

Studien zur Totalsynthese von
(–)-Curvicollid C

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

Technische Universität Dortmund
Fakultät Chemie und Chemische Biologie
Lehrbereich Organische Chemie

vorgelegt von

M. Sc. Florian Quentin
geb. am 28.12.1984 in Eschwege

Gutachter: Prof. Dr. M. Hiersemann
Prof. Dr. C. Strohmann

Dortmund, den 21.07.2014

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Martin Hiersemann in der Zeit von November 2010 bis Januar 2014 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund erstellt.

Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann danke ich für das interessante Thema sowie für die Betreuung während dieser Zeit. Herrn Prof. Carsten Strohmann danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht und entsprechend angeführt. Diese Arbeit wurde 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. Martin Hiersemann im Zeitraum von November 2010 bis Januar 2014 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Technischen Universität Dortmund vom 12. Februar 1985, die geänderte Satzung vom 24. Juni 1991 sowie die Änderungen der Promotionsordnung vom 8. Juni 2007 für die Fachbereiche Mathematik, Physik und Chemie an.

Florian Quentin

Kurzfassung

Quentin, Florian – Studien zur Totalsynthese von (–)-Curvicollid C

Schlagwörter: Totalsynthese, Naturstoffe, Curvicollide.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit Arbeiten zur enantioselektiven Totalsynthese von Curvicollid C. Dieser polyketide Naturstoff mit unbekannter Konfiguration wurde im Jahr 2004 von Gloer *et al.* aus dem mykoparasitären Organismus *Podospira curvicolla* isoliert. Dieser wurde auf der Oberfläche eines Sklerotiums des Schimmelpilzes *Aspergillus flavus*, ausgegraben aus einem Maisfeld in Illinois, gefunden.

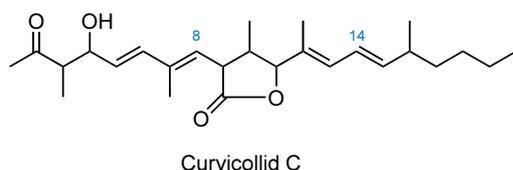


Abbildung: Curvicollid C und der Schimmelpilz *Aspergillus flavus* auf Maiskörnern.

Die hier beschriebenen Synthesesequenzen beider all-*anti*-konfigurierten C8–C14-Fragmente von Curvicollid C umfassen jeweils acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 51% und 35% ausgehend von den achiralen Allylvinylethern.

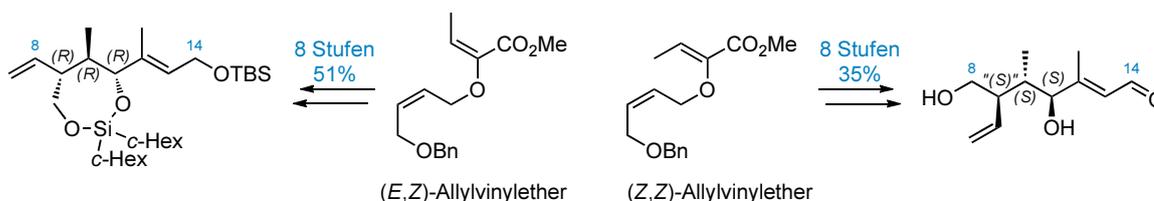


Abbildung: Synthetisierte C8–C14-Fragmente mit all-*anti*-Konfiguration.

Die Schlüsselschritte für das (*R,R,R*)-konfigurierte Fragment sind eine katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung, eine Addition eines Vinylolithium-Reagenzes an einen α -chiralen Aldehyd sowie die Schützung eines Diols als 1,3-Dioxasilepan. Die Schlüsselschritte für das (*S,S,S*)-konfigurierte Fragment sind ebenfalls eine katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung und eine Addition eines Vinylolithium-Reagenzes an einen α -chiralen Aldehyd sowie eine positionsselektive Oxidation an einem Triol. Weiterhin behandelt diese Dissertation verschiedene Verknüpfungsversuche der C8–C14-Fragmente mit den C1–C7- und C15–C20-Fragmenten über Kreuzmetathese oder selektive Doppelbindungsoxidation.

Abstract

Quentin, Florian – Studies on the Total Synthesis of (–)-Curvicollide C

Key words: total synthesis, natural product, curvicollides.

The dissertation is concerned with studies on the total synthesis of curvicollide C. This polyketide type natural product with unknown configuration has been isolated 2004 from the working group of Gloer from an organic extract of *Podospora curvicolla*. This mycoparasitic organism has been obtained from the surface of a sclerotium of the mold fungus *Aspergillus flavus* that had been buried in soil in an Illinois cornfield.

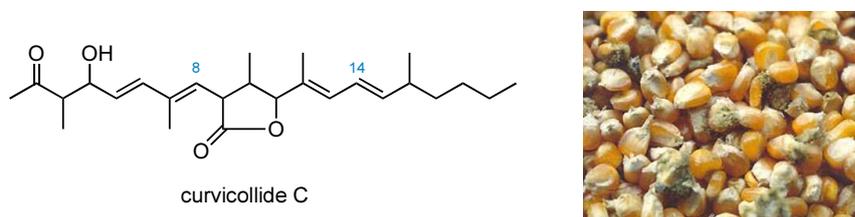


Figure: Curvicollide C and the mold fungus *aspergillus flavus* on corn.

The herein presented sequences include eight steps for both all-*trans* configured C8–C14 fragments of curvicollide C with an overall yield of 51% respectively 35% starting from the readily accessible achiral allyl vinyl ether.

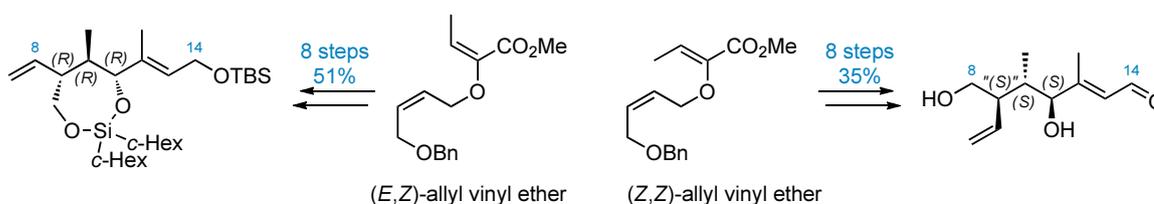


Figure: Synthesized C8–C14-fragments with all-*trans*-configuration.

A catalytic asymmetric Gosteli–Claisen rearrangement, the addition of a vinyl lithium reagent to an α -chiral aldehyde and a protection of a diol as 1,3-dioxasilepane are the key steps for the (*R,R,R*)-configured core fragment. The key steps for the (*S,S,S*)-configured isomer are also a catalytic asymmetric Gosteli–Claisen rearrangement, the addition of a vinyl lithium reagent as well as a chemoselective oxidation of a triol. Furthermore this work gives insights into the attempted connection of the C8–C14 fragment with the C1–C7 fragment by employing cross metathesis or selective double bond oxidation.

Picture taken from: <http://www.mgel.msstate.edu/images/page/aspergillus.jpg> (10.05.2014).

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Curvicollide – Isolierung	2
1.2	Curvicollide – Strukturaufklärung	3
1.3	Curvicollide – Biologische Aktivität	5
1.4	Stand der Forschung	8
2	Zielstellung & Retrosynthese	15
2.1	Zielstellung	15
2.2	Retrosynthese	18
3	Eigene Ergebnisse – (<i>R,R,R</i>)- konfiguriertes Kernfragment	23
3.1	Synthese der Allylvinylother	23
3.2	Katalysatorsynthese	24
3.3	Synthese des (<i>R,R,R</i>)-konfigurierten Kernfragmentes	25
3.4	Kettenverlängerung des Aldehyds	31
3.5	Untersuchungen zur Kreuzmetathese	53
3.6	Syntheseweg Oxidation Doppelbindung	66
3.7	Syntheseweg Hydroborierung	69
4	Eigene Ergebnisse – (<i>S,S,S</i>)- konfiguriertes Kernfragment	73
4.1	Synthese des (<i>R,S</i>)-konfigurierten Aldehyds	73
4.2	Doppelbindungsspaltung zum γ -Lactol	78
4.3	Kettenverlängerung (<i>R,S</i>)-konfigurierter Aldehyd – Oxidation des Triols	87
5	Zusammenfassung	93
5.1	Synthese des (<i>R,R,R</i>)-konfigurierten Kernfragments	93
5.2	Synthese des (<i>S,S,S</i>)-konfigurierten Kernfragments	97
6	Ausblick	99
6.1	Abschluss der Synthese über eine selektive Oxidation	99
6.2	Doppelbindungsspaltung früh in der Synthese	103
6.3	Synthese über Alkin	110
6.4	Synthese der Curvicollide A & B	111

7	Experimentalteil	115
7.1	Allgemeine Angaben	115
7.2	Synthese der Allylvinylether	119
7.3	Synthese des Katalysators	123
7.4	Synthese des (<i>R,R,R</i>)-konfigurierten Kernfragments	127
7.5	Synthese der Kreuzmetathesepartner	142
7.6	Synthese des (<i>S,S,S</i>)-konfigurierten Kernfragments	148
7.7	Synthese des Aldehyds	158
7.8	Doppelbindungsspaltung – Konfigurationskontrolle	163
7.9	Abkürzungsverzeichnis	166
8	Spektrenanhang	171

Kapitel 1

Einleitung

Die Behandlung von Krankheiten durch wirkungsvolle und kostengünstige Medikamente stellt eine der zentralen Herausforderung der modernen Gesellschaft dar. Zwar wurden in den letzten Jahrzehnten viele effiziente Medikamente entwickelt, jedoch gibt es noch eine Vielzahl an Krankheiten, für die es bisher keine wirksamen Behandlungen gibt. Aufgrund dessen ist die Synthese neuartiger und innovativer Wirkstoffe, oftmals auf Basis von Naturstoffen, nach wie vor ein zentrales Anliegen der chemisch pharmazeutischen Forschung. In diesem Kontext zeigt sich auch die Relevanz der Naturstoffsynthese. So basieren über die Hälfte aller Medikamente, die zwischen 1981 und 2002 auf den Markt gebracht wurden, auf Naturstoffen (Abbildung 1.1).¹

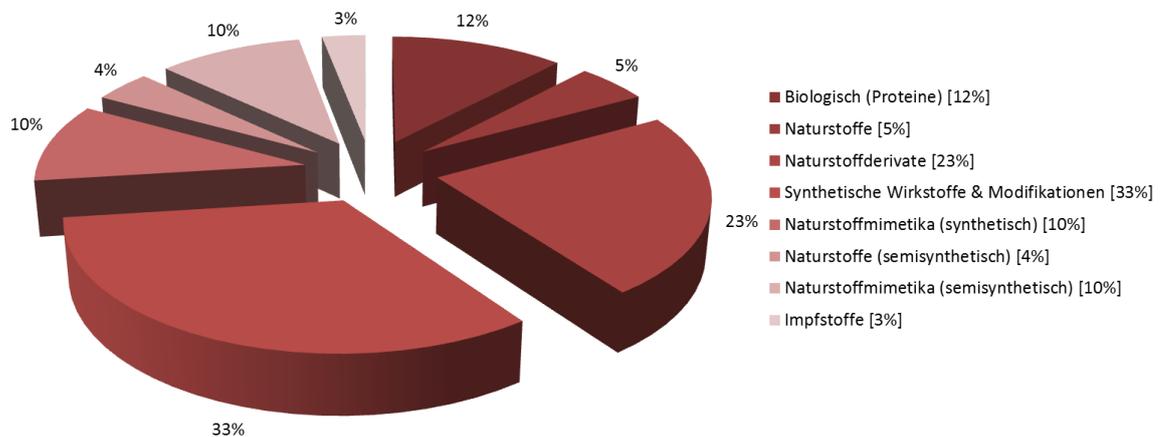


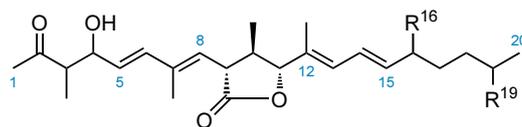
Abbildung 1.1: Klassifizierung aller zugelassenen Medikamente im Zeitraum von 1981–2002.

Der Anteil an Naturstoffen die ohne weitere Modifikation als Medikament verwendet wurden, ist zwar mit 5% recht gering, jedoch verdeutlicht dieses die Wichtigkeit der Naturstoffsynthese, die synthetische Modifikationen möglich macht und sich mit insgesamt 47% niederschlägt. Diese Modifikationen bestehen aus Naturstoffderivaten, synthetischen Naturstoffmimetika, semisynthetischen Naturstoffen und Naturstoffmimetika.¹

¹ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037.

1.1 Curvicollide – Isolierung

Im Jahr 2004 wurde die Isolierung und Strukturaufklärung drei bisher unbekannter polyketider Naturstoffe, den Curvicolliden A–C (**1a–c**) (Tabelle 1.1), von Gloer *et al.* publiziert.² Sie unterscheiden sich in den Oxidationsstufen der Kohlenstoffatome C16' und C19.



	Curvicollid	R ¹⁶	R ¹⁹
1a	A	CH ₂ OH	H
1b	B	CH ₃	OH
1c	C	CH ₃	H

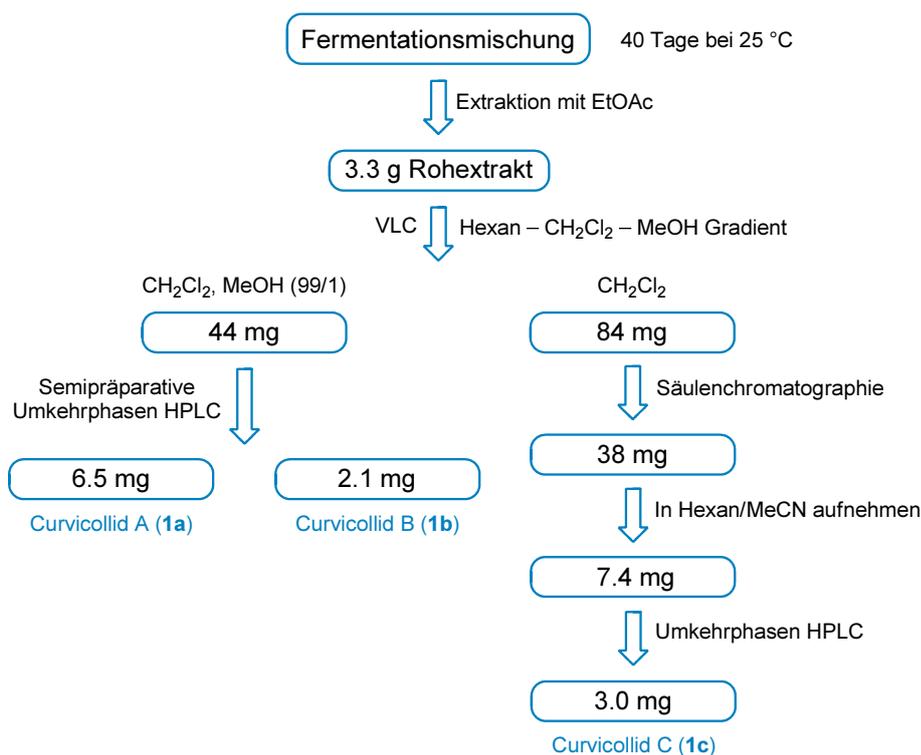
Tabelle 1.1: Struktur der Curvicollide A–C (**1a–c**).

Die Naturstoffe wurden aus dem mykoparasitären Organismus *Podospora curvicolla* isoliert, der auf der Oberfläche eines in einem Maisfeld in Illinois vergrabenen Sklerotium³ des Schimmelpilzes *Aspergillus flavus* gefunden wurde. Es handelt sich bei den Curvicolliden A–C (**1a–c**) um die ersten bekannten Sekundärmetaboliten der Art *Podospora curvicolla*. Sie lassen sich in die Naturstoffklasse der Polyketide einteilen und sind biosynthetisch wahrscheinlich durch Kondensation zweier Polyketideinheiten entstanden.²

Die Extraktion der Fermentationskulturen von *Podospora curvicolla* mit Ethylacetat ergab 3.3 g Rohextrakt, welcher durch Silica Vakuum-Flüssigchromatographie (VLC) mit einem Hexan, Dichlormethan, Methanol Gradienten fraktioniert wurde. Die Fraktion, die mit 99% Dichlormethan in Methanol eluierte (44 mg), wurde weiter durch semi-präparative Umkehrphasen HPLC getrennt, um 6.5 mg Curvicollid A (**1a**) und 2.1 mg Curvicollid B (**1b**) zu liefern. Die Fraktion, die mit 100% Dichlormethan eluierte (84 mg), wurde durch eine weitere Säulenchromatographie (Hexan/Dichlormethan 1/4) aufgetrennt, zwei Subfraktionen (38 mg) zusammengefasst und in Hexan/Acetonitril aufgenommen. Die Acetonitril-Phase (7.4 mg) wurde durch Umkehrphasen HPLC weiter fraktioniert, um 3.0 mg Curvicollid C (**1c**) zu erhalten.

² Che, Y.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1249–1252.

³ Sklerotien sind Überdauerungsorgane einiger Pilze (z.B. *Aspergillus flavus*, *Claviceps purpurea*). Sie bestehen aus einer dicht verflochtenen Mycelmasse, die Kälte und Trockenheit widersteht.

Abbildung 1.2: Isolierung der Curvicollide A–C (**1a–c**).

1.2 Curvicollide – Strukturaufklärung

Die Strukturaufklärung der Curvicollide A–C (**1a–c**) erfolgte über Massenspektrometrie, IR- und UV-Spektroskopie sowie ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie. Eine vollständige Strukturaufklärung wurde nur an Curvicollid A (**1a**) durchgeführt und aufgrund der vergleichbaren NMR-Daten wurden die erhaltenen Ergebnisse auch auf die Curvicollide B & C (**1b** & **1c**) übertragen. Identifiziert wurde ein γ -Lacton mit einer relativen *all-trans*-Konfiguration, zwei (*E*)-konfigurierten Dien-Einheiten mit jeweils einer trisubstituierten Doppelbindung sowie ein Propion-Aldol-Fragment. Es fand keine Konfigurationsaufklärung des aliphatischen Teils statt.

Strukturaufklärung Curvicollid A

Über HRFABMS⁴ konnte die Summenformel C₂₆H₄₀O₅ ermittelt werden und über ein ¹H,¹H-COSY-Experiment wurde das C3–C6-, das C8–C11- sowie das C13–C20-Protonenspin-system bestimmt (Abbildung 1.3).

⁴ High resolution fast-atom bombardement mass spectrometrie

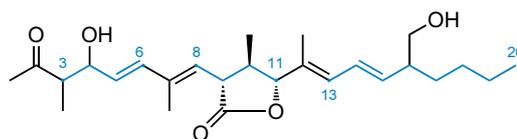


Abbildung 1.3: Durch $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-Experimente ermittelte Protonenspinsysteme.

Durch ein $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Experiment wurde zudem das C1–C3-Protonenspinsystem nachgewiesen. Weiterhin konnte die Verknüpfung des C3–C6- mit dem C8–C11-Protonenspinsystem über C7 sowie des C8–C11- mit dem C13–C20-Protonenspinsystem über C12 verifiziert (Abbildung 1.3). Außerdem wurde die Lage der trisubstituierten Doppelbindungen darüber bestimmt. Über IR-Spektroskopie konnte ferner ein Lacton identifiziert werden.

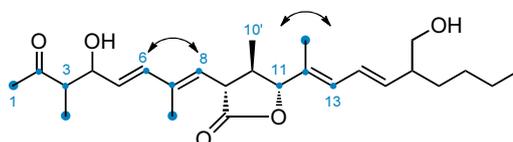


Abbildung 1.4: Ergebnisse des $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Experiments.

Die all-*trans*-Konfiguration des γ -Lactons wurde über NOE-Experimente gesichert. So zeigten H9, H11 und die Methylgruppe CH_310' alle auf die gleiche Ringseite. Weiterhin stimmten die Kopplungskonstanten mit vorher publizierten trisubstituierten γ -Lactonen mit gleicher relativer Konfiguration überein. Die Doppelbindungskonfiguration der beiden Dien-Einheiten wurden über die Kopplungskonstanten (15–16 Hz) bestimmt, respektive bei den trisubstituierten Doppelbindungen über die Hochfeldverschiebung der Methylgruppen.

Für Curvicollid B (**1b**) wurde durch den Vergleich der spektroskopischen Daten festgestellt, dass eine hydroxylierte Methyleninheit durch eine Methylgruppe und zudem eine aliphatische Methyleninheit durch eine hydroxylierte Methyleninheit ersetzt wurden. Die Lokalisierung erfolgte durch die Tieffeldverschiebung der CH_3 -Gruppe von C20 sowie dessen veränderter Aufspaltung als Dublett anstelle des Triplets in Curvicollid A (**1a**).

Für Curvicollid C (**1c**) wurde mittels HRESIMS die Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$ ermittelt. Durch den Vergleich der spektroskopischen Daten mit Curvicollid A (**1a**) wurde festgestellt, dass eine hydroxylierte Methyleninheit durch eine neue Methylgruppe ersetzt wurde, was zum Strukturvorschlag von Curvicollid C (**1c**) führte.

1.3 Curvicollide – Biologische Aktivität

Der organische Extrakt der Fermentationskulturen von *Podospora curvicolla* zeigte eine signifikante antifungale Wirkung gegenüber den beiden Schimmelpilzen *Aspergillus flavus*^{5,6} und *Fusarium verticillioides*⁷ (Abbildung 1.5).

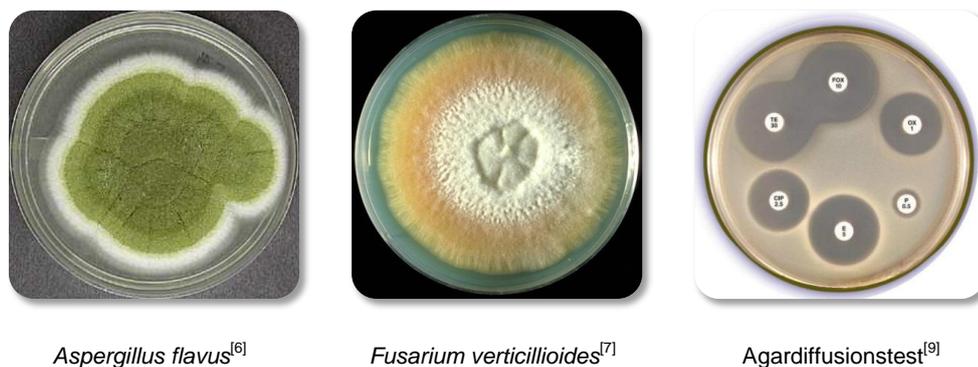


Abbildung 1.5: Fotografien der beiden Schimmelpilze sowie eines Agardiffusionstests.

Bei *Aspergillus flavus* handelt es sich um einen olivgrünen Schimmelpilz. Er produziert Aflatoxine, die sekundäre Stoffwechselprodukte von Pilzen darstellen, welche eine stark karzinogene Wirkung bei Menschen besitzen.⁸ Bei *Fusarium verticillioides* handelt es sich um einen weiß bis rosafarbenen Schimmelpilz, der stark toxische Mykotoxine produziert.

Curvicollid A (**1a**) wurde in einem Agardiffusionstest⁹ mit 200 $\mu\text{g}/\text{Disc}$ gegen beide Schimmelpilze getestet und produzierte jeweils eine 24 mm Inhibitionszone. Für diesen Test wurden zunächst Petrischalen mit jeweils einem Pilz auf einem Nährmedium präpariert und dann eine Probe von Curvicollid A (**1a**) dazugegeben. Nach einer definierten Zeit wurde die Inhibitionszone gemessen. Sie ist ein qualitatives Maß für die antifungale Wirkung der aufgetragenen Substanz. Die Inhibitionszone von Curvicollid A (**1a**) ist vergleichbar mit der von Nystatin, bei dem jedoch nur 25 $\mu\text{g}/\text{Disc}$ aufgetragen wurden.

Bei Nystatin handelt es sich um ein eingetragenes Medikament, welches als Antimykotikum zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt wird. Es ist ein Polyen-Makrolakton, welches 1948 aus *Streptomyces noursei*, einem Actinobakterium, isoliert wurde und biosynthetisch produziert wird (Abbildung 1.6).¹⁰

⁵ Krishnan, S.; Manavathu, E. K.; Chandrasekar, P. *Mycoses* **2009**, *52*, 206–222.

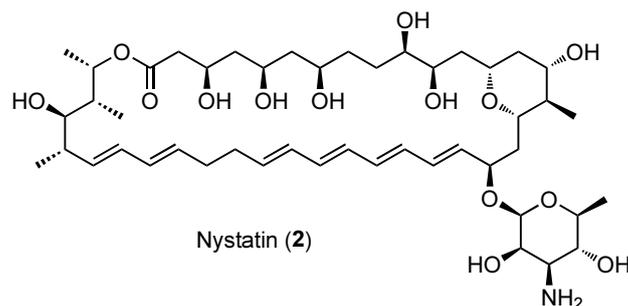
⁶ Bild entnommen von: http://labmed.ucsf.edu/education/residency/fung_morph/fungal_site/thumbnails/aflavussdd4.2ofw4.jpg (05.03.2014)

⁷ Bild entnommen von: http://res.publicdomainfiles.com/pdf_view/58/13530594614711.jpg (05.03.2014)

⁸ Diener, U. L.; Cole, R. J.; Sanders, T. H.; Payne, G. A.; Lee, L. S.; Klich, M. A. *Annu. Rev. Phytopathol.* **1987**, *25*, 249–270.

⁹ Bild entnommen von: <http://3.bp.blogspot.com/-ko3Mn5n2k9g/T97ygae5HeI/AAAAAAAAArM/ABqD-dxMzYyY/s1600/DefaultPhoto.jpg> (05.03.2014)

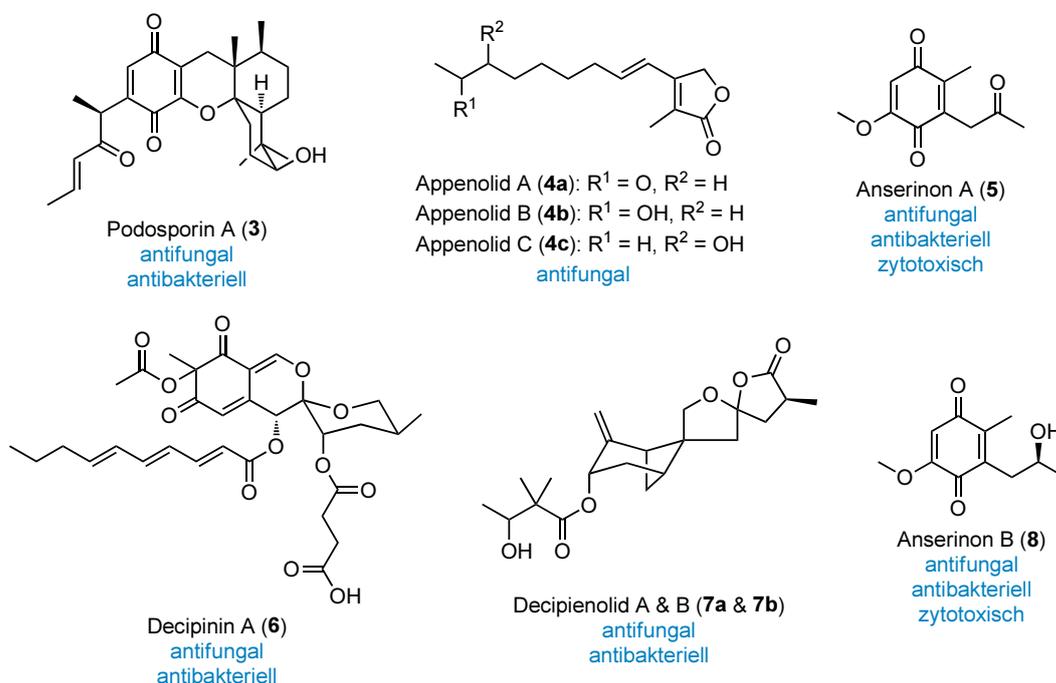
¹⁰ Fjaervik, E.; Zotchev, S. B. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *67*, 436–443.

Abbildung 1.6: Struktur von Nystatin (**2**).

Es wurden bisher noch keine biologischen Untersuchungen zu den Curvicolliden B & C (**1b** & **1c**) aufgrund der geringen isolierten Substanzmengen durchgeführt.

Naturstoffe aus *Podospora* spp.

Aus verschiedenen Arten des mykoparasitären Organismus *Podospora* wurden im Laufe der letzten rund 25 Jahre eine Reihe von biologisch aktiven Naturstoffen isoliert (Abbildung 1.7).

Abbildung 1.7: Isolierte Naturstoffe aus *Podospora* spp.

Es ist bekannt, dass antagonistische Wechselwirkungen von koprophilen (auf Mist gedeihenden) Pilzen oftmals mit der Herstellung von chemischen Stoffen einhergehen, die das Wachstum anderer Pilzspezien hemmt.¹¹ Darüber ist der vermeintliche Widerspruch zu erklären,

¹¹ Gloer, J. B. *Can. J. Bot.* **1995**, *73*, 1265–1274.

dass ein Pilz antifungal wirkende Stoffe produziert, also Stoffe die unter Umständen auch den Produzenten schädigen könnten. Diese Verbindungen wirken meist jedoch hochselektiv, um nicht das eigene Wachstum zu hemmen, so dass sie potentielle Antimykotika darstellen.

Bei dem ersten publizierten Naturstoff aus einem Organismus der Gattung *Podospora* handelte es sich um das Podosporin A (**3**), welches im Jahr 1988 von Gloer und Mitarbeitern aus dem Pilz *Podospora decipiens* isoliert wurde (Abbildung 1.7).¹² Podosporin A (**3**) ist ein tetracyclisches Tetraterpen mit antifungaler und antibakterieller Wirkung.

Die Isolierung der Appenolide A–C (**4a–4c**) erfolgte 1993 von Gloer und Mitarbeitern aus dem Pilz *Podospora appendiculata*.¹³ Bei den Appenoliden A–C (**4a–4c**) handelt es sich um substituierte Furanone mit einer ungesättigten Seitenkette, die eine antifungale Aktivität besitzen.

1997 wurde die Isolierung der Anserinone A & B (**5** & **8**) von Gloer *et al.* aus dem Pilz *Podospora anserina* publiziert und ein Strukturvorschlag aufgestellt.¹⁴ Eine Korrektur der absoluten Konfiguration von Anserinon B (**8**) erfolgte 2004.¹⁵ Die Anserinone A & B (**5** & **8**), zwei Naturstoffe auf Benzoquinon-Basis, besitzen eine antifungale, antibakterielle und zytotoxische Wirkung.

Die Isolierung von Decipinin A (**6**) und den Decipienoliden A & B (**7a** & **7b**) aus dem Pilz *Podospora decipens* wurde 2002 ebenfalls von Gloer und Mitarbeitern durchgeführt.¹⁶ Decipinin A (**6**) ist ein polyketider Naturstoff mit einem ungewöhnlichen Ringsystem, welches einen Spirozyklus enthält. Es besitzt eine antifungale und antibakterielle Wirkung. Bei den Decipienoliden A & B (**7a** & **7b**) handelt es sich um zwei tetrazyklische Sesquiterpene, die als nicht trennbares Gemisch der Epimere am Spirozyklus erhalten wurden. Sie besitzen eine antibakterielle biologische Aktivität.

Im Jahr 2004 wurden die Communiolo A–D¹⁷ (**9a–9d**) und 2005 die Communiolo E–H¹⁸ (**9e–9h**) aus dem Pilz *Podospora communis* isoliert. Die absolute Konfiguration der Communiolo A–C (**9a–9c**), dreier Naturstoffe auf Tetrahydrofuran-Basis, wurde 2005 im Rahmen einer Totalsynthese korrigiert.¹⁹ Sie besitzen eine antibakterielle Wirkung, während die Communiolo E–H (**9e–9h**), vier Naturstoffe polyketiden Ursprungs, inaktiv gegenüber den Bakterien *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* waren.

¹² Weber, H. A.; Baeziger, N. C.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4567–4569.

¹³ Wang, Y.; Gloer, J. B. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 341–344.

¹⁴ Wang, H.-J.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 629–631.

¹⁵ Wang, H.-J.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1637.

¹⁶ Che, Y.; Gloer, J. B.; Koster, B.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 916–919.

¹⁷ Che, Y.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6891–6894.

¹⁸ Che, Y.; Araujo, A. R.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 435–438.

¹⁹ Kuwahara, S.; Enomoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6297–6300.

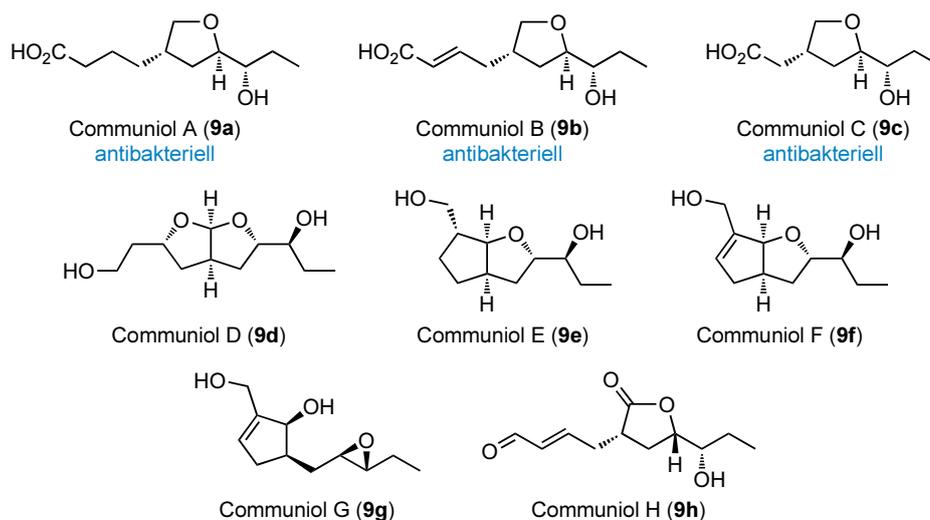
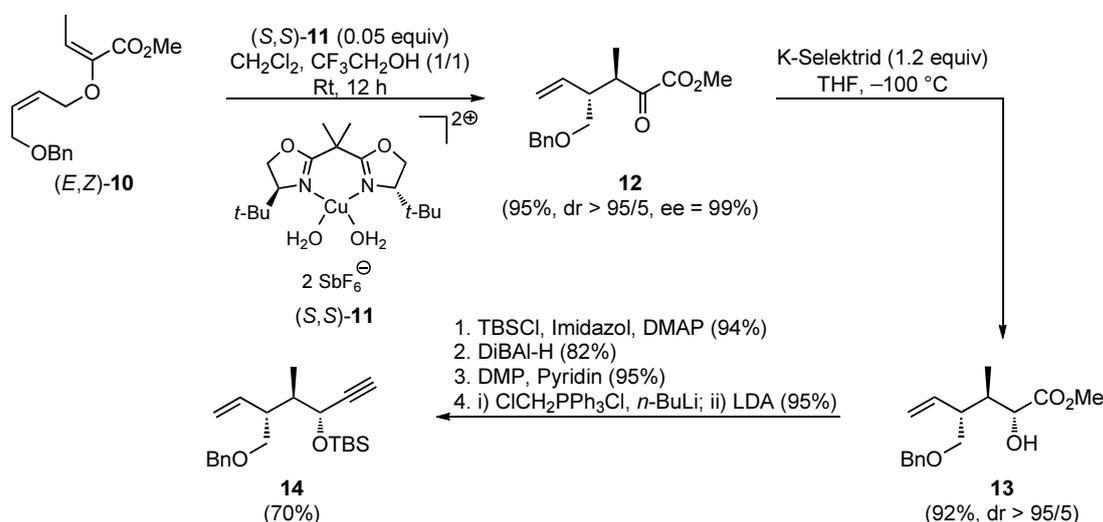


Abbildung 1.8: Isolierte Naturstoffe des Typs Communiol aus *Podospora spp.*

1.4 Stand der Forschung

Körner gelang es 2009 im Rahmen ihrer Dissertation das C2–C20-Kohlenstoffgrundgerüst **28** ausgehend vom (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** enantio- und diastereoselektiv aufzubauen.²⁰ Ausgehend vom (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*E,Z*)-**10** gelang ihr der Aufbau des C7–C20-Fragments **19** von Curvicollid C.²¹



Schema 1.1: Synthese des Alkins **14** ausgehend vom (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*E,Z*)-**10** nach Körner.²¹

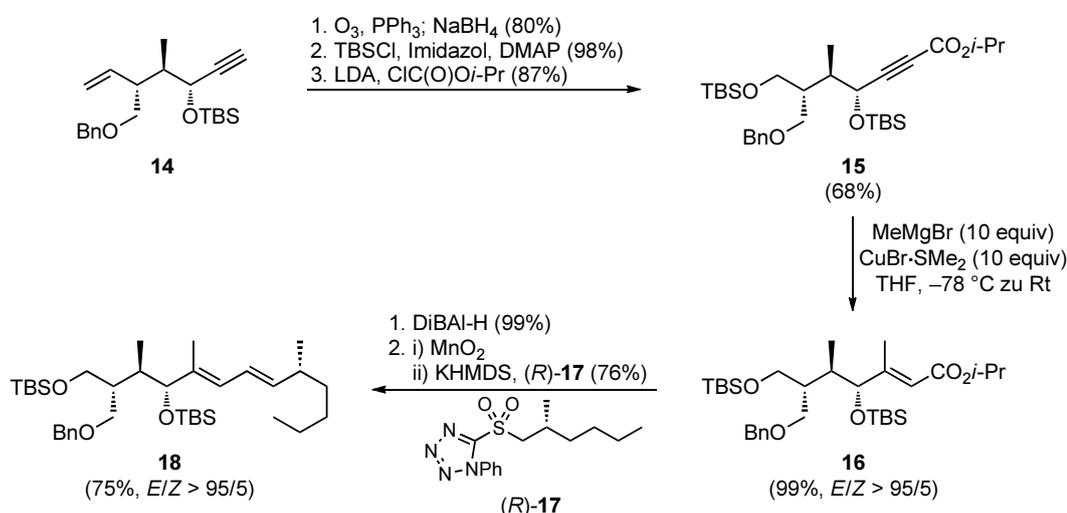
Die Synthese startete beginnend mit dem Gosteli-artigem²² Allylvinylother (*E,Z*)-**10**, wel-

²⁰ Körner, M. *Dissertation 2009*, Technische Universität Dortmund.

²¹ Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.

²² Gosteli, J. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

cher in vier Stufen aus (*Z*)-Buten-1,4-diol zugänglich ist.²¹ Dieser wurde in einer katalytisch-*asymmetrischen* Gosteli–Claisen-Umlagerung mit ausgezeichneter Ausbeute und als einziges isoliertes und beobachtetes Diastereo- und Enantiomer in den α -Ketoester **12** überführt. Eine nachfolgende hoch diastereoselektive Reduktion mit K-Selectride²³ bei tiefen Temperaturen ergab den α -Hydroxyester **13**. Der sekundäre Alkohol wurde als Silylether geschützt, die Esterfunktionalität in einer Redoxsequenz aus DiBAL-H-Reduktion und anschließender Oxidation mit dem Dess–Martin-Periodinan²⁴ in den Aldehyd überführt. Dieser wurde zunächst in einer Wittig-Reaktion mit (Chloromethyl)triphenylphosphoniumchlorid²⁵ in das Vinylchlorid überführt und anschließende Behandlung mit LDA als Base lieferte in einer Fritsch–Buttenberg–Wiechell-Umlagerung²⁶ das Alkin **14** (Schema 1.1).



Schema 1.2: Synthese des Diens **18** ausgehend vom Alkin **14** nach Körner.²¹

Die terminale Doppelbindung wurde mittels Ozonolyse gespalten und nach reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid wurde der primäre Alkohol direkt als TBS-Ether geschützt. Deprotonierung des Alkins und Umsetzung mit Chlorameisensäureisopropylester lieferte das Alkinoat **15**. Diastereoselektive Cuprat-Addition an das Alkinoat **15** ergab die trisubstituierte (*E*)-konfigurierte Doppelbindung.²⁷ Reduktion des Esters mit DiBAL-H und Oxidation des resultierenden Allylalkohols mit Braunstein²⁸ lieferte den α,β -ungesättigten Aldehyd, der mit dem Sulfon (*R*)-**17**²¹ in einer Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ das (*E*)-konfigurierte Dien

²³ Fortunato, J. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194–2200.

