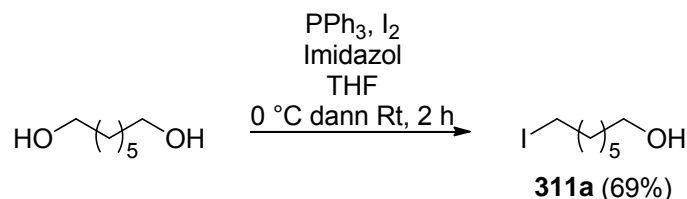
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(p-MeOPhOH)₂](SbF₆)₂ (R,R)-183e: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydro-oxazol)-Kupfer(II)chlorid (*R,R*)-**364** (61.5 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (3 ml) für 2 h mit AgSbF₆ (90.4 mg, 0.26 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.7 ml) wurde mit *p*-MeOPhOH (24.6 mg, 0.24 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(R,R)-phenyl-box}(p-MeOPhOH)₂](SbF₆)₂ (*R,R*)-**183e** in (CH₂Cl)₂ wurde als blauschwarze Lösung erhalten (0.04 M). Die frisch hergestellte Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. M = 1117.73 g/mol.



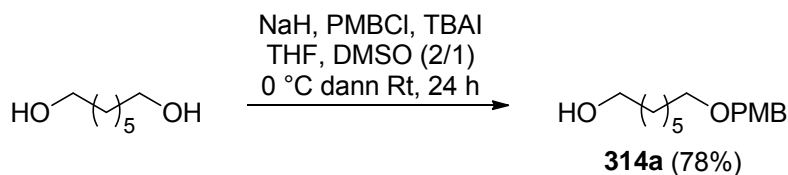
[Cu{(R,R)-phenyl-box}(p-NO₂PhOH)₂](SbF₆)₂ (R,R)-183f: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-C** wurde eine Lösung aus (4*R*,4'*R*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-(phenyl)-4,5-dihydrooxazol)-Kupfer(II)chlorid (*R,R*)-**364** (63 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.65 ml) für 2 h mit AgSbF₆ (92.3 mg, 0.27 mmol, 2 eq) behandelt. Das Filtrat (2.2 ml) wurde mit *p*-NO₂PhOH (31.0 mg, 0.22 mmol, 2 eq) versetzt und [Cu{(R,R)-phenyl-box}(p-NO₂PhOH)₂](SbF₆)₂ (*R,R*)-**183f** in (CH₂Cl)₂ wurde als grünbraune Lösung erhalten (0.05 M). Die frisch hergestellte Katalysatorlösung wurde direkt weiter umgesetzt. M = 1147.68 g/mol.

6.5 Substratsynthese für die {1,5}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung

6.5.1 Synthese der Allylalkohole 301a und 301b



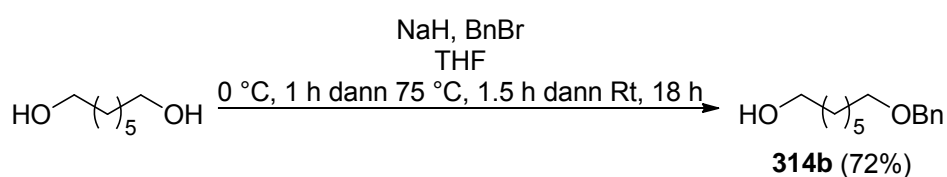
Synthese von Iodid 311a:¹⁸⁶ Iod (7.65 g, 30.26 mmol, 0.4 eq) wurde in THF (40 ml; 1.3 ml/mmol Iod) gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung aus Heptandiol (10.52 ml, 75.64 mmol, 1 eq), Triphenylphosphin (7.94 g, 30.26 mmol, 0.4 eq) und Imidazol (4.13 g, 60.51 mmol, 0.8 eq) in THF (380 ml; 5 ml/mmol Heptandiol) so zugetropft, dass es zu einer mäßigen Gasentwicklung kam. Nach beendeter Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→10/1→5/1) gereinigt. Im Überschuss eingesetztes Heptandiol konnte reisoliert werden (Cyclohexan/Ethylacetat 1/2). Das Iodid **311a** (5.07 g, 20.94 mmol, 69%) wurde als hell gelbes Öl erhalten. R_f 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 1.25–1.45 (m, 6H+OH), 1.57 (qu, $^3J = 6.4$ Hz, 2H), 1.82 (qu, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 3.64 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 7.4 (CH_2), 25.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 33.5 (CH_2), 63.1 (CH_2); IR (cm^{-1}): 3334 (br s) (ν OH), 2929(s) (ν CH_2), 2854(s) (ν CH_2), 1461(m) (δ CH_2), 1426(m), 1384(m), 1218(m), 1195(m), 1165(m), 1055(m) (ν C–O); Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{IO}$: C, 34.7; H, 6.3; Gefunden: C, 35.1; H, 5.9; $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{IO}$, $M = 242.10$ g/mol.



Synthese von PMB-Ether 314a²⁹⁰: Zu einer Lösung aus Heptandiol (10 g, 75.64 mmol, 3 eq) in THF (150 ml; 2 ml/mmol Heptandiol) und DMSO (75 ml; 1 ml/mmol Heptandiol) wurde

²⁹⁰ Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Capdevila, J. H.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4755–4757.

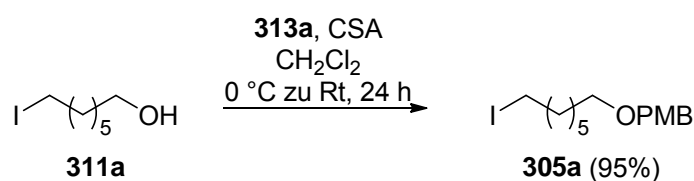
NaH (1.11 g, 27.74 mmol, 1.1 eq) in drei gleichen Portionen bei 0 °C vorsichtig zugegeben und 2 h gerührt. Anschließend wurde TBAI (931.3 mg, 2.52 mmol, 0.1 eq) hinzugegeben und PMBCl (3.43 ml, 25.52 mmol, 1 eq) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 19 h gerührt und mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→10/1→5/1) gereinigt. Im Überschuss eingesetztes Heptandiol konnte reisoliert werden (Cyclohexan/Ethylacetat 1/2). Der PMB-Ether **314a** (4.99 g, 19.77 mmol, 78%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten *R_f* 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.28–1.40 (m, 6H+OH), 1.52–1.63 (m, 4H), 3.43 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.88 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 25.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.8 (CH₂), 32.9 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 63.2 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2x C_{Ar}H), 129.4 (2x C_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3417 (br m) (ν OH), 2933(m) (ν CH₃, CH₂), 2857(m) (ν CH₃, CH₂), 1613(m) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1513(m) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1247(m) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1095(m) (ν C-O-C), 1036(s) (ν C_{Ar}-O-C), 820(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₁₅H₂₄O₃: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.4; H, 9.5; C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.



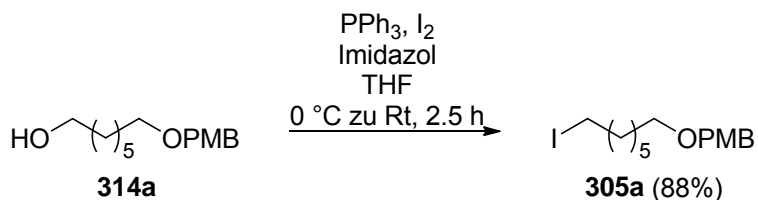
Synthese von Benzylether 314b²⁹¹: Eine Suspension aus NaH (403 mg, 10.09 mmol, 1 eq) in THF (15 ml; 0.5 ml/mmol Heptandiol) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Heptandiol (4.20 ml, 30.25 mmol, 3 eq) versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wurde BnBr (1.72 g, 10.09 mmol, 1 eq) langsam zugetropft, auf 75 °C erhitzt und 1.5 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde weitere 18 h gerührt und durch Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie

²⁹¹ Bajwa, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2299–2302.

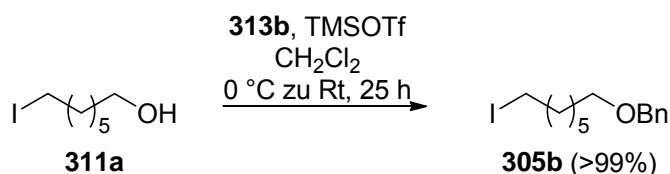
(Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→10/1→5/1) gereinigt. Im Überschuss eingesetztes Heptandiol konnte reisoliert werden (Ethylacetat). Der Benzylether **314b** (1.60 g, 7.26 mmol, 72%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten R_f 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.30–1.42 (m, 6H+OH), 1.52–1.66 (m, 4H), 3.47 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.8 (CH_2), 63.1 (CH_2), 70.5 (CH_2), 73.0 (CH_2), 127.6 (C_{ArH}), 127.8 ($2\times\text{C}_{\text{ArH}}$), 128.5 ($2\times\text{C}_{\text{ArH}}$), 138.8 (C_{Ar}); Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 75.3; H, 10.0; Gefunden: C, 75.3; H, 10.4; $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$, $M = 222.32$ g/mol.



Synthese von PMB-Ether 305a aus Iodid 311a: Zu einer Lösung des Iodids **311a** (2.2 g, 9.09 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (91 ml; 10 ml/mmol Iodid **311a**) wurden nacheinander 2-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-nitropyridin **313a** (3.55 g, 13.63 mmol, 1.5 eq) und Campher-sulfonsäure (211.1 mg, 0.91 mmol, 0.1 eq) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet. Nach Trennen der Phasen und dreimaliger Extraktion mit CH_2Cl_2 wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1) gereinigt. Der PMB-Ether **305a** (3.14 g, 8.67 mmol, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.8 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.29–1.43 (m, 6H), 1.56–1.63 (m, 2H), 1.81 (qu, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 3.18 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.88 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 7.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 28.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 30.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 70.2 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{ArH}}$), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{ArH}}$), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 2931(m) (ν CH_2 , CH_3), 2854(m) (ν CH_2 , CH_3), 2360(m), 1613(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1513(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1463(m) (δ CH_2), 1301(m), 1247(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 1171(m), 1099(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1036(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$); Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{IO}_2$: C, 49.7; H, 6.4; Gefunden: C, 49.9; H, 6.4; $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{IO}_2$, $M = 362.25$ g/mol.



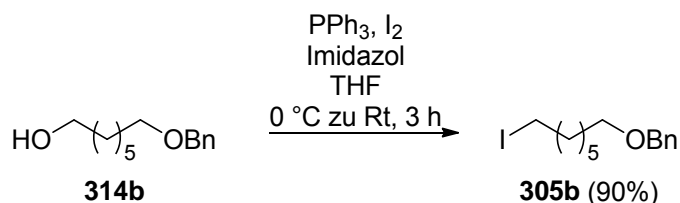
Synthese von PMB-Ether 305a aus PMB-Ether 314a: Der PMB-Ether **314a** (4.99 g, 19.77 mmol, 1 eq) wurde zusammen mit Triphenylphosphin (6.22 g, 23.73 mmol, 1.2 eq) und Imidazol (3.23 g, 47.46 mmol, 2.4 eq) in THF (100 ml; 5 ml/mmol PMB-Ether **314a**) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus Iod (6.02 g, 23.73 mmol, 1.2 eq) in THF (35 ml; 1.5 ml/mmol Iod) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über 2.5 h aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1) wurde PMB-Ether **305a** (6.32 g, 17.44 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten. Analytische Daten: s.o.



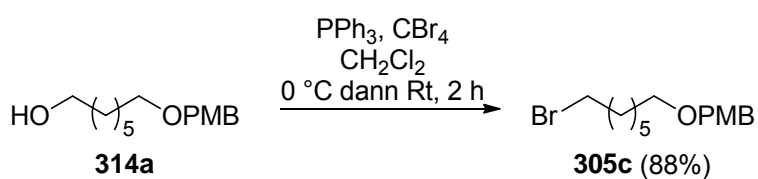
Synthese von Benzylether 305b²⁹² aus Iodid 311a: Zu einer Lösung des Iodids **311a** (1.5g, 6.20 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (60 ml; ca. 10 ml/mmol Iodid **311a**) wurden nacheinander 2-Benzyloxy-3-nitropyridin **313b** (2.14 mg, 9.30 mmol, 1.5 eq) und Trimethylsilylsulfonat (56 μL , 0.31 mmol, 0.05 eq) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet. Nach Trennen der Phasen und dreimaliger Extraktion mit CH_2Cl_2 wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 100/0→100/1) gereinigt. Der Benzylether **305b** (2.06 g, 6.20 mmol, >99%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.5 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.31–1.44 (m, 6H), 1.58–1.65 (m, 2H), 1.82 (qu, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 3.18 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 3.47 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 4.50 7.26–7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 7.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 28.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 30.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 70.5

²⁹² Morimoto, Y.; Yokoe, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8981–8984.

(CH₂), 73.0 (CH₂), 127.6 (C_{Ar}H), 127.8 (2x C_{Ar}H), 128.5 (2x C_{Ar}H), 138.8 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 2930(s) (ν CH₂, CH₃), 2854(s) (ν CH₂, CH₃), 1494(m), 1453(m) (δ CH₂), 1361(m), 1200(m), 1167(m), 1102(s) (ν C–O–C), 1028(m) (ν C_{Ar}–O–C), 734(m) (δ =C_{Ar}–H), 697(m) (δ =C_{Ar}–H); C₁₄H₂₁IO, M = 332.06 g/mol.

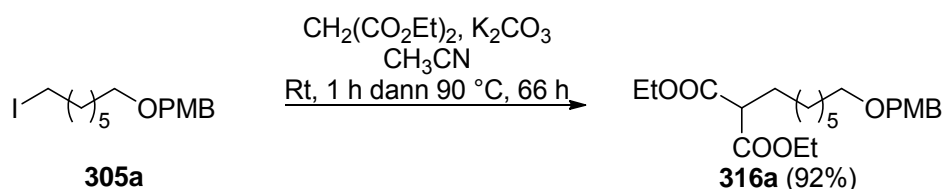


Synthese von Benzylether 305b²⁹² aus Benzylether 314b: Der Benzylether **314b** (1.58 g, 7.11 mmol, 1 eq) wurde zusammen mit Triphenylphosphin (2.23 g, 8.53 mmol, 1.2 eq) und Imidazol (1.16 g, 17.06 mmol, 2.4 eq) in THF (35 ml; 5 ml/mmol Benzylether **314b**) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus Iod (2.16 g, 8.53 mmol, 1.2 eq) in THF (13 ml; 1.5 ml/mmol Iod) wurde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über 3 h aufgetaut. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung abgebrochen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→50/1→10/1) wurde der Benzylether **305b** (2.13 g, 6.40 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten. Analytische Daten: s.o.



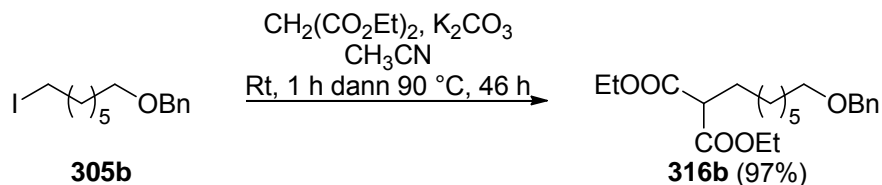
Synthese von PMB-Ether 305c²⁴⁹ aus PMB-Ether 314a: Zu einer Lösung aus PMB-Ether **314a** (3.85 g, 15.26 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (16 ml; 1 ml/mmol PMB-Ether **314a**) wurde bei 0 °C CBr₄ (5.56 g, 16.78 mmol, 1.1 eq) gegeben. Anschließend wurde innerhalb von 1 h Triphenylphosphin (4.40 g, 16.78 mmol, 1.1 eq) in 10 gleichen Portionen zugegeben (alle 6 Minuten 1 Portion) und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem kein Edukt mehr vorhanden war, wurde das Reaktionsgemisch auf Hexan (35 ml, 2.3 ml/mmol PMB-Ether **314a**) gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und säulenchromatographisch (100/1→50/1→20/1) gereinigt. Der PMB-Ether **305c** (4.52 g, 14.34 mmol, 94%)

wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.28–1.47 (m, 6H), 1.55–1.63 (m, 2H), 1.85 (qu, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 3.41 (dt, $^3J = 13.3, 6.7$ Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.88 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.2 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.9 (CH_2), 34.1 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 70.2 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.8 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 2933(s) (ν CH_2 , CH_3), 2856(s) (ν CH_2 , CH_3), 1612(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1513(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1463(m) (δ CH_2), 1441(m), 1361(m), 1302(m), 1247(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 1172(m), 1098(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1036(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$); $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrO}_2$, $M = 315.24$ g/mol.

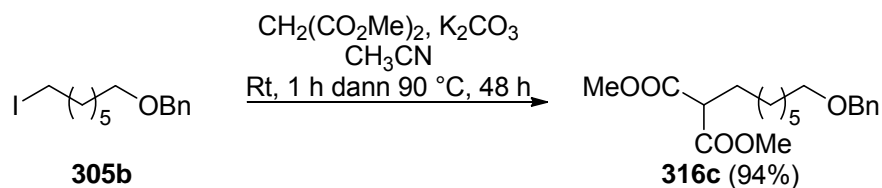


Synthese von Diethylmalonat 316a: Frisch gemörseretes Kaliumcarbonat (6.52 g, 47.20 mmol, 3 eq) wurde zu einer Lösung aus Diethylmalonat (3.60 ml, 23.60 mmol, 1.5 eq) in Acetonitril (40 ml; 2.5 ml/mmol) gegeben und 1 h gerührt. Der PMB-Ether **305a** (5.70 g, 15.73 mmol, 1 eq) wurde in Acetonitril (39 ml; 2.5 ml/mmol) gelöst und zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend bei 90 °C 66 h refluxiert. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Überschüssiges Diethylmalonat wurde mittels Kugelrohrdestillation (0.1 mbar; 90 °C) entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/ Ethylacetat 20/1→10/1→5/1) wurde das Diethylmalonat **316a** (5.74 g, 14.54 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.24–1.37 (m, 14H), 1.55–1.60 (m, 2H), 1.85–1.90 (m, 2H), 3.30 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 3.42 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (dq, $^3J = 7.0, 1.0$ Hz, 4H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 14.2 ($2\times\text{CH}_3$), 26.2 (CH_2), 27.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.3 ($2\times\text{CH}_2$), 29.9 (CH_2), 52.2 (CH), 55.4 (OCH_3), 61.4 ($2\times\text{OCH}_2$), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}), 169.7 ($2\times\text{C}$); IR (cm^{-1}): 2933(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2856(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1749(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1732(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1513(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1368(m), 1301(m), 1247(m)

(ν C_{Ar}-O-C), 1174(m), 1152(m), 1097(m) (ν C-O-C), 1036(m) (ν C_{Ar}-O-C); Berechnet für C₂₂H₃₄O₆: C, 67.0; H, 8.7; Gefunden: C, 67.3; H, 8.8; C₂₂H₃₄O₆, M = 394.50 g/mol.

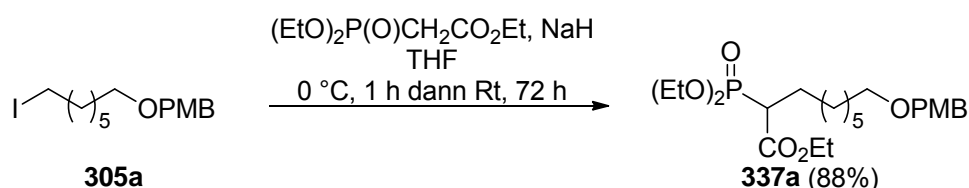


Synthese von Diethylmalonate 316b²⁹³: Frisch gemörseretes Kaliumcarbonat (2.50 g, 18.09 mmol, 3 eq) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus Diethylmalonate (1.37 ml, 9.04 mmol, 1.5 eq) in Acetonitril (15 ml; 2.5 ml/mmol Benzylether **305b**) gegeben und 1 h gerührt. Der Benzylether **305b** (2 g, 6.02 mmol, 1 eq) wurde in Acetonitril (15 ml; 2.5 ml/mmol Benzylether **305b**) gelöst und zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend bei 90 °C 46 h refluxiert. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und überschüssiges Diethylmalonate wurde mittels Kugelrohrdestillation (0.1 mbar; 90 °C) entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1) wurde das Diethylmalonate **316b** (2.13 g, 5.84 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.24–1.39 (m, 14H), 1.57–1.64 (m, 2H), 1.87–1.90 (m, 2H), 3.30 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H), 3.45 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H), 4.19 (dq, ³J = 7.0, 1.0 Hz, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.25–7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 14.2 (2xCH₃), 26.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.3 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 52.2 (CH), 61.4 (2xOCH₂), 70.6 (CH₂), 73.0 (CH₂), 127.6 (C_{Ar}H), 127.8 (2xC_{Ar}H), 128.5 (2xC_{Ar}H), 138.8 (C_{Ar}), 169.7 (2xC); IR (cm⁻¹): 2981(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 2933(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 2857(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 1732(s) (ν C=O), 1454(m) (δ CH₂), 1152(m), 1099(m) (ν C-O-C), 1029(m) (ν C_{Ar}-O-C), 737(m) (δ =C_{Ar}-H), 698(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₁H₃₂O₅: C, 69.2; H, 8.9; Gefunden: C, 69.2; H, 9.1; C₂₁H₃₂O₅, M = 364.48 g/mol.



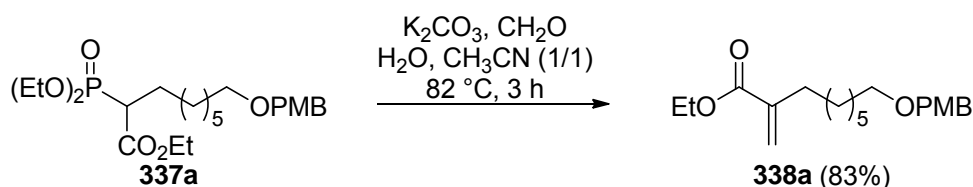
²⁹³ Fujii, K.; Watanabe, Y.; Ohtsubo, T.; Nuruzzaman, M.; Hamajima, Y.; Kohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1334–1337.

Synthese von Dimethylmalonat 316c: Frisch gemörsertes Kaliumcarbonat (1.25 g, 9.04 mmol, 3 eq) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus Diethylmalonat (0.57 ml, 4.51 mmol, 1.5 eq) in Acetonitril (8 ml; 2.5 ml/mmol Benzylether **305b**) gegeben und 1 h gerührt. Der Benzylether **305b** (1 g, 3.01 mmol, 1 eq) wurde in Acetonitril (7 ml; 2.5 ml/mmol Benzylether **305b**) gelöst und zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend bei 90 °C 48 h refluxiert. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und überschüssiges Dimethylmalonat wurde mittels Kugelrohrdestillation (0.4 mbar; 75 °C) entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1) wurde das Dimethylmalonat **316c** (949 mg, 2.83 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.25–1.38 (m, 8H), 1.56–1.63 (m, 2H), 1.86–1.92 (m, 2H), 3.35 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 1H), 3.45 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 7.26–7.37 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 26.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (2xCH₂), 29.8 (CH₂), 51.8 (CH), 52.6 (2xOCH₃), 70.5 (CH₂), 73.0 (CH₂), 127.6 (C_{Ar}H), 127.8 (2xC_{Ar}H), 128.5 (2xC_{Ar}H), 138.8 (C_{Ar}), 170.1 (2xC); IR (cm⁻¹): 2932(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 2856(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 1754(m) (ν C=O), 1732(s) (ν C=O), 1454(m) (δ CH₂), 1435(m), 1384(m), 1357(m), 1200(m), 1152(m), 1101(m) (ν C–O–C), 1028(m) (ν C_{Ar}–O–C), 698(m) (δ =C_{Ar}–H); C₁₉H₂₈O₅, M = 336.42 g/mol.



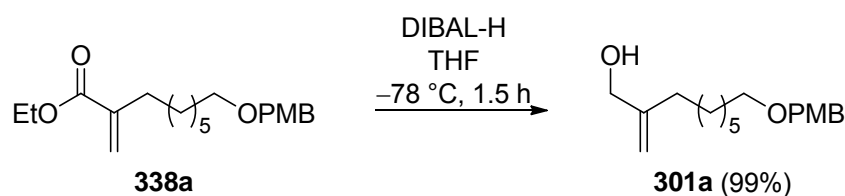
Synthese von Phosphonat 337a: NaH (2.47 g, 61.87 mmol, 2.2 eq) wurde zunächst in THF (56 ml; 2 ml/mmol PMB-Ether **305a**) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Triethylphosphonoacetat (11.16 ml, 56.24 mmol, 2 eq) unter mäßiger Wasserstoffentwicklung vorsichtig zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Zu dieser Lösung wurde PMB-Ether **337a** (10.19 g, 28.12 mmol, 1 eq) in THF (28 ml; 1 ml/mmol PMB-Ether **305a**) getropft und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/ Ethylacetat 20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 5/1) lieferte Phosphonat **337a** (12.00 g, 24.71 mmol, 88%) als farbloses Öl. R_f 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 1.25–1.35 (m, 17H), 1.53–1.63 (m, 2H), 1.77–1.88 (m, 1H), 1.90–2.03 (m, 1H), 2.91 (ddd, $^1J_{\text{C,P}} = 22.3$ Hz, $^3J = 11.2, 3.8$ Hz CH), 3.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.09–4.24 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 14.3 (CH_3), 16.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.9$ Hz, CH_3), 16.6 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.9$ Hz, CH_3), 26.2 (CH_2), 27.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.9$ Hz, CH_2), 28.5 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 15.5$ Hz, CH_2), 29.2 (d, $^4J_{\text{C,P}} = 5.8$ Hz, CH_2), überlagert von 29.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 46.0 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 130.3$ Hz, CH), 55.4 (OCH_3), 61.3 (CH_2), 62.7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.9$ Hz, OCH_2), überlagert von 62.8 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.9$ Hz, OCH_2), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}), 169.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.9$ Hz, C); IR (cm^{-1}): 2981(m) (v CH, CH_2 , CH_3), 2933(s) (v CH, CH_2 , CH_3), 2856(m) (v CH, CH_2 , CH_3), 1734(s) (v C=O), 1613(m) (v $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1513(m) (v $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1464(m), 1367(m), 1301(m), 1248(s) (v $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 1173(m), 1152(m), 1097(s) (v C–O–C), 1028(s) (v $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 966(m); Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{P}$: C, 60.3; H, 8.6; Gefunden: C, 60.3; H, 8.5; $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{P}$, $M = 458.53$ g/mol.



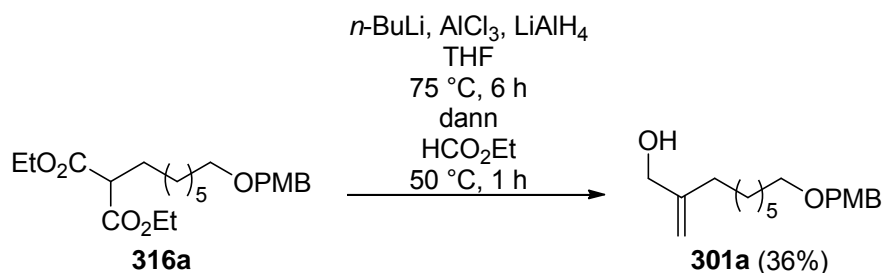
Synthese des Allylesters 338a: Zu einer Lösung aus Phosphonat **337a** (3.5 g, 7.63 mmol, 1 eq) in Acetonitril (14 ml; 1.8 ml/mmol Phosphonat **337a**) und Wasser (14 ml; 1.8 ml/mmol Phosphonat **337a**) wurde nacheinander frisch gemörsertes K_2CO_3 (2.11 g, 15.27 mmol, 2 eq) und eine 37%ige Formaldehyd-Lösung (2.48 ml, 30.53 mmol, 4 eq) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 3 h auf 82°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde mit Ether verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/ Ethylacetat 10/1 \rightarrow 5/1) wurde Allylester **338a** (2.12 g, 6.33 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.28–1.38 (m, 9H), 1.45 (qu, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 1.56–1.63 (m, 2H), 2.28 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (q,

$^3J = 7.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.50 (d, $^3J = 1.5$ Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.88 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 14.4 (CH_3), 26.3 (CH_2), 28.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 32.0 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 60.7 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 124.3 (CH_2), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 141.2 (C), 159.2 (C_{Ar}), 167.5 (C); IR (cm^{-1}): 2932(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2856(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1716(s) (ν C=O), 1613(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1513(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1464(m), 1367(m), 1302(m), 1247(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 1175(s), 1097(s) (ν C–O–C), 1036(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 819(m) ($\delta=\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$); Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C, 71.8; H, 9.0; Gefunden: C, 71.5; H, 9.0; $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$, $M = 334.45$ g/mol.

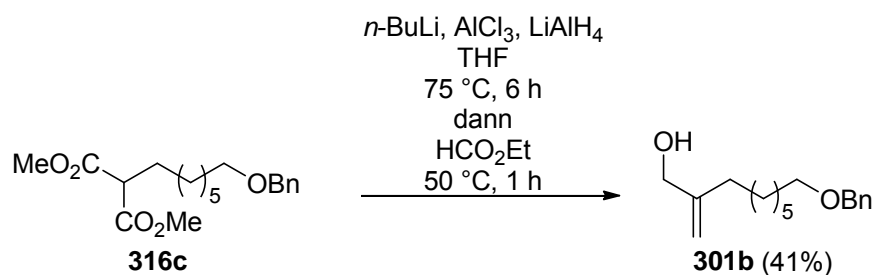


Synthese des Allylalkohols 301a: Der Allylester **338a** (4.43 g, 13.25 mmol, 1 eq) wurde in THF (27 ml; 2 ml/mmol Allylester **338a**) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DIBAL-H (39.75 ml, 39.75 mmol, 3 eq; 1 M-Lösung in CH_2Cl_2) getropft. Nach 1.5 h bei -78 °C wurde das Kühlbad durch ein Eisbad ersetzt und vorsichtig mit gesättigter wässriger Na/K-Tartrat-Lösung gequencht. Anschließend wurde mit Wasser und CH_2Cl_2 verdünnt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt bis zwei klare Phasen zu erkennen waren. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 \rightarrow 5/1) gereinigt. Der Allylalkohol **301a** (3.81 g, 13.02 mmol, 99%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.30–1.39 (m, 6H), 1.42–1.47 (m, 2H+OH), 1.56–1.63 (m, 2H), 2.04 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.86 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1H), 5.01 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 33.1 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 66.1 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 109.1 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 149.3 (C), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 3427(br m) (ν OH), 2930(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2855(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1613(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1513(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1463(m), 1302(m), 1247(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 1173(m), 1096(m) (ν C–O–C),

1035(m) (ν C_{Ar}-O-C), 895(m) (δ =C-H), 820(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₁₈H₂₈O₃: C, 73.9; H, 9.7; Gefunden: C, 74.1; H, 9.7; C₁₈H₂₈O₃, M = 292.41 g/mol.

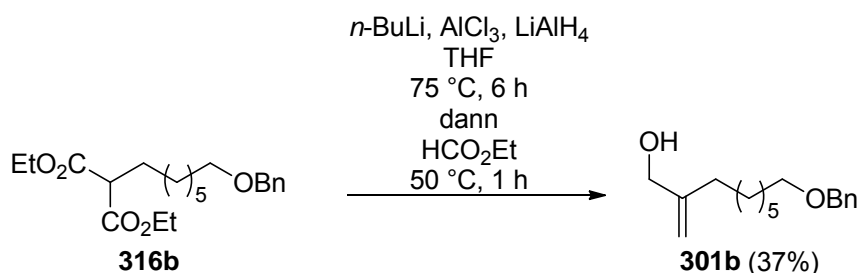


Synthese des Allylalkohols 301a aus Diethylmalonat 316a: In einem ersten Kolben wurde zu einer Suspension aus LiAlH_4 (1.65 g, 43.35 mmol, 3 eq) in THF (43 ml; 1 ml/mmol LiAlH_4) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise einer Lösung aus AlCl_3 (1.93 g, 14.45 mmol, 1 eq) in THF mit (43 ml; 1 ml/mmol LiAlH_4) gegeben und 30 Minuten gerührt. In einem zweiten Kolben wurde eine Lösung aus Diethylmalonat **316a** (5.7 g, 14.45 mmol, 1 eq) in THF (29 ml; 2 ml/mmol **316a**) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit $n\text{-BuLi}$ (9.50 ml, 21.67 mmol, 2.3 M in Hexan, 1 eq) versetzt und ebenfalls 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die in situ hergestellte Alan-Lösung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig zum deprotonierten Diethylmalonat getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 6 h auf $75\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt, im Anschluss daran auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit Ethylformiat (2 eq/eq LiAlH_4) gequenchet. Nach 1 h bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ wurde unter Eiskühlung vorsichtig ein 1/1 Gemisch aus Ether und Wasser zugegeben und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→5/1) gereinigt. Der Allylalkohol **316a** (1.52 g, 5.20 mmol, 36%) konnte nur verunreinigt als hellgelbes Öl erhalten werden. Analytische Daten: s.o.



Synthese des Allylalkohols 301b aus Dimethylmalonat 316c: In einem ersten Kolben wurde zu einer Suspension aus LiAlH_4 (34 mg, 0.89 mmol, 3 eq) in THF (1 ml; 1 ml/mmol LiAlH_4) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise einer Lösung aus AlCl_3 (40 mg, 0.30 mmol, 1 eq) in THF mit

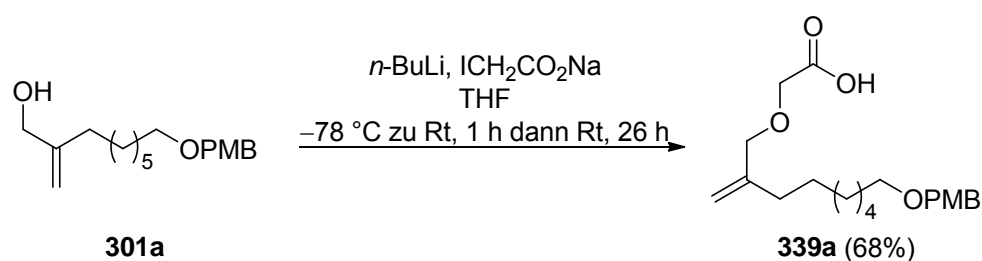
(1 ml; 1 ml/mmol LiAlH_4) gegeben und 30 Minuten gerührt. In einem zweiten Kolben wurde eine Lösung aus Dimethylmalonat **316c** (100 mg, 0.30 mmol, 1 eq) in THF (0.6 ml; 2 ml/mmol **316c**) bei 0 °C mit *n*-BuLi (0.19 ml, 4.46 mmol, 2.3 M in Hexan, 1.5 eq) versetzt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die in situ hergestellte Alan-Lösung bei 0 °C vorsichtig zum deprotonierten Diethylmalonat getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 6 h auf 75 °C erhitzt, im Anschluss daran auf 0 °C abgekühlt und mit Ethylformiat (2 eq/eq LiAlH_4) gequenchet. Nach 1 h bei 50 °C wurde unter Eiskühlung vorsichtig ein 1/1/1 Gemisch aus Ether, Wasser und Na/K-Tartrat zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde über Celite abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Isohexan/Ethylacetat 20/1→10/1) gereinigt. Der Allylkohol **301b** (32 mg, 0.12 mmol, 41%) konnte nur verunreinigt als hellgelbes Öl erhalten werden. R_f 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.24–1.46 (m, 8H+OH), 1.56–1.65 (m, 2H), 2.04 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H), 3.46 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.86 (d, $^3J = 1.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $^3J = 1.0$ Hz, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 33.1 (CH_2), 66.1 (CH_2), 70.6 (CH_2), 73.0 (CH_2), 109.1 (CH_2), 127.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 138.8 (C), 149.3 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 3434(br m) (ν OH), 2930(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2856(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1454(m), 1384(m), 1364(m), 1099(m) (ν C–O–C), 1028(m), 897(m) ($\delta = \text{C–H}$), 735(m) ($\delta = \text{C}_{\text{Ar}}\text{–H}$), 698(m) ($\delta = \text{C}_{\text{Ar}}\text{–H}$); $M = 262.39$ g/mol.



Synthese des Allylkohols 301b aus Diethylmalonat 316b: In einem ersten Kolben wurde zu einer Suspension aus LiAlH_4 (635 mg, 16.5 mmol, 3 eq) in THF (16.5 ml; 1 ml/mmol LiAlH_4) bei 0 °C tropfenweise einer Lösung aus AlCl_3 (732 mg, 5.49 mmol, 1 eq) in THF mit (16.5 ml; 1 ml/mmol LiAlH_4) gegeben und 30 Minuten gerührt. In einem zweiten Kolben wurde eine Lösung aus Diethylmalonat **316b** (2 g, 5.49 mmol, 1 eq) in THF (11 ml; 2 ml/mmol **316b**) bei 0 °C mit *n*-BuLi (3.60 ml, 8.23 mmol, 2.3 M in Hexan, 1.5 eq) versetzt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die in situ hergestellte Alan-Lösung bei 0 °C

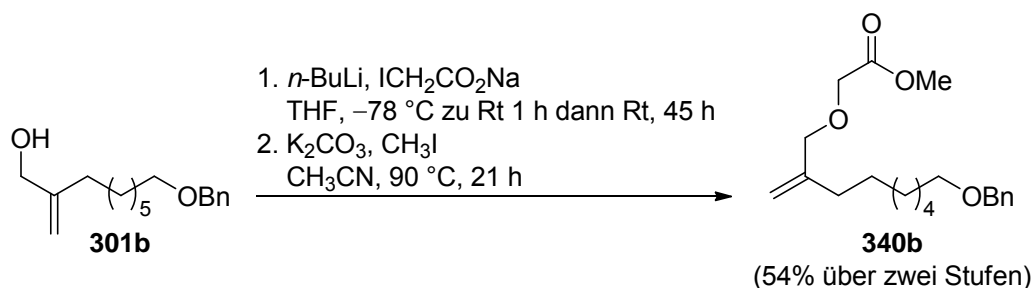
vorsichtig zum deprotonierten Diethylmalonat getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 6 h auf 75 °C erhitzt, im Anschluss daran auf 0 °C abgekühlt und mit Ethylformiat (2 eq/mmol LiAlH_4) gequencht. Nach 1 h bei 50 °C wurde unter Eiskühlung vorsichtig Wasser zugegeben und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde über Celite abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→5/1) gereinigt. Der Allylkohol **301b** (534 mg, 2.04 mmol, 37%) konnte nur verunreinigt als hellgelbes Öl erhalten werden. Analytische Daten: s.o.

6.5.2 Synthese des Allylvinylothers 297a: Die Aldolkondensationsstrategie



Synthese der Säure 339a: Zu einer Lösung aus Allylkohol **301a** (500 mg, 1.71 mmol, 1 eq) in THF (2.6 ml, 1.5 ml/mmol Allylkohol **301a**) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (0.75 ml, 1.80 mmol, 1.05 eq; 2.4 M-Lösung in Hexan) zugetropft und 10 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und Iodessigsäurenatriumsalz (373.3 mg, 1.80 mmol, 1.05 eq) zugegeben. Nach 26 h bei Raumtemperatur wurde mit 1 M NaOH Lösung gequencht. Die organische Phase wurde fünfmal mit 1 M NaOH extrahiert und anschließend wurden die vereinigten wässrigen Phasen bei 0 °C auf pH 1 angesäuert. Die saure wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) des Rohproduktes wurde die Säure **339a** (409.3 mg, 1.17 mmol, 68%) als leicht gelbes Öl erhalten. R_f 0.09 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.24–1.38 (m, 6H), 1.44 (qu, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 1.59 (qu, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 2.04 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), kein OH-Signal beobachtet; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.2 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 66.7 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.6 (CH_2), 74.6 (CH_2), 113.2

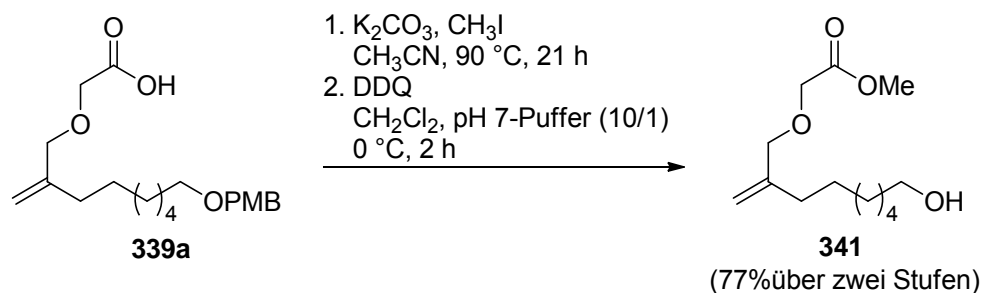
(CH₂), 113.9 (2x C_{Ar}H), 129.4 (2x C_{Ar}H), 130.8 (C_{Ar}), 144.9 (C), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3072(br m) (ν OH), 2998(m), 2932(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 2856(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 1759(s) (ν C=O), 1733(s), 1613(m) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1513(s) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1463(m), 1442(m), 1362(m), 1302(m), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1174(m), 1114(m) (ν C-O-C), 1036(m) (ν C_{Ar}-O-C), 906(m) (δ =C-H), 820(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₀H₃₀O₅: C, 68.5; H, 8.6; Gefunden: C, 68.4; H, 8.4; C₂₀H₃₀O₅, M = 350.45 g/mol.



Synthese des Methylesters 340b: Zu einer Lösung aus Allylalkohol **301b** (530 mg, 2.02 mmol, 1 eq) in THF (10 ml, 5 ml/mmol Allylalkohol **301b**) wurde bei -78 °C *n* Butyllithium (0.92 ml, 2.12 mmol, 1.05 eq; 2.3 M-Lösung in Hexan) zugetropft und 15 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und Iodessigsäurenatriumsalz (441 mg, 2.12 mmol, 1.05 eq) zugegeben. Nach 45 h bei Raumtemperatur wurde mit 1 M KOH Lösung gequenchet. Die organische Phase wurde fünfmal mit 0.1 M NaOH extrahiert und anschließend wurden die vereinigten wässrigen Phasen bei 0 °C auf pH 1 angesäuert. Die saure wässrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 dann Ethylacetat) weitestgehend gereinigt und direkt weiter eingesetzt (431 mg, 1.35 mmol, 67%). R_f 0.09 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1).

Eine Lösung aus der Säure **339b** (431 mg, 1.35 mmol, 1 eq) in Acetonitril (7 ml; 5 ml/mmol **339b**) wurde nacheinander mit frisch gemörsertem K₂CO₃ (1.33 g, 9.68 mmol, 7.2 eq) und CH₃I (0.17 ml, 2.69 mmol, 2 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 21 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1) gereinigt. Der Methylester **340b** (363 mg, 1.09 mmol, 81%; 54% über zwei Stufen) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f

0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.26–1.46 (m, 8H), 1.58–1.65 (m, 2H), 2.06 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 3.46 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$, $M = 334.45$ g/mol.

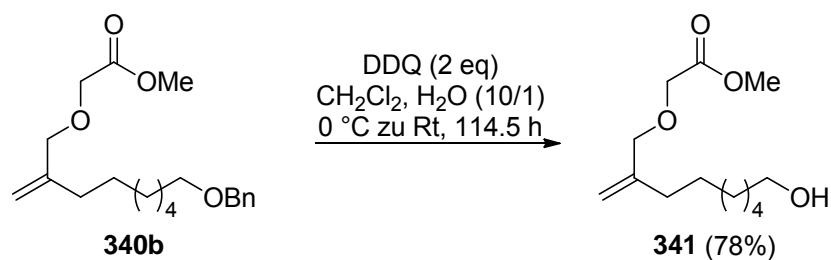


Synthese des Alkohols 341 aus Säure 339a: Eine Lösung aus der Säure **339a** (305.3 mg, 0.87 mmol, 1 eq) in Acetonitril (9 ml; 10 ml/mmol Säure **339a**) wurde nacheinander mit frisch gemörsertem K_2CO_3 (866.8 mg, 6.27 mmol, 7.2 eq) und CH_3I (0.11 ml, 1.74 mmol, 2 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 21 h bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→10/1) weitestgehend gereinigt und direkt weiter umgesetzt (272.3 mg, 0.75 mmol, 86%).

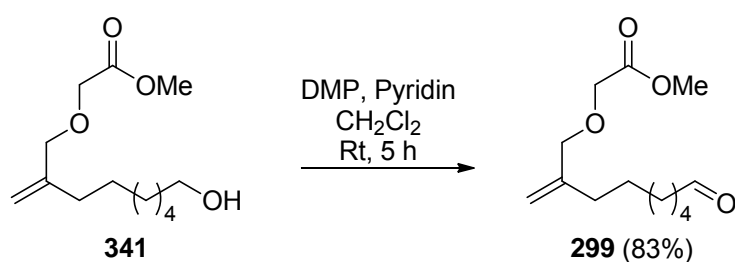
R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1).