²⁴ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158.

²⁵ Seyferth, D.; Grim, S. O.; Read, T. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1617–1620.

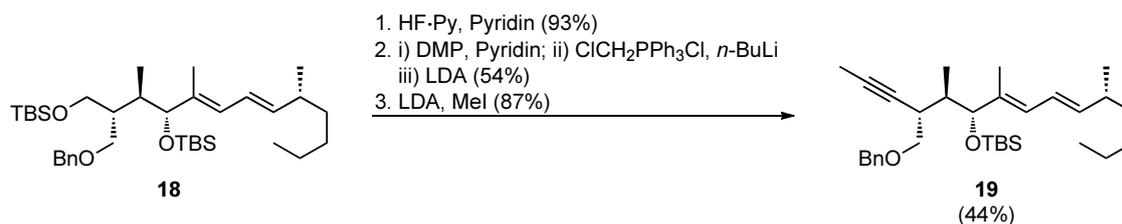
²⁶ a) Fritsch, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319–323. b) Buttenberg, W. B. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 324–337. c) Wiechell, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 337–344.

²⁷ Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721–2724.

²⁸ Cahiez, G.; Alami, M. In *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Reagents*, Burke, S. D.; Danheiser, R. L., Eds., John Wiley and Sons: New York, **1999**, 231–236.

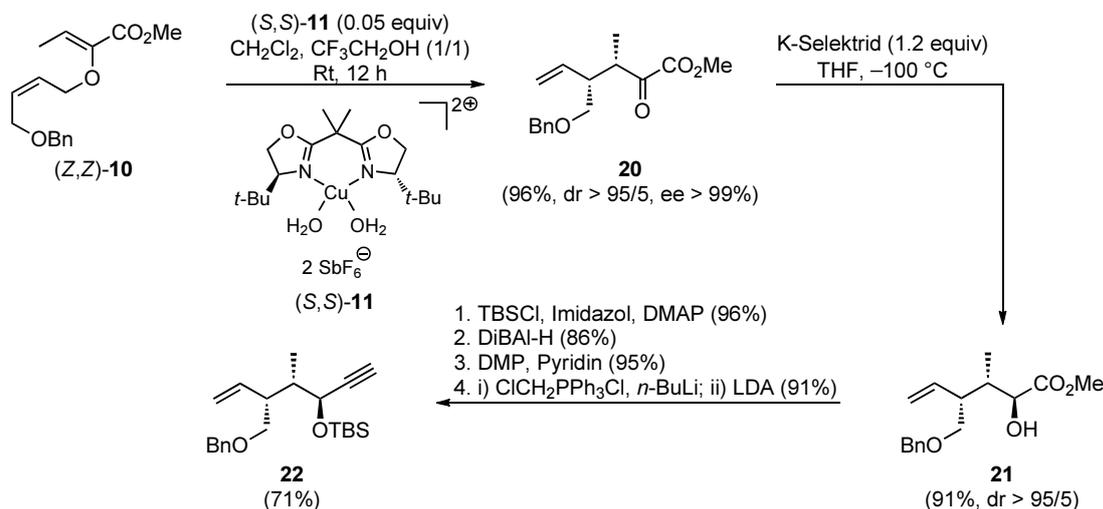
²⁹ a) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563–2585. b) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.;

18 als einziges Doppelbindungsisomer lieferte (Schema 1.2).



Schema 1.3: Synthese des internen Alkins **19** nach Körner.²⁰

Ausgehend vom Julia–Kocienski-Produkt **18** wurde der primäre Silylether mit HF·Pyridin und zusätzlichem Pyridin, um die Lösung abzufuffern, in Gegenwart des sekundären Silylethers selektiv abgespalten. Der resultierende primäre Alkohol wurde mit dem Dess–Martin-Periodinan²⁴ zum Aldehyd oxidiert und weiter mittels der etablierten Sequenz aus Wittig-Reaktion zum Vinylchlorid²⁵ und anschließender Fritsch–Buttenberg–Wiechell-Umlagerung²⁶ ins Alkin überführt. Dieses wurde mit LDA deprotoniert und mit Methyljodid als Elektrophil abgefangen, um das interne Alkin **19** zu erhalten (Schema 1.3). Dieses Alkin sollte in einer Hydrozirkonierung mit dem Schwartzschen Reagenz³⁰ in das (*E*)-konfigurierte trisubstituierte Vinyljodid überführt werden, um das C1–C6-Fragment über eine Kreuzkupplungsreaktion anzuknüpfen. Es scheiterten jedoch die Versuche diese Transformation durchzuführen und auch eine Palladium-katalysierte Hydrostannylierung³¹ führte nicht zum Produkt.



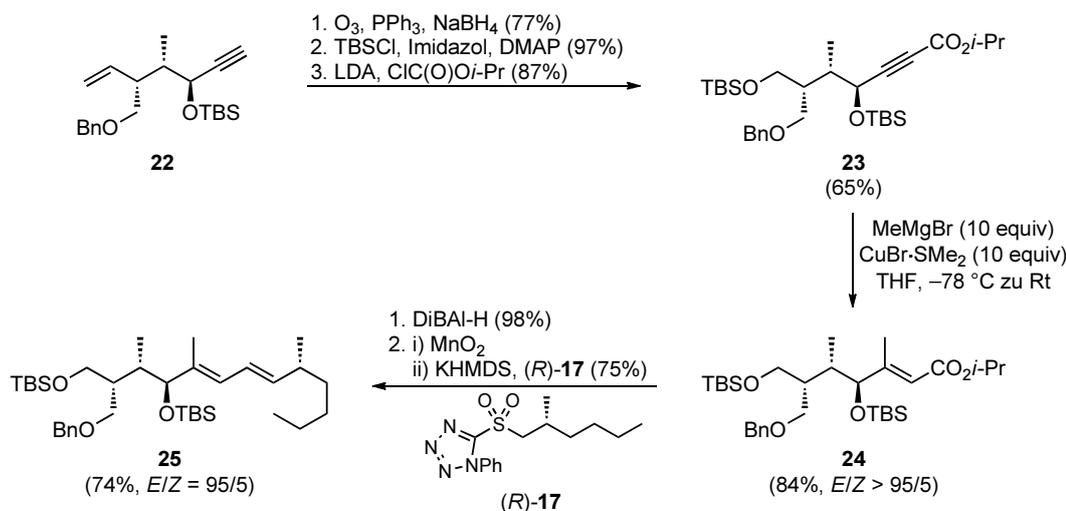
Schema 1.4: Synthese des Alkins **22** ausgehend vom Allylvinylether (*Z,Z*)-**10** nach Körner.²⁰

Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26–28.

³⁰ Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679–680.

³¹ a) Ichinose, Y.; Oda, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3468–3470. b) Kikukawa, K.; Umekawa, H.; Wada, F.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 881–884. c) Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 619–622. d) Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867. e) Miyake, H.; Yamamura, K. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 981–984. f) Cochran, J. C.; Bronk, B. S.; Terrence, K. M.; Phillips, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6621–6624.

Die Synthese ausgehend vom (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** erfolgte anfangs analog zu der bisher präsentierten (*vide infra*). Die Gosteli–Claisen-Umlagerung²² des Allylvinylothers (*Z,Z*)-**10** ergab den *syn*-konfigurierten α -Ketoester **20** in hoher Ausbeute und als einziges isoliertes und beobachtetes Diastereo- und Enantiomer, welcher mit K-Selectride²³ daraufhin diastereoselektiv zum α -Hydroxyester **21** reduziert wurde. Der sekundäre Alkohol wurde als TBS-Ether geschützt und anschließende Oxidation und Homologisierung ergab das Alkin **22** (Schema 1.4).

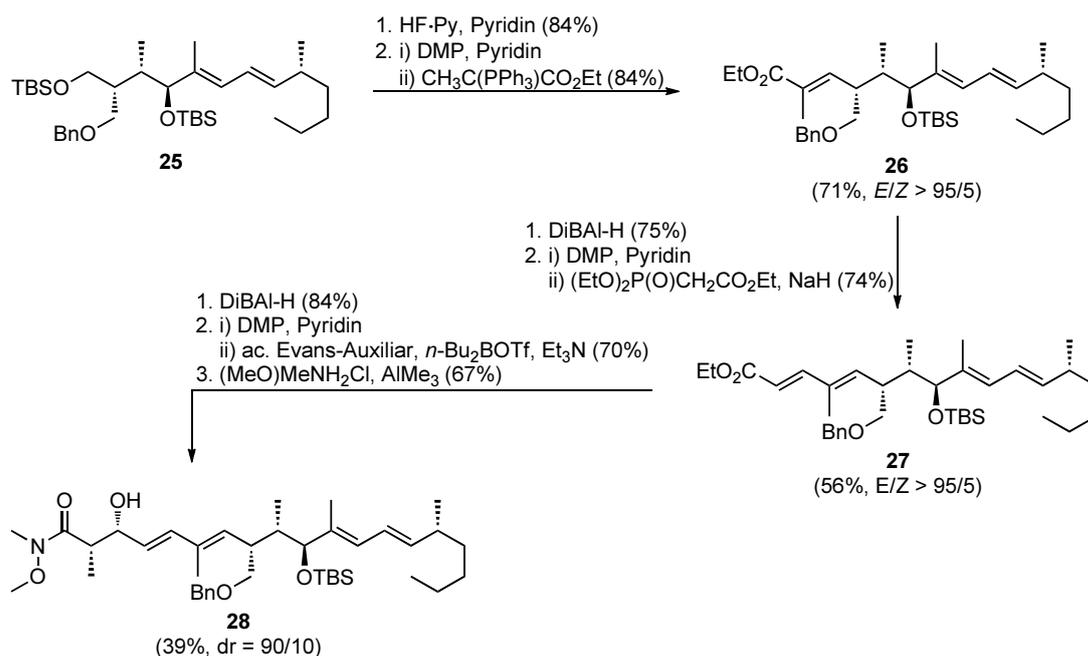


Schema 1.5: Synthese des Diens **25** ausgehend vom Alkin **22** nach Körner.²⁰

Die terminale Doppelbindung des Alkins **22** wurde mittels einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung gespalten und in einen primären Alkohol überführt, welcher anschließend als TBS-Ether geschützt wurde. Das terminale Alkin wurde deprotoniert und durch Umsetzung mit Chlorameisensäureisopropylester in das Alkinoat **23** überführt. Diastereoselektive Cuprat-Addition²⁷ an dieses Alkinoat ergab die trisubstituierte (*E*)-konfigurierte Doppelbindung. Der Isopropylester wurde daraufhin mittels DiBAL-H zum Allylalkohol reduziert, welcher mit Braunstein²⁸ zum Aldehyd oxidiert wurde. Eine Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ mit dem chiralen Sulfon (*R*)-**17** ergab die (*E*)-konfigurierte Dien-Einheit von **25** (Schema 1.5).

Selektives Entschützen des primären TBS-Ethers in Gegenwart des sekundären TBS-Ethers und anschließende Oxidation mit dem Dess–Martin-Periodinan²⁴ ergab den korrespondierenden Aldehyd, einem Diastereomer des Aldehyds, der auch ausgehend vom (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*E,Z*)-**10** erhalten wurde. Nachdem die Strategie über die Hydrozirkonierung nach Schwartz³⁰ nicht die benötigte Dien-Einheit ergab, wurde die Strategie gewechselt. Es folgte eine (*E*)-selektive Wittig-Reaktion³² mit einem stabilisierten Ylen zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung sowie anschließender Reduktion zum Allylalkohol und Oxidation zum α,β -ungesättigten Aldehyd. Der Aufbau der Dien-Einheit

³² Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.



Schema 1.6: Synthese des Weinreb-Amids **28** ausgehend vom Dien **25** nach Körner.²⁰

erfolgte über eine Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung³³ mit Triethylphosphonoacetat. DiBAL-H Reduktion und Dess–Martin-Periodinan-Oxidation²⁴ ergaben den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyd, welcher in einer *syn*-Evans-Propion-Aldolreaktion³⁴ mit einem acylierten Evans-Auxiliar zur β -Hydroxycarbonylverbindung führte. Nach einer Transaminierung zum Weinreb-Amid **28**³⁵ wurde das C2–C20-Fragment **28** von Curvicollid C erhalten (Schema 1.6).

Die Darstellung der chiralen Sulfone bediente sich aus dem chiralen Pool zur Einführung der stereogenen Informationen. Die Synthese des (*S*)-konfigurierten Sulfons (*S*)-**17** startete vom Isopropyl-substituiertem Oxazolidinon **29**, welches in zwei Stufen aus (*S*)-Valin synthetisiert werden kann.³⁶ Dieses wurde zunächst mit Hexanoylchlorid acyliert und das acylierte Evans-Auxiliar **30** diastereoselektiv methyliert.³⁷ Reduktive Abspaltung des Oxazolidinons mit Lithiumborhydrid in Methanol bildete den chiralen Alkohol (*S*)-**32**.³⁸ Dessen absolute Konfiguration wurde mithilfe der Mosher-Ester-Methode eindeutig bestimmt.^{39,20} Der Alkohol (*S*)-**32** wurde in einer Mitsunobu-Reaktion⁴⁰ mit 1-Phenyltetrazol-5-thiol (PT-SH) zum

³³ a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738. b) Horner, L.; Hoffman, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.

³⁴ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

³⁵ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.

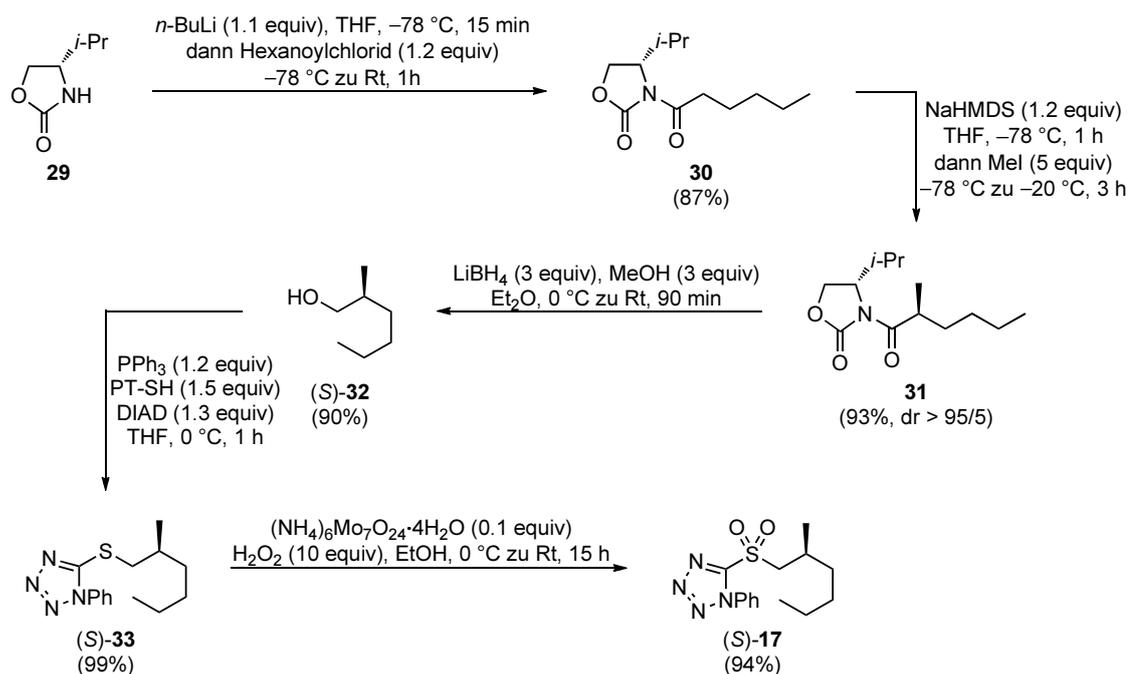
³⁶ Evans, D. A.; Methre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835.

³⁷ Ager, D. J.; Babler, S.; Froen, D. E.; Laneman, S. A.; Pataleone, D. P.; Prakash, I.; Zhi, B. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 369–378.

³⁸ Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S.; Zirotti, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4269–4272.

³⁹ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.

⁴⁰ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.



Schema 1.7: Synthese des (*S*)-konfigurierten Sulfons (*S*)-17 zur Julia–Kocienski-Olefinierung.²⁰

Thioether (*S*)-33 umgesetzt, welcher anschließend mit katalytischen Mengen an Ammoniumheptamolybdat⁴¹ und stöchiometrischen Mengen an Wasserstoffperoxid zum Sulfon (*S*)-17 oxidiert wurde (Schema 1.7).

Die Synthese des enantiomeren Sulfons (*R*)-17 erfolgte analog zur Synthese von (*S*)-17. Anstelle des Isopropyl-substituierten Evans-Auxiliars 29 wurde das enantiomere Phenyl-substituierte Evans-Auxiliar 34 verwendet, welches in zwei Stufen aus (*R*)-Phenylglycin zugänglich ist.⁴² Acylierung mit Hexanoylchlorid,⁴³ diastereoselektive Methylierung und reduktive Abspaltung des Oxazolidinons ergab den chiralen Alkohol (*R*)-32.⁴⁴ Die absolute Konfiguration wurde auch hier mittels der Mosher-Ester-Methode überprüft.³⁹ Mitsunobu-Reaktion⁴⁰ und Oxidation⁴¹ lieferten das Sulfon (*R*)-17 in 54% Ausbeute über fünf Stufen ausgehend vom Oxazolidinon 34 (Schema 1.8).

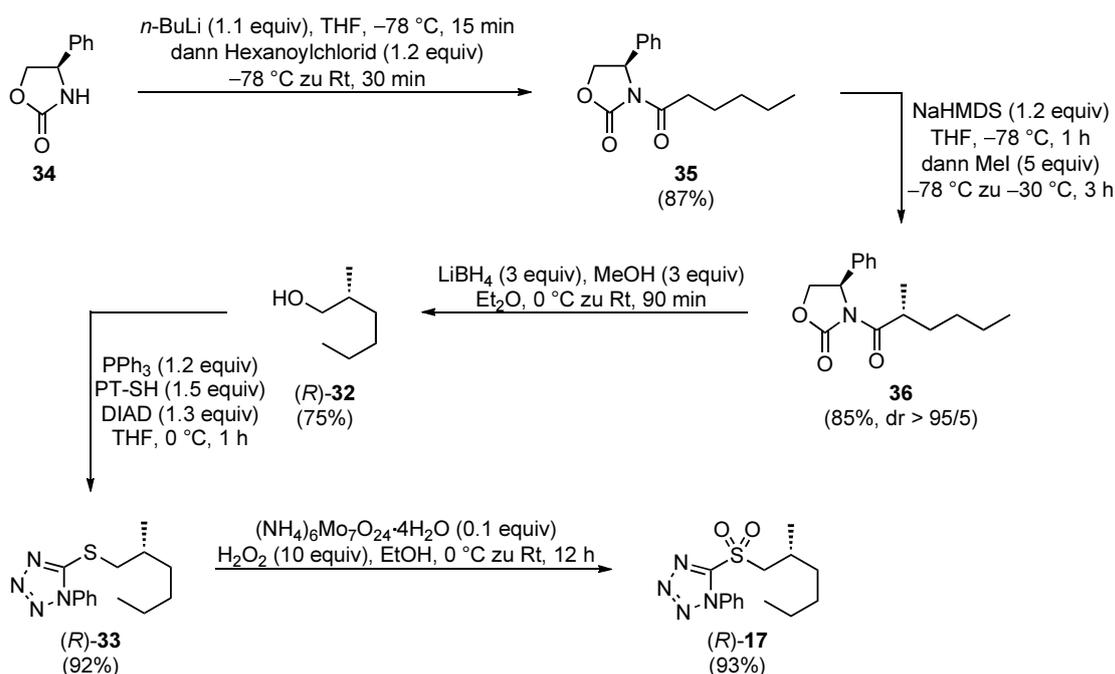
Schlüsselreaktionen der Synthese nach Körner war die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung mit anschließender diastereoselektiver Reduktion mit K-Selectride, um die C9–C11-Stereotriade enantio- und diastereoselektiv aufzubauen. Die beiden Dien-Einheiten wurden zum einen über eine Olefinierungssequenz aus Wittig- und Horner–Wadsworth–

⁴¹ Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1140–1142.

⁴² a) Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965. b) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

⁴³ Feroci, M.; Orsini, M.; Palombi, L.; Sotgui, G.; Colapietro, M.; Inesi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 487–494.

⁴⁴ Goldstein, S. W.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179–1190.



Schema 1.8: Synthese des (*R*)-konfigurierten Sulfons (*R*)-**17** zur Julia–Kocienski-Olefinierung.²⁰

Emmons-Reaktionen (C5–C8) sowie über eine diastereoselektive Cuprat-Addition an ein Alkinoat, gefolgt von einer Julia–Kocienski-Olefinierung (C12–C15), aufgebaut.

Probleme bereitete die Benzylschutzgruppe, die sich im Laufe der Synthesesequenz nicht selektiv abspalten ließ. Daraus resultierte die falsche relative Konfiguration im γ -Lacton, da die beiden pseudo-diastereotopen Gruppen an C9 nicht gemäß der Synthesesequenz ineinander überführt werden konnten. In Anwesenheit des Benzylethers konnte ferner das γ -Lacton nicht geschlossen werden. Weiterhin trat bei der Überführung des Weinreb-Amids **28** in das Methylketon eine vermeintliche Epimerisierung in α -Position zur Carbonylfunktion an C3 auf. Körner gelang somit der diastereo- und enantioselektive Aufbau des C2–C20-Fragments von Curvicollid C in 22 Stufen ausgehend vom achiralen Allylvinylether mit einer Gesamtausbeute von 4%.

Kapitel 2

Zielstellung & Retrosynthese

2.1 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist mit den von Körner gewonnenen Ergebnissen eine verbesserte enantioselektive Totalsynthese der C8–C14-Kernfragmente zu erreichen, welche später zu Curvicollid C (**1c**), dem einfachsten Vertreter der Curvicollide, führen sollen. Bei Curvicollid C (**1c**) handelt es sich um einen polyketiden Naturstoff, isoliert aus dem mykoparasitären Organismus *Podospira curvicolla* im Jahr 2004 (Abbildung 2.1, siehe Kapitel 1).

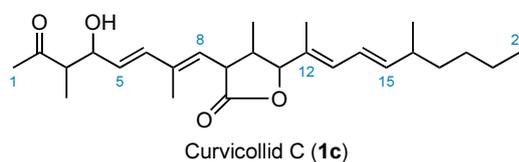


Abbildung 2.1: (–)-Curvicollid C (**1c**).

Curvicollid (**1c**) bietet zahlreiche synthetische Herausforderungen, wie das all-*trans* konfigurierte hochsubstituierte γ -Lacton sowie die beiden (*E*)-konfigurierten Dien-Einheiten. Neben den synthetischen Herausforderungen steht noch die endgültige Verifizierung der Konstitution aus sowie die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration. Curvicollid C (**1c**) besitzt sechs Chiralitätszentren, das bedeutet, theoretisch sind 64 Konfigurationsisomere möglich. Da jedoch die relative Konfiguration des γ -Lactons als all-*trans* zugeordnet wurde, sind 16 Konfigurationsisomere von Curvicollid C denkbar.

Durch eine erfolgreiche Totalsynthese von Curvicollid C würde ein Zugang zu den Curvicolliden A & B, ihren nicht-natürlichen Analoga und weiterführenden biologischen Test bieten.

Körner gelang im Rahmen ihrer Promotion der enantioselektive Aufbau der Stereotriade C9–C11 des γ -Lactons durch eine katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung mit anschließender diastereoselektiver Reduktion mit K-Selectride. Im Rahmen dieser Arbeit sollen weitere Einblicke in die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung

gewonnen werden, besonders in Bezug auf die Katalysatorwahl und Katalysatorbeladung, um ein genaueres Bild des Katalysezyklus zu erhalten.

Körner gelang der enantio- und diastereoselektive Aufbau des C2–C20-Fragments von Curvicolid C ausgehend vom achiralen Allylvinylether (*Z,Z*)-**10** in zwölf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 25%. Dabei wurde das C2–C7-Fragment bisher linear an das C8–C20-Fragment **25** angeknüpft mit einer Ausbeute von 15% über zehn Stufen.

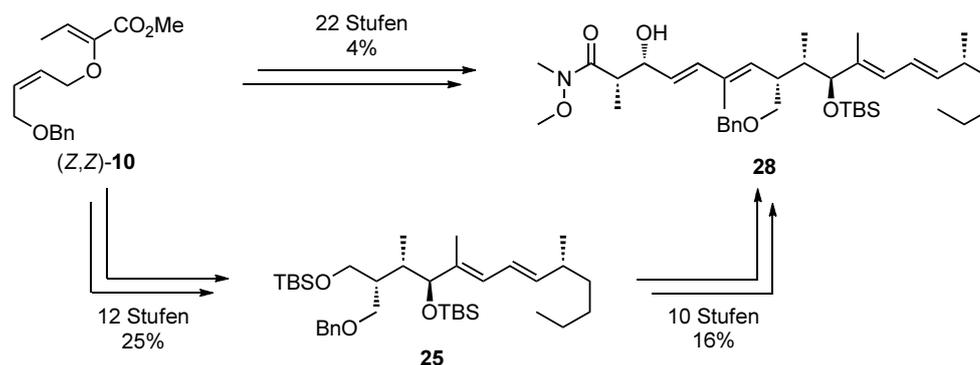
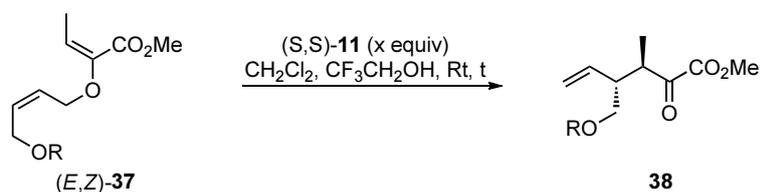


Abbildung 2.2: Zusammenfassung der Anzahl an Synthesestufen und der Gesamtausbeute.

Betrachtet man hierbei die Anzahl an Kohlenstoffatomen in der längsten linearen Kette, die miteinander verknüpft wurden, ist zu erkennen, dass für 19 Kohlenstoffatome 24 Syntheseschritte benötigt wurden. Für den Aufbau des C2–C7-Fragments, also sechs Kohlenstoffatome, wurden sogar zehn Syntheseschritte benötigt, worin sich der recht lineare Aufbau wieder spiegelt (Abbildung 2.2). Es ist somit ein Ziel, die Anzahl an nicht-Kohlenstoff-Kohlenstoff knüpfenden Reaktionen, wie Schutzgruppenoperationen und Redoxchemie, zu minimieren sowie durch eine konvergentere Synthesestrategie die Effizienz der Synthese zu erhöhen.



Eintrag	R	equiv (<i>S,S</i>)-11	t [h]	dr	ee
1	Bn	0.05	12	95/5	99%
2	TBS	0.25	12	80/20	nb
3	TPS	0.08	24	83/17	90%

Tabelle 2.1: Enantio- und Diastereoselektivität der katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung bei verschiedenen Schutzgruppen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die selektive und effiziente Abspaltung der Benzylschutzgruppe. Körner zeigte, dass diese für die Diastereoselektivität der katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung unabdingbar ist, zumindest beim (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether (*E,Z*)-**10** (Tabelle 2.1), und auch Einfluss auf die Enantioselektivität und Katalysatorbeladung hat.²⁰ Es wurde nur mit der Benzylschutzgruppe eine synthetisch nutzbare Diastereoselektivität erhalten (Eintrag 1). Wurde stattdessen eine Silylschutzgruppe verwendet, so sanken die Diastereoselektivitäten mit TBS auf 80/20 (Eintrag 2) und mit TPS auf 83/17 (Eintrag 3). Zusätzlich musste deutlich mehr Katalysator verwendet werden, um vergleichbare Reaktionszeiten zu erhalten. Somit musste eine selektive Spaltungsmöglichkeit des Benzylethers gefunden werden.

Körner untersuchte diese Benzylabspaltung an verschiedenen Substraten mit einer Vielzahl von literaturbekannten Methoden, jedoch führte keine zur selektiven Spaltung auf späterer Stufe (Abbildung 2.3).

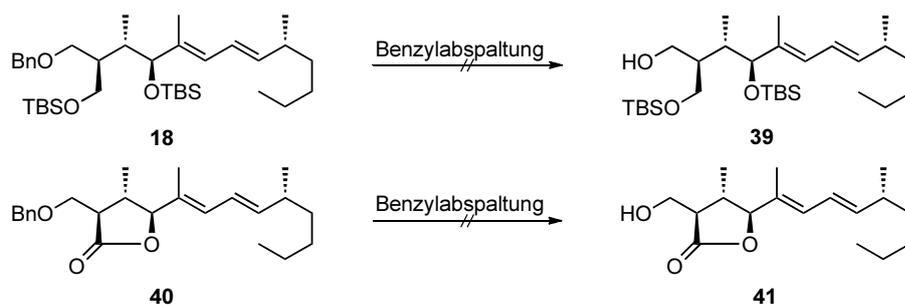


Abbildung 2.3: Verwendete Substrate für die Benzyletherspaltung von Körner.²⁰

Am Benzylether **18** mit den beiden Silylschutzgruppen wurde die Abspaltung mit diversen Lewis-Säuren wie $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$,⁴⁵ BCl_3 ,⁴⁶ FeCl_3 ⁴⁷ sowie DDQ untersucht.⁴⁸ Weiterhin wurde die Abspaltung mit dem Freeman-Reagenz⁴⁹ sowie Lithiumnaphthalid,⁵⁰ zwei stabile Radikalanionen, in Betracht gezogen. Es gelang jedoch nicht eine stabile Lösung dieser beiden Reagenzien zu erhalten. Im Falle der Lewis-Säuren wurden jeweils beide Silylschutzgruppen abgespalten, während der Benzylether bestehen blieb. Anhand des Lactons **40** wurde die Abspaltung auch mit DDQ untersucht sowie durch Hydrogenolyse⁵¹ mit Palladium auf

⁴⁵ a) Paterson, I.; Lyothier, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4933–4936. b) Izzo, I.; Scioscia, M.; Del Gaudio, P.; De Riccardis, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5421–5424; c) Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4572–4573.

⁴⁶ Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465–1469.

⁴⁷ a) Rodebaugh, R.; Debenham, J. S.; Fraser–Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477–5478. b) Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823–3824.

⁴⁸ a) Sviridov, A. F.; Ermolenko, M. S.; Yashunsky, D. V.; Borodkin, V. S.; Kochetkov, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3839–3842. b) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524–2536.

⁴⁹ a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924–1930. b) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4705–4713.

⁵⁰ Liu, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253–2256.

⁵¹ Connor, R.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4678–4690.

Kohle und dem Lindlar-Katalysator,⁵² einem Blei-vergifteten Palladium-Katalysator. In diesen Fällen wurde entweder das Edukt reisoliert, beziehungsweise bei der Hydrogenolyse bei längeren Reaktionszeiten das Dien-System hydriert.²⁰

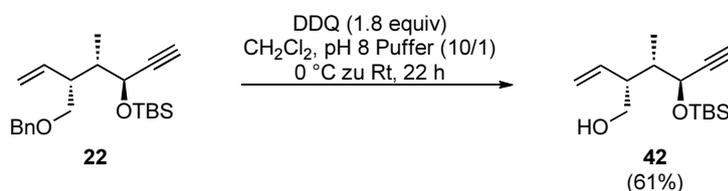


Abbildung 2.4: Erfolgreiche Benzylabspaltung mit DDQ in Gegenwart des Alkins.

Die Spaltung des Benzylethers gelang auf Stufe des Alkins **22** nach umfangreichen Optimierungen mit 1.8 Äquivalenten DDQ, in einem pH 8 Puffer, Dichlormethan-Lösungsmittelgemisch, mit moderaten 61% Aubeute. Jedoch erforderte der Synthesepfad eine erneute Schützung der Hydroxy-Funktion, so dass es im Verlauf der weiteren Synthese zu Komplikationen aufgrund fehlender Orthogonalität der Schutzgruppen kam.²⁰

Es müsste also im Rahmen der Arbeit eine effiziente selektive Spaltung des Benzylethers zu möglichst später Stufe in der Synthese gefunden werden.

2.2 Retrosynthese

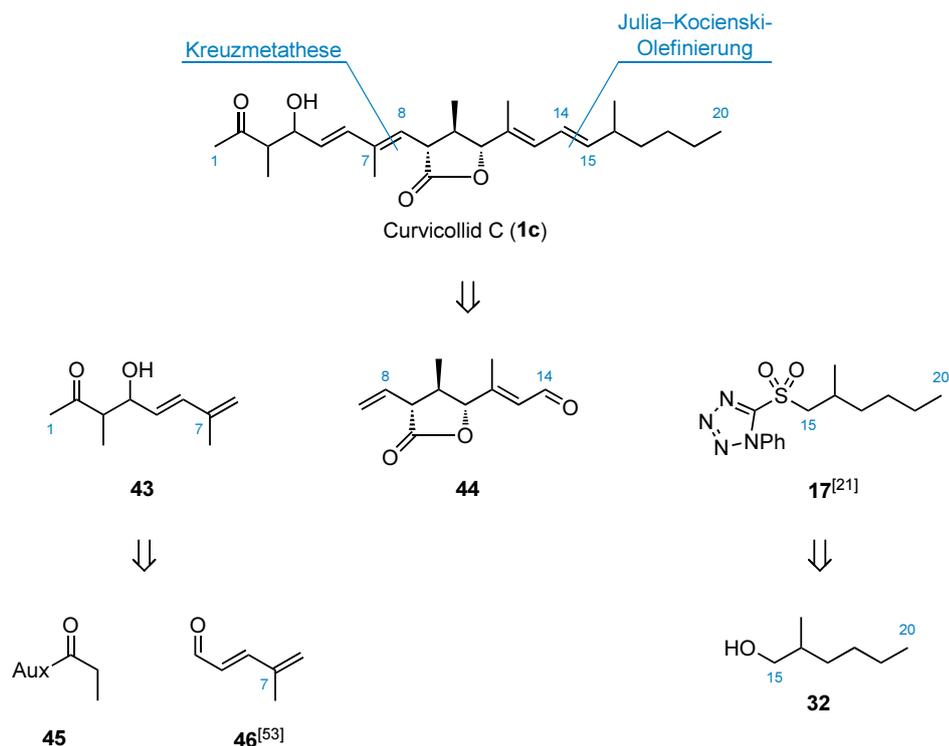
Im folgenden Kapitel soll die neue Retrosynthese von (–)-Curvicollid C (**1c**) präsentiert werden. Da die absolute Konfiguration bisher nicht bestimmt worden ist, soll die Synthese alle 16 möglichen Konfigurationsisomere zugänglich machen. Einzig die relative Konfiguration des zentralen γ -Lactons ist von Gloer *et al.* als all-*trans* zugeordnet.²

An die Syntheseroute wurden eine Reihe von Anforderungen gestellt. Es sollte eine möglichst konvergente Retrosynthesestrategie entwickelt werden, so dass die ersten retrosynthetischen Schnitte bei den beiden Dien-Einheiten durchgeführt wurden.

Die C7–C8-Doppelbindung sollte durch eine selektive Kreuzmetathese des Diens **43** mit terminaler 1,1-disubstituierter Doppelbindung mit der monosubstituierten Doppelbindung des C8–C14-Fragments **44** aufgebaut werden.

Die C14–C15-Doppelbindung sollte über eine Julia–Kocienski-Olefinierung aus dem α,β -ungesättigten Aldehyd des C8–C14-Fragments **44** und dem chiralen Sulfon **17** dargestellt werden. Dies führt zu den drei synthetisch gleich anspruchsvollen Fragmenten, dem C1–C7-Fragment **43** mit dem Propion-Aldol-Strukturelement, dem C8–C14-Fragment **44** mit dem γ -Lacton sowie dem C15–C20-Fragment **17**, dem chiralen Sulfon.

⁵² Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.

Abbildung 2.5: Geplante Retrosynthese von (–)-Curvicolid C (**1c**).

Das C1–C7-Fragment **43** sollte über eine Propion-Aldol-Addition mit dem literaturbekanntem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyd **46**⁵³ zugänglich sein. Durch Wahl der Bedingungen der Aldolreaktion sollten alle vier Konfigurationsisomere des C1–C7-Fragments enantio- und diastereoselektiv aufgebaut werden können. So könnten die *syn*-Aldol-Fragmente über eine Evans-Aldol-Reaktion und die *anti*-Aldol-Fragmente über eine Abiko-Aldol-Reaktion dargestellt werden. Die absolute Konfiguration soll über die absolute Konfiguration des chiralen Auxiliars **45** gesteuert werden.

Das C15–C20-Fragment **17** ist literaturbekannt und kann über eine Mitsunobu-Inversion und anschließender Oxidation aus dem chiralen Alkohol **32** hergestellt werden, von dem beide Enantiomere durch Wahl des richtigen Evans-Auxiliars in jeweils drei Stufen aus kommerziell erhältlichem Hexanoylchlorid zugänglich sind.²¹

Bei dem zentralen C8–C14-Fragment **44** sollte zunächst das γ -Lacton geöffnet werden und über eine diastereoselektive Addition einer Vinylmetallspezies auf den α -chiralen Aldehyd **47** zurückgeführt werden. Die Vinylmetallspezies kann über einen Metall-Halogen-Austausch aus dem literaturbekanntem (*E*)-konfiguriertem Vinylbromid **48** erhalten werden, welches in drei Stufen aus kommerziell erhältlichen (*E*)-Crotonalkohol zugänglich ist.⁵⁴ Der α -chirale Aldehyd **47** sollte aus dem α -Ketoester **12** durch Kettenverkürzung zugänglich sein, welcher enantio- und diastereoselektiv aus dem achiralen Allylvinylether (*E,Z*)-**10** über eine

⁵³ Spangler, C. W.; McCoy, R. K.; Karavakis, A. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1203–1207.

⁵⁴ Meyer, S. D.; Miwa, T.; Nakatsuka, M.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5058–5060.

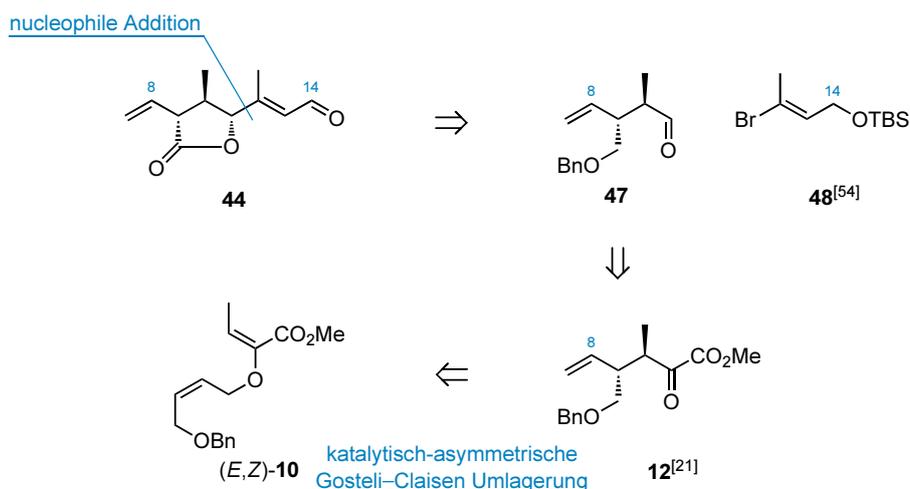


Abbildung 2.6: Retrosynthese des zentralen C8–C14-Fragments **44**.

Gosteli-Claisen-Umlagerung hergestellt werden kann. Dieser literaturbekannte Allylvinylether (*E,Z*)-**10** kann in fünf Stufen aus kommerziell erhältlichem (*Z*)-Buten-1,4-diol gewonnen werden.²¹

Die Synthesestrategie zum γ -Lacton mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration ist eine leicht abgewandelte Variante der bisher vorgestellten Strategie (Abbildung 2.7).

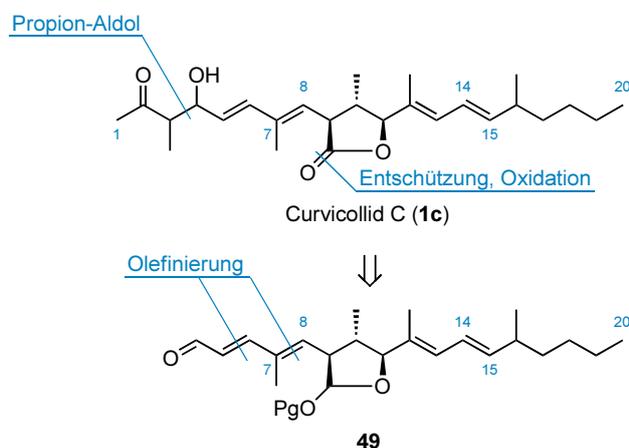


Abbildung 2.7: Retrosynthese von Curvicollid C (**1c**) mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration im γ -Lacton.

Das γ -Lacton von Curvicollid C (**1c**) sollte am Ende der Synthesesequenz durch selektive Oxidation aus dem Lactol aufgebaut werden und die β -Hydroxycarbonyl-Einheit soll über eine Propion-Aldol-Reaktion aufgebaut werden, was zum $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyd **49** führen würde. Diese sollte über eine Olefinierungssequenz ausgehend von Alkohol **50** nach vorausgehender Oxidation zugänglich sein. Eine konvergenter Retrosynthese wäre eine Methylenierung des resultierenden Aldehyds und eine selektive Kreuzmetathese analog des vor-

her präsentieren Synthesepans.

Die C12–C15-Dien-Einheit sollte über eine Julia–Kocienski-Olefinierung aufgebaut werden, ausgehend vom α,β -ungesättigten Aldehyd **51** und dem bekannten Sulfon **17**.

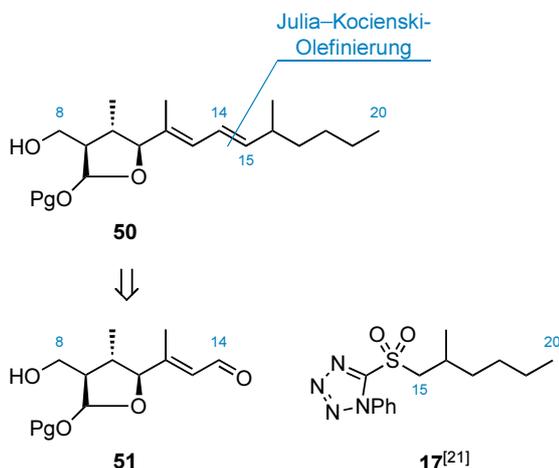


Abbildung 2.8: Retrosynthese von Curvicollid C (**1c**) mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration im γ -Lacton.

Das geschützte Lactol **51** sollte aus dem Diol **52** aufgebaut werden (Abbildung 2.9). Dazu sollte die monosubstituierte Doppelbindung oxidativ zum Aldehyd gespalten werden und mit dem sekundären Alkohol das γ -Lactol liefern. Der α,β -ungesättigte Aldehyd soll aus dem TBS-geschützten Allylalkohol erhalten werden. Das Diol **52** sollte über eine diastereoselektive Addition des Vinylolithium-Reagenzes, welches durch Metall-Halogen-Austausch aus dem Vinylbromid **48** erhalten werden kann, auf den α -chiralen Aldehyd **53** zurückgeführt werden.

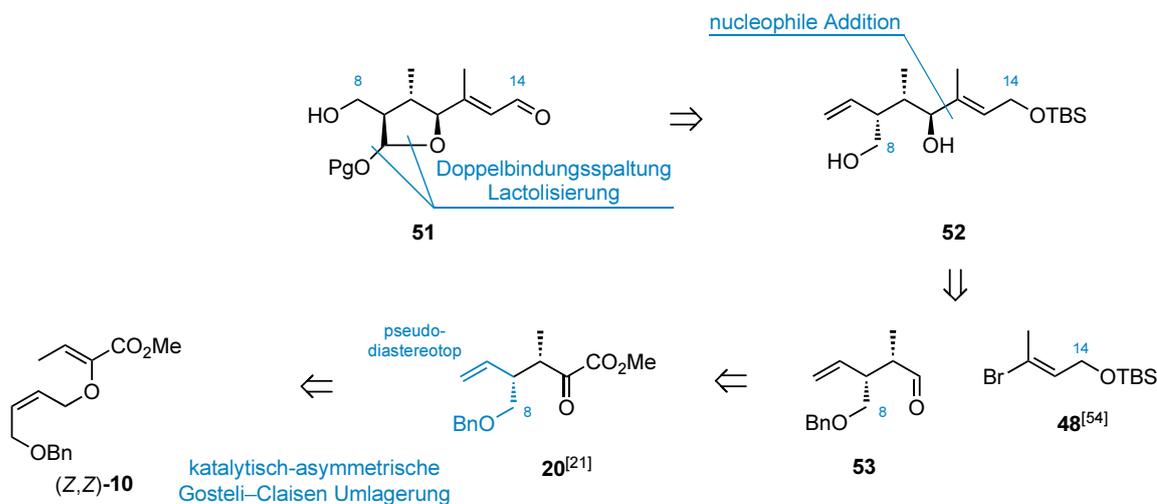


Abbildung 2.9: Retrosynthese des zentralen C8–C14-Fragments **51**.

Dieser Aldehyd **53** soll aus dem α -Ketoester **20** zugänglich sein. Es handelt sich dabei um

das C10-Epimer zu **45** aus der vorherigen Syntheseroute (Abbildung 2.6). Wie zuvor kann dieser α -Ketoester **20** aus dem Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** über eine katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung erhalten werden.

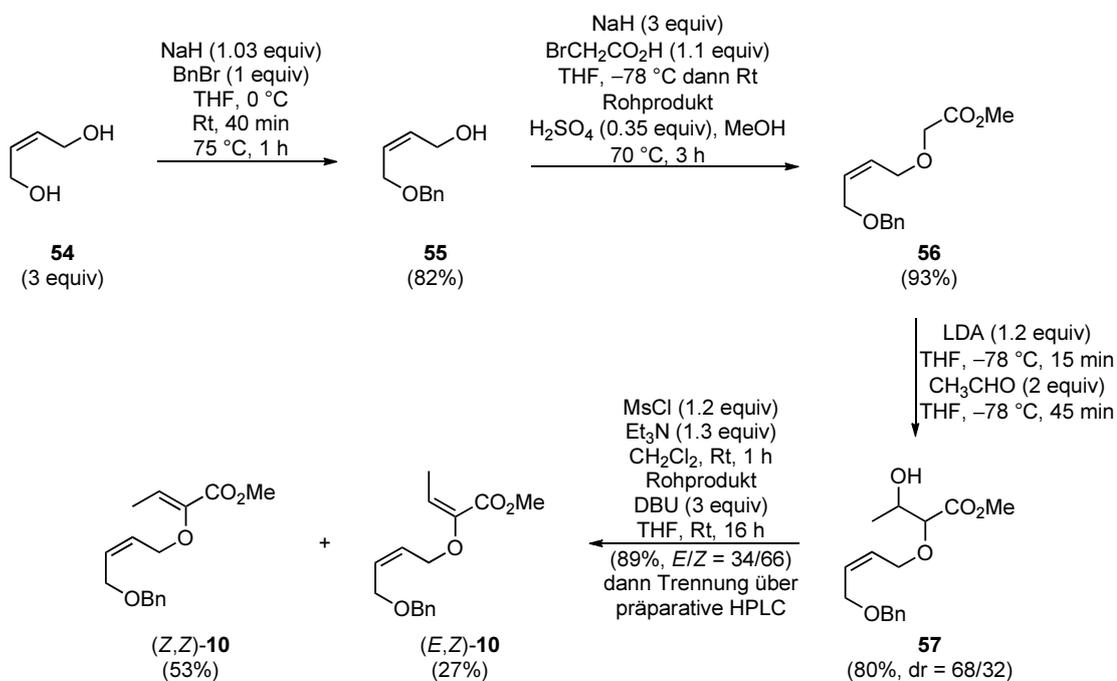
Diese Retrosynthese soll beide enantiomere Formen des zentralen all-*trans*-konfigurierten γ -Lactons von Curvicollid C (**1c**) zugänglich machen, ausgehend von den beiden Allylvinylothern (*Z,Z*)-**10** und (*E,Z*)-**10** über die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung. Dabei soll sich die Anwesenheit von zwei pseudo-diastereotopen Substituenten an C9 zu Nutzen gemacht werden um die benötigte relative Konfiguration des γ -Lactons zu erreichen.

Kapitel 3

Eigene Ergebnisse – (*R,R,R*)-konfiguriertes Kernfragment

3.1 Synthese der Allylvinylother

Die Synthese der Gosteli-artigen Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** und (*E,Z*)-**10** startete ausgehend von kommerziell erhältlichem (*Z*)-Buten-1,4-diol (**54**) wie in Schema 3.1 beschrieben und basiert auf den optimierten Ergebnissen von Körner.²⁰ Dabei wird eine aus unserem Arbeitskreis entwickelte Aldolkondensations-Strategie verfolgt.⁵⁵



Schema 3.1: Synthese der Gosteli-artigen Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** und (*E,Z*)-**10**.

⁵⁵ Hiersemann, M. *Synthesis* **2000**, 1279–1290.

Zwei aufeinanderfolgende Williamson'sche Ethersynthesen⁵⁶ und eine anschließende Fischer-Veresterung⁵⁷ lieferten den Methylester **56**. Eine Aldol-Addition zwischen dem Lithium-Enolat von **56** und Acetaldehyd bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und kurzen Reaktionszeiten führte zum β -Hydroxyester **57** als Diastereomeregemisch von ungefähr 2/1. Es wurden keine Versuche gemacht die relative Konfiguration der diastereomeren β -Hydroxyester aufzuklären. Mesylierung von **57**, gefolgt von der Umsetzung des Rohproduktes mit DBU bei Raumtemperatur, ergab den Allylvinylother **10** als Gemisch der vinylischen Doppelbindungsisomere im Verhältnis von $E/Z = 34/66$ zugunsten des thermodynamisch stabileren (*Z*)-Isomers.⁵⁸ Die Trennung dieser Doppelbindungsisomere erfolgte durch präparative HPLC,⁵⁹ um die beiden Gosteli-artigen Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** und (*E,Z*)-**10** im Multigrammmaßstab zu erhalten. Mit der vorgestellten Aldolkondensationsstrategie wurden beide Allylvinylother in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 32% für den (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother und 16% für den (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother erhalten.

3.2 Katalysatorsynthese

Die Darstellung des chiralen Kupfer-Bisoxazolin-Katalysators **65** startet in einer ex-chiral-pool Synthese ausgehend *L-tert*-Leucin (**58**), einer nicht proteinogenen Aminosäure, analog nach der publizierten Vorschrift von Evans.⁶⁰

Diese wurde zunächst direkt zum Aminoalkohol **59** reduziert,⁶¹ welcher mit dem Säurechlorid **61** der 2,2-Dimethylmalonsäure (**60**) zum Bisamid **62** umgesetzt wurde (Schema 3.2).⁶² Das Säurechlorid **61** wurde aus der kommerziell erhältlichen 2,2-Dimethylmalonsäure (**60**) durch Reaktion mit Oxalylchlorid erhalten.⁶⁰

Das Bisamid **62** wurde anschließend zum C_2 -symmetrischen Bisoxazolin **63** kondensiert, welches mit zuvor getrocknetem Kupfer(II)chlorid zum Kupferchlorid-Katalysatorkomplex

⁵⁶ a) Williamson, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1851**, *79*, 37–49. b) Williamson, W. *J. Chem. Soc.* **1852**, *106*, 229–239.

⁵⁷ Fischer, E.; Speier, A. *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 3252–3528.

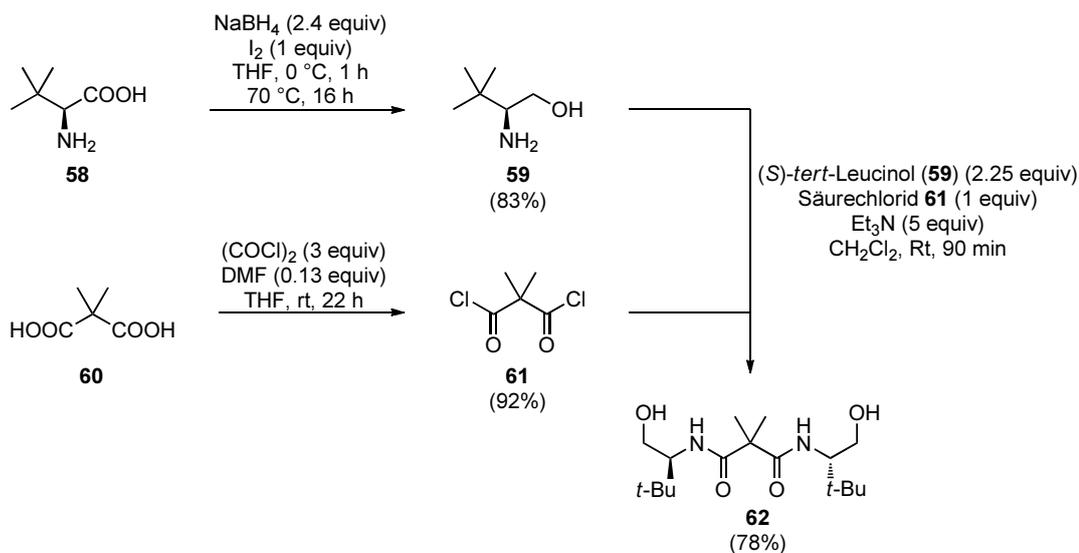
⁵⁸ Berechnungen mit Gaussian03 auf dem theoretischen Niveau B3LYP/6-31G*: (*Z,Z*)-Isomer ist um 1.90 kcal/mol (*s-cis*-Konformation) bzw. um 3.63 kcal/mol (*s-trans*-Konformation) stabiler als das (*E,Z*)-Isomer. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den experimentellen Beobachtungen: (*Z,Z*)/(*E,Z*) = 66/34. Die Berechnungen wurden zu einem zu **10** vergleichbaren Allylvinylother (*iso*-Propylester statt Methylester) durchgeführt: Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

⁵⁹ Säule: Nucleosil 50-7 (32 × 250 mm), *n*-Heptan/Ethylacetat 7/1, Fluss 25 mL/min; System: Smartline Knauer HPLC (Pumpe K-1800, UV-Detektor 2600 (254 nm), Chromgate Software); Retentionszeiten und weitere Details siehe experimenteller Teil.

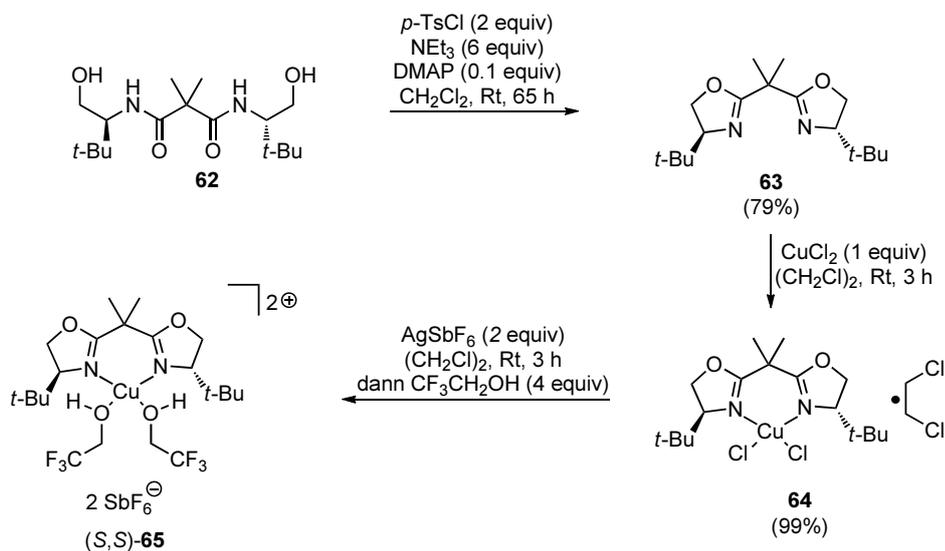
⁶⁰ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojtkovsky, T.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.

⁶¹ McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

⁶² Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.

Schema 3.2: Synthese des chiralen Bisamids **62**.

64 umgesetzt wurde.⁶⁰ Dieser an Luft nahezu unbegrenzt lagerf\u00e4hige Pr\u00e4katalysator wurde daraufhin unter Lichtausschluss mit Silberhexafluoroantimonat einer Gegenionenmetathese unterworfen und Zugabe von 2,2,2-Trifluoroethanol als Ligand f\u00fchrte zum Katalysator $[\text{Cu}\{(\text{S},\text{S})\text{-tert-Butyl-box}\}(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH})_2](\text{SbF}_6)_2$ (*S,S*)-**65** als 0.2 M L\u00f6sung (Schema 3.3).⁶³ Diese wurde jeweils zeitnah zur Gosteli–Claisen-Umlagerung hergestellt.

Schema 3.3: Synthese des chiralen Katalysators (*S,S*)-**65**.

⁶³ Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117

3.3 Synthese des (*R,R,R*)-konfigurierten Kernfragmentes

Ausgehend von dem (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*E,Z*)-**10** erfolgte nun die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung,²² die den chiralen α -Ketoester **12** als einziges Diastereo- und Enantiomer ergab. Dabei wird die relative Konfiguration über die Doppelbindungsgeometrie des Allylvinylothers gesteuert.

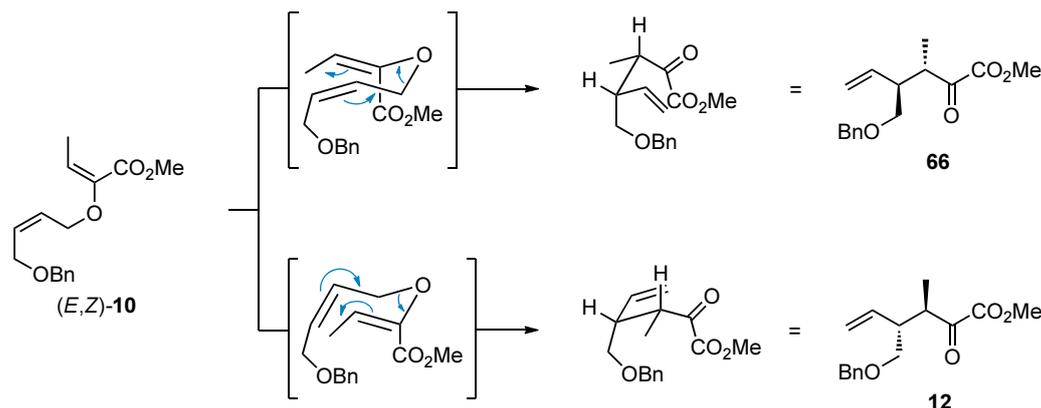


Abbildung 3.1: Einfache Diastereoselektivität der Claisen-Umlagerung des Allylvinylothers (*E,Z*)-**10**.

Aus der Konformationsformel lässt sich die entstehende *anti*-Konfiguration erklären (Abbildung 3.1). Dabei geht man von einem cyclischen sesselförmigen Übergangszustand aus. Dabei sind die Konformationen begünstigt, bei denen die meisten Substituenten eine pseudo-äquatoriale Position einnehmen. Konzertierte Bindungsumorganisation in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung ergibt die beiden *anti*-konfigurierten α -Ketoester **66** und **12**.

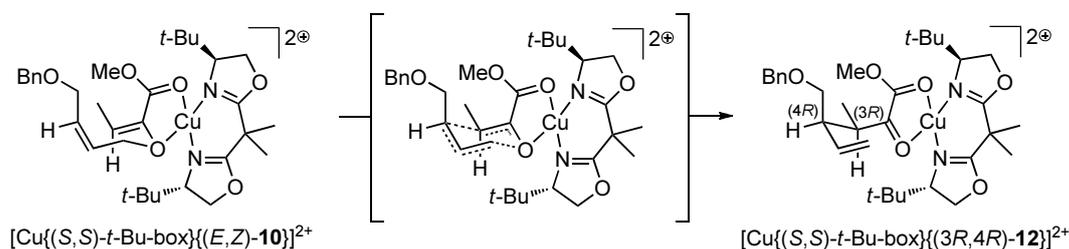


Abbildung 3.2: Übergangszustandsmodell des Katalysator-Substrat-Komplexes $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu-box}\}\{(E,Z)\text{-10}\}]^{2+}$.

Die Differenzierung der beiden enantiotopen Übergangszustände wird von dem chiralen Katalysator $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}tert\text{-Butyl-box}\}(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH})_2](\text{SbF}_6)_2$ (**65**) übernommen (Abbildung 3.2). Das lewis-saure Kupferzentrum wird bidentat von dem Ester- und dem Ethersauerstoffatom koordiniert, wodurch ein kompakter Übergangszustand erzeugt wird. Die beiden sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Substituenten des chiralen Box-Liganden übernehmen dabei die

Kontrolle der absoluten Konfiguration und führen dadurch zu oftmals hohen Enantiomerenüberschüssen.

In dieser Arbeit wurde der $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}tert\text{-Butyl-box}\}(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH})_2](\text{SbF}_6)_2$ Katalysator (**65**) mit zwei 2,2,2-Trifluoroethanol-Liganden anstelle des Katalysators mit zwei H_2O -Liganden eingesetzt. Dieser zeigt eine deutlich erhöhte Reaktivität, wodurch die Katalysatorbeladung auf 1 mol% reduziert werden konnte, ohne einen Verlust an induzierter Enantioselectivität. Dies lässt sich anhand des Katalysezyclus erklären (Abbildung 3.3), bei dem zur Vereinfachung die Formalladungen am Kupfer(II) sowie die Gegenionen weggelassen wurden. Weiterhin wurde der 2,2,2-Trifluoroethanol-Ligand als L abgekürzt.

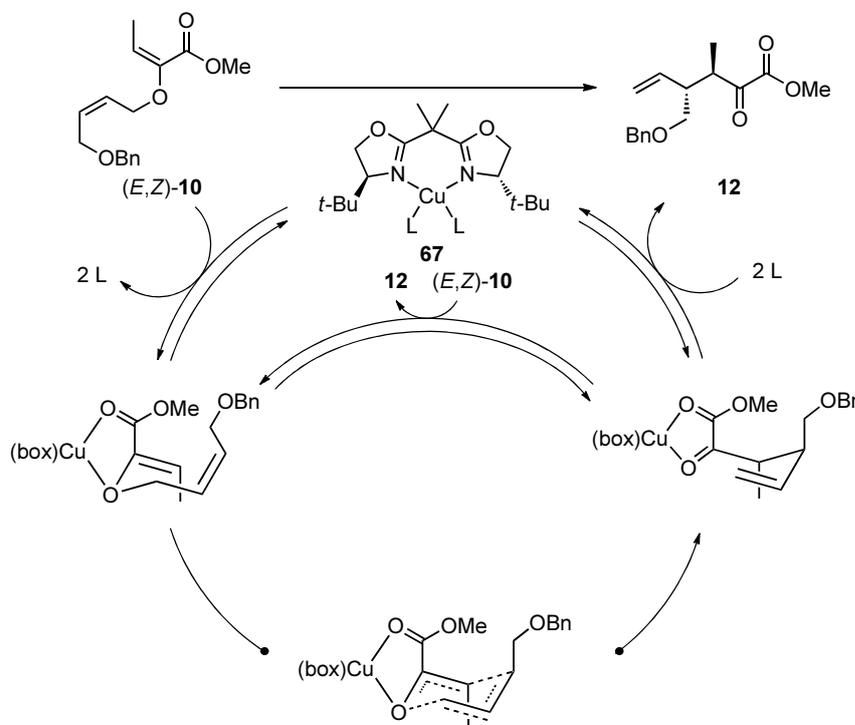


Abbildung 3.3: Vereinfachter Katalysezyclus der Gosteli–Claisen-Umlagerung. Auf Formalladungen wurde der Übersicht halber verzichtet (box = (*S,S*)-*tert*-Butyl-box).

Im einleitenden Schritt kommt es zur bidentaten Komplexbildung des Katalysators **67** durch den Allylvinylether **10**, wodurch die beiden Ligandenmoleküle L abdissoziieren müssen und der $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu-box}\}\{(E,Z)\text{-10}\}]$ -Komplex erhalten wird. Dieser geht nun die Gosteli–Claisen-Umlagerung ein. Nach diesem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion wird der $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu-box}\}\{(3R,4R)\text{-12}\}]$ -Komplex erhalten. Von dort aus gibt es zwei mögliche Reaktionspfade, um den Katalysezyklus zu schließen. Entweder kann der α -Ketoester **12** durch zwei Ligandenmoleküle L substituiert werden, wodurch der Katalysator **67** wieder regeneriert wird, oder es kann ein direkter Austausch des α -Ketoesters **12** durch ein Molekül Allylvinylether **10** erfolgen.

Zur Überprüfung welcher dieser beiden Pfade dem tatsächlichen Katalysezyklus am nächsten kommt, wurden Umsatz-Zeit-Messungen mit verschiedenen Liganden L am Katalysator durchgeführt (Tabelle 3.1). Dazu wurde der Katalysator nach der etablierten Vorschrift hergestellt und der Ligand L variiert. Im Anschluß wurden diese Katalysatorlösungen zu dem Allylvinylolether (*E,Z*)-**10** dazugegeben und der Umsatz nach 30 und 60 Minuten über die Integration der ¹H-NMR Signale bestimmt.⁶⁴

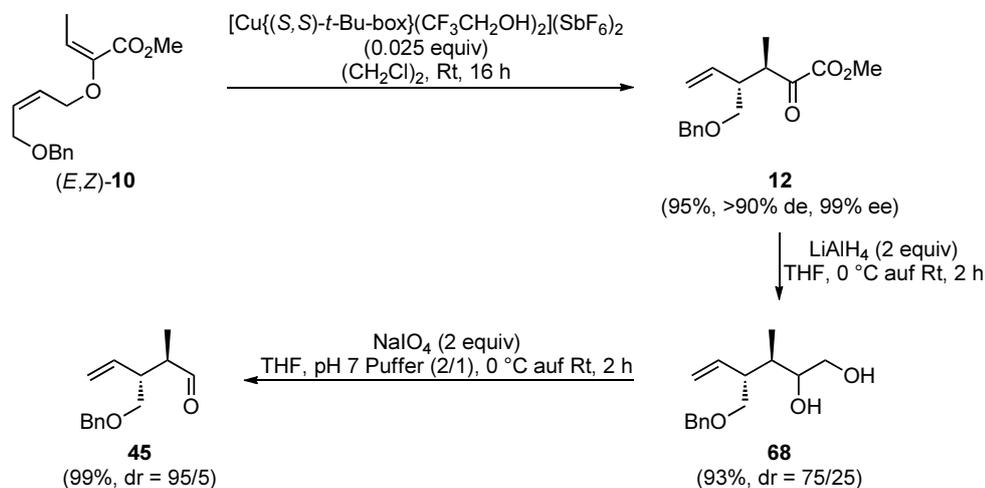
Ligand L (2 equiv)	Umsatz nach 30 min	Umsatz nach 60 min
H ₂ O	12%	19%
CF ₃ CH ₂ OH	67%	83%
ClCH ₂ CH ₂ OH	67%	81%
α-Ketoester	68%	83%
–	65%	85%

Tabelle 3.1: Umsatz-Zeit-Messungen der Gosteli–Claisen-Umlagerung mit verschiedenen Liganden L am Katalysator.

Dabei zeigte sich, dass mit H₂O als Ligand die geringsten Umsätze nach 30, respektive 60 Minuten, mit 12% beziehungsweise 19% erhalten wurden. Bei anderen Liganden wie 2,2,2-Trifluoroethanol oder 2-Chlorethanol wurden mit Umsätzen von 67% nach 30 Minuten beziehungsweise circa 81% nach 60 Minuten eine deutlich höhere Reaktivität ermittelt. Um die Vermutung zu stützen, dass ein direkter Austausch zwischen α-Ketoester und Allylvinylolether wahrscheinlich ist, wurden in einer Messung ein Äquivalent des α-Ketoesters sowie in einer anderen Messung kein zusätzlicher Ligand hinzugegeben und ebenfalls die Umsätze nach 30 und 60 Minuten bestimmt. Beide zeigten ungefähr gleiche Umsätze von 65% nach 30 Minuten und 83% nach 60 Minuten. Diese liegen auch im gleichen Bereich der Umsätze mit den beiden Alkoholen als Ligand, was den Schluss zulässt, dass dies das vermeintliche Maximum an Reaktivität ist. Bei zu stark am Kupfer koordinierenden Ligandenmolekülen, wie zum Beispiel H₂O, fungiert dieser Katalysatorkomplex **67** als eine Art resting-state, der damit die Konzentration an aktiven Katalysator, beziehungsweise des Allylvinylolether·Katalysator-Komplexes, reduziert. Damit wird auch die Reaktionsgeschwindigkeit vermindert, da es sich bei der Umlagerung um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handelt, womit die Konzentration an Allylvinylolether·Katalysator-Komplex direkt in die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion einfließt. Durch die annähernd gleichen Umsatz-Zeit-Ergebnisse kann weiterhin davon ausgegangen werden, dass in Abwesenheit von zu stark koordinierenden Liganden ein direkter Austausch von Allylvinylolether und α-Ketoester den Katalysezyklus abschließt. Anhand dieses vereinfachten Katalysezyklus ist zudem ersichtlich, dass der Ligand L keinen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion besitzt, da dieser bei dem Umlagerungsschritt nicht

⁶⁴ Die Bestimmung des Umsatzes erfolgte durch Integration der ¹H-NMR Daten bei 5.38 ppm (q, 1H) für das Substrat (*E,Z*)-**10** und 5.55 ppm (ddd, 1H) für das Produkt **12**.

beteiligt ist.



Schema 3.4: Synthese des α -chiralen Aldehyds **45**.

Die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung des Allylvinylothers (*E,Z*)-**10** ergab den α -Ketoester **12** mit sehr guten Ausbeuten von 95% als einziges isoliertes und beobachtetes Diastereo- und Enantiomer. Die Umlagerung wurde mit einem Molprozent im 0.3 Gramm-Maßstab durchgeführt. Mit 2.5 mol% wurde die Umlagerung sogar mit 2.7 Gramm durchgeführt. Im nächsten Schritt wurde die α -Ketoesterfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum vicinalen Diol **68** als Gemisch der Diastereomere von 75/25 reduziert.⁶⁵ Die relative Konfiguration dieser Diastereomere wurde nicht bestimmt, da anschließend eine Diolsplaltung mit Natriumperodat folgte und den α -chiralen Aldehyd **45** lieferte.⁶⁶ Essentiell bei dieser Reaktion war die Verwendung eines pH 7 Puffers nach Sørensen,⁶⁷ da sonst eine Epimerisierung auftrat. Der Aldehyd konnte in drei Stufen ausgehend vom achiralen Allylvinylother (*E,Z*)-**10** mit einer Gesamtausbeute von 87% erhalten werden.

Synthese der Vinylhalogenide

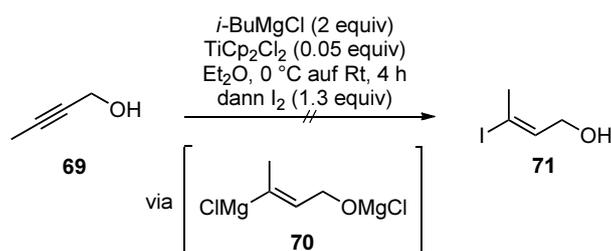
Für die Kettenverlängerung des α -chiralen Aldehyds **45** musste zunächst ein geeignetes Vinylhalogenid synthetisiert werden. Dieses muss zum einen die benötigte Doppelbindungskonfiguration besitzen und zum anderen eine weitere funktionelle Gruppe tragen, welche eine Verknüpfung mit dem C15–C20-Fragment ermöglicht. Als potentieller Synthesebaustein wurde zunächst eine an der Hydroxyfunktion geschützte Vinyljodid **71** in Betracht gezogen. Dieses Vinyljodid sollte laut Literatur einstufig aus 2-Butin-1-ol (**69**) zugänglich sein (Schema 3.5).⁶⁸

⁶⁵ Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197–1199.

⁶⁶ Stiasni, N.; Hiersemann, M. *Synlett* **2009**, *13*, 2133–2136.

⁶⁷ Romeis, B. *Mikroskopische Technik* R. Oldenbourg Verlag, München, **1989**, *17. Edition*, 657.

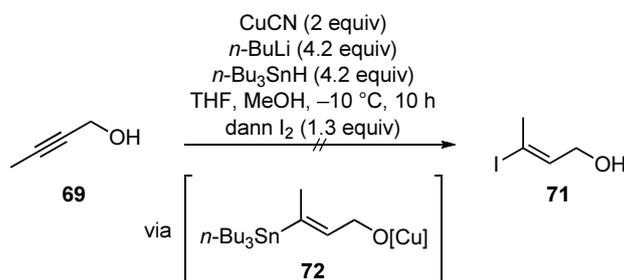
⁶⁸ Sato, F.; Ishikawa, H.; Watanabe, H.; Miyake, T.; Sato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 718–720.



Schema 3.5: Synthese des Vinyliodids **71** über Hydromagnesierung.

Es handelt sich bei dieser Reaktion um eine Titan-vermittelte Hydromagnesierung, die vollständig regioselektiv ist und ausschließlich die *syn*-Additionsprodukte liefert.⁶⁹ Die daraus entstehenden (*E*)-konfigurierten Vinylmagnesium-Verbindungen können durch Zugabe von äquimolaren Mengen an Iod in einer Eintopfreaktion in die entsprechenden Vinyliodide unter Erhalt der Doppelbindungsconfiguration überführt werden. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion, speziell die Rolle des Cp_2TiCl_2 , ist noch nicht vollständig geklärt.

Die Reproduktion der angegebenen Literaturvorschrift sowie einiger Variationen, ergab jedoch in keinem der Fälle das gewünschte Vinyliodid **71**, weswegen über eine alternative einstufige Reaktion nachgedacht wurde, die Stannylcuprierung (Schema 3.6).⁷⁰



Schema 3.6: Synthese des Vinyliodids **71** über Stannylcuprierung.

Die Stannylcuprierung von 2-Butin-1-ol (**69**) mit dem gemischten Cuprat $(n\text{-Bu}_3\text{SnH})(n\text{-Bu})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ unter klassisch thermodynamisch kontrollierten Reaktionsbedingungen in aprotischen organischen Lösungsmitteln ergab selektiv das für diese Synthese nicht benötigte regioisomere *cis*-Additionsprodukt. Erst durch Zugabe von Methanol als Protonenquelle kann das benötigte Regioisomer **72** erhalten werden.⁷¹

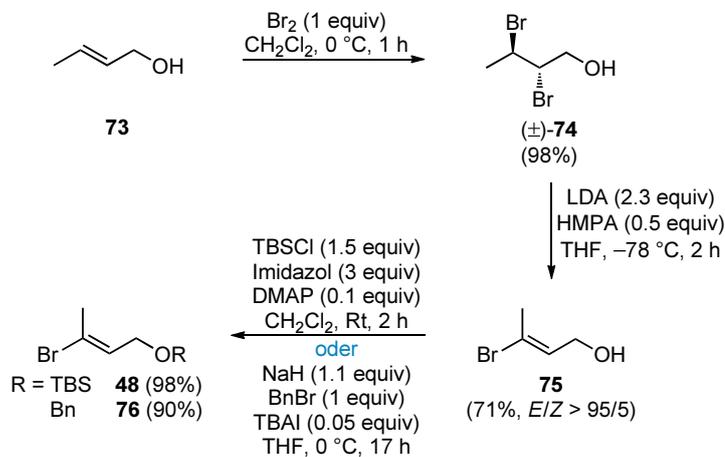
Die Anwendung dieser Literaturvorschrift ergab in ersten Versuchen auch nicht das gewünschte Vinyliodid **71**. Da diese Transformation sehr unökonomisch ist und weiterhin eine nicht zu vernachlässigbare Menge an toxischen Zinnabfällen produziert wird (4.2 Äquivalente $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$), wurden keine weiteren Optimierungsversuche unternommen. Aufgrund der Tatsache, dass die einstufigen Vorschriften in unseren Händen nicht das benötigte Vinyliodid **71**

⁶⁹ Sato, F.; Ishikawa, H.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 85–88.

⁷⁰ Betzer, J.-F.; Delalogue, F.; Müller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780.

⁷¹ Lipshutz, B. H.; Kozłowski, J. A.; Wilhelm, R. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3943–3949.

zugänglich machten, wurde eine effiziente, aber mehrstufige, Syntheseroute ins Auge gefasst, um das Vinylbromid **75** zu erhalten (Schema 3.7).



Schema 3.7: Synthese der beiden geschützten Vinylbromide **48** & **76**.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem (*E*)-Crotonalkohol (**73**) wurde durch Bromierung das *anti*-konfigurierte vicinale Dibromid (\pm) -**74** synthetisiert.⁷² Anschließende diastereoselektive Eliminierung mit LDA und HMPA als Additiv ergab selektiv das (*E*)-konfigurierte Vinylbromid **75**.⁷³ Die Doppelbindungskonfiguration wurde über den Vergleich der chemischen Verschiebungen⁷⁴ und 1D-NOE-Experimenten verifiziert. Zuletzt wurde der Allylalkohol noch jeweils als TBS-Ether **48** und als Benzylether **76**⁷⁵ geschützt, so dass die beiden (*E*)-konfigurierten Vinylbromide **48** und **76** in 68% und 63% ausgehend von (*E*)-Crotonalkohol (**73**) für die Kettenverlängerung erhalten werden konnten.

3.4 Kettenverlängerung des Aldehyds

Nach der erfolgten Synthese des TBS-geschützten Vinylbromids **48** wurde daraufhin die Kettenverlängerung des α -chiralen Aldehyds **45** untersucht. Erste Versuche zur Verknüpfung beider Fragmente wurden mit Organochromreagenzien über die Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupp-

⁷² Schlosser, M.; Hammer, E. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 276–277.

⁷³ Corey, E. J.; Bock, M. G.; Kozikowski, A. P.; Rama Rao, A. V.; Floyds, D.; Lipshutz, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1051–1054.

⁷⁴ Brouwer, H.; Stothers, J. B. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1361–1370.

⁷⁵ Seebach, D.; Maestro, M. A.; Sefkow, M.; Adam, G.; Hintermann, S.; Neidlein, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 701–717.

lung unternommen.^{76,77} Bei dieser Reaktion wird aus dem Vinylbromid **48** durch oxidative Insertion von Ni⁰ eine Organonickel(II)verbindung **77** erzeugt.⁷⁸ Ni⁰ wird *in situ* durch eine Redoxreaktion zwischen Ni^{II} und zwei Molekülen Cr^{III} erzeugt, woraus Cr^{III} resultiert. Dieses reagiert im Sinne einer Transmetallierung mit der Organonickelverbindung, so dass das reaktive Organochrom-Reagenz **78** gebildet wird und Ni^{II} zurückgebildet wird (Abbildung 3.4). Aufgrund dessen werden stöchiometrische Mengen an Chrom(II)chlorid und katalytische Mengen an Nickel(II)chlorid benötigt, welche die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich erhöhen. Die Reaktion verläuft bevorzugt in polar aprotischen Lösungsmitteln wie DMF oder DMSO ab, jedoch nicht in THF.⁷⁹

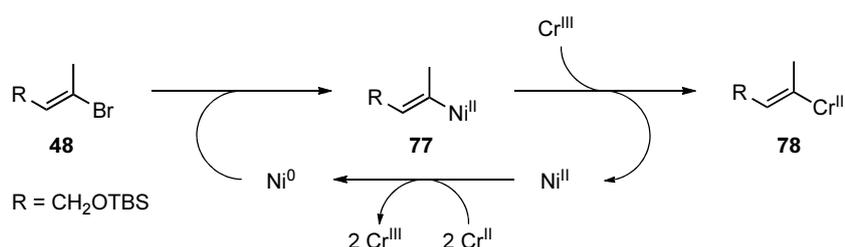


Abbildung 3.4: Möglicher Katalysezyklus zur Bildung des Organochrom-Reagenzes bei der Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung.

Der Aldehyd **45** und das Vinylbromid **48** wurden daraufhin zunächst bei Raumtemperatur den publizierten Standardreaktionsbedingungen unterworfen (Tabelle 3.2, Eintrag 1), bei der jedoch keine Produktbildung zu beobachten war und anschließend bei 80 °C (Eintrag 2), wobei 13% des gewünschten Additionsproduktes nach 113 Stunden Reaktionszeit erhalten werden konnten. Es ist bekannt, dass die Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung beim Zusatz spezieller Lösungsmittel, wie 4-*tert*-Butylpyridin,⁸⁰ schneller abläuft, so dass dieses Lösungsmittel getestet wurde (Eintrag 3). Bei Raumtemperatur und nach einer Reaktionszeit von 110 Stunden führte dies jedoch nicht zu den benötigten Verbindungen.