Zu einer Lösung des Methylesters **340a** (272.3 mg, 0.75 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4.9 ml; 6.5 ml/mmol Methylester **340a**) und pH 7-Puffer (0.49 ml; 0.65 ml/mmol Methylester **340a**) wurde bei 0°C DDQ (203.5 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 2 h langsam auf Raumtemperatur aufgetaut und anschließend mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1) wurde der Alkohol **341** (168 mg, 0.67 mmol, 90%; 77% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.25–1.38 (m, 6H+OH), 1.45 (qu, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 1.59 (qu, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 2.06 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 3.64 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.8 (CH_2), 27.6

(CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 32.9 (CH₂), 33.1 (CH₂), 52.0 (OCH₃), 63.2 (CH₂), 67.1 (CH₂), 74.5 (CH₂), 112.7 (CH₂), 145.3 (C), 171.0 (C); IR (cm⁻¹): 3441(br m) (ν OH), 2929(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 2856(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 1756(s) (ν C=O), 1438(m), 1384(m), 1281(m), 1211(m) (ν C–O–C), 1133(s) (ν C–O–C), 1056(m) (ν C–O), 1009(m), 904(m) (δ =C_{Ar}–H); C₁₃H₂₄O₅, M = 244.33 g/mol.



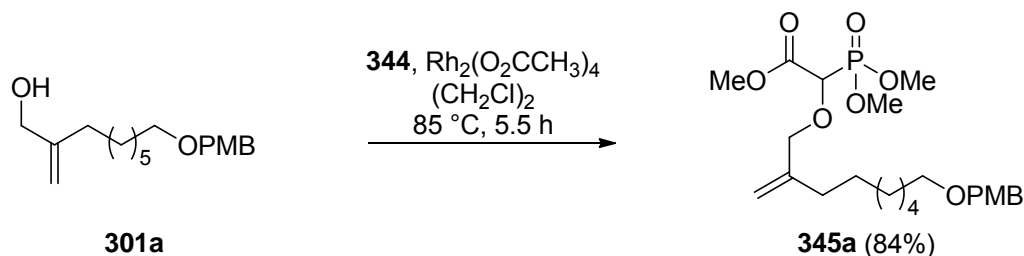
Synthese des Alkohols 341 aus Methylester 340b: Zu einer Lösung des Methylesters **340b** (246 mg, 0.74 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (4.80 ml; 6.5 ml/mmol Methylester **340b**) und H₂O (0.48 ml; 0.65 ml/mmol Methylester **340b**) wurde bei 0 °C DDQ (333.95 mg, 1.47 mmol, 2 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und 114.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser und CH₂Cl₂ abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1) wurde der Alkohol **341** (140 mg, 0.57 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten. Analytische Daten: s.o.



Synthese des Aldehyds 299:²¹⁴ Unter Eiskühlung wurden zu einer Lösung des Alkohols **341** (82 mg, 0.34 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.7 ml; 5 ml/mmol Alkohol **341**) Pyridin (0.34 ml; 1 ml/mmol Alkohol **341**) und Dess–Martin-Periodinan (214 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde aufgetaut, 5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung gequenccht. Nach weiteren 20 Minuten bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel

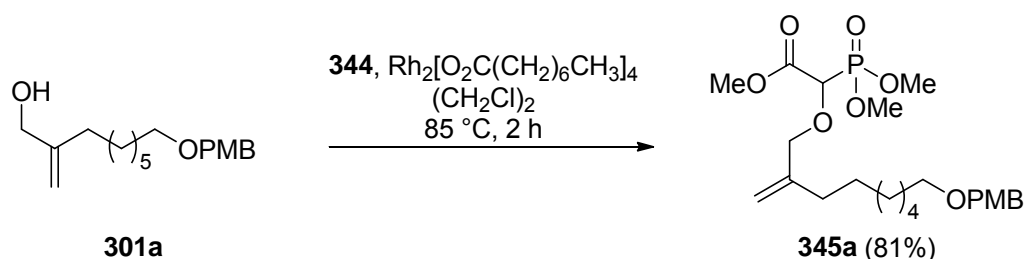
wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1→10/1) gereinigt. Der Aldehyd **299** wurde als leicht gelbes Öl (67 mg, 0.28 mmol, 83%) erhalten. R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.25–1.38 (m, 4H), 1.42–1.50 (m, 2H), 1.63 (qu, $^3J = 7.3$ Hz, 2H), 2.06 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H), 2.42 (dt, $^3J = 7.3$, 2.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 9.76 (t, $^3J = 2.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 22.1 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 33.0 (CH_2), 44.0 (CH_2), 52.0 (OCH_3), 67.0 (CH_2), 74.5 (CH_2), 112.9 (CH_2), 145.2 (C), 171.0 (C), 203.0 (C); $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M = 242.31$ g/mol.

6.5.3 Synthese des Allylvinylethers **297a** über eine intramolekulare HWE-Reaktion

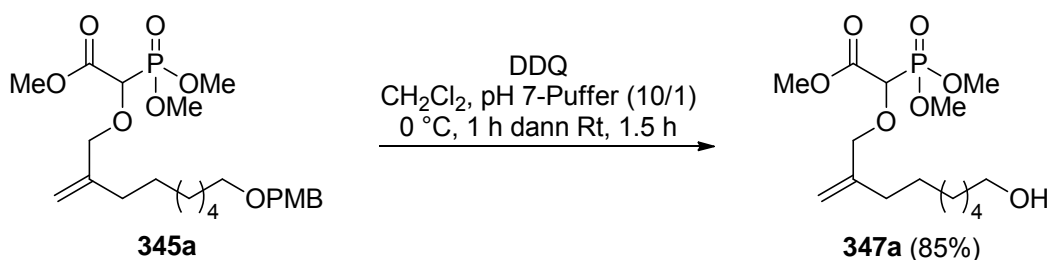


Synthese des Phosphonats **345a mit Rhodium(II)acetat-Dimer:**^{16a} In zwei parallelen Ansätzen (400 mg Allylalkohol **301a** pro Ansatz) wurden in zwei Zweihalskolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler und einem Stopfen, Rhodium(II)acetat-Dimer (48.4 mg, 0.05 mmol, 0.04 eq) und Allylalkohol **301a** (800 mg, 2.74 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (28 ml; 10 ml/mmol Allylalkohol **301a**) gelöst. Der Stopfen wurde durch einen Tropftrichter ersetzt und die Lösung auf 85°C erhitzt. Das Diazophosphonat **344** (683.2 mg, 3.28 mmol, 1.2 eq) wurde in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (28 ml; 10 ml/mmol Allylalkohol **301a**) gelöst, über 2 h zugetropft und weitere 3.5 h bei 85°C gerührt. Die Ansätze wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1→1/2) vorgereinigt und auf ein Drittel des Volumens eingengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Wasser und viermal mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschließend dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1→2/1→1/1) wurde das Phosphonat **345a** (1.08 g, 2.29 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.49 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.23–1.37 (m, 6H), 1.39–1.44 (m, 2H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.05 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H), 3.42 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), überlagert mit 3.83 (d, $^3J = 2.7$ Hz, 3H), 3.86

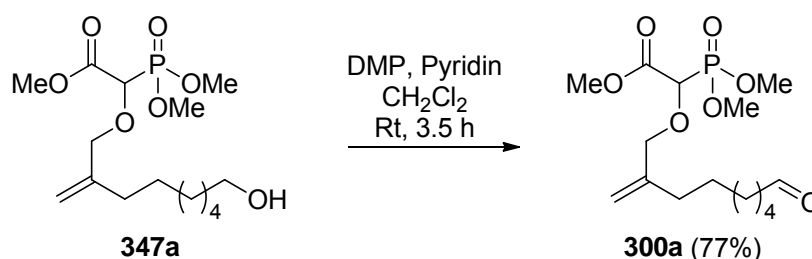
(d, $^3J = 2.7$ Hz, 3H), 3.94 (d, $^3J = 12.2$ Hz, 1H), 4.20 (d, $^3J = 12.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $^3J = 19.0$ Hz, 1H), überlagert von 4.42 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 53.0 (OCH_3), 54.2 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.9$ Hz, OCH_3), 54.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 3.9$ Hz, OCH_3), 55.4 (OCH_3), 70.3 (CH_2), 72.6 (CH_2), 74.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.4$ Hz, CH), 75.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 11.7$ Hz, CH_2), 113.8 ($2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 114.2 (CH_2), 129.4 ($2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 144.4 (C), 159.2 (C_{Ar}), 167.9 (d, 1.9 Hz, C); IR (cm^{-1}): 2931(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2855(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1754(s) (ν C=O), 1613(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1513(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1462(m), 1249(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 1173(m), 1100(m) (ν C–O–C), 1033(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 822(m) ($\delta = \text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$); Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{P}$: C, 58.5; H, 7.9; Gefunden: C, 58.3; H, 7.8; $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{P}$, $M = 475.51$ g/mol.



Synthese des Phosphonats 345a mit Rhodium(II)octanoat-Dimer: In zwei parallelen Ansätzen (400 mg Allylalkohol **301a** pro Ansatz) wurden in zwei Zweihalskolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler und einem Stopfen, Rhodium(II)octanoat-Dimer (48.4 mg, 0.05 mmol, 0.04 eq) und Allylalkohol **301a** (800 mg, 2.74 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (28 ml; 10 ml/mmol Allylalkohol **301a**) gelöst. Der Stopfen wurde durch einen Tropftrichter ersetzt und die Lösung auf 85°C erhitzt. Das Diazophosphonat **344** (1.14 g, 5.47 mmol, 2 eq) wurde in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (42 ml; 15 ml/mmol Allylalkohol **301a**) gelöst und über 2 h zur grünen Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurden die Ansätze vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1 \rightarrow 1/2) vorgereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer weiteren säulenchromatographischen Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 \rightarrow 2/1 \rightarrow 1/1) wurde das Phosphonat **345a** (1.05 g, 2.22 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten. Analytische Daten: s.o.

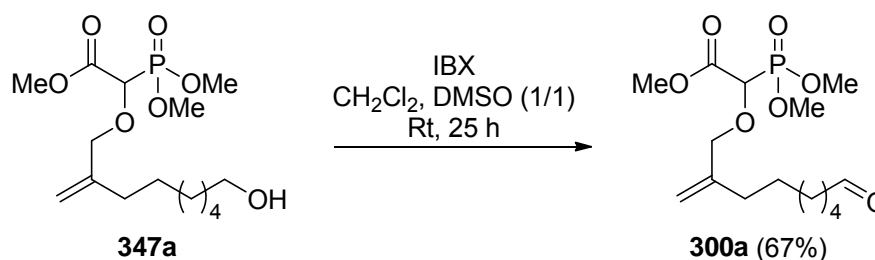


Synthese des Alkohols 347a: DDQ (1.13 g, 5.01 mmol, 1.5 eq) wurde zu einer Lösung des Phosphonats **345a** (1.58 g, 3.34 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (22 ml; 6.5 ml/mmol Phosphonat **347a**) und pH 7-Puffer (2.2 ml; 0.65 ml/mmol Phosphonat **345a**) bei 0°C gegeben. Anschließend wurde 1 h bei 0°C und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und Wasser abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1 \rightarrow 1/2 \rightarrow 0/1) gereinigt. Der Alkohol **347a** (995 mg, 2.82 mmol, 85%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.20 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.23–1.37 (m, 6H), 1.39–1.46 (m, 2H), 1.54 (qu, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 1.62 (br s, OH), 2.05 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H), 3.61 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), überlagert von 3.82 (d, $^3J = 4.0$ Hz 3H), 3.85 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 3H), 3.93 (d, $^3J = 12.3$ Hz, 1H), 4.19 (d, $^3J = 12.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $^3J = 19.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.00 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.7 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.9 (CH_2), 52.9 (OCH_3), 54.3 (OCH_3), 54.3 (OCH_3), 63.0 (CH_2), 74.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.4$ Hz, CH), 75.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 11.7$ Hz, CH_2), 114.2 (CH_2), 144.4 (C), 167.9 (d, 2.0 Hz, C); IR (cm^{-1}): 3439(m) (ν OH), 2930(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2856(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1752(s) (ν C=O), 1456(m), 1438(m), 1257(s) (ν C–O–C), 1187(m), 1121(m) (ν C–O–C), 1036(m) (ν C–O); Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}$: C, 51.1; H, 8.3; Gefunden: C, 50.9; H, 8.3; $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}$, $M = 352.36$ g/mol.

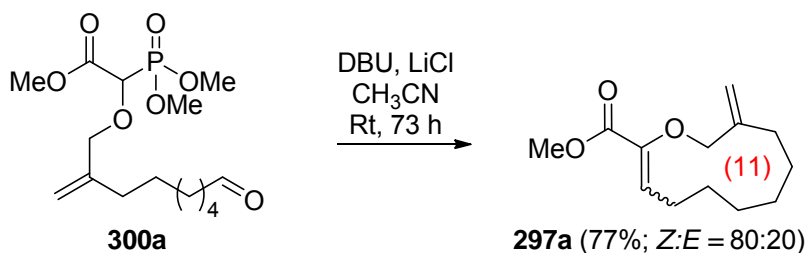


Synthese des Aldehyds 300a mit Dess–Martin-Periodinan:²¹⁴ Zu einer Lösung des Alkohols **347a** (880 mg, 2.50 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (13 ml; 5 ml/mmol Alkohol **347a**) wurden bei 0°C nacheinander Pyridin (2.5 ml; 1 ml/mmol Alkohol **347a**) und Dess–Martin-

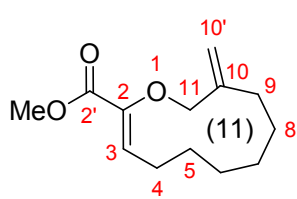
Periodinan (1.59 g, 3.75 mmol, 1.5 eq) gegeben. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen und 30 Minuten gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1→2/1→1/1→1/2) gereinigt. Der Aldehyd **300a** (678 mg, 1.94 mmol, 77%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.38 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.27–1.38 (m, 4H), 1.41–1.48 (m, 2H), 1.59–1.66 (m, 2H), 2.07 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 2.43 (dt, $^3J = 7.3$, 1.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), überlagert von 3.84 (d, $^3J = 3.5$ Hz 3H), 3.87 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 3H), 3.95 (d, $^3J = 12.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $^3J = 12.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $^3J = 19.1$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 9.76 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 22.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 44.0 (CH_2), 53.0 (OCH_3), 54.3 (OCH_3), 54.4 (OCH_3), 74.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 159.7$ Hz, CH), 75.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 11.7$ Hz, CH_2), 114.3 (CH_2), 144.3 (C), 167.9 (d, 2.0 Hz, C), 203.0 (C); IR (cm^{-1}): 2932(m) (v CH, CH_2 , CH_3), 2857(m) (v CH, CH_2 , CH_3), 1752(s) (v C=O), 1459(m), 1327(m), 1265(s) (v C–O–C), 1120(m), 1033(s) (v C–O–C); Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}$: C, 51.4; H, 7.8; Gefunden: C, 51.3; H, 7.9; $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}$, $M = 350.34$ g/mol.



Synthese des Aldehyds 300a mit IBX: Zu einer Lösung des Alkohols **347a** (932 mg, 2.65 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (13.5 ml; 5 ml/mmol Alkohol **347a**) und DMSO (13.5 ml; 5 ml/mmol Alkohol **347a**) wurde IBX (1.85 g, 6.61 mmol, 2.5 eq) gegeben. Nach 25 h bei Raumtemperatur wurde durch Zugabe von Wasser gequenchet. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1→2/1→1/1→1/2) gereinigt. Der Aldehyd **300a** (625 mg, 1.78 mmol, 67%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Analytische Daten: s.o.

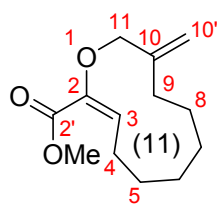


Synthese des Allylvinylethers 297a: In einem frisch getrockneten Kolben wurde LiCl (241.9 mg, 5.71 mmol, 4 eq) vorgelegt und mit dem Kolben unter inerter Atmosphäre ausgeheizt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden nacheinander Acetonitril (714 ml; 500 ml/mmol Aldehyd **300a**) und DBU (0.86 ml, 5.71 mmol, 4 eq) zugegeben. Zu der resultierenden Suspension wurde eine Lösung des Aldehyds **300a** (500 mg, 1.43 mmol, 1 eq) in Acetonitril (714 ml; 500 ml/mmol Aldehyd **300a**) über 72 h getropft und für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus Wasser und CH₂Cl₂ (1/1) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Isohexan/Ethylacetat 1/0→200/1) gereinigt. Der Allylvinylether (*Z*)-**297a** (197 mg, 0.87 mmol, 62%) und (*E*)-**297a** (48.5 mg, 0.22 mmol, 15%) wurden als farbloses Öl erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹³C-HSQC und 2D ¹H,¹³C-HMBC Experimente bestätigt. 2D ¹H,¹H-NOESY-Experimente wurden zur Aufklärung der vinyllischen Doppelbindungskonfiguration durchgeführt. (*Z*)-**297a**: R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.25–1.35 (m, 2H, 6-CH₂),

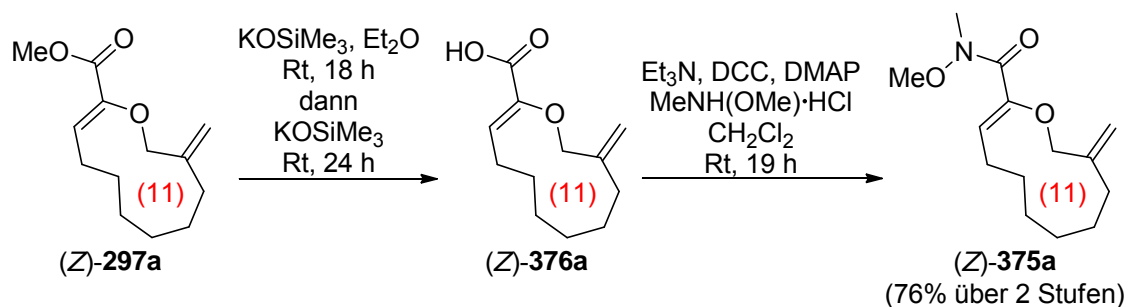


1.39–1.52 (m, 4H, 5-CH₂+7-CH₂), 1.54–1.61 (m, 2H, 8-CH₂), 2.15 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, 9-CH₂), 2.29 (m, 2H, 4-CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (s, 2H, 11-CH₂), 5.04 (d, ³J = 0.8 Hz, 1H, 10'-CH₂), 5.15 (s, 1H, 10'-CH₂), 5.98 (t, ³J = 8.4 Hz, 1H, 3-CH); Signifikante HMBC Kreuzpeaks: 3-CH/2-C, 3-CH/2'-C, 4-CH₂/3-CH, 4-CH₂/2-C, 5-CH₂/3-CH, 7-CH₂/9-CH₂, 8-CH₂/9-CH₂, 8-CH₂/10-C, 9-CH₂/10-C, 9-CH₂/10'-CH₂, 9-CH₂/11-CH₂, 10'-CH₂/9-CH₂, 10'-CH₂/10-C, 10'-CH₂/11-CH₂, 11-CH₂/2-C, 11-CH₂/9-CH₂, 11-CH₂/10-C, 11-CH₂/10'-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 23.3 (4-CH₂), 24.2 (6-CH₂), 24.9 (7-CH₂), 26.8 (5-CH₂), 26.9 (8-CH₂), 31.5 (9-CH₂), 52.0 (OCH₃), 76.8 (11-CH₂), 116.7 (10'-CH₂), 126.1 (3-CH), 145.8 (10-C), 146.3 (2-C), 164.4 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2929(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 2857(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 1724(s) (ν C=O), 1644(m) (ν C=C), 1460(m), 1436(m) (δ CH₂), 1350(m), 1319(m), 1267(m) (ν C–O–C_{vinyl}), 1200(m), 1171(m), 1115(m), 1091(m) (ν C–O–C_{vinyl}), 1021(m); Berechnet für C₁₃H₂₀O₃: C, 69.6; H, 9.0; Gefunden: C, 69.8; H, 9.0;

$C_{13}H_{20}O_3$, $M = 224.30$ g/mol. (*E*)-**297a**: R_f 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ): 1.25–1.35 (m, 2H), 1.39–1.51 (m, 4H), 1.60–1.67 (m, 2H), 2.03 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, 9- CH_2), 2.51–2.57 (m, 2H, 4- CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.37 (s, 2H, 11- CH_2), 5.02 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, 10'- CH_2), 5.30 (s, 1H, 10'- CH_2), 5.86 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, 3- CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ): 22.6 (CH_2), 25.2 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.7 (2x CH_2), 33.7 (9- CH_2), 51.9 (OCH_3), 71.7 (11- CH_2), 117.6 (10'- CH_2), 129.2 (3- CH), 143.3 (2- C), 145.5 (10- C), 164.9 (2'- C); IR (cm^{-1}): 2931(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2862(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1721(s) (ν C=O), 1643(m) (ν C=C), 1460(m), 1436(m) (δ CH_2), 1384(m), 1364(m), 1320(m), 1249(m), 1232(s) (ν C–O– C_{vinyl}), 1206(m), 1165(m), 1125(s) (ν C–O– C_{vinyl}), 910(m); Berechnet für $C_{13}H_{20}O_3$: C, 69.6; H, 9.0; Gefunden: C, 69.8; H, 9.1; $C_{13}H_{20}O_3$, $M = 224.30$ g/mol.



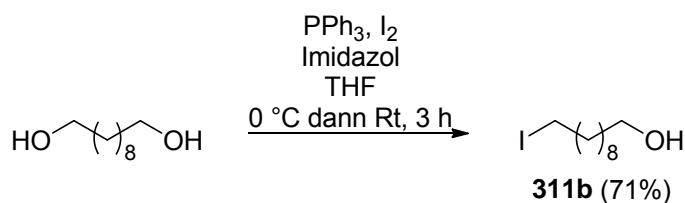
6.5.4 Substratvariation: Synthese von (*Z*)-375a, 297b und 375b



Synthese des Weinrebamids (*Z*)-375a: Der Allylvinylother (*Z*)-**297a** (20 mg, 0.089 mmol, 1 eq) wurde zu einer Suspension von $KOSiMe_3$ (22.9 mg, 0.18 mmol, 2 eq) in Diethylether (2 ml) gegeben und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Da mittels DC-Kontrolle noch Startmaterial detektiert wurde, wurde weiteres $KOSiMe_3$ (22.9 mg, 0.18 mmol, 2 eq) zugegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1 M HCl und CH_2Cl_2 wurde die Reaktion abgebrochen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) wurde die Säure (*Z*)-**376a** (18.8 mg, 0.089 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten und direkt weiter eingesetzt. R_f 0.36 (Ethylacetat).

Zu einer Lösung der Säure (*Z*)-**376a** (18.8 mg, 0.089 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde nacheinander bei 0 °C *N,O*-Dimethylaminhydrochlorid (12.2 mg, 0.13 mmol, 1.4 eq), Triethylamin (17.4 μ L, 0.13 mmol, 1.4 eq), DMAP (1.5 mg, 0.013 mmol, 0.14 eq) und DCC (25.8 mg, 0.13 mmol, 1.4 eq) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und 19 h bei Raum-

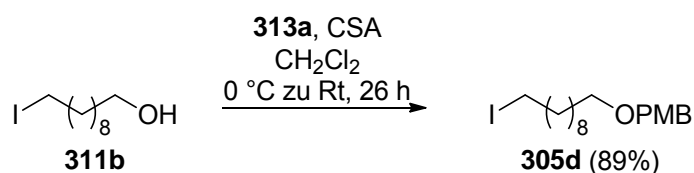
temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und das Filtrat mit 0.5 M HCl (1x) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1x) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→50/1) des Rohproduktes lieferte das Weinrebamid (Z)-**375a** (16.8 mg, 0.08 mmol, 76% über zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.32–1.49 (m, 5H), 1.57–1.63 (m, 3H), 2.16–2.25 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.10 (t, ³J = 8.4 Hz 1H), 5.14 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 22.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 24.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 28.5 (CH₂), 30.8 (CH₂), 34.3 (NCH₃), 61.2 (OCH₃), 76.0 (OCH₂), 115.2 (CH), 116.9 (CH₂), 146.0 (C), 149.5 (C), 166.0 (C); C₁₄H₂₃NO₃, M = 253.34 g/mol.



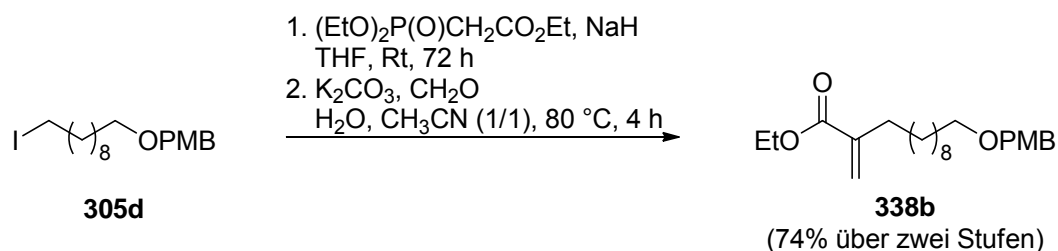
Synthese von Iodid 311b²⁹⁴: Iod (5.83 g, 22.95 mmol, 0.4 eq) wurde in THF (23 ml; 1 ml/mmol Iod) gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung aus Decandiol (10 g, 57.38 mmol, 1 eq), Triphenylphosphin (6.02 g, 29.95 mmol, 0.4 eq) und Imidazol (3.13 g, 45.90 mmol, 0.8 eq) in THF (285 ml; 5 ml/mmol Decandiol) über 1 h so zugetropft, dass es zu einer mäßigen Gasentwicklung kam. Nach beendeter Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung abgebrochen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1) gereinigt. Im Überschuss eingesetztes Decandiol konnte reisoliert werden (Cyclohexan/Ethylacetat 1/2). Das Iodid **311b** (4.64 g, 16.33 mmol, 71%) wurde als hell gelbes Öl erhalten. R_f 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.29–1.40 (m, 12H+OH), 1.53–1.60 (m, 2H), 1.81 (qu, ³J = 7.0 Hz, 2H), 3.18 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 7.5 (CH₂), 25.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.5 (2xCH₂), 29.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 32.9 (CH₂), 33.7 (CH₂), 63.2 (CH₂); IR (cm⁻¹): 3335 (br m) (ν OH), 2926(s) (ν CH₂), 2853(s) (ν CH₂), 1461(m) (δ CH₂),

²⁹⁴ Burger, A.; Clark, J. E.; Nishimoto, M.; Muerhoff, A. S.; Masters, B. S. S.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1418–1424.

1426(m), 1216(m), 1202(m), 1178(m), 1056(m) (ν C–O), 721(m); Berechnet für C₁₀H₂₁IO: C, 42.3; H, 7.5; Gefunden: C, 42.3; H, 7.5; C₁₀H₂₁IO, M = 284.18 g/mol.



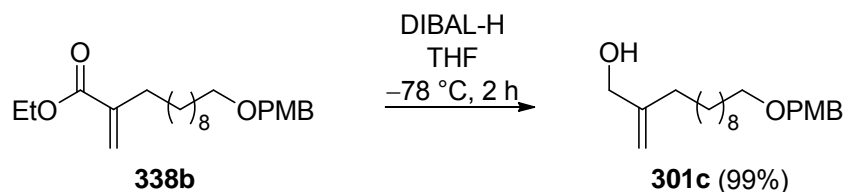
Synthese von PMB-Ether 305d²⁹⁵: Zu einer Lösung des Iodids **311b** (4.38 g, 15.41 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (154 ml; 10 ml/mmol Iodid **311b**) wurden nacheinander 2-((4-Methoxybenzyloxy)oxy)-3-nitropyridin **313a** (6.02 g, 23.12 mmol, 1.5 eq) und Campher-sulfonsäure (358.1 mg, 1.54 mmol, 0.1 eq) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Nach Trennen der Phasen und dreimaliger Extraktion mit CH₂Cl₂ wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 1/0→100/1) gereinigt. Der PMB-Ether **305d** (5.54 g, 13.70 mmol, 89%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.28–1.43 (m, 12H), 1.56–1.63 (m, 2H), 1.81 (qu, ³J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.88 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 7.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 33.7 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 70.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (C_{Ar}H), 129.4 (C_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 2927(s) (ν CH₂, CH₃), 2854(s) (ν CH₂, CH₃), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1463(m) (δ CH₂), 1441(m), 1361(m), 1301(m), 1247(m) (ν C_{Ar}–O–C), 1179(m), 1172(m), 1098(m) (ν C–O–C), 1037(m) (ν C_{Ar}–O–C), 820(m) (δ =C_{Ar}H); Berechnet für C₁₈H₂₉IO₂: C, 53.5; H, 7.2; Gefunden: C, 53.8; H, 7.1; C₁₈H₂₉IO₂, M = 404.33 g/mol.



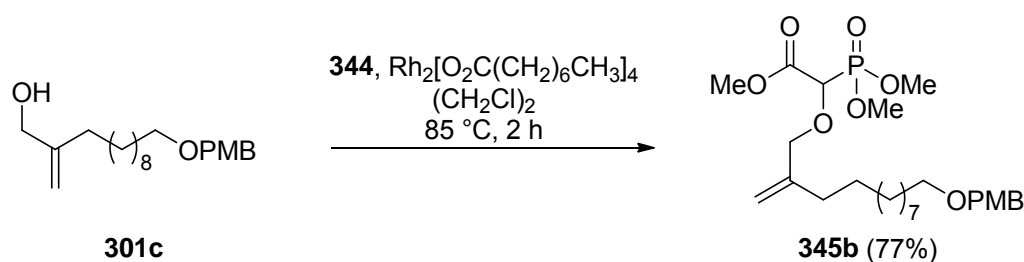
²⁹⁵ Hashimoto, M.; Liu, Y.; Fang, K.; Li, H.-y.; Campiani, G.; Nakanishi, K. *Bioorgan. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1181–1194.

Synthese von Allylester 338b: NaH (1.18 g, 29.38 mmol, 2.2 eq) wurde zunächst in THF (27 ml; 2 ml/mmol PMB-Ether **305d**) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Triethylphosphonoacetat (5.52 ml, 26.71 mmol, 2 eq) unter mäßiger Wasserstoffentwicklung vorsichtig zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Diese Lösung wurde mit PMB-Ether **305d** (10.19 g, 28.12 mmol, 1 eq) in THF (13.5 ml; 1 ml/mmol PMB-Ether **305d**) langsam versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10/1→5/1→2/1) weitestgehend gereinigt und direkt weiter umgesetzt (6.39 g, 12.76 mmol, 95%). *R_f* 0.09 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1);

Zu einer Lösung des Phosphonats **337b** (6.39 g, 12.76 mmol, 1 eq) in Acetonitril (25 ml; 2 ml/mmol Phosphonat **337b**) und Wasser (25 ml; 2 ml/mmol Phosphonat **337b**) wurde nacheinander frisch gemörsertes K₂CO₃ (3.53 g, 25.52 mmol, 2 eq) und eine 37%ige Formaldehyd-Lösung (4.14 ml, 51.05 mmol, 4 eq) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 4 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde mit Ether verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→10/1→5/1) wurde der Allylester **338b** (3.74 g, 10.04 mmol, 78%; 74% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.89 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27–1.33 (m, 15H), 1.41–1.47 (m, 2H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.28 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.20 (q, ³J = 7.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.50 (d, ³J = 1.3 Hz, 1H), 6.12 (d, ³J = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 14.3 (CH₃), 26.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 60.6 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.6 (CH₂), 113.8 (2xC_{Ar}H), 124.2 (CH₂), 129.3 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 141.2 (C), 159.2 (C_{Ar}), 167.5 (C); IR (cm⁻¹): 2927(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 2854(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 1717(s) (ν C=O), 1631(m) (ν C=C), 1613(m) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1513(s) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1465(m), 1367(m), 1302(m), 1247(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(s), 1098(s) (ν C-O-C), 1036(m) (ν C_{Ar}-O-C), 819(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₃H₃₆O₄: C, 73.4; H, 9.6; Gefunden: C, 73.4; H, 9.7; C₂₃H₃₆O₄, M = 376.53 g/mol.

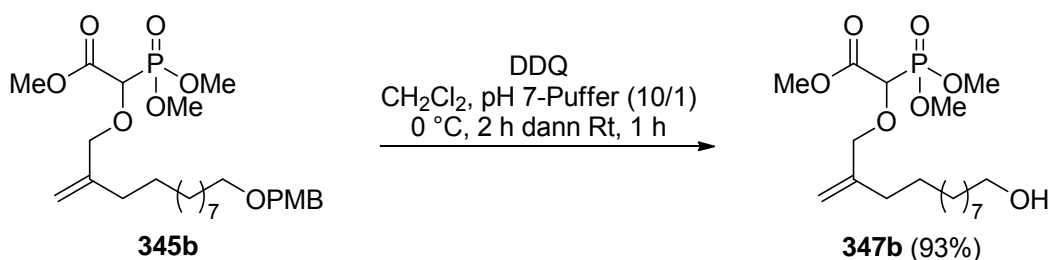


Synthese des Allylalkohols 301c: Der Allylester **338b** (3.63 g, 9.64 mmol, 1eq) wurde in THF (20 ml; 2 ml/mmol Allylester **338b**) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DIBAL-H (28.92 ml, 28.92 mmol, 3 eq; 1 M-Lösung in CH_2Cl_2) getropft. Nach 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Kühlbad durch ein Eisbad ersetzt und vorsichtig mit gesättigter wässriger Na/K-Tartrat-Lösung gequenchet. Anschließend wurde mit Wasser und CH_2Cl_2 verdünnt und über Nacht (12 h) bei Raumtemperatur gerührt bis zwei klare Phasen zu erkennen waren. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 5/1) gereinigt. Der Allylalkohol **301c** (3.20 g, 9.57 mmol, 99%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.27–1.46 (m, 14H+OH), 1.56–1.63 (m, 2H), 2.05 (t, $^3J = 7.7\text{ Hz}$, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (d, $^3J = 5.0\text{ Hz}$, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.86 (d, $^3J = 0.7\text{ Hz}$, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.88 (d, $^3J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.6\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 27.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (2x CH_2), 29.7 (2x CH_2), 29.9 (CH_2), 33.1 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 66.1 (CH_2), 70.4 (CH_2), 72.6 (CH_2), 109.1 (CH_2), 113.9 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 149.4 (C), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 3402(br m) (ν OH), 2927(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2853(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1613(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1513(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1464(m), 1248(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$), 1173(m), 1097(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1036(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$); Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 75.4; H, 10.3; Gefunden: C, 75.2; H, 9.9; $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$, $M = 334.49\text{ g/mol}$.



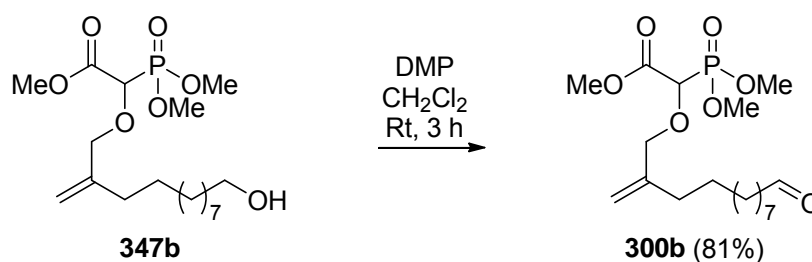
Synthese des Phosphonats 345b mit Rhodium(II)octanoat Dimer: In zwei parallelen Ansätzen (458 mg Allylalkohol **301c** pro Ansatz) wurden in zwei Zweihalskolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler und einem Stopfen, Rhodium(II)octanoat-Dimer

(42.6 mg, 0.06 mmol, 0.04 eq) und Allylkohol **301c** (916 mg, 2.74 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (28 ml; 10 ml/mmol Allylkohol **301c**) gelöst. Der Stopfen wurde durch einen Tropftrichter ersetzt und die Lösung auf 85 °C erhitzt. Das Diazophosphonat **344** (1.14 g, 5.47 mmol, 2 eq) wurde in (CH₂Cl)₂ (42 ml; 15 ml/mmol Allylkohol **301c**) gelöst und über 2 h zur grünen Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurden die Ansätze vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1→1/1) wurde das Phosphonat **345b** (1.09 g, 2.12 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.09 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.26–1.44 (m, 14H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.05 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 2H), 3.42 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), überlagert von 3.84 (d, ³*J* = 2.5 Hz, 3H), 3.86 (d, ³*J* = 2.5 Hz, 3H), 3.94 (d, ³*J* = 12.3 Hz, 1H), 4.20 (d, ³*J* = 12.3 Hz, 1H), 4.40 (d, ³*J* = 18.9 Hz, 1H), überlagert von 4.42 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.87 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.7 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 53.0 (OCH₃), 54.2 (d, ²*J*_{C,P} = 4.9 Hz, OCH₃), 54.3 (d, ³*J*_{C,P} = 4.9 Hz, OCH₃), 55.4 (OCH₃), 70.4 (CH₂), 72.6 (CH₂), 74.6 (d, ¹*J*_{C,P} = 158.7 Hz, CH), überlagert von 75.3 (d, ³*J*_{C,P} = 12.3 Hz, CH₂), 113.8 (2xC_{Ar}H), 114.2 (CH₂), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 144.5 (C), 159.2 (C_{Ar}), 167.9 (d, 1.9 Hz, C); IR (cm⁻¹): 2928(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 2854(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 1754(s) (ν C=O), 1613(m) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1513(s) (ν C_{Ar}=C_{Ar}), 1463(m), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1099(s) (ν C-O-C), 1035(s) (ν C_{Ar}-O-C), 822(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₆H₄₃O₈P: C, 60.7; H, 8.4; Gefunden: C, 60.3; H, 8.5; C₂₆H₄₃O₈P, M = 514.59 g/mol.



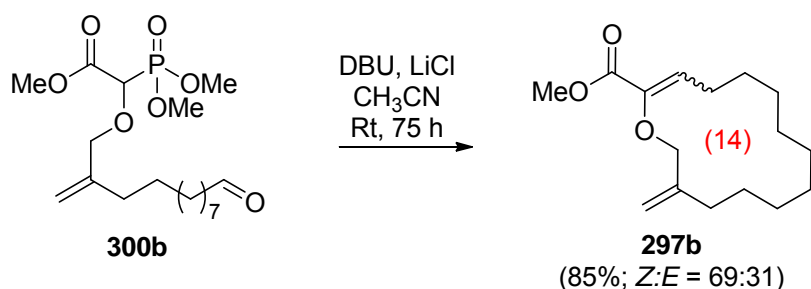
Synthese des Alkohols 347b: DDQ (2.38 g, 10.50 mmol, 1.5 eq) wurde zu einer Lösung des Phosphonats **345b** (3.6 g, 7.00 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (46 ml; 6.5 ml/mmol Phosphonat **345b**) und pH 7-Puffer (4.6 ml; 0.65 ml/mmol Phosphonat **345b**) bei 0 °C gegeben. Anschließend wurde 2 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromato-

graphisch (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1→1/2→0/1) gereinigt. Der Alkohol **347b** (2.57 g, 6.52 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.34 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 1.28–1.34 (m, 12H+OH), 1.39–1.46 (m, 2H), 1.56 (qu, $^3J = 6.9$ Hz, 2H), 2.06 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), überlagert von 3.85 (d, $^3J = 4.0$ Hz 3H), 3.87 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 3H), 3.95 (d, $^3J = 12.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $^3J = 12.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $^3J = 18.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.03 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.9 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.5 (2x CH_2), 29.6 (2x CH_2), 29.7 (CH_2), 32.9 (2x CH_2), 53.0 (OCH_3), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, OCH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, OCH_3), 63.2 (CH_2), 74.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.5$ Hz, CH), 75.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 11.7$ Hz, CH_2), 114.2 (CH_2), 144.5 (C), 167.9 (d, 1.9 Hz, C); IR (cm^{-1}): 3446(m) (ν OH), 2927(s) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2855(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1754(s) (ν C=O), 1457(m), 1262(s) (ν C–O–C), 1122(m) (ν C–O–C), 1036(s) (ν C–O); Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{P}$: C, 54.8; H, 8.9; Gefunden: C, 54.6; H, 9.0; $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{P}$, $M = 394.44$ g/mol.



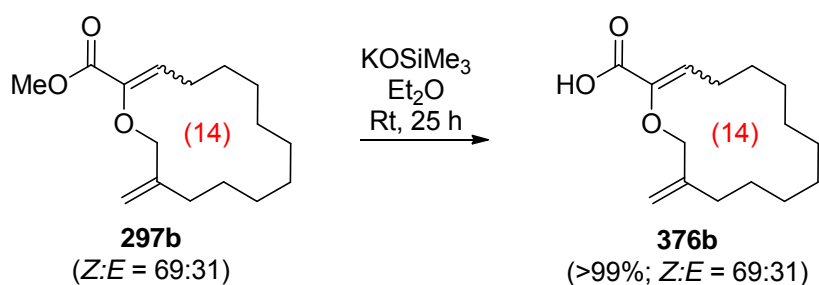
Synthese des Aldehyds 300b mit Dess–Martin-Periodinan: Der Alkohol **347b** (2.55 g, 6.46 mmol, 1 eq) wurde in CH_2Cl_2 (32 ml; 5 ml/mmol Alkohol **347b**) gelöst und bei 0 °C mit Dess–Martin-Periodinan (4.11 g, 9.70 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 15 Minuten bei 0 °C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen und 30 Minuten gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1→2/1→1/1) gereinigt. Der Aldehyd **300b** (2.06 g, 5.25 mmol, 81%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.51 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.27 (br s, 10H), 1.41–1.43 (m, 2H), 1.61 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 (dt, $^3J = 7.2$, 1.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), überlagert von 3.83 (d, $^3J = 3.0$ Hz 3H), 3.86 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 3H), 3.94 (d, $^3J = 12.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $^3J = 12.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $^3J = 19.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 9.75 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 22.2 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.4 (2x CH_2), 29.5 (2x CH_2), 32.9 (CH_2), 44.0 (CH_2), 53.0 (OCH_3), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, OCH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, OCH_3), 74.6 (d,

$^1J_{C,P} = 159.3$ Hz, CH), 75.3 (d, $^3J_{C,P} = 12.7$ Hz, CH₂), 114.2 (CH₂), 144.4 (C), 167.9 (d, 2.0 Hz, C), 203.1 (C); IR (cm⁻¹): 2927(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 2855(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 1753(s) (ν C=O), 1720(s) (ν C=O), 1457(m), 1267(s) (ν C–O–C), 1223(m), 1121(m), 1034(s) (ν C–O–C); Berechnet für C₁₈H₃₃O₇P: C, 55.1; H, 8.5; Gefunden: C, 54.8; H, 8.4; C₁₈H₃₃O₇P, M = 392.42 g/mol.



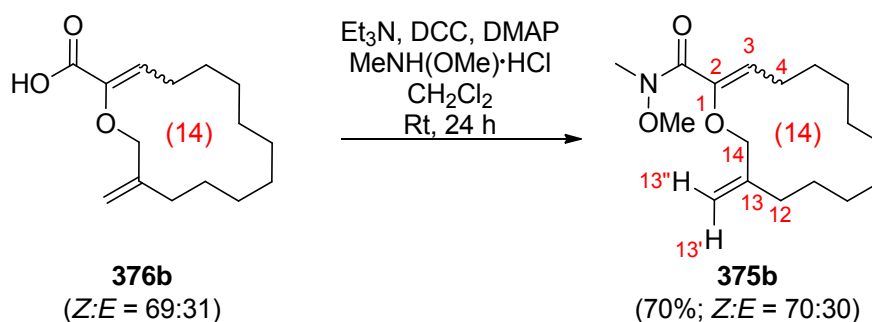
Synthese des Allylvinylothers **297b:** In einem frisch getrockneten Kolben wurde LiCl (237.6 mg, 5.61 mmol, 4 eq) vorgelegt und mit dem Kolben unter inerter Atmosphäre ausgeheizt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden nacheinander Acetonitril (700 ml; 500 ml/mmol Aldehyd **300b**) und DBU (0.85 ml, 5.61 mmol, 4 eq) zugegeben. Eine Lösung des Aldehyds **300b** (550 mg, 1.40 mmol, 1 eq) in Acetonitril (700 ml; 500 ml/mmol Aldehyd **300b**) wurde über 75 h zu dieser Suspension getropft. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus Wasser und CH₂Cl₂ (1/1) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 1/0→200/1) gereinigt. Der Allylvinylother **297b** (319 mg, 1.20 mmol, 85%) wurde als Gemisch der Doppelbindungsisomere (Z:E = 69:31) erhalten. R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.28–1.59 (m, 14H), 2.11 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 0.62H^{(E)-297b}), 2.20 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 1.38H^{(Z)-297b}), überlagert von 2.23–2.28 (m, 1.38H^{(Z)-297b}), 2.49–2.54 (m, 0.62H^{(E)-297b}), 3.80 (s, 2.07H^{(Z)-297b}), 3.84 (s, 0.93H^{(E)-297b}), 4.26 (s, 1.38H^{(Z)-297b}), 4.42 (s, 0.62H^{(E)-297b}), 4.98 (s, 1H^{(Z)-297b+(E)-297b}), 5.07 (s, 0.31H^{(E)-297b}), 5.19 (s, 0.69H^{(Z)-297b}), 5.46 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 0.31H^{(E)-297b}), 6.31 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 0.69H^{(Z)-297b}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 24.1 (2xCH₂^{(Z)-297b}), 24.4 (CH₂^{(Z)-297b}), 24.7 (CH₂^{(Z)-297b}), 24.9 (CH₂^{(Z)-297b}), 25.1 (CH₂^{(E)-297b}), 25.2 (CH₂^{(E)-297b}), 25.3 (CH₂^{(E)-297b}), 25.5 (2xCH₂^{(E)-297b}), 25.7 (CH₂^{(E)-297b}), 25.9 (CH₂^{(E)-297b}), 26.0 (CH₂^{(Z)-297b}), 26.5 (CH₂^{(Z)-297b}), 27.1 (CH₂^{(Z)-297b}), 27.3 (CH₂^{(E)-297b}), 30.6 (CH₂^{(E)-297b}), 33.8 (CH₂^{(Z)-297b}), 52.0 (OCH₃^{(E)-297b}), 52.0 (OCH₃^{(Z)-297b}), 72.1 (CH₂^{(E)-297b}), 75.1 (CH₂^{(Z)-297b}), 111.7 (CH₂^{(E)-297b}), 113.6 (CH₂^{(Z)-297b}), 119.8 (CH^{(E)-297b}), 129.8 (CH^{(Z)-297b}), 145.5 (C^{(E)-297b}),

145.0 ($C^{(E)-297b}$), 145.0 ($C^{(Z)-297b}$), 145.5 ($C^{(Z)-297b}$), 164.4 ($C^{(E)-297b}$), 164.6 ($C^{(Z)-297b}$); IR (cm^{-1}): 2929(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 2859(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 1727(s) (ν C=O), 1648(m) (ν C=C), 1436(m) (δ CH₂), 1267(m) (ν C–O–C_{vinyl}), 1197(m), 1160(m), 1120(m), 1091(m) (ν C–O–C_{vinyl}); Berechnet für C₁₆H₂₆O₃: C, 72.1; H, 9.8; Gefunden: C, 72.1; H, 9.9; C₁₆H₂₆O₃, M = 266.38 g/mol. Lediglich bei geringeren Ansatzgrößen konnte ein kleiner Teil von (*Z*)-**297b** nach säulenchromatographischer Reinigung diastereomerenrein erhalten werden. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.26–1.48 (m, 14H), 2.18 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), überlagert von 2.21–2.26 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 5.17 (d, ³J = 1.5 Hz, 1H), 6.28 (t, ³J = 8.2 Hz, 1H); C₁₆H₂₆O₃, M = 266.38 g/mol.