In der Literatur sind einige Beispiele zur Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung als Anwendung in der Naturstoffsynthese bekannt,⁸¹ die jedoch oftmals superstöchiometrische Mengen an

⁷⁶ a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181. b) Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561–568. c) Kimura, K.; Nozaki, H.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037–1040. d) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284.

⁷⁷ a) Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646. b) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048–6050.

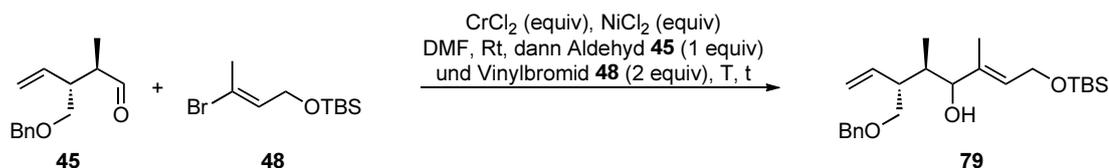
⁷⁸ a) Semmelhack, M. F.; Helquist, P.; Gorzynski, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9234–9236. b) Tsou, T. T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7547–7560.

⁷⁹ Für Reviews siehe: a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991–1045. b) Wessjohan, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, *1*, 1–36.

⁸⁰ Stamos, D. P.; Christopher-Sheng, X.; Chen, S. S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6355–6358.

⁸¹ Für Anwendungsbeispiele siehe: a) Magauer, T.; Martin, H. J.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032–6036. b) Kishi, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6239–6258. c) Nicolaou, K. C.; Theodorakis, E. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E.; Xiao, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171–1172.

Chrom(II)chlorid von bis zu 100 Äquivalenten benötigen.⁸² Daraufhin wurde die Menge an Chrom(II)chlorid auf zehn Äquivalente erhöht (Eintrag 4), jedoch konnte bei Raumtemperatur nach 104 Stunden auch nicht das gewünschte Additionsprodukt erhalten werden. In Betracht auf Ökonomie und Upscalebarkeit wurden keine weiteren Versuche bezüglich der Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung unternommen.



Eintrag	CrCl_2 (equiv)	NiCl_2 (equiv)	T	t	Ausbeute
1	2	1	Rt	17 h	— ^a
2	4	0.5	80 °C	113 h	13%
3^b	4	0.5	Rt	110.5 h	— ^a
4	10	0.5	Rt	104 h	— ^a

^aEdukt reisoliert, ^bzusätzlich 0.33 Vol.-% 4-*tert*-Butylpyridin

Tabelle 3.2: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung.

Aufgrund der unzufriedenstellenden Ergebnisse der Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung wurden Versuche zu einem Metall-Halogen-Austausch angestellt (Tabelle 3.3). Das Vinylbromid **48** wurde dazu zunächst mit zwei Äquivalenten *t*-BuLi umgesetzt und in die Vinylolithium-Spezies **80** überführt.⁸³ Es werden zwei Äquivalente an *t*-BuLi benötigt, was auf eine Synthesvorschrift von Bailey⁸⁴ und Negishi⁸⁵ zurückzuführen ist. Mit dem ersten Äquivalent wird der Metall-Halogen-Austausch durchgeführt. Das zweite Äquivalent wird dazu benötigt das entstandene *t*-BuBr (**81**) zu Isobuten (**82**) umzusetzen durch eine Eliminierung (Abbildung 3.5).

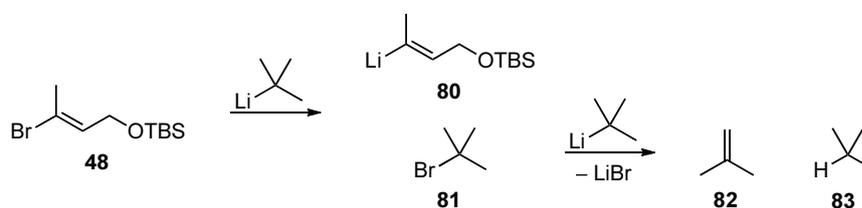


Abbildung 3.5: Folgereaktionen des Metall-Halogen-Austauschs.

⁸² Odden, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1157–1160.

⁸³ a) Neumann, H.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4839–4842. b) Neumann, H.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785–2812.

⁸⁴ Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404–5406.

⁸⁵ Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406–5409.

Zu diesem Vinylolithium-Reagenz **80**⁸⁶ wurde der Aldehyd **45** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dazugegeben, was zu einer Ausbeute von 38% des gewünschten Additionsproduktes **79** führte (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Äquivalente an Vinylbromid **48** und *t*-BuLi führte zu nahezu identischen Ausbeuten von 37% (Eintrag 2). Barbier-Typ Reaktionsbedingungen,⁸⁷ also das Vorlegen beider Reaktionspartner und anschließender Zugabe von *t*-BuLi, führt nicht zum gewünschten Additionsprodukt. Daraufhin wurde versucht das Vinylolithium-Reagenz mit getrocknetem⁸⁸ Cer(III)chlorid zum Organocer-Reagenz,⁸⁹ mit Magnesium(II)bromid-Etherat zum Grignard-Reagenz⁹⁰ und mit Zink(II)bromid zum Organozink-Reagenz⁹¹ zu transmetallisieren (Einträge 3–5), jedoch konnte in allen Fällen keine Addition an den Aldehyd **45** beobachtet werden. Weiterhin wurde eine Transgrignardierung versucht,⁹² bei der das Vinylbromid **48** direkt mit einem Grignard-Reagenz umgesetzt wird, so dass *in situ* das stabilere Vinylanion und damit das gewünschte Grignard-Reagenz gebildet werden sollte. Die Transgrignardierung wurde mit *i*-PrMgCl und MeMgBr durchgeführt, es konnte jedoch nicht das Additionsprodukt erhalten werden. Daraufhin wurde der Aldehyd **45** vorher mit Magnesium(II)bromid als Lewis-Säure für eine Stunde bei Raumtemperatur aktiviert und zur Vinylolithium-Lösung gegeben, was das Additionsprodukt **79** mit 67% Ausbeute ergab (Eintrag 6). Änderung der Zugabereihenfolge und das Screening verschiedener Lewis-Säuren wie Magnesium(II)bromid, Aluminium(III)chlorid, Titan(IV)chlorid und Zink(II)bromid (Einträge 7–10) erhöhte die Ausbeute auf 96% (Eintrag 11) mit frisch getrocknetem⁸⁸ Magnesium(II)bromid als Lewis-Säure, jedoch nur in einem Diastereomerenverhältnis von 74/26. Eine weitere Erhöhung der Stöchiometrie des Vinylolithium-Reagenzes auf fünf Äquivalente führte zu einer geringen Minderung der Ausbeute auf 77% (Eintrag 12) und auch eine Minderung der Äquivalente senkte die Ausbeute an Additionsprodukt (Eintrag 13). Addition des Vinylolithium-Reagenzes bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ anstelle von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ senkte die Ausbeute auf 61% bei einem Diastereomerenverhältnis von 62/38 (Eintrag 14).

⁸⁶ Für die Anwendung dieses Vinylolithium-Reagenz siehe zum Beispiel: a) Tode, C.; Yamano, Y.; Ito, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1625–1626. b) Tode, C.; Yamano, Y.; Ito, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3338–3345. c) Tode, C.; Yamano, Y.; Ito, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1581–1587.

⁸⁷ Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110–111.

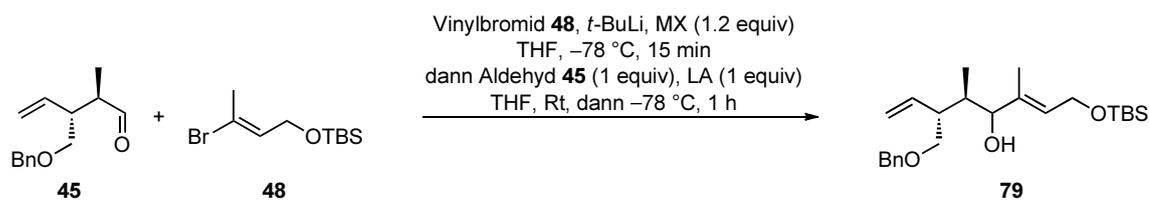
⁸⁸ Getrocknet bei $175\text{ }^{\circ}\text{C}$, $5\cdot 10^{-2}$ mbar, 1 h.

⁸⁹ a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1042–1044. b) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904–3912. c) Imamoto, T. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 747–752.

⁹⁰ Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, 130, 1332–1324.

⁹¹ Knochel, P.; Millot, N.; Rodriguez, A. L.; Tuckerm C. E. *Preparation and Applications of Functionalized Organozinc Compounds* **2004**, Wiley: New York.

⁹² Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7449–7453.



Eintrag	48 (equiv)	<i>t</i> -BuLi (equiv)	MX	LA	Ausbeute
1	1.2	2.4	–	–	38%, dr = 65/35
2	3	6	–	–	37%, dr = 64/36
3	1.2	2.4	CeCl ₃	–	–
4	1.2	2.4	MgBr ₂ ·OEt ₂	–	–
5	1.2	2.4	ZnBr ₂	–	–
6	3	6	–	MgBr ₂	67%, dr = 75/25
7^a	3	6	–	MgBr ₂	86%, dr = 74/26
8^a	3	6	–	AlCl ₃	82%, dr = 73/27
9^a	3	6	–	TiCl ₄	15%, dr = nb
10^a	3	6	–	ZnBr ₂	70%, dr = 72/28
11^a	3	6	–	MgBr ₂	96%, dr = 74/26
12^a	5	10	–	MgBr ₂	77%, dr = 73/27
13^a	2	4	–	MgBr ₂	77%, dr = 65/35
14^{a,b}	3	6	–	MgBr ₂	61%, dr = 62/38

^aÄnderung der Zugabereihenfolge, Zugabe von Vinyllithium-Reagenz zum Aldehyd, ^bZugabe bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

Tabelle 3.3: Verwendete Reaktionsbedingungen für den Metall-Halogen-Austausch.

Es zeigte sich, dass die besten ermittelten Reaktionsbedingungen für die Addition an den α -chiralen Aldehyd **45** drei Äquivalente Vinylbromid **48**, Magnesium(II)bromid als Lewis-Säure zur Aktivierung des Aldehyds und Zugabe des Vinyllithium-Reagenzes bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ waren, so dass das Additionsprodukt **79** mit 96% und einem Diastereomerenverhältnis von 74/26 erhalten werden konnte.

Die Additionsversuche der Vinylmetall-Spezies **80** an den α -chiralen Aldehyd **45** zeigten einige Auffälligkeiten. So funktionierte die direkte Addition nur mit 32% chemischer Ausbeute und lieferte nur ein Diastereomerenverhältnis von circa 2/1. Dies spricht dafür, dass der nach dem Cram–Felkin–Anh-Modell⁹³ begünstigte Angriff nur leicht bevorzugt ist, was durch den geringen sterischen Unterschied der Methylgruppe gegenüber dem Proton erklärt werden könnte (Abbildung 3.6). Dabei ist der bevorzugte Angriff der, bei dem die nichtbindenden

⁹³ a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835. b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199–2204. c) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dau, M.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146–6147.

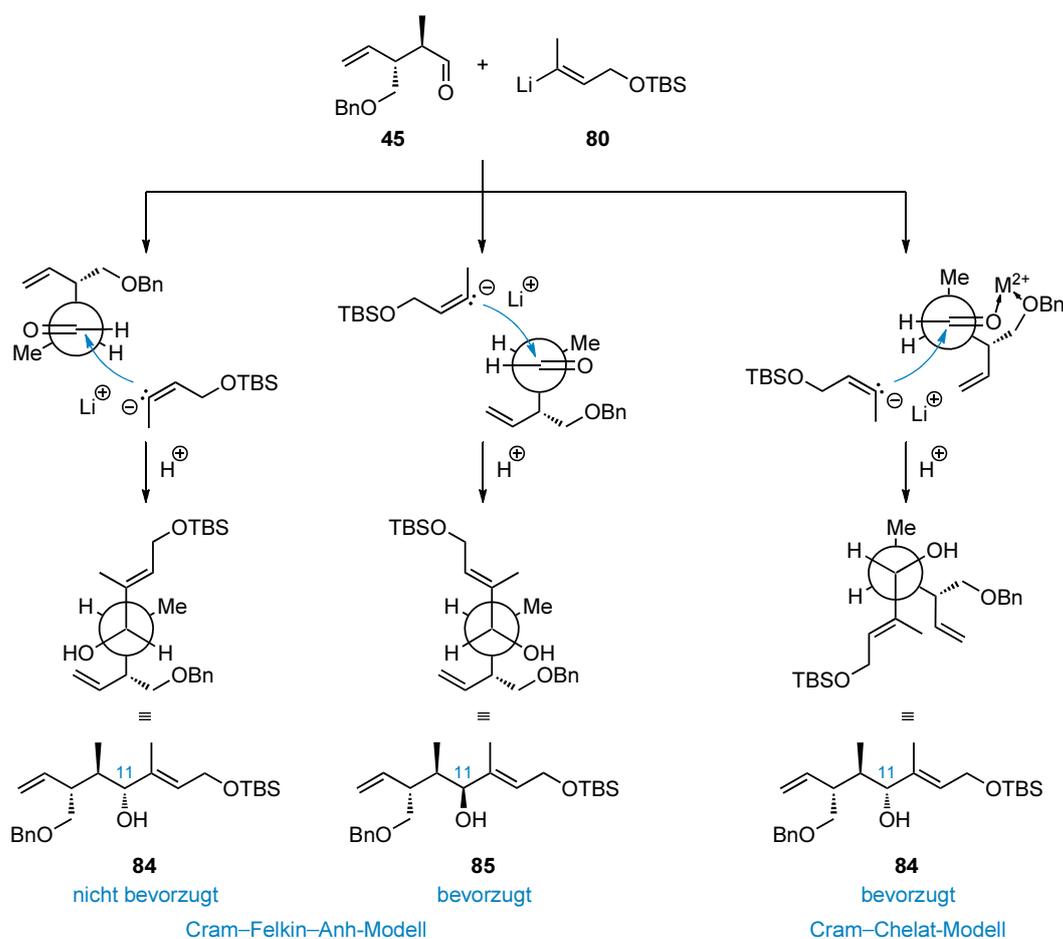


Abbildung 3.6: Addition an den Aldehyd **45** nach dem Cram–Felkin–Anh- und dem Cram-Chelat-Modell.

Wechselwirkungen zwischen dem in der Bürgi–Dunitz-Trajektorie⁹⁴ angreifenden Nucleophil und der Methylgruppe minimiert ist.

Wird das Vinylolithium-Reagenz auf ein anderes Metall transmetalliert, findet unter den verwendeten Reaktionsbedingungen keine Addition an den Aldehyd statt, was darauf hindeutet, dass eine Addition an den Aldehyd zumindest mit solch einem komplexen Nucleophil schwer möglich ist. So muss dieser zunächst mittels einer Lewis-Säure aktiviert werden, damit eine Addition stattfinden kann. Den Hinweis, dass auch wirklich die Vinylolithium-Spezies an den Aldehyd addiert wird und keine Transmetallierung zum Grignard-Reagenz stattfindet, zeigte das Kontrollexperiment, bei dem separat das Grignard-Reagenz gebildet wurde und dieses an den Aldehyd addiert werden sollte, wobei jedoch keine Addition beobachtet werden konnte. Die Diastereoselektivität der Addition mit Lewis-Säure-Aktivierung liegt bei circa 3/1 zugunsten des gleichen Hauptproduktes wie bei der Addition ohne Lewis-Säure-Aktivierung. Dies ist insofern verwunderlich, weil über das günstigere Cram–Chelat-Modell⁹⁵ das all-*anti*-

⁹⁴ a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067. b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.

⁹⁵ Cram, D. J.; Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835.

konfigurierte Produkt **84** bevorzugt sein sollte (Abbildung 3.6). Da die Diastereoselektivität bei den verschiedenen Lewis-Säuren und Reaktionsbedingungen recht konstant im Bereich von 3/1 bis 2/1 verblieb und auch eine Trennung beider Diastereomere säulenchromatographisch nicht ohne weiteres möglich war,⁹⁶ mussten zusätzliche Reaktionsschritte zum diastereoselektiven Aufbau des Chiralitätszentrums an C11 in Kauf genommen werden.

Addition des Dienylbromids

Parallel zu den Versuchen der Addition des Vinylolithium-Reagenzes (*vide infra*) wurden Versuche unternommen, direkt das Dienyllithium-Reagenz **87** an den Aldehyd **45** zu addieren und damit eine konvergentere Synthesestrategie zu verfolgen und die C12–C15-Dien-Einheit direkt mitzubringen (Abbildung 3.7).⁹⁷

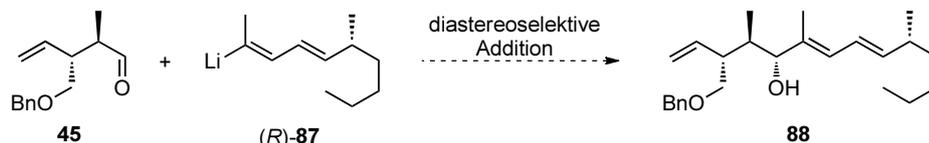
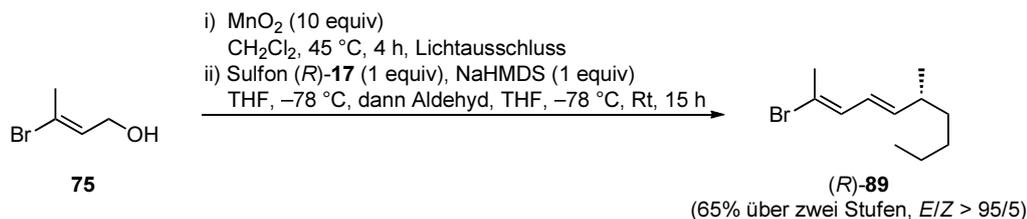


Abbildung 3.7: Diastereoselektive Addition der Dienyllithium-Spezies (*R*)-**87** an den Aldehyd **45**.

Dazu wurde zunächst das Dienylbromid (*R*)-**87** hergestellt ausgehend vom bisher synthetisierten Vinylbromid **75**. Die allylische Hydroxyfunktion wurde mit Braunstein²⁸ zum Aldehyd oxidiert, welcher direkt in einer Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ mit NaHMDS als Base zum Dienylbromid (*R*)-**87** umgesetzt wurde (Schema 3.8).



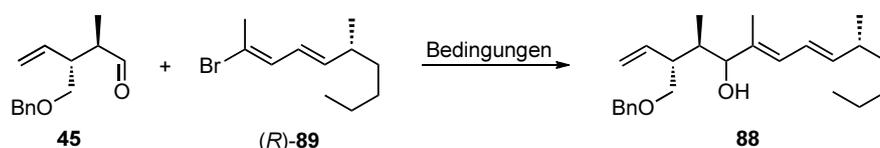
Schema 3.8: Synthese des (*R*)-konfigurierten Dienylbromids (*R*)-**89**.

Erste Versuche zur Julia–Kocienski-Olefinierung wurden analog zu den Ergebnissen von Körner mit KHMDS als Base durchgeführt.²⁰ Da die kommerziell erhältliche KHMDS-Lösung

⁹⁶ Durch vorsichtige Säulenchromatographie bei unpolarem Eluent konnte eine Antrennung beider Diastereomere erreicht werden, das benötigte Diastereomer **84** konnte jedoch nicht diastereomerenrein erhalten werden.

⁹⁷ Anwendung Metall-Halogen-Austausch bei Dienylbromid siehe: a) Williams, D. R.; Werner, K. M.; Feng, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6825–6828. b) Wender, P. A.; Smith, T. E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1255–1275. c) Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2962–2963.

jedoch 0.7 M in Toluol war,⁹⁸ konnte über Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zwar das vermeintliche Produkt nachgewiesen werden, aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindung konnte das Dienylbromid (*R*)-**89** nur in einem sehr geringen Gewichtsanteil in Toluol erhalten werden (≤ 5 Gew.-%). Aufgrund dieser Tatsache wurde zu NaHMDS als Base gewechselt,⁹⁹ welches in THF als Lösung vorlag. Damit konnte das Dienylbromid (*R*)-**89** als einziges Doppelbindungsisomer erhalten werden, was durch die Kopplungskonstante von $J = 15.1$ Hz bestimmt wurde, jedoch noch als Lösung in einem Pentan/Diethylether-Gemisch aufgrund der hohen Flüchtigkeit.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	CrCl ₂ (2 equiv), NiCl ₂ (1 equiv), DMF, Rt Dienylbromid (1.5 equiv), Aldehyd (1 equiv), DMF, Rt, 17.5 h	Edukt
2	CrCl ₂ (4 equiv), NiCl ₂ (0.5 equiv), DMF, Rt Dienylbromid (1.5 equiv), Aldehyd (1 equiv), DMF, 80 °C, 139 h	Edukt
3	Dienylbromid (1.2 equiv), <i>t</i> -BuLi (2.4 equiv), THF, –78 °C 1 h, Aldehyd (1 equiv), THF, –78 °C auf Rt, 3 h, Rt, 18 h	Zersetzung
4	Dienylbromid (1.2 equiv), <i>t</i> -BuLi (2.4 equiv), THF, –78 °C, 1 h MgBr ₂ ·OEt ₂ (1.2 equiv), 0.5 h, Aldehyd (1 equiv), THF, 0 °C, 1 h	Edukt
5	Dienylbromid (1.2 equiv), <i>t</i> -BuLi (2.4 equiv), THF, –78 °C, 0.5 h CeCl ₃ (1.2 equiv), 0.5 h, Aldehyd (1 equiv) THF, –78 °C, 0.5 h, Rt, 41 h	Edukt
6	Aldehyd (1 equiv), Dienylbromid (1.2 equiv), THF, –78 °C <i>t</i> -BuLi (2.4 equiv), –78 °C auf Rt, 2 h, Rt, 15.5 h	Zersetzung
7	Aldehyd (1 equiv), Dienylbromid (1.2 equiv), THF, –78 °C BF ₃ ·OEt ₂ (1 equiv), 0.5 h, <i>t</i> -BuLi (2.4 equiv), –78 °C, 1 h	Zersetzung

Tabelle 3.4: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Addition des Dienylbromids.

Versuche zur Kettenverlängerung des α -chiralen Aldehyds **45** mit dem Dienylbromid (*R*)-**89** wurde zunächst unter Nozaki–Hiyama–Kishi-Bedingungen⁷⁶ durchgeführt (Tabelle 3.4). Dazu wurden 1.5 Äquivalente des Dienylbromids (*R*)-**89** und ein Äquivalent des Aldehyds **45** mit zwei Äquivalenten Chrom(II)chlorid und einem Äquivalent Nickel(II)chlorid in DMF für 17.5 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht (Eintrag 1), wobei le-

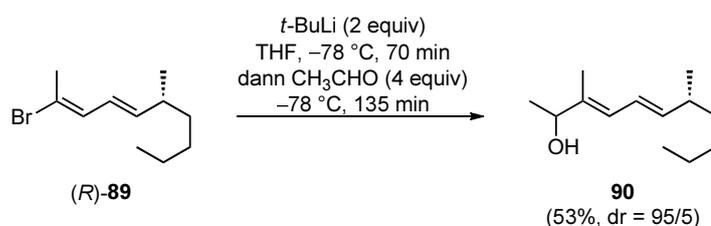
⁹⁸ Acros: KHMDS, 0.7 M in Toluol, CAS 40949-94-8.

⁹⁹ Acros: NaHMDS, 2.0 M in THF, CAS 1070-89-9.

diglich der Aldehyd reisoliert werden konnte, nicht jedoch das gewünschte Additionsprodukt gebildet wurde. Aufgrund der mangelnden Reaktivität wurden die Reaktionsbedingungen verschärft. So wurden die Äquivalente von Chrom(II)chlorid auf vier erhöht und die Reaktionstemperatur auf 80 °C gesteigert (Eintrag 2). Doch trotz einer Reaktionszeit von 139 Stunden konnte lediglich der eingesetzte Aldehyd **45** reisoliert werden.

Nachdem die Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung nicht die gewünschten Ergebnisse erzielte, wurden die Additionsversuche mittels Metall-Halogen-Austausch untersucht. Dazu wurde das Dienylbromid (*R*)-**89** in THF bei –78 °C mit zwei Äquivalenten *t*-BuLi versetzt, um das korrespondierende Dienyllithium-Reagenz zu erhalten und eine Stunde bei –78 °C gerührt.⁸³ Direkt nach der Zugabe von *t*-BuLi stellte sich eine neongelbe Färbung der Reaktionslösung ein. Zu dieser Lösung wurden ein Äquivalent des Aldehyds **45** zugegeben und zunächst drei Stunden bei –78 °C und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Eintrag 3), jedoch trat nur die Zersetzung der Startmaterialien ein. Aufgrund dessen wurde das Dienyllithium-Reagenz mit Magnesium(II)bromid-Etherat bei 0 °C transmetalliert und anschließend der Aldehyd **45** zu diesem Grignard-Reagenz zugegeben (Eintrag 4) und eine Stunde bei 0 °C gerührt, wobei keine Addition auftrat und der Aldehyd **45** reisoliert werden konnte. Die Transmetallierung mit 1.2 Äquivalenten Cer(III)chlorid zur Organocer-Spezies und Addition an den Aldehyd **45** bei –78 °C für 0.5 Stunden und anschließend 41 Stunden bei Raumtemperatur führte nur zur Reisolierung des Aldehyds **45**. Auch bei der Addition unter Barbier-Bedingungen (Eintrag 5), bei dem der Aldehyd **45** und das Dienylbromid (*R*)-**89** in THF bei –78 °C vorgelegt und dann *t*-BuLi zugegeben wurde, konnte nach zwei Stunden bei –78 °C und 15.5 Stunden bei Raumtemperatur nur Zersetzung beobachtet werden. Nachdem die Transmetallierung und Barbier-Bedingungen nicht das Additionsprodukt lieferten, wurde versucht den Aldehyd **45** und das Dienylbromid (*R*)-**89** mit einem Äquivalent Bortrifluorid-Etherat vorher zu aktivieren und dann *t*-BuLi hinzugegeben (Eintrag 7). Es konnte jedoch nur Zersetzung beobachtet werden.

In allen Fällen der Additionsversuche des Dienylbromids (*R*)-**89**, sowohl über die Nozaki–Hiyama–Kishi-Kupplung, als auch den Metall-Halogen-Austausch, konnte nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.



Schema 3.9: Addition des Dienylbromids (*R*)-**89** an Acetaldehyd.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass über den Metall-Halogen-Austausch die Dienyllithium-Spezies gebildet wurde, was sich zum einen durch die charakteristische neongelbe Färbung der

Reaktionslösung zeigte und zum anderen über die Addition an Acetaldehyd verifiziert werden konnte (Schema 3.9). Dabei konnte das Additionsprodukt mit 53% Ausbeute erhalten werden. Jedoch zeigte sich schon bei der Verwendung von Isobutyraldehyd oder (*E*)-2-Hexenal, dass sich die Addition bei höher substituierten Aldehyden schwieriger gestaltet und sorgfältiger Optimierung bedarf.

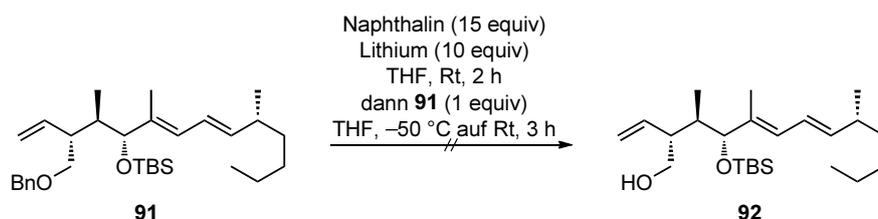


Abbildung 3.8: Versuchte Entschützung des Benzylethers **91** mit Lithiumnaphthalid in Gegenwart des Dien-Systems.

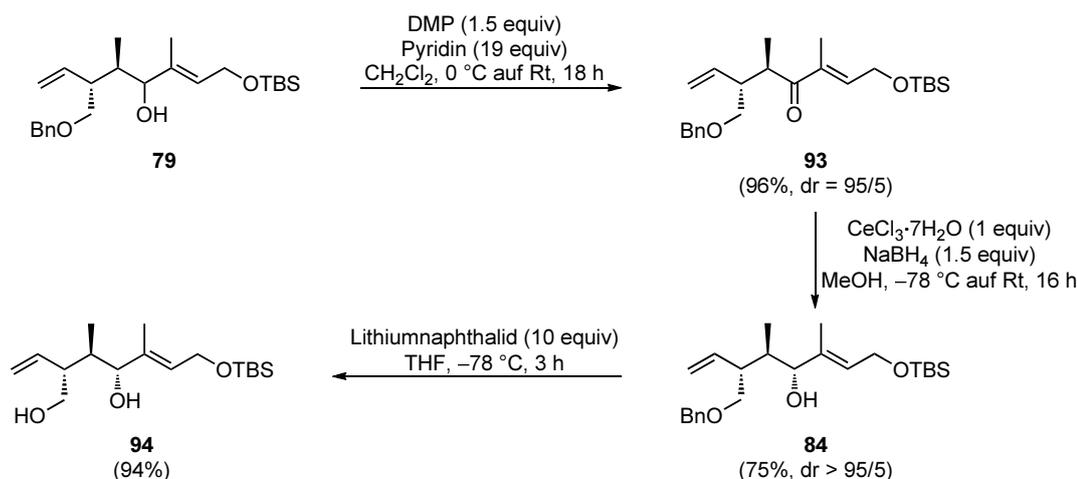
Aufgrund dessen wurden keine weiteren Versuche zur Addition des Dienylbromids (*R*)-**89** an den α -chiralen Aldehyd **45** unternommen. In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass die Entschützung des Benzylethers in Gegenwart des C12–C15-Dien-Systems mit Lithiumnaphthalid Schwierigkeiten bereitete (Abbildung 3.8).¹⁰⁰ So wurde zunächst die Lithiumnaphthalid-Lösung bei Raumtemperatur hergestellt und anschließend der Benzylether **91** bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Der Reaktionslösung wurde erlaubt langsam aufzutauen und der Reaktionsverlauf stetig per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Erst bei Raumtemperatur fand eine Reaktion statt und NMR-Kontrolle bestätigte, dass die Benzylschutzgruppe abgespalten wurde, jedoch fand auch eine teilweise Abspaltung des TBS-Ethers und eine partielle Reduktion des Dien-Systems statt. Aufgrund dieser zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Benzyletherspaltung im Falle einer erfolgreichen Addition des Dienyllithium-Reagenzes wurde der Weg über die Addition des Vinylolithium-Reagenzes **80** weiter verfolgt.

Spaltung des Benzylethers

Nachdem die Addition der Vinylolithium-Spezies nur mäßige Diastereoselektivitäten von 3/1 lieferte, wurde der sekundäre Allylalkohol mit dem Dess–Martin-Periodinan²⁴ zum Enon oxidiert, welches anschließend unter Luché-Bedingungen¹⁰¹ mit Natriumborhydrid und Cer(III)-chlorid in Methanol diastereoselektiv zum gewünschten Diastereomer reduziert wurde (Schema 3.10). Im nächsten Schritt folgte die Benzylentschützung mit Lithiumnaphthalid als Reagenz bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹⁰⁰ Quentin, F. *Master Arbeit* **2010**, Technische Universität Dortmund.

¹⁰¹ a) Luché, J.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227. b) Luché, J.-J.; Rodriguez–Hahn, L.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601–602. c) Gemal, A. L.; Luché, J.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.



Schema 3.10: Oxidation gefolgt von einer diastereoselektiven Reduktion und Entschützung zum all-*anti*-konfigurierten 1,3-Diol **94**.

Die Zuordnung der relativen Konfiguration des neu entstandenen Chiralitätszentrums erfolgte auf Basis der Addition nach dem Cram–Felkin–Anh-Modell an das α -chirale Enon **93**. Die günstigste Angriffsrichtung des Hydrids ist hierbei in Abbildung 3.9 gezeigt, bei minimierter nichtbindender Wechselwirkung zwischen dem angreifenden Hydrid und der Methylgruppe. Dies führte zum gewünschten all-*anti*-konfigurierten Kernfragment **84**. Diese Zuordnung ist auch übereinstimmend mit der Diastereoselektivität von Luché-Reduktionen an vergleichbaren Enone.¹⁰²

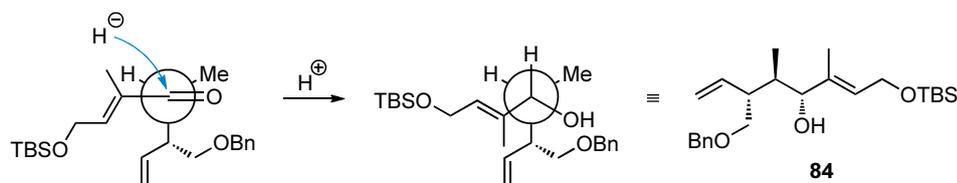
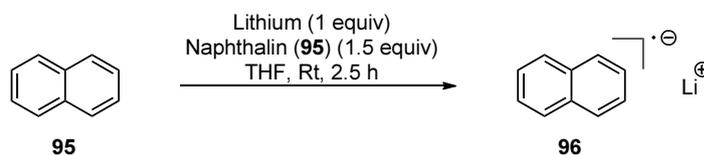


Abbildung 3.9: Diastereoselektive Reduktion des Enons **93** nach dem Cram–Felkin–Anh-Modell zum Alkohol **84**.

Die selektive und effiziente Benzylentschützung stellte sich bei Körner als eine der Haupt Herausforderungen bei ihren Studien zur Totalsynthese von Curvicollid C heraus.²⁰ So gibt es zwar eine Reihe von literaturbekannten Methoden zur Entschützung, jedoch sind nicht alle mit den funktionellen Gruppen im Molekül kompatibel. Bei der Nutzung von Lewis-Säuren wie BCl₃⁴⁶ oder FeCl₃⁴⁷ werden oftmals auch Silylether, besonders die reaktiveren allylischen, gespalten. Eine Hydrogenolyse⁵¹ ist nicht kompatibel mit Doppelbindungen, die in den meisten Fällen auch hydriert werden. Aufgrund dieser fehlenden Chemospezifität der erwähnten Reagenzien wurde über das Freeman-Reagenz nachgedacht,⁴⁹ einer tiefgrünen

¹⁰² Anwendung: Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vega, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529.

Lösung aus solvatisierten Elektronen. Da dieses Reagenz jedoch sehr anfällig gegenüber Sauerstoff und Wasser ist, wurde als Alternative Lithiumnaphthalid gewählt.⁵⁰ Dieses zeigt eine hohe Kompatibilität mit diversen funktionellen Gruppen, so werden zum Beispiel freie Alkohole,¹⁰³ als auch allylische TBS-Ether toleriert.¹⁰⁴

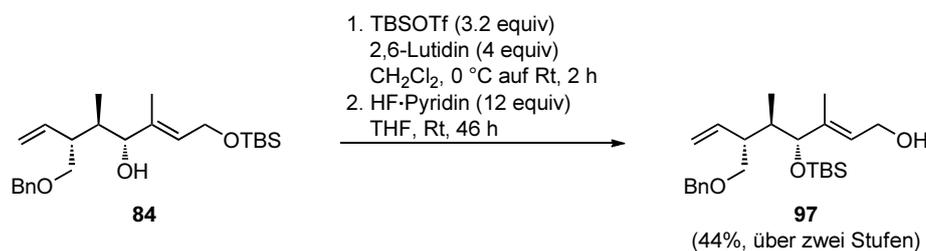


Schema 3.11: Herstellung von Lithiumnaphthalid (**96**).

Zur Herstellung dieser Lösung wurde Naphthalin in THF vorgelegt, Lithium zugegeben und so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die charakteristische tiefgrüne Lösung gebildet hatte. Anschließend wurde noch so lange weiter gerührt, bis sich das ganze Lithium gelöst hatte. Diese Lösung wurden dann zu dem auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühltem Benzylether **84** gegeben, so dass das Diol **94** in einer hohen Ausbeute von 94% erhalten werden konnte.

Kontrolle der Konfiguration

Die Kontrolle der relativen Konfiguration erfolgte durch chemische Derivatisierung. Ausgehend von dem sekundären Alkohol **84**, der nach der diastereoselektiven Luché-Reduktion erhalten wurde, wurde zunächst die Hydroxyfunktion mit TBSOTf als TBS-Ether geschützt,¹⁰⁵ um dann selektiv den primären allylischen TBS-Ether zu entschützen,¹⁰⁶ so dass der Allylalkohol **97** erhalten wurde (Schema 3.12).



Schema 3.12: Synthese des Allylalkohols **97** zur Kontrolle der relativen Konfiguration.

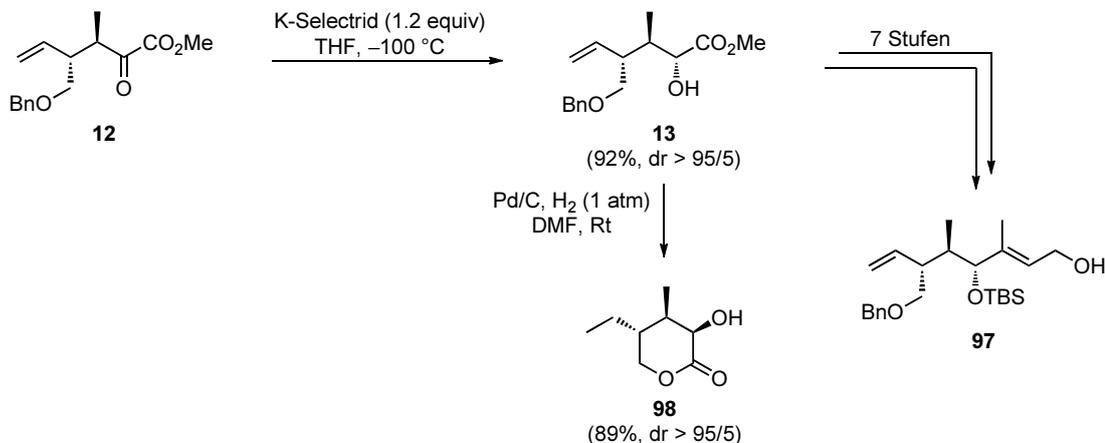
Mit dieser Verbindung wurde eine identische Verbindung erhalten, die auf einem anderen Syntheseweg erhalten wurde (Schema 3.13).

¹⁰³ Enev, V. S.; Drescher, M.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 413–416.

¹⁰⁴ a) Wu, Y.; Shen, X.; Yang, Y.-Q.; Hu, Q.; Huang, J.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3857–3865. b) Taber, D. F.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 926–933.

¹⁰⁵ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.

¹⁰⁶ Panek, J. S.; Yang, M.; Solomon, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1003–1006.



Schema 3.13: Kontrolle der relativen Konfiguration nach Körner anhand des δ -Lactons **98**.²⁰

Durch den Vergleich der spektroskopischen Daten der beiden Verbindungen **97** sowie dem entsprechenden Drehwert konnte die Verbindungsidentität festgestellt werden.

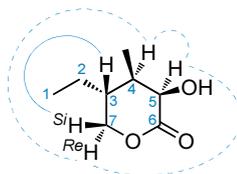
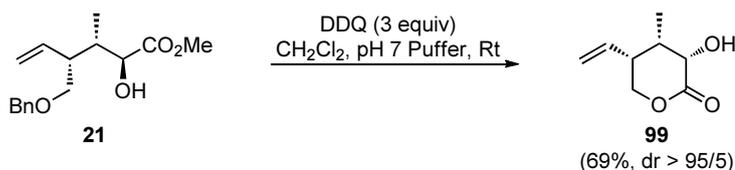


Abbildung 3.10: Gefundene NOE's am δ -Lacton.

Der Beweis, dass es sich bei dem Allylalkohol **97** ausgehend vom α -Ketoester **12** um das skizzierte Konfigurationsisomer handelt, wurde von Körner anhand des δ -Lactons **98** durchgeführt.²⁰ Dieses wurde durch hydrogenolytische Spaltung⁵¹ des Benzylethers **13** und *in situ* Lactonisierung erhalten. Die Zuordnung der relativen Konfiguration nach der diastereoselektiven Reduktion mit K-Selectride erfolgte zum einen anhand der stereochemischen Modellvorstellung sowie durch ausgiebige NOE-Experimente an dem δ -Lacton **98** (Abbildung 3.10).



Schema 3.14: Synthese des δ -Lactons **99** zur Bestimmung der relativen Konfiguration.

Diese 1D NOE-Experimente zeigten gut sichtbare NOE's zwischen H4 und H5, ein Hauptbeweis, dass beide Protonen auf die gleiche Ringseite zeigen. Weiterhin wurden starke NOE's zwischen den beiden Protonen H4 und H5 mit dem Proton H7^{Re} erhalten, während das Proton

H3 einen starken NOE mit H7^{Si} zeigte. Diese NOE's stützen die durch die stereochemische Modellvorstellung angenommene relative Konfiguration.

Eine weitere Überprüfung der stereochemischen Modellvorstellung erfolgte anhand des anderen Diastereomers, welches ausgehend vom (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** durch Gosteli–Claisen-Umlagerung und anschließender K-Selectride Reduktion erhalten wurde.²⁰ Bei diesem Diastereomer **21** wurde durch Umsetzung mit DDQ in einem CH₂Cl₂, pH 7 Puffer Lösungsmittelgemisch die Benzylschutzgruppe abgespalten und das δ -Lacton **99** erhalten, von dem eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden konnte.¹⁰⁷

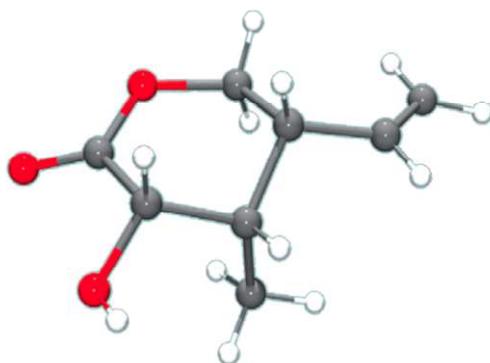


Abbildung 3.11: Röntgenkristallstruktur des δ -Lactons **99**.

Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse bestätigten die angenommene relative Konfiguration von **99**. Dabei liegt das δ -Lacton in einer Art Sesselkonformation vor, bei der die Methylgruppe eine axiale Position einnimmt. Dabei zeigen die drei Substituenten, die Hydroxyfunktion, die Methylgruppe sowie der Vinylhenkel auf die gleiche Ringseite.

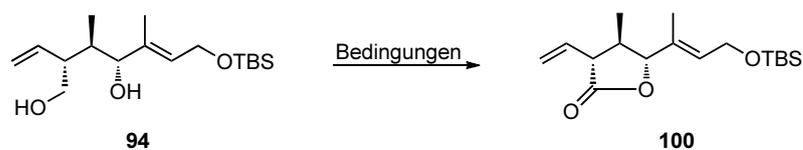
Oxidation zum γ -Lacton

Die anschließende einstufige selektive Oxidation zum γ -Lacton **100** stellte sich als problematisch heraus. Es musste ein Reagenz gefunden werden, welches selektiv den primären Alkohol in Gegenwart des sekundären Allylalkohols zum Aldehyd oxidiert, so dass das γ -Lactol gebildet werden kann, welches weiter zum Lacton oxidiert wird. Diese Eigenschaften bringen unter anderem das Fetizon-Reagenz¹⁰⁸ oder die Ley–Griffith-Oxidation¹⁰⁹ mit. Alternativ kann auch der primäre Alkohol zur Carbonsäure oxidiert werden und eine anschließende Lactonisierung mit dem sekundären Alkohol stattfinden.

¹⁰⁷ Körner, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Crystallogr.* **2007**, E63, o3012.

¹⁰⁸ Fetizon, M.; Golfier, M.; Louis, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1102.

¹⁰⁹ a) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcomb, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627. b) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 13–19. c) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marschen, S. P. *Synthesis* **1994**, 639–666.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	TEMPO (0.15 equiv), NaOCl ₂ (5 equiv), NaOCl (kat.) MeCN, pH 7 Puffer (1/1), Rt, 40 h	–
2	TEMPO (1.3 equiv), PhI(OAc) ₂ (3.5 equiv) MeCN, H ₂ O (1/1), Rt, 16 h	60%, dr = 2/1
3	Fétizon Reagenz (10 equiv) Toluol, Rt, 88 h	– ^a
4	Fétizon Reagenz (10 equiv) Toluol, 60 °C, 32 h	62%, dr = 4/1
5	Fétizon Reagenz (10 equiv) Toluol, 120 °C, 4 h	–
6	NMO (3 equiv), 4 ÅMS, MeCN, Rt, 15 min dann TPAP (0.05 equiv), Rt, 20 h	35% ^b
7	TPAP (0.1 equiv), NMO·H ₂ O (10 equiv) MeCN, Rt, 30 min	61%
8	TPAP (0.1 equiv), NMO·H ₂ O (10 equiv) MeCN, Rt, 16 h	67% ^c

^aKein Umsatz, ^bEpimerisierung und minimale Isomerisierung, ^cIsomerisierung der externen Doppelbindung

Tabelle 3.5: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Oxidation zum γ -Lacton.

Die Zhao-Modifikation¹¹⁰ der Oxidation nach Anelli¹¹¹ mit katalytischen Mengen an TEMPO und Natriumhypochlorit sowie superstöchiometrischen Mengen an Natriumchlorit in einem Acetonitril/pH 7 Puffergemisch lieferte nicht das γ -Lacton **100**, sondern ein komplexes Produktgemisch (Eintrag 1). Stöchiometrische Mengen an TEMPO und Diacetoxyiodbenzol, die sogenannte Epp–Widlanski-Oxidation,¹¹² führte zwar zum gewünschten γ -Lacton **100**, jedoch trat eine Epimerisierung an C9 ein (Eintrag 2). Deswegen wurden neutralere Reaktionsbedingungen gesucht. Diese sollte das Fétizon-Reagenz liefern, also Silbercarbonat immobilisiert auf Celite.¹¹³ Mechanistische Untersuchungen zeigten, dass es bei dieser Oxidation zunächst zu einer reversiblen Adsorption und Orientierung des oxidierenden Alkohols an der Oberfläche des Reagenzes kommt. Es folgt eine konzertierte irreversible homolytische Elektronenverschiebung zur Carbonylverbindung, zwei Äquivalenten elementaren Silbers und zwei Protonen. Anschließender Kollaps dieser Spezies, so dass mit dem Carbonat und den Pro-

¹¹⁰ Zhao, M. M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z. J.; Tschaen, D. M. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 195–203.

¹¹¹ Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212–215.

¹¹² Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.

¹¹³ Herstellung nach: Balogh, V.; Fetizon, M.; Golfier, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 444–445.

tonen Wasser und Kohlenstoffdioxid entsteht.¹¹⁴ Oxidationen mit dem Fétizon-Reagenz verlaufen unter milden Bedingungen und findet auch Anwendung bei epimerisierungsanfälligen γ -Lactonen.¹¹⁵ Die Fétizon-Oxidation bei Raumtemperatur führte nicht zu Produktbildung (Eintrag 3), die Reaktion bei 60 °C lieferte das γ -Lacton **100** in moderaten Ausbeuten von 62%, jedoch auch nicht epimerisierungsfrei mit einem Diastereomerenverhältnis von 4/1 (Eintrag 4). Wurde die Reaktionstemperatur auf 120 °C erhöht, führte dies nur zur Zersetzung des Startmaterials und zu einem Niederschlag von elementarem Silber (Eintrag 5). Aufgrund dessen wurde die Oxidation unter Ley–Griffith-Bedingungen versucht (Eintrag 6), welche auch γ -Lactone aus Diolen liefern kann.¹¹⁶ Bei der Ley-Oxidation konnte das gewünschte γ -Lacton **100** jedoch nicht selektiv erhalten werden, weswegen modifizierte Reaktionsbedingungen der Ley-Oxidation nach Stark¹¹⁷ verwendet wurden. Bei diesen wird NMO·H₂O statt wasserfreiem NMO eingesetzt, was die Hydratbildung des intermediär gebildeten Aldehyds begünstigen soll, so dass dieser zur Carbonsäure oxidiert werden kann. Dies lieferte das gewünschte γ -Lacton **100** epimerisierungsfrei (Eintrag 7). Jedoch musste beobachtet werden, dass bei längeren Reaktionszeiten die monosubstituierte Doppelbindung in Konjugation zum Lacton isomerisierte (Eintrag 8). Weiterhin waren die Ausbeuten mit 61% mäßig. Wurde die Reaktion unter diesen Bedingungen für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, konnte das γ -Lacton **100** zwar mit 67% Ausbeute erhalten werden, jedoch mit einem großen Anteil an isomerisiertem Produkt.

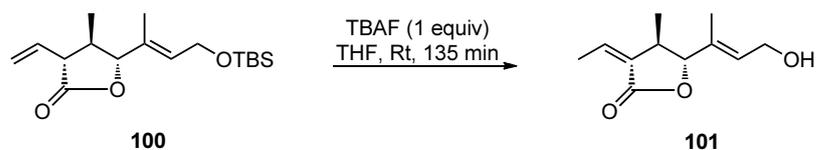
Durch die Probleme der Isomerisierung der Doppelbindung in Konjugation zum Lacton sowie die Epimerisierung an C9 wurde die Oxidation zum Lacton auf den späteren Verlauf der Synthese verlegt. Es wurden zusätzlich noch zwei Versuche zur TBS-Abspaltung gemacht, um Informationen darüber zu erhalten, inwiefern eine weitere Synthese mit dem γ -Lacton im Molekül möglich ist. Bei der Abspaltung mit einem Äquivalent TBAF in THF bei Raumtemperatur konnte der Silylether zwar komplett gespalten werden, jedoch isomerisierte die externe Doppelbindung vollständig in Konjugation zum Lacton (Schema 3.15). Diese Beobachtung kann damit erklärt werden, dass TBAF als Reagenz leicht basisch ist, womit es das acide Proton in α -Position zur Carbonylgruppe abstrahieren kann und damit die Isomerisierung zur thermodynamisch stabileren konjugierten Doppelbindung auslösen kann.

¹¹⁴ a) Fetizon, M.; Golfier, M.; Mourgues, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4445–4448. b) Kakis, F. J.; Fetizon, M.; Douchkine, N.; Golfier, M.; Mourgues, P.; Prange, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 523–533.

¹¹⁵ Anwendung Fetizon-Oxidation: Coutts, S. J.; Kallmerten, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4305–4308.

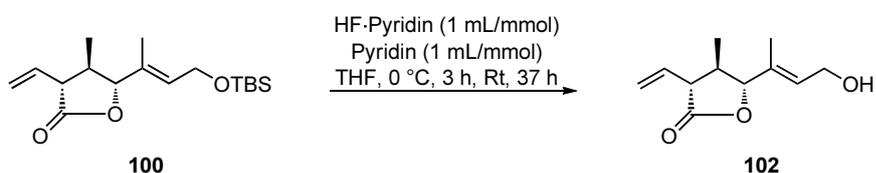
¹¹⁶ Anwendung Ley–Griffith-Oxidation: Ley, S. V.; Tacket, M. N.; Maddess, M. L.; Anderson, J. C.; Brennan, P. E.; Cappi, M. W.; Heer, J. P.; Helgen, C.; Kori, M.; Kouklovsky, C.; Marsden, S. P.; Norman, J.; Osborn, D. P.; Palomer, M. A.; Pavey, J. B. J.; Pinel, C.; Robinson, L. A.; Schnaubelt, J.; Scot, J. S.; Spilling, C. D.; Watanabe, H.; Wesson, K. E.; Willis, M. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2874–2914.

¹¹⁷ Schmidt, A.-K. C.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.



Schema 3.15: Spaltung des TBS-Ethers am γ -Lacton **100** mit TBAF.

Aufgrund dessen wurde ein weiteres Experiment mit HF·Pyridin und weiterem Pyridin durchgeführt, um das Reagenz abzufuffern. Bei diesem eher sauren Reagenz gelang die Abspaltung der Silylschutzgruppe ohne Isomerisierung der Doppelbindung (Schema 3.16).



Schema 3.16: Spaltung des TBS-Ethers am γ -Lacton **100** mit HF·Pyridin.

In dem Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ Spektren (Abbildung 3.12) ist in Spektrum 1 der Doppelbindungsbereich des vollständig isomerisierten γ -Lactons **101** dargestellt. Spektrum 3 zeigt den Doppelbindungsbereich des nicht isomerisierten γ -Lactons **102**, während Spektrum 2 ein Gemisch aus dem isomerisiertem und nicht-isomerisiertem γ -Lacton **101** und **102** von ungefähr $101/102 = 1/2$ zeigt.

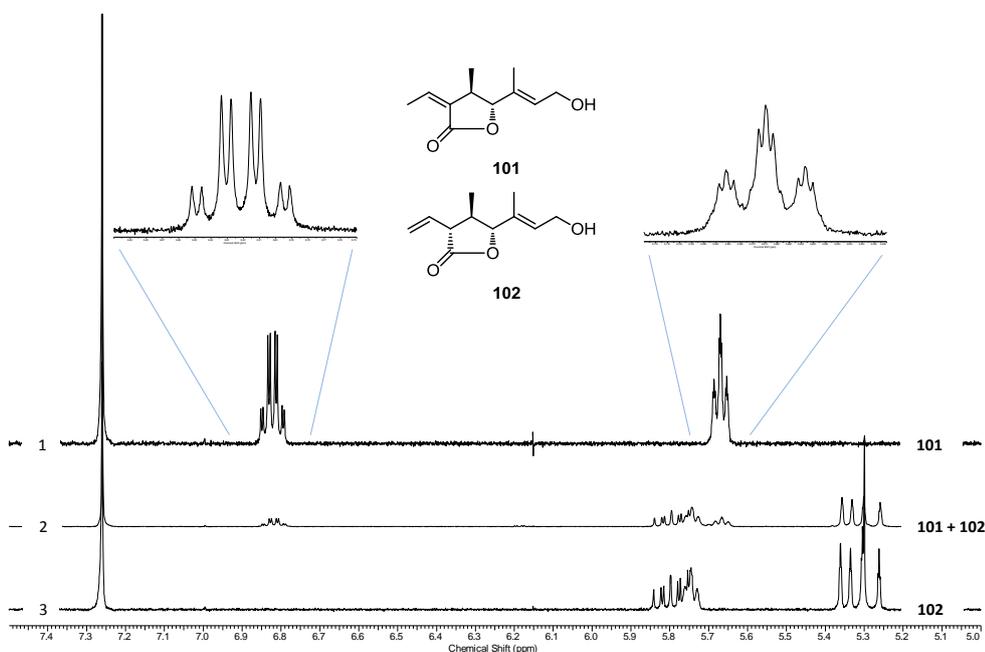


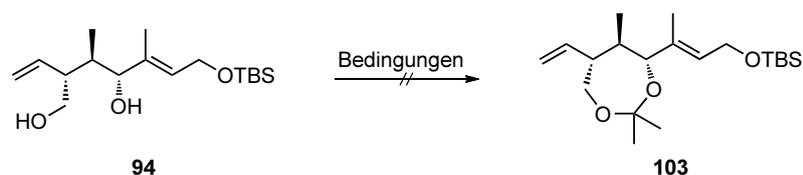
Abbildung 3.12: Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ Spektren des isomerisierten und nicht-isomerisierten γ -Lactons **101** & **102**.

Beim Vergleich der beiden Spektren 1 und 3 ist erkennbar, dass beim isomerisiertem γ -Lacton **101** die drei Doppelbindungsprotonen der endständigen Doppelbindung fehlen, während ein zusätzliches Protonensignal bei 6.82 ppm auftaucht. Dieses spaltet als Quartett vom Dublett auf und ist deutlich ins Tieffeld verschoben, was für die interne Doppelbindung mit allylischer Methylgruppe spricht. Dieses wurde als einziges Doppelbindungsisomer erhalten, dessen Konfiguration nicht zugeordnet wurde.

Aufgrund der Isomerisierungs- und Epimerisierungsanfälligkeit des γ -Lactons **100** wurde zunächst versucht das Diol **94** mit einer cyclischen Schutzgruppe zu versehen und die Oxidation am Ende der Synthesesequenz durchzuführen.

Verwendung einer cyclischen Schutzgruppe

Für die cyclische Silylschutzgruppe wurde zunächst ein Dimethylacetal gewählt. Dazu wurden verschiedene Reaktionsbedingungen versucht (Tabelle 3.6), jedoch wurde in keinem der Fälle das gewünschte Acetonid **103** erhalten.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	FeCl ₃ ·6H ₂ O (2 equiv) Aceton, Rt, 3 h	Edukt
2	2,2-Dimethoxypropan (2 equiv), PPTS (1.5 equiv) DMF, Rt, 22 h	Edukt
3	2-Methoxypropen (2 equiv), <i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.1 equiv) CH ₂ Cl ₂ , Rt, 3 h	Zersetzung

Tabelle 3.6: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Schützung des Diols als Acetal.

Zunächst wurde versucht das Diol **94** in Aceton mit der Lewis-Säure Eisentrichlorid umzusetzen (Eintrag 1).¹¹⁸ Auch eine Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat in DMF (Eintrag 2),¹¹⁹ genau wie eine Umsetzung mit 2-Methoxypropen¹²⁰

¹¹⁸ a) Pacsu, E. *Chem. Ber.* **1924**, *57*, 849–853. b) Schinle, R. *Chem. Ber.* **1932**, *65*, 315–320. c) Curtis, E. J. C.; Jones, J. K. N. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 890–895.

¹¹⁹ Kitamura, M.; Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3252–3257.

¹²⁰ Whitaker, K. S.; Whitaker, D. T. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**.

und *para*-Toluolsulfonsäure in CH_2Cl_2 führten nicht zum Acetal **103** (Eintrag 3).¹²¹

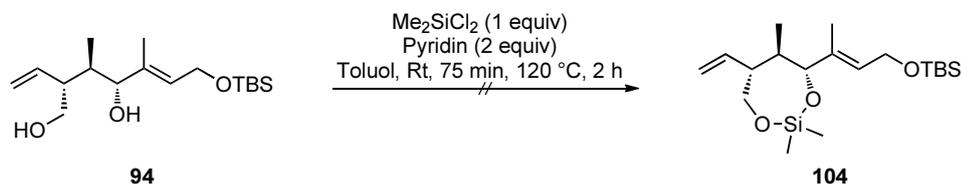


Abbildung 3.13: Versuchte Schützung des Diols **94** als Dimethyl-1,3-dioxasilepan **104**.

Aufgrund dessen wurden Versuche zu einer cyclischen Silylschutzgruppe unternommen. Mit Me_2SiCl_2 als Reagenz konnte ein Hinweis für das Dimethyl-1,3-dioxasilepan per Dünnschichtchromatographie erhalten werden, dieses zersetzte sich jedoch bei der säulenchromatographischen Reinigung auf Kieselgel, so dass das Diol **94** wieder erhalten werden konnte (Schema 3.13). Dies spricht für eine hohe Säurelabilität des cyclischen Silylethers mit zwei Methylsubstituenten, so dass das Reagenz gewechselt wurde und *c*-Hex₂SiCl₂ verwendet wurde.¹²² Dieses Reagenz besitzt aufgrund der beiden Cyclohexyl-Gruppen eine höhere Stabilität im Vergleich zum Dimethyldichlorosilan.

Erste Versuche wurden mit einem Äquivalent *c*-Hex₂SiCl₂ und 1.9 Äquivalenten Imidazol in THF als Lösungsmittel durchgeführt (Tabelle 3.7), so dass das Dicyclohexyl-1,3-dioxasilepan **105** mit 55% Ausbeute erhalten werden konnte (Eintrag 1). Wurde das Silan vorher in THF gelöst und damit nicht so konzentriert langsam zugegeben (Eintrag 2), konnte die Ausbeute auf 74% gesteigert werden. Wurde das Lösungsmittel zu DMF gewechselt, konnte kein Produkt isoliert werden (Eintrag 3). Die besten Ergebnisse brachte die Verwendung von zusätzlich 0.1 Äquivalent DMAP in einem THF/DMF-Lösungsmittelgemisch, bei dem das Silan in THF vorgelöst wurde und langsam dazugegeben wurde (Eintrag 4). Dies lieferte das 1,3-Dioxasilepan **105** mit 88% Ausbeute.

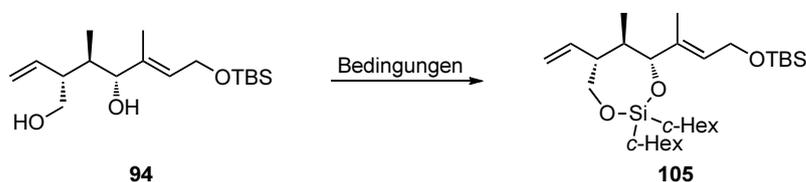


Abbildung 3.14: Versuchte Schützung des Diols **94** als Dicyclohexyl-1,3-dioxasilepan **105**.

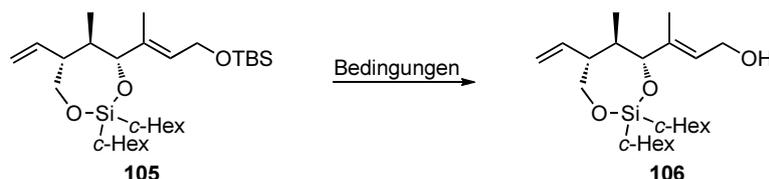
¹²¹ Cai, J.; Davison, B. F.; Ganellin, C. R.; Taisrivongs, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6535–6536.

¹²² Gragg, R. H.; Lane, R. D. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *289*, 23–44.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	Imidazol (1.9 equiv), THF, Rt dann <i>c</i> -Hex ₂ SiCl ₂ (1 equiv), Rt, 1 h	55%
2	Imidazol (1.9 equiv), THF, 0 °C dann <i>c</i> -Hex ₂ SiCl ₂ (1 equiv) in THF, 0 °C, 2 h	74%
3	Imidazol (2 equiv), DMF, Rt dann <i>c</i> -Hex ₂ SiCl ₂ (1.2 equiv), Rt, 19 h	–
4	Imidazol (2 equiv), DMAP (0.1 equiv), THF, DMF (3/1) dann <i>c</i> -Hex ₂ SiCl ₂ (1.2 equiv) in THF, 0 °C, 1 h	88%

Tabelle 3.7: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Schützung des Diols **94** als Dicyclohexyl-1,3-dioxasilepan **105**.

Als nächstes sollte die primäre allylische TBS-Schutzgruppe selektiv abgespalten werden (Tabelle 3.8),¹²³ um nach Oxidation des Allylalkohols die C12–C15-Dien-Einheit aufzubauen und damit die Verknüpfung mit dem C15–C20-Fragment **17** zu erreichen.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	TBAF (1 equiv), THF, 0 °C auf Rt, 30 min	Diol
2	HF·Py (1 equiv), Pyridin (1 equiv), THF, 0 °C, 1 h	Diol
3	TASF (1 equiv), DMF, 0 °C, 1 h	unselektiv
4	NH ₄ F (1 equiv), THF, 0 °C, 1 h dann NH ₄ F (5 equiv), Rt, 38.5 h	Diol
5	NH ₄ F (1 equiv), MeOH, 0 °C auf Rt, 14.5 h dann NH ₄ F (5 equiv), Rt, 28 h	Triol
6	PPTS (1 equiv), THF, 0 °C auf Rt, 20 h dann PPTS (1 equiv), Rt, 20 h	unselektiv

Tabelle 3.8: Verwendete Reaktionsbedingungen für das Entschützen des TBS-Ethers **105**.

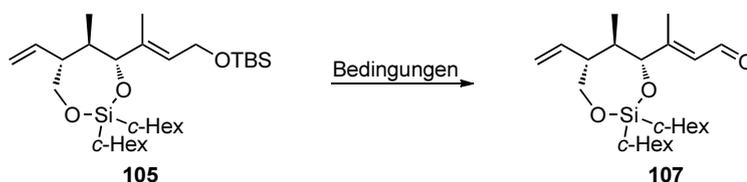
Erste Versuche mit Fluoridquellen wie TBAF, TASF oder HF·Pyridin bei 0 °C lieferten nur eine selektive Spaltung des 1,3-Dioxasilepans, so dass das Diol **94** wieder erhalten werden

¹²³ a) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383–2417. b) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833–5871.

c) Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031–1069.

konnte (Einträge 1–3). Ammoniumfluorid in polar-aprotischen Lösungsmittel wie THF lieferte nach langen Reaktionszeiten das Triol, bei dem sowohl das 1,3-Dioxasilepan als auch die TBS-Schutzgruppe gespalten wurde (Eintrag 4). Bei einem Wechsel auf das polar-protische Lösungsmittel MeOH wurde das Triol sogar schon bei kurzen Reaktionszeiten erhalten (Eintrag 5). Abspaltung unter sauren Reaktionsbedingungen mit PPTS führte nur zu einer unselektiven Spaltung der Silylether (Eintrag 6).

Da keine selektive Spaltung des primären TBS-Ethers unter den gewählten Reaktionsbedingungen möglich war und es sich andeutete, dass das 1,3-Dioxasilepan labiler als der TBS-Ether ist, wurde eine alternative Reaktionssequenz gewählt, die gleichzeitig den TBS-Ether spalten sollte und den daraus resultierenden Allylkohol zum α - β -ungesättigten Aldehyd oxidierte (Tabelle 3.9).¹²⁴



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	DDQ (1.1 equiv), CH ₂ Cl ₂ , MeCN (2/1), h ν , 0 °C, Rt, 1 d	–
2	DDQ (1.1 equiv), AcOH (kat.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, Rt, 1 d	35%
3	DDQ (3 equiv), AcOH (kat.), CH ₂ Cl ₂ , Rt, 3 d	57%
4	DDQ (10 equiv), AcOH (kat.), CH ₂ Cl ₂ , Rt, 5 d	70%
5	DDQ (5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , AcOH (5/1), Rt, 3 d	–
6	DDQ (5 equiv), BzOH (0.1 equiv), CH ₂ Cl ₂ , Rt, 3 d	–
7	Bi(OTf) ₃ (0.05 equiv), MeCN, Et ₂ O (2/1) 0 °C, dann TEMPO (0.05 equiv), PhI(OAc) ₂ (1.5 equiv), Rt	23%

Tabelle 3.9: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Eintopf-Entschützungs-Oxidations-Sequenz zum Aldehyd **107**.

Eine Möglichkeit zur Eintopf-Entschützungs-Oxidations-Sequenz ist die Verwendung von Reagenzien auf Chrom(VI)-Basis, welche auf dem Prinzip basieren, durch ihre sauren Eigenschaften zunächst den Silylether zu entschützen und anschließend den freien Alkohol zu oxidieren.¹²⁵ Dabei ist die Selektivität bei mehreren Silylschutzgruppen im Molekül jedoch schwer zu steuern.¹²⁴ Weiterhin kann diese Transformation mit DDQ als Reagenz bewerkstelligt werden. Der postulierte Mechanismus beinhaltet zunächst die Abspaltung des allylischen

¹²⁴ Muzart, J. *Synthesis* **1993**, 11–27.

¹²⁵ a) Liu, H. J.; Han, I. S. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 759–764. b) Cossio, F. P.; Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 225–231. c) Piancatelli, C.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245–258.

TBS-Ethers durch die katalytischen Mengen an Säure, gefolgt von einer formellen Abstraktion eines Hydrids durch das DDQ, wodurch der Allylalkohol zum Aldehyd oxidiert wird. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist jedoch noch nicht bekannt.¹²⁶

Zunächst wurde eine photochemische Reaktion mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) in einem CH₂Cl₂, MeCN Lösungsmittelgemisch durchgeführt (Eintrag 1).¹²⁷ Die katalytischen Mengen an Säure sollen hierbei durch die Bestrahlung von CH₂Cl₂ entstehen, so dass geringe Mengen an HCl gebildet werden,¹²⁸ welche den allylischen TBS-Ether entschützen. Jedoch wurde unter diesen Reaktionsbedingungen ausschließlich das Edukt reisoliert. Da keine Reaktion stattgefunden hatte, wurde die Reaktion fortan nur in CH₂Cl₂ mit katalytischen Mengen an Essigsäure durchgeführt,¹²⁹ so dass nach einem Tag Reaktionsdauer 35% des α - β -ungesättigten Aldehyds **107** isoliert werden konnten, jedoch gab es keinen vollständigen Verbrauch des Startmaterials (Eintrag 2). So wurden sukzessive die Äquivalente an DDQ auf drei (Eintrag 3) und dann auf zehn erhöht (Eintrag 4) und die Reaktionszeit auf fünf Tage erweitert, was zu 70% des gewünschten Aldehyds **107** führte, jedoch immer noch keinen vollständigen Umsatz des Eduktes zur Folge hatte. Deswegen wurde die Menge an Essigsäure erhöht (Eintrag 5) und weiterhin die stärkere Brønsted-Säure Benzoesäure ($pK_s = 4.2$, vgl. $pK_s(\text{AcOH}) = 4.75$) verwendet (Eintrag 6), was jedoch nicht das gewünschte Produkt lieferte, sondern einige nicht identifizierte Nebenprodukte.

Neben der Oxidation mit DDQ wurde noch eine weitere Vorschrift getestet, um in einer Eintopf-Reaktion selektiv den allylischen TBS-Ether zu spalten und den resultierenden Allylalkohol zu oxidieren. Mit Bismut(III)triflat bei 0 °C in einem Acetonitril, Et₂O Lösungsmittelgemisch sollte der TBS-Ether gespalten werden und anschließende Oxidation mit katalytischen Mengen an TEMPO und PhI(OAc)₂ als Kooxidanz sollten den resultierenden Alkohol zum Aldehyd oxidieren (Eintrag 7).¹³⁰ Der gewünschte Aldehyd wurde zwar mit 23% Ausbeute erhalten, es zeigte sich jedoch dass mit Bi(OTf)₃ auch das 1,3-Dioxasilepan teilweise entschützt wurde, was die schlechte Ausbeute erklären lässt.

Es konnte zwar der α , β -ungesättigte Aldehyd **107** mit bis zu 65% Ausbeute erhalten werden, jedoch durch die langen Reaktionszeiten und den großen Überschuss an DDQ bei noch nicht vollständigem Umsatz wurde der Fokus zunächst auf die Kreuzmetathese zur Anknüpfung des C1–C7-Fragments gerichtet. Darüberhinaus konnte der Aldehyd auch nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung nicht vollständig analysenrein erhalten werden.

¹²⁶ Paterson, I.; Cowden, C. J.; Rahn, V. S.; Woodrow, M. D. *Synlett* **1998**, 915–917.

¹²⁷ Piva, O.; Amougay, A.; Pete, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3993–3996.

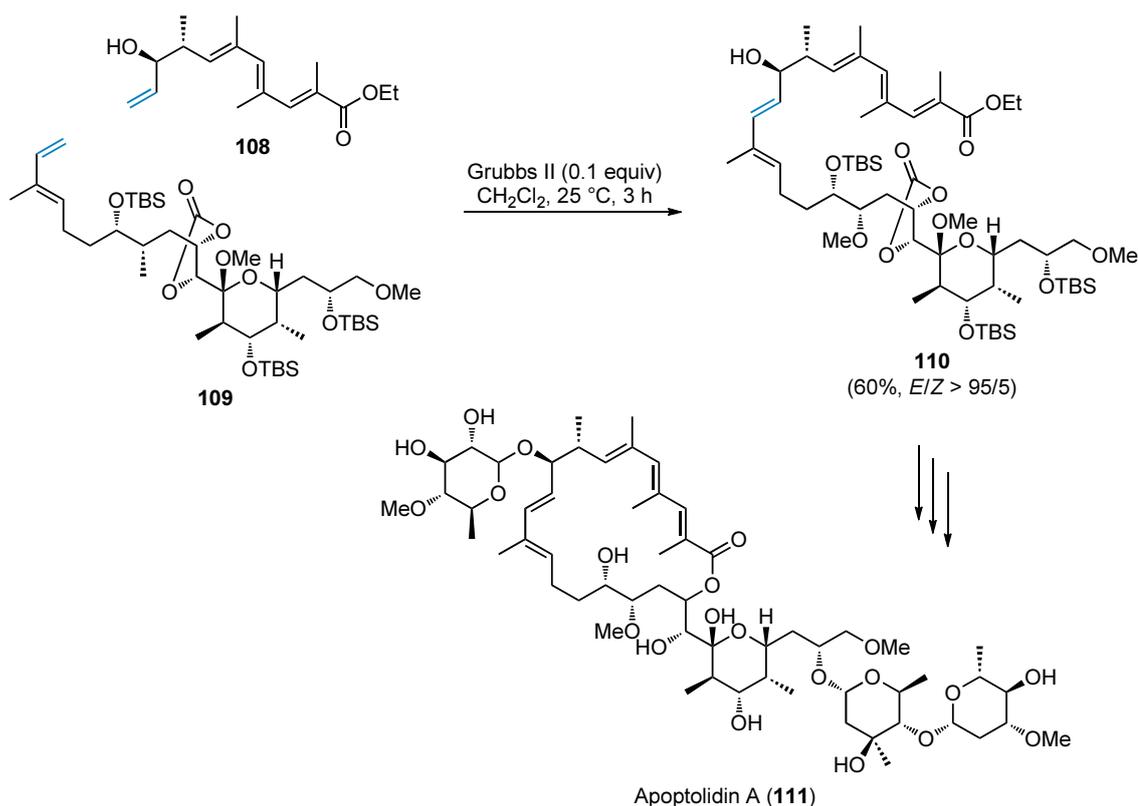
¹²⁸ Piva, O.; Mortzcae, R.; Henin, F.; Muzart, J.; Pete, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9263–9272.

¹²⁹ Narasimhan, N. S.; Bapat, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1435–1439.

¹³⁰ Barnych, B.; Vatele, J.-M. *Synlett* **2011**, *14*, 2048–2052.

3.5 Untersuchungen zur Kreuzmetathese

Eine sehr elegante und konvergente Methode zur Verknüpfung des C1–C7-Fragments **43** mit dem C8–C15-Fragment **44** zur Generierung der Dien-Einheit mit einer (*E*)-konfigurierten trisubstituierten Doppelbindung stellt die Kreuzmetathese dar. Dass sie auch zielgerichtet in der Naturstoffsynthese eingesetzt werden kann, zeigt unter anderem die Anwendung bei der Totalsynthese von Apoptolidin A (**111**), einem potenten Antitumormittel (Schema 3.17).¹³¹



Schema 3.17: Anwendung der Kreuzmetathese bei der Totalsynthese von Apoptolidin A (**111**).

In den letzten Jahren entwickelte sich die Kreuzmetathese als leistungsstarke und praktische Synthesemethode,¹³² die jedoch in Hinsicht auf Vorhersagbarkeit der Produkt- und Konfigurationsselektivität limitiert war.¹³³ Untersuchungen von Kreuzmetathesen verschiedener olefinischer Substanzklassen führten zu einer generellen Methode der Vorhersagbarkeit.¹³⁴ Dabei können Olefine nach ihrer relativen Fähigkeit zur Homodimerisierung kategorisiert werden sowie die Fähigkeit der Homodimere, eine weitere Metathesereaktion eingehen zu

¹³¹ Crimmins, M. T.; Christie, H. S.; Long, A.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 831–834.

¹³² Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944–1968; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1900–1923.

¹³³ Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2056.

¹³⁴ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.

können. Bei Kombination eines Olefins mit hoher Reaktivität mit einem weniger reaktiven kann schon bei einem äquimolaren Verhältnis der Reaktionspartner eine selektive Kreuzmetathese durchgeführt werden. Die Anwendung dieses Modells ermöglicht die selektive Planung von Kreuzmetathesereaktionen.

Gruppe	Eigenschaften
Typ I	schnelle Homodimerisierung, Homodimere reagieren weiter
Typ II	langsame Homodimerisierung, Homodimere reagieren nur schwerlich weiter
Typ III	keine Homodimerisierung
Typ IV	Olefine inert in der Kreuzmetathese, aber desaktivieren den Katalysator nicht

Tabelle 3.10: Unterteilung der Olefine nach ihrer Reaktivität.

Das Modell sieht eine Einteilung der Doppelbindungen in vier Gruppen vor, mit steigender Reaktivität von Typ IV zu Typ I (Tabelle 3.10). Ausgehend von dieser Klassifizierung können nun Voraussagen über die Selektivität gemacht werden. So führt eine Kreuzmetathese zweier Typ I Olefine in der Regel zur statistischen Kreuzmetathese, bei der nur das Verhältnis der Reaktionspartner zueinander die Selektivität bestimmt. Die Reaktion zweier Olefine vom gleichen Typ (aber nicht Typ I) führt zur nicht-selektiven Kreuzmetathese, bei der man keine Steuerungsmöglichkeit der Selektivität hat. Eine selektive Kreuzmetathese lässt sich dann erreichen, wenn zwei Olefine unterschiedlicher Typen miteinander zur Reaktion gebracht werden.¹³⁴

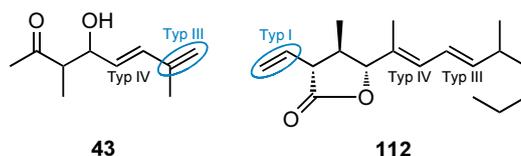


Abbildung 3.15: Klassifizierung der Doppelbindungen von **43** & **44** nach Grubbs.

Weiterhin kann die Selektivität noch über die Wahl des Katalysators gesteuert werden. Die Einteilung der Olefine in die verschiedenen Gruppen kann durch die Reaktivität des Katalysators variiert werden. So untersuchte R. H. Grubbs im Jahre 2003 verschiedene Olefine mit den drei Katalysatoren Grubbs I,¹³⁵ Grubbs II¹³⁶ sowie dem Schrock-Katalysator¹³⁷ und stellte

¹³⁵ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041.

¹³⁶ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.

¹³⁷ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Reagan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.

eine empirische Tabelle auf, nach der die Olefine in die oben erwähnten Gruppen eingeteilt wurden.¹³⁴ Wird diese Einteilung auf die beiden Fragmente der Retrosynthese angewendet, also das C1–C7-Fragment **43** und das C8–C20-Fragment **112**, an, so fallen der Grubbs I und der Schrock-Katalysator aus der Auswahl heraus, da die 1,1-disubstituierte Doppelbindung des C1–C7-Fragments **43** sich als Typ IV Olefin klassifizieren ließe und damit nicht an einer Kreuzmetathese partizipieren könnte. Teilt man auch die restlichen Doppelbindungen gemäß ihren Reaktivitäten ein, so kommt man zu dem Ergebnis, dass es sich um eine selektive Kreuzmetathese zwischen einem Typ I und einem Typ III Dien handeln sollte, welche möglich ist.

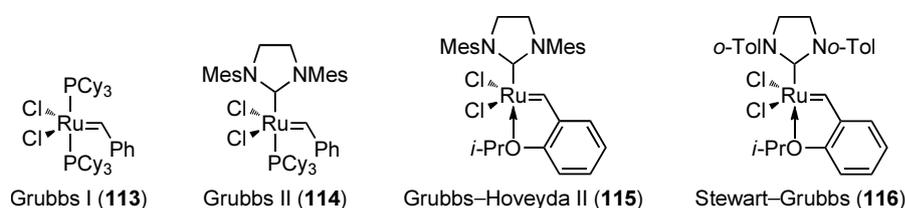


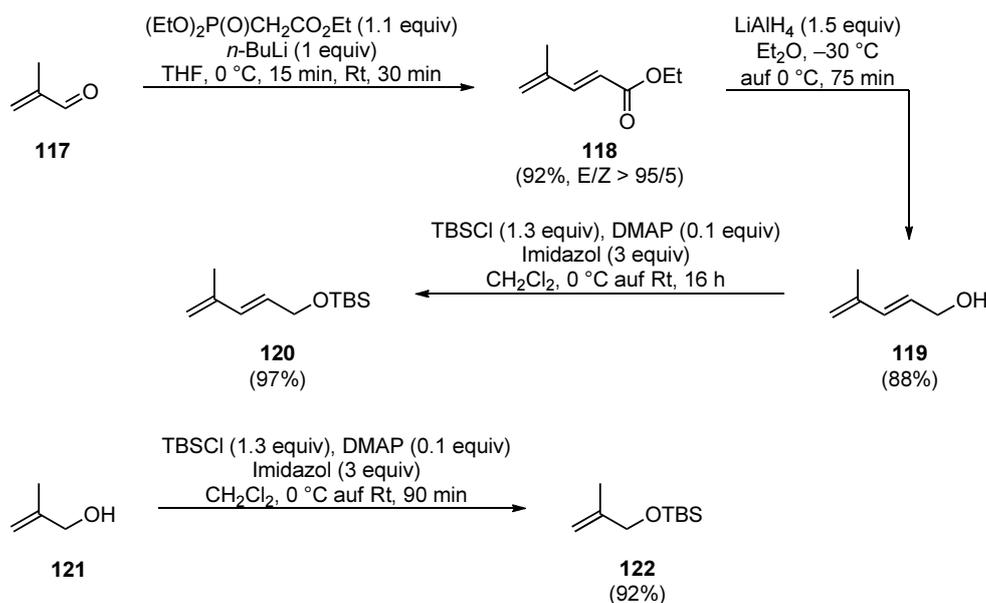
Abbildung 3.16: Übersicht über die verwendeten Kreuzmetathesekatalysatoren.