Synthese der Säure 376b: Eine Suspension aus Kaliumtrimethylsilanolat (1.35 g, 10.53 mmol, 4 eq) in Diethylether (6 ml; 2.3 ml/mmol Allylvinylether **297b**) wurde mit Allylvinylether **297b** (701 mg, 2.63 mmol, 1 eq) versetzt und 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1 M HCl wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1→2/1) gereinigt. Die Säure **376b** wurde als Gemisch der Doppelbindungsisomere (*Z*:*E* = 69:31) erhalten. *R_f* 0.11 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); Smp.: 62.4–64 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Doppelbindungsisomere *Z*:*E* = 17:83, δ): 1.31–1.53 (m, 2.8H^{(*Z*)-376b}, 11.2H^{(*E*)-376b}), 2.08 (t, ³J = 6.3 Hz, 1.6H^{(*E*)-376b}), 2.18 (t, ³J = 6.5 Hz, 0.4H^{(*Z*)-376b}), 2.23–2.27 (m, 0.4H^{(*Z*)-376b}), 2.60–2.65 (m, 1.6H^{(*E*)-376b}), 4.28 (s, 0.4H^{(*Z*)-376b}), 4.45 (s, 1.6H^{(*E*)-376b}), 4.97 (s, 0.2H^{(*Z*)-376b}), überlagert von 4.98 (d, ³J = 1.0 Hz, 0.8H^{(*E*)-376b}), 5.06 (s, 0.8H^{(*E*)-376b}), 5.18 (s, 0.2H^{(*Z*)-376b}), 5.55 (t, ³J = 7.8 Hz, 0.8H^{(*E*)-376b}), 6.46 (t, ³J = 8.2 Hz, 0.2H^{(*Z*)-376b}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 24.1 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 24.3 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 24.4 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 24.7 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 24.8 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 25.1 (CH₂^{(*E*)-376b}), 25.3 (2xCH₂^{(*E*)-376b}), 25.4 (CH₂^{(*E*)-376b}), 25.5 (CH₂^{(*E*)-376b}), 25.6 (CH₂^{(*E*)-376b}), 25.9 (CH₂^{(*E*)-376b}), 26.0 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 26.3 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 27.1 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 27.2 (CH₂^{(*E*)-376b}), 30.6 (CH₂^{(*E*)-376b}), 33.8 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 72.1 (CH₂^{(*E*)-376b}), 75.3 (CH₂^{(*Z*)-376b}), 112.1

(CH₂^{(E)-376b}), 113.7 (CH₂^{(Z)-376b}), 121.7 (CH^{(E)-376b}), 132.6 (CH^{(Z)-376b}), 142.2 (C^{(E)-376b}), 143.3 (C^{(E)-376b}), 144.7 (C^{(Z)-376b}), 144.8 (C^{(Z)-376b}), 165.5 (C^{(E)-376b}), 168.8 (C^{(Z)-376b}); IR (cm⁻¹): 2928(s) (ν CH, CH₂, CH₃), 2859(m) (ν CH, CH₂, CH₃), 1693(s) (ν C=O), 1630(m) (ν C=C), 1441(m) (δ CH₂), 1267(m) (ν C–O–C_{vinyl}), 1201(m), 1166(m), 1136(m), 891(m); Berechnet für C₁₅H₂₄O₃: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.2; H, 9.5; C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.

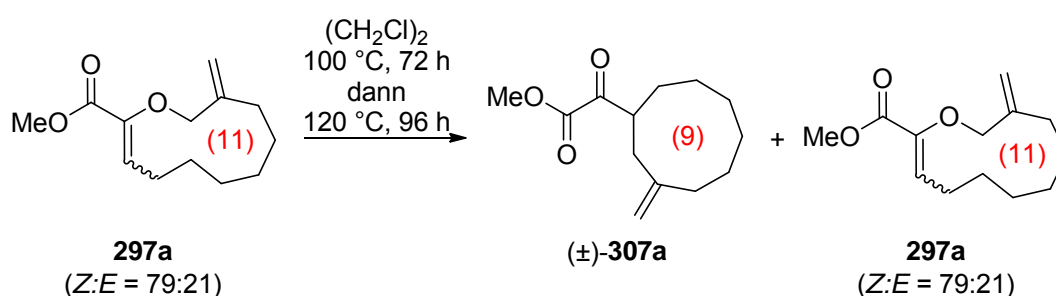


Synthese des Weinrebamids 375b: Zu einer Lösung der Säure **376b** (602 mg, 2.39 mmol, 1 eq; Z:E = 69:31) in CH₂Cl₂ (6 ml; 2.5 ml/mmol Säure **376b**) wurde nacheinander bei 0 °C *N,O*-Dimethylaminhydrochlorid (325.7 mg, 3.33 mmol, 1.4 eq), Triethylamin (0.47 ml, 3.33 mmol, 1.4 eq), DMAP (40.8 mg, 0.33 mmol, 0.14 eq) und DCC (689.1 mg, 3.33 mmol, 1.4 eq) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und das Filtrat mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (2x) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1x) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→75/1→60/1→50/1→10/1) des Rohproduktes lieferte das Weinrebamid **375b** (493 mg, 1.67 mmol, 70%; Z:E = 70:30) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Doppelbindungsisomere Z:E = 70:30, δ): 1.23–1.61 (m, 9.8H^{(Z)-375b}, 4.2H^{(E)-375b}), 2.02–2.13 (m, 1.2H^{(E)-375b}), überlagert mit 2.13–2.20 (m, 2.8H^{(Z)-375b}), 3.26 (s, 2.8H^{(Z)-375b}, 0.9H^{(E)-375b}), 3.72 (s, 2.8H^{(Z)-375b}), überlagert mit 3.73 (s, 0.9H^{(E)-375b}), 4.14 (s, 1.4H^{(Z)-375b}), 4.40 (s, 0.4H^{(E)-375b}), 4.91 (t, ³J = 8.0 Hz, 0.3H^{(E)-375b}), überlagert mit 4.94 (s, 0.7H^{(Z)-375b}, 0.3H^{(E)-375b}), 5.06 (s, 0.7H^{(Z)-375b}), 5.09 (s, 0.3H^{(E)-375b}), 5.47 (t, ³J = 8.0 Hz, 0.7H^{(Z)-375b}); C₁₇H₂₉NO₃, M = 295.42 g/mol. Lediglich ein kleiner Teil (*Z*-**375b** (20 mg) konnte abgetrennt werden. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. Aufgrund des Fehlens eines NOE's zwischen 3-CH₂ und 14-CH₂, sowie der chemischen Verschiebung wurde die Konfiguration der vinylicischen Doppelbindung zu (*Z*) bestimmt. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.21–1.60 (m, 14H, 5-CH₂, 11-CH₂), 2.15–2.20 (m, 4H, 4-CH₂, 12-CH₂), 3.26 (s, 3H, NCH₃),

3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 2H, 14-CH), 4.95 (s, 1H, 13''-CH), 5.06 (s, 1H, 13'-CH), 5.47 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, 3-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 12-CH₂/13'-CH, 14-CH₂/13''-CH, 13'-CH/13''-CH; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 23.3 (4-CH₂ oder 12-CH₂), 24.2 (CH₂), 24.6 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 33.7 (4-CH₂ oder 12-CH₂), 34.6 (NCH₃, sehr schwach), 61.3(OCH₃), 74.0 (14-CH₂) 114.1 (13'-CH₂), 120.6 (3-CH), 145.3 (C), 148.1 (C), 166.7 (C); C₁₇H₂₉NO₃, M = 295.42 g/mol.

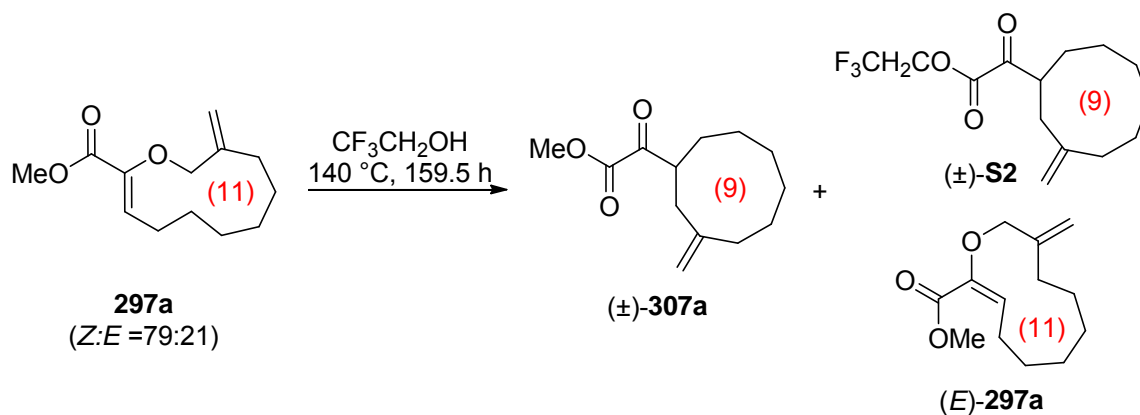
6.6 Studien zur {1,5}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung

6.6.1 Versuche zur unkatalysierten {1,5}-transannulare Gosteli–Claisen Umlagerung



Synthese des α -Ketoesters (±)-307a Ein Druckreaktionsrohr aus Glas²⁹⁶ wurde mit einer Lösung aus **297a** (16 mg, 0.07 mmol, 1 eq; Z:E = 79:21) in (CH₂Cl)₂ (2 ml) befüllt, mit einem Teflon[®] Schraubverschluss verschlossen und für 72 h auf 100 °C erhitzt. Da durch DC-Kontrolle kein Reaktionsfortschritt erkennbar war, wurde weitere 96 h auf 120 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der α -Ketoester (±)-**307a** wurde als Gemisch mit verbliebenem Startmaterial (15 mg, 0.07 mmol, 94%; (±)-**307a**:(Z)-**297a**:(E)-**297a** = 27:57:16) als farbloses Öl isoliert. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, Rohspektrum, (±)-**307a**:(Z)-**297a**:(E)-**297a** = 27:57:16, δ): 1.25–1.68 (m, 2.43H^{(±)-307a}, 4.56H^{(Z)-297a}, 1.28H^{(E)-297a}), 1.76–1.86 (m, 0.27H^{(±)-307a}), 2.05 (t, ³J = 6.2 Hz, 0.32H^{(E)-297a}), 2.07–2.19 (m, 0.54H^{(±)-307a}, 1.14H^{(Z)-297a}), überlagert mit 2.25–2.32 (m, 0.27H^{(±)-307a}, 1.14H^{(Z)-297a}), 2.47 (dd, ³J = 1.4, 14.3 Hz, 0.27H^{(±)-307a}), überlagert mit 2.51–2.57 (m, 0.32H^{(E)-297a}), 3.41–3.49 (m, 0.27H^{(±)-307a}), 3.78 (s, 1.71H^{(Z)-297a}), 3.81 (s, 0.48H^{(E)-297a}), 3.88 (s, 0.81H^{(±)-307a}), 4.35 (s, 1.14H^{(Z)-297a}), 4.37 (s, 0.32H^{(E)-297a}), 4.97 (s, 0.54H^{(±)-307a}), 5.02 (s, 0.16H^{(E)-297a}), überlagert mit 5.04 (s, 0.57H^{(Z)-297a}), 5.15 (s, 0.57H^{(Z)-297a}), 5.30 (s, 0.16H^{(E)-297a}), 5.86 (t, ³J = 8.1 Hz, 0.16H^{(E)-297a}), 5.98 (t, ³J = 8.1 Hz, 0.57H^{(Z)-297a}); C₁₃H₂₀O₃, M = 224.30 g/mol.

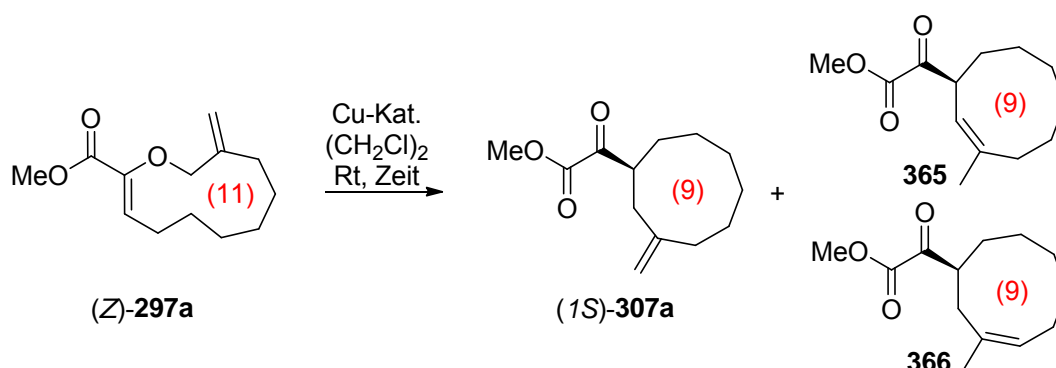
²⁹⁶ SIGMA-Aldrich: Ace-Druckreaktionsgefäß, Gewindetyp A, Volumen 15 ml (10.2 cm) oder 35 ml (17.8 cm) mit #7, Ace-Thred PTFE-Gewinde und FETFE O-Ring.



Synthese der α -Ketoester (±)-307a und (±)-S2: Ein Druckreaktionsrohr aus Glas³¹ wurde mit einer Lösung aus **297a** (13 mg, 0.06 mmol, 1 eq; *Z*:*E* = 79:21) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (2 ml) befüllt, mit einem Teflon[®] Schraubverschluss verschlossen und für 159.5 h auf 140 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) gereinigt. Die α -Ketoester (±)-307a und (±)-S2 wurden als Gemisch mit verbliebenem Allylvinylother (*E*)-297a (8.2 mg, 0.04 mmol, 63%; (±)-307a+(±)-S2:(*E*)-297a = 90:10)²⁹⁷ erhalten. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Mangels eines exakten Diastereomerenverhältnisses wurde den Signalen im folgenden ¹H NMR-Spektrum die absolute Anzahl der Protonen der verantwortlichen Verbindung zugeordnet. ¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, (±)-307a+(±)-S2:(*E*)-297a = 90:10, δ): 1.10–1.75 (m, 10H^{(±)-307a}, 10H^{(±)-S2}, 8H^{(*E*)-297a}), 1.79–1.86 (m, 1H^{(±)-307a}, 1H^{(±)-S2}), 2.04 (t, ³*J* = 6.3 Hz, 2H^{(*E*)-297a}), 2.09–2.20 (m, 2H^{(±)-307a}, 2H^{(±)-S2}), 2.28–2.32 (m, 1H^{(±)-307a}, 1H^{(±)-S2}), 2.48 (dd, ³*J* = 1.4, 14.3 Hz, 1H^{(±)-307a}, 1H^{(±)-S2}), überlagert mit 2.51–2.56 (m, 2H^{(*E*)-297a}), 3.40–3.49 (m, 1H^{(±)-307a}, 1H^{(±)-S2}), 3.81 (s, 3H^{(*E*)-297a}), 3.88 (s, 3H^{(±)-307a}), 4.37 (s, 2H^{(*E*)-297a}), 4.59–4.63 (m, 2H^{(±)-S2}), 4.97–4.98 (m, 2H^{(±)-307a}, 2H^{(±)-S2}), 5.02 (s, 1H^{(*E*)-297a}), 5.30 (s, 1H^{(*E*)-297a}), 5.86 (t, ³*J* = 8.2 Hz, 1H^{(*E*)-297a}); ¹³C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, enthält Ethylacetat, δ): 22.9 ($\text{CH}_2^{(*E*)-297a}$), 24.3 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 24.4 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 24.5 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 24.5 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 24.6 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 24.7 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 25.2 ($\text{CH}_2^{(*E*)-297a}$), 25.9 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 26.0 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 26.1 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 26.2 ($\text{CH}_2^{(*E*)-297a}$), 26.7 (2x $\text{CH}_2^{(*E*)-297a}$), 29.9 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 33.7 ($\text{CH}_2^{(*E*)-297a}$), 34.8 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 34.9 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 36.2 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 36.4 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 45.3 ($\text{CH}^{(\pm)-307a}$), 45.7 ($\text{CH}^{(\pm)-S2}$), 51.9 ($\text{CH}_3^{(*E*)-297a}$), 53.1 ($\text{CH}_3^{(\pm)-307a}$), 61.6 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 71.7 ($\text{CH}_2^{(*E*)-297a}$), 114.7 ($\text{CH}_2^{(\pm)-307a}$), 115.0 ($\text{CH}_2^{(\pm)-S2}$), 129.3 ($\text{CF}_3^{(\pm)-S2}$), 147.5 ($\text{C}^{(\pm)-S2}$), 147.8 ($\text{C}^{(\pm)-307a}$), 160.5 ($\text{C}^{(\pm)-S2}$), 162.5 ($\text{C}^{(\pm)-307a}$), 194.9 ($\text{C}^{(\pm)-S2}$), 196.9 ($\text{C}^{(\pm)-307a}$); $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 224.30$ g/mol.

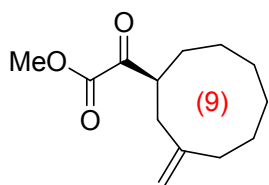
²⁹⁷ Das Verhältnis der beiden α -Ketoester konnte nicht exakt ermittelt werden. Es konnte lediglich auf ca. 1:1 geschätzt werden.

6.6.2 Die {1,5}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen Umlagerung



Allgemeine Vorschrift ET-D: Katalysierte {1,5}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung: Der Kupferkatalysator (0.15–1 eq) wurde zu einer Lösung des Allylvinylothers $(Z)\text{-297a}$ (1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ gegeben und die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz des Startmaterials anzeigte oder kein Reaktionsfortschritt mehr erkennbar war (1–168 h). Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der gewünschte α -Ketoester $(1S)\text{-307a}$ als Gemisch mit den Doppelbindungsisomeren **365** und **366** erhalten.

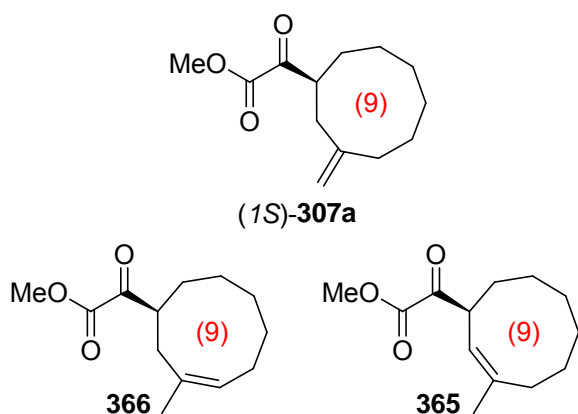
Synthese des α -Ketoesters $(1S)\text{-307a}$: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-D** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother $(Z)\text{-297a}$ (15.4 mg, 0.069 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 ml) mit $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenyl-box}\}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SbF}_6)_2$ $(R,R)\text{-183a}$ (63.2 mg, 0.069 mmol, 1 eq) für 1 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester $(1S)\text{-307a}$ (7.8 mg, 0.035 mmol, 51%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,



300 MHz, enthält etwas Cyclohexan und Ethylacetat, δ): 1.42–1.68 (m, 9H), 1.77–1.85 (m, 1H), 2.07–2.19 (m, 2H), 2.25–2.31 (m, 1H), 2.47 (dd, $^3J = 1.4, 14.3$ Hz, 1H), 3.41–3.49 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.96 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz, enthält etwas Cyclohexan und Ethylacetat, δ): 24.5 (CH_2), 24.6 (CH_2), 24.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.2 (CH_2), 34.9 (CH_2), 36.5 (CH_2), 45.4 (CH), 53.0 (CH_3), 114.8 (CH_2), 147.8 (C), 162.5 (C), 196.9 (C); $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 224.30$ g/mol.

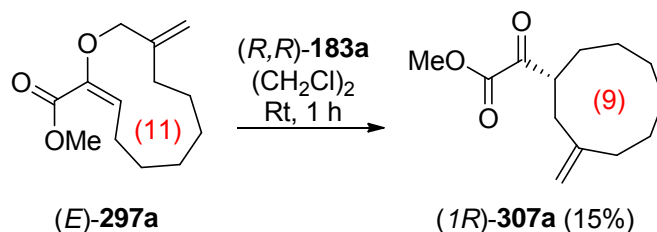
Synthese der α -Ketoester $(1S)\text{-307a}$, **365 und **366**:** Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-D** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother $(Z)\text{-297a}$ (14.9 mg, 0.066 mmol, 1 eq)

in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 ml) mit $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenyl-box}\}(\text{tfe})_2](\text{SbF}_6)_2$ (R,R)-**183c** (0.15 ml, 13.3 μmol , 0.2 eq, $c = 0.089$ M) für 3 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester ($1S$)-**307a** zusammen mit **365** und **366** (11 mg, 0.049 mmol, 74%; ($1S$)-**307a**:**365**:**366** = 68:11:21) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

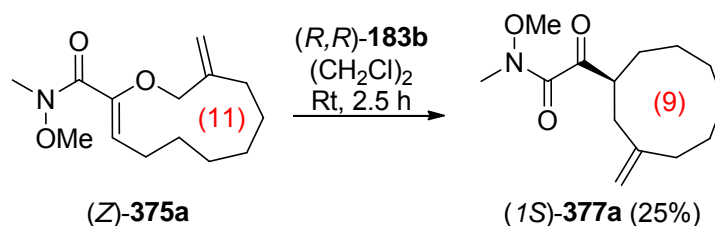


400 MHz, enthält Ethylacetat, ($1S$)-**307a**:**365**:**366** = 68:11:21, δ): 1.42–1.68 (m, 6.3H^{(1S)-307a}, 1.8H³⁶⁶, 0.9H³⁶⁵), überlagert mit 1.70 (s, 0.6H³⁶⁶) und 1.75 (s, 0.3H³⁶⁵), 1.78–1.85 (m, 0.7H^{(1S)-307a}), 1.93–2.03 (m, 0.2H³⁶⁵, 0.2H³⁶⁶), 2.06–2.21 (m, 1.4H^{(1S)-307a}), überlagert mit 2.18–2.23 (m, 0.2H³⁶⁶), 2.25–2.31 (m, 0.7H^{(1S)-307a}), 2.48

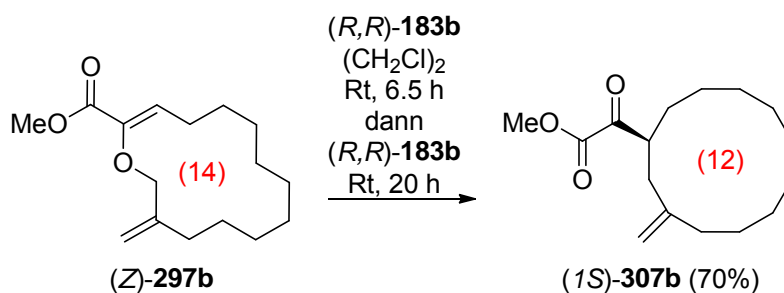
(dd, $^3J = 1.5, 14.2$ Hz, 0.7H^{(1S)-307a}), überlagert mit 2.49–2.52 (m, 0.1H³⁶⁵), 2.63 (dd, $^3J = 9.4, 13.9$ Hz, 0.2H³⁶⁶), 3.19–3.25 (m, 0.2H³⁶⁶), 3.41–3.49 (m, 0.7H^{(1S)-307a}), 3.85 (s, 0.3H³⁶⁵), 3.88 (s, 0.6H³⁶⁶), überlagert mit 3.88 (s, 2.1H^{(1S)-307a}), 4.18–4.23 (m, 0.1H³⁶⁵), 4.97 (s, 1.4H^{(1S)-307a}), 5.15 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 0.1H³⁶⁵), 5.35 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 0.2H³⁶⁶); $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 224.30$ g/mol.



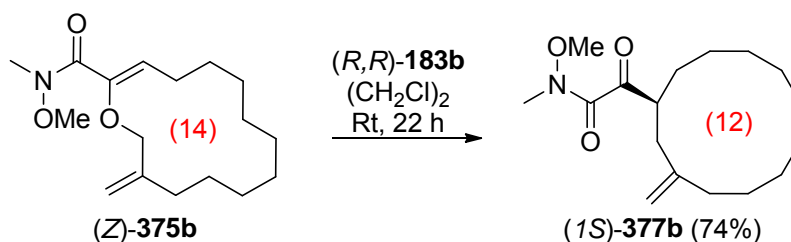
Synthese des α -Ketoesters (1R)-307a: Eine Lösung von Allylvinyloxyethylether (E)-**297a** (20 mg, 0.089 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 ml) wurde für 1 h mit dem Katalysator $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenyl-box}\}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SbF}_6)_2$ (R,R)-**183b** (81.9 mg, 0.089 mmol, 1 eq) gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α -Ketoester ($1R$)-**307a** (3 mg, 0.0135 mmol, 15%) als farblose Flüssigkeit erhalten, die mit mindestens einer weiteren Verbindung als Nebenprodukt verunreinigt war. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 1.42–1.68 (m, 9H), 1.77–1.85 (m, 1H), 2.07–2.19 (m, 2H), 2.25–2.31 (m, 1H), 2.47 (dd, $^3J = 1.4, 14.3$ Hz, 1H), 3.41–3.49 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.96 (s, 2H); $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 224.30$ g/mol.



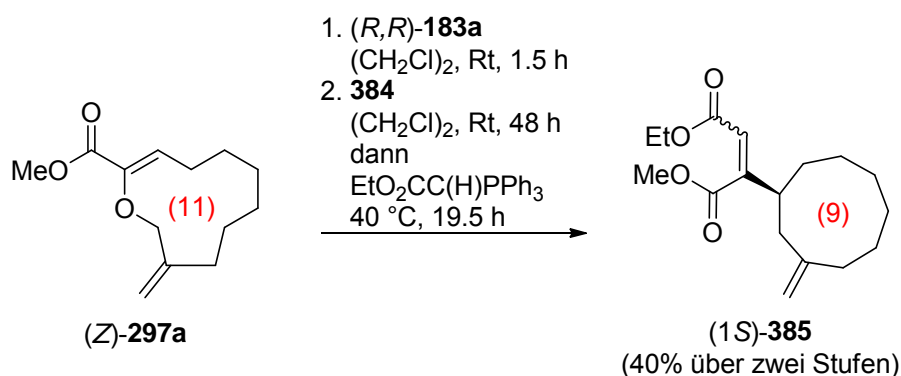
Synthese des α -Ketoamids (1S)-377a: Eine Lösung des Weinrebamids (*Z*)-375a (20 mg, 0.079 mmol, 1 eq) in (CH_2Cl_2) (2 ml) wurde mit einer frisch hergestellten $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenylbox}\}(\text{PhOH})_2](\text{SbF}_6)_2$ -Lösung (*R,R*)-183b (0.24 ml, 0.012 mmol, 0.15 eq, $c = 0.050$ M) versetzt und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 2/1) wurde der α -Ketoamid (1*S*)-377a (5 mg, 0.02 mmol, 25%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.38–1.70 (m, 9H), 1.86–1.94 (m, 1H), 2.04–2.20 (m, 2H), 2.24–2.29 (m, 1H), 2.55 (dd, 1.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.14–3.20 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 4.97 (s, 1H); $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, $M = 253.34$ g/mol.



Synthese des α -Ketoesters (1S)-307b: Eine Lösung des Allylvinylethers (*Z*)-297b (10 mg, 0.04 mmol, 1 eq) in (CH_2Cl_2) (0.8 ml) wurde mit einer frisch hergestellten $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenylbox}\}(\text{PhOH})_2](\text{SbF}_6)_2$ -Lösung (*R,R*)-183b (0.11 ml, 0.006 mmol, 0.15 eq, $c = 0.051$ M) versetzt. Nach 6.5 h bei Raumtemperatur wurde eine weitere Portion Katalysator zugegeben und 20 h gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan/Ethylacetat 100/0 \rightarrow 200/1) wurde der α -Ketoester (1*S*)-307b (7 mg, 0.03 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.22–1.48 (m, 12H), 1.55–1.77 (m, 4H), 2.01–2.21 (m, 3H), 2.28–2.32 (m, 1 H), 3.52–3.58 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 4.85 (s, 1H); $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$, $M = 266.38$ g/mol.



Synthese des α -Ketoamids (1S)-377b: Eine Lösung des Weinrebamids (Z)-375b (20 mg, 0.067 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 ml) wurde mit einer frisch hergestellten $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenyl-box}\}(\text{PhOH})_2](\text{SbF}_6)_2$ -Lösung (R,R)-183b (0.20 ml, 0.010 mmol, 0.15 eq, $c = 0.050$ M) versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 5/1) wurde der α -Ketoamid (1S)-377b als Gemisch mit mindestens einer weiteren Verbindung (14.8 mg, 0.05 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.62 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 1.25–1.41 (m, 12H), 1.50–1.76 (m, 4H), 2.00–2.22 (m, 3H), 2.40 (dd, 4.0, 14.4 Hz, 1 H), 3.14–3.22 (m, 1H), überlagert mit 3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.86 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 22.8 (CH_2), 22.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.9 ($2\times\text{CH}_2$), 24.4 (CH_2), 24.5 (CH_2), 31.7 (CH_3), 32.1 (CH_2), 35.2 (CH_2), 44.3 (CH), 62.3 (CH_3) 112.8 (CH_2), 144.9 (C), 168.5 (C), 203.3 (C); $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3$, $M = 295.42$ g/mol.

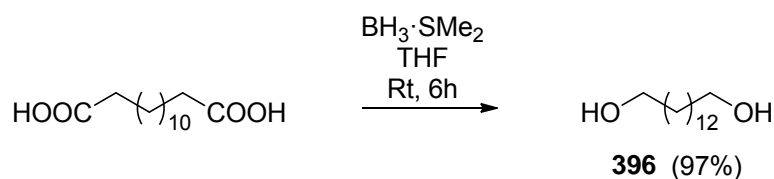


Synthese des Diesters 385: Eine Lösung des Allylvinylethers (Z)-297a (20 mg, 0.089 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 ml) wurde mit dem Katalysator $[\text{Cu}\{(R,R)\text{-phenyl-box}\}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SbF}_6)_2$ (R,R)-183a (82 mg, 0.01 mmol, 1 eq) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde über eine mit Kieselgel gefüllte Pipette abgetrennt (Auftragen in Cyclohexan/Dichlormethan 1/1 \rightarrow Cyclohexan/Ethylacetat 10/1) und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromato-

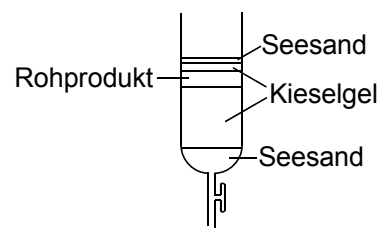
graphisch (Isohexan/Ethylacetat 200/1) weitestgehend gereinigt und weiter umgesetzt (9.2 mg, 0.041 mmol, 46%). R_f 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1).

Zu einer Lösung des α -Ketoesters (1*S*)-**307a** (8 mg, 0.04 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (1 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus Phosphoran **384** (31.1 mg, 0.09 mmol, 2.5 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 ml) gegeben. Weitere Zugaben von Phosphoran **384** erfolgten nach 20, 28 und 48 h (je 2.5 eq). Nach der letzten Zugabe wurde auf 40 °C erwärmt und weitere 19.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Isohexan/Ethylacetat 1/0→200/1→100/1) gereinigt. Der Diester **385** (9 mg, 30.6 μmol , 86%; 40% über zwei Stufen) wurde als farbloses Öl und Gemisch der Doppelbindungsisomere erhalten. R_f 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36–1.75 (m, 10H), 1.90–2.16 (m, 2H), 2.21–2.30 (m, 1H), 2.35–2.41 (m, 1H), 2.76–2.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.17 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.80 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1H^{haupt}), 5.81 (d, $^3J = 1.5$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 14.3 (CH_3), 23.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 35.3 (CH_2), 38.9 (CH_2), 40.9 (CH), 52.4 (OCH_3), 60.9 (OCH_2), 114.4 (CH), 117.9 (CH_2), 148.0 (C), 156.1 (C), 165.4 (C), 169.7 (C); IR (cm^{-1}): 2928(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 2868(m) (ν CH, CH_2 , CH_3), 1724(s) (ν C=O), 1641(m) (ν C=C), 1435(m) (δ CH_2), 1379(m), 1329(m), 1258(s) (ν C–O–C), 1218(m), 1193(m), 1168(s) (ν C–O–C), 1119(m), 1035(m) (ν C–O–C); Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 69.4; H, 8.9; Gefunden: C, 69.0; H, 8.8; $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$, $M = 294.39$ g/mol.

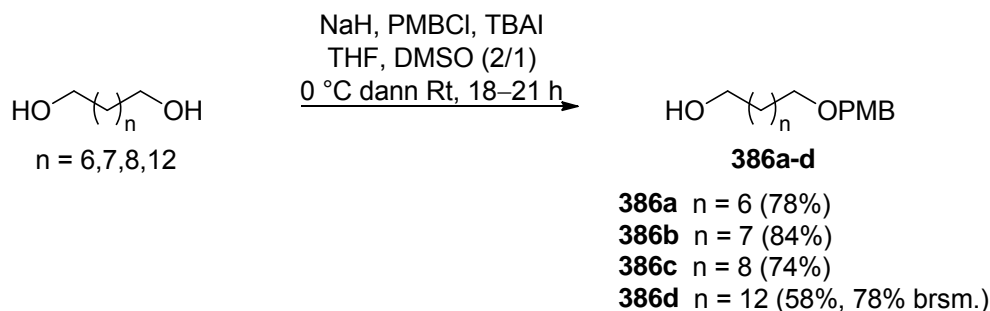
6.7 Substratsynthese für die {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung



Tetradecanediol 396:^{260,298} Zu einer Suspension aus Tetradecandisäure (12 g, 46.45 mmol, 1 eq) in THF (232 ml, 5 ml/mmol Tetradecandisäure) wurde bei 0 °C über einen Zeitraum von einer Stunde $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (140.74 ml, 140.74 mmol, 3.03 eq, 1 M in THF) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 h gerührt. Durch Zugabe einer Mischung aus H_2O und THF 1/1 bei 0 °C wurde die Reaktion abgebrochen und anschließend über Nacht gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase durch eine kontinuierliche Flüssig-Flüssig-Extraktion mit Diethylether über Nacht extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufgrund der hohen Polarität wurde das Rohprodukt mit Silicagel vermischt, gemäß der nebenstehenden Abbildung auf eine Säule aufgetragen und mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1→2/1→0/1) gereinigt. Tetradecanediol **396** (10.43 g, 45.28 mmol, 97%) wurde als weißes kristallines Pulver erhalten. R_f 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp. 87.5–88.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.26–1.36 (m, 20H), 1.41 (br s, 2xOH), 1.53–1.60 (m, 4H), 3.64 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.9 (2x CH_2), 29.6 (2x CH_2), 29.7 (2x CH_2), 29.7 (2x CH_2), 29.8 (2x CH_2), 33.0 (2x CH_2), 63.3 (2x CH_2); IR (cm^{-1}): 3415(br m) (ν OH), 3352(br m) (ν OH), 2923(s) (ν CH_2), 2849(s) (ν CH_2), 1480(w), 1462(m) (δ CH_2), 1357(m), 1333(w), 1053(m), 1018(m), 927(w), 729(w), 617(w); HRMS (ESI) Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$): 231.23186, Gefunden: 231.23205; $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2$, $M = 230.39$ g/mol.



²⁹⁸ Emde, U.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889–1904.



Allgemeine Vorschrift ET-E: Veretherung:²⁹⁹ NaH (1.1 eq, 60% in Mineralöl) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einer Lösung des Diols (3 eq) in THF (2 ml/mmol Diol) und DMSO (1 ml/mmol Diol) gegeben. Die erhaltene Suspension wurde anschließend für 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von TBAI (0.1 eq) wurde PMBCl (1 eq) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 18–21 h gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion gequenchet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (3x) und Brine (1x) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Danach wurde die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1→20/1→10/1→5/1) lieferte den PMB-Ether **386** als weißen Feststoff. Überschüssiges Startmaterial konnte mit Ethylacetat reisoliert werden.

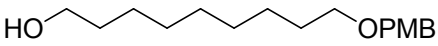
PMB-Ether 386a:³⁰⁰ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-E**, wurde 1,8-Octanediol (12 g, 82.06 mmol, 3 eq) in THF (164 ml) und DMSO (82 ml) mit NaH (1.20 g, 30.09 mmol, 1.1 eq, 60% in Mineralöl), TBAI (1.01 g, 2.74 mmol, 0.1 eq) und PMBCl (3.72 ml, 27.35 mmol, 1 eq) für 18 h gerührt. Säulenchromatographie lieferte PMB-Ether **386a** (5.69 g, 21.36 mmol, 78%) als weißen Feststoff. R_f 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp. 31.8–32.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.31–1.35 (m, 8H+OH), 1.52–1.63 (m, 4H), 3.43 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 25.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 63.2 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2x_{CAr}H), 129.4 (2x_{CAr}H), 130.9 (_{CAr}), 159.2 (_{CAr}); IR (cm⁻¹): 3440 (br m) (ν OH), 2931(s) (ν CH₂, CH₃), 2855(s) (ν CH₂, CH₃), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1384(m), 1363(m) (δ CH₃), 1302(m), 1247(s) (ν C_{Ar}–O–C), 1173(m), 1096(s) (ν C–O–C), 1036(s) (ν C_{Ar}–O–C),

²⁹⁹ Schnabel, C.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2555–2558.

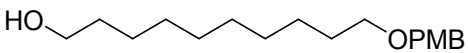
³⁰⁰ Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Srividya, R.; Yadav, J. S.; Sabitha, G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1149–1151.

820(m) ($\delta = C_{Ar}-H$); Berechnet für $C_{16}H_{26}O_3$: C, 72.1; H, 9.8; Gefunden: C, 72.2; H, 10.0; $C_{16}H_{26}O_3$, M = 266.38 g/mol.

PMB-Ether 386b:³⁰¹ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-E**, wurde 1,9-Nonanediol (10 g, 62.40 mmol, 3 eq) in THF (126 ml) und DMSO (63 ml) mit NaH (0.92 g, 22.88 mmol, 1.1 eq, 60% in Mineralöl), TBAI (0.77 g, 2.08 mmol, 0.1 eq) und PMBCl (2.83 ml, 20.80 mmol, 1 eq) für 18.5 h gerührt. Säulenchromatographie lieferte PMB-Ether **386b** (4.89 g, 17.44 mmol, 84%) als weißen Feststoff. R_f 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); mp. 32.1–32.7 °C; 1H NMR

 (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.29–1.33 (m, 10H+OH), 1.52–1.62 (m, 4H), 3.42 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 25.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 63.2 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.6 (CH₂), 113.9 (2x $C_{Ar}H$), 129.4 (2x $C_{Ar}H$), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3417(br m) (ν OH), 2929(s) (ν CH₂, CH₃), 2854(s) (ν CH₂, CH₃), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1362(m) (δ CH₃), 1302(m), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1097(s) (ν C-O-C), 1036(s) (ν C_{Ar}-O-C), 820(m) ($\delta = C_{Ar}-H$); Berechnet für $C_{17}H_{28}O_3$: C, 72.8; H, 10.1; Gefunden: C, 73.2; H, 10.0; $C_{17}H_{28}O_3$, M = 280.40 g/mol.

PMB-Ether 386c:³⁰² Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-E**, wurde 1,10-Decanediol (20 g, 114.76 mmol, 3 eq) in THF (230 ml) und DMSO (115 ml) mit NaH (1.68 g, 42.08 mmol, 1.1 eq, 60% in Mineralöl), TBAI (1.41 g, 3.83 mmol, 0.1 eq) und PMBCl (5.04 g, 38.25 mmol, 1 eq) für 21 h gerührt. Säulenchromatographie lieferte PMB-Ether **386c** (8.32 g, 28.27 mmol, 74%) als weißen Feststoff. R_f 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); mp. 42.2–42.8 °C; 1H NMR

 (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27–1.35 (m, 12H), 1.42 (br s, 1H, OH), 1.52–1.62 (m, 4H), 3.43 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 25.9 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 63.2 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.6 (CH₂), 113.9 (2x $C_{Ar}H$), 129.3 (2x $C_{Ar}H$), 131.0 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3409(br m) (ν OH), 3343(br m) (ν OH), 2930(s) (ν CH₂, CH₃), 2850(s) (ν CH₂, CH₃),

³⁰¹ Naidu, S. V.; Gupta, P.; Kumar, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7624–7633.

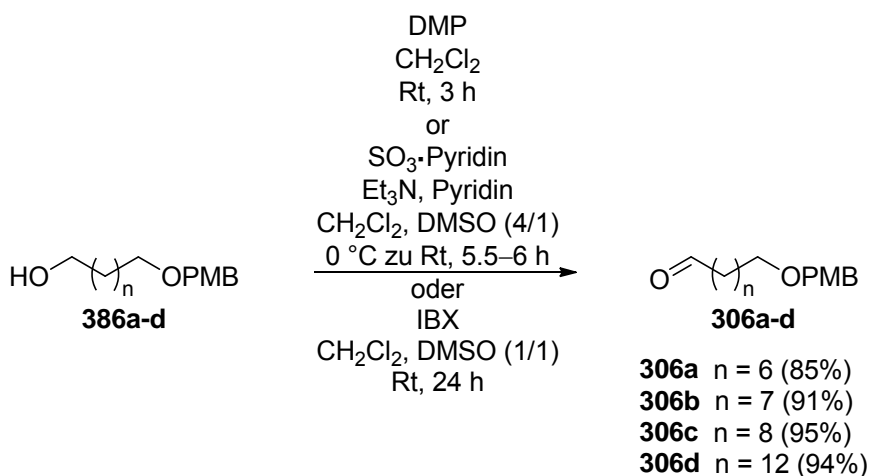
³⁰² Imagawa, H.; Tsuchihashi, T.; Singh, R. K.; Yamamoto, H.; Sugihara, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 153–155.

1613(m) (=C_{Ar}H), 1515(m) (=C_{Ar}H), 1469(m) (δ CH₂), 1362(m) (δ CH₃), 1303(m), 1253(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1182(m), 1173(m), 1124(m), 1115(m), 1104(m), 1089(m) (ν C-O-C), 1064(m), 1052(m), 1031(s) (ν C_{Ar}-O-C), 832(m), 826(m) (δ =C_{Ar}-H), 815(m), 808(m), 728(m); Berechnet für C₁₈H₃₀O₃: C, 73.4; H, 10.3; Gefunden: C, 73.2; H, 10.5; C₁₈H₃₀O₃, M = 294.43 g/mol.

PMB-Ether 386d:³⁰³ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-E**, wurde 1,14-Tetradecanediol **396** (10 g, 43.41 mmol, 3 eq) in THF (86 ml) und DMSO (43 ml) mit NaH (0.64 g, 15.92 mmol, 1.1 eq, 60% in Mineralöl), TBAI (0.53 g, 1.45 mmol, 0.1 eq) und PMBCl (1.97 ml, 14.47 mmol, 1 eq) für 18.5 h gerührt. Säulenchromatographie lieferte PMB-Ether **386d** (2.92 g, 8.33 mmol, 58%, 74% brsm.) als weißen Feststoff. R_f 0.4 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp. 61.3–61.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.25–1.42 (m, 20H+OH), 1.53–1.62 (m,



6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 25.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (4xCH₂), 29.8 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 63.2 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.6 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3314(br m) (ν OH), 2918(s) (ν CH₂, CH₃), 2849(s) (ν CH₂, CH₃), 2792(m), 1617(s) (=C_{Ar}H), 1519(m) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1367(m) (δ CH₃), 1304(m), 1257(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1176(m), 1102(s) (ν C-O-C), 1064(m), 1030(m) (ν C_{Ar}-O-C), 1003(m), 982(w), 822(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₂H₃₈O₃: C, 75.4; H, 10.9; Gefunden: C, 75.5; H, 10.9; C₂₂H₃₈O₃, M = 350.54 g/mol.