Für das C1–C7-Fragment **43** wurde zunächst ein synthetisch äquivalentes Testsystem synthetisiert, welches das benötigte Dien schon mitbringt und nach der Kreuzmetathese weiter funktionalisiert werden könnte. Es handelt sich damit um ein Testsystem, welches bei erfolgreicher Anwendung die Totalsynthese von Curvicollid C (**1c**) ermöglicht. Weiterhin wurde ein verkürzter Kreuzmetathesepartner gewählt, da es sich zeigte, dass gerade der Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung von den Reaktivitäten der Kreuzmetathesepartner besonders herausfordernd war.¹³⁸

Für die Synthese des Diens **119** wurde zuerst kommerziell erhältliches Methacrolein (**117**) in einer Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung³³ zum $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **118** als einziges Doppelbindungsisomer umgesetzt. Die Kontrolle der Doppelbindungsgeometrie erfolgte mittels der Kopplungskonstante von $J = 15.8$ Hz. Reduktion des Esters **118** mit LiAlH_4 lieferte den Alkohol **119**,⁶⁵ welcher weiterhin als TBS-Ether geschützt wurde. Die Synthese des TBS-geschützten Kreuzmetathesepartners **120** gelang in drei Stufen ausgehend von Methacrolein (**117**) mit 79% Ausbeute. Für den verkürzten Kreuzmetathesepartner wurde Methallylalkohol (**121**) ebenfalls als TBS-Ether geschützt und **122** erhalten (Schema 3.18).

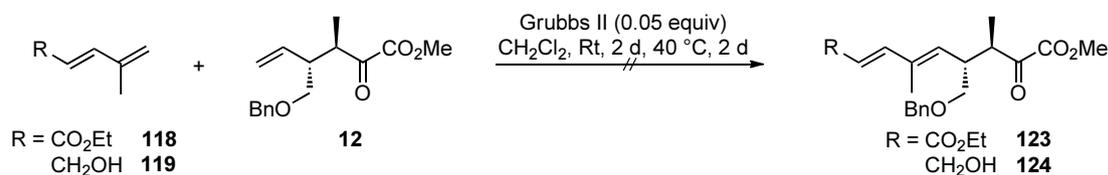
Die Untersuchungen der Kreuzmetathese wurden zunächst an einem Testsystem durchgeführt (Schema 3.19). Als strukturell möglichst ähnliches Substrat zum C8–C15-Fragment **44** wurde der α -Ketoester **12** gewählt, da dieser die terminale monosubstituierte Doppelbindung besitzt, die die Kreuzmetathese eingehen soll und keine weiteren Doppelbindungen, die Nebenreaktionen eingehen können. Es wurden zwei Äquivalente der Diene **118** und **119** sowie

¹³⁸ Braun, M.–G.; Vincent, A.; Boumediene, M.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4291–4929.



Schema 3.18: Synthese der Kreuzmetathesepartner **119**, **120** & **122**.

ein Äquivalent des terminalen Alkens **12** mit fünf mol% Grubbs II als Katalysator zunächst zwei Tage bei Raumtemperatur und nachdem kein Umsatz beobachtet wurde, zwei Tage bei 40 °C unter Rückfluss erhitzt. Jedoch konnte weiterhin kein Umsatz beobachtet werden, weder das gewünschte Kreuzmetathese-Produkt noch die Homometatheseprodukte.



Schema 3.19: Erste Versuche zur Kreuzmetathese mit dem α -Ketoester **12**.

Dies deutet darauf hin, dass der Grubbs II Katalysator nicht reaktiv genug für die eingesetzten Substrate ist. So besitzt die Esterfunktion des Diens **118** einen elektronenziehenden Effekt, wodurch die Doppelbindungen des Diens elektronenärmer und damit unreaktiver gegenüber der Kreuzmetathese sind. Dieses Reaktivitätsproblem von Dienen, besonders mit elektronenziehenden Gruppen in Konjugation mit Grubbs II als Katalysator ist bekannt.¹³⁹ Dies wird verstärkt durch die inhibierende Wirkung freier abdissoziierter Phosphin-Liganden. Durch die Verwendung von phosphinfreien Katalysatoren kann dieses Problem umgangen werden,¹⁴⁰ jedoch sind die meisten dieser Katalysatoren deutlich teurer, beziehungsweise synthetisch nicht leicht zugänglich.

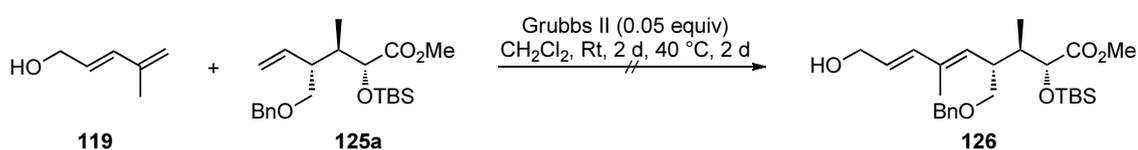
Um die Reaktivität der Katalysatoren mit Phosphin-Liganden zu erhöhen, können verschie-

¹³⁹ Rivard, M.; Blechert, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2225–2228.

¹⁴⁰ Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.

dene Metallsalze, wie zum Beispiel Kupfer(I)chlorid, Kupfer(I)iodid¹⁴¹ oder Kupfer(I)triflat, zugegeben werden.¹³⁹ Aufgrund der geringen Löslichkeit dieser Metallsalze in organischen Lösungsmitteln liegt eine heterogene Reaktionslösung vor, eine Art Kupfer-Phosphin-Schwamm mit einer noch nicht geklärten Struktur vom Typ $\text{CuX}\cdot\text{PR}_3$.¹⁴² Eine Einschränkung, die für die erhöhte Reaktivität in Kauf genommen werden muss, ist die geringere Lebensdauer der katalytisch aktiven Spezies. Es tritt jedoch keine Änderung des *E/Z*-Verhältnisses der Kreuzmetathese bei Zugabe der Metallsalze auf, was bedeutet, dass die Umgebung des katalytisch aktiven Metallzentrums sich nicht ändert.¹³⁹ Daraufhin wurde zusätzlich ein Experiment mit 7.5 mol% CuI als Phosphin-Scavenger durchgeführt, jedoch zeigte sich sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 40 °C unter Rückfluss kein Umsatz. Auch Reaktionen mit dem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Alkohol **119**, welcher elektronenreicher sein sollte, lieferte nicht das gewünschte Kreuzmetatheseprodukt (Schema 3.19).

Da auch die Kreuzmetatheseversuche mit dem vermeintlich elektronenreicheren Dien **119** keine Ergebnisse brachten, wurde die Vermutung angestellt, dass die α -Ketoesterfunktion des terminalen Olefins **12** ein guter Chelatbildner sei oder durch andere Effekte den Katalysator inhibieren könnte. Aufgrund dieser Vermutung wurde der α -Ketoester **12** durch den TBS-geschützten α -Hydroxyester **125a** ersetzt. Dieser α -Hydroxyester **125a** ist ausgehend vom α -Ketoester **12** durch diastereoselektive Reduktion mit K-Selectride²³ und anschließender TBS-Schätzung in zwei Stufen zugänglich.²⁰



Schema 3.20: Versuch der Kreuzmetathese mit dem geschützten α -Hydroxyester **125a**.

Dieser wurde daraufhin den Kreuzmetathesebedingungen mit fünf mol% Grubbs II als Katalysator unterworfen, zunächst bei Raumtemperatur, dann bei 40 °C unter Rückfluss, jedoch konnte auch hier kein Kreuzmetatheseprodukt erhalten werden. Auffällig bei all den Experimenten war, dass sowohl der α -Ketoester **12** als auch der geschützte α -Hydroxyester **125a** nahezu quantitativ reisoliert werden konnten. Dies verwundert zunächst, da beide nach der Gruppeneinteilung von Grubbs als Typ I Olefin zu kategorisieren sind, welche eine rasche Homometathese eingehen sollten. Aufgrund dieser Tatsache wurden einige Versuche zur Homometathese des Olefins **125b**, einem Diastereomer von **125a**, unternommen.

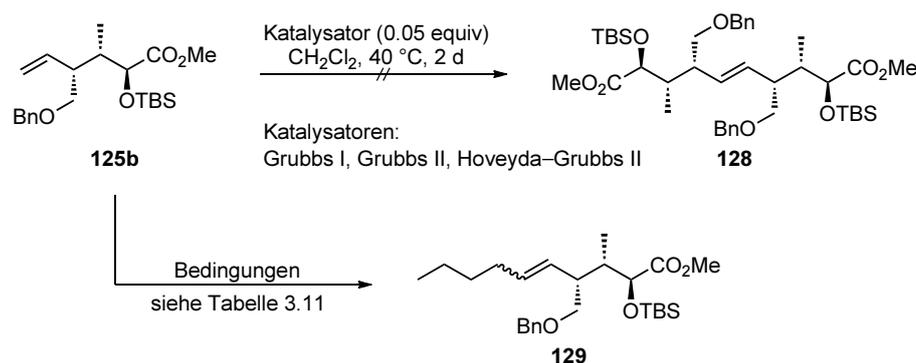
Mit den Metathesekatalysatoren Grubbs I,¹³⁵ Grubbs II¹³⁶ und Grubbs–Hoveyda II¹⁴³ wurde das Olefin **125b** in Dichlormethan unter Rückfluss umgesetzt, jedoch konnte in keinem Fall

¹⁴¹ Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.

¹⁴² Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887–3897.

¹⁴³ a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.

b) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973–9976.



Schema 3.21: Versuche zur Homometathese von **125b** und zur Kreuzmetathese mit einem gut zugänglichen Olefin.

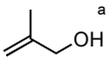
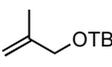
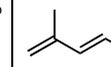
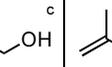
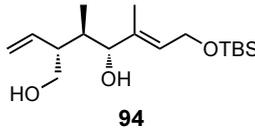
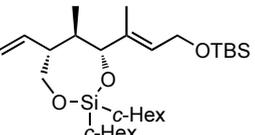
Eintrag	Bedingungen	Umsatz
1	1-Hexen (2 equiv), Grubbs II (0.05 equiv) CH_2Cl_2 , 40 °C, Bombenrohr	–
2	1-Hexen (2 equiv), Grubbs–Hoveyda II (0.05 equiv) CH_2Cl_2 , 40 °C, Bombenrohr	–
3	1-Hexen (2 equiv), Grubbs II (0.05 equiv) $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 90 °C, Bombenrohr	73%
4	1-Hexen (2 equiv), Grubbs–Hoveyda I (0.05 equiv) $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 90 °C, Bombenrohr	60%

Tabelle 3.11: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Kreuzmetathese mit 1-Hexen.

eine Homometathese beobachtet werden. Dies lässt den Schluss zu, dass die Umgebung der Doppelbindung sterisch recht anspruchsvoll ist und dass damit keine benötigte Initiierung des Metathesekatalysators erfolgen kann. Deswegen wurde das Olefin **125b** mit 1-Hexen in einer Kreuzmetathese umgesetzt (Tabelle 3.11). Mit Grubbs II und dem Grubbs–Hoveyda II Katalysator in Dichlormethan unter Rückfluss konnte kein Umsatz beobachtet werden (Einträge 1 & 2). Wurde die Reaktion jedoch in Dichlorethan unter Rückfluss durchgeführt, konnte das Kreuzmetatheseprodukt erhalten werden. Durch die gleiche Polarität war es jedoch nicht möglich Edukt und Produkt zu trennen, so dass nur der Umsatz über die Integration der ^1H NMR Signale bestimmt werden konnte.¹⁴⁴ Dieses Ergebnis stützt die Theorie, dass die Doppelbindung des Olefins **125b** schlecht zugänglich ist, so dass der Metathesekatalysator zunächst an der gut zugänglichen Doppelbindung des 1-Hexens initiiert muss, um dann die Kreuzmetathese eingehen zu können. Weiterhin ist aufgefallen, dass die Kreuzmetathese deutlich höhere Temperaturen benötigt. So wurde in Dichlormethan unter Rückfluss bei 40 °C kein Produkt erhalten, sondern es erst in Dichlorethan bei 90 °C unter Rückfluss. Da

¹⁴⁴ Der Umsatz wurde über die Integration der ^1H NMR Signale bei 5.76 ppm (ddd, 1H) und 5.04–5.08 ppm (m, 2H) bestimmt, die für die terminale Doppelbindung stehen sowie 5.25–5.60 ppm (m, 2H), die für die interne Doppelbindung stehen.

vermutlich die Benzylschutzgruppe der Grund für die schlechte Zugänglichkeit der monosubstituierten Doppelbindung sein könnte, wurde die Kreuzmetathese auf Stufe des Diols **94** und des 1,3-Dioxasilepans **105** untersucht mit den Dienen **119** und **120** sowie den beiden Olefinen **121** und **122** (Abbildung 3.17).

		 ^a 121	 ^b 122	 ^c 119	 ^c 120
 94	Grubbs II (0.05 equiv) (CH ₂ Cl) ₂ , 90 °C Bombenrohr, 72 h	/	/	/	/
	Grubbs II (0.05 equiv) Toluol, 120 °C, 48 h			/	/
 105	Grubbs II (0.05 equiv) (CH ₂ Cl) ₂ , 90 °C Bombenrohr, 72 h	/	/	/	/
	Stewart-Grubbs (0.05 equiv) (CH ₂ Cl) ₂ , 90 °C Bombenrohr, 72 h	/	/	/	/
	Grubbs II (0.05 equiv) Toluol, 120 °C, 48 h			/	/

^a 50 equiv Alken, ^b 5 equiv Alken, ^c 2 equiv Alken

Abbildung 3.17: Übersicht über die versuchten Kreuzmetathesen.

Das Diol **94** wurde mit Grubbs II Metathesekatalysator mit zwei Äquivalenten des Diens **119** in Dichlorethan bei 90 °C im Bombenrohr für drei Tage zur Reaktion gebracht. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde das Diol **94** außerdem mit dem TBS-geschützten Dien **120** zur Reaktion gebracht, jedoch konnte in beiden Fällen kein Kreuzmetatheseprodukt erhalten werden. Um die Reaktionstemperatur zu erhöhen, da vorherige Experimente nahelegten, dass hohe Temperaturen für eine erfolgreiche Kreuzmetathese benötigt werden, wurden die Reaktionen mit beiden Dienen auch in Toluol bei 120 °C unter Rückfluss mit einem konstanten Strom an Argon durchgeführt, jedoch konnte in keinem der Fälle das gewünschte Kreuzmetatheseprodukt detektiert werden. Aufgrund dieser Tatsache wurde das Diol **94** mit ungeschützten und geschützten Methallylalkohol (**121** und **122**) unter identischen Reaktionsbedingungen wie zuvor umgesetzt. So würde zwar nicht direkt die Dien-Einheit aufgebaut, womit ein gewisser Grad an Konvergenz der Synthese verloren gehen würde, doch könnte so die trisubstituierte Doppelbindung aufgebaut werden und über Oxidations- und Olefinierungschemie wäre daraus die Dien-Einheit zugänglich. Mit fünf Äquivalenten des TBS-geschützten Methallylalkohols **122** bei fünf mol% Grubbs II in Dichlorethan bei 90 °C im Bombenrohr konnte keine Kreuzmetathese festgestellt werden. Die Kreuzmetatheseversuche mit Methallylalkohol (**121**) wurden mit 50 Äquivalenten in diesem als Co-Lösungsmittel durchgeführt, führten jedoch auch nicht zum gewünschten Produkt.

Weiterhin wurde die Kreuzmetathese zwischen dem 1,3-Dioxasilepan **105** und den beiden Dienen **119** und **120** sowie den beiden 1,1-disubstituierten Olefinen **121** und **122** mit jeweils

fünf mol% Grubbs II in Dichlorethan im Bombenrohr bei 90 °C durchgeführt, als auch mit den beiden Dienen **119** und **120** in Toluol bei 120 °C unter Rückfluss. Nachdem auch dieses nicht zu den Kreuzmetatheseprodukten führte, wurde über einen reaktiveren Katalysator nachgedacht.¹⁴⁵

So wurde der Stewart–Grubbs-Katalysator **116** verwendet,¹⁴⁶ der sich vom Hoveyda–Grubbs II-Katalysator insofern unterscheidet, dass er am NHC-Liganden anstelle der beiden Mesityl-Substituenten *ortho*-Tolyl-Substituenten trägt (Abbildung 3.16). Er ist dafür bekannt, dass er speziell für trisubstituierte Doppelbindungen in der Kreuz- oder Ringschlussmetathese geeignet ist.¹⁴⁷ Diese erhöhte Reaktivität wird dadurch erklärt, dass sich die *ortho*-Tolyl-Substituenten vom aktiven Metallzentrum weg drehen können, wodurch auch sterisch anspruchsvolle Doppelbindungen durch Kreuzmetathese zugänglich sind.¹⁴⁷ Jedoch führten auch die Kreuzmetatheseversuche mit diesem Katalysator in Dichlorethan bei 90 °C im Bombenrohr mit dem 1,3-Dioxasilepan **105** und den vier Reaktionspartnern **119–122** nicht zu den gewünschten Ergebnissen.

Aufgrund der unzureichenden Ergebnisse der Kreuzmetathese wurde eine alternative Syntheseroute untersucht, in der die Doppelbindung früh in der Synthese gespalten werden sollte, um die C5–C8-Dieneinheit über Olefinierungsschemie aufzubauen.

Ausblick zur Kreuzmetathese

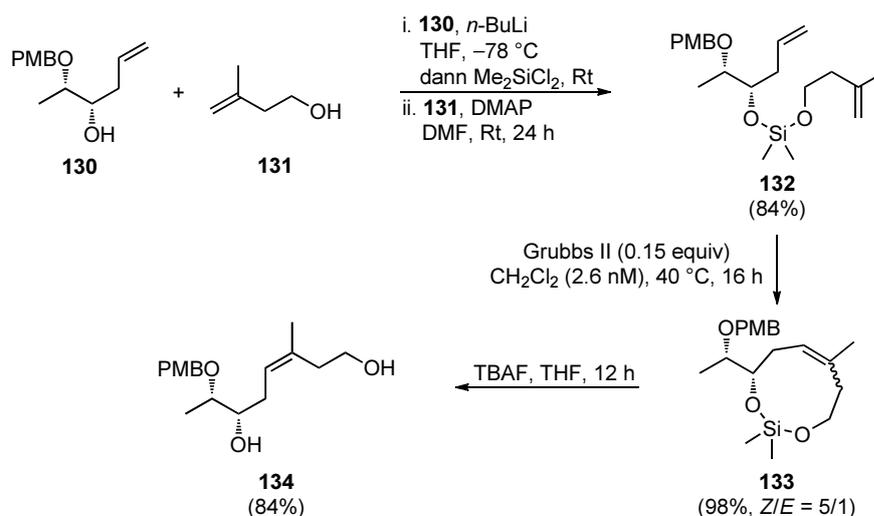
Um die elegante Verknüpfungsmethode der Kreuzmetathese doch noch in der Synthese nutzen zu können, gibt es noch zwei potentielle Lösungsansätze. Zum einen könnten beide Kreuzmetathesepartner über einen Linker miteinander verknüpft werden, so dass eine Vororganisation stattfindet und sich beide Partner in räumlicher Nähe zueinander befinden. Es würde sich dann genau genommen nicht mehr um eine Kreuzmetathese, sondern eine Ringschlussmetathese handeln. Mulzer nutzte dieses Konzept 2005 bei der Totalsynthese der Epothilone (Schema 3.22).¹⁴⁸ Dabei benutzte er einen Silicium-Linker, da dieser leicht anzubringen und nach vollendeter Reaktion leicht zu entfernen ist. So erfolgte die Verknüpfung der beiden Alkohole **130** und **131** mit 84% in einer Eintopfreaktion. Die Ringschlussmetathese zum Neunring **133** mit 15 mol% Grubbs II als Katalysator gelang ihm mit 98% Ausbeute und einem *E/Z*-Verhältnis von 1/5. Nach der Abspaltung des Silicium-Linkers mit einer Fluorid-Quelle konnte das unerwünschte (*E*)-konfigurierte Doppelbindungsisomer säulenchromatographisch abgetrennt werden.¹⁴⁸

¹⁴⁵ Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.

¹⁴⁶ Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589–1592.

¹⁴⁷ Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441–444.

¹⁴⁸ Gaich, T.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1311–1313.



Schema 3.22: Nutzung eines Silicium-Linkers zur formalen Kreuzmetathese von **134** nach Mulzer.¹⁴⁸

Dieser einfache Linker wäre im vorliegenden Fall jedoch ungeeignet, da nach dem Ringschluss ein Zehnring mit einem Dien-System und zwei (*E*)-konfigurierten Doppelbindungen entstehen sollte, was durch die immense Ringspannung sehr unwahrscheinlich ist. Es müsste somit ein langkettiger Linker gefunden werden, der einen ausreichend großen Makrozyklus zulässt, um die Dien-Einheit spannungsfrei enthalten zu können. Weiterhin muss er genauso leicht installierbar und abmontierbar sein, wie der von Mulzer. Ein potentieller Linker könnte das kommerziell erhältliche 1,3-Bis(chlorodimethylsilyl)propan (**138**) sein. Mithilfe dieses Linkers würde nach erfolgter Ringschlussmetathese ein 14-Ring entstehen (Abbildung 3.18).

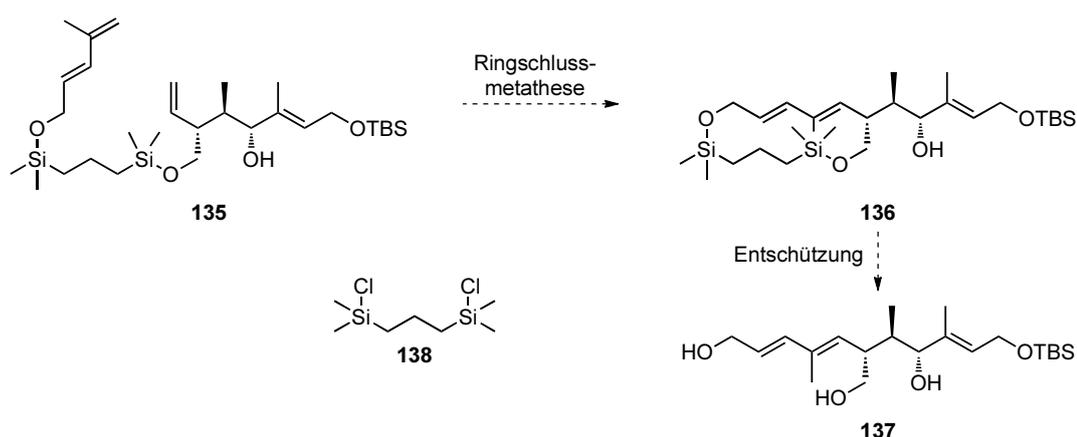


Abbildung 3.18: Mögliche Nutzung eines Silicium-Linkers zur formalen Kreuzmetathese.

Bei diesem Syntheseweg müsste somit ein Linker gefunden werden, dessen Größe den Aufbau eines möglichst spannungsfreien Makrozyklus gewährleistet, jedoch nicht zu groß ist, so dass ansonsten der Vorteil der räumlichen Präorganisation keinen großen Einfluss mehr erbringen würde.

Ein weiterer Lösungsansatz für die Kreuzmetathese könnte die Nutzung einer Relay-Kreuzmetathese sein.¹⁴⁹ Dabei wird ein zusätzlicher Henkel mit einer terminalen Doppelbindung im Molekül angebracht, der sich später jedoch nicht im Molekül wiederfindet, sondern in Form eines kleinen Ringes abgespalten wird. Die Relay-Metathese wird oftmals bei sterisch schlecht zugänglichen Doppelbindungen verwendet, bei denen eine direkte Initiierung des Katalysators schwierig ist (Abbildung 3.19).¹⁵⁰

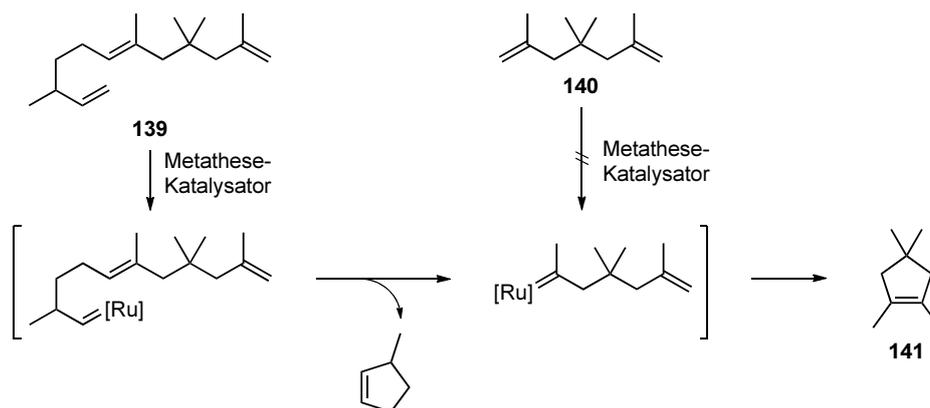


Abbildung 3.19: Nutzung einer Relay-Ringschlussmetathese zum Aufbau einer sterisch anspruchsvollen Doppelbindung von **141**.¹⁵⁰

Dass diese Strategie ein möglicher Lösungsansatz sein könnte, zeigen die bisherigen Untersuchungen zur Kreuzmetathese. So konnte in nahezu allen Fällen keine Initiierung des Katalysators, sowohl an der terminalen Doppelbindung des C8–C14-Fragments **44**, noch an der 1,1-disubstituierten Doppelbindung des Diens **119** beobachtet werden. Einzig die Umsetzung des α -Hydroxyesters **125b** mit 1-Hexen lieferte ein Kreuzmetatheseprodukt (Tabelle 3.11).

Es gibt prinzipiell die Möglichkeit den Henkel an beiden Kreuzmetathesepartnern anzubringen, jedoch mit unterschiedlich synthetischem Aufwand. Eine Anbringung am C8–C14-Fragment **142** fordert den Einsatz des modifizierten Allylvinylothers **144** und damit andere Startmaterialien (Abbildung 3.20). Weiterhin würde dadurch ein chiraler Allylvinylother generiert und es müsste bei der katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung der 1,3-Chiralitätstransfer mitberücksichtigt werden.¹⁵¹ Somit wäre es höchstwahrscheinlich notwendig, den Allylvinylother **144** enantioselektiv aufzubauen, was prinzipiell möglich ist, jedoch synthetisch recht aufwendig wäre.

¹⁴⁹ Hansen, E. C.; Lee, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2035–2038.

¹⁵⁰ Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210–10211.

¹⁵¹ Hill, R. K. *Asymmetric Synthesis* Ed. Morrison, J. D.; Academic Press, New York, **1984**, 503.

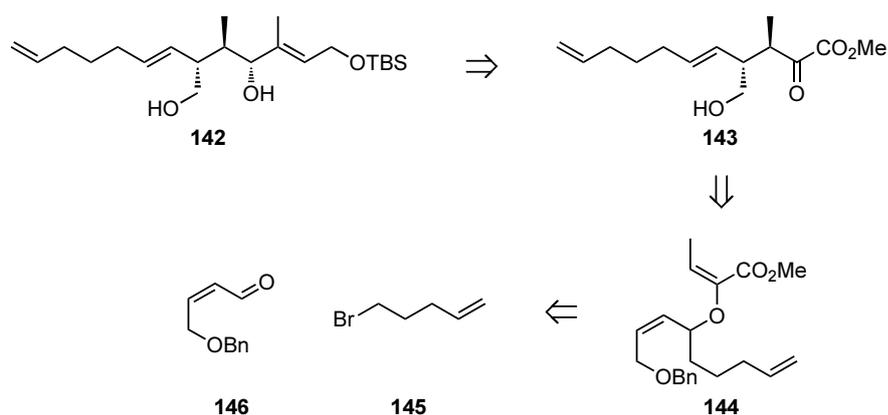


Abbildung 3.20: Mögliche Retrosynthese für ein Relay-Kreuzmetathesesubstrat des C8–C14-Fragments **142**.

Die Anbringung am Dien-Fragment **147** wäre möglich durch Nutzung des bereits synthetisierten Vinylbromids **75** durch Veretherung mit Allylbromid. Dieser Syntheseansatz käme auch dem Experiment mit 1-Hexen am nächsten (Abbildung 3.21).

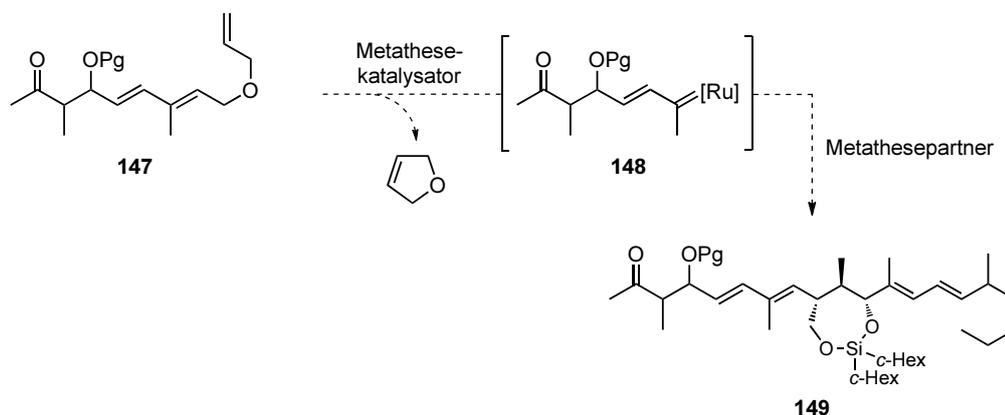


Abbildung 3.21: Möglicher Verlauf der Relay-Kreuzmetathese zur Synthese von Curvicollid C (**1c**).

Durch Initiierung an der terminalen Doppelbindung des C1–C7-Fragments **147** und anschließender Ringschlussmetathese unter Abspaltung von 2,5-Dihydrofuran könnte das Ruthenium-Carbenoid **148** erhalten werden, welches in einer Kreuzmetathese das C1–C20-Kohlenstoffgrundgerüst **149** von Curvicollid C liefern könnte (Abbildung. 3.21).

Das C1–C7-Fragment **147** mit dem Relay-Metathesehenkel könnte aus den beiden Vinylhalogeniden **150** und **152** durch eine Modifikation der Suzuki–Miyaura-Kupplung erhalten werden.¹⁵² Dazu müsste zunächst eines der beiden Vinylhalogenide durch einen Metall-Halogen-Austausch in die Vinylmetall-Spezies und anschließend durch Zugabe von 9-MeO-BBN ins

¹⁵² Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369–6372.

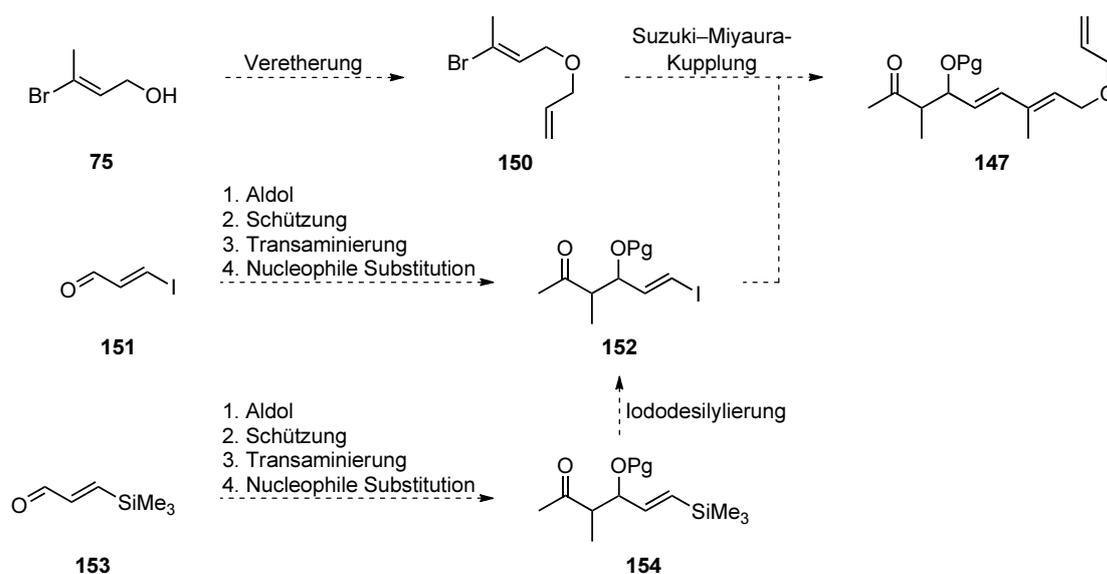


Abbildung 3.22: Syntheseplan für das C1–C7-Fragment **147** mit Relay-Metathesehenkel.

Boronat überführt werden.¹⁵³ Eine anschließende Palladium-katalysierte Kreuzkupplung sollte das Dien **147** unter Erhalt der Doppelbindungskonfigurationen liefern.

Als erfolgsversprechendste Variante sollte das Vinylbromid **150** dem Metall-Halogen-Austausch unterzogen werden, da in vorangegangenen Experimenten gezeigt werden konnte, dass ein Metall-Halogen-Austausch unter Erhalt der Doppelbindungskonfiguration möglich ist (Kapitel 3.4). Außerdem könnte die Gefahr der Epimerisierung der α -chiralen Carbonylfunktion des Vinyljodids **152** umgangen werden. Zwar ist bekannt, dass der Metall-Halogen-Austausch bei ausreichend tiefen Temperaturen schneller als eine Deprotonierungsreaktion ist,¹⁵⁴ jedoch würde dieser Reaktionsweg die Konkurrenz zwischen Metall-Halogen-Austausch und Deprotonierung umgehen. Des Weiteren sind Vinyljodide leicht reaktiver in der Suzuki–Miyaura-Kreuzkupplung im Vergleich zu Vinylbromiden, was zusätzlich für das Vinylbromid **150** als Vinylmetallspezies während der Reaktion spricht.

Das Vinylbromid **150** sollte ausgehend von dem im Laufe der Arbeit hergestelltem (*E*)-3-Bromobut-2-en-1-ol (**75**) durch Veretherung mit Allylbromid (analog der Williamson'schen Ethersynthese von (*E*)-3-Bromobut-2-en-1-ol (**75**) mit Benzylbromid) zugänglich sein. Das Vinyljodid **152** sollte ausgehend von literaturbekanntem (*E*)-3-Iodoacrolein (**151**) synthetisierbar sein.¹⁵⁵ Dazu sollte zunächst eine diastereo- und enantioselektive Propion-Aldol-Reaktion die benötigte β -Hydroxyeinheit aufbauen. Die chirale Information soll hierbei über ein chirales Auxiliar induziert werden. Transaminierung des chiralen Auxiliars zum Weinreb-Amid³⁵ und anschließende Umsetzung von diesem zum Methylketon soll letztendlich das

¹⁵³ a) Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014–11015. b) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751–2754.

¹⁵⁴ Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1–46.

¹⁵⁵ a) Marek, I.; Meyer, C.; Normant, J.–F. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 194–199. b) Berger, D.; Bartlome, A.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 179–191. c) Meyer, C.; Marek, I.; Normant, J.–F. *Synlett* **1993**, 386–388.

Vinyljodid **152** liefern. Da (*E*)-3-Iodoacrolein (**151**) sehr stark polymerisationsanfällig ist,¹⁵⁵ ist es jedoch fraglich ob es für die Propion-Aldol-Reaktion und die weiteren Folgereaktionen geeignet ist. Als Alternative könnte (*E*)-3-Trimethylsilylacrolein (**153**) als Aldehyd-Komponente genutzt werden.¹⁵⁶ Durch die recht starke Silicium-Kohlenstoff-Bindung sollte es auch robuster als (*E*)-3-Iodoacrolein (**151**) sein. Nach der analogen vierstufigen Synthesesequenz zum Vinylsilan **154** könnte es auf einer späteren Stufe über eine Iododesilylierung unter Erhalt der Doppelbindungsconfiguration in das benötigte Vinyljodid **152** überführt werden (Abbildung 3.22). Dafür bietet sich ein Protokoll nach Kishi an, durch Einsatz von *N*-Iodsuccinimid unter milden Reaktionsbedingungen.¹⁵⁷

Weiterhin könnte darüber nachgedacht werden durch Nutzung eines Trialkoxysilans oder Silacyclobutans¹⁵⁸ anstelle des Trimethylsilans direkt eine Hiyama-Kreuzkupplung¹⁵⁹ mit dem Vinylbromid **150** unter Pd-Katalyse und einer Fluorid-Quelle als Aktivator¹⁶⁰ zu nutzen (Abbildung 3.23).

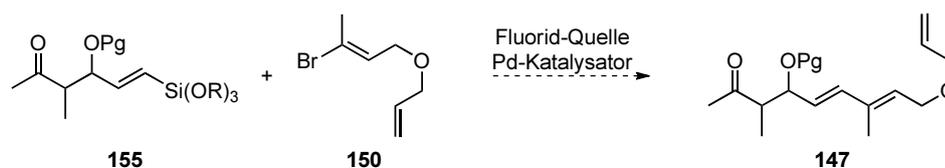


Abbildung 3.23: Mögliche Hiyama-Kreuzkupplung zum Aufbau des Diens **147** mit Relay-Metathesehenkel.

¹⁵⁶ a) Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–4597. b) Carter, M. J.; Fleming, I.; Percival, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, *9*, 2415–2434.

¹⁵⁷ Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647–8650.

¹⁵⁸ Denmark, S. E.; Wehrli, D.; Choi, J. Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2491–2494.

¹⁵⁹ a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920. b) Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. *Organomet.* **1982**, *1*, 542–549.

¹⁶⁰ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Mori, I.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 912–914.

3.6 Syntheseweg Oxidation Doppelbindung

Nachdem die Untersuchungen zur Kreuzmetathese (Kapitel 3.5) nicht die gewünschten Ergebnisse erbrachten, wurde versucht selektiv die monosubstituierte Doppelbindung zu oxidieren und schlussendlich zum Aldehyd zu spalten, damit dieser durch Olefinierungschemie verlängert werden kann.

Zunächst wurde eine einstufige Reaktion in Betracht gezogen, die Dihydroxylierung¹⁶¹ mit anschließender Diolsplaltung (Tabelle 3.12).¹⁶²



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	OsO ₄ (0.035 equiv), NMO (2 equiv), THF, <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1/1) 0 °C, Rt, 20 h, dann NaIO ₄ (2 equiv), pH 7 Puffer, 0 °C, Rt, 40 h	Zersetzung
2	AD Mix β (1.4 g/mmol), OsO ₄ (0.05 equiv), MeSO ₂ NH ₂ (1 equiv) H ₂ O, <i>t</i> -BuOH (1/1), 0 °C, 1 h, Rt, 38 h dann NaIO ₄ (2 equiv), pH 7 Puffer, 0 °C, Rt, 12 h	Zersetzung
3	I ₂ (1.1 equiv), AgOAc (2.5 equiv), Lichtausschluss, Toluol 0 °C auf Rt, 42 h, 80 °C, 26 h	Zersetzung

Tabelle 3.12: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Dihydroxylierung und Diolsplaltung.

Dazu wurde das Alken **105** zunächst in einer Upjohn-Dihydroxylierung¹⁶³ mit katalytischen Mengen an Osmiumtetroxid und stöchiometrischen Mengen an NMO umgesetzt (Eintrag 1). Das dabei entstehende Diol sollte durch Zugabe von Natriumperiodat oxidativ gespalten werden und den Aldehyd **156** liefern.¹⁶⁴ Mittels Reaktionskontrolle konnte festgestellt werden, dass eine Dihydroxylierung stattgefunden hatte, nach Zugabe von Natriumperiodat konnte jedoch nur Zersetzung beobachtet werden. Weiterhin wurde die Dihydroxylierung unter Sharpless-Bedingungen¹⁶⁵ untersucht mit dem AD Mix β (Eintrag 2) und zusätzlichen Mengen an Osmiumtetroxid. Zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde Methansulfonsäureamid zugegeben zur schnelleren Hydrolyse der Osmatester.¹⁶⁶ Es wurde jedoch über

¹⁶¹ Schroeder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187–213.

¹⁶² Review: Wee, A. G.; Slobodian, J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Reagents*, Burke, S. D.; Danheiser, R. L. Eds. John Wiley and Sons: New York **1999**, 420–423.