³⁰³ Mohapatra D. K.; Bhattasali, D.; Gurjar, M. K.; Khan, M. I.; Shashidhara, K. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6213–6224.

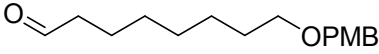
Allgemeine Vorschrift ET-F1: DMP-Oxidation:²¹⁴ Eine eisgekühlte Lösung des PMB-Ethers (1 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml/mmol Alkohol **386**) wurde mit Dess–Martin-Periodinan (1.5 eq) versetzt und für 15 Minuten gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und zwei weitere Stunden gerührt. Nach Quenchen der Reaktion mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung wurde 1 h gerührt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→50/1→20/1→10/1) des Rohprodukts wurde der Aldehyd **306** als farbloses Öl erhalten.

Allgemeine Vorschrift ET-F2: IBX-Oxidation: IBX (1.5 eq) wurde zu einer Lösung des PMB-Ethers (1 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml/mmol Alkohol **386d**) und DMSO (5 ml/mmol Alkohol **386d**) bei 0 °C gegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde über 24 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→50/1→20/1→10/1) ergab den Aldehyd **306d** als weißen Feststoff.

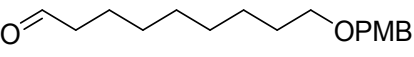
Allgemeine Vorschrift ET-F3: Parikh–Doering-Oxidation:²⁵³ Zu einer Suspension aus $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$ (2 eq), Pyridin (2 eq) und DMSO (1 ml/mmol Alkohol) wurde bei 0 °C eine Lösung des PMB Ethers (1 eq) und Triethylamin (4 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml/mmol Alkohol **386**) tropfenweise zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung wurde für 5.5–6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→50/1→20/1→10/1) ergab den Aldehyd **306** als farbloses Öl.

Aldehyd 306a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-F3** ergab die Oxidation des PMB-Ethers **386a** (5.60 g, 21.02 mmol, 1 eq) mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$ (6.69 g, 42.05 mmol, 2 eq), Pyridin (3.40 ml, 42.05 mmol, 2 eq) und Triethylamin (13.09 ml, 84.09 mmol, 4 eq) in CH_2Cl_2 (84

ml) und DMSO (21 ml) für 5.5 h den Aldehyd **306a** (4.70 g, 17.79 mmol, 85%) als farbloses Öl. R_f 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.32–1.37 (m, 6H),

 1.55–1.66 (m, 4H), 2.41 (dt, $^3J = 1.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 9.76 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 22.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 40.0 (CH_2), 55.4 (CH_3), 70.2 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}), 203.1 (CH); IR (cm^{-1}): 2932(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2856(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2719 (w), 1724(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1613(s) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1586(m), 1514(s) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1464(m) (δ CH_2), 1443(m), 1409(w), 1391(w), 1362(m) (δ CH_3), 1302(m), 1247(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 1209(w), 1173(m), 1097(s) (ν COC), 1035(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 846(w), 820(m) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 72.7; H, 9.2; Gefunden: C, 72.4; H, 9.1; $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$, $M = 264.36$ g/mol.

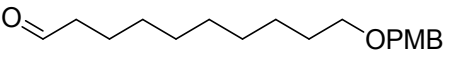
Aldehyd 306b:³⁰⁴ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-F1** wurde PMB-Ether **386b** (4.05 g, 14.44 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (72 ml) für 3 h bei Raumtemperatur mit DMP (9.18 g, 21.66 mmol, 1.5 eq) gerührt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes lieferte den Aldehyd **306b** (3.65 g, 13.11 mmol, 91%) als farbloses Öl. R_f 0.67 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.25–1.38 (m, 8H), 1.55–1.63

 (m, 4H), 2.41 (dt, $^3J = 1.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 9.76 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 22.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 40.0 (CH_2), 55.4 (CH_3), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}), 203.1 (CH); IR (cm^{-1}): 2931(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2855(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1724(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1613(m) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1513(s) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1464(m) (δ CH_2), 1362(m) (δ CH_3), 1302(m), 1248(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 1173(m), 1098(s) (ν COC), 1036(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 821(m) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C, 73.3; H, 9.4; Gefunden: C, 73.3; H, 9.5; $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$, $M = 278.39$ g/mol.

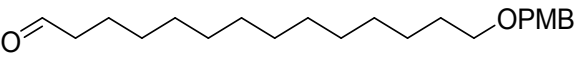
Aldehyd 306c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-F3** ergab die Oxidation des PMB-Ethers **386c** (11.30 g, 38.38 mmol, 1 eq) mit $\text{SO}_3\cdot\text{Pyridin}$ (12.22 g, 76.76 mmol, 2 eq), Pyridin (6.21 ml, 76.76 mmol, 2 eq) und Triethylamin (21.40 ml, 153.52 mmol, 4 eq) in

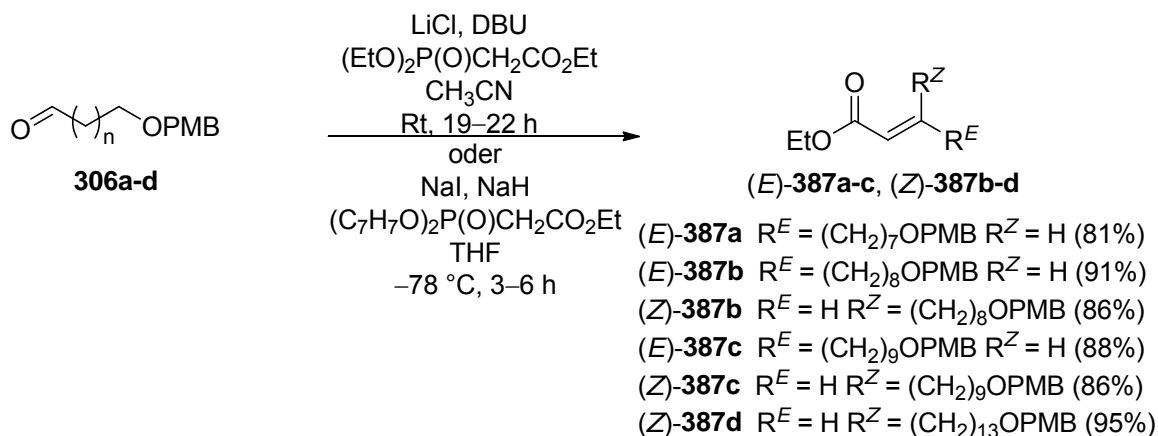
³⁰⁴ Matsuo, J. I.; Kawana, A.; Yamanaka, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2003**, 182–183.

CH₂Cl₂ (154 ml) und DMSO (39 ml) für 6 h den Aldehyd **306c** (10.65 g, 36.42 mmol, 95%) als farbloses Öl. *R_f* 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ):

 1.29–1.37 (m, 10H), 1.55–1.64 (m, 4H), 2.41 (dt, ³*J* = 1.8, 7.3 Hz, 2H), 3.43 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 9.76 (t, ³*J* = 1.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 22.2 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 40.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 70.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2x_{C_{Ar}H}), 129.4 (2x_{C_{Ar}H}), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}), 203.1 (CH); IR (cm⁻¹): 2930(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1725(s) (ν C=O), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1443(m), 1362(m) (δ CH₃), 1302(m), 1247(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1208(w), 1173(m), 1098(s) (ν C-O-C), 1036(s) (ν C_{Ar}-O-C), 821(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₁₈H₂₈O₃: C, 73.9; H, 9.7; Gefunden: C, 73.9; H, 10.0; C₁₈H₂₈O₃, M = 292.41 g/mol.

Aldehyd 306d:³⁰³ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-F2** wurde PMB-Ether **386d** (5.5 g, 15.69 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (78 ml) und DMSO (78 ml) für 24 h mit IBX (6.59 g, 23.54 mmol, 1.5 eq) behandelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Aldehyd **306d** (5.14 g, 14.76 mmol, 94%) als weißer Feststoff erhalten. *R_f* 0.70 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); mp. 38.5–40.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ):

 1.25–1.33 (m, 18H), 1.55–1.64 (m, 4H), 2.42 (dt, ³*J* = 1.8, 7.3 Hz, 2H), 3.43 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H), 9.76 (t, ³*J* = 1.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 22.2 (CH₂), 26.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (3xCH₂), 29.9 (CH₂), 40.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2x_{C_{Ar}H}), 129.4 (2x_{C_{Ar}H}), 130.9 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}), 203.2 (CH); IR (cm⁻¹): 2917(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2849(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2793(w), 1714(s) (ν C=O), 1617(m) (=C_{Ar}H), 1519(m) (=C_{Ar}H), 1472(m) (δ CH₂), 1463(m), 1369(w) (δ CH₃), 1304(w), 1257(s), 1245(m) (ν C_{Ar}-O-C), 1176(m), 1103(s) (ν C-O-C), 1031(m) (ν C_{Ar}-O-C), 822(m) (δ =C_{Ar}-H); HRMS (ESI) Berechnet für C₂₂H₃₇O₃ ([M+H⁺]): 349.27403; Gefunden: 349.27372; C₂₂H₃₆O₃, M = 348.52 g/mol.



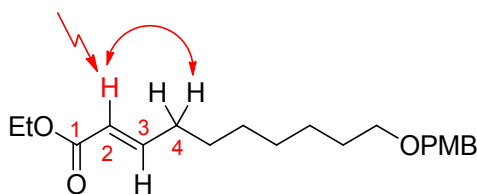
Allgemeine Vorschrift ET-G1: (*E*)-selektive Olefinierung:^{231a} In einem frisch dem Trockenschrank entnommenen Kolben wurde LiCl (1.3 eq) vorgelegt. Nach dem Ausheizen mit einer Heatgun (630 °C), wurde der Kolben mit einem Septum verschlossen und unter Argonatmosphäre auf Raumtemperatur abgekühlt. CH₃CN (6.6 ml/mmol Aldehyd **306**) wurde zugegeben und die erhaltene Suspension auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von Triethylphosphonoacetat (1.2 eq) und dem entsprechenden Aldehyd (1.3 eq) wurde die Reaktionsmischung 5 Minuten gerührt. Nach Zugabe von DBU (1.2 eq) wurde das Eisbad entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (19–22 h). Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether verdünnt, und anschließend mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (2x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→50/1→20/1) ergab den Allylester (*E*)-**387** als farbloses Öl.

Allgemeine Vorschrift ET-G2: (*Z*)-selektive Olefinierung:²⁵⁹ In einem frisch dem Trockenschrank entnommenen Zweihalskolben (ausgerüstet mit einem Tropftrichter) wurde frisch getrocknetes NaI (1 eq) vorgelegt. Nach dem Ausheizen mit einer Heatgun (630 °C), wurde der Kolben mit einem Septum verschlossen und unter Argonatmosphäre abgekühlt. Bei 0 °C wurden THF (12 ml/mmol Aldehyd **306**) und (C₇H₇O)₂P(O)CH₂CO₂Et (1.3 eq) zugegeben. Anschließend wurde NaH (1.3eq) in mehreren Portionen vorsichtig hinzugegeben und 5 Minuten gerührt. Das Eisbad wurde durch ein Kühlbad (–78 °C) ersetzt und eine Lösung, bestehend aus dem Aldehyd (1 eq) in THF (1 ml/mmol Aldehyd **306**) wurde zugetropft. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde 3–6 h bei –78 °C gerührt. Nachdem kein Startmaterial mehr erkennbar war wurde das Kühlbad durch eine Eisbad ersetzt und direkt durch tropfenweise Zugabe von Wasser gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter

wässriger Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1→75/1) wurde der Allylester (*Z*)-**387** verunreinigt mit einer weiteren Verbindung als farbloses Öl erhalten. Dieses Gemisch wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Allylester (*E*)-387a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-G1** wurde eine Suspension aus LiCl (1.46 g, 34.42 mmol, 1.3 eq), Triethylphosphonoacetat (6.30 ml, 31.78 mmol, 1.2 eq) und DBU (4.81 ml, 31.78 mmol, 1.2 eq) in CH₃CN (175 ml) mit Aldehyd **306a** (7 g, 26.48 mmol, 1 eq) für 21 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylester (*E*)-**387a** (7.12 g, 21.89 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.76 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27–1.38 (m, 9H), 1.41–1.48

(m, 2H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.15–2.21 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (q, ³J = 7.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.80 (dt, ³J = 1.5, 15.6 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (dt, ³J = 7.0, 15.6 Hz, 1H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 14.4 (CH₃), 26.2 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.3 (CH₂), 55.4 (CH₃), 60.3 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 121.4 (CH), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 149.6 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 166.9 (C); IR (cm⁻¹): 2979(m), 2931(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2856(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1724(s) (ν C=O), 1654(m), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1586(w), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1444(m), 1391(w), 1367(m) (δ CH₃), 1302(m), 1247(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1180(s), 1097(s) (ν C-O-C), 1037(s) (ν C_{Ar}-O-C), 980 (m), 847(w), 821(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₀H₃₀O₄: C, 71.8; H, 9.0; Gefunden: C, 71.8; H, 9.4; C₂₀H₃₀O₄, M = 334.45 g/mol.

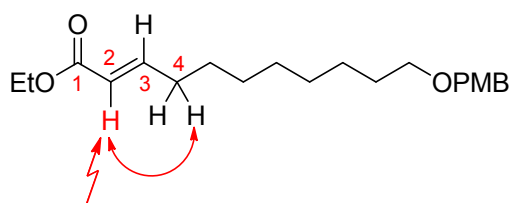


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	2-CH (5.80 ppm)	4-CH ₂ (2.15–2.21 ppm)	mittel	2 <i>E</i>

Tab. 43: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (*E*)-**387a**, Einstrahlung auf 2-CH (5.80 ppm).

Allylester (E)-387b:³⁰¹ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-G1** wurde eine Suspension aus LiCl (1.23 g, 29.04 mmol, 1.3 eq), Triethylphosphonoacetat (5.32 ml, 26.81 mmol, 1.2 eq) und DBU (4.06 ml, 26.81 mmol, 1.2 eq) in CH₃CN (148 ml) mit Aldehyd **306b** (6.22 g, 22.34 mmol, 1 eq) für 19 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylester (E)-**387b** (7.12 g, 20.40 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27–1.37 (m, 11H), 1.40–1.48

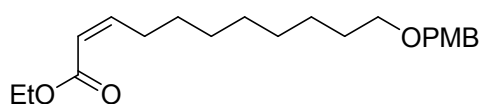
(m, 2H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.15–2.21 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (q, ³J = 7.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.80 (dt, ³J = 1.5, 15.6 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (dt, ³J = 7.0, 15.6 Hz, 1H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 14.4 (CH₃), 26.3 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.5 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 32.3 (CH₂), 55.4 (CH₃), 60.3 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 121.4 (CH), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 149.6 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 166.9 (C); IR (cm⁻¹): 2930(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1720(s) (ν C=O), 1654(m), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1367(m) (δ CH₃), 1302(m), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1180(s), 1097(s) (ν C-O-C), 1038(s) (ν C_{Ar}-O-C), 981(w), 847(w), 821(w) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₁H₃₂O₄: C, 72.4; H, 9.3; Gefunden: C, 72.4; H, 9.3; C₂₁H₃₂O₄, M = 348.48 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	2-CH (5.80 ppm)	4-CH ₂ (2.15–2.21 ppm)	mittel	2E

Tab. 44: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (E)-**387b**, Einstrahlung auf 2-CH (5.80 ppm).

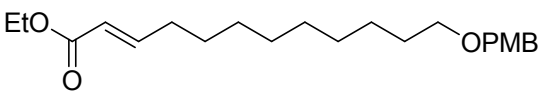
Allylester (Z)-387b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-G2** wurde eine Lösung des Aldehyds **306b** (4.30 g, 15.45 mmol, 1 eq) in THF (15 ml) tropfenweise zu einer Lösung aus (C₇H₇O)₂P(O)CH₂CO₂Et (6.99 g, 20.07 mmol, 1.3 eq), NaH (0.80 g, 20.07 mmol, 1.3 eq, 60% in Mineralöl) und NaI (2.31 g, 15.45 mmol, 1 eq) in THF (180 ml) gegeben und 3 h



gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylester (Z)-**387b** verunreinigt mit dem Vinylchlorid (E)-**393a** als

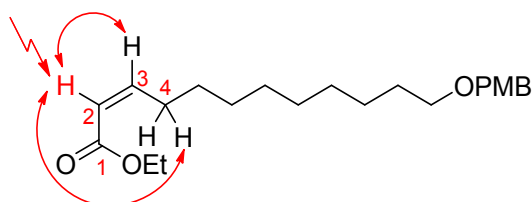
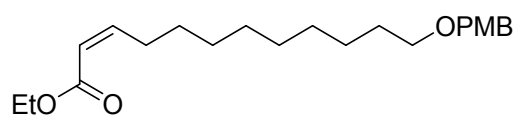
farbloses Öl (4.63 g, 86%, (*Z*)-**387b**:(*E*)-**393a** = 90:10) erhalten. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, (*Z*)-**387b**:(*E*)-**393a** = 90:10, δ): 1.27–1.46 (m, 13H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.53 (dt, $^3J = 7.8, 7.8$ Hz, $0.2\text{H}^{(E)\text{-393a}}$), 2.61–2.67 (m, $1.8\text{H}^{(Z)\text{-387b}}$), 3.43 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, $^3J = 7.0$ Hz, $1.8\text{H}^{(Z)\text{-387b}}$), 4.27 (q, $^3J = 6.9$ Hz, $0.2\text{H}^{(E)\text{-393a}}$), 4.43 (s, 2H), 5.75 (dt, $^3J = 1.6, 11.5$ Hz, 1H), 6.21 (dt, $^3J = 7.5, 11.5$ Hz, $0.9\text{H}^{(Z)\text{-387b}}$), 6.44 (t, $^3J = 7.8$ Hz, $0.1\text{H}^{(E)\text{-393a}}$), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$, $M = 348.48$ g/mol.

Allylester (E)-387c:³⁰¹ Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-G1** wurde eine Suspension aus LiCl (0.85 g, 20.00 mmol, 1.3 eq), Triethylphosphonoacetat (3.66 ml, 18.47 mmol, 1.2 eq) und DBU (2.80 ml, 18.47 mmol, 1.2 eq) in CH_3CN (98 ml) mit Aldehyd **306c** (4.50 g, 15.39 mmol, 1 eq) für 22 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylester (*E*)-**387c** (4.90 g, 13.52 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.27–1.35 (m, 13H), 1.40–1.47

 (m, 2H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.15–2.21 (m, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.80 (dt, $^3J = 1.5, 15.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (dt, $^3J = 7.0, 15.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 14.4 (CH_3), 26.3 (CH_2), 28.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 60.3 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 121.4 (CH), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 149.6 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 166.9 (C); IR (cm^{-1}): 2929(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2854(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1720(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1654(m), 1613(m) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1513(s) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1464(m) (δ CH_2), 1367(m) (δ CH_3), 1302(m), 1248(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 1179(m), 1097(m) (ν COC), 1038(m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 981(w), 821(w) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C, 72.9; H, 9.5; Gefunden: C, 72.8; H, 9.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$, $M = 362.50$ g/mol.

Allylester (Z)-387c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-G2** wurde eine Lösung des Aldehyds **306c** (5 g, 17.11 mmol, 1 eq) in THF (17 ml) tropfenweise zu einer Lösung aus $(\text{C}_7\text{H}_7\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (7.74 g, 22.22 mmol, 1.3 eq), NaH (0.89 g, 22.22 mmol, 1.3 eq, 60% in Mineralöl) und NaI (2.56 g, 15.45 mmol, 1 eq) in THF (210 ml) gegeben und 5 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylester (*Z*)-**387c** als farbloses Öl (5.93 g, 16.36 mmol, 96% (*Z*)-**387c**:(*E*)-**393b** = 93:7) erhalten. Der größte Teil war allerdings mit (*E*)-**393b** verunreinigt. R_f 0.68 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$

(CDCl₃, 400 MHz, (Z)-**387c**:(E)-**393b** = 93:7, δ): 1.27–1.46 (m, 15H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.53 (dt, $^3J = 7.8$, 7.8 Hz, 0.14H^{(E)-**393b**}), 2.61–2.67 (m, 1.86H^{(Z)-**387c**}), 3.43 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 1.86H^{(Z)-**387c**}), 4.28 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 0.14H^{(E)-**393b**}), 4.43 (s, 2H), 5.75 (dt, $^3J = 1.6$, 11.5 Hz, 1H), 6.21 (dt, $^3J = 7.5$, 11.5 Hz, 0.93H^{(Z)-**387c**}), 6.44 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 0.07H^{(E)-**393b**}), 6.88 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H); Ein geringer Teil (32 mg) konnte rein isoliert werden. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27–1.46 (m, 15H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.61–2.67 (m, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.75 (dt, $^3J = 1.5$, 11.5 Hz, 1H), 6.21 (dt, $^3J = 7.4$, 11.5 Hz, 1H), 6.88 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 14.4 (CH₃), 26.4 (CH₂), 29.2 (2xCH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.3 (CH₂), 55.4 (CH₃), 59.9 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 119.8 (CH), 129.4 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 150.8 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 166.7 (C); IR (cm⁻¹): 2927(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1719(s) (ν C=O), 1643(m), 1614(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1247(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1181(s), 1097(s) (ν C-O-C), 1036(s) (ν C_{Ar}-O-C); Berechnet für C₂₂H₃₄O₄: C, 72.9; H, 9.5; Gefunden: C, 72.7; H, 9.5; C₂₂H₃₄O₄, M = 362.50 g/mol.

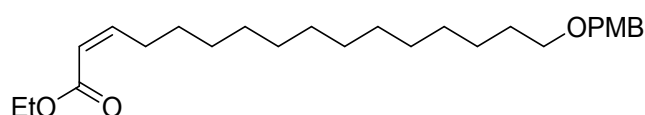


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	2-CH (5.74 ppm)	3-CH (6.21 ppm)	stark	ZZ
2	2-CH (5.74 ppm)	4-CH ₂ (2.61–2.67 ppm)	minimal	ZZ

Tab. 45: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (Z)-**387c**, Einstrahlung auf 2-CH (5.74 ppm).

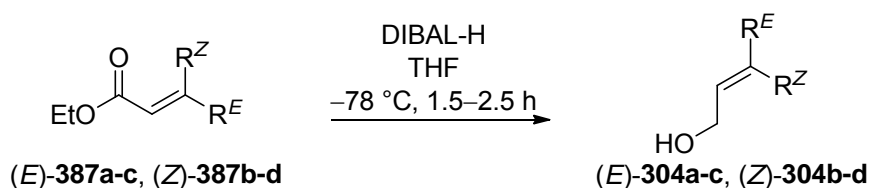
Allylester (Z)-387d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-G2** wurde eine Lösung des Aldehyds **306d** (3.5 g, 10.04 mmol, 1 eq) in THF (10 ml) tropfenweise zu einer Lösung aus (C₇H₇O)₂P(O)CH₂CO₂Et (4.54 g, 13.06 mmol, 1.3 eq), NaH (0.52 g, 13.06 mmol, 1.3eq, 60% in Mineralöl) und NaI (1.51 g, 10.04 mmol, 1 eq) in THF (120 ml) gegeben und 6 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylester (Z)-**387d** verunreinigt mit (E)-**393c** als farbloses Öl (3.75 g, (Z)-**387**:(E)-**393c** = 91:9) erhalten. R_f 0.79

(Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, (*Z*)-**387d**:(*E*)-**393c** = 91:9, δ):



1.25–1.47 (m, 23H), 1.54–1.64 (m, 2H), 2.54 (dt, $^3J = 7.7, 7.8$ Hz, $0.2\text{H}^{(E)\text{-393c}}$), 2.60–2.68 (m, $1.8\text{H}^{(Z)\text{-387d}}$),

3.43 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, $^3J = 7.1$ Hz, $1.8\text{H}^{(Z)\text{-387d}}$), 4.28 (q, $^3J = 7.0$ Hz, $0.2\text{H}^{(E)\text{-393c}}$), 4.43 (s, 2H), 5.75 (dt, $^3J = 1.7, 11.5$ Hz, 1H), 6.21 (dt, $^3J = 7.5, 11.5$ Hz, $0.9\text{H}^{(Z)\text{-387d}}$), 6.44 (t, $^3J = 7.8$ Hz, $0.1\text{H}^{(E)\text{-393c}}$), 6.87 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$, $M = 418.61$ g/mol.



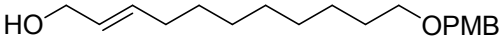
(*E*)-**304a** $R^E = (\text{CH}_2)_7\text{OPMB}$ $R^Z = \text{H}$ (97%)
 (*E*)-**304b** $R^E = (\text{CH}_2)_8\text{OPMB}$ $R^Z = \text{H}$ (99%)
 (*Z*)-**304b** $R^E = \text{H}$ $R^Z = (\text{CH}_2)_8\text{OPMB}$ (88%)
 (*E*)-**304c** $R^E = (\text{CH}_2)_9\text{OPMB}$ $R^Z = \text{H}$ (95%)
 (*Z*)-**304c** $R^E = \text{H}$ $R^Z = (\text{CH}_2)_9\text{OPMB}$ (96%)
 (*Z*)-**304d** $R^E = \text{H}$ $R^Z = (\text{CH}_2)_{13}\text{OPMB}$ (89%)

Allgemeine Vorschrift ET-H: DIBAL-H-Reduktion: Eine Lösung des Allylesters (1 eq) in THF (2 ml/mmol Allylester **387**; 5 ml/mmol (*Z*)-**387d**) wurde auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (3 eq) wurde anschließend unter leichter Gasentwicklung tropfenweise zugegeben und weitere 1.5–3 h bei -78 °C gerührt. Das Kühlbad wurde durch ein Eisbad ersetzt und die Reaktionsmischung durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger Na/K-Tartrat-Lösung gequenchet. Das resultierende gelartige Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die erhaltenen Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden anschließend über MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1→5/1→2/1) des Rohprodukts lieferte den Allylalkohol **304** als farbloses Öl.

Allylalkohol (*E*)-304a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-H** wurde die Lösung des Allylesters (*E*)-**387a** (6.00 g, 17.94 mmol, 1 eq) in THF (36 ml) mit DIBAL-H (53.82 ml, 53.82 mmol, 3 eq, 1 M in CH_2Cl_2) versetzt und für 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylalkohol (*E*)-**304a** (5.10 g, 17.44 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.25–1.36 (m, 8H+OH), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.00–2.05 (dt, $^3J = 6.6, 6.6$ Hz

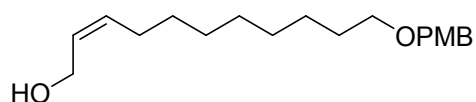
2H), 3.43 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, $^3J = 5.0, 5.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.59–5.72 (m, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 64.0 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 113.9 ($2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.0 (CH), 129.4 ($2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.0 (C_{Ar}), 133.6 (CH), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 3431 (br m) (ν OH), 2929 (s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2854 (s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1613 (m) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1513 (s) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1463 (m) (δ CH_2), 1363 (w) (δ CH_3), 1302 (m), 1248 (s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--O--C}$), 1173 (m), 1094 (m) (ν C--O--C), 1036 (m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--O--C}$), 1009 (m), 970 (m), 820 (m) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{--H}$); Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 73.9; H, 9.7; Gefunden: C, 74.0; H, 9.7; $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$, $M = 292.41$ g/mol.

Allylalkohol (E)-304b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-H** wurde die Lösung des Allylesters (**E**)-**387b** (1.21 g, 3.48 mmol, 1 eq) in THF (7 ml) mit DIBAL-H (15.64 ml, 15.64 mmol, 4.5 eq, 1 M in CH_2Cl_2) versetzt und für 1.5 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylalkohol (**E**)-**304b** (1.06 g, 3.46 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ):

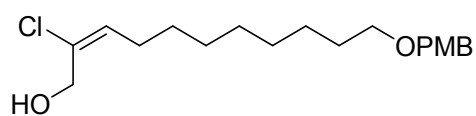
 1.24–1.38 (m, 10H+OH), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.01–2.06 (m, 2H), 3.43 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, $^3J = 5.3, 5.3$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.59–5.73 (m, 2H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 29.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 29.5 ($2 \times \text{CH}_2$), 29.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 64.0 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.6 (CH_2), 113.9 ($2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.0 (CH), 129.4 ($2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C_{Ar}), 133.7 (CH), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm^{-1}): 3439 (br m) (ν OH), 2927 (s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2854 (s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1613 (m) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1513 (s) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1464 (m) (δ CH_2), 1384 (w), 1363 (w) (δ CH_3), 1302 (m), 1248 (s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--O--C}$), 1173 (m), 1094 (m) (ν C--O--C), 1036 (m) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--O--C}$), 1010 (w), 970 (m), 821 (w) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{--H}$); Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$: C, 74.5; H, 9.9; Gefunden: C, 74.7; H, 10.2; $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$, $M = 306.44$ g/mol.

Allylalkohol (Z)-304b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-H** wurde die Lösung des Allylesters (**Z**)-**387b** und des Nebenproduktes (4.3 g, 12.34 mmol, 1 eq) in THF (25 ml) mit DIBAL-H (37.02 ml, 37.02 mmol, 3 eq, 1 M in CH_2Cl_2) versetzt und für 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde ein kleiner Teil des Allylalkohols (**Z**)-**304b** (905 mg, 2.95 mmol, 24%) als farbloses Öl erhalten. Der größte Teil des Allylalkohols

(*Z*)-**304b** konnte lediglich als Gemisch mit Vinylchlorid (*E*)-**395a** (2.41 g, 7.86 mmol, 64%; Gesamtausbeute: 3.31 g, 10.81 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten. Die Trennung des Gemischs von (*Z*)-**304b**/*E*)-**395a** erfolgte mittels preparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 3/1; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 μL; c = 200 mg/ml; R_t[(*E*)-**395a**] 15.9 min, R_t[(*Z*)-**304b**] 23.2 min]; (*Z*)-**304b**: R_f 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.24–1.38 (m, 10H+OH),

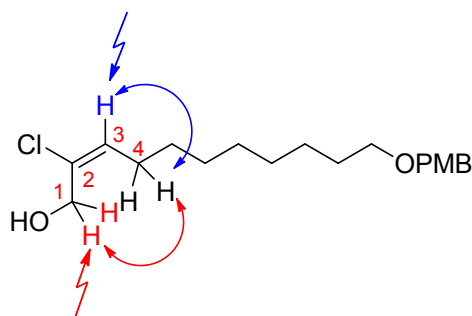


1.55–1.62 (m, 2H), 2.03–2.09 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (dd, ³J = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.50–5.62 (m, 2H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (2xCH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 58.8 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.6 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 128.4 (CH), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 133.4 (CH), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3465 (br m) (ν OH), 3444 (br m) (ν OH), 2926 (m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854 (m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1614 (m) (=C_{Ar}H), 1513 (s) (=C_{Ar}H), 1464 (m) (δ CH₂), 1441 (w), 1384 (m), 1362 (w) (δ CH₃), 1302 (m), 1247 (s) (ν C_{Ar}-O-C), 1210 (w), 1173 (m), 1096 (m) (ν C-O-C), 1036 (m) (ν C_{Ar}-O-C), 1010 (w), 821 (w) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₁₉H₃₀O₃: C, 74.5; H, 9.9; Gefunden: C, 74.5; H, 10.1; C₁₉H₃₀O₃, M = 306.44 g/mol; (*E*)-**395a**: R_f 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27–1.41 (m, 10H), 1.55–1.62 (m, 2H), 1.87 (br s, OH),



2.08–2.14 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.76 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 61.4 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.6 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 131.3 (CH), 132.3 (C), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3431 (br m) (ν OH), 2999 (w), 2929 (s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855 (s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1612 (m) (=C_{Ar}H), 1586 (w), 1513 (s) (=C_{Ar}H), 1464 (m) (δ CH₂), 1442 (m), 1363 (m) (δ CH₃), 1302 (m), 1247 (s) (ν C_{Ar}-O-C), 1174 (m), 1096 (m) (ν C-O-C), 1035 (s) (ν C_{Ar}-O-C), 1010 (w), 846 (w), 821 (m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₁₉H₂₉ClO₃: C, 66.9; H, 8.6; Gefunden: C, 67.0; H, 8.7; C₁₉H₂₉ClO₃, M = 340.89 g/mol.

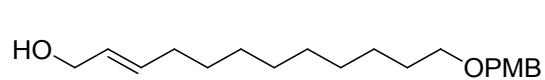
³⁰⁵ System: *Smartline* Knauer HPLC, [Pumpe K-1800, UV-Detektor 2600 (247 nm), Autosampler 3900, Chromgate software V3.16].



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1-CH ₂ (4.26 ppm)	4-CH ₂ (2.08–2.14 ppm)	stark	2E
2	3-CH (5.78 ppm)	4-CH ₂ (2.08–2.14 ppm)	schwach	2E

Tab. 46: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (*E*)-**395a**, Einstrahlung auf 1-CH (4.26 ppm) und 3-CH (5.78 ppm).

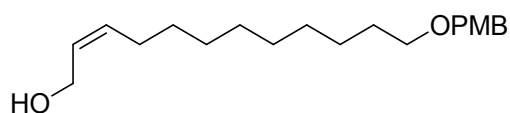
Allylkohol (*E*)-304c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-H** wurde die Lösung des Allylesters (*E*)-**387c** (5.61 g, 15.48 mmol, 1 eq) in THF (30 ml) mit DIBAL-H (46.42 ml, 46.42 mmol, 3 eq, 1 M in CH₂Cl₂) versetzt und für 1.5 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylkohol (*E*)-**304c** (4.68 g, 14.62 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten. *R_f* 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ):



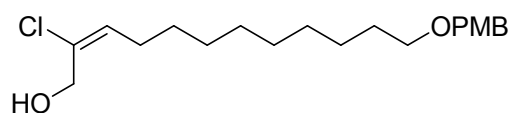
1.27–1.38 (m, 12H+OH), 1.56–1.62 (m, 2H),
2.01–2.05 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H),
3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, ³J = 5.2, 5.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.56–5.72 (m, 2H), 6.87 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.3 (CH₂), 55.4 (CH₃), 64.0 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 129.0 (CH), 129.3 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 133.7 (CH), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3441(br m) (ν OH), 2926(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2853(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1302(m), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1095(s) (ν C-O-C), 1036(m) (ν C_{Ar}-O-C), 970(m), 820(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₀H₃₂O₃: C, 75.0; H, 10.1; Gefunden: C, 74.9; H, 10.2; C₂₀H₃₂O₃, M = 320.47 g/mol.

Allylkohol (*Z*)-304c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-H** wurde die Lösung des Allylesters (*Z*)-**387c** und des Nebenproduktes (6.8 g, 18.76 mmol, 1 eq) in THF (38 ml) mit DIBAL-H (56.27 ml, 56.27 mmol, 3 eq, 1 M in CH₂Cl₂) versetzt und für 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde ein Gemisch des Allylkohols (*Z*)-**304c** und

des Vinylchlorids (*E*)-**395b** (5.77 g, 18.01 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten. Die Trennung des Gemischs von (*Z*)-**304c**/*E*-**395b** erfolgte mittels preparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 3/1; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 µL; c = 200 mg/ml; R_t[(*E*)-**395b**] 11.4 min, R_t[(*Z*)-**304c**] 17.6 min]; (*Z*)-**304c**: R_f 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.22 (br s,



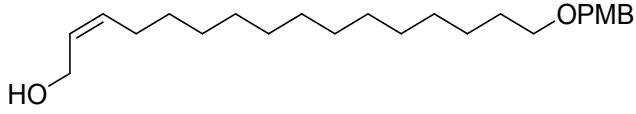
OH) 1.27–1.35 (m, 12H), 1.56–1.62 (m, 2H), 2.04–2.09 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (d, ³J = 6.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.51–5.62 (m, 2H), 6.88 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 58.8 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 128.5 (CH), 129.4 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 133.4 (CH), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3355(br m) (ν OH), 3010(m), 2926(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2853(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(m) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1302(m), 1247(m) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1099(m) (ν C-O-C), 1035(m) (ν C_{Ar}-O-C); Berechnet für C₂₀H₃₂O₃: C, 75.0; H, 10.1; Gefunden: C, 74.8; H, 9.8; C₂₀H₃₂O₃, M = 320.47 g/mol; (*E*)-**395b**: R_f 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.27–1.39 (m, 12H), 1.56–1.62 (m, 2H), 1.87 (br s, OH), 2.09–2.14

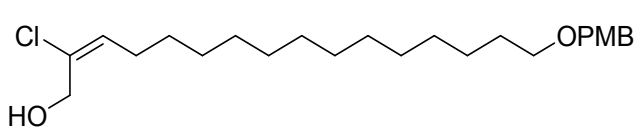


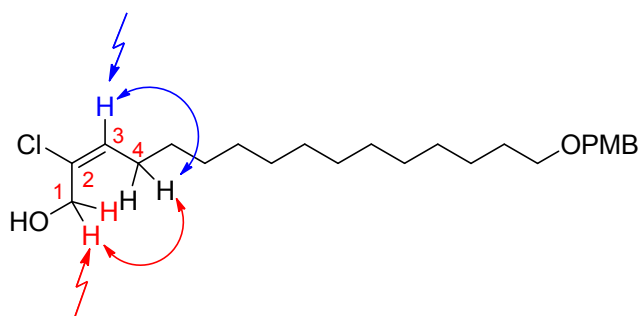
(m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (d, ³J = 5.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.76 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 61.5 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 129.4 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 131.3 (CH), 132.3 (C), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3416(br m) (ν OH), 2927(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1363(m) (δ CH₃), 1302(m), 1247(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1096(m) (ν C-O-C), 1036(s) (ν C_{Ar}-O-C), 821(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₀H₃₁ClO₃: C, 67.7; H, 8.8; Gefunden: C, 67.7; H, 8.9; C₂₀H₃₁ClO₃, M = 354.91 g/mol.

Allylalkohol (Z)-304d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-H** wurde die Lösung des Allylesters (*Z*)-**387d** und des Nebenproduktes (3.60 g, 8.59 mmol, 1 eq) in THF (43 ml) mit DIBAL-H (25.80 ml, 25.80 mmol, 3 eq, 1 M in CH₂Cl₂) versetzt und für 2.5 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde ein kleiner Teil des Allylalkohols (*Z*)-**304d**

(750 mg, 1.99 mmol, 22%) als farbloses Öl erhalten. Der größte Teil des Allylalkohols (*Z*)-**304d** konnte lediglich als Gemisch mit Vinylchlorid (*E*)-**395c** (2.16 g, 5.73 mmol, 67%; Gesamtausbeute: 2.91 g, 7.72 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten. Die Trennung des Gemischs von (*Z*)-**304d**/*(E)*-**395c** erfolgte mittels preparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 3/1; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 µL; c = 200 mg/ml; R_t[(*E*)-**395c**] 11.5 min, R_t[(*Z*)-**304d**] 17.5 min]; (*Z*)-**304d**: R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp. 42.2–43.7 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ):

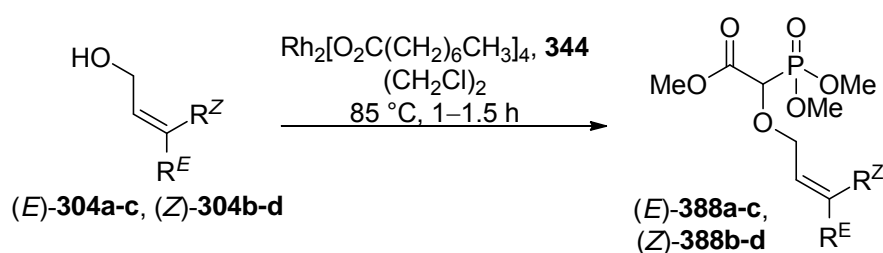
 1.25–1.37 (m, 20H+OH), 1.56–1.63 (m, 2H), 2.04–2.09 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (dd, ³J = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.51–5.63 (m, 2H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 26.4 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.7 (4xCH₂), 29.8 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 58.8 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.6 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 128.4 (CH), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 133.5 (CH), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3309(br w) (ν OH), 2917(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2848(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1616(w) (=C_{Ar}H), 1517(m) (=C_{Ar}H), 1463(m) (δ CH₂), 1302(m), 1254(m) (ν C_{Ar}-O-C), 1175(m), 1118(m), 1106(m) (ν C-O-C), 1032(m) (ν C_{Ar}-O-C), 1012(m), 988(w), 813(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₄H₄₀O₃: C, 76.6; H, 10.7; Gefunden: C, 76.4; H, 10.5; C₂₄H₄₀O₃, M = 376.57 g/mol; (*E*)-**395c**: R_f 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp. 47–47.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ):

 1.25–1.43 (m, 20H), 1.56–1.62 (m, 2H), 1.87 (br s, OH), 2.09–2.14 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.77 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 26.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.5 (2xCH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (3xCH₂), 29.8 (CH₂), 29.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 61.5 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 113.9 (2xC_{Ar}H), 129.4 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 131.3 (CH), 132.3 (C), 159.2 (C_{Ar}); IR (cm⁻¹): 3437(br w) (ν OH), 2918(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2851(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1515(m) (=C_{Ar}H), 1468(m) (δ CH₂), 1446(w), 1384(w), 1361(m) (δ CH₃), 1305(m), 1248(m) (ν C_{Ar}-O-C), 1177(m), 1092(m) (ν C-O-C), 1030(m) (ν C_{Ar}-O-C), 819(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₄H₃₉ClO₃: C, 70.1; H, 9.6; Gefunden: C, 70.3; H, 9.5; C₂₄H₃₉ClO₃, M = 411.02 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1-CH₂ (4.28 ppm)	4-CH ₂ (2.09–2.14 ppm)	mittel	2 <i>E</i>
2	3-CH (5.78 ppm)	4-CH ₂ (2.09–2.14 ppm)	schwach	2 <i>E</i>

Tab. 47: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (*E*)-**395c**, Einstrahlung auf 1-CH (4.26 ppm) und 3-CH (5.78 ppm).

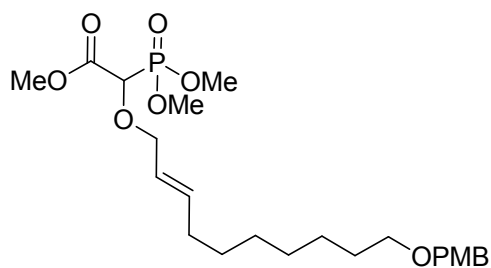


- (*E*)-**388a** R^E = (CH₂)₇OPMB R^Z = H (88%)
 (*E*)-**388b** R^E = (CH₂)₈OPMB R^Z = H (95%)
 (*Z*)-**388b** R^E = H R^Z = (CH₂)₈OPMB (81%)
 (*E*)-**388c** R^E = (CH₂)₉OPMB R^Z = H (84%)
 (*Z*)-**388c** R^E = H R^Z = (CH₂)₉OPMB (86%)
 (*Z*)-**388d** R^E = H R^Z = (CH₂)₁₃OPMB (76%)

Allgemeine Vorschrift ET-I: OH-Insertion mit Rhodium(II)octanoat-Dimer: In zwei parallelen Ansätzen wurde in zwei Zueihalskolben (ausgerüstet mit Rückflusskühler und einem Stopfen, der später durch einen Tropftrichter ersetzt wurde) jeweils eine Lösung von Rh₂[O₂C(CH₂)₆CH₃]₄ (0.04 eq) und dem Allylalkohol (1 eq) in (CH₂Cl)₂ (10 ml/mmol Allylalkohol **304**) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Die Kolben wurden auf 85 °C erhitzt und anschließend wurde eine Lösung von Diazophosphonat **344** (1.5 eq; 1.8 eq für Allylalkohol (*E*)-**304b**) in (CH₂Cl)₂ (10 ml/mmol Allylalkohol **304**; 15 ml/mmol für (*E*)-**304b** und (*Z*)-**304c**) über einen Zeitraum von 1 h zum grünen Reaktionsgemisch getropft. Nach beendeter Zugabe wurde solange bei 85 °C weitergerührt, bis bei einer Reaktionskontrolle kein Startmaterial mehr erkennbar war. Der Inhalt beider Kolben wurde anschließend vermengt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde sofort danach durch eine kleine Säule (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1 → 1/1) vorgereinigt.

Nach der erneuten Entfernung des Lösungsmittels, ergab eine zweite säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1→2/1→1/1→1/2) des Rohproduktes das Phosphonat **388** als farbloses Öl.

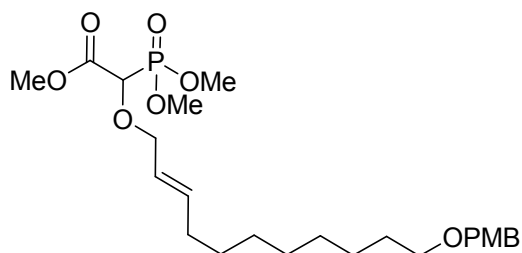
PMB-Ether (E)-388a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-I**, wurde in zwei parallelen Ansätzen (500 mg Allylkohol (*E*)-**304a** pro Kolben) eine Lösung von Diazophosphonat **344** (1.07 g, 5.13 mmol, 1.5 eq) in (CH₂Cl)₂ (36 ml) bei 85 °C über 1 h zu einer Lösung des Allylkohols (*E*)-**304a** (1 g, 3.42 mmol, 1 eq) und Rh₂[O₂C(CH₂)₃CH₃]₄ (106.5 mg, 0.14 mmol, 0.04 eq) in (CH₂Cl)₂ (36 ml) getropft. Direkt nach beendeter Zugabe zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz des Startmaterials. Nach der zweiten säulenchromatographischen Reinigung wurde Phosphonat (*E*)-**388a** (1.42 g, 3.00 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.57 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ):



1.28–1.39 (m, 8H), 1.55–1.61 (m, 2H), 2.00–2.06 (m, 2H), 3.42 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (d, ³J_{H,P} = 4.0 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 4.0 Hz, 3H), 4.02 (dd, ³J = 7.0, 11.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, ³J = 6.7, 11.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.42 (d, ²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H), 5.47–5.54 (m, 1H), 5.69–5.76 (m, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.4 (CH₂), 53.0 (CH₃), 54.3 (d, ²J_{C,P} = 2.9 Hz, CH₃), 54.4 (d, ²J_{C,P} = 1.9 Hz, CH₃), 55.4 (CH₃), 70.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 73.4 (d, ³J_{C,P} = 12.0 Hz, CH₂), 74.1 (d, ¹J_{C,P} = 159.0 Hz, CH), 113.9 (2xC_{Ar}H), 124.3 (CH), 129.4 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 138.4 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 2.9 Hz, C); IR (cm⁻¹): 2930(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1754(m) (ν C=O), 1612(m) (=C_{Ar}H), 1513(m) (=C_{Ar}H), 1461(m) (δ CH₂), 1441(m), 1267(s), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1172(m), 1102(m) (ν C-O-C), 1033(s) (ν C_{Ar}-O-C), 973 (m), 821(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₃H₃₇O₈P: C, 58.5; H, 7.9; Gefunden: C, 58.1; H, 7.6; C₂₃H₃₇O₈P, M = 472.51 g/mol.

PMB-Ether (E)-388b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-I**, wurde in zwei parallelen Ansätzen (466 mg Allylkohol (*E*)-**304b** pro Kolben) eine Lösung von Diazophosphonat **344** (1.14 g, 5.47 mmol, 1.8 eq) in (CH₂Cl)₂ (46 ml) bei 85 °C über 1 h zu einer Lösung des Allylkohols (*E*)-**304b** (932 mg, 3.04 mmol, 1 eq) und Rh₂[O₂C(CH₂)₃CH₃]₄ (94.7 mg, 0.12 mmol, 0.04 eq) in (CH₂Cl)₂ (30 ml) getropft. Nach weiteren 30 Minuten bei 85 °C zeigte

die Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz des Startmaterials. Nach der zweiten säulenchromatographischen Reinigung wurde Phosphonat (*E*)-**388b** (1.41 g, 2.90 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.47 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ):



1.27–1.38 (m, 10H), 1.56–1.61 (m, 2H), 2.00–2.06 (m, 2H), 3.42 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 5.0$ Hz, 3H), 3.86 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 5.0$ Hz, 3H), 4.02 (dd, $^3J = 7.0, 11.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $^3J = 6.7, 11.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.1$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.48–5.54 (m, 1H), 5.70–5.76 (m, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 52.9 (CH_3), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.4$ Hz, CH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.4$ Hz, CH_3), 55.4 (CH_3), 70.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 73.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.0$ Hz, CH_2), 74.2 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.4$ Hz, CH), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 124.4 (CH), 129.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.0 (C_{Ar}), 138.3 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 168.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, C); IR (cm^{-1}): 2928(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2854(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1753(s) (ν C=O), 1613(m) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1513(s) ($=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 1463(m) (δ CH_2), 1384(w), 1301(m), 1249(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 1173(m), 1101(s) (ν C–O–C), 1034(s) (ν $\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}\text{C}$), 975(w), 821(m) (δ $=\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{P}$: C, 59.3; H, 8.1; Gefunden: C, 58.9; H, 8.2; $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{P}$, $M = 486.54$ g/mol.

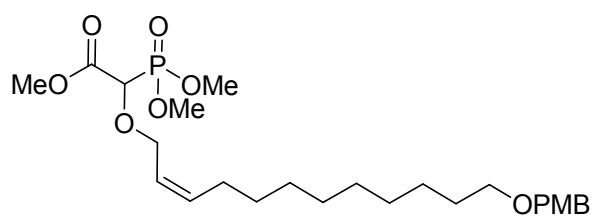
PMB-Ether (Z)-388b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-I**, wurde in zwei parallelen Ansätzen (500 mg Allylalkohol (*Z*)-**304b** pro Kolben) eine Lösung von Diazophosphonat **344** (1.02 g, 4.89 mmol, 1.5 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (32 ml) bei 85 °C über 1 h zu einer Lösung des Allylalkohols (*Z*)-**304b** (1 g, 3.26 mmol, 1 eq) und $\text{Rh}_2[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_4$ (101.6 mg, 0.13 mmol, 0.04 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (32 ml) getropft. Direkt nach beendeter Zugabe zeigte die Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz des Startmaterials. Nach der zweiten säulenchromatographischen Reinigung wurde Phosphonat (*Z*)-**388b** (1.29 g, 2.65 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.51 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.26–1.34 (m, 10H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.00–2.05 (m, 2H), 3.42 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 3.8$ Hz, 3H), 3.86 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 3.8$ Hz, 3H), 4.17 (dd, $^3J = 7.5, 12.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $^3J = 6.3, 12.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.1$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.47–5.53 (m, 1H), 5.66–5.73 (m, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 26.3 (CH_2), 27.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6

(2xCH₂), 29.9 (CH₂), 53.0 (CH₃), 54.3 (CH₃), 54.4 (CH₃), 55.4 (CH₃), 67.7 (d, ³J_{C,P} = 12.6 Hz, CH₂), 70.3 (CH₂), 72.6 (CH₂), 74.2 (d, ¹J_{C,P} = 158.5 Hz, CH), 113.8 (2xC_{Ar}H), 123.8 (CH), 129.3 (2xC_{Ar}H), 130.9 (C_{Ar}), 136.8 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 1.9 Hz, C); IR (cm⁻¹): 2929(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1753(m) (ν C=O), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(m) (=C_{Ar}H), 1463(m) (δ CH₂), 1301(m), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1174(m), 1101(s) (ν C-O-C), 1034(s) (ν C_{Ar}-O-C), 822(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₄H₃₉O₈P: C, 59.3; H, 8.1; Gefunden: C, 59.0; H, 8.1; C₂₄H₃₉O₈P, M = 486.54 g/mol.

PMB-Ether (E)-388c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-I**, wurde in zwei parallelen Ansätzen (576 mg Allylalkohol (**E**)-**304c** pro Kolben) eine Lösung von Diazophosphonat **344** (1.12 g, 5.39 mmol, 1.5 eq) in (CH₂Cl)₂ (36 ml) bei 85 °C über 1 h zu einer Lösung des Allylalkohols (**E**)-**304c** (1.15 g, 3.59 mmol, 1 eq) und Rh₂[O₂C(CH₂)₃CH₃]₄ (112.1 mg, 0.14 mmol, 0.04 eq) in (CH₂Cl)₂ (36 ml) getropft. Direkt nach beendeter Zugabe zeigte die Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz des Startmaterials. Nach der zweiten säulenchromatographischen Reinigung wurde Phosphonat (**E**)-**388c** (1.51 g, 3.02 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.46 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ):

1.26–1.37 (m, 12H), 1.56–1.62 (m, 2H), 2.02–2.06 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (d, ³J_{H,P} = 5.0 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 5.0 Hz, 3H), 4.03 (dd, ³J = 7.0, 11.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, ³J = 6.4, 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d, ²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.48–5.54 (m, 1H), 5.70–5.76 (m, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 26.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3(CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.4 (CH₂), 52.9 (CH₃), 54.3 (d, ²J_{C,P} = 2.4 Hz, CH₃), 54.4 (d, ²J_{C,P} = 2.4 Hz, CH₃), 55.4 (CH₃), 70.4 (CH₂), 72.6 (CH₂), 73.4 (d, ³J_{C,P} = 12.0 Hz, CH₂), 74.2 (d, ¹J_{C,P} = 158.4 Hz, CH), 113.9 (2xC_{Ar}H), 124.4 (CH), 129.3 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 138.3 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 2.4 Hz, C); IR (cm⁻¹): 2927(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1754(s) (ν C=O), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1463(m) (δ CH₂), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1101(s) (ν C-O-C), 1035(s) (ν C_{Ar}-O-C), 974(m), 822(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₅H₄₁O₈P: C, 60.0; H, 8.3; Gefunden: C, 59.8; H, 8.2; C₂₅H₄₁O₈P, M = 500.56 g/mol.

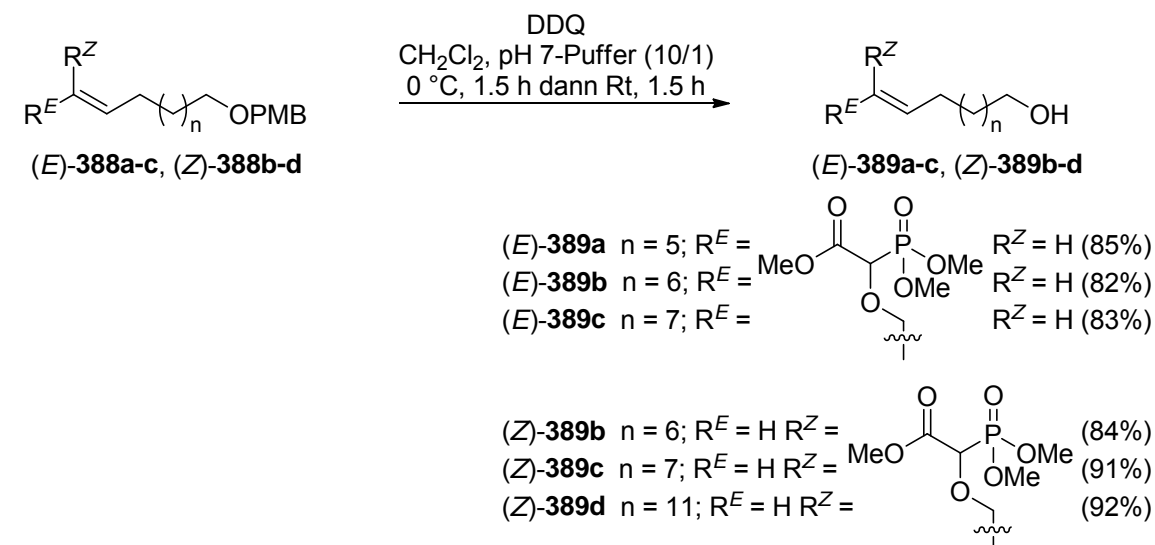
PMB-Ether (Z)-388c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-I**, wurde in zwei parallelen Ansätzen (576 mg Allylkohol (Z)-**304c** pro Kolben) eine Lösung von Diazophosphonat **344** (1.12 g, 5.39 mmol, 1.5 eq) in (CH₂Cl)₂ (36 ml) bei 85 °C über 1 h zu einer Lösung des Allylkohols (Z)-**304c** (1.15 g, 3.59 mmol, 1 eq) und Rh₂[O₂C(CH₂)₃CH₃]₄ (112.1 mg, 0.14 mmol, 0.04 eq) in (CH₂Cl)₂ (54 ml) getropft. Direkt nach beendeter Zugabe zeigte die Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz des Startmaterials. Nach der zweiten säulenchromatographischen Reinigung wurde Phosphonat (Z)-**388c** (1.55 g, 3.09 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.47 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ):



1.26–1.33 (m, 12H), 1.56–1.61 (m, 2H), 2.01–2.05 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, ³J_{H,P} = 4.9 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 4.9 Hz, 3H), 4.03 (dd, ³J = 7.6, 12.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, ³J = 6.5, 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, ²J_{H,P} = 18.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.48–5.53 (m, 1H), 5.67–5.72 (m, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 26.4 (CH₂), 27.7 (CH₂), 29.4(CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 52.9 (CH₃), 54.3 (CH₃), 54.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 67.7 (d, ³J_{C,P} = 12.5 Hz, CH₂), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 74.6 (d, ¹J_{C,P} = 158.7 Hz, CH), 113.9 (2xC_{Ar}H), 123.9 (CH), 129.3 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 136.8 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 2.4 Hz, C); IR (cm⁻¹): 2927(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1753(s) (ν C=O), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(s) (=C_{Ar}H), 1463(m) (δ CH₂), 1301(m), 1266(s), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1101(s) (ν C-O-C), 1034(s) (ν C_{Ar}-O-C), 822(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₅H₄₁O₈P: C, 60.0; H, 8.3; Gefunden: C, 59.8; H, 8.3; C₂₅H₄₁O₈P, M = 500.56 g/mol.

PMB-Ether (Z)-388d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-I**, wurde in zwei parallelen Ansätzen (500 mg Allylkohol (Z)-**304d** pro Kolben) eine Lösung von Diazophosphonat **344** (829 mg, 3.98 mmol, 1.5 eq) in (CH₂Cl)₂ (26 ml) bei 85 °C über 1 h zu einer Lösung des Allylkohols (Z)-**304d** (1 g, 2.65 mmol, 1 eq) und Rh₂[O₂C(CH₂)₃CH₃]₄ (82.7 mg, 0.11 mmol, 0.04 eq) in (CH₂Cl)₂ (26 ml) getropft. Direkt nach beendeter Zugabe zeigte die Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz des Startmaterials. Nach der zweiten säulenchromatographischen Reinigung wurde Phosphonat (Z)-**388d** (1.12 g, 2.02 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.057 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.25–1.35 (m, 20H), 1.55–1.62 (m, 2H), 2.00–2.05 (m, 2H), 3.43 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, ³J_{H,P} = 4.0 Hz, 3H), 3.87 (d, ³J_{H,P} = 3.9 Hz, 3H), 4.17 (dd,

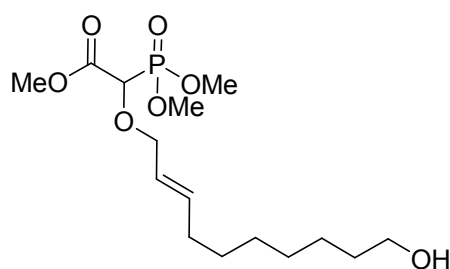
$^3J = 7.6, 12.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $^3J = 6.4, 12.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $^2J_{H,P} = 19.1$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.47–5.54 (m, 1H), 5.67–5.73 (m, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 26.4 (CH₂), 27.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (2xCH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (2xCH₂), 29.8 (2xCH₂), 29.9 (CH₂), 52.9 (CH₃), 54.3 (CH₃), 54.4 (CH₃), 55.4 (CH₃), 67.8 (d, $^3J_{C,P} = 12.5$ Hz, CH₂), 70.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 74.6 (d, $^1J_{C,P} = 159.0$ Hz, CH), 113.9 (2xC_{Ar}H), 123.9 (CH), 129.3 (2xC_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}), 136.8 (CH), 159.2 (C_{Ar}), 168.1 (d, $^2J_{C,P} = 1.9$ Hz, C); IR (cm⁻¹): 2925(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2853(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1753(m) (ν C=O), 1613(m) (=C_{Ar}H), 1513(m) (=C_{Ar}H), 1464(m) (δ CH₂), 1384(m), 1301(m), 1248(s) (ν C_{Ar}-O-C), 1173(m), 1102(m) (ν C-O-C), 1035(s) (ν C_{Ar}-O-C), 822(m) (δ =C_{Ar}-H); Berechnet für C₂₉H₄₉O₈P: C, 62.6; H, 8.9; Gefunden: C, 62.2; H, 8.9; C₂₉H₄₉O₈P, M = 556.67 g/mol.



Allgemeine Vorschrift ET-J: PMB-Ether-Spaltung: DDQ (1.5 eq) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des PMB-Ethers (1 eq) in CH₂Cl₂ (6.5 ml/mmol PMB-Ether **388**) und wässrigem pH 7-Puffer (0.65 ml/mmol PMB-Ether **388**). Die erhaltene schwarzblaue Lösung wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 1.5 h gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen und 10 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische

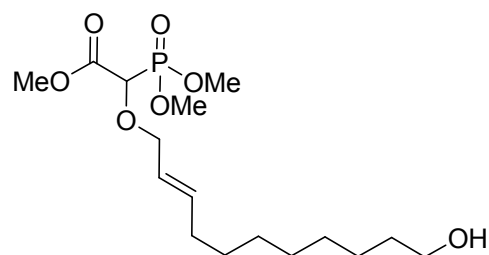
Reinigung des Rohproduktes (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1→1/1→1/2→0/1) lieferte den Alkohol **389** als farbloses Öl.

Alkohol (E)-389a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-J** wurde PMB-Ether (*E*)-**388a** (6.32 g, 13.37 mmol, 1 eq) mit DDQ (4.55 g, 20.06 mmol, 1.5 eq) in CH₂Cl₂ (87 ml) und pH 7-Puffer (8.7 ml) behandelt. Die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie lieferte den Alkohol (*E*)-**389a** (4.03 g, 11.44 mmol, 85%) als leicht gelbes Öl. R_f 0.23 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.30–1.39 (m, 8H), 1.48 (br s, OH), 1.52–1.59



(m, 2H), 2.04 (dt, ³J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.63 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (d, ³J_{H,P} = 5.0 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 5.0 Hz, 3H), 4.01 (dd, ³J = 7.2, 11.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, ³J = 6.3, 11.8 Hz, 1H), 4.43 (d, ²J_{H,P} = 19.3 Hz, 1H), 5.47–5.54 (m, 1H), 5.69–5.76 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 25.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.8 (CH₂), 53.0 (CH₃), 54.3 (d, ²J_{C,P} = 4.9 Hz, CH₃), 54.4 (d, ²J_{C,P} = 4.9 Hz, CH₃), 63.1 (CH₂), 73.3 (d, ³J_{C,P} = 12.0 Hz, CH₂), 74.0 (d, ¹J_{C,P} = 158.4 Hz, CH), 124.4 (CH), 138.4 (CH), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 2.9 Hz, C); IR (cm⁻¹): 3441(br m) (ν OH), 2928(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1752(s) (ν C=O), 1455(m) (δ CH₂), 1437(m), 1259 (s) (ν C–O–C), 1195(m), 1111(m) (ν C–O–C), 1035(s) (ν C–O), 975(m); Berechnet für C₁₅H₂₉O₇P: C, 51.1; H, 8.3; Gefunden: C, 51.0; H, 8.1; C₁₅H₂₉O₇P, M = 352.36 g/mol.

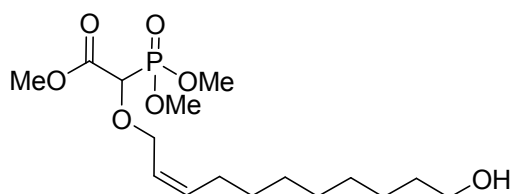
Alkohol (E)-389b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-J** wurde PMB-Ether (*E*)-**388b** (5.01 g, 10.30 mmol, 1 eq) mit DDQ (3.51 g, 15.45 mmol, 1.5 eq) in CH₂Cl₂ (67 ml) und pH 7-Puffer (6.7 ml) behandelt. Die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie lieferte den Alkohol (*E*)-**389b** (3.10 g, 8.46 mmol, 82%) als leicht gelbes Öl. R_f 0.25 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.28–1.37 (m, 10H), 1.52–1.58 (m, 2H), 1.62 (br s, OH), 2.03 (dt, ³J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.63 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H),



3.82 (s, 3H), 3.83 (d, ³J_{H,P} = 4.8 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 4.8 Hz, 3H), 4.01 (dd, ³J = 7.0, 11.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, ³J = 6.4, 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d, ²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H), 5.47–5.54 (m, 1H), 5.69–5.76 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 25.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.9 (CH₂), 53.0

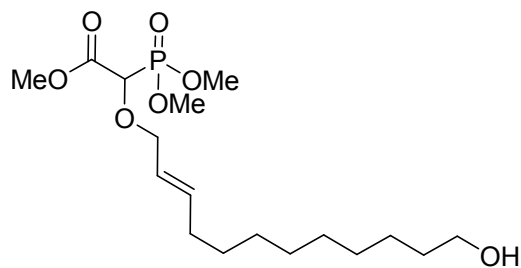
(CH₃), 54.3 (d, ²J_{C,P} = 4.9 Hz, CH₃), 54.4 (d, ²J_{C,P} = 4.9 Hz, CH₃), 63.1 (CH₂), 73.4 (d, ³J_{C,P} = 11.6 Hz, CH₂), 74.1 (d, ¹J_{C,P} = 158.4 Hz, CH), 124.4 (CH), 138.3 (CH), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 2.9 Hz, C); IR (cm⁻¹): 3441(br m) (ν OH), 2928(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1752(s) (ν C=O), 1456(m) (δ CH₂), 1438(m), 1257(s) (ν C–O–C), 1186(m), 1113(m) (ν C–O–C), 1036(s) (ν C–O); Berechnet für C₁₆H₃₁O₇P: C, 52.5; H, 8.5; Gefunden: C, 52.4; H, 8.4; C₁₆H₃₁O₇P, M = 366.39 g/mol.

Alkohol (Z)-389b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-J** wurde PMB-Ether (Z)-**388b** (5.22 g, 10.73 mmol, 1 eq) mit DDQ (3.65 g, 16.09 mmol, 1.5 eq) in CH₂Cl₂ (70 ml) und pH 7-Puffer (7 ml) behandelt. Die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie lieferte den Alkohol (Z)-**389b** (3.30 g, 9.01 mmol, 84%) als farbloses Öl. R_f 0.31 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.29–1.36 (m, 10H), 1.45 (br s, OH), 1.53–1.58



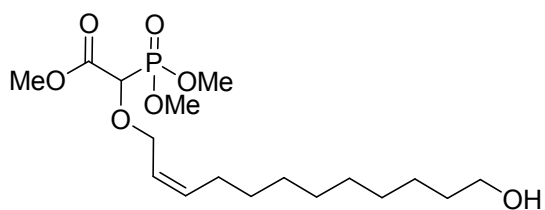
(m, 2H), 2.03 (dt, ³J = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 3.63 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, ³J_{H,P} = 5.7 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 5.7 Hz, 3H), 4.17 (dd, ³J = 7.5, 12.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, ³J = 6.5, 12.0 Hz, 1H), 4.41 (d, ²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H), 5.48–5.53 (m, 1H), 5.66–5.72 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 25.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (2xCH₂), 32.9 (CH₂), 53.0 (CH₃), 54.3 (d, ²J_{C,P} = 2.9 Hz, CH₃), 54.4 (d, ²J_{C,P} = 2.9 Hz, CH₃), 63.1 (CH₂), 67.7 (d, ³J_{C,P} = 12.6 Hz, CH₂), 74.6 (d, ¹J_{C,P} = 158.2 Hz, CH), 123.9 (CH), 136.8 (CH), 168.0 (d, ²J_{C,P} = 2.9 Hz, C); IR (cm⁻¹): 3443(br m) (ν OH), 3017(w), 2928(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1752(s) (ν C=O), 1461(m) (δ CH₂), 1438(m), 1327(w), 1260(s) (ν C–O–C), 1187(m), 1112(m) (ν C–O–C), 1035(s) (ν C–O), 869(w); Berechnet für C₁₆H₃₁O₇P: C, 52.5; H, 8.5; Gefunden: C, 52.5; H, 8.5; C₁₆H₃₁O₇P, M = 366.39 g/mol.

Alkohol (E)-389c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-J** wurde PMB-Ether (E)-**388c** (5.16 g, 10.31 mmol, 1 eq) mit DDQ (3.51 g, 15.46 mmol, 1.5 eq) in CH₂Cl₂ (67 ml) und pH 7-Puffer (6.7 ml) behandelt. Die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie lieferte den Alkohol (E)-**389c** (3.25 g, 8.54 mmol, 83%) als farbloses Öl. R_f 0.26 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.27–1.36 (m, 12H), 1.43 (br s, OH), 1.52–1.59 (m, 2H), 2.04 (dt, ³J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.63 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (d, ³J_{H,P} = 4.5 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 4.5 Hz, 3H), 4.02 (dd, ³J = 7.0, 11.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, ³J = 6.4, 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d, ²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H), 5.47–5.55 (m, 1H), 5.69–5.76 (m, 1H);



^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 32.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 53.0 (CH_3), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.9$ Hz, CH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.9$ Hz, CH_3), 63.2 (CH_2), 73.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.6$ Hz, CH_2), 74.1 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.4$ Hz, CH), 124.3 (CH), 138.4 (CH), 168.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 9.9$ Hz, C); IR (cm^{-1}): 3443(br m) (ν OH), 2926(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2854(m) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1753(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1456(m) (δ CH_2), 1437(m), 1329(m), 1261(s) (ν C–O–C), 1114(m) (ν C–O–C), 1034(s) (ν C–O), 870(w) 828(w); Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{P}$: C, 53.7; H, 8.7; Gefunden: C, 53.8; H, 8.9; $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{P}$, $M = 380.41$ g/mol.

Alkohol (Z)-389c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-J** wurde PMB-Ether (Z)-**388c** (7 g, 13.99 mmol, 1 eq) mit DDQ (4.76 g, 20.97 mmol, 1.5 eq) in CH_2Cl_2 (91 ml) und pH 7-Puffer (9.1 ml) behandelt. Die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie lieferte den Alkohol (Z)-**389c** (4.74 g, 12.46 mmol, 91%) als farbloses Öl. R_f 0.21 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.27–1.34 (m, 12H), 1.48 (br s, OH), 1.52–1.59 (m, 2H), 2.03

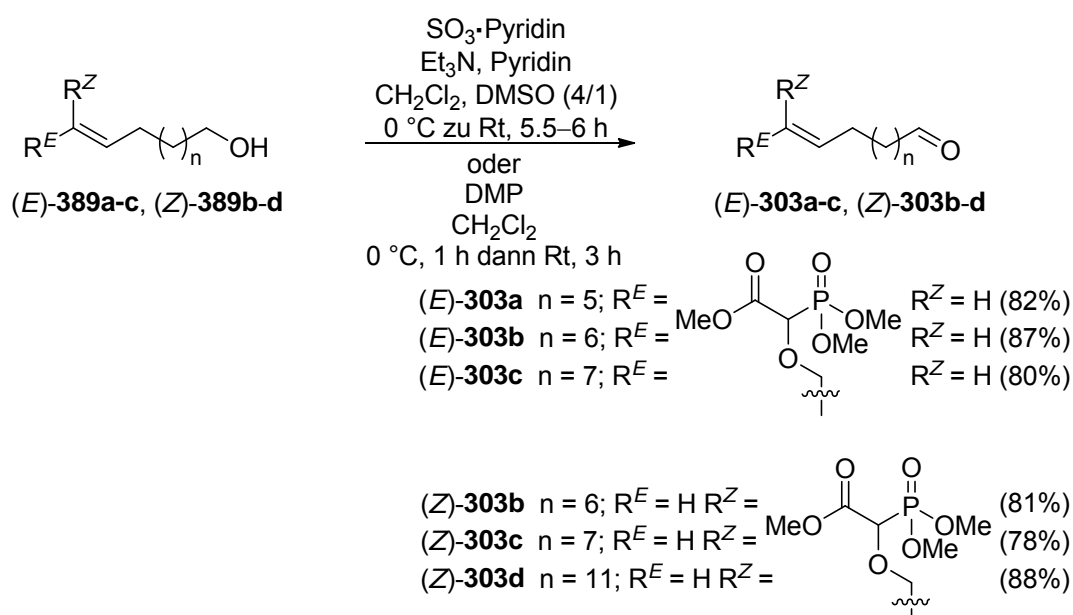
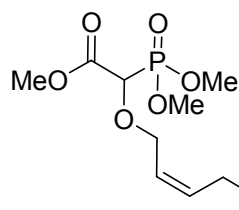


(dt, $^3J = 7.1$, 7.1 Hz, 2H), 3.63 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.5$ Hz, 3H), 3.87 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.5$ Hz, 3H), 4.17 (dd, $^3J = 7.5$, 12.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, $^3J = 6.5$, 12.1 Hz, 1H), 4.42 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 18.9$ Hz, 1H), 5.47–5.54 (m, 1H), 5.66–5.73 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.8 (CH_2), 27.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (2x CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 32.9 (CH_2), 53.0 (CH_3), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, CH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, CH_3), 63.2 (CH_2), 67.7 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.6$ Hz, CH_2), 74.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.4$ Hz, CH), 123.9 (CH), 136.8 (CH), 168.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.0$ Hz, C); IR (cm^{-1}): 3442(br m) (ν OH), 3017(w), 2926(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2854(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1752(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1460(m) (δ CH_2), 1326(w), 1260(s) (ν C–O–C), 1112(s) (ν C–O–C), 1035(s) (ν C–O), 868(w), 828(w), 738(w); Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{P}$: C, 53.7; H, 8.7; Gefunden: C, 53.7; H, 8.7; $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{P}$, $M = 380.41$ g/mol.

Alkohol (Z)-389d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-J** wurde PMB-Ether (Z)-**388d** (3.95 g, 7.10 mmol, 1 eq) mit DDQ (2.42 g, 10.64 mmol, 1.5 eq) in CH_2Cl_2 (47 ml) und pH 7-Puffer (4.7 ml) behandelt. Die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromato-

graphie lieferte den Alkohol (Z)-**389d** (2.84 g, 6.51 mmol, 92%) als farbloses Öl. R_f 0.32 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.25–1.34 (m, 20H), 1.42 (br s, OH), 1.53–1.60

(m, 2H), 2.03 (dt, $^3J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 3.64 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.1$ Hz, 3H), 3.87 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.1$ Hz, 3H), 4.17 (dd, $^3J = 7.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $^3J = 6.6, 12.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.1$ Hz, 1H), 5.48–5.54 (m, 1H), 5.67–5.73 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 25.9 (CH_2), 27.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (3x CH_2), 29.8 (3x CH_2), 33.0 (CH_2), 53.0 (CH_3), 54.3 (CH_3), 54.4 (CH_3), 63.2 (CH_2), 67.7 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.6$ Hz, CH_2), 74.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.8$ Hz, CH), 123.8 (CH), 136.9 (CH), 168.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 1.9$ Hz, C); IR (cm^{-1}): 3443(br m) (ν OH), 2925(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2853(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1753(m) (ν C=O), 1462(m) (δ CH_2), 1384(m), 1260(m) (ν C–O–C), 1189(m), 1111(m) (ν C–O–C), 1036(s) (ν C–O); Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{P}$: C, 57.8; H, 9.5; Gefunden: C, 57.8; H, 9.4; $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{P}$, $M = 436.52$ g/mol.

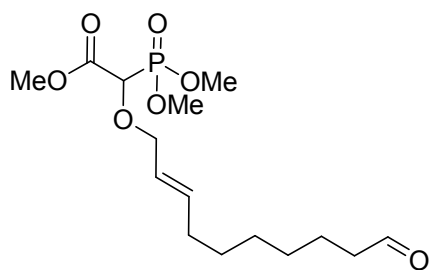


Allgemeine Vorschrift ET-K1: DMP-Oxidation:^{122b,214} Zu einer eisgekühlten Lösung des Alkohols (1 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml/mmol Alkohol **389**) wurde Dess–Martin-Periodinan (1.5 eq) gegeben und 1 h bei 0°C gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung wurde die Reaktion abgebrochen, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1→2/1→1/1) lieferte den Aldehyd **303** als farbloses Öl.

Allgemeine Vorschrift ET-K2: Parikh–Doering-Oxidation:²⁵³ Zu einer Suspension von $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$ (2 eq), Pyridin (2 eq) und DMSO (1 ml/mmol Alkohol **389**) wurde 0 °C eine Lösung des Alkohols **389** (1 eq) und Triethylamin (4 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml/mmol Alkohol **389**) getropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde für 5.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (2x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1→2/1→1/1), wurde der Aldehyd **303** als farbloses Öl erhalten.

Aldehyd (E)-303a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-K2** ergab die Oxidation des Alkohols (*E*)-**389a** (3.80 g, 10.78 mmol, 1 eq) mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$ (3.43 g, 21.57 mmol, 2 eq), Pyridin (1.74 ml, 21.57 mmol, 2 eq) und Triethylamin (6.01 ml, 43.14 mmol, 4 eq) in CH_2Cl_2 (44 ml) und DMSO (11 ml) für 5.5 h den Aldehyd (*E*)-**303a** (3.10 g, 8.85 mmol, 82%) als farbloses Öl. R_f 0.51 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.30–1.41 (m, 6H),

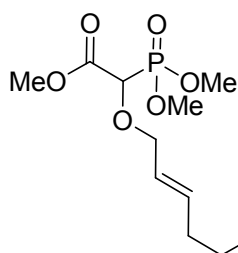


1.58–1.66 (m, 2H), 2.04 (dt, $^3J = 6.8, 6.8$ Hz, 2H), 2.42 (dt, $^3J = 1.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.8$ Hz, 3H), 3.86 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.8$ Hz, 3H), 4.02 (dd, $^3J = 7.0, 11.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $^3J = 6.3, 11.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.1$ Hz, 1H), 5.48–5.55 (m, 1H), 5.69–5.76 (m, 1H), 9.76 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

101 MHz, δ): 22.1 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.1 (CH_2), 32.3 (CH_2), 44.0 (CH_2), 53.0 (CH_3), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.4$ Hz, CH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.4$ Hz, CH_3), 73.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.7$ Hz, CH_2), 74.2 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.4$ Hz, CH), 124.5 (CH), 138.0 (CH), 168.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.0$ Hz, C), 202.9 (CHO); IR (cm^{-1}): 2930(m) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2856(m) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1732(s) (ν C=O), 1438(m) (δ CH_2), 1333(m), 1228(s) (ν C–O–C), 1056(s) (ν C–O–C), 977(m), 781(w); Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}$: C, 51.4; H, 7.8; Gefunden: C, 51.2; H, 8.0; $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}$, $M = 350.34$ g/mol.

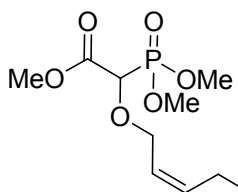
Aldehyd (E)-303b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-K1** wurde der Alkohol (*E*)-**389b** (2.54 g, 6.93 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (35 ml) mit DMP (4.41 g, 10.40 mmol, 1.5 eq) für 1 h bei

0 °C und danach für 3 h bei Raumtemperatur behandelt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte den Aldehyd (*E*)-**303b** (2.20 g, 6.03 mmol, 87%) als leicht gelbliches Öl. R_f 0.43 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 1.28–1.38 (m, 8H), 1.59–1.64 (m, 2H),



2.04 (dt, $^3J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H), 2.42 (dt, $^3J = 1.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 5.6$ Hz, 3H), 3.86 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 5.6$ Hz, 3H), 4.03 (dd, $^3J = 7.0, 11.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $^3J = 6.2, 11.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.1$ Hz, 1H), 5.49–5.55 (m, 1H), 5.70–5.76 (m, 1H), 9.76 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 22.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 32.3 (CH_2), 44.0 (CH_2), 52.9 (CH_3), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.8$ Hz, CH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.8$ Hz, CH_3), 73.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 11.9$ Hz, CH_2), 74.3 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.9$ Hz, CH), 124.5 (CH), 138.1 (CH), 168.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.4$ Hz, C), 202.9 (CHO); IR (cm^{-1}): 2929(m) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2856(m) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1737(s) (ν C=O), 1453(m) (δ CH_2), 1437(m), 1328(m), 1265(s) (ν C–O–C), 1228(s) (ν C–O–C), 1111(m), 1035(s), 869(w), 828(w); HRMS (ESI) Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$): 365.17237; Gefunden: 365.17337; $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}$, $M = 364.37$ g/mol.

Aldehyd (Z)-303b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-K2** ergab die Oxidation des Alkohols (*Z*)-**389b** (3.30 g, 9.01 mmol, 1 eq) mit SO_3 -Pyridin (2.87 g, 18.01 mmol, 2 eq), Pyridin (1.46 ml, 18.01 mmol, 2 eq) und Triethylamin (5.02 ml, 36.03 mmol, 4 eq) in CH_2Cl_2 (36 ml) und DMSO (9 ml) für 5.5 h den Aldehyd (*Z*)-**303b** (2.66 g, 7.29 mmol, 81%) als farbloses Öl. R_f 0.53 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 1.29–1.35 (m, 8H),

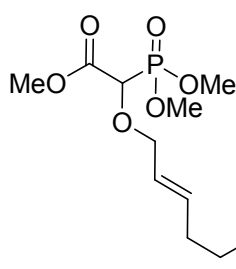


1.58–1.63 (m, 2H), 2.03 (dt, $^3J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 2.42 (dt, $^3J = 1.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.3$ Hz, 3H), 3.86 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 4.3$ Hz, 3H), 4.16 (dd, $^3J = 7.5, 12.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $^3J = 6.5, 12.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.1$ Hz, 1H), 5.48–5.54 (m, 1H), 5.65–5.72 (m, 1H), 9.76 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 22.1 (CH_2), 27.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 44.0 (CH_2), 54.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, CH_3), 54.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, CH_3), 67.7 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.6$ Hz, CH_2), 74.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 158.0$ Hz, CH), 124.0 (CH), 136.6 (CH), 168.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 1.9$ Hz, C), 203.0 (CHO); IR (cm^{-1}): 3016(m), 2929(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2856(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1751(s) (ν C=O), 1461(m) (δ CH_2), 1437(m), 1327(m), 1266(s) (ν C–O–C), 1226(s) (ν C–O–C), 1196(m),

1110(m), 1034(s), 867(m); Berechnet für C₁₆H₂₉O₇P: C, 52.7; H, 8.0; Gefunden: C, 52.8; H, 8.2; C₁₆H₂₉O₇P, M = 364.37 g/mol.

Aldehyd (E)-303c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-K2** ergab die Oxidation des Alkohols (**E**)-**389c** (3 g, 7.88 mmol, 1 eq) mit SO₃·Pyridin (2.51 g, 15.77 mmol, 2 eq), Pyridin (1.27 ml, 15.77 mmol, 2 eq) und Triethylamin (4.39 ml, 31.54 mmol, 4 eq) in CH₂Cl₂ (28 ml) und DMSO (7 ml) für 5.5 h den Aldehyd (**E**)-**303c** (2.66 g, 7.29 mmol, 80%) als farbloses Öl.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.28–1.37 (m, 10H), 1.59–1.65 (m, 2H), 2.04 (dt, ³J = 7.2,



7.2 Hz, 2H), 2.42 (dt, ³J = 1.8, 7.3 Hz, 2H),

3.83 (s, 3H), 3.84 (d, ³J_{H,P} = 5.5 Hz, 3H), 3.86 (d,

³J_{H,P} = 5.5 Hz, 3H), 4.03 (dd, ³J = 7.1, 11.8 Hz,

1H), 4.19 (dd, ³J = 6.4, 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d,

²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H), 5.49–5.54 (m, 1H),

5.70–5.76 (m, 1H), 9.76 (t, ³J = 1.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 22.0 (CH₂),

29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 32.7 (CH₂), 44.0 (CH₂), 52.9

(CH₃), 54.3 (d, ²J_{C,P} = 4.3 Hz, CH₃), 54.4 (d, ²J_{C,P} = 4.3 Hz, CH₃), 73.4 (d, ³J_{C,P} = 12.4 Hz,

CH₂), 74.3 (d, ¹J_{C,P} = 158.4 Hz, CH), 124.4 (CH), 138.2 (CH), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 2.4 Hz, C),

203.0 (CHO); IR (cm⁻¹): 2927(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2713(w),

1754(s) (ν C=O), 1721(s) (ν C=O), 1460(m) (δ CH₂), 1435(m), 1393(m), 1329(m), 1267(s)

(ν C–O–C), 1222(s) (ν C–O–C), 1188(m), 1116(s), 1035(s), 975(m), 868(m), 827(m),

543(m); Berechnet für C₁₇H₃₁O₇P: C, 54.0; H, 8.3; Gefunden: C, 53.9; H, 8.6; C₁₇H₃₁O₇P,

M = 378.40 g/mol.

Aldehyd (Z)-303c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-K2** ergab die Oxidation des Alkohols (**Z**)-**389c** (4.39 mg, 11.54 mmol, 1 eq) mit SO₃·Pyridin (3.67 g, 23.08 mmol, 2 eq), Pyridin (1.87 ml, 23.08 mmol, 2 eq) und Triethylamin (6.43 ml, 46.16 mmol, 4 eq) in CH₂Cl₂ (46.2 ml) und DMSO (11.5 ml) für 5.5 h den Aldehyd (**Z**)-**303c** (3.40 g, 8.99 mmol, 78%) als farbloses Öl.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.25–1.35 (m, 10H), 1.59–1.65 (m, 2H), 2.03

(dt, ³J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.41 (dt, ³J = 1.7, 7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, ³J_{H,P} = 5.3 Hz,

3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 5.3 Hz, 3H), 4.17 (dd,

³J = 7.6, 12.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, ³J = 6.5, 12.1

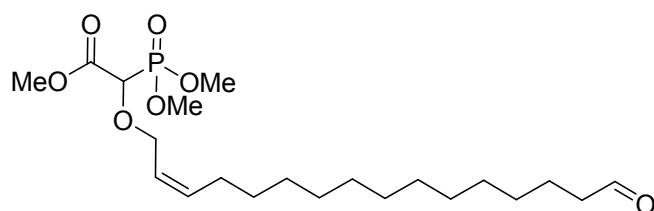
Hz, 1H), 4.41 (d, ²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H),

5.48–5.53 (m, 1H), 5.66–5.71 (m, 1H), 9.76 (t,

³J = 1.9 Hz, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 22.2 (CH₂), 27.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3

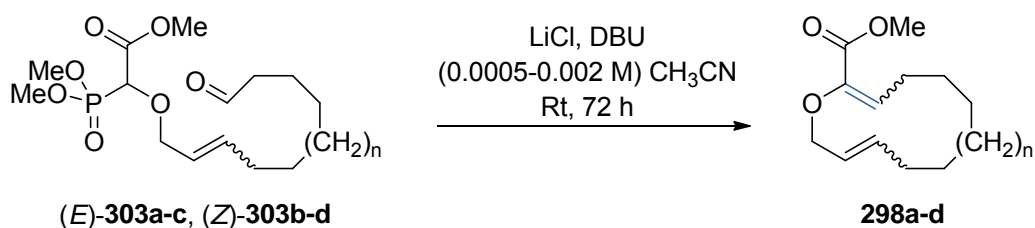
(CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 44.0 (CH₂), 52.9 (CH₃), 54.3 (d, ²J_{C,P} = 2.4 Hz, CH₃), 54.4 (d, ²J_{C,P} = 2.4 Hz, CH₃), 67.8 (d, ³J_{C,P} = 12.5 Hz, CH₂), 74.7 (d, ¹J_{C,P} = 158.5 Hz, CH), 124.0 (CH), 136.6 (CH), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 1.9 Hz, C), 203.0 (CHO); IR (cm⁻¹): 3017(m), 2928(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1751(s) (ν C=O), 1721(s) (ν C=O), 1461(m) (δ CH₂), 1326(m), 1267(s) (ν C–O–C), 1225(s) (ν C–O–C), 1111(s), 1032(s), 867(m), 827(m); Berechnet für C₁₇H₃₁O₇P: C, 54.0; H, 8.3; Gefunden: C, 53.7; H, 8.1; C₁₇H₃₁O₇P, M = 378.40 g/mol.

Aldehyd (Z)-303d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-K2** ergab die Oxidation des Alkohols **(Z)-389d** (2.86 g, 6.55 mmol, 1 eq) mit SO₃·Pyridin (2.08 g, 13.10 mmol, 2 eq), Pyridin (1.06 ml, 13.10 mmol, 2 eq) und Triethylamin (3.65 ml, 26.21 mmol, 4 eq) in CH₂Cl₂ (28 ml) und DMSO (7 ml) für 5.5 h den Aldehyd **(Z)-303d** (2.49 g, 5.73 mmol, 88%) als farbloses Öl. R_f 0.54 (Ethylacetat); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.25–1.35 (m, 18H),



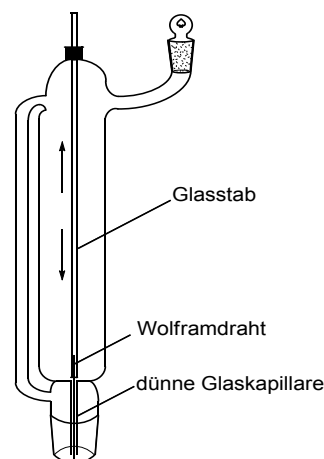
1.59–1.66 (m, 2H), 2.03 (dt, ³J = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.42 (dt, ³J = 1.9, 7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (d, ³J_{H,P} = 4.0 Hz, 3H), 3.86 (d, ³J_{H,P} = 4.0 Hz, 3H), 4.17 (dd, ³J = 7.7,

12.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, ³J = 6.7, 12.4 Hz, 1H), 4.42 (d, ²J_{H,P} = 19.1 Hz, 1H), 5.47–5.54 (m, 1H), 5.67–5.73 (m, 1H), 9.76 (t, ³J = 1.9 Hz, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 22.2 (CH₂), 27.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.7 (2xCH₂), 29.8 (CH₂), 44.1 (CH₂), 53.0 (CH₃), 54.3 (CH₃), 54.4 (CH₃), 67.7 (d, ³J_{C,P} = 11.9 Hz, CH₂), 74.5 (d, ¹J_{C,P} = 159.2 Hz, CH), 123.8 (CH), 136.9 (CH), 168.1 (d, ²J_{C,P} = 1.9 Hz, C), 203.2 (CHO); IR (cm⁻¹): 2925(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1753(m) (ν C=O), 1725(m) (ν C=O), 1462(m) (δ CH₂), 1435(m), 1265(m) (ν C–O–C), 1222(m) (ν C–O–C), 1188(m), 1116(m), 1035(s); HRMS (ESI) Berechnet für C₂₁H₃₉O₇P ([M+H⁺]): 435.25062; Gefunden: 435.25082; C₂₁H₃₉O₇P, M = 434.50 g/mol.