¹⁶³ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.

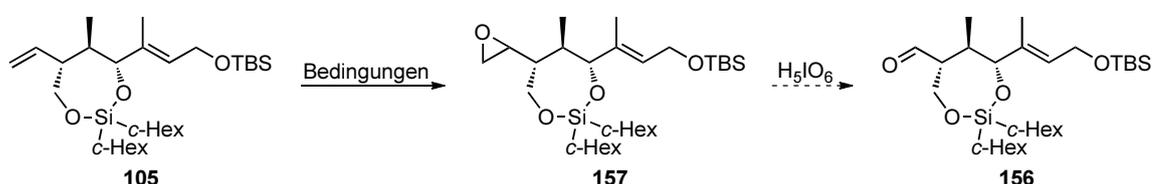
¹⁶⁴ Malaprade, L. *Bull. Soc. Chim.* **1934**, *1*, 833–852.

¹⁶⁵ a) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970. b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

¹⁶⁶ Junttila, M. H.; Hormi, O. O. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038–3047.

die Reaktionskontrolle keine Dihydroxylierung detektiert und nach Zugabe von Natriumperiodat wurde nur Zersetzung festgestellt. Eine weitere Reaktion zur Dihydroxylierung stellt die Prévost-Reaktion dar.¹⁶⁷ Durch die Wahl der Reagenzien können sowohl *syn*- als auch *anti*-konfigurierte Diole erhalten werden. Unter der Prévost-Reaktion versteht man die Umsetzung eines Alkens mit Iod, so dass ein Iodonium-Ion entsteht. Dieses wird durch das Benzoat-Anion von Silberbenzoat geöffnet, so dass ein *anti*-1,2-Iodcarboxylat entsteht,¹⁶⁸ welches durch intramolekulare Substitution des Iodids durch die Carbonylgruppe des Benzoats und anschließende wässrige Hydrolyse des cyclischen Acetoxoxoniumions das *anti*-konfigurierte 1,2-Diol liefert. Wird anstelle von Silberbenzoat als Reagenz Silberacetat verwendet, so spricht man von der Prévost–Woodward-Reaktion,¹⁶⁹ bei der *syn*-konfigurierte Diole erhalten werden. Das Alken **105** wurde daraufhin mit Iod und Silberacetat in Toluol bei 0 °C versetzt und 42 Stunden bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss zur Reaktion gebracht (Eintrag 3). Nachdem keine Reaktion beobachtet werden konnte, wurde auf 80 °C für weitere 26 Stunden erhitzt, wodurch es aber zur Zersetzung des Substrates kam.

Nachdem keine selektive Oxidation der monosubstituierten Doppelbindung erreicht werden konnte, wurde eine zweistufige Variante gewählt. Dazu sollte die monosubstituierte Doppelbindung selektiv epoxidiert werden. Dieses Epoxid **157** könnte anschließend mit Periodsäure in den benötigten Aldehyd **156** überführt werden.¹⁶⁴



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	<i>m</i> -CPBA (1.1 equiv), NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O (2.3 equiv), CH ₂ Cl ₂ 0 °C zu Rt, 20 h, dann <i>m</i> -CPBA (1 equiv), Rt, 40 h	unselektive Epoxidierung
2	Jacobsen-Katalysator (0.05 equiv), NaOCl (1.1 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2 h, Rt, 54 h	Zersetzung

Tabelle 3.13: Unterteilung der Olefine nach ihrer Reaktivität.

Erste Versuche bei diesem Substrat wurden mit *m*-CPBA in einer Prileschajew-Epoxidierung¹⁷⁰ durchgeführt (Eintrag 1). Mit einem Äquivalent *m*-CPBA wurde kein vollständiger Umsatz

¹⁶⁷ a) Prévost, C. *Compt. Rend.* **1933**, 196, 1129. b) Prévost, C. *Compt. Rend.* **1933**, 197, 1661. c) Prévost, C.; Wiedmann, J. *Compt. Rend.* **1937**, 204, 700.

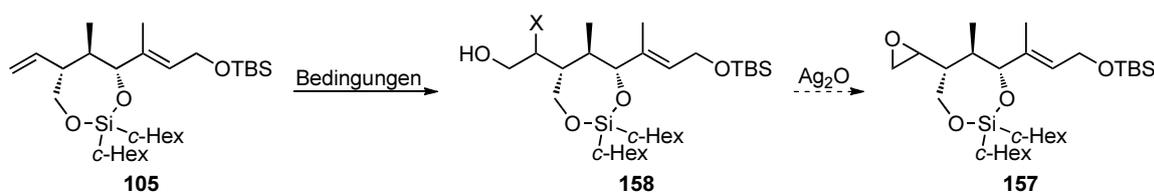
¹⁶⁸ Barton, D. H. R.; Cookson, R. C. *Quart. Revs.* **1956**, 10, 44.

¹⁶⁹ Woodward, R. B.; Brutcher, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 209–211.

¹⁷⁰ Prileschajew, N. *Chem. Ber.* **1909**, 42, 4811–4815.

erreicht, bei Zugabe eines weiteren Äquivalents *m*-CPBA wurde das Substrat vollständig umgesetzt. NMR-Kontrolle zeigte jedoch, dass beide Doppelbindungen epoxidiert wurden und damit keine Differenzierung erreicht werden konnte. Deswegen wurde die Epoxidierung mit dem Jacobsen–Katsuki-Katalysator untersucht (Eintrag 2),¹⁷¹ einem Mangan-Salen-Komplex.¹⁷² Er ist bekannt dafür besonders sensitiv auf sterische Hinderung zu reagieren,¹⁷³ so dass die monosubstituierte Doppelbindung bevorzugt werden sollte. Nach Zugabe des Jacobsen-Katalysators und stöchiometrischen Mengen an Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel konnte nach 54 Stunden kein Umsatz ermittelt werden.

Nachdem auch keine selektive Epoxidierung der monosubstituierten Doppelbindung erreicht werden konnte, wurde darüber nachgedacht das Epoxid aus dem Halohydrin zu erhalten. Dieses sollte durch wässrige Reaktionsbedingungen über das Haloniumion gewonnen werden durch Umsetzung des Olefins mit einem positiv geladenen Halogenatom und kann durch Umsetzung mit Silber(I)oxid ins Epoxid überführt werden.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	NBS (1.1 equiv), H ₂ O, Aceton (1/1) 0 °C, 1 h, Rt, 22 h	keine Reaktion
2	NIS (1.05 equiv), H ₂ O, Aceton (1/2), Lichtausschluss 0 °C, 2 h	keine Reaktion

Tabelle 3.14: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Halohydrinsynthese.

Das Alken **105** wurde daraufhin mit einem Äquivalent *N*-Bromsuccinimid in einem Wasser, Aceton Gemisch zur Reaktion gebracht und zunächst eine Stunde bei 0 °C und dann 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt in Analogie zu einer vorherigen Bromhydrinsynthese. Es konnte jedoch lediglich das Substrat reisoliert werden, woraufhin das Alken **105** unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit *N*-Iodsuccinimid unter Lichtausschluss umgesetzt wurde. Auch dies führte jedoch nur zur Reisolierung des Eduktes, weswegen keine weiteren Untersuchungen zur Halohydrinsynthese durchgeführt wurden.

¹⁷¹ a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.

b) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 481–494.

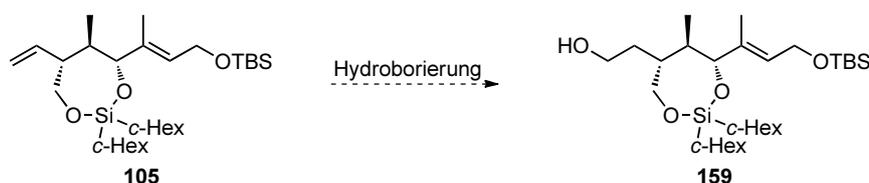
¹⁷² Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.

¹⁷³ Branders, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380.

Es wurden zu diesen Doppelbindungsoxidationen keine Optimierungen der Reaktionsbedingungen unternommen. Ausführliche Untersuchungen zur Doppelbindungsoxidation wurden an dem Diastereomer **170** durchgeführt (Kapitel 4.2).

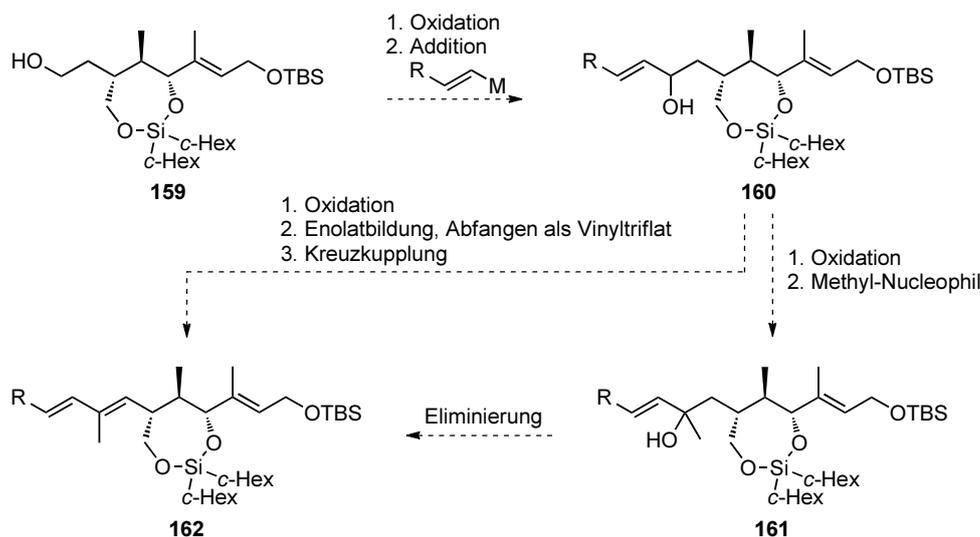
3.7 Syntheseweg Hydroborierung

Eine Alternative zum Aufbau der C5–C8-Dieneinheit, nachdem die selektive Spaltung der monosubstituierten Doppelbindung unter den gewählten Bedingungen nicht möglich war (Kapitel 3.6) und auch die Kreuzmetathese nicht die gewünschten Ergebnisse erzielte (Kapitel 3.5), stellt eine Kettenverlängerung mittels Hydroborierung dar.¹⁷⁴ Dazu sollte die monosubstituierte Doppelbindung zunächst selektiv hydroboriert werden und nach oxidativer Aufarbeitung den primären Alkohol **159** liefern (Abbildungung 3.24).



Abbildungung 3.24: Hydroborierung der terminalen Doppelbindung von **105**.

Dieser primäre Alkohol **159** soll anschließend zum Aldehyd oxidiert werden, an den eine Vinylmetall-Spezies addiert werden soll (Abbildungung 3.25). Die Wahl der Vinylmetall-Spezies hätte direkte Auswirkung auf den Aufbau der C1–C5-Einheit. Würde man ein kommerzielles Vinyl-Grignard Reagenz ($R = H$) verwenden, so müsste eine Verknüpfung über eine Kreuzmetathese erfolgen (Kapitel 3.5).¹⁷⁵



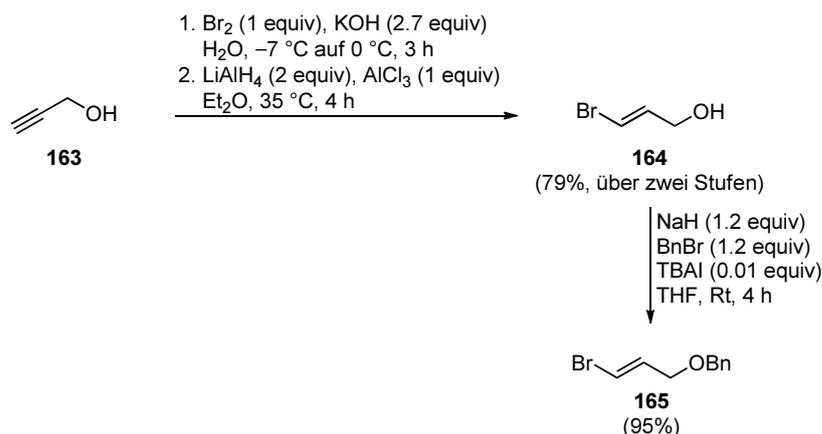
Abbildungung 3.25: Synthesepfad nach erfolgter Hydroborierung zum Aufbau des C5–C8-Dien-Systems von **162**.

¹⁷⁴ Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117–138.

¹⁷⁵ Der Vorteil dieser angedachten Kreuzmetathese gegenüber den bisher untersuchten Kreuzmetathesen wäre, dass nun zwei monosubstituierte Doppelbindungen miteinander zur Reaktion gebracht werden würden.

Bei einer substituierten Vinylmetall-Spezies mit geschützter Hydroxymethyleneinheit ($R = \text{CH}_2\text{OPg}$) könnte nach Entschützung und Oxidation zum Aldehyd direkt die Propion-Aldol-Reaktion erfolgen.

Die substituierte Vinylmetall-Spezies könnte über einen Metall-Halogen-Austausch aus dem literaturbekannten Vinylbromid **165** erfolgen, welches in drei Stufen aus Propargylalkohol (**163**) zugänglich ist (Schema 3.23).¹⁷⁶



Schema 3.23: Synthese des Vinylbromids **165** ausgehend von Propargylalkohol (**163**).¹⁷⁶

Ausgehend vom sekundären Alkohol **160** gäbe es nun zwei mögliche Synthesepfade zum Aufbau der Dien-Einheit. Eine Möglichkeit wäre zunächst die Oxidation zum Enon mit anschließender direkter Addition eines Methyl-Nucleophils an die Carbonylfunktion. Der so entstehende tertiäre Alkohol **161** müsste zur thermodynamisch stabileren (*E*)-konfigurierten trisubstituierten Doppelbindung eliminiert werden, womit die C5–C8-Dien-Einheit aufgebaut werden könnte. Diese Eliminierung könnte jedoch nicht über eine säurekatalysierte Dehydratisierung¹⁷⁷ verlaufen wegen der säureempfindlichen Silylschutzgruppen im Molekül, sondern müsste zweistufig ablaufen. Zunächst müsste die Alkoholfunktion in eine gute Abgangsgruppe überführt werden und dann mithilfe einer sterisch anspruchsvollen Base eliminiert werden.¹⁷⁸ Die andere Möglichkeit benötigt zunächst auch die Oxidation zum Enon. Dieses soll durch Behandeln mit einer Base selektiv in das (*Z*)-konfigurierte Enolat überführt werden und anschließend als Vinyltriflat abgefangen werden.¹⁷⁹ Eine Kreuzkupplung mit dem Triflat als Pseudohalogenid, zum Beispiel die Negishi-Kreuzkupplung,¹⁸⁰ sollte dann die (*E*)-konfigurierte trisubstituierte Doppelbindung liefern.

¹⁷⁶ Jiang, Z.-X.; Qin, Y.-Y.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7544–7547.

¹⁷⁷ Barlett, P. D.; Wallbillich, G. E. H.; Wingrove A. S.; Swenton, J. S.; Montgomery, L. K.; Kramer, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2049–2056.

¹⁷⁸ Justribo, V.; Pellegrinet, S. C.; Colombo, M. I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3702–3712.

¹⁷⁹ Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Takahashi, I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5697–5700.

¹⁸⁰ King, A. O.; Okukado, O.; Negishi, E.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	9-BBN (1.1 equiv), THF, 0 °C auf Rt, 15.5 h dann 0 °C, NaBO ₃ (6 equiv), 1 M LiOH	keine Reaktion
2	9-BBN (1.2 equiv), Ultraschallbad, THF, Rt, 22 h dann 0 °C, NaBO ₃ (6 equiv), 1 M LiOH	keine Reaktion
3	9-BBN (5 equiv), THF, 75 °C, 40 h, Bombenrohr dann 0 °C, H ₂ O, H ₂ O ₂ , 3 M NaOH	Zersetzung
4	BH ₃ ·THF (1.2 equiv), THF, 0 °C, 2 h, Rt, 14 h dann 0 °C, H ₂ O, H ₂ O ₂ , 3 M NaOH	keine Reaktion
5	BH ₃ ·THF (1.2 equiv), THF, 0 °C, 40 °C, 23 h dann 0 °C, H ₂ O, H ₂ O ₂ , 3 M NaOH	Zersetzung
6	BH ₃ ·THF (5 equiv), THF, 0 °C, Rt, 22 h dann 0 °C, H ₂ O, H ₂ O ₂ , 3 M NaOH	Zersetzung
7	Cyclohexen (2.3 equiv), BH ₃ ·THF (1.1 equiv) THF, 0 °C, 1h, Rt, 14 h dann 0 °C, H ₂ O, H ₂ O ₂ , 3 M NaOH	keine Reaktion
8	2-Methyl-2-buten (2.3 equiv), BH ₃ ·THF (1.1 equiv) THF, 0 °C, 1h, Rt, 14 h dann 0 °C, H ₂ O, H ₂ O ₂ , 3 M NaOH	keine Reaktion

Tabelle 3.15: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Hydroborierung.

Nach diesen Überlegungen wurden erste Untersuchungen zur Hydroborierung unternommen (Tabelle 3.15). Aufgrund der Tatsache, dass sich zwei Doppelbindungen im Molekül befinden, wurde zunächst 9-BBN als Hydroborierungsreagenz verwendet, da dieses wegen seines hohen sterischen Anspruches bevorzugt die weniger substituierte Doppelbindung adressiert.¹⁸¹ Mit annähernd äquimolaren Mengen bei Raumtemperatur (Eintrag 1). Auch vorherige Aktivierung durch Aufbrechen des vermeintlich vorhandenen 9-BBN Dimers im Ultraschallbad brachte keine beobachtete Hydroborierung (Eintrag 2). Erhöhung der Äquivalente auf das fünffache und der Temperatur auf 75 °C im Bombenrohr führte zur Zersetzung des Eduktes (Eintrag 3). Aufgrund der niedrigen Reaktivität bei Raumtemperatur mit 9-BBN wurde BH₃·THF als Hydroborierungsreagenz verwendet. Mit diesem wurde, zunächst wieder bei Raumtemperatur, keine Reaktion beobachtet (Eintrag 4) und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C führte zur Zersetzung des Eduktes (Eintrag 5). Bei Erhöhung der Äquivalente an BH₃·THF konnte zwar eine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 6), jedoch zeigte schon das Rohspektrum keinerlei Doppelbindungssignale, so dass davon ausgegangen werden kann, dass beide Doppelbindungen unselektiv hydroboriert wurden. Aufgrund dieser geringen Selektivität wurden sterisch anspruchsvollere Borane¹⁸² *in situ* durch Hydroborierung von Cy-

¹⁸¹ Knights, E. F.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5281–5283.¹⁸² Zweifel, G.; Ayyangar, N. R.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2072–2075.

clohexen und 2-Methyl-2-buten hergestellt.¹⁸³ Doch weder mit Dicyclohexylboran (Eintrag 7) noch Disiamylboran¹⁸⁴ (Eintrag 8) konnte eine selektive Hydroborierung beobachtet werden, so dass dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt wurde.

¹⁸³ a) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1241–1246. b) Zweifel, G.; Nagase, K.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 190–195.

¹⁸⁴ Pelter, A.; Singaram, S.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1433–1436.

Kapitel 4

Eigene Ergebnisse – (*S,S,S*)-konfiguriertes Kernfragment

4.1 Synthese des (*R,S*)-konfigurierten Aldehyds

Ausgehend von dem achiralen (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylether (*Z,Z*)-**10** wurde der chirale α -Ketoester **20** in einer katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung²² als einziges Diastereo- und Enantiomer erhalten. Die relative *syn*-Konfiguration des α -Ketoesters **20** kann über die einfache Diastereoselektivität der Claisen-Umlagerung erklärt werden (Abbildung 4.1). Geht man von einem cyclischen sesselförmigen Übergangszustand aus, so lassen sich daraus beide enantiomeren *syn*-konfigurierten Produkte herleiten.

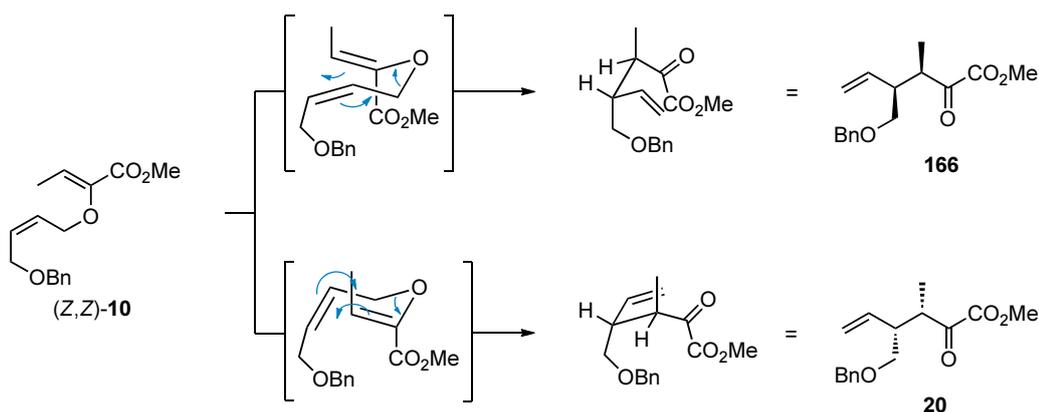


Abbildung 4.1: Einfache Diastereoselektivität der Gosteli–Claisen-Umlagerung des (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylethers (*Z,Z*)-**10**.

Die Differenzierung der beiden enantiotopen Übergangszustände wird von dem chiralen Katalysator [Cu{(*S,S*)-*tert*-Butyl-box}(CF₃CH₂OH)₂](SbF₆)₂ (**65**) übernommen (Abbildung 4.2). Durch eine bidentate Koordination des Lewis-sauren Kupferzentrums von zum einen dem Ether-Sauerstoffatom des Allylvinylethers und zum anderen der Carbonylfunktion des Methylesters wird ein kompakter Übergangszustand erzeugt. Die beiden sterisch anspruchs-

vollen *tert*-Butyl-Substituenten des chiralen Box-Liganden übernehmen dabei die Kontrolle der absoluten Konfiguration und führen dadurch zu meist hohen Enantiomerenüberschüssen.

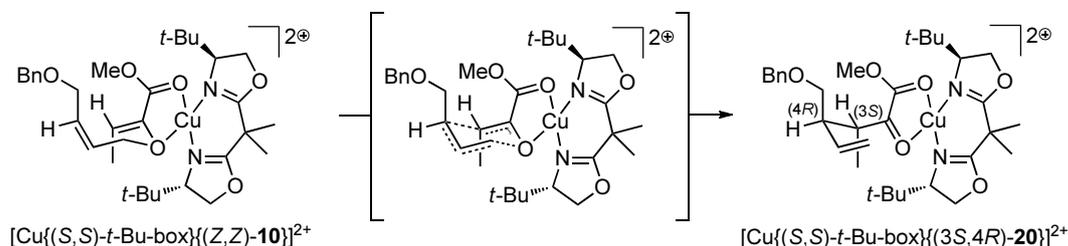
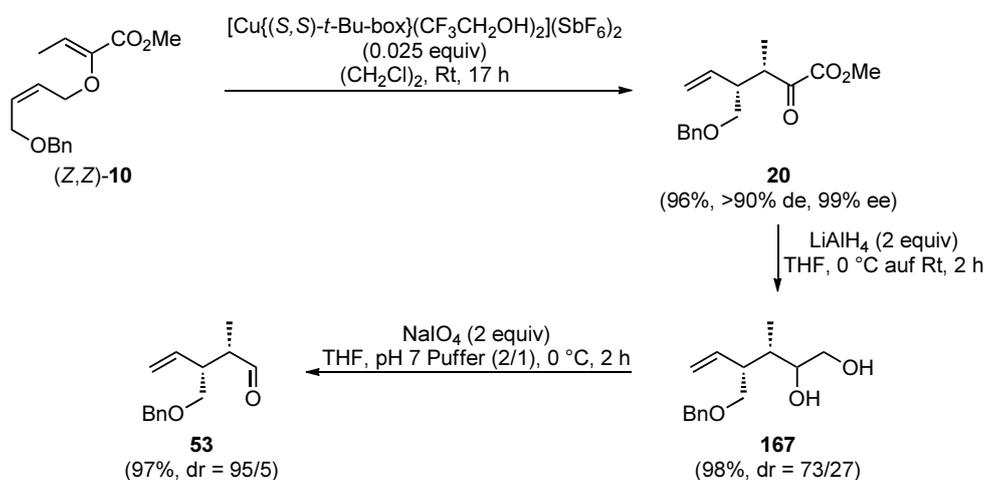


Abbildung 4.2: Übergangszustandsmodell des Katalysator-Substrat-Komplexes $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu-box}\}\{(Z,Z)\text{-}10\}]^{2+}$.

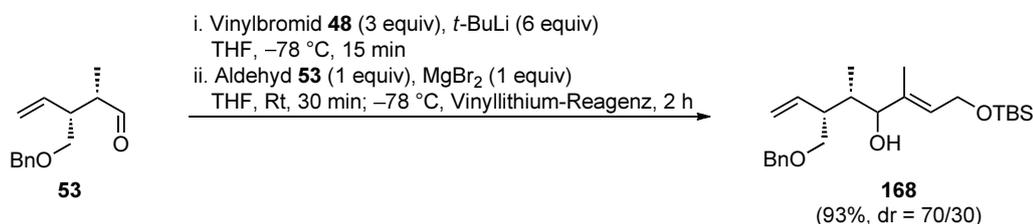
Durch den Einsatz von 2.5 mol% wurde der chirale α -Ketoester **20** im Multigrammaustab erhalten (Schema 4.1). Die Katalysatorbeladung konnte bis auf 1 mol% reduziert werden, womit 300 mg Allylvinylother in 16 Stunden umgesetzt werden konnten. Anschließend wurde die α -Ketoesterfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid⁶⁵ zum vicinalen Diol **167** reduziert, welches als Gemisch der Diastereomere im Verhältnis von 73/27 erhalten wurde. Die relative Konfiguration des Hauptmengendiastereomers wurde nicht bestimmt, da eine darauffolgende Diolsplaltung mit Natriumperiodat den α -chiralen Aldehyd **53** lieferte.¹⁶² Dieser wurde als 95/5 Diastereomere gemisch erhalten, wobei die Nutzung von einem pH 7 Puffer nach Srensen⁶⁷ während der Reaktion wichtig war, da sonst eine weitere Epimerisierung auftrat. Der (*R,S*)-konfigurierte Aldehyd **53** konnte in drei Stufen ausgehend vom (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*Z,Z*)-**10** erhalten werden mit vergleichbaren Ausbeuten wie auf der Route des C10-Epimers **45** (Kapitel 3.4).



Schema 4.1: Synthese des α -chiralen Aldehyds **53**.

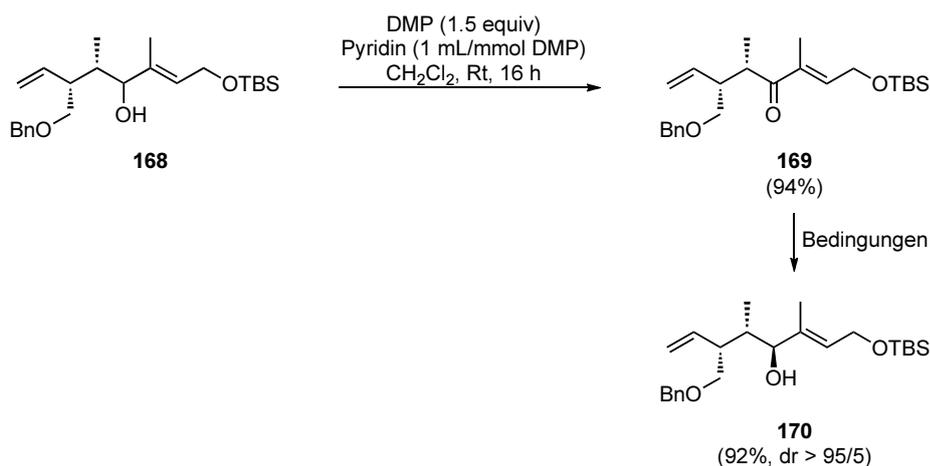
Kettenverlängerung des Aldehyds

Die Addition des Vinylolithium-Reagenzes an den α -chiralen Aldehyd **53** wurde basierend auf den optimierten Ergebnissen für das andere Diastereomer durchgeführt (Kapitel 3.4). Dazu wurden zunächst drei Äquivalente des Vinylbromids **48** mit sechs Äquivalenten *t*-BuLi in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in einem Metall-Halogen-Austausch⁸³ zum neongelben Vinylolithium-Reagenz umgesetzt. Dieses wurde dann zu dem α -chiralen Aldehyd **53**, welcher vorher mit einem Äquivalent Magnesium(II)bromid bei Raumtemperatur gerührt wurde, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und das Additionsprodukt mit 93% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 70/30 erhalten (Schema 4.2). Entgegen dem C10-Epimer waren die Diastereomere säulenchromatographisch nicht trennbar.



Schema 4.2: Kettenverlängerung des α -chiralen Aldehyds **53** mit dem Vinylbromid **48**.

Aufgrund der unzureichenden Diastereoselektivität der Additionsreaktion musste wieder der Umweg über die Oxidation mit dem Dess–Martin-Periodinan²⁴ zum Enon **169**, gefolgt von einer diastereoselektiven Reduktion (Schema 4.3).



Schema 4.3: Oxidation zum Enon **169** gefolgt von einer diastereoselektiven Reduktion.

Für die diastereoselektive Reduktion wurden analog zu dem C10-Epimer (Kapitel 3.4) zunächst die Luché-Bedingungen¹⁰¹ bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ verwendet (Tabelle 4.1), was mit 74% den Alkohol **170** ergab, jedoch nur in einem Diastereomerenverhältnis von 90/10 (Eintrag 1). Wurde die Reaktionstemperatur unter Luché-Bedingungen auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesenkt, wurde eine leicht verminderte

Ausbeute von 70% erhalten bei einem Diastereomerenverhältnis von 95/5. Aufgrund der unzureichenden Diastereoselektivität wurden andere Reduktionsmittel verwendet. K-Selectride²³ zeigte in unserer Arbeitsgruppe gute Diastereoselektivitäten unter Substratkontrolle,¹⁸⁵ bei dieser Verbindung handelt es sich jedoch um ein Enon. Für Enone ist bekannt, dass mit K-Selectride bevorzugt die 1,4-Reduktion gegenüber der 1,2-Reduktion abläuft,¹⁸⁶ weswegen K-Selectride für diese Reduktion ungeeignet scheint.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	NaBH ₄ (1.5 equiv), CeCl ₃ (1 equiv), MeOH –30 °C auf 0 °C, 7.5 h	74%, dr = 90/10
2	NaBH ₄ (1.5 equiv), CeCl ₃ (1 equiv), MeOH –60 °C auf Rt, 17 h	70%, dr = 95/5
3	DiBAL-H (1.3 + 2 equiv), THF, –78 °C auf Rt, 21 h	51%, dr = 95/5
4	Red-Al (1 equiv), THF, –78 °C auf Rt, 16.5 h	–
5	Red-Al (1.5 equiv), THF, –78 °C auf –60 °C, 2 h	77%, dr >95/5
6	Red-Al (2 equiv), THF, –78 °C auf Rt, 17 h	64%, dr >95/5
7	Red-Al (1.5 equiv), Et ₂ , –78 °C auf Rt, 17 h	–
8	Red-Al (1.5 equiv), Toluol, –90 °C auf –70 °C, 3 h	83%, dr = 85/15

Tabelle 4.1: Verwendete Reaktionsbedingungen für die diastereoselektive Reduktion.

Die Reduktion mit DiBAL-H lieferte den Alkohol **170** nur mit 51% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 95/5 (Eintrag 3). Die Verwendung von einem Äquivalent Red-Al, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid,¹⁸⁷ führte nicht zur vollständigen Reduktion des Enons **169** (Eintrag 4), so dass 1.5 Äquivalente verwendet wurden. Unter diesen Bedingungen wurde der gewünschte Alkohol **170** mit 77% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von größer 95/5 erhalten (Eintrag 5). Eine weitere Erhöhung der Äquivalente auf zwei minderte leicht die Ausbeute (Eintrag 6). Ein Wechsel des Lösungsmittels auf Diethylether führte dazu, dass keine Reduktion statt fand, sondern das Enon **169** reisoliert werden konnte (Eintrag 7). Weiterhin wurde die Reduktion in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt und die Reaktionstemperatur auf –90 °C gesenkt. Dies lieferte den Alkohol **170** in bisher der besten Ausbeute von 83%, jedoch sank das Diastereomerenverhältnis auf 85/15 (Eintrag 8).

¹⁸⁵ Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1281–1294.

¹⁸⁶ Fortunato, J. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194–2200.

¹⁸⁷ Casensky, B.; Machacek, J.; Abrham, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1971**, *36*, 2648–2657.

Somit lieferten 1.5 Äquivalente Red-Al in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die besten Ergebnisse mit 77% Ausbeute und als einziges Diastereomer. Die Zuordnung der relativen Konfiguration basierte auf dem Cram–Felkin–Anh-Modell (Abbildung 4.3).

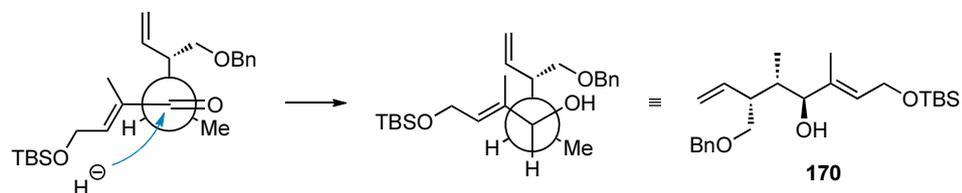


Abbildung 4.3: Zuordnung der relativen Konfiguration des Alkohols **170** nach dem Cram–Felkin–Anh-Modell.

4.2 Doppelbindungsspaltung zum γ -Lactol

Als nächstes sollte die monosubstituierte Doppelbindung selektiv in Gegenwart der trisubstituierten Doppelbindung oxidativ gespalten werden. Dies ist auf dieser Stufe notwendig, um die erforderliche all-*trans* Konfiguration des späteren γ -Lactons zu gewährleisten. So macht sich diese Synthesestrategie die beiden pseudo-diastereotopen Gruppen an C9 zunutzen (Abbildung 4.4). Es ist möglich den Vinylsubstituenten durch oxidative Spaltung, gefolgt von einer reduktiven Aufarbeitung in eine Hydroxymethyleinheit zu überführen, welche später zusammen mit der sekundären Hydroxyfunktion an C11 das γ -Lacton bilden soll, während die Kohlenstoffkette über den entschützten Benzylether durch Oxidation und Olefinierungschemie verlängert werden soll, wodurch formal die absolute Konfiguration an C9 invertiert wird.

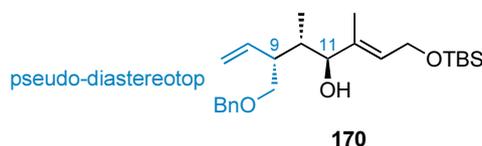
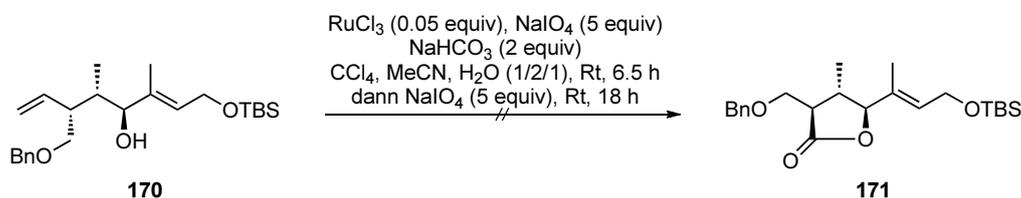


Abbildung 4.4: Nutzung der pseudodiastereotopen Gruppen an C9 von **170**.

Die erste Reaktion für diese Transformation, um die Anzahl an Oxidationsschritten möglichst gering zu halten, ist die Lemieux–von Rudloff-Oxidation.¹⁸⁸ Bei dieser Reaktion wird die Doppelbindung mit Rutheniumtetroxid, welches *in situ* aus Ruthenium(III)chlorid mit Natriumperiodat gebildet wird,¹⁸⁹ dihydroxyliert. RuO₄ hat gegenüber Osmiumtetroxid,¹⁶¹ welches hauptsächlich bei Dihydroxylierungen eingesetzt wird, den Vorteil dass es nicht toxisch ist. Das gebildete Diol wird anschließend mit NaIO₄ gespalten und der resultierende Aldehyd zur Carbonsäure oxidiert. Diese Hydroxycarbonsäure sollte, analog zu Körners Beobachtungen,²⁰ *in situ* das γ -Lacton **171** bilden (Schema 4.4).



Schema 4.4: Versuchte Lemieux–von Rudloff-Oxidation des Alkens **170** zum γ -Lacton **171**.

Daraufhin wurde das Alken **170** mit 0.05 Äquivalenten Ruthenium(III)chlorid und fünf Äquivalenten Natriumperiodat und zwei Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in einem CCl₄, MeCN, H₂O-Lösungsmittelgemisch für sechs Stunden zur Reaktion gebracht und dann

¹⁸⁸ Lemieux, R. U.; von Rudloff, E. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701–1709.

¹⁸⁹ Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.

weitere fünf Äquivalente Natriumperodat zugegeben, es konnte jedoch nur Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden. Da kein definiertes Produkt erhalten werden konnte und auch die folgende Benzylabspaltung eventuell nicht kompatibel mit der γ -Lacton-Einheit ist, wurden keine weiteren Versuche zur Lemieux–von Rudloff-Reaktion gemacht.

Das Ziel war es nun die monosubstituierte Doppelbindung oxidativ zum Aldehyd zu spalten, so dass dieser mit dem sekundären Alkohol *in situ* das γ -Lactol **172** bildet (Tabelle 4.2). Dies sollte über eine Ozonolyse¹⁹⁰ beziehungsweise eine Sequenz aus Dihydroxylierung und Diolspaltung (Tabelle 4.2) in einer einstufigen Reaktion erfolgen.¹⁶¹

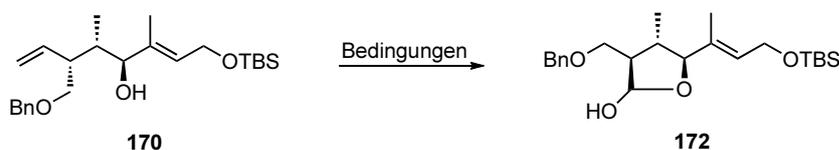


Abbildung 4.5: Oxidative Spaltung der monosubstituierten Doppelbindung zum γ -Lactol **172**.

Zunächst wurde die oxidative Spaltung über eine Ozonolyse in einem MeOH, CH₂Cl₂-Lösungsmittelgemisch bei –78 °C mit Triphenylphosphin-Aufarbeitung¹⁹¹ untersucht (Eintrag 1). Weiterhin wurde Sudanrot B,¹⁹² ein Diazofarbstoff, als Indikator verwendet, da durch die Entfärbung der Lösung der Reaktionszeitpunkt visualisiert werden soll, bei dem das Ozon vollständig mit dem Startmaterial reagiert hat, noch bevor die Reaktionslösung mit Ozon gesättigt ist. Dies sollte eine Überoxidation verhindern, so dass im Idealfall nur die gewünschte monosubstituierte Doppelbindung oxidiert wird. Es ist bekannt, dass elektronenreichere Doppelbindungen zuerst ozonolytisch gespalten werden,¹⁹³ jedoch spielt auch die sterische Umgebung der Doppelbindungen eine wichtige Rolle.¹⁹⁴ Nach erfolgter Reaktion konnte jedoch kein Doppelbindungssignal im NMR mehr vorgefunden werden, was dafür spricht, dass beide Doppelbindungen oxidativ gespalten wurden. Da es bei der Ozonolyse schwierig ist die Äquivalente an Ozon zu kontrollieren, wurden keine weitere Versuche zur Ozonolyse gemacht, sondern mit der Dihydroxylierung eine Reaktion untersucht, bei der die Äquivalente an Oxidationsmittel genau eingewogen werden können.

Erste Versuche wurden in über eine Lemieux–Johnson-Oxidation¹⁹⁵ in einer Eintopf-Synthese gemacht mit katalytischen Mengen an Osmiumtetroxid und stöchiometrischen Mengen an Na-

¹⁹⁰ a) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 343, 311–344. b) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 374, 288–368. c) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 390, 235–268. d) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1915**, 410, 1–21.