298a n = 1 (12): 41%, (*E,E*):(*Z,E*) = 85:15
298b n = 2 (13): 64%, (*E,E*):(*Z,E*) = 79:21
298b n = 2 (13): 73%, (*E,Z*):(*Z,Z*) = 67:33
298c n = 3 (14): 78%, (*E,E*):(*Z,E*) = 55:45
298c n = 3 (14): 72%, (*E,Z*):(*Z,Z*) = 56:44
298d n = 7 (18): 77%, (*E,Z*):(*Z,Z*) = 73:27

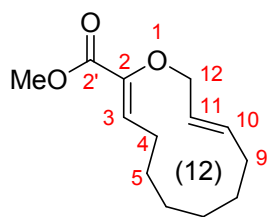
Allgemeine Vorschrift SI-L: Horner–Wadsworth–Emmons-Zyklisierung: In zwei parallelen Ansätzen wurde in zwei frisch dem Trockenschrank entnommenen Kolben getrocknetes LiCl (4 eq) vorgelegt. Direkt im Anschluss wurden die gefüllten Kolben mit einer Heatgun (630 °C) ausgeheizt, mit einem Septum verschlossen und unter Argonatmosphäre auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wurde CH₃CN [500 ml/mmol Aldehyd **303**; 1000 ml/mmol (*E*)-**303a**; 250 ml/mmol (*Z*)-**303d**] und DBU (4 eq) zugegeben. Über einen Zeitraum von 72 h wurde eine Lösung des Aldehyds (1 eq) in CH₃CN [500 ml/mmol Aldehyd **303**; 1000 ml/mmol (*E*)-**303a**; 250 ml/mmol (*Z*)-**303d**] über den nebenstehend abgebildeten speziellen Tropftrichter zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurden die Tropftrichter sorgfältig mit CH₃CN gespült und das verwendete Lösungsmittel ebenfalls langsam zugetropft. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, die Rückstände in CH₂Cl₂, H₂O (1/1) aufgenommen und vereint. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (6x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 200/1→100/1) gereinigt. Der zyklische AVE **298** wurde Gemisch der vinylichen Doppelbindungsisomere erhalten.



Allylvinylether 298a: In zwei parallelen Ansätzen (250 mg Aldehyd (*E*)-**303a** pro Ansatz), wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-L** eine Lösung des Aldehyds (*E*)-**303a** (500 mg, 1.43 mmol, 1 eq) in CH₃CN (1420 ml) über 72 h zu einer Suspension von LiCl (242 mg, 5.71 mmol, 4 eq) und DBU (0.86 ml, 5.71 mmol, 4 eq) in CH₃CN (1420 ml) gegeben. Nach Vereinigung der beiden Ansätze gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylvinylether **298a** (130 mg, 0.58 mmol, 41%) als farbloses Öl und Gemisch der beiden

vinylischen Doppelbindungsisomere [(*Z,E*):(*E,E*) = 15:85] erhalten. Die Trennung von (*Z,E*)-**298a**/(*E,E*)-**298a** erfolgte mittels präparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 97/3; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 µL; *c* = 200 mg/ml; *R*_i[(*Z,E*)-**298a**] 22.9 min, *R*_i[(*E,E*)-**298a**] 26.3 min]; Die Zuordnung der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt.

Allylvinylether (*Z,E*)-**298a**: *R*_f 0.62 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ): 1.21–1.25 (m, 2H), 1.34–1.42 (m, 4H), 1.47–1.50 (m, 2H, 5-CH₂), 2.10 (dt,



³*J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H, 9-CH₂), 2.26–2.29 (m, 2H, 4-CH₂),

3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (d, ³*J* = 7.7, 2H, 12-CH₂), 5.47 (dt,

³*J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H, 10-CH), 5.65 (dtt, ³*J* = 15.0, 7.7, 1.1 Hz, 1H,

11-CH), 6.27 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 1H, 3-CH); Signifikante COSY

Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 9-CH₂/10-CH,

9-CH₂/11-CH, 9-CH₂/12-CH₂, 10-CH/11-CH, 10-CH/12-CH₂, 11-CH/12-CH₂; ¹³C NMR

(CDCl₃, 126 MHz, δ): 24.0 (CH₂), 24.8 (CH₂), 25.1 (4-CH₂), 25.5 (CH₂), 27.6 (5-CH₂), 30.8

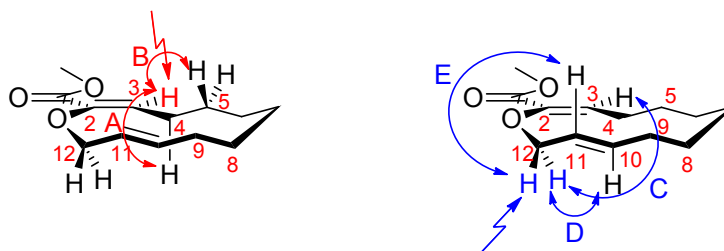
(9-CH₂), 52.0 (OCH₃), 72.2 (12-CH₂), 127.1 (11-CH), 133.2 (3-CH), 136.7 (10-CH), 143.1

(2-C), 164.8 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2932(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(m) (ν CH₂, CH₃, CH),

1724(s) (ν C=O), 1647(m) (ν C=C), 1436(m) (δ CH₂), 1268(s) (ν C–O–C), 1204(m)

(ν C–O–C), 1136(m), 1088(m), 1067(m), 976(m), 771(m); Berechnet für C₁₃H₂₀O₃: C, 69.6;

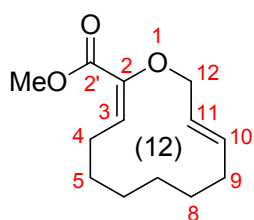
H, 9.0; Gefunden: C, 70.0; H, 9.1; C₁₃H₂₀O₃, M = 224.30 g/mol.



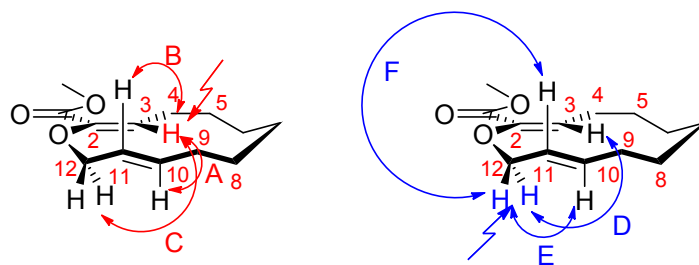
Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (6.27 ppm)	A 4-CH (2.26–2.29 ppm)	stark	3Z
2	3-CH (6.27 ppm)	B 5-CH ₂ (1.47–1.50 ppm)	stark	3Z
3	12-CH ₂ (4.32 ppm)	C 3-CH ₂ (6.27 ppm)	minimal	3Z
4	12-CH ₂ (4.32 ppm)	D 10-CH (5.47 ppm)	stark	3Z
5	12-CH ₂ (4.32 ppm)	E 11-CH (5.65 ppm)	stark	3Z

Tab. 48: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (*Z,E*)-**298a**; Einstrahlung auf 3-CH (6.27 ppm) und 12-CH₂ (4.32 ppm).

Allylvinyloether (*E,E*)-298a: R_f 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500



MHz, δ): 1.28–1.34 (m, 4H), 1.45–1.49 (m, 2H, 8-CH₂), 1.52–1.56 (m, 2H, 5-CH₂), 2.11 (dt, ³J = 5.9, 5.9 Hz, 2H, 9-CH₂), 2.57–2.61 (m, 2H, 4-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H, 12-CH₂), 5.35–5.44 (m, 2H, 10-CH, 11-CH), 5.54 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, 3-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 8-CH₂/9-CH₂, 9-CH₂/10-CH+11-CH, 9-CH₂/12-CH₂, 10-CH+11-CH/12-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 24.1 (CH₂), 24.2 (CH₂), 25.0 (4-CH₂), 25.4 (8-CH₂), 26.1 (5-CH₂), 30.9 (9-CH₂), 51.7 (OCH₃), 71.9 (12-CH₂), 126.6 (10-CH oder 11-CH), 134.3 (3-CH), 140.0 (10-CH oder 11-CH), 141.3 (2-C), 164.8 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2933(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1720(s) (ν C=O), 1436(m) (δ CH₂), 1223(s) (ν C–O–C), 1203(m) (ν C–O–C), 1156(m), 1130(m), 1112(m), 1092(m); Berechnet für C₁₃H₂₀O₃: C, 69.6; H, 9.0; Gefunden: C, 69.6; H, 9.1; C₁₃H₂₀O₃, M = 224.30 g/mol.

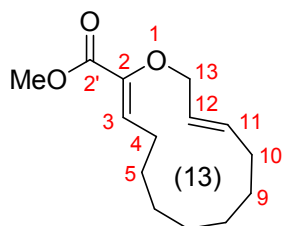


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (5.54 ppm)	A 10-CH (5.35–5.44 ppm)	stark	3E
2	3-CH (5.54 ppm)	B 11-CH (5.35–5.44 ppm)	stark	3E
3	3-CH (5.54 ppm)	C 12-CH ₂ (4.36 ppm)	stark	3E
4	12-CH ₂ (4.36 ppm)	D 3-CH ₂ (5.54 ppm)	mittel	3E
5	12-CH ₂ (4.36 ppm)	E 10-CH (5.35–5.44 ppm)	stark	3E
6	12-CH ₂ (4.36 ppm)	F 11-CH (5.35–5.44 ppm)	stark	3E

Tab. 49: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (*E,E*)-**298a**; Einstrahlung auf 3-CH (5.54 ppm) und 12-CH₂ (4.36 ppm).

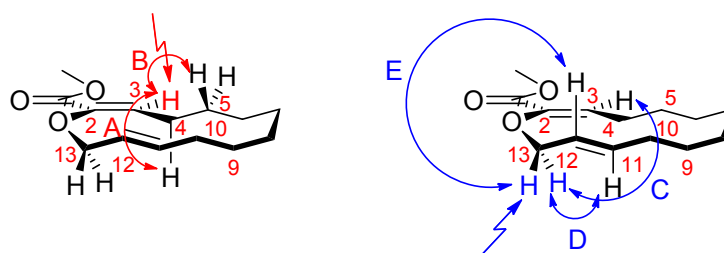
Allylvinylether 298b: In zwei parallelen Ansätzen (420 mg Aldehyd (*E*)-**303b** pro Ansatz), wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-L** eine Lösung des Aldehyds (*E*)-**303b** (840 mg, 2.31 mmol, 1 eq) in CH₃CN (1160 ml) über 72 h zu einer Suspension von LiCl (390 mg, 9.22 mmol, 4 eq) und DBU (1.40 ml, 5.71 mmol, 4 eq) in CH₃CN (1160 ml) gegeben. Nach Vereinigung der beiden Ansätze gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylvinylether **298b** (350 mg, 1.47 mmol, 64%) als farbloses Öl und Gemisch der beiden vinyllischen Doppelbindungsisomere [(*Z,E*):(*E,E*) = 21:79] erhalten. Die Trennung von (*Z,E*)-**298b**/*(E,E)*-**298b** erfolgte mittels präparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 99/1; Flow: 25 ml/min; Injektionsvolumen: 500 μL; c = 200 mg/ml; R_t[(*Z,E*)-**298b**] 34.1 min, R_t[(*E,E*)-**298b**] 47.7 min]; Die Zuordnung der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt.

Allylvinylether (*Z,E*)-1b: R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz,



δ): 1.31–1.35 (m, 6H), 1.45–1.51 (m, 4H, 5-CH₂, 9-CH₂), 2.12 (dt, ³J = 5.9, 6.6 Hz, 2H, 10-CH₂), 2.25 (dt, ³J = 7.1, 7.1 Hz, 2H, 4-CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (d, ³J = 7.0 Hz, 2H, 13-CH₂), 5.58–5.62 (m, 1H, 11-CH), 5.65–5.70 (m, 1H, 12-CH), 6.19 (t,

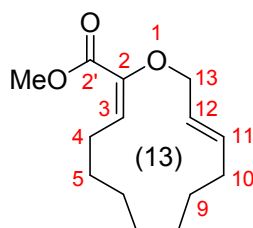
$^3J = 7.1$ Hz, 1H, 3-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 9-CH₂/10-CH₂, 10-CH₂/11-CH, 10-CH₂/12-CH, 10-CH₂/13-CH₂, 11-CH/12-CH, 11-CH/13-CH₂, 12-CH/13-CH₂; ^{13}C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ): 23.4 (4-CH₂), 24.4 (CH₂), 24.9, (5-CH₂ oder 9-CH₂) 26.3 (5-CH oder 9-CH), 26.5 (CH₂), 27.8 (CH₂), 31.8 (10-CH₂), 52.0 (OCH₃), 72.5 (13-CH₂), 126.6 (12-CH), 130. (3-CH), 137.2 (11-CH), 143.7 (2-C), 164.8 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2926(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2854(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1725(s) (ν C=O), 1645(m) (ν C=C), 1436(m) (δ CH₂), 1384(m), 1254(m) (ν C-O-C), 1195(m) (ν C-O-C), 1109(m), 1085(m), 1010(m), 975(m); Berechnet für C₁₄H₂₂O₃: C, 70.6; H, 9.3; Gefunden: C, 70.6; H, 9.2; C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (6.19 ppm)	A 4-CH (2.25 ppm)	stark	3Z
2	3-CH (6.19 ppm)	B 5-CH ₂ (1.45–1.51 ppm)	stark	3Z
3	13-CH ₂ (4.32 ppm)	C 3-CH ₂ (6.19 ppm)	minimal	3Z
4	13-CH ₂ (4.32 ppm)	D 11-CH (5.58–5.62 ppm)	stark	3Z
5	13-CH ₂ (4.32 ppm)	E 12-CH (5.65–5.70 ppm)	stark	3Z

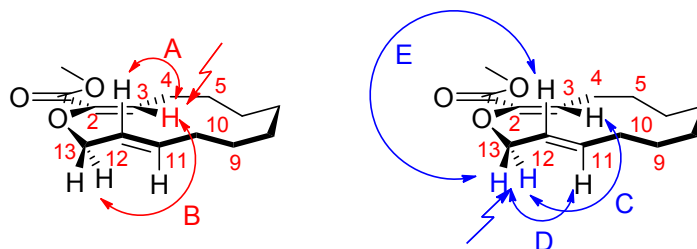
Tab. 50: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (Z,E)-298b; Einstrahlung auf 3-CH (6.19 ppm) und 13-CH₂ (4.32 ppm).

Allylvinylether (E,E)-298b: R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl₃,



400 MHz, δ): 1.25–1.37 (m, 6H), 1.44–1.54 (m, 4H, 5-CH₂, 9-CH₂), 2.11 (dt, $^3J = 5.8, 6.3$ Hz, 2H, 10-CH₂), 2.45–2.50 (m, 2H, 4-CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 2H, 13-CH₂), 5.37–5.44 (m, 1H, 12-CH), überlagert mit 5.54 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, 3-CH), 5.59–5.66 (m, 1H, 11-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 9-CH₂/10-CH₂, 10-CH₂/11-CH, 10-CH₂/13-CH₂, 11-CH/12-CH, 11-CH/13-CH₂, 12-CH/13-CH₂; ^{13}C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ): 26.1 (CH₂), 27.1 (4-CH₂),

27.2 (CH₂), 27.3 (9-CH₂), 27.4 (CH₂), 27.5 (5-CH₂), 31.6 (10-CH₂), 51.9 (OCH₃), 69.4 (13-CH₂), 125.2 (3-CH), 126.4 (12-CH), 136.6 (11-CH), 142.0 (2-C), 164.6 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2928(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2857(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1724(s) (ν C=O), 1438(m) (δ CH₂), 1371(m), 1322(m), 1242(m), 1226(m) (ν C–O–C), 1200(m) (ν C–O–C), 1169(m), 1131(m), 975(m); Berechnet für C₁₄H₂₂O₃: C, 70.6; H, 9.3; Gefunden: C, 70.4; H, 9.1; C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.



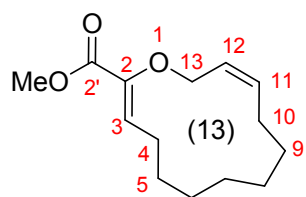
Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (5.54 ppm)	A 12-CH (5.37–5.44 ppm)	stark	3E
2	3-CH (5.54 ppm)	B 13-CH ₂ (4.45 ppm)	stark	3E
3	13-CH ₂ (4.45 ppm)	C 3-CH (5.54 ppm)	stark	3E
4	13-CH ₂ (4.45 ppm)	D 11-CH (5.59–5.66 ppm)	mittel	3E
5	13-CH ₂ (4.45 ppm)	E 12-CH (5.37–5.44 ppm)	mittel	3E

Tab. 51: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (*E,E*)-**298b**; Einstrahlung auf 3-CH (5.54 ppm) und 13-CH₂ (4.45 ppm).

Allylvinylether 298b: In zwei parallelen Ansätzen (500 mg Aldehyd (*Z*)-**303b** pro Ansatz), wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-L** eine Lösung des Aldehyds (*Z*)-**303b** (1 g, 2.74 mmol, 1 eq) in CH₃CN (1372 ml) über 72 h zu einer Suspension von LiCl (465 mg, 10.98 mmol, 4 eq) und DBU (1.66 ml, 10.98 mmol, 4 eq) in CH₃CN (1372 ml) gegeben. Nach Vereinigung der beiden Ansätze gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylvinylether **298b** (481 mg, 2.02 mmol, 73%) als farbloses Öl und Gemisch der beiden vinyllischen Doppelbindungsisomere [(*Z,Z*):(*E,Z*) = 33:67] erhalten. Die Trennung von (*Z,Z*)-**298b**/*(E,Z)*-**298b** erfolgte mittels präparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 97/3; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 μL; c = 200 mg/ml; R_t[(*Z,Z*)-**298b**] 14.9 min, R_t[(*E,Z*)-**298b**] 24.9 min]; Die Zuordnung der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. Die Zuordnung der

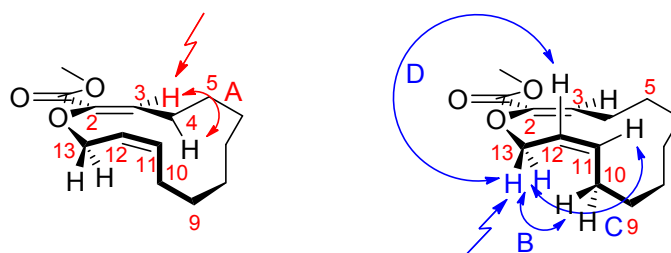
NMR-Signale wurde durch 2D $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY- und 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-Experimente bestätigt.

Allylvinylether (Z,Z)-298b: R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 1.26–1.37 (m, 6H), 1.48–1.56 (m, 4H, 5- CH_2 , 9- CH_2), 2.13–2.17 (m, 2H,



10- CH_2), 2.25 (dt, $^3J = 7.4, 8.0$ Hz, 2H, 4- CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, 13- CH_2), 5.61–5.66 (m, 1H, 11- CH), 5.69–5.74 (m, 1H, 12- CH), 6.27 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, 3- CH);
Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3- $\text{CH}/4\text{-CH}_2$, 4- $\text{CH}_2/5\text{-CH}_2$, 9-

$\text{CH}_2/10\text{-CH}_2$, 10- $\text{CH}_2/11\text{-CH}$, 10- $\text{CH}_2/12\text{-CH}$, 11- $\text{CH}/12\text{-CH}$, 11- $\text{CH}/13\text{-CH}_2$, 12- $\text{CH}/13\text{-CH}_2$;
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 23.5 (4- CH_2), 25.0 (CH_2), 26.0 (5- CH_2), 26.3 (10- CH_2), 26.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.2 (9- CH_2), 52.0 (OCH_3), 67.4 (13- CH_2), 125.0 (12- CH), 129.1 (3- CH), 136.2 (11- CH), 145.6 (2- C), 164.9 (2'- C); IR (cm^{-1}): 2925(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 2855(s) (ν CH_2 , CH_3 , CH), 1725(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1643(m) (ν $\text{C}=\text{C}$), 1460(m) (δ CH_2), 1436(m), 1309(m), 1261(s) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1197(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1178(m), 1109(s), 1086(m), 1020(m), 773(m);
Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 70.6; H, 9.3; Gefunden: C, 70.6; H, 9.3; $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$, $M = 238.32$ g/mol.

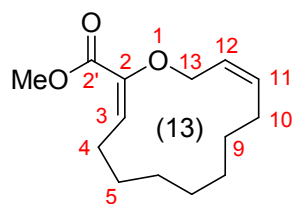


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3- CH (6.27 ppm)	A 2- CH_2 (2.25 ppm)	stark	3Z
2	13- CH_2 (4.42 ppm)	B 10- CH_2 (2.13–2.17 ppm)	stark	3Z
3	13- CH_2 (4.42 ppm)	C 11- CH (5.61–5.66 ppm)	mittel	3Z
4	13- CH_2 (4.42 ppm)	D 12- CH (5.69–5.74 ppm)	stark	3Z

Tab. 52: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl_3) von (Z,Z)-298b; Einstrahlung auf 3- CH (6.27 ppm) und 13- CH_2 (4.42 ppm).

Allylvinylether (E,Z)-298b: R_f 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 1.25–1.42 (m, 4H), 1.47–1.56 (m, 6H, 5- CH_2 , 9- CH_2), 2.13 (dt, $^3J = 5.9, 6.0$ Hz, 2H, 10- CH_2), 2.55–2.58 (m, 2H, 4- CH_2) 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.49 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, 13- CH_2), 5.43–5.48 (m, 1H, 11- CH), 5.53–5.58 (m, 1H, 12- CH), 5.68 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, 3- CH);

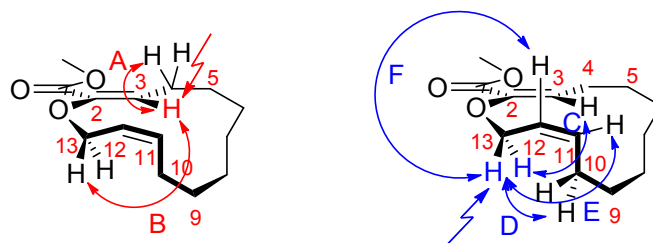
Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 9-CH₂/10-CH₂, 10-CH₂/11-CH,



10-CH₂/12-CH, 11-CH/12-CH, 11-CH/13-CH₂, 12-CH/13-CH₂;

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 25.2 (CH₂), 25.4 (10-CH₂), 25.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.0 (4-CH₂), 30.4 (CH₂), 51.9 (OCH₃), 67.0 (13-CH₂), 126.1 (3-CH), 126.8 (12-CH), 134.6 (11-CH), 143.2 (2-C), 164.8 (2'-C); IR (cm⁻¹): 3013(m), 2926(s)

(ν CH₂, CH₃, CH), 2857(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1723(s) (ν C=O), 1635(m) (ν C=C), 1436(m) (δ CH₂), 1375(m), 1355(m), 1325(m), 1227(s) (ν C-O-C), 1199(m) (ν C-O-C), 1167(m), 1136(s), 1078(m), 981(m), 951(m), 794(m); Berechnet für C₁₄H₂₂O₃: C, 70.6; H, 9.3; Gefunden: C, 70.7; H, 9.4; C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

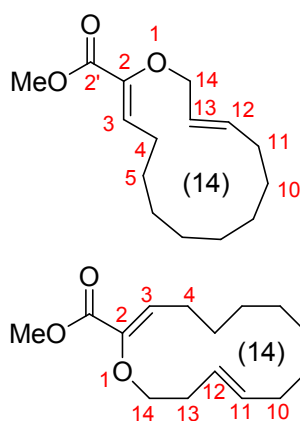


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (5.68 ppm)	A 4-CH ₂ (2.55–2.58 ppm)	mittel	3E
2	3-CH (5.68 ppm)	B 13-CH ₂ (4.49 ppm)	stark	3E
3	13-CH ₂ (4.49 ppm)	C 3-CH (5.68 ppm)	stark	3E
4	13-CH ₂ (4.49 ppm)	D 10-CH ₂ (2.13 ppm)	stark	3E
5	13-CH ₂ (4.49 ppm)	E 11-CH (5.43–5.48 ppm)	schwach	3E
6	13-CH ₂ (4.49 ppm)	F 12-CH (5.53–5.58 ppm)	mittel	3E

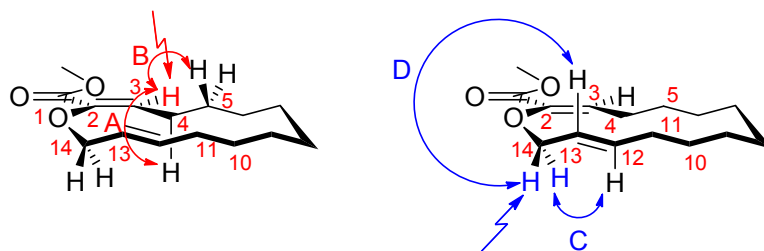
Tab. 53: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (*E,Z*)-**298b**; Einstrahlung auf 3-CH (5.68 ppm) und 13-CH₂ (4.49 ppm).

Allylvinylether 298c: In zwei parallelen Ansätzen (500 mg Aldehyd (*E*)-**303c** pro Ansatz), wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-L** eine Lösung des Aldehyds (*E*)-**303c** (1 g, 2.64 mmol, 1 eq) in CH₃CN (1321 ml) über 72 h zu einer Suspension von LiCl (448 mg, 10.57 mmol, 4 eq) und DBU (1.60 ml, 10.57 mmol, 4 eq) in CH₃CN (1321 ml) gegeben. Nach Vereinigung der beiden Ansätze gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylvinylether **298c** (520 mg, 2.06 mmol, 78%) als farbloses Öl und Gemisch der beiden

vinylischen Doppelbindungsisomere [(*Z,E*):(*E,E*) = 45:55] erhalten. Die Trennung von (*Z,E*)-**298c**/*(E,E)*-**298c** erfolgte mittels präparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 97/3; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 µL; c = 200 mg/ml; R_i[(*Z,E*)-**298c**] 16.7 min, R_i[(*E,E*)-**298c**] 23.7 min]; Die Zuordnung der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. (*Z,E*)-**298c** wurde lediglich verunreinigt mit Homoallylvinylether (*Z,E*)-**390** (dr = 95:5) isoliert. (*Z,E*)-**390** konnte nur mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und einem ¹H,¹H-COSY-Experiment detektiert werden. **Allylvinylether** (*Z,E*)-**298c**: R_f 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp. 40.5–40.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, (*Z,E*)-**298c**:(*Z,E*)-**390** = 95:5, δ):



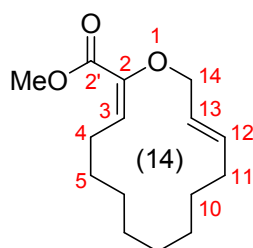
1.27–1.31 (m, 3.8H^{(*Z,E*)-298c}), 1.37–1.43 (m, 5.7H^{(*Z,E*)-298c}, 5-CH₂), 1.48–1.50 (m, 1.9H^{(*Z,E*)-298c}, 10-CH₂), überlagert mit 1.27–1.50 (m, 0.5H^{(*Z,E*)-390}), 2.10–2.17 (m, 3.8H^{(*Z,E*)-298c}, 4-CH₂, 11-CH₂), überlagert mit 2.17–2.21 (m, 0.1H^{(*Z,E*)-390}, 10-CH₂), 2.30 (dt, ³J = 8.4, 6.7 Hz, 0.1H^{(*Z,E*)-390}, 4-CH₂), 2.52 (q, ³J = 7.1 Hz, 0.1H^{(*Z,E*)-390}, 13-CH₂), 3.71 (t, ³J = 7.1 Hz, 0.1H^{(*Z,E*)-390}, 14-CH₂), 3.77 (s, 2.85H^{(*Z,E*)-298c}, 0.15H^{(*Z,E*)-390}, OCH₃), 4.39 (d, ³J = 5.5 Hz, 1.9H^{(*Z,E*)-298c}, 14-CH₂), 5.38–5.46 (m, 0.1H^{(*Z,E*)-390}, 12-CH, 11-CH), 5.55–5.64 (m, 1.9H^{(*Z,E*)-298c}, 11-CH, 12-CH), 6.22 (t, ³J = 8.4 Hz, 0.05H^{(*Z,E*)-390}, 3-CH), 6.31 (t, ³J = 8.0 Hz, 0.95H^{(*Z,E*)-298c}, 3-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks für (*Z,E*)-**298c**: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 10-CH₂/11-CH₂, 11-CH₂/12-CH, 12-CH/13-CH, 12-CH/14-CH₂, 13-CH/14-CH₂; Signifikante COSY Kreuzpeaks für (*Z,E*)-**390**: 3-CH/4-CH₂, 10-CH₂/11-CH, 12-CH/13-CH₂, 13-CH₂/14-CH₂
¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 24.4 (CH₂), 24.9 (4-CH₂), 25.4, (CH₂) 26.2 (2xCH₂), 26.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 30.8 (11-CH₂), 51.9 (OCH₃), 72.1 (14-CH₂), 126.7 (12-CH oder 13-CH), 129.5 (3-CH), 136.3 (12-CH oder 13-CH), 143.9 (2-C), 164.7 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2928(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2857(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1725(s) (ν C=O), 1644(m) (ν C=C), 1435(m) (δ CH₂), 1270(m) (ν C–O–C), 1193(m) (ν C–O–C), 1087(m), 1011(m), 973(m); Berechnet für C₁₅H₂₄O₃: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.6; H, 9.6; C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (6.31 ppm)	A 4-CH ₂ (2.10–2.17 ppm)	stark	3Z
2	3-CH (6.31 ppm)	B 5-CH ₂ (1.37–1.43 ppm)	stark	3Z
3	14-CH ₂ (4.39 ppm)	C 12-CH (5.55–5.64 ppm)	stark	3Z
4	14-CH ₂ (4.39 ppm)	D 13-CH (5.55–5.64 ppm)	stark	3Z

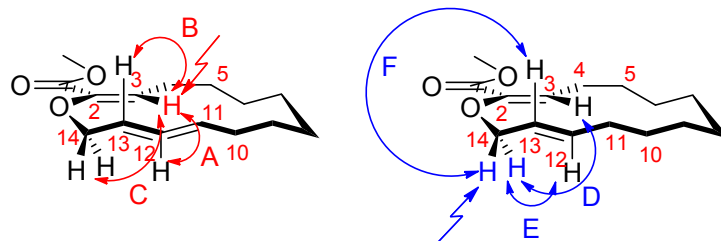
Tab. 54: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (*Z,E*)-**298c**; Einstrahlung auf 3-CH (6.31 ppm) und 14-CH₂ (4.39 ppm).

Allylvinylether (*E,E*)-298c: R_f 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃,



500 MHz, δ): 1.22–1.41 (m, 12H, 5-CH₂, 10-CH₂), 2.02–2.06 (m, 2H, 11-CH₂), 2.46–2.49 (m, 2H, 4-CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H, 14-CH₂), 5.37 (t, ³J = 8.1 Hz, 1H, 3-CH), 5.40–5.45 (m, 1H, 13-CH), 5.54–5.60 (m, 1H, 12-CH); Signifikante

COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 10-CH₂/11-CH₂, 11-CH₂/12-CH, 11-CH₂/14-CH₂, 12-CH/13-CH, 12-CH/14-CH₂, 13-CH/14-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 23.8 (CH₂), 24.1 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 26.3 (CH₂+4-CH₂), 26.9 (CH₂), 32.0 (11-CH₂), 51.9 (OCH₃), 69.3 (14-CH₂), 121.8 (3-CH), 126.8 (13-CH), 135.5 (12-CH), 143.2 (2-C), 164.6 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2929(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2860(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1725(s) (ν C=O), 1436(m) (δ CH₂), 1370(m), 1240(m) (ν C–O–C), 1205(m) (ν C–O–C), 1165(m), 1134(m), 971(m); Berechnet für C₁₅H₂₄O₃: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.6; H, 9.7; C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.

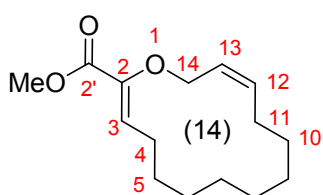


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (5.37 ppm)	A 12-CH (5.54–5.60 ppm)	schwach	3E
2	3-CH (5.37 ppm)	B 13-CH (5.40–5.45 ppm)	mittel	3E
3	3-CH (5.37 ppm)	C 14-CH ₂ (4.43 ppm)	stark	3E
4	14-CH ₂ (4.43 ppm)	D 3-CH (5.37 ppm)	stark	3E
5	14-CH ₂ (4.43 ppm)	E 12-CH (5.54–5.60 ppm)	mittel	3E
6	14-CH ₂ (4.43 ppm)	F 13-CH (5.40–5.45 ppm)	mittel	3E

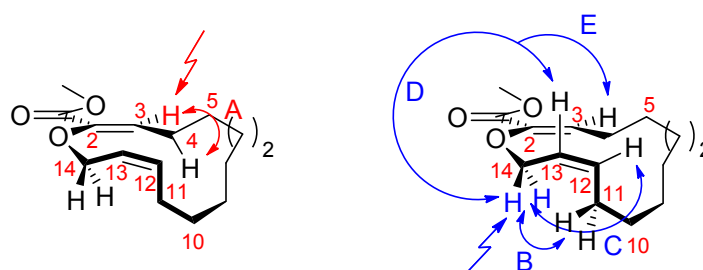
Tab. 55: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (*E,E*)-**298c**; Einstrahlung auf 3-CH (5.37 ppm) und 14-CH₂ (4.43 ppm).

Allylvinylether 298c: In zwei parallelen Ansätzen (500 mg Aldehyd (*Z*)-**303c** pro Ansatz), wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-L** eine Lösung des Aldehyds (*Z*)-**303c** (1 g, 2.64 mmol, 1 eq) in CH₃CN (1370 ml) über 72 h zu einer Suspension von LiCl (448 mg, 10.57 mmol, 4 eq) und DBU (2.23 ml, 10.57 mmol, 4 eq) in CH₃CN (1370 ml) gegeben. Nach Vereinigung der beiden Ansätze gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylvinylether **298c** (480 mg, 1.90 mmol, 72%) als farbloses Öl und Gemisch der beiden vinylischen Doppelbindungsisomere [(*Z,Z*):(*E,Z*) = 44:56] erhalten. Die Trennung von (*Z,Z*)-**298c**/*(E,Z)*-**298c** erfolgte mittels präparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 97/3; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 µL; c = 200 mg/ml; R_t[(*Z,Z*)-**298c**] 17.3 min, R_t[(*E,Z*)-**298c**] 24.4 min]; Die Zuordnung der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt.

Allylvinylether (*Z,Z*)-298c: R_f 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.22–1.27 (m, 2H), 1.33–1.40 (m, 4H), 1.41–1.45 (m, 4H, 5-CH₂), 1.47–1.54 (m, 2H, 10-CH₂), 2.11 (dt, ³J = 7.2, 7.2 Hz, 2H, 11-CH₂), 2.17–2.19 (m, 2H, 4-CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (dd, ³J = 0.9, 6.9 Hz, 2H, 14-CH₂),



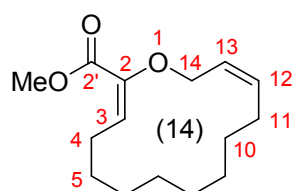
5.53–5.59 (m, 1H, 12-CH), 5.70–5.75 (m, 1H, 13-CH), 6.38 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, 3-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 10-CH₂/11-CH₂, 11-CH₂/12-CH, 11-CH₂/13-CH, 12-CH/13-CH, 12-CH/14-CH₂, 13-CH/14-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 24.0 (4-CH₂), 24.4 (CH₂), 25.2 (11-CH₂), 25.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 51.9 (OCH₃), 68.8 (14-CH₂), 125.2 (13-CH), 130.4 (3-CH), 134.1 (12-CH), 145.2 (2-C), 164.7 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2926(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2858(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1726(s) (ν C=O), 1645(m) (ν C=C), 1436(m), 1313(m), 1271(s) (ν C–O–C), 1194(m) (ν C–O–C), 1167(m), 1093(s), 1018(m), 776(m); Berechnet für C₁₅H₂₄O₃: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.6; H, 9.6; C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (6.38 ppm)	A 4-CH ₂ (2.17–2.19 ppm)	stark	3Z
2	14-CH ₂ (4.34 ppm)	B 11-CH ₂ (2.11 ppm)	stark	3Z
3	14-CH ₂ (4.34 ppm)	C 12-CH (5.53–5.59 ppm)	minimal	3Z
4	14-CH ₂ (4.34 ppm)	D 13-CH (5.70–5.75 ppm)	stark	3Z
5	14-CH ₂ (4.34 ppm)	E 3-CH (2.17–2.19 ppm)	minimal	3Z

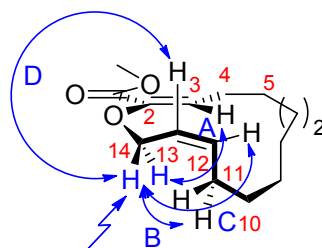
Tab. 56: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (*Z,Z*)-**298c**; Einstrahlung von 3-CH (6.38 ppm) und 14-CH₂ (4.34 ppm).

Allylvinylether (*E,Z*)-298c: R_f 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Smp. 37.2 °C ¹H NMR



(CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.30–1.37 (m, 8H), 1.40–1.45 (m, 2H, 10-CH₂), 1.46–1.51 (m, 2H, 5-CH₂), 2.07 (dt, $^3J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H, 11-CH₂), 2.51–2.55 (m, 2H, 4-CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, 14-CH₂), 5.47 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, 3-CH), 5.49–5.61 (m, 2H, 12-CH, 13-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 10-CH₂/11-CH₂, 11-CH₂/12-CH, 13-CH/14-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 25.3 (CH₂), 25.5 (2xCH₂), 25.6 (CH₂), 25.9 (CH₂), 27.5 (CH₂, 10-CH₂), 27.7 (5-CH₂), 51.9 (OCH₃), 66.8 (14-CH₂), 124.0 (3-CH), 127.8 (16-CH oder 17-CH), 133.9 (16-CH oder

17-CH), 144.0 (2-C), 164.7 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2928(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2859(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1724(s) (ν C=O), 1636(m) (ν C=C), 1437(s), 1375(m), 1353(m), 1323(m), 1310(m), 1236(s), (ν C–O–C), 1200(s), 1133(s) (ν C–O–C), 1012(m); Berechnet für C₁₅H₂₄O₃: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.3; H, 9.6; C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.



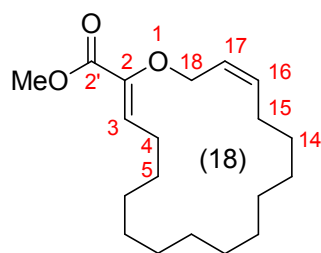
Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	14-CH ₂ (4.50 ppm)	A 3-CH (5.47 ppm)	stark	3E
2	14-CH ₂ (4.50 ppm)	B 11-CH ₂ (2.07 ppm)	stark	3E
3	14-CH ₂ (4.50 ppm)	C 12-CH (5.49–5.61 ppm)	mittel	3E
4	14-CH ₂ (4.50 ppm)	D 13-CH (5.49–5.61 ppm)	mittel	3E

Tab. 57: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (*E,Z*)-**298c**; Einstrahlung auf 14-CH₂ (4.50 ppm).

Allylvinylether 298d: In zwei parallelen Ansätzen (800 mg Aldehyd (*Z*)-**303d** pro Ansatz), wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-L** eine Lösung des Aldehyds (*Z*)-**303d** (1.6 g, 3.68 mmol, 1 eq) in CH₃CN (920 ml) über 72 h zu einer Suspension von LiCl (624 mg, 14.73 mmol, 4 eq) und DBU (2.23 ml, 14.73 mmol, 4 eq) in CH₃CN (920 ml) gegeben. Nach Vereinigung der beiden Ansätze gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung wurde der Allylvinylether **298d** (873 mg, 2.84 mmol, 77%) als farbloses Öl und Gemisch der beiden vinylischen Doppelbindungsisomere [(*Z,Z*):(*E,Z*) = 27:73] erhalten. Die Trennung von (*Z,Z*)-**298d**/*(E,Z)*-**298d** erfolgte mittels präparativer HPLC³⁰⁵ [Säule: Nucleosil 50-7 (32×50 mm); Eluent: *n*-Heptan/Ethylacetat 99/1; Flow: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 500 μL; c = 200 mg/ml; R_t[(*Z,Z*)-**298d**] 17.5 min, R_t[(*E,Z*)-**298d**] 19.9 min]; Die Zuordnung der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt.

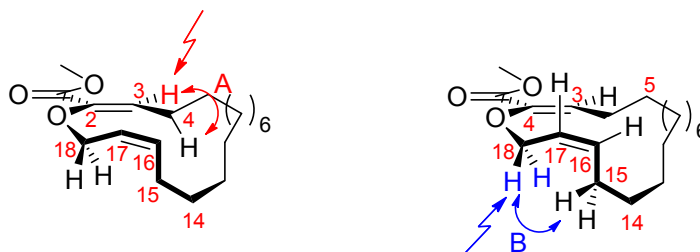
Allylvinylether (*Z,Z*)-298d: R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1.30 (br s, 16H), 1.38–1.46 (m, 4H, 5-CH₂, 14-CH₂), 2.09 (dt, ³J = 7.2, 7.2 Hz, 2H, 15-CH₂), 2.29 (dt, ³J = 7.6, 7.6 Hz, 2H, 4-CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (d, ³J = 6.5 Hz, 2H, 18-CH₂), 5.57–5.63 (m, 1H, 16-CH), 5.66–5.73 (m, 1H, 17-CH), 6.19 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H,

3-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-CH₂/5-CH₂, 14-CH₂/15-CH₂,



15-CH₂/16-CH, 15-CH₂/17-CH, 16-CH/17-CH, 16-CH/18-CH₂, 17-CH/18-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 25.6 (4-CH₂), 26.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.4 (15-CH₂), 27.5 (CH₂), 28.2 (2xCH₂, 5-CH₂), 28.7 (14-CH₂), 52.0 (OCH₃), 68.3 (18-CH₂), 125.2 (17-CH), 130.5

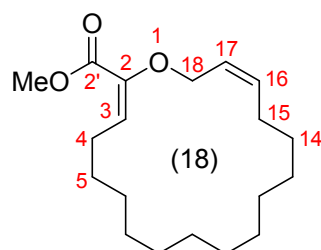
(3-CH), 134.5 (16-CH), 145.1 (2-C), 164.8 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2927(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2856(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1727(s) (ν C=O), 1648(m) (ν C=C), 1460(m) (δ CH₂), 1436(m), 1267(m) (ν C-O-C), 1192(m) (ν C-O-C), 1085(m), 1097(m); Berechnet für C₁₉H₃₂O₃: C, 74.0; H, 10.5; Gefunden: C, 74.0; H, 10.3; C₁₉H₃₂O₃, M = 308.46 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (6.30 ppm)	A 4-CH ₂ (2.29 ppm)	mittel	3Z
2	18-CH ₂ (4.34 ppm)	B 15-CH ₂ (2.09 ppm)	mittel	3Z

Tab. 13: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von (Z,Z)-**298d**; Einstrahlung von 3-CH (6.30 ppm) und 18-CH₂ (4.34 ppm).

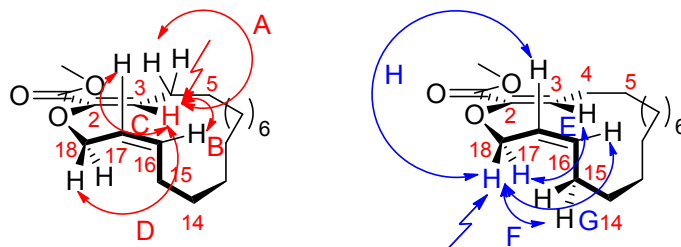
Allylvinylether (E,Z)-298d: R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400



MHz, δ): 1.28–1.34 (m, 16H), 1.37–1.50 (m, 4H, 5-CH₂, 14-CH₂), 2.07 (dt, ³J = 6.9, 6.9 Hz, 2H, 15-CH₂), 2.50–2.55 (m, 2H, 4-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (d, ³J = 4.3 Hz, 2H, 18-CH₂), 5.29 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, 3-CH), 5.61–5.69 (m, 2H, 16-CH, 17-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 3-CH/4-CH₂, 4-

CH₂/5-CH₂, 14-CH₂/15-CH₂, 15-CH₂/16-CH, 15-CH₂/17-CH, 15-CH₂/18-CH₂, 16-CH/18-CH₂, 17-CH/18-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 25.9 (4-CH₂), 26.3 (CH₂), 26.8 (15-CH₂), 26.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.4 (2xCH₂), 27.7 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.3 (CH₂, 14-CH₂), 28.9 (5-CH₂), 51.9 (OCH₃), 65.2 (18-CH₂), 117.6 (3-CH), 124.9 (16-CH oder 17-CH), 134.2 (16-CH oder 17-CH), 144.9 (2-C), 164.3 (2'-C); IR (cm⁻¹): 2926(m) (ν CH₂, CH₃, CH),

2855(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1727(s) (ν C=O), 1636(m) (ν C=C), 1459(m) (δ CH₂), 1437(m), 1375(m), 1324(m), 1244(m), (ν C–O–C), 1159(m) (ν C–O–C); Berechnet für C₁₉H₃₂O₃: C, 74.0; H, 10.5; Gefunden: C, 74.1; H, 10.3; C₁₉H₃₂O₃, M = 308.46 g/mol.

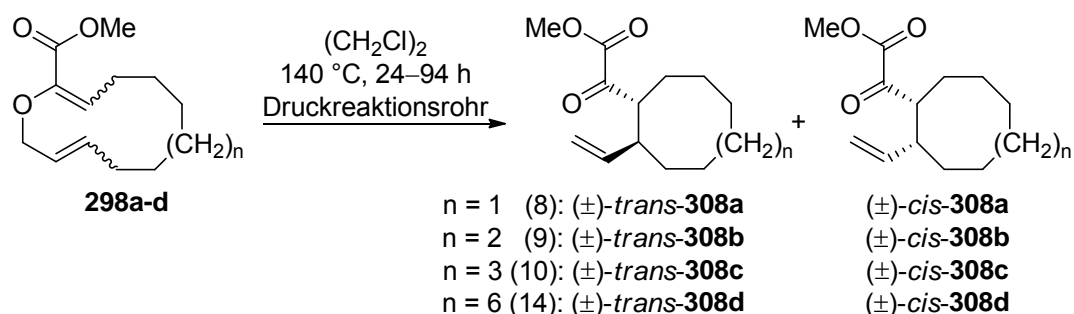


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	3-CH (5.29 ppm)	A 4-CH ₂ (2.50–2.55 ppm)	mittel	3E
2	3-CH (5.29 ppm)	B 16-CH (5.61–5.69 ppm)	minimal	3E
3	3-CH (5.29 ppm)	C 17-CH (5.61–5.69 ppm)	minimal	3E
4	3-CH (5.29 ppm)	D 18-CH ₂ (4.32 ppm)	stark	3E
5	18-CH₂ (4.32 ppm)	E 3-CH (5.29 ppm)	stark	3E
6	18-CH₂ (4.32 ppm)	F 15-CH ₂ (2.07 ppm)	mittel	3E
7	18-CH₂ (4.32 ppm)	G 16-CH (5.61–5.69 ppm)	mittel	3E
8	18-CH₂ (4.32 ppm)	H 17-CH (5.61–5.69 ppm)	mittel	3E

Tab. 58: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (*E,Z*)-**298d**; Einstrahlung auf 3-CH (5.29 ppm) und 18-CH₂ (4.32 ppm).

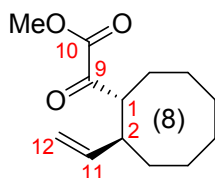
6.8 Studien zur {1,6}-transannularen Gosteli–Claisen-Umlagerung

6.8.1 Die unkatalysierte {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung:



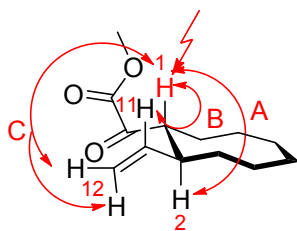
Allgemeine Vorschrift ET-M: Unkatalysierte {1,6}-transannulare Gosteli–Claisen-Umlagerung: Ein Druckreaktionsrohr aus Glas²⁹⁶ wurde mit einer Lösung des Allylvinylethers (AVE, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2.3 ml) befüllt, mit einem Teflon[®] Schraubverschluss verschlossen und für 24–168 h auf 140 °C erhitzt. Nachdem durch DC-Kontrolle kein Startmaterial mehr erkennbar war wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Isohexan/Ethylacetat 100/0→200/1) gereinigt. Der α -Ketoester **308** wurde als Gemisch des *cis*- und *trans*-Diastereomers erhalten.

α -Ketoester (\pm)-*trans*-308a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylethers (*E,E*-**298a**) (19.2 mg, 0.085 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2.3 ml) für 24 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α -Ketoester (\pm)-*trans*-**308a** (18.9 mg, 0.084 mmol, 98%) als Gemisch mit seinem *cis*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 88:12) erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY- und 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-Experimente bestätigt. Die Zuordnung der Signale zum *trans*- bzw. *cis*-Diastereomer erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 88:12, δ):



1.43–1.92 (m, 1.2H^{cis} , 10.8H^{trans}), 2.69–2.75 (m, 0.9H^{trans} , 2-CH), überlagert mit 2.75–2.80 (m, 0.1H^{cis} , 2-CH), 3.39 (ddd, $^3J = 11.1, 6.4, 3.0\text{ Hz}$, 0.9H^{trans} , 1-CH), 3.61 (ddd, $^3J = 8.9, 3.4, 3.4\text{ Hz}$, 0.1H^{cis} , 1-CH), 3.85 (s, 2.7H^{trans} , OCH_3), 3.86 (s, 0.3H^{cis} , OCH_3), 4.89–4.93 (m, 1.8H^{trans} , 12- CH_2), überlagert mit 4.91–4.98 (m, 0.2H^{cis} , 12- CH_2), 5.64 (ddd, $^3J = 17.2, 10.3, 8.3\text{ Hz}$, 0.1H^{cis} , 11-CH), überlagert mit 5.70 (ddd, $^3J = 17.2, 10.3, 8.2\text{ Hz}$, 0.9H^{trans} , 11-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1-CH/2-CH, 1-CH/8- CH_2 , 2-CH/3- CH_2 , 2-CH/11-CH, 11-CH/12- CH_2 ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 22.6 (CH_2^{cis}), 25.2 (CH_2^{cis}), 25.4 (CH_2^{trans}),

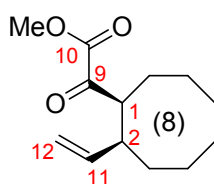
25.5 (CH₂^{trans}), 26.1 (CH₂^{cis}), 26.3 (CH₂^{trans}), 26.7 (CH₂^{trans}, CH₂^{cis}), 27.6 (CH₂^{trans}), 28.6 (CH₂^{cis}), 29.8 (CH₂^{trans}), 30.7 (CH₂^{cis}), 42.7 (2-CH^{trans}, 2-CH₂^{cis}), 47.7 (1-CH₂^{cis}), 49.8 (1-CH^{trans}), 52.9 (OCH₃^{cis}), 53.0 (OCH₃^{trans}), 114.6 (12-CH₂^{trans}), 115.9 (12-CH₂^{cis}), 138.8 (11-CH₂^{cis}), 141.7 (11-CH^{trans}), 162.1 (10-C^{trans}), 162.9 (10-C^{cis}), 196.3 (9-C^{trans}), 197.2 (9-C^{cis}); IR (cm⁻¹): 2924(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1730(s) (ν C=O), 1446(m) (δ CH₂), 1270(m) (ν C–O–C), 1064(m), 1027(m), 1003(m), 919(m); Berechnet für C₁₃H₂₀O₃: C, 69.6; H, 9.0; Gefunden: C, 69.7; H, 9.1; C₁₃H₂₀O₃, M = 224.30 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1-CH (3.39 ppm)	A 2-CH (2.69–2.75 ppm)	mittel	1,2- <i>trans</i>
2	1-CH (3.39 ppm)	B 11-CH (5.70 ppm)	stark	1,2- <i>trans</i>
3	1-CH (3.39 ppm)	C 12-CH ₂ (5.29 ppm)	stark	1,2- <i>trans</i>

Tab. 59: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von *trans*-**308a**; Einstrahlung auf 1-CH (3.39 ppm).³⁰⁶

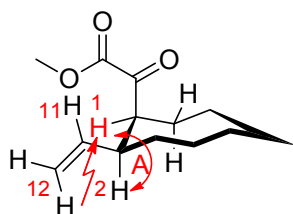
α-Ketoester (±)-cis-308a: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylothers (*Z,E*)-**298a** (10.3 mg, 0.046 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) für 24 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α-Ketoester (±)-*cis*-**308a** (9.9 mg, 0.044 mmol, 96%) als Gemisch mit seinem *trans*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 10:90) erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H, ¹H-COSY- und 2D ¹H, ¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. Die Zuordnung der Signale zum *trans*- bzw. *cis*-Diastereomer erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat



5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 10:90, δ): 1.48–1.93 (m, 10.8H^{cis}, 1.2H^{trans}), 2.69–2.75 (m, 0.1H^{trans}, 2-CH), überlagert mit 2.74–2.79 (m, 0.9H^{cis}, 2-CH), 3.39 (ddd, ³J = 11.1, 6.4, 3.0 Hz, 0.1H^{trans}, 1-CH), 3.61 (ddd, ³J = 8.9, 3.4, 3.4 Hz, 0.9H^{cis}, 1-CH), 3.84 (s, 0.3H^{trans}, OCH₃), 3.85 (s, 2.7H^{cis}, OCH₃), 4.89–4.93 (m,

³⁰⁶ Das 1D-NOE-Spektrum wurde vom Produkt der katalysierten Umlagerung von (*E,E*)-**298a** mit ([Cu{(S,S)-*t*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂) als Katalysator aufgenommen (*trans*:*cis* = 62:38);

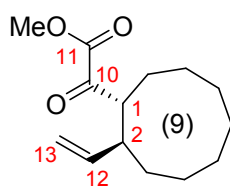
0.2H^{trans}, 12-CH₂), überlagert mit 4.91–4.98 (m, 1.8H^{cis}, 12-CH₂), 5.64 (ddd, ³J = 17.2, 10.3, 8.3 Hz, 0.9H^{cis}, 11-CH), überlagert mit 5.70 (ddd, ³J = 17.2, 10.3, 8.2 Hz, 0.1H^{trans}, 11-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1-CH/2-CH, 1-CH/8-CH₂, 2-CH/3-CH₂, 2-CH/11-CH, 11-CH/12-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 22.7 (CH₂), 25.2 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 42.7 (2-CH₂), 47.7 (1-CH₂), 52.9 (OCH₃), 115.9 (12-CH₂), 138.8 (11-CH₂), 162.9 (10-C), 197.2 (9-C); IR (cm⁻¹): 2924(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2855(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 1730(s) (ν C=O), 1446(m) (δ CH₂), 1266(m) (ν C–O–C), 1062(m), 1029(m), 1003(m);, Berechnet für C₁₃H₂₀O₃: C, 69.6; H, 9.0; Gefunden: C, 69.3; H, 8.8; C₁₃H₂₀O₃, M = 224.30 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1-CH (3.61 ppm)	A 2-CH (2.74–2.79 ppm)	stark	1,2-cis

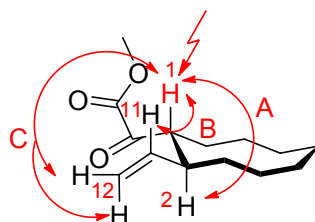
Tab. 60: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von *cis*-**308a**; Einstrahlung auf 1-CH (3.61 ppm).³⁰⁶

α-Ketoester (±)-*trans*-308b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylethers (*E,E*)-**298b** (20.1 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) für 94 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α-Ketoester (±)-*trans*-**308b** (18.5 mg, 0.078 mmol, 92%) als Gemisch mit seinem *cis*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 94:6) erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. Die Zuordnung der Signale zum *trans*- bzw. *cis*-Diastereomer erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. R_f 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat



5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 94:6, δ): 1.45–1.86 (m, 1.3H^{cis}, 12.6H^{trans}), 1.99–2.03 (m, 0.1H^{cis}), 2.62–2.68 (m, 0.1H^{cis}, 0.9H^{trans}, 2-CH), 3.45 (dt, ³J = 11.1, 4.4 Hz, 0.9H^{trans}, 1-CH), 3.61 (dt, ³J = 3.9, 5.1 Hz, 0.1H^{cis}, 1-CH), 3.84 (s, 2.7H^{trans}, OCH₃), 3.87 (s, 0.3H^{cis}, OCH₃), 4.89–4.97 (m, 2H, 13-CH₂), 5.56 (ddd, ³J = 17.1, 10.4, 8.2 Hz, 0.1H^{cis}, 12-CH), 5.69 (ddd, ³J = 17.3, 10.2, 8.4 Hz, 0.9H^{trans}, 12-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1-CH/2-CH, 2-CH/3-CH₂, 2-CH/12-

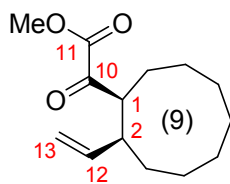
CH, 12-CH/13-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 21.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 23.4 (CH₂), 24.4 (CH₂), 25.0 (2xCH₂), 27.8 (CH₂), 42.6 (2-CH), 47.5 (1-CH), 53.0 (OCH₃), 115.1 (13-CH₂), 140.9 (12-CH), 162.2 (11-C), 197.2 (10-C); IR (cm⁻¹): 2929(m) (ν CH₂, CH₃, CH), 2871(w) (ν CH₂, CH₃, CH), 2851(w) (ν CH₂, CH₃, CH), 1730(s) (ν C=O), 1483(w) (δ CH₂), 1446(m) (δ CH₂), 1385(w) (δ CH₃), 1252(m) (ν C–O–C), 1066(m), 994(w), 916(w); Berechnet für C₁₄H₂₂O₃: C, 70.6; H, 9.3; Gefunden: C, 70.4; H, 9.6; C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.



Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1-CH (3.45 ppm)	A 2-CH (2.62–2.68 ppm)	mittel	1,2- <i>trans</i>
2	1-CH (3.45 ppm)	B 11-CH (5.69 ppm)	mittel	1,2- <i>trans</i>
3	1-CH (3.45 ppm)	C 12-CH ₂ (2.89–2.97 ppm)	mittel	1,2- <i>trans</i>

Tab. 61: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von *trans*-**308b**; Einstrahlung auf 1-CH (3.45 ppm).³⁰⁷

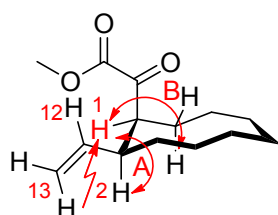
α-Ketoester (±)-*cis*-308b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylothers (*Z,E*)-**298b** (19.2 mg, 0.080 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) für 94 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α-Ketoester (±)-*cis*-**308b** (14.3 mg, 0.058 mmol, 74%) als Gemisch mit seinem *trans*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 11:89) erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H, ¹H-COSY- und 2D ¹H, ¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. Die Zuordnung der Signale zum *trans*- bzw. *cis*-Diastereomer erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 11:89, δ):



1.25–1.79 (m, 11.7H^{*cis*}, 1.4H^{*trans*}, 9-CH₂), 1.97–2.05 (m, 0.9H^{*cis*}, 9-CH₂), 2.62–2.68 (m, 0.9H^{*cis*}, 0.1H^{*trans*}, 2-CH), 3.45 (dt, ³J = 11.1, 4.4 Hz, 0.1H^{*trans*}, 1-CH), 3.61 (dt, ³J = 3.9, 5.1 Hz, 0.9H^{*cis*}, 1-CH), 3.84 (s, 2.7H^{*cis*}, OCH₃), 3.86 (s, 0.3H^{*trans*}, OCH₃), 4.89–4.97 (m, 2H, 13-CH₂), 5.55 (ddd, ³J = 17.1, 10.4, 8.2 Hz, 0.9H^{*cis*}, 12-CH), 5.68 (ddd, ³J = 17.1, 10.2,

³⁰⁷ Das 1D-NOE-Spektrum wurde vom Produkt der katalysierten Umlagerung von (*Z,E*)-**298b** mit [Cu{(R,R)-phenyl-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂ als Katalysator aufgenommen (*trans*:*cis* = 23:77).

8.4 Hz, $0.1H^{trans}$, 12-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1-CH/2-CH, 1-CH/9-CH₂, 2-CH/3-CH₂, 2-CH/12-CH, 12-CH/13-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 18.5 (9-CH₂), 21.3 (CH₂), 21.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 26.0 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 43.3 (2-CH), 46.4 (1-CH), 52.9 (OCH₃), 115.9 (13-CH₂), 138.5 (12-CH), 163.3 (11-C), 197.1 (10-C); IR (cm⁻¹): 2930(s) (ν CH₃), 2871(s) (ν CH₂, CH), 2851(s) (ν CH₂, CH), 1728(s) (ν C=O), 1638(w), 1481(s) (δ CH₂), 1446(s) (δ CH₂), 1262(m) (ν C–O–C), 1119(m), 1052(s), 998(m), 917(m); Berechnet für C₁₄H₂₂O₃: C, 70.6; H, 9.3; Gefunden: C, 70.7; H, 9.2; C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

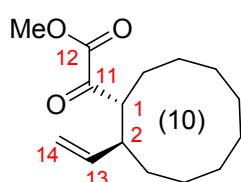


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1-CH (3.60 ppm)	A 2-CH (2.62–2.68 ppm)	strong	1,2- <i>cis</i>
2	1-CH (3.60 ppm)	B 9-CH ₂ (1.97–2.05 ppm)	medium	1,2- <i>cis</i>

Tab. 62: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl₃) von *cis*-**308b**; Einstrahlung auf 1-CH (3.60 ppm).³⁰⁷

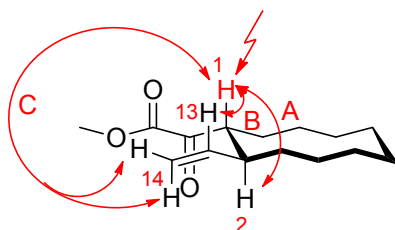
α-Ketoester (±)-*cis*-308b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylothers (*E,Z*)-**298b** (20.1 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) für 168 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α-Ketoester (±)-*cis*-**308b** (15 mg, 0.063 mmol, 74%) als Gemisch mit seinem *trans*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 8:92) erhalten. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Analytische Daten: s.o.

α-Ketoester (±)-*trans*-308c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylothers (*E,E*)-**298c** (21.5 mg, 0.085 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) für 94 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α-Ketoester (±)-*trans*-**308c** (21.2 mg, 0.084 mmol, 99%) als Gemisch mit seinem *cis*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 87:13) erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. Die Zuordnung der Signale zum *trans*- bzw. *cis*-Diastereomer erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1);



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 87:13, δ):

1.25–1.94 (m, 1.6H^{cis}, 14.4H^{trans}), 2.65–2.69 (m, 0.1H^{cis}, 2-CH), 2.67–2.73 (m, 0.9H^{trans}, 2-CH), 3.58 (dt, ³J = 10.3, 5.1 Hz, 0.9H^{trans}, 1-CH), 3.75 (dt, ³J = 7.8, 3.5 Hz, 0.1H^{cis}, 1-CH), 3.83 (s, 2.7H^{trans}, OCH₃), 3.87 (s, 0.3H^{cis}, OCH₃), 4.88–4.95 (m, 0.2H^{cis}, 14-CH₂), überlagert mit 4.91–4.96 (m, 1.8H^{trans}, 14-CH₂), 5.55 (ddd, ³J = 17.2, 10.4, 8.4 Hz, 0.1H^{cis}, 13-CH), überlagert mit 5.61 (ddd, ³J = 17.1, 10.2, 8.6 Hz, 0.9H^{trans}, 13-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1-CH/2-CH, 1-CH/10-CH₂, 2-CH/13-CH, 13-CH/14-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 20.3 (CH₂^{cis}), 23.7 (CH₂^{trans}), 24.0 (CH₂^{cis}), 24.4 (CH₂^{trans}), 24.7 (CH₂^{cis}), 24.8 (CH₂^{trans}), 24.9 (CH₂^{trans}), 25.1 (CH₂^{cis}), 25.2 (CH₂^{trans}), 25.3 (CH₂^{trans}), 25.7 (CH₂^{trans}), 25.8 (CH₂^{cis}), 25.9 (CH₂^{cis}), 26.1 (CH₂^{cis}), 28.3 (CH₂^{cis}), 29.0 (CH₂^{trans}), 42.6 (2-CH^{trans}), 43.3 (2-CH^{cis}), 48.0 (1-CH^{cis}), 48.5 (1-CH^{trans}), 52.9 (OCH₃^{cis}), 53.0 (OCH₃^{trans}), 115.6 (14-CH₂^{cis}), 115.7 (14-CH₂^{trans}), 138.8 (13-CH^{cis}), 140.7 (13-CH^{trans}), 162.4 (12-C^{trans}), 163.1 (12-C^{cis}), 196.8 (11-C^{cis}), 197.4 (11-C^{trans}); IR (cm⁻¹): 2926(m) (ν CH₃), 2870(m) (ν CH₂, CH), 2849(m) (ν CH₂, CH), 1752(m), 1730(s) (ν C=O), 1480(m) (δ CH₂), 1444(m) (δ CH₂), 1286(m), 1266(m) (ν C–O–C), 1062(m), 1030(w), 917(m); Berechnet für C₁₅H₂₄O₃: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.5; H, 9.7; C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.



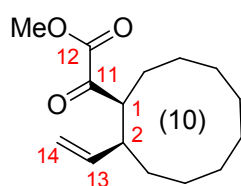
Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1-CH (3.58 ppm)	A 2-CH (2.65–2.73 ppm)	schwach	1,2- <i>trans</i>
2	1-CH (3.58 ppm)	B 13-CH (5.61 ppm)	schwach	1,2- <i>trans</i>
3	1-CH (3.58 ppm)	C 14-CH ₂ (4.88–4.96 ppm)	mittel	1,2- <i>trans</i>

Tab. 63: 1D-NOE-NMR (500 MHz, CDCl₃) von *trans*-**308c**; Einstrahlung auf 1-CH (3.58 ppm).³⁰⁸

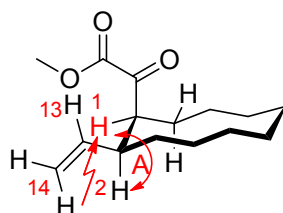
α-Ketoester (±)-cis-308c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylothers (*E,Z*)-**298c** (21.2 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) für 168 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α-Ketoester (±)-*cis*-**308c** (19.7 mg, 0.078 mmol, 93%) als Gemisch mit seinem *trans*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 8:92) erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY-

³⁰⁸ Das 1D-NOE-Spektrum wurde vom Produkt der katalysierten Umlagerung von (*E,E*)-**298c** mit [Cu{(S,S)-*t*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂ als Katalysator aufgenommen (*trans*:*cis* = 51:49).

und 2D ^1H , ^{13}C -HSQC-Experimente bestätigt. Die Zuordnung der Signale zum *trans*- bzw. *cis*-Diastereomer erfolgte durch 1D-NOE-Spektroskopie. R_f 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 8:92, δ):



1.24–1.96 (m, 14.4 H^{cis} , 1.6 H^{trans}), 2.65–2.69 (m, 0.9 H^{cis} , 2- CH), überlagert mit 2.67–2.73 (m, 0.1 H^{trans} , 2- CH), 3.58 (dt, $^3J = 10.3$, 5.1 Hz, 0.1 H^{trans} , 1- CH), 3.75 (dt, $^3J = 7.5$, 3.5 Hz, 0.9 H^{cis} , 1- CH), 3.83 (s, 0.3 H^{trans} , OCH_3), 3.87 (s, 2.7 H^{cis} , OCH_3), 4.88–4.95 (m, 1.8 H^{cis} , 14- CH_2), überlagert mit 4.91–4.96 (m, 0.2 H^{trans} , 14- CH_2), 5.55 (ddd, $^3J = 17.2$, 10.4, 8.4 Hz, 0.9 H^{cis} , 13- CH), überlagert mit 5.61 (ddd, $^3J = 17.1$, 10.2, 8.6 Hz, 0.1 H^{trans} , 13- CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1- CH /2- CH , 1- CH /10- CH_2 , 2- CH /13- CH , 13- CH /14- CH_2 ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ): 20.3 (CH_2^{cis}), 23.7 (CH_2^{trans}), 24.0 (CH_2^{cis}), 24.5 (CH_2^{trans}), 24.7 (CH_2^{cis}), 24.8 (CH_2^{trans}), 24.9 (CH_2^{trans}), 25.1 (CH_2^{cis}), 25.2 (CH_2^{trans}), 25.3 (CH_2^{trans}), 25.7 (CH_2^{trans}), 25.8 (CH_2^{cis}), 25.9 (CH_2^{cis}), 26.1 (CH_2^{cis}), 28.3 (CH_2^{cis}), 29.0 (CH_2^{trans}), 42.6 (2- CH^{trans}), 43.3 (2- CH^{cis}), 48.0 (1- CH^{cis}), 48.5 (1- CH^{trans}), 52.9 (OCH_3^{cis}), 53.0 (OCH_3^{trans}), 115.6 (14- CH_2^{cis}), 115.7 (14- CH_2^{trans}), 138.8 (13- CH^{cis}), 140.7 (13- CH^{trans}), 162.4 (12- C^{trans}), 163.1 (12- C^{cis}), 196.8 (11- C^{cis}), 197.4 (11- C^{trans}); IR (cm^{-1}): 2929(s) (ν CH_3 , CH_2 , CH), 1728(s) (ν $\text{C}=\text{O}$), 1478(m) (δ CH_2), 1444(m) (δ CH_2), 1263(m) (ν $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1057(m), 919(m); Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 71.4; H, 9.6; Gefunden: C, 71.4; H, 9.4; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$, $M = 252.35$ g/mol.

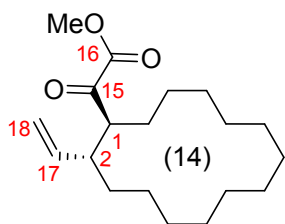


Eintrag	Einstrahlung	Signifikante NOE's	Intensität	Schlussfolgerung
1	1- CH (3.75 ppm)	A 2- CH (2.65–2.69 ppm)	stark	1,2- <i>cis</i>

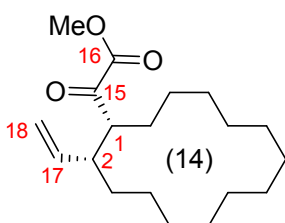
Tab. 64: 1D-NOE-NMR (600 MHz, CDCl_3) von *cis*-**308c**; Einstrahlung auf 1- CH (3.60 ppm).³⁰⁸

α -Ketoester (\pm)-*trans*-**308d**: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylethers (*Z,Z*)-**298d** (19.7 mg, 0.064 mmol, 1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2.3 ml) für 41 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α -Ketoester (\pm)-*trans*-**308d** (19.5 mg, 0.063 mmol, 99%) als Gemisch mit seinem *cis*-Diastereomer

(*trans*:*cis* = 93:7)³⁰⁹ erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. R_f 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 93:7, δ): 1.15–1.47 (m, 2H^{*cis*}, 16H^{*trans*}), 1.53–1.61 (m, 0.2H^{*cis*}, 1.8H^{*trans*}, 3-CH₂), 1.64–1.68 (m, 2H^{*trans*}, 14-CH₂), 2.46–2.52 (m, 0.9H^{*trans*}, 2-CH), überlagert mit 2.51–2.56 (m, 0.1H^{*cis*}, 2-CH), 3.44 (dt, ³J = 9.7, 5.9 Hz, 0.9H^{*trans*}, 1-CH), 3.47 (dt, ³J = 9.7, 3.6 Hz, 0.1H^{*cis*}, 1-CH), 3.83 (s, 2.7H^{*trans*}, OCH₃), 3.86 (s, 0.3H^{*cis*}, OCH₃), 4.88–4.98 (m, 2H, 18-CH₂), 5.57 (ddd, ³J = 17.2, 10.3, 8.6 Hz, 0.1H^{*cis*}, 17-CH), überlagert mit 5.57–5.65 (m, 0.9H^{*trans*}, 17-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1-CH/2-CH, 1-CH/14-CH₂, 2-CH/3-CH₂, 2-CH/17-CH, 17-CH/18-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 22.3 (CH₂), 22.5 (CH₂), 24.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.7 (3-CH₂), 29.4 (14-CH₂), 42.6 (2-CH), 48.5 (1-CH), 53.0 (OCH₃), 116.9 (18-CH₂), 139.6 (17-CH), 162.3 (16-C), 197.7 (15-C); IR (cm⁻¹): 2930(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2860(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1730(s) (ν C=O), 1639(w), 1462(m) (δ CH₂), 1350(w), 1272(m) (ν C–O–C), 1058(m), 918(m), 714(w); Berechnet für C₁₉H₃₂O₃: C, 74.0; H, 10.5; Gefunden: C, 74.1; H, 10.6; C₁₉H₃₂O₃, M = 308.45 g/mol.



α-Ketoester (±)-*cis*-308d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-M** wurde eine Lösung des Allylvinylothers (*E,Z*)-**298d** (20.5 mg, 0.067 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) für 24 h auf 140 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der α-Ketoester (±)-*cis*-**308d** (20.3 mg, 0.066 mmol, 99%) als Gemisch mit seinem *trans*-Diastereomer (*trans*:*cis* = 5:95)³¹⁰ erhalten. Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D ¹H,¹H-COSY- und 2D ¹H,¹³C-HSQC-Experimente bestätigt. R_f 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1);

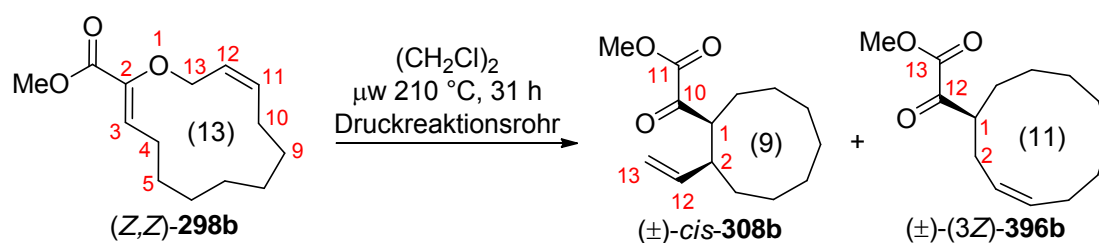


¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: *trans*:*cis* = 5:95, δ): 1.11–1.62 (m, 22.8H^{*cis*}, 1.15H^{*trans*}), 1.64–1.68 (m, 0.05H^{*trans*}, 14-CH₂), 2.46–2.52 (m, 0.05H^{*trans*}, 2-CH), überlagert mit 2.51–2.56 (m, 0.95 H^{*cis*}, 2-CH), 3.44 (dt, ³J = 9.7, 5.9 Hz, 0.05H^{*trans*}, 1-CH), 3.47 (dt, ³J = 9.7, 3.6 Hz, 0.95H^{*cis*}, 1-

³⁰⁹ Die *trans*-Konfiguration wurde aufgrund der Ähnlichkeit der NMR-Spektren von **308d** mit den anderen *trans*-konfigurierten Umlagerungsprodukten vorgeschlagen. Ein Nachweis mittels 1D-NOE-Spektroskopie erfolgte nicht.

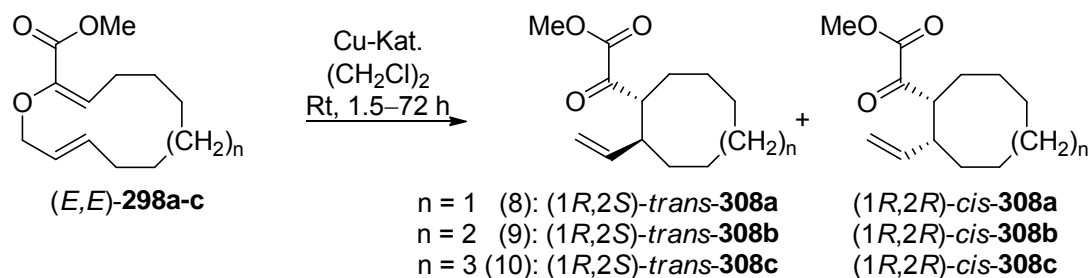
³¹⁰ Die *cis*-Konfiguration wurde aufgrund der Ähnlichkeit der NMR-Spektren von **308d** mit den anderen *cis*-konfigurierten Umlagerungsprodukten vorgeschlagen. Ein Nachweis mittels 1D-NOE-Spektroskopie erfolgte nicht.

CH), 3.83 (s, 0.15H^{trans}, OCH₃), 3.86 (s, 2.85H^{cis}, OCH₃), 4.88–4.98 (m, 2H, 18-CH₂), 5.57 (ddd, ³J = 17.2, 10.3, 8.6 Hz, 0.95H^{cis}, 17-CH), überlagert mit 5.57–5.65 (m, 0.05H^{trans}, 17-CH); Signifikante COSY Kreuzpeaks: 1-CH₂/2-CH, 1-CH/14-CH₂, 2-CH/3-CH₂, 2-CH/17-CH, 17-CH/18-CH₂; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 20.5 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.9 (CH₂), 24.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.6 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 43.2 (2-CH), 49.0 (1-CH), 53.0 (OCH₃), 116.1 (18-CH₂), 138.5 (17-CH), 162.7 (16-C), 196.6 (15-C); IR (cm⁻¹): 2930(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 2860(s) (ν CH₂, CH₃, CH), 1752(m) (ν C=O), 1729(s) (ν C=O), 1462(m) (δ CH₂), 1445(m) (δ CH₂), 1270(m) (ν C–O–C), 1058(m), 1033(m), 918(m); Berechnet für C₁₉H₃₂O₃: C, 74.0; H, 10.5; Gefunden: C, 74.4; H, 10.5; C₁₉H₃₂O₃, M = 308.45 g/mol.



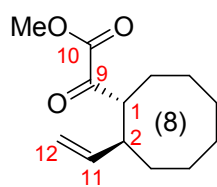
α-Ketoester (±)-cis-308b: Eine Lösung des Allylvinylethers (Z,Z)-298b (20.3 mg, 0.085 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) wurde in einem standard Mikrowellengefäß für 31 h auf 210 °C (250 Watt) erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Produkt wurde eine Gemisch aus Allylvinylether (Z,Z)-298b, α-Ketoester (±)-cis-308b und dem [1,3]-Umlagerungsprodukt (±)-(3Z)-396b [17.7 mg, 0.074 mmol, 87%; (Z,Z)-298b:cis-308b:(±)-(3Z)-396b = 58:34:8] isoliert. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 1.19–1.79 (m, 7.2H^{(Z,Z)-298b}, 4.2H^{cis-308b}, 1.2H^{(3Z)-396b}), 1.97–2.03 (m, 0.3H^{cis-308b}, 9-CH), 2.04–2.09 (m, 0.1H^{(3Z)-396b}), 2.13–2.17 (m, 1.2H^{(Z,Z)-298b}, 8-CH₂), 2.25 (dt, ³J = 7.4, 8.0 Hz, 1.2H^{(Z,Z)-298b}, 2-CH₂), 2.29–2.39 (m, 0.2H^{(3Z)-396b}), 2.55 (dt, ³J = 14.5, 9.6 Hz, 0.1H^{(3Z)-396b}), 2.62–2.69 (m, 0.3H^{cis-308b}, 2-CH), 3.17–3.22 (m, 0.1H^{(3Z)-396b}), 3.60 (dt, ³J = 3.9, 5.1 Hz, 0.3H^{cis-308b}, 1-CH), 3.78 (s, 1.8H^{(Z,Z)-298b}, OCH₃), 3.86 (s, 0.9H^{cis-308b}, OCH₃), 3.87 (s, 0.3H^{(3Z)-396b}, OCH₃), 4.42 (d, ³J = 7.3 Hz, 1.2H^{(Z,Z)-298b}, 5-CH₂), 4.89–4.96 (m, 0.6H^{cis-308b}, 13-CH₂), 5.29–5.34 (m, 0.1H^{(3Z)-396b}), 5.43–5.48 (m, 0.1H^{(3Z)-396b}), 5.56 (ddd, ³J = 17.2, 10.3, 8.1 Hz, 0.3H^{cis-308b}, 12-CH), 5.69–5.74 (m, 0.6H^{(Z,Z)-298b}, 7-CH), 5.69–5.74 (m, 0.6H^{(Z,Z)-298b}, 6-CH), 6.26 (t, ³J = 8.0 Hz, 0.6H^{(Z,Z)-298b}, 3-CH); C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

6.8.2 Die {1,6}-transannulare katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung:



Allgemeine Vorschrift ET-N1: Katalysierte Gosteli–Claisen-Umlagerung von (E,E) -298a-c**:** Der Kupferkatalysator (0.025–0.15 eq) wurde zu einer Lösung des Allylvinylothers (E,E) -**298** (1 eq) in (CH₂Cl)₂ (Konzentration von **298** nach Katalysatorzugabe 0.037 M) gegeben und die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz des Startmaterials anzeigte (2–72 h). Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan/Ethylacetat: 100/0→200/1) wurde der gewünschte α -Ketoester $(1R,2S)$ -*trans*-**308** zusammen mit $(1R,2R)$ -*cis*-**308** als Gemisch der Diastereomere erhalten.

α -Ketoester $(1R,2S)$ -*trans*-308a**:** Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (E,E) -**298a** (18.9 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (S,S) -**181b** (0.25 ml, 12.6 μ mol, 0.15 eq, c = 0.051 M) für 18 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester $(1R,2S)$ -*trans*-**308a** (17.8 mg, 0.079 mmol, 94%) als Gemisch der Diastereomere [($1R,2S$)-*trans*-**308a**:($1R,2R$)-*cis*-**308a** = 62:38, >97% ee]. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der



Diastereomere: $(1R,2S)$ -*trans*-**308a**:($1R,2R$)-*cis*-**308a** = 62:38, δ): 1.49–1.91 (m, 4.8H^{cis}, 7.2H^{trans}), 2.68–2.75 (m, 0.6H^{trans}, 2-CH), überlagert mit 2.75–2.80 (m, 0.4H^{cis}, 2-CH), 3.40 (ddd, ³J = 11.0, 6.1, 3.1 Hz, 0.6H^{trans}, 1-CH), 3.62 (ddd, ³J = 9.0, 3.4, 3.4 Hz, 0.1H^{cis}, 1-CH), 3.85 (s, 1.8H^{trans}, OCH₃), 3.86 (s, 1.2H^{cis}, OCH₃), 4.89–4.93 (m, 1.2H^{trans}, 12-CH₂), überlagert mit 4.93–4.98 (m, 0.8H^{cis}, 12-CH₂), 5.64 (ddd, ³J = 17.3, 10.5, 8.5 Hz, 0.4H^{cis}, 11-CH), überlagert mit 5.70 (ddd, ³J = 17.1, 10.3, 8.0 Hz, 0.6H^{trans}, 11-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 22.7 (CH₂^{cis}), 25.2 (CH₂^{cis}), 25.4 (CH₂^{trans}), 25.5 (CH₂^{trans}), 26.1 (CH₂^{cis}), 26.3

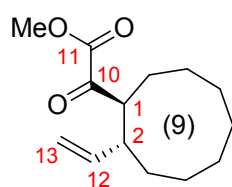
(CH₂^{trans}), 26.7 (CH₂^{trans}), 26.7 (CH₂^{cis}), 27.7 (CH₂^{trans}), 28.6 (CH₂^{cis}), 29.8 (CH₂^{trans}), 30.7 (CH₂^{cis}), 42.7 (2-CH^{trans}), 42.8 (2 CH^{cis}), 47.7 (1-CH^{cis}), 49.8 (1-CH^{trans}), 52.9 (OCH₃^{cis}), 53.0 (OCH₃^{trans}), 114.6 (12-CH₂^{trans}), 115.9 (12 CH₂^{cis}), 138.8 (11-CH^{cis}), 141.6 (11-CH^{trans}), 162.1 (10-C^{trans}), 162.9 (10-C^{cis}), 196.3 (9-C^{trans}), 197.2 (9-C^{cis}); C₁₃H₂₀O₃, M = 224.30 g/mol.

α-Ketoester (1R,2S)-trans-308a mit optimierter Katalysatorbeladung: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,E*)-**298a** (18.8 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.2 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-tert-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181b** (83.0 μL, 2.1 μmol, 0.025 eq, c = 0.025 M) für 18 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α-Ketoester (*1R,2S*)-**trans-308a** (18.4 mg, 0.082 mmol, 98%) als Gemisch der Diastereomere [(*1R,2S*)-**trans-308a**:(*1R,2R*)-**cis-308a** = 62:38, >97% *ee*]. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Analytische Daten: s.o.

α-Ketoester (1R,2S)-trans-308b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,E*)-**298b** (20.6 mg, 0.086 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.2 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(R,R)-phenyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*R,R*)-**183b** (0.25 ml, 12.9 μmol, 0.15 eq, c = 0.051 M) für 1.5 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α-Ketoester (*1R,2S*)-**trans-308b** (19 mg, 0.080 mmol, 92%) als Gemisch der Diastereomere [(*1R,2S*)-**trans-308b**:(*1R,2R*)-**cis-308b** = 92:8, 12% *ee*]. R_f 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Diastereomere: (*1R,2S*)-**trans-308b**:(*1R,2R*)-**cis-308b** = 92:8, δ): 1.45–1.86 (m, 1.3H^{cis}, 12.6H^{trans}), 1.98–2.03 (m, 0.1H^{cis}), 2.60–2.67 (m, 0.1H^{cis}, 0.9H^{trans}, 2-CH), 3.45 (dt, ³J = 11.1, 4.4 Hz, 0.9H^{trans}, 1-CH), 3.61 (dt, ³J = 3.9, 5.1 Hz, 0.1H^{cis}, 1-CH), 3.84 (s, 2.7H^{trans}, OCH₃), 3.87 (s, 0.3H^{cis}, OCH₃), 4.89–4.94 (m, 1.8H^{trans}, 13-CH₂), überlagert mit 4.89–4.97 (m, 0.2H^{cis}, 13-CH₂), 5.56 (ddd, ³J = 17.1, 10.4, 8.2 Hz, 0.1H^{cis}, 12-CH), 5.69 (ddd, ³J = 17.3, 10.2, 8.4 Hz, 0.9H^{trans}, 12-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 21.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 23.2 (CH₂), 24.3 (CH₂), 24.9 (2xCH₂), 27.6 (CH₂), 42.5 (2-CH), 47.3 (1-CH), 53.1 (OCH₃), 115.1 (13-CH₂), 140.9 (12-CH), 162.2 (11-C), 197.2 (10-C); C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

α-Ketoester (1S,2R)-trans-308b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,E*)-**298b** (20 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(R,R)-benzyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-

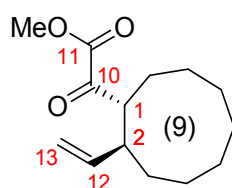
Lösung (*R,R*)-**400** (0.24 ml, 12.6 μmol , 0.15 eq, $c = 0.051 \text{ M}$) für 1.5 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (*1R,2S*)-*trans*-**308b** (14 mg, 0.058 mmol, 70%) als Gemisch der Diastereomere [(*1S,2R*)-*trans*-**308b**:(*1S,2S*)-*cis*-**308b** = 87:13, 70% *ee*]. R_f 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, Gemisch der



Diastereomere: (*1S,2R*)-*trans*-**308b**:(*1S,2S*)-*cis*-**308b** = 87:13, δ):

1.45–1.86 (m, 1.3H^{*cis*}, 12.6H^{*trans*}), 1.98–2.04 (m, 0.1H^{*cis*}), 2.60–2.67 (m, 0.1H^{*cis*}, 0.9H^{*trans*}, 2-CH), 3.45 (dt, $^3J = 11.1, 4.4 \text{ Hz}$, 0.9H^{*trans*}, 1-CH), 3.61 (dt, $^3J = 3.9, 5.1 \text{ Hz}$, 0.1H^{*cis*}, 1-CH), 3.84 (s, 2.7H^{*trans*}, OCH₃), 3.87 (s, 0.3H^{*cis*}, OCH₃), 4.89–4.94 (m, 1.8H^{*trans*}, 13-CH₂), überlagert mit 4.89–4.97 (m, 0.2H^{*cis*}, 13-CH₂), 5.56 (ddd, $^3J = 17.1, 10.5, 8.0 \text{ Hz}$, 0.1H^{*cis*}, 12-CH), 5.69 (ddd, $^3J = 17.3, 10.3, 8.3 \text{ Hz}$, 0.9H^{*trans*}, 12-CH); C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

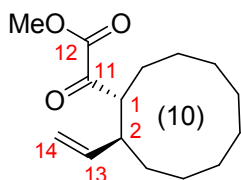
α -Ketoester (*1R,2S*)-*trans*-**308b**: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,E*)-**298b** (20.1 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(*S,S*)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181b** (0.25 ml, 12.7 μmol , 0.15 eq, $c = 0.049 \text{ M}$) für 18 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (*1R,2S*)-*trans*-**308b** (17.4 mg, 0.073 mmol, 87%) als Gemisch der Diastereomere [(*1R,2S*)-*trans*-**308b**:(*1R,2R*)-*cis*-**308b** = 83:17, >98% *ee*]. R_f 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, Gemisch der Diastereomere: (*1R,2S*)-*trans*-**308b**:(*1R,2R*)-*cis*-**308b** = 83:17, δ):



11.2H^{*trans*}), 1.98–2.04 (m, 0.2H^{*cis*}), 2.60–2.67 (m, 0.2H^{*cis*}, 0.8H^{*trans*}, 2-CH), 3.45 (dt, $^3J = 11.1, 4.4 \text{ Hz}$, 0.8H^{*trans*}, 1-CH), 3.61 (dt, $^3J = 3.9, 5.2 \text{ Hz}$, 0.2H^{*cis*}, 1-CH), 3.84 (s, 2.4H^{*trans*}, OCH₃), 3.87 (s, 0.6H^{*cis*}, OCH₃), 4.89–4.94 (m, 1.6H^{*trans*}, 13-CH₂), überlagert mit 4.89–4.96 (m, 0.4H^{*cis*}, 13-CH₂), 5.56 (ddd, $^3J = 17.2, 10.4, 8.3 \text{ Hz}$, 0.2H^{*cis*}, 12-CH), 5.68 (ddd, $^3J = 17.3, 10.3, 8.3 \text{ Hz}$, 0.8H^{*trans*}, 12-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ): 18.3 (CH₂^{*cis*}), 21.1 (CH₂^{*cis*}), 21.5 (CH₂^{*trans*}), 21.5 (CH₂^{*cis*}), 22.5 (CH₂^{*cis*}), 22.6 (CH₂^{*trans*}), 23.2 (CH₂^{*trans*}), 24.3 (CH₂^{*trans*}), 24.9 (2xCH₂^{*trans*}), 26.0 (CH₂^{*cis*}), 27.3 (CH₂^{*cis*}), 27.6 (CH₂^{*cis*}), 27.6 (CH₂^{*trans*}), 42.5 (2-CH^{*trans*}), 43.3 (2-CH^{*cis*}), 46.2 (1-CH^{*cis*}), 47.3 (1-CH^{*trans*}), 52.9 (OCH₃^{*cis*}), 53.0 (OCH₃^{*trans*}), 115.1 (10-CH₂^{*trans*}), 115.9 (10-CH₂^{*cis*}), 138.5 (9-CH^{*cis*}), 140.9 (9-CH^{*trans*}), 162.2 (12-C^{*trans*}), 163.2 (12-C^{*cis*}), 197.2 (11-C^{*trans*}), 197.2 (11-C^{*cis*}); C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

α -Ketoester (1*R*,2*S*)-*trans*-308b mit optimierter Katalysatorbeladung: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,E*)-**298b** (20.2 mg, 0.085 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.1 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181b** (0.16 ml, 4.7 μ mol, 0.05 eq, c = 0.025 M) für 26 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*R*,2*S*)-*trans*-**308b** (17.5 mg, 0.073 mmol, 86%) als Gemisch der Diastereomere [(1*R*,2*S*)-*trans*-**308b**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308b** = 83:17, >98% *ee*]. R_f 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Analytische Daten: s.o.

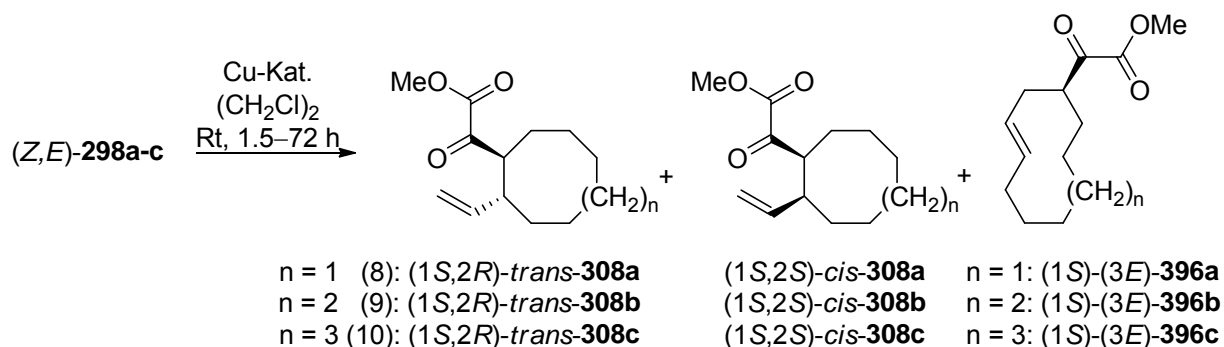
α -Ketoester (1*R*,2*S*)-*trans*-308c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,E*)-**298c** (21.2 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181b** (0.25 ml, 12.6 μ mol, 0.15 eq, c = 0.051 M) für 18 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*R*,2*S*)-*trans*-**308c** (20.1 mg, 0.080 mmol, 95%) als Gemisch der Diastereomere [(1*R*,2*S*)-*trans*-**308c**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308c** = 51:49, >98% *ee*]. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: (1*R*,2*S*)-*trans*-**308c**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308c** = 51:49, δ): 1.25–1.96 (m, 8H^{*cis*},



8H^{*trans*}), 2.65–2.73 (m, 0.5H^{*cis*}, 0.5H^{*trans*}, 2-CH), 3.58 (dt, ³J = 10.3, 5.1 Hz, 0.5H^{*trans*}, 1-CH), 3.75 (dt, ³J = 7.8, 3.5 Hz, 0.5H^{*cis*}, 1-CH), 3.83 (s, 1.5H^{*trans*}, OCH₃), 3.87 (s, 1.5H^{*cis*}, OCH₃), 4.88–4.95 (m, 1H^{*cis*}, 14-CH₂), überlagert mit 4.91–4.96 (m, 1H^{*trans*}, 14-CH₂), 5.55 (ddd, ³J = 17.2, 10.4, 8.4 Hz, 0.5H^{*cis*}, 13-CH), überlagert mit 5.61 (ddd, ³J = 17.1, 10.2, 8.6 Hz, 0.5H^{*trans*}, 13-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 20.3 (CH₂^{*cis*}), 23.7 (CH₂^{*trans*}), 24.0 (CH₂^{*cis*}), 24.4 (CH₂^{*trans*}), 24.7 (CH₂^{*cis*}), 24.8 (CH₂^{*trans*}), 24.9 (CH₂^{*trans*}), 25.1 (CH₂^{*cis*}), 25.2 (CH₂^{*trans*}), 25.3 (CH₂^{*trans*}), 25.7 (CH₂^{*trans*}), 25.8 (CH₂^{*cis*}), 25.9 (CH₂^{*cis*}), 26.1 (CH₂^{*cis*}), 28.3 (CH₂^{*cis*}), 29.0 (CH₂^{*trans*}), 42.6 (2-CH^{*trans*}), 43.3 (2-CH^{*cis*}), 48.0 (1-CH^{*cis*}), 48.5 (1-CH^{*trans*}), 52.9 (OCH₃^{*cis*}), 53.0 (OCH₃^{*trans*}), 115.6 (14-CH₂^{*cis*}), 115.7 (14-CH₂^{*trans*}), 138.8 (13-CH^{*cis*}), 140.7 (13-CH^{*trans*}), 162.4 (12-C^{*trans*}), 163.1 (12-C^{*cis*}), 196.8 (11-C^{*cis*}), 197.4 (11-C^{*trans*}); C₁₅H₂₄O₃, M = 252.35 g/mol.

α -Ketoester (1*R*,2*S*)-*trans*-308c mit optimierter Katalysatorbeladung: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N1** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,E*)-**308c** (21.2 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.1 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181b** (0.17 ml, 4.2 μ mol, 0.05 eq,

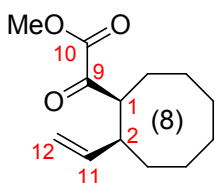
$c = 0.025 \text{ M}$) für 48 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*R*,2*S*)-*trans*-**308c** (18.3 mg, 0.073 mmol, 86%) als Gemisch der Diastereomere [(1*R*,2*S*)-*trans*-**308c**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308c** = 51:49, >98% *ee*]. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Analytische Daten: s.o.



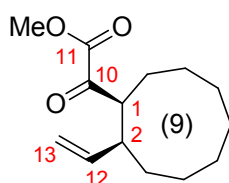
Allgemeine Vorschrift ET-N2: Katalysierte Gosteli–Claisen-Umlagerung von (Z,E)-298a-c: Der Kupferkatalysator (0.15 eq) wurde zu einer Lösung des Allylvinylothers (Z,E)-**298** (1 eq) in (CH₂Cl)₂ (Konzentration von (Z,E)-**298** nach Katalysatorzugabe 0.037 M; 0.018 M für (Z,E)-**298a**) gegeben und die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt bis durch DC-Kontrolle kein weiterer Reaktionsfortschritt mehr erkennbar war (1.5–72 h). Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan/Ethylacetat: 100/0→200/1) wurde der gewünschte α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-**308** zusammen mit (1*S*,2*R*)-*trans*-**308** und dem [1,3]-Umlagerungsprodukt (1*S*)-(3*E*)-**396** als Gemisch der Diastereomere erhalten.

α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-308a**:** Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N2** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (Z,E)-**298a** (9.9 mg, 0.044 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.1 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (S,S)-**181b** (0.13 ml, 6.6 μ mol, 0.15 eq, $c = 0.051 \text{ M}$) für 18 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-**308a** (8.6 mg, 0.038 mmol, 87%) zusammen mit (1*S*)-(3*E*)-**396a** als Gemisch der Diastereomere und Regioisomere [(1*S*,2*R*)-*trans*-**308a**:(1*S*,2*S*)-*cis*-**308a**:(1*S*)-(3*E*)-**396a** = 24:71:5; *ee*[(1*S*,2*S*)-*cis*-**308a**] = 96%; *ee*[(1*S*,2*R*)-*trans*-**308a**] = 97%]. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Neben dem Estersignal von (1*S*)-(3*E*)-**396a** konnten weitere Signale lediglich bei Vergrößerung der Basislinie sichtbar gemacht werden. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere und Regioisomere:

(1*S*,2*R*)-*trans*-**308a**:(1*S*,2*S*)-*cis*-**308a**:(1*S*)-(3*E*)-**396a** = 24:71:5, δ): 1.47–1.93 (m, 8.4H^{*cis*}, 2.4H^{*trans*}, 1H^{(3*E*)-**396a**}), 1.97–2.21 (m, 0.3H^{(3*E*)-**396a**}), 2.40–2.50 (m, 0.1H^{(3*E*)-**396a**}), 2.69–2.75 (m, 0.2H^{*trans*}, 2-*CH*), überlagert mit 2.75–2.79 (m, 0.7H^{*cis*}, 2-*CH*), 3.15–3.20 (m, 0.1H^{(3*E*)-**396a**}), 3.40 (ddd, ³*J* = 11.1, 6.2, 3.1 Hz, 0.2H^{*trans*}, 1-*CH*), 3.62 (ddd, ³*J* = 8.9, 3.5, 3.5 Hz, 0.7H^{*cis*}, 1-*CH*), 3.84 (s, 0.6H^{*trans*}, OCH₃), 3.85 (s, 2.1H^{*cis*}, OCH₃), 3.86 (s, 0.3H^{(3*E*)-**396a**}, OCH₃), 4.89–4.93 (m, 0.4H^{*trans*}, 12-*CH*₂), überlagert mit 4.91–4.98 (m, 1.4H^{*cis*}, 12-*CH*₂), 5.42–5.50 (m, 0.1H^{(3*E*)-**396a**}), 5.55–5.63 (m, 0.1H^{(3*E*)-**396a**}), überlagert mit 5.64 (ddd, ³*J* = 17.2, 10.4, 8.2 Hz, 0.7H^{*cis*}, 11-*CH*), überlagert mit 5.70 (ddd, ³*J* = 17.3, 10.4, 8.1 Hz, 0.2H^{*trans*}, 11-*CH*); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 22.6 (CH₂^{*cis*}), 25.2 (CH₂^{*cis*}), 25.4 (CH₂^{*trans*}), 25.5 (CH₂^{*trans*}), 26.1 (CH₂^{*cis*}), 26.3 (CH₂^{*trans*}), 26.7 (CH₂^{*trans*}), 26.7 (CH₂^{*cis*}), 27.7 (CH₂^{*trans*}), 28.6 (CH₂^{*cis*}), 29.8 (CH₂^{*trans*}), 30.7 (CH₂^{*cis*}), 42.7 (2-*CH*^{*trans*}), 42.8 (2-*CH*^{*cis*}), 47.7 (1-*CH*^{*cis*}), 49.7 (1-*CH*^{*trans*}), 53.0 (OCH₃^{*cis*}), 53.1 (OCH₃^{*trans*}), 114.6 (12-*CH*₂^{*trans*}), 116.0 (12-*CH*₂^{*cis*}), 138.7 (11-*CH*^{*cis*}), 141.6 (11-*CH*^{*trans*}), 162.0 (10-*C*^{*trans*}), 162.9 (10-*C*^{*cis*}), 196.3 (9-*C*^{*trans*}), 197.2 (9-*C*^{*cis*}); C₁₃H₂₀O₃, M = 224.30 g/mol.



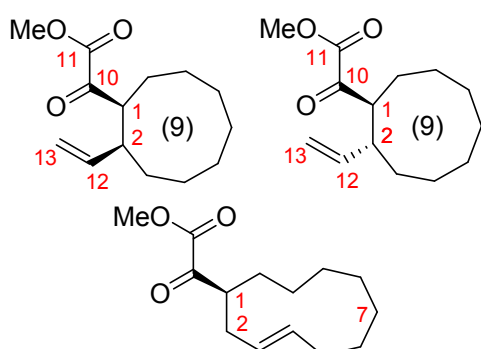
α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-308b****: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N2** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylether (*Z,E*)-**298b** (19.9 mg, 0.083 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(*R,R*)-phenyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*R,R*)-**183b** (0.25 ml, 12.5 μ mol, 0.15 eq, c = 0.050 M) für 1.5 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-**308b** (18.7 mg, 0.078 mmol, 94%) als Gemisch der Diastereomere [(1*S*,2*R*)-*trans*-**308b**:(1*S*,2*S*)-*cis*-**308b**:(1*S*)-(3*E*)-**396b** = 23:77:0] ohne [1,3]-Umlagerungsprodukt. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Diastereomere: (1*S*,2*R*)-*trans*-**308b**:(1*S*,2*S*)-*cis*-**308b**:(1*S*)-(3*E*)-**396b** = 23:77:0, δ): 1.25–1.85 (m, 10.4H^{*cis*}, 2.8H^{*trans*}), 1.98–2.04 (m, 0.8H^{*cis*}), 2.61–2.67 (m, 0.8H^{*cis*}, 0.2H^{*trans*}, 2-*CH*), 3.45 (dt, ³*J* = 11.1, 4.4 Hz, 0.8H^{*trans*}, 1-*CH*), 3.61 (dt, ³*J* = 3.9, 5.1 Hz, 0.2H^{*cis*}, 1-*CH*), 3.84 (s, 0.6H^{*trans*}, OCH₃), 3.87 (s, 2.4H^{*cis*}, OCH₃), 4.89–4.94 (m, 0.4H^{*trans*}, 13-*CH*₂), überlagert mit 4.89–4.96 (m, 1.6H^{*cis*}, 13-*CH*₂), 5.56 (ddd, ³*J* = 17.1, 10.5, 8.1 Hz, 0.8H^{*cis*}, 12-*CH*), 5.68 (ddd, ³*J* = 17.1, 10.3, 8.3 Hz, 0.2H^{*trans*}, 12-*CH*); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ): 18.4 (CH₂^{*cis*}), 21.2 (CH₂^{*cis*}), 21.6 (CH₂^{*trans*}), 21.7 (CH₂^{*cis*}), 22.6 (CH₂^{*cis*}), 22.6 (CH₂^{*trans*}), 23.3 (CH₂^{*trans*}), 24.4 (CH₂^{*trans*}), 25.0 (CH₂^{*trans*}), 25.0 (CH₂^{*trans*}), 26.0 (CH₂^{*cis*}), 27.3 (CH₂^{*cis*}), 27.6 (CH₂^{*cis*}), 27.7 (CH₂^{*trans*}), 42.5 (2-*CH*^{*trans*}), 43.3 (2-*CH*^{*cis*}), 46.3 (1-*CH*^{*cis*}), 47.4



(1-CH^{trans}), 52.9 (OCH₃^{cis}), 53.0 (OCH₃^{trans}), 115.1 (10-CH₂^{trans}), 115.9 (10-CH₂^{cis}), 138.5 (9-CH^{cis}), 140.9 (9-CH^{trans}), 162.1 (12-C^{trans}), 163.2 (12-C^{cis}), 197.1 (11-C^{cis}), 197.2 (11-C^{trans}); C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

α-Ketoester (1*S*,2*R*)-trans-308b/(1*S*,2*S*)-cis-308b/(1*S*)-(3*E*)-396b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N2** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*Z,E*)-**298b** (20.1 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(*S,S*)-*t*-butylbox}(tfe)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181c** (0.25 ml, 12.6 μmol, 0.15 eq, c = 0.050 M) für 18 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α-Ketoester (1*S*,2*S*)-**cis-308b** (13.0 mg, 0.058 mmol, 69%) als Gemisch der Diastereomere und Regioisomere [(1*S*,2*R*)-**trans-308b**:(1*S*,2*S*)-**cis-308b**:(1*S*)-(3*E*)-**396b** = 34:36:30]. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1);

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere und Regioisomere: (1*S*,2*R*)-**trans-308b**:(1*S*,2*S*)-**cis-308b**:(1*S*)-(3*E*)-**396b** = 34:36:30, δ): 1.12–1.85 (m, 5.6H^{cis-308b},

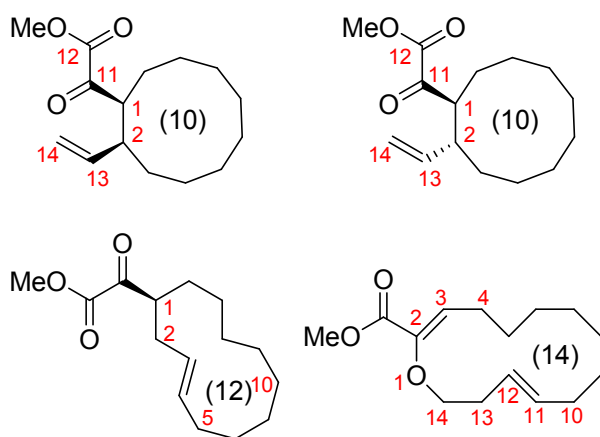


4.2H^{trans-308b}, 3.6H^{(3*E*)-396b}), 1.97–2.11 (m, 0.6H^{(3*E*)-396b}, 0.4H^{cis-308b}), 2.14–2.20 (m, 0.3H^{(3*E*)-396b}), 2.42–2.44 (m, 0.3H^{(3*E*)-396b}), 2.62–2.67 (m, 0.4H^{cis-308b}, 0.3H^{trans-308b}, 2-CH), 3.04–3.09 (m, 0.3H^{(3*E*)-396b}), 3.45 (dt, ³J = 11.1, 4.4 Hz, 0.9H^{trans-308b}, 1-CH), 3.61 (dt, ³J = 3.9, 5.2 Hz, 0.4H^{cis-308b}, 1-CH), 3.84 (s, 0.9H^{trans-308b}, OCH₃),

3.86 (s, 1.2H^{cis-308b}, OCH₃), 3.87 (s, 0.9H^{(3*E*)-396b}, OCH₃), 4.89–4.94 (m, 0.6H^{trans-308b}, 13-CH₂), überlagert mit 4.89–4.96 (m, 0.8H^{cis-308b}, 13-CH₂), 5.42–5.48 (m, 0.3H^{(3*E*)-396b}), 5.56 (ddd, ³J = 17.2, 10.3, 8.3 Hz, 0.4H^{cis-308b}, 12-CH), überlagert mit 5.52–5.58 (m, 0.3H^{(3*E*)-396b}), 5.68 (ddd, ³J = 17.2, 10.1, 8.2 Hz, 0.3H^{trans-308b}, 12-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 18.5 (CH₂^{cis-308b}), 21.3 (CH₂^{cis-308b}), 21.7 (CH₂^{trans-308b}), 21.7 (CH₂^{cis-308b}), 22.7 (CH₂^{cis-308b}), 22.7 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 22.8 (CH₂^{trans-308b}), 23.4 (CH₂^{trans-308b}), 24.4 (CH₂^{trans-308b}), 24.8 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 25.0 (CH₂^{trans-308b}), 25.0 (CH₂^{trans-308b}), 25.4 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 25.9 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 26.0 (CH₂^{cis-308b}), 26.6 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 26.9 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 27.3 (CH₂^{cis-308b}), 27.7 (CH₂^{cis-308b}), 27.8 (CH₂^{trans-308b}), 34.2 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 34.8 (CH₂^{(3*E*)-396b}), 42.6 (2-CH^{trans-308b}), 43.3 (2-CH^{cis-308b}), 46.4 (1-CH^{cis-308b}), 47.0 (CH^{(3*E*)-396b}), 47.3 (1-CH^{trans-308b}), 52.9 (OCH₃^{cis-308b}), 53.0 (OCH₃^{(3*E*)-396b}), 53.0 (OCH₃^{trans-308b}), 115.1 (10-CH₂^{trans-308b}), 115.9 (10-CH₂^{cis-308b}), 127.4 (CH^{(3*E*)-396b}), 133.9 (CH^{(3*E*)-396b}), 138.5 (9-CH^{cis-308b}), 140.9 (9-CH^{trans-308b}), 163.0 (12-C^{trans-}

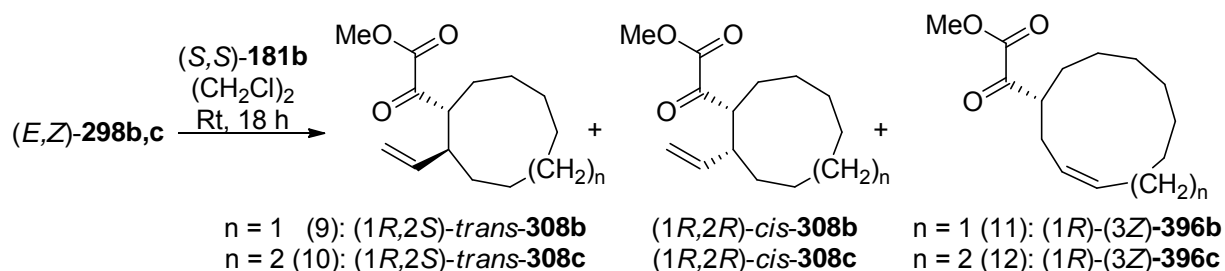
^{308b}), 163.2 ($C^{(3E)-396b}$), 163.3 ($12-C^{cis-308b}$), 197.1 ($11-C^{cis-308b}$), 197.2 ($11-C^{trans-308b}$), 197.3 ($C^{(3E)-396b}$); $C_{14}H_{22}O_3$, $M = 238.32$ g/mol.

α -Ketoester (1*S*,2*R*)-*trans*-308c/(1*S*,2*S*)-*cis*-308c/(1*S*)-(3*E*)-396c: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N2** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylether (*Z,E*)-**298c** (21.1 mg, 0.084 mmol, 1 eq) in $(CH_2Cl)_2$ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten $[Cu\{(S,S)\text{-}tert\text{-butylbox}\}(PhOH)_2](SbF_6)_2$ -Lösung (*S,S*)-**181b** (0.25 ml, 12.5 μ mol, 0.15 eq, $c = 0.051$ M) für 42 h nach säulenchromatographischer Reinigung ein Produktgemisch der α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-**308c**, (1*S*,2*R*)-*trans*-**308c**, (1*S*)-(3*E*)-**396c**, (*Z,E*)-**390** und mindestens einem Nebenprodukt (14.9 mg, 0.059 mmol, 70%). Die Diastereo- und Enantioselektivität konnte aufgrund des komplexen Produktgemisches nicht bestimmt werden. R_f 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); Da kein Diastereomerenverhältnis bestimmt werden konnte, sind im folgenden 1H NMR-Spektrum des Produktgemisches die Signale den Verbindungen ohne Protonenzahl

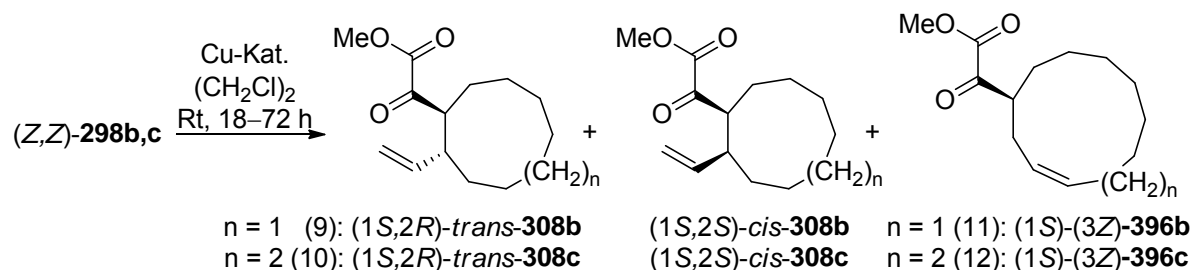


zugeordnet. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, Produktgemisch mit unbekannter Diastereoselektivität δ): 1.14–1.94 (m, (1*S*,2*S*)-*cis*-**308c**, (1*S*,2*R*)-*trans*-**308c**, (1*S*)-(3*E*)-**396c**, (*Z,E*)-**390**, Nebenprodukt), 1.96–2.06 (m, (1*S*)-(3*E*)-**396c**), 2.10–2.21 (m, (1*S*)-(3*E*)-**396c**), überlagert mit 2.17–2.21 (m, (*Z,E*)-**390**, 10- CH_2),

2.30 (dt, $^3J = 8.2, 6.7$ Hz, (*Z,E*)-**390**, 4- CH_2), 2.38–2.43 (m, (1*S*)-(3*E*)-**396c**), 2.48 (dd, 6.6, 6.6 Hz, Nebenprodukt), 2.52 (q, $^3J = 7.1$ Hz, (*Z,E*)-**390**, 13- CH_2), 2.65–2.73 (m, (1*S*,2*S*)-*cis*-**308c**, (1*S*,2*R*)-*trans*-**308c**, 2- CH), 3.04 (d, Nebenprodukt), 3.12–3.16 (m, (1*S*)-(3*E*)-**396c**), 3.58 (dt, $^3J = 10.3, 5.1$ Hz, $0.5H^{trans}$, 1- CH), 3.71 (t, $^3J = 7.1$ Hz, (*Z,E*)-**390**, 14- CH_2), 3.75 (dt, $^3J = 7.8, 3.9$ Hz, (1*S*,2*S*)-*cis*-**308c**, 1- CH), 3.77 (s, (*Z,E*)-**390**, OCH_3), 3.83 (s, (1*S*,2*R*)-*trans*-**308c**, OCH_3), 3.87 (s, (1*S*,2*S*)-*cis*-**308c**, (1*S*)-(3*E*)-**396c**, OCH_3), 4.88–4.95 (m, (1*S*,2*S*)-*cis*-**308c**, 14- CH_2), überlagert mit 4.91–4.96 (m, (1*S*,2*R*)-*trans*-**308c**, 14- CH_2), 5.35–5.42 (m, (1*S*)-(3*E*)-**396c**), überlagert mit 5.38–5.46 (m, (*Z,E*)-**390**, 12- CH , 11- CH), 5.48–5.54 (m, (1*S*)-(3*E*)-**396c**), überlagert mit 5.55 (ddd, $^3J = 17.2, 10.4, 8.3$ Hz, (1*S*,2*S*)-*cis*-**308c**, 13- CH), überlagert mit 5.61 (ddd, $^3J = 17.2, 10.2, 8.6$ Hz, (1*S*,2*R*)-*trans*-**308c**, 13- CH), 6.22 (t, $^3J = 8.4$ Hz, (*Z,E*)-**390**, 3- CH); $C_{15}H_{24}O_3$, $M = 252.35$ g/mol.



Allgemeine Vorschrift ET-N3: Katalysierte Gosteli-Claisen-Umlagerung von $(E,Z)\text{-298b,c}$: Eine frisch hergestellte Lösung von $(S,S)\text{-181b}$ (0.15-0.30 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ wurde zu einer Lösung des Allylvinylothers $(E,Z)\text{-298}$ (1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (Konzentration von $(E,Z)\text{-298}$ nach Katalysatorzugabe 0.037 M) gegeben und die erhaltene Lösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan/Ethylacetat: 100/0→200/1) konnte die α -Ketoester $(1S,2S)\text{-cis-308}$, $(1S,2R)\text{-trans-308}$ und $(1S)\text{-(3E)-396}$ lediglich in Spuren neben dem Substrat detektiert werden.



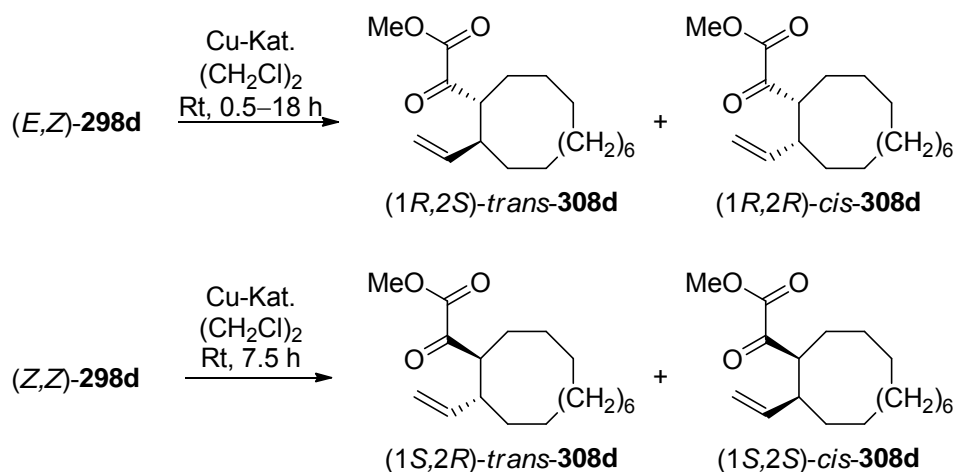
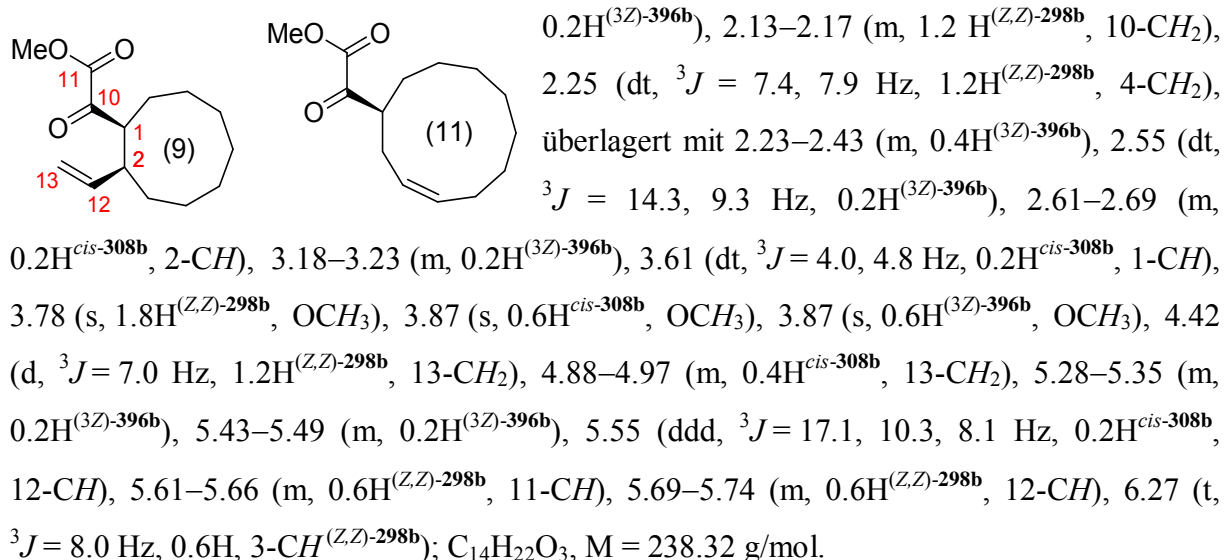
Allgemeine Vorschrift ET-N4: Katalysierte Gosteli-Claisen-Umlagerung von $(Z,Z)\text{-298b,c}$: Der Kupferkatalysator (0.15 eq) wurde zu einer Lösung des Allylvinylothers $(Z,Z)\text{-298}$ (1 eq) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (Konzentration von $(Z,E)\text{-298}$ nach Katalysatorzugabe 0.037 M) gegeben und die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt bis durch DC-Kontrolle kein weiterer Reaktionsfortschritt mehr erkennbar war (18–168 h). Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan/Ethylacetat: 100/0→200/1) wurde ein Gemisch, das vorwiegend das Substrat $(Z,Z)\text{-298}$, den α -Ketoester $(1S,2S)\text{-cis-308}$ [$(1R,2R)\text{-cis-308}$] und das [1,3]-Umlagerungs-

produkt (1*S*)-(3*Z*)-**396** [(1*R*)-(3*Z*)-**396**] enthält, isoliert (Im Produktgemisch der Umlagerung von (Z,Z)-**298c** wurden zusätzlich Spuren von (1*S*,2*R*)-*trans*-**308c** detektiert).

α -Ketoester (1*R*,2*R*)-*cis*-308b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N4** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (Z,Z)-**298b** (19.5 mg, 0.082 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.0 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(R,R)-benzyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (R,R)-**401** (0.24 ml, 12.3 μ mol, 0.15 eq, c = 0.051 M) für 48 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*R*,2*R*)-*cis*-**308b** (5 mg, 0.021 mmol, 26%) zusammen mit (1*R*)-(3*Z*)-**396b** und (Z,Z)-**298b** als Gemisch der Regioisomere [(1*R*,2*R*)-*cis*-**308b**:(1*R*)-(3*Z*)-**396b**:(Z,Z)-**298b** = 64:28:8]. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Regioisomere: (1*R*,2*R*)-*cis*-**308b**:(1*R*)-(3*Z*)-

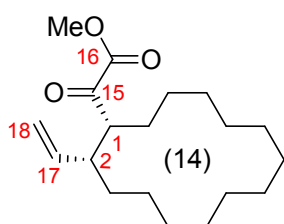
396b:(Z,Z)-**298b** = 64:28:8, δ): 1.14–1.79 (m, 7.8H^{*cis*-308b}, 3.6H^{(3*Z*)-396b}, 1H^{(Z,Z)-298b}), 1.98–2.04 (m, 0.6H^{*cis*-308b}), überlagert mit 1.97–2.10 (m, 0.3H^{(3*Z*)-396b}), 2.13–2.17 (m, 0.2H^{(Z,Z)-298b}, 10-CH₂), 2.25 (dt, ³J = 7.4, 7.9 Hz, 0.2H^{(Z,Z)-298b}, 4-CH₂), überlagert mit 2.23–2.43 (m, 0.6H^{(3*Z*)-396b}), 2.55 (dt, ³J = 14.3, 9.3 Hz, 0.3H^{(3*Z*)-396b}), 2.61–2.69 (m, 0.6H^{*cis*-308b}, 2-CH), 3.18–3.23 (m, 0.3H^{(3*Z*)-396b}), 3.61 (dt, ³J = 4.0, 4.8 Hz, 0.6H^{*cis*-308b}, 1-CH), 3.78 (s, 0.3H^{(Z,Z)-298b}, OCH₃), 3.87 (s, 1.8H^{*cis*-308b}, OCH₃), 3.87 (s, 0.9H^{(3*Z*)-396b}, OCH₃), 4.42 (d, ³J = 7.0 Hz, 0.2H^{(Z,Z)-298b}, 13-CH₂), 4.88–4.97 (m, 1.2H^{*cis*-308b}, 13-CH₂), 5.28–5.35 (m, 0.3H^{(3*Z*)-396b}), 5.43–5.49 (m, 0.3H^{(3*Z*)-396b}), 5.55 (ddd, ³J = 17.1, 10.3, 8.1 Hz, 0.6H^{*cis*-308b}, 12-CH), 5.61–5.66 (m, 0.1H^{(Z,Z)-298b}, 11-CH), 5.69–5.74 (m, 0.1H^{(Z,Z)-298b}, 12-CH), 6.27 (t, ³J = 8.0 Hz, 0.1H, 3-CH^{(Z,Z)-298b}); C₁₄H₂₂O₃, M = 238.32 g/mol.

α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-308b: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N4** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (Z,Z)-**298b** (20.2 mg, 0.085 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.3 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(H₂O)₂](SbF₆)₂-Lösung (S,S)-**181a** (11.0 mg, 12.7 μ mol, 0.15 eq) für 168 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*S*,2*S*)-*cis*-**308b** (18.6 mg, 0.078 mmol, 92%) zusammen mit (1*S*)-(3*Z*)-**396b** und (Z,Z)-**298b** als Gemisch der Regioisomere [(1*S*,2*S*)-*cis*-**308b**:(1*S*)-(3*Z*)-**396b**:(Z,Z)-**298b** = 20:15:65]. R_f 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Regioisomere: (1*R*,2*R*)-*cis*-**308b**:(1*R*)-(3*Z*)-**396b**:(Z,Z)-**298b** = 20:15:65, δ): 1.14–1.79 (m, 2.6H^{*cis*-308b}, 2.4H^{(3*Z*)-396b}, 6.0H^{(Z,Z)-298b}), 1.98–2.04 (m, 0.2H^{*cis*-308b}), 1.97–2.10 (m,



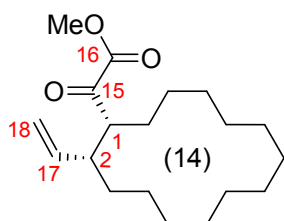
Allgemeine Vorschrift ET-N5: Katalysierte Gosteli–Claisen-Umlagerung: Der Kupferkatalysator (0.025–0.15 eq) wurde zu einer Lösung des Allylvinylethers (*E,Z*)-**298d** [(*Z,Z*)-**298d**] (1 eq) in (CH₂Cl)₂ (Konzentration von **298d** nach Katalysatorzugabe 0.028 M) gegeben und die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz des Startmaterials anzeigte (0.5–18 h). Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Stummelsäule (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1) abgetrennt und das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der gewünschte α -Ketoester (1*R*,2*R*)-*cis*-**308d** [(1*S*,2*S*)-*trans*-**308d**] zusammen mit (1*R*,2*S*)-*trans*-**308d** [(1*S*,2*S*)-*cis*-**308d**] als Gemisch der Diastereomere erhalten.

α -Ketoester (1*R*,2*R*)-cis-308d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N5** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,Z*)-**298d** (20 mg, 0.065 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.1 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(*R,R*)-phenyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*R,R*)-**183b** (0.19 ml, 9.7 μ mol, 0.15 eq, c = 0.051 M) für 0.5 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*R*,2*R*)-cis-**308d** (19.9 mg, 0.065 mmol, 99%) als Gemisch der Diastereomere [(1*R*,2*S*)-*trans*-**308d**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308d** = 5:95, 44% *ee*]. R_f 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Diastereomere: (1*R*,2*S*)-*trans*-**308d**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308d** = 5:95, δ): 1.11–1.68 (m, 24H),



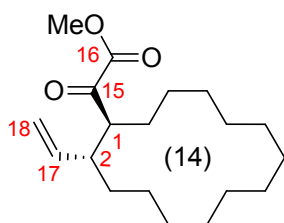
2.45–2.52 (m, 0.05H^{*trans*}, 2-CH), überlagert mit 2.50–2.56 (m, 0.95 H^{*cis*}, 2-CH), 3.44 (dt, ³J = 9.7, 5.9 Hz, 0.05H^{*trans*}, 1-CH), 3.48 (dt, ³J = 9.5, 3.6 Hz, 0.95H^{*cis*}, 1-CH), 3.84 (s, 0.15H^{*trans*}, OCH₃), 3.86 (s, 2.85H^{*cis*}, OCH₃), 4.88–4.98 (m, 2H, 18-CH₂), 5.56 (ddd, ³J = 17.1, 10.3, 8.5 Hz, 0.95H^{*cis*}, 17-CH), überlagert mit 5.57–5.65 (m, 0.05H^{*trans*}, 17-CH); C₁₉H₃₂O₃, M = 308.45 g/mol.

α -Ketoester (1*R*,2*R*)-cis-308d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N5** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*E,Z*)-**298d** (20.2 mg, 0.066 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.1 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(S,S)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181b** (0.19 ml, 9.8 μ mol, 0.15 eq, c = 0.051 M) für 4 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*R*,2*R*)-cis-**308d** (20.1 mg, 0.065 mmol, 99%) als Gemisch der Diastereomere [(1*R*,2*S*)-*trans*-**308d**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308d** = 5:95, >98% *ee*]. R_f 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, Gemisch der Diastereomere: (1*R*,2*S*)-*trans*-**308d**:(1*R*,2*R*)-*cis*-**308d** = 5:95, δ): 1.11–1.68 (m, 24H),



0.05H^{*trans*}, 2-CH), überlagert mit 2.50–2.56 (m, 0.95 H^{*cis*}, 2-CH), 3.44 (dt, ³J = 9.7, 5.9 Hz, 0.05H^{*trans*}, 1-CH), 3.47 (dt, ³J = 9.7, 3.6 Hz, 0.95H^{*cis*}, 1-CH), 3.83 (s, 0.15H^{*trans*}, OCH₃), 3.86 (s, 2.85H^{*cis*}, OCH₃), 4.89–4.98 (m, 2H, 18-CH₂), 5.57 (ddd, ³J = 17.2, 10.3, 8.6 Hz, 0.95H^{*cis*}, 17-CH), überlagert mit 5.57–5.65 (m, 0.05H^{*trans*}, 17-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ): 20.3 (CH₂), 23.6 (CH₂), 23.8 (CH₂), 24.2 (CH₂), 24.4 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 43.2 (2-CH), 48.9 (1-CH), 53.0 (OCH₃), 116.1 (18-CH₂), 138.5 (17-CH), 162.6 (16-C), 196.6 (15-C); C₁₉H₃₂O₃, M = 308.45 g/mol.

α -Ketoester (1*S*,2*R*)-*trans*-308d: Gemäß der allgemeinen Vorschrift **ET-N5** ergab die Reaktion einer Lösung von Allylvinylother (*Z,Z*)-**298d** (20.1 mg, 0.065 mmol, 1 eq) in (CH₂Cl)₂ (2.1 ml) mit einer frisch hergestellten [Cu{(*S,S*)-*tert*-butyl-box}(PhOH)₂](SbF₆)₂-Lösung (*S,S*)-**181b** (0.19 ml, 9.8 μ mol, 0.15 eq, *c* = 0.051 M) für 7.5 h nach säulenchromatographischer Reinigung den α -Ketoester (1*S*,2*R*)-*trans*-**308d** (19.9 mg, 0.065 mmol, 99%) als Gemisch der Diastereomere [(1*S*,2*R*)-*trans*-**308d**:(1*S*,2*S*)-*cis*-**308d** = 86:14]. *R_f* 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, Gemisch der Diastereomere: (1*S*,2*R*)-*trans*-**308d**:(1*S*,2*S*)-*cis*-**308d** = 86:14, δ): 1.11–1.68 (m, 24H), 2.45–2.52 (m,



0.86H^{*trans*}, 2-CH), überlagert mit 2.50–2.56 (m, 0.14 H^{*cis*}, 2-CH), 3.44 (dt, ³*J* = 9.8, 5.8 Hz, 0.86H^{*trans*}, 1-CH), 3.48 (dt, ³*J* = 9.7, 3.6 Hz, 0.14H^{*cis*}, 1-CH), 3.84 (s, 2.58H^{*trans*}, OCH₃), 3.86 (s, 0.42H^{*cis*}, OCH₃), 4.88–4.98 (m, 0.28H^{*cis*}, 18-CH₂), überlagert mit 4.95–4.99 (m, 1.72H^{*trans*}, 18-CH₂), 5.57 (ddd, ³*J* = 17.1, 10.3, 8.5 Hz, 0.14H^{*cis*}, 17-CH), überlagert mit 5.56–5.65 (m, 0.86H^{*trans*}, 17-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ): 20.3 (CH₂^{*cis*}), 22.2 (CH₂^{*trans*}), 22.5 (CH₂^{*trans*}), 23.6 (CH₂^{*cis*}), 23.8 (CH₂^{*cis*}), 24.2 (CH₂^{*cis*}), 24.3 (CH₂^{*trans*}), 24.4 (CH₂^{*cis*}), 24.5 (CH₂^{*cis*}), 24.5 (CH₂^{*trans*}), 24.8 (CH₂^{*cis*}), 24.9 (CH₂^{*trans*}), 24.9 (CH₂^{*trans*}), 25.2 (CH₂^{*trans*}), 25.4 (CH₂^{*trans*}), 25.4 (CH₂^{*cis*}), 25.8 (CH₂^{*trans*}), 25.9 (CH₂^{*trans*}), 26.0 (CH₂^{*cis*}), 26.4 (CH₂^{*cis*}), 26.5 (CH₂^{*cis*}), 26.6 (3-CH₂^{*trans*}), 29.3 (14-CH₂^{*trans*}), 29.7 (CH₂^{*cis*}), 42.6 (2-CH^{*trans*}), 43.2 (2-CH^{*cis*}), 48.4 (1-CH^{*trans*}), 48.9 (1-CH^{*cis*}), 53.0 (OCH₃^{*cis*}), 53.1 (OCH₃^{*trans*}), 116.1 (18-CH₂^{*cis*}), 116.9 (18-CH₂^{*trans*}), 138.5 (17-CH^{*cis*}), 139.6 (17-CH^{*trans*}), 162.3 (16-C^{*trans*}), 162.6 (16-C^{*cis*}), 196.6 (15-C^{*trans*}), 196.6 (15-C^{*cis*}); C₁₉H₃₂O₃, *M* = 308.45 g/mol.