¹⁹¹ Lorenz, O.; Parks, C. R. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1976–1981.

¹⁹² Vaysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K. *Synthesis* **1980**, 807–810.

¹⁹³ Pryor, W. A.; Giamalva, D.; Church, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2793–2797.

¹⁹⁴ Maurer, P. J.; Rapoport, H. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2016–2026.

¹⁹⁵ Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 478–479.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	O ₃ , Sudanrot B (kat.), CH ₂ Cl ₂ , MeOH (1/1), –78 °C dann PPh ₃ (2 equiv), –78 °C auf Rt, 18 h	Spaltung beider Doppelbindungen
2	OsO ₄ (0.02 equiv), NaIO ₄ (4 equiv), 2,6-Lutidin (2 equiv) Dioxan, H ₂ O (3/1), Rt, 43 h	Zersetzung
3	OsO ₄ (0.02 equiv), NaIO ₄ (2 equiv) THF, <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1/2), Rt, 40 h	Zersetzung
4	OsO ₄ (0.035), NMO·H ₂ O (2 equiv) THF, <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1/1), 0 °C auf Rt, 43 h dann NaIO ₄ (2 equiv), pH 7 Puffer, Rt, 4 h	Spaltung beider Doppelbindungen
5	OsO ₄ (0.035), NMO·H ₂ O (2 equiv), MeSO ₂ NH ₂ (1 equiv) THF, <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1/1), 0 °C auf Rt, 88 h dann NaIO ₄ (2 equiv), pH 7 Puffer, 0 °C, 4 h	Zersetzung
6	OsO ₄ (0.05), NMO·H ₂ O (1.1 equiv) THF, <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1/1), 0 °C auf Rt, 62.5 h dann NaIO ₄ (2 equiv), pH 7 Puffer, 0 °C, 2 h	Spaltung beider Doppelbindungen
7	AD Mix β (1.4 g/mmol), MeSO ₂ NH ₂ (1 equiv) <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1), 0 °C auf Rt, 88 h	kein Umsatz
8	AD Mix β (1.4 g/mmol), MeSO ₂ NH ₂ (1 equiv) OsO ₄ (0.02 equiv), <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1), 0 °C auf Rt, 88 h	kein Umsatz

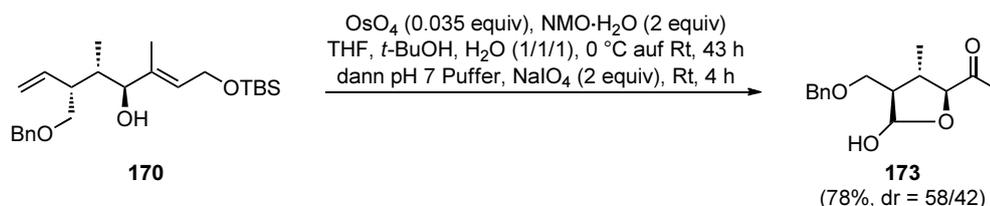
Tabelle 4.2: Verwendete Reaktionsbedingungen für die selektive Spaltung der monosubstituierten Doppelbindung.

triumperiodat und 2,6-Lutidin in einem Dioxan, H₂O-Lösungsmittelgemisch (Eintrag 2).¹⁹⁶ Natriumperiodat hat in dieser Reaktion zum einen den Nutzen der Reoxidation des Osmiumtetroxid nach erfolgter Dihydroxylierung sowie gleichzeitig zur Durchführung der nachfolgenden Diolsplaltung. Weiterhin wurde diese einstufige Reaktion in einem THF, *t*-BuOH, H₂O-Lösungsmittelgemisch durchgeführt (Eintrag 3), jedoch führten diese Reaktionsbedingungen nur zur Zersetzung des Startmaterials.

Aufgrund dieser Tatsache wurden die Reaktionsschritte zeitlich voneinander getrennt. So sollte zunächst die Doppelbindung in einer Upjohn-Reaktion¹⁶³ dihydroxyliert werden mittels katalytischen Mengen an Osmiumtetroxid und stöchiometrischen Mengen an NMO zur Reoxidation der Osmium-Spezies in einem THF, *t*-BuOH, H₂O-Gemisch. Nach 43 Stunden Reaktionszeit wurde ein pH 7 Puffer sowie NaIO₄ zur Diolsplaltung hinzugegeben (Eintrag 4). Dies führte dazu, dass beide Doppelbindungen oxidativ gespalten wurden, so dass sich zwar das γ -Lactol **173** bilden konnte, jedoch nicht mit der Seitenkette die die trisubstituierte Doppelbindung trägt, sondern stattdessen das Methylketon erhalten (Schema 4.5). Eine Al-

¹⁹⁶ Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.

ternative zur Diolsplaltung mit Natriumperiodat ist Bleitetraacetat.¹⁹⁷ Da dieses Reagenz in wässrigem Medium nicht stabil ist und hydrolysiert wird, müsste das dihydroxylierte Produkt vorher isoliert werden und die Diolsplaltung in einem aprotischen Lösungsmittel durchgeführt werden.¹⁹⁸ Weiterhin ist es stark toxisch, weswegen keine Untersuchungen mit diesem Reagenz angestellt wurden.



Schema 4.5: Oxidative Spaltung beider Doppelbindungen zum Methylketon **173**.

Aufgrund der langen Reaktionszeit zur vollständigen Dihydroxylierung wurde ein Äquivalent Methansulfonamid zugegeben (Eintrag 5). Dieses ist dafür bekannt die Hydrolyse der intermediär auftretenden Osmatester zu beschleunigen,¹⁶⁶ führte in diesem Fall jedoch zur Zersetzung des Startmaterials. Da bei zwei Äquivalenten an NMO beide Doppelbindungen dihydroxyliert wurden, wurde die Menge an NMO auf 1.1 Äquivalente reduziert (Eintrag 6), was jedoch auch zum ungewünschten γ -Lactol **173** führte, wenn auch in geringerer Ausbeute. Dies spricht dafür, dass es keine Bevorzugung zwischen den beiden Doppelbindungen im Molekül gibt und eine selektive Dihydroxylierung unter Upjohn-Bedingungen¹⁶³ nicht erreicht werden kann. Um sicher zu gehen, dass die Dihydroxylierung der trisubstituierten Doppelbindung nicht erst bei der Zugabe von Natriumperiodat stattfindet, da sich zu diesem Zeitpunkt noch die Osmium-Spezies in der Reaktionslösung befindet, welche vom Natriumperiodat zu Osmiumtetroxid oxidiert werden kann, wurde die Reaktion vor der Zugabe von Natriumperiodat abgebrochen und das Reaktionsprodukt isoliert. Dabei zeigte sich, dass im ¹H NMR keine Doppelbindungssignale gefunden werden konnten, was dafür spricht, dass schon im ersten Reaktionsschritt beide Doppelbindungen dihydroxyliert wurden.

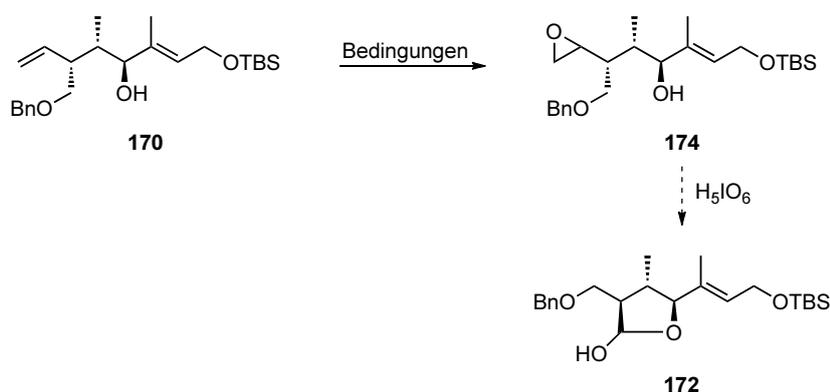
Deswegen wurden weitere Versuche mit der Sharpless-Dihydroxylierung gemacht.¹⁶⁵ Diese ist dafür bekannt recht empfindlich gegenüber sterischer Hinderung zu sein und damit womöglich die monosubstituierte Doppelbindung stärker zu bevorzugen. Das Alken **170** wurde daraufhin mit dem AD Mix β , einer kommerziell erhältlichen Mischung bestehend aus Kaliumosmat, der Quelle für Osmiumtetroxid, Kaliumhexacyanidoferrat(III), dem Reoxidationsmittel für den Katalysezyklus, Kaliumcarbonat und dem chiralen Liganden, in einem *t*-BuOH, H₂O-Lösungsmittelgemisch zur Reaktion gebracht (Eintrag 7). Weiterhin wurde wieder ein Äquivalent Methansulfonamid zugegeben,¹⁶⁶ es konnte jedoch keine Dihydroxylierung beobachtet werden. Deswegen wurde zu dem AD Mix β zusätzliches Osmiumtetroxid zugegeben um die Dihydroxylierung durchzuführen (Eintrag 8), es konnte jedoch auch nur das Startmaterial

¹⁹⁷ Bailar, J. C.; Fernelius, W. C.; Skinner, H. A. *Inorg. Synth.* **1939**, *1*, 47–49.

¹⁹⁸ Wolf, F. J.; Weijard, J. *Org. Synth.* **1955**, *35*, 18.

reisoliert werden.

Nachdem die einstufige Sequenz aus Dihydroxylierung und Diolsplaltung zum γ -Lactol **172** unter Upjohn-Bedingungen¹⁶³ nur zur oxidativen Spaltung beider Doppelbindungen beziehungsweise unter Sharpless-Bedingungen¹⁶⁵ nur zur Reisolierung des Startmaterials führte, wurde über eine mehrstufige Sequenz nachgedacht. Bei dieser sollte zunächst die monosubstituierte Doppelbindung epoxidiert werden. Dieses Epoxid **174** sollte anschließend mit Periodsäure zum vicinalen Diol geöffnet werden und dieses direkt zum Aldehyd gespalten werden,¹⁶⁴ so dass sich das γ -Lactol **172** bilden kann (Tabelle 4.3).



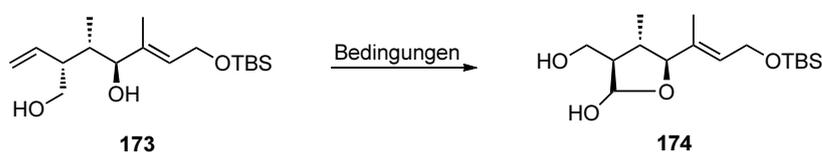
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	<i>m</i> -CPBA (1.3 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C auf Rt, 1 h	Produktgemisch
2	<i>m</i> -CPBA (1.3 equiv), NaHCO ₃ (5 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C auf Rt, 1 h	Produktgemisch
3	<i>m</i> -CPBA (1.3 equiv), Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O (3 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C , 1 h	Produktgemisch
4	Jacobsen-Katalysator (0.05 equiv), NaOCl (1.3 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C , 7 h, Rt, 40 h	Produktgemisch

Tabelle 4.3: Verwendete Reaktionsbedingungen für die selektive Epoxidierung der monosubstituierten Doppelbindung von **170**.

Erste Versuche zur Epoxidierung wurden unter Prileschajew-Bedingungen¹⁷⁰ mit 1.3 Äquivalenten *m*-CPBA, einer Persäure, bei 0 °C gemacht (Eintrag 1). Weiterhin wurden fünf Äquivalente Natriumhydrogencarbonat (Eintrag 2) und drei Äquivalente Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat (Eintrag 3) als Base zugegeben, jedoch zeigte sich bei diesen Epoxidierungen, dass bevorzugt die trisubstituierte Doppelbindung oxidiert wird. Es wurde in allen Versuchen ein komplexes Produktgemisch der Epoxide erhalten. Deswegen wurde die Reaktion nach Jacobsen–Katsuki-Bedingungen¹⁷¹ mit einem Mangan(III)-Katalysator mit einem chiralen Salen-Liganden durchgeführt mit stöchiometrischen Mengen an Natriumhypochlorit

zunächst bei 0 °C und dann bei Raumtemperatur (Eintrag 4). Dies führte jedoch nicht zur gewünschten selektiven Epoxidierung.

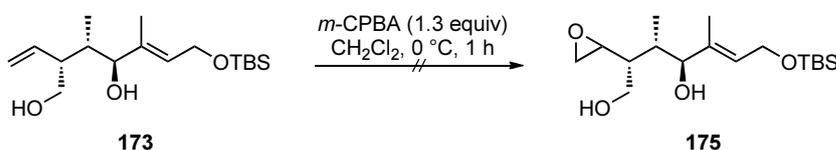
Da bisher keine selektive Epoxidierung der monosubstituierten Doppelbindung an dem Alken **170** erreicht werden konnte, wurde analog zur Synthese des anderen Diastereomers die Benzylschutzgruppe mit Lithiumnaphthalid⁵⁰ abgespalten und das Diol **173** den Oxidationsversuchen unterzogen. Damit sollte durch den nun freien Homoallylalkohol eine dirigierende Wirkung zur monosubstituierten Doppelbindung ausgenutzt werden und auch der sterische Anspruch der Doppelbindungsumgebung minimiert werden um so die gewünschte Bevorzugung zu erreichen. Zunächst wurde wieder die Dihydroxylierung mit anschließender Diolsplaltung untersucht (Tabelle 4.4).



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	OsO ₄ (0.05 equiv), NMO·H ₂ O (2 equiv) THF, <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1/1), 0 °C auf Rt, 38.5 h dann NaIO ₄ (2.5 equiv), pH 7 Puffer, 0 °C auf Rt, 23 h	Produktgemisch
2	AD Mix β (1.4 g/mmol), MeSO ₂ NH ₂ (1 equiv) OsO ₄ (0.03 equiv), <i>t</i> -BuOH, H ₂ O (1/1), 0 °C, 1 h, Rt, 64 h	Zersetzung

Tabelle 4.4: Verwendete Reaktionsbedingungen für die selektive oxidative Spaltung der monosubstituierten Doppelbindung des Diols **173**.

Unter Upjohn-Bedingungen¹⁶³ mit 0.05 Äquivalenten Osmiumtetroxid und zwei Äquivalenten NMO in einem THF, *t*BuOH, H₂O-Lösungsmittelgemisch und anschließender Diolsplaltung mit Natriumperiodat führte nur zu einem komplexen Produktgemisch (Eintrag 1) bei dem im Roh-NMR keine Doppelbindungsprotonen mehr nachgewiesen werden konnten. Die Dihydroxylierung unter Sharpless-Bedingungen¹⁶⁵ mit dem AD Mix β sowie zusätzlichen Mengen an Osmiumtetroxid führte nur zur Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 2).

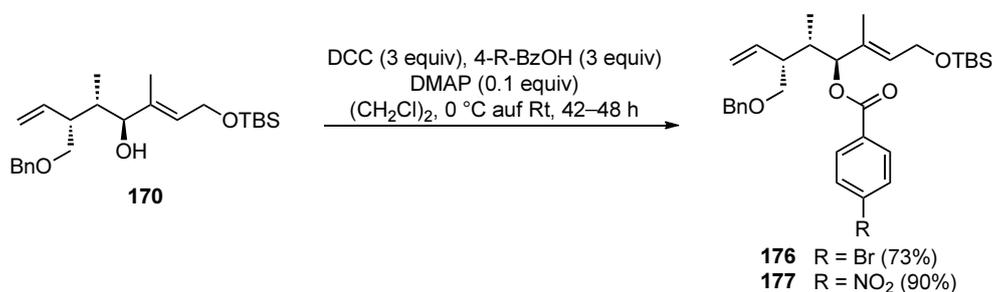


Schema 4.6: Versuchte Epoxidierung der monosubstituierten Doppelbindung des Diols **173**.

Die Epoxidierung des Diols **173** unter Prileschajew-Bedingungen¹⁷⁰ mit 1.3 Äquivalenten *m*-CPBA bei 0 °C brachte keine Verbesserung der Selektivität gegenüber der monosubstituierten Doppelbindung (Schema 4.6). So wurde sogar selektiv die trisubstituierte Doppelbindung epoxidiert was über NMR-Kontrolle bestätigt werden konnte.

Bei allen Oxidationsreaktionen der Doppelbindung stellte sich heraus, dass die trisubstituierte Doppelbindung oftmals bevorzugt oxidiert wurde. Dies kann damit erklärt werden, dass sie durch die Mehrzahl an Substituenten elektronenreicher und zudem Teil eines Allylalkohols ist. Dies bedeutet neben der erhöhten Nucleophilie, dass noch eine dirigierende Wirkung zu dieser Doppelbindung vorliegt. In der Regel werden mit Reagenzien wie Osmiumtetroxid oder *m*-CPBA die elektronenreicheren Doppelbindungen oxidiert, jedoch ist die sterische Umgebung in vielen Fällen mindestens genau so entscheidend, welche Doppelbindung oxidiert wird.¹⁹⁴

Aufgrund dieser Tatsache wurde darüber nachgedacht, den sekundären Allylalkohol mit einer Schutzgruppe zu versehen um die vorher thematisierte dirigierende Wirkung zu unterdrücken. Durch die Wahl einer Benzoat-Schutzgruppe sollten noch weitere positive Effekte auf die Reaktion ausgenutzt werden. Die Überführung des Alkohols in einen Ester sollte dazu dienen, die trisubstituierte Doppelbindung elektronenärmer zu machen und damit unattraktiver für die Oxidation. Weiterhin kann durch elektronenziehende Substituenten am Benzoat, bevorzugt in *para*-Position, die Reaktivität in einem gewissen Maße eingestellt werden. Diese Substituenten haben zusätzlich noch einen positiven Effekt für die sterische Umgebung der Doppelbindung. So kann die trisubstituierte Doppelbindung durch große Substituenten am Benzoat in einem gewissen Maße abgeschirmt werden. Eine Benzoat-Schutzgruppe hätte noch den Vorteil, dass sie unter den reduktiven Bedingungen der Benzylspaltung mit Lithiumnaphthalid abgespalten werden kann und damit keine zusätzlichen Reaktionsschritte für die Abspaltung benötigt.

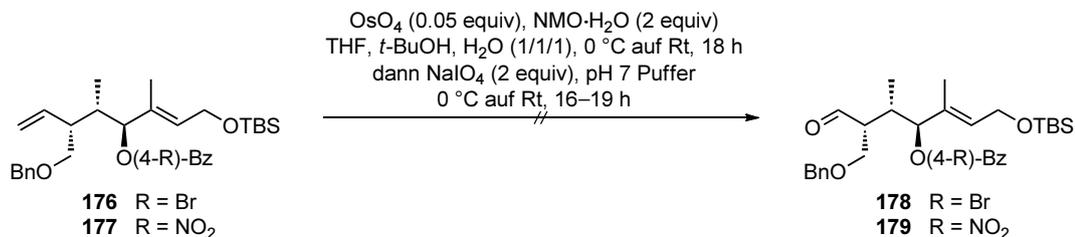


Schema 4.7: Synthese der Benzoate **176**–**177** über die Steglich-Veresterung.

Die Überführung des sekundären Allylalkohols **170** in die Benzoate **176**–**177** wurde über die Steglich-Veresterung realisiert,¹⁹⁹ welche über die substituierten Benzoesäuren Zugang zu den substituierten Benzoaten lieferte. Es wurden das *para*-Brom-Benzoat **176** mit 73% Ausbeute

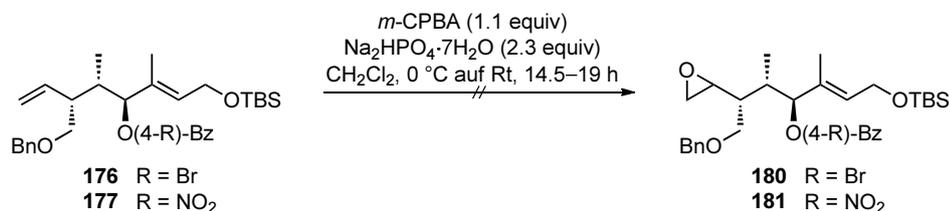
¹⁹⁹ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem.* **1978**, *17*, 522–524.

und das *para*-Nitro-Benzoat **177** mit 90% Ausbeute isoliert (Schema 4.7). Mit diesen Benzoaten wurde nun die selektive Doppelbindungsoxidation zugunsten der monosubstituierten Doppelbindung untersucht. Dies wurde zunächst über Dihydroxylierung und Diolsplaltung versucht.¹⁶¹



Schema 4.8: Versuchte Dihydroxylierung und Diolsplaltung bei den Benzoaten **176** & **177**.

Die Dihydroxylierung wurde mit 0.05 Äquivalenten Osmiumtetroxid und zwei Äquivalenten NMO in einem THF, *t*-BuOH, H₂O-Lösungsmittelgemisch durchgeführt, die anschließende Diolsplaltung mit zwei Äquivalenten Natriumperiodat nach Zugabe eines pH 7 Puffers⁶⁷ (Schema 4.8). Für das *para*-Brom-Benzoat **176** konnte die oxidative Spaltung beider Doppelbindungen festgestellt werden, während beim *para*-Nitro-Benzoat **177** nur Zersetzung beobachtet werden konnte. Nachdem nicht der gewünschte Aldehyd erhalten werden konnte, wurde die selektive Epoxidierung untersucht.



Schema 4.9: Versuchte Epoxidierung bei den Benzoaten **176** & **177**.

Diese wurde mit 1.1 Äquivalenten *m*-CPBA und 2.3 Äquivalenten Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat durchgeführt (Schema 4.9). Für das *para*-Nitro-Benzoat **177** konnte wieder nur Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden. Bei dem *para*-Brom-Benzoat **176** konnte wiederum nur eine unselektive Epoxidierung beobachtet werden, jedoch konnte die Bevorzugung der trisubstituierten Doppelbindung aufgehoben werden, welche in vorherigen Experimenten oftmals selektiv epoxidiert wurde. Es konnte eine Fraktion mit 21% Ausbeute isoliert werden, bei der selektiv die gewünschte monosubstituierte Doppelbindung epoxidiert wurde. Dies spricht dafür, dass die vorher gemachten Überlegungen bezüglich des Elektronenreichtums der trisubstituierten Doppelbindung korrekt waren, jedoch noch nicht ausreichend um eine synthetisch nützliche Selektivität gegenüber der monosubstituierten Doppelbindung zu erreichen.

Aufgrund der Tatsache, dass unter all den durchgeführten Doppelbindungsoxidationen keine selektive Oxidation möglich war, jedoch gezeigt werden konnte, dass durch Minderung des Elektronenreichtums der trisubstituierten Doppelbindung eine selektive Oxidation unter Umständen möglich ist, wurde über eine leicht modifizierte Synthesestrategie nachgedacht, bei der die trisubstituierte Doppelbindung Teil eines Enons ist und damit deutlich elektronenärmer. Der dafür benötigte Synthesebaustein **182** ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 4.6)

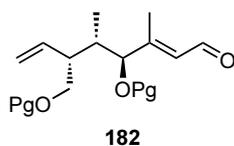
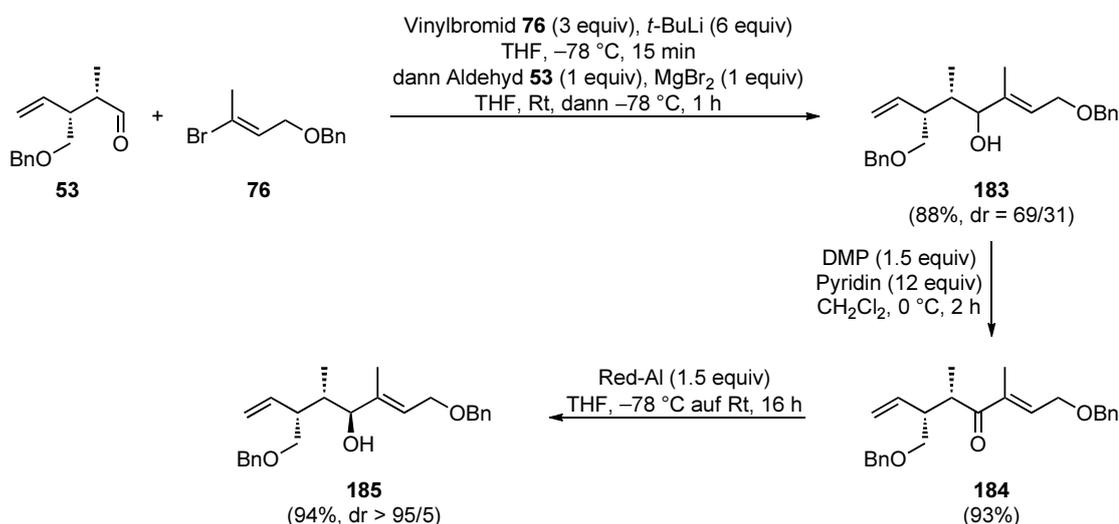


Abbildung 4.6: Benötigter Synthesebaustein für die selektive Doppelbindungsoxidation.

4.3 Kettenverlängerung (*R,S*)-konfigurierter Aldehyd – Oxidation des Triols

Ein weiterer Synthesansatz zur Totalsynthese von Curvicollid C soll über eine chemoselektive Oxidation eines Triols und anschließender selektiver Doppelbindungsspaltung in Gegenwart eines Enons verlaufen. Dazu wurden, analog zu den zuvor erhaltenen Ergebnissen bei der Addition der Vinylolithium-Spezies an den α -chiralen Aldehyd **53**, die optimierten Bedingungen verwendet. Im Gegensatz zu der bereits durchgeführten Addition (Kapitel 4.1) trägt das eingesetzte Vinylbromid **76** statt der bisher verwendeten TBS-Schutzgruppe eine Benzyl-Schutzgruppe. Dies soll dazu dienen die Anzahl an Schutzgruppenoperationen möglichst gering zu halten. So ist geplant beide Benzylether im Laufe der Synthese in einem Schritt abzuspalten.

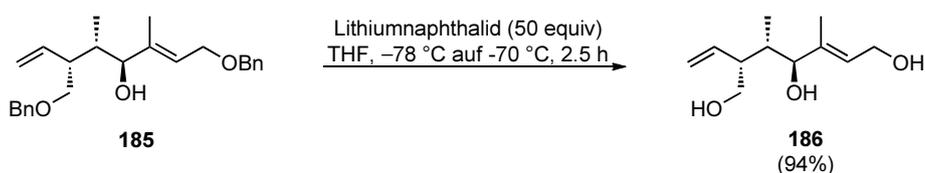


Schema 4.10: Kettenverlängerung des α -chiralen Aldehyds **53** und anschließender diastereoselektiver Reduktion.

Wie schon zuvor wurde das Vinylbromid **76** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit zwei Äquivalenten *t*-BuLi in die Vinylolithium-Spezies überführt.⁸³ Diese tiefgelbe Lösung wurde zu dem auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlten Aldehyd **53**, welcher zuvor bei Raumtemperatur mit Magnesium(II)bromid aktiviert wurde, hinzugegeben und zur Reaktion gebracht (Schema 4.10). Das Additionsprodukt **183** wurde mit 88% Ausbeute in einem Diastereomerenverhältnis von 69/31 erhalten. Diese Diastereoselektivität könnte wieder über eine Konkurrenz zwischen dem Cram–Felkin–Anh- und dem Cram–Chelat-Modell erklärt werden. Aufgrund der unzureichenden Diastereoselektivität erfolgte die Oxidation des sekundären Alkohols **183** zum Enon **184** mit dem Dess–Martin-Periodinan.²⁴ Das Enon wurde anschließend diastereoselektiv zum Alkohol **185** reduziert und damit die C9–C11-Stereotriade aufgebaut. Die Bedingungen dieser Redoxsequenz wurden analog der Durchführung für den TBS-Ether (Kapitel 4.1) entnommen. Die Zuordnung des neu gebildeten Chiralitätszentrums erfolgte über das Cram–Felkin–Anh-

Modell (vgl. Abbildung 4.3).

Im nächsten Schritt sollte die Abspaltung beider Benzylether zum Triol **186** erfolgen. Dazu wurden zunächst die etablierten Reaktionsbedingungen mit zehn Äquivalenten Lithiumnaphthalid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ verwendet,⁵⁰ was von der Stöchiometrie her ausreichen sollte. Nach 16 Stunden Reaktionszeit und Erhöhung der Reaktionstemperatur bis auf Raumtemperatur konnte das gewünschte Triol **186** nicht erhalten werden. Die Äquivalente wurden daraufhin auf 20 erhöht, doch auch diese Menge war nicht ausreichend um das Triol in synthetisch nützlichen Ausbeuten zu erhalten. So wurde zwar das Startmaterial vollständig verbraucht, jedoch wurde nach 17 Stunden immer noch deutliche Mengen an monoentschütztem Produkt detektiert sowie Zersetzung aufgrund der langen Reaktionszeiten. Eine weitere Erhöhung auf 50 Äquivalente lieferte schlussendlich nach 2.5 Stunden Reaktionszeit bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Triol **186** in 94% Ausbeute (Schema 4.11).



Schema 4.11: Abspaltung beider Benzylether zum Triol **186**.

Dann folgte einer der Schlüsselschritte entlang dieses Synthesepfades, die Differenzierung zwischen den drei Hydroxy-Funktionen. So sollte selektiv die Oxidation des primären allylischen Alkohols in Gegenwart des sekundären allylischen und des primären homoallylischen Alkohols erfolgen (Abbildung 4.7). Es ist literaturbekannt, dass sich allylische Alkohole selektiv mit Braunstein oxidieren lassen,²⁰⁰ jedoch wird in den meisten Fällen ein Überschuss an Reagenz benötigt (Standardreaktionsbedingungen: 10 Äquivalente) und vorherige Untersuchungen zeigten, dass sich der sekundäre allylische Alkohol auch mit Braunstein oxidieren ließ, wenn auch nur langsam und unvollständig.

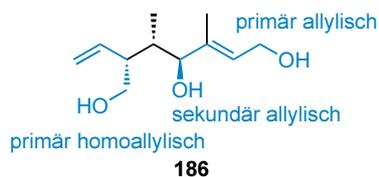


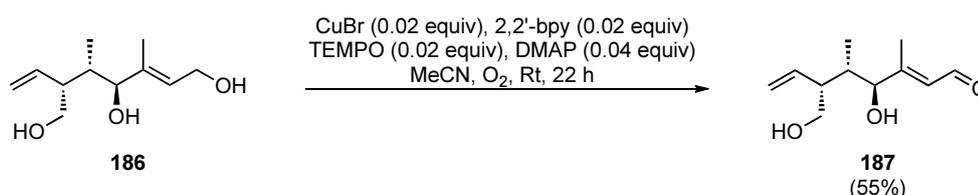
Abbildung 4.7: Chemische Umgebung der drei Hydroxy-Funktionen des Triols **186**.

Im Jahr 2011 publizierte die Arbeitsgruppe um Stahl ein Katalysatorsystem auf Cu(I)-Basis, mit dem eine effiziente Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden mit Sauerstoff als

²⁰⁰ a) Ladbury, J. W.; Cullis, C. F. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 403–438. b) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65–104.

c) Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J.; Raw, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851–869.

Oxidationsmittel möglich war.²⁰¹ Dieses bestand aus Cu(OTf), 2,2'-Bipyridin, TEMPO und NMI in Acetonitril mit dem die Oxidation mit ausgezeichneten Ausbeuten und geringen Katalysatormengen von 5 mol% möglich war. Desweiteren zeigte sich eine gute Selektivität von primären Alkoholen gegenüber sekundären Alkoholen, primären benzylichen gegenüber sekundär benzylichen und von primären benzylichen gegenüber primären aliphatischen.²⁰¹ Unter Betrachtung all dieser Bevorzugungen könnte es möglich sein den primären allylischen Alkohol selektiv zu oxidieren.



Schema 4.12: Oxidation des primären allylischen Alkohols des Triols **186** zum Aldehyd **187**.

Als Katalysatorsystem wurde zunächst mit CuBr (5 mol%), 2,2'-Bipyridin (5 mol%), TEMPO (5 mol%) und DMAP (10 mol%) ein leicht modifizierten System verwendet.²⁰² Dies hatte den Grund dass CuBr kommerziell erhältlich ist und eine gut handhabbare Kupfer(I)-Quelle darstellt. Weiterhin zeigte sich Kuper(I)bromid in Versuchen von Stahl als weniger reaktiv, dafür aber als selektiver in der Oxidation.²⁰¹ Dieses System zeigte bemerkenswerterweise in ersten Testversuchen ausschließlich die gewünschte selektive Oxidation des primären allylischen Alkohols zum α,β -ungesättigten Aldehyd **187** (Schema 4.12). Jedoch konnte auch nach längeren Reaktionszeiten und Erhöhung der Katalysatormenge von anfänglich 1 mol% auf 5 mol% auf 10 mol% kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Erfreulicherweise wurde auf bei Erhöhung an Katalysatormenge und Reaktionszeit einzig der gewünschte Aldehyd **187** erhalten ohne weitere unerwünschte Oxidationen der beiden anderen Hydroxy-Funktionen.

Aufgrund von mangelnder Zeit konnten keine weiterführenden Untersuchungen zur Optimierung dieser Oxidation gemacht werden. Um den Umsatz zu steigern könnte durch den Wechsel auf Kuper(I)triflat im Katalysatorsystem die Reaktivität erhöht werden. Bisher wurde Kuper(I)bromid verwendet, welches nach Stahl weniger reaktiv als Kupfer(I)triflat in der Oxidationsreaktion ist, jedoch bessere Selektivitäten zeigte.²⁰¹ Eine andere Möglichkeit zur Steigerung des Umsatzes wäre eine erhöhte Sauerstoffsättigung der Reaktionslösung. Bisher wurde das Reaktionsgefäß jeweils drei Mal evakuiert und mit Sauerstoff geflutet. Mittels eines konstanten Sauerstoffstroms, der während der Reaktion durch die Lösung geleitet wird, könnte der Umsatz eventuell erhöht werden.

²⁰¹ a) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910. b) Hoover, J. M.; Steves, J. E.; Stahl, S. S. *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 1161–1166.

²⁰² Könning, D.; Hiller, W.; Christmann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5258–5261.

Ausblick zur Synthese des γ -Lactols

Ausgehend von dem α,β -ungesättigten Aldehyd **187** soll nun die monosubstituierte Doppelbindung oxidativ zum Aldehyd **188** gespalten werden (Abbildung 4.8). Nach spontaner Lactolisierung sollte das γ -Lactol **189** erhalten werden. Die selektive Doppelbindungsspaltung bereitete bisher einige Schwierigkeiten, da die trisubstituierte Doppelbindung elektronenreicher scheint und daher bevorzugt oxidiert wurde. So konnte bisher weder durch Ozonolyse,¹⁹⁰ Dihydroxylierung¹⁶¹ und Diolsplaltung noch durch Epoxidierung¹⁷⁰ die monosubstituierte Doppelbindung selektiv adressiert werden. Aufgrund dieser Kenntnisse wurde der primäre Allylalkohol zum α,β -ungesättigten Aldehyd oxidiert, so dass die trisubstituierte Doppelbindung elektronisch mit der Carbonylfunktion wechselwirkt und damit elektronenärmer sein sollte.

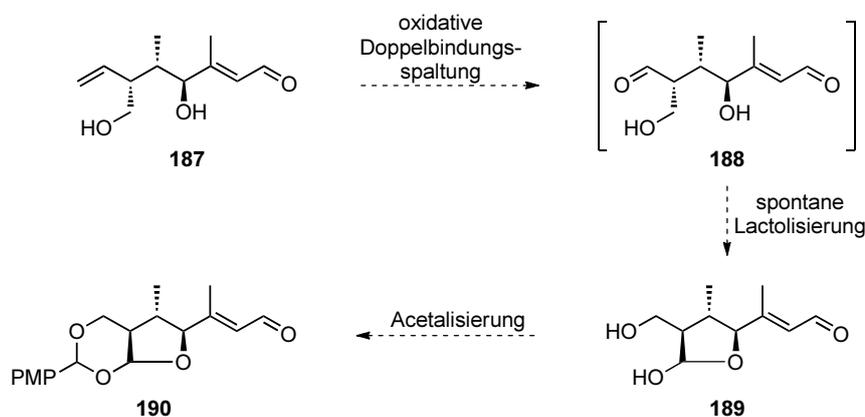
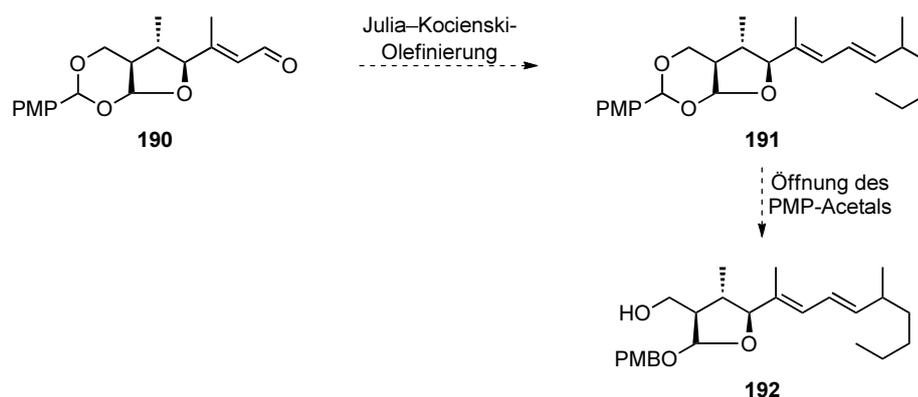


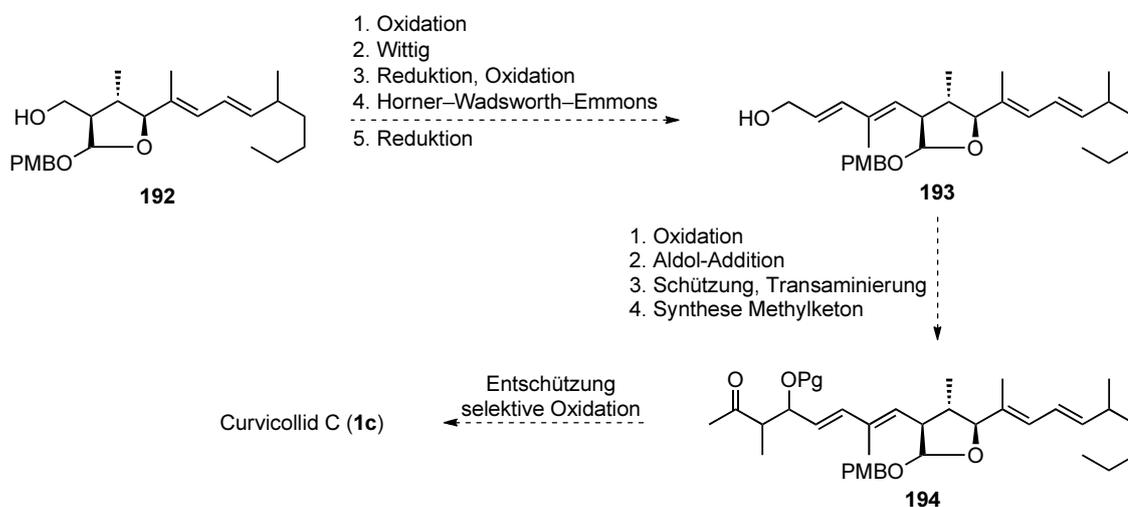
Abbildung 4.8: Synthesepfad zum PMP-Acetal-geschützten γ -Lactol **190**.

Die Doppelbindungsoxidation könnte anschließend über eine Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung erfolgen,¹⁹⁰ jedoch ist es schwierig bei der Ozonolyse den Reaktionsverlauf zu verfolgen und eine Überoxidation zu vermeiden. Zwar gibt es diverse Farbstoffe, wie Sudanrot A & B,¹⁹² die als Indikatoren dienen können, ob diese jedoch exakt den Punkt während des Reaktionsverlaufes angeben, bei dem genau eine Doppelbindung oxidiert wurde, kann nicht ohne weiteres vorhergesagt werden. Eine Alternative zur Ozonolyse wäre eine Sequenz aus Dihydroxylierung und Diolsplaltung.¹⁶¹ Durch die Äquivalente an Oxidationsmittel könnte hierbei der Reaktionsverlauf kontrolliert werden und eine Überoxidation vermieden werden. Der resultierende Dialdehyd **188** sollte über eine spontane Lactolisierung das γ -Lactol **189** mit der benötigten all-*trans*-Konfiguration bilden (Abbildung 4.8). Dieses Diol **189** sollte anschließend als Paramethoxyphenylacetal geschützt werden,²⁰³ um daraufhin das C15–C20-Fragment über eine Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ an den α,β -ungesättigten Aldehyd **190** anzuknüpfen und damit die C12–C15-Dien-Einheit aufzubauen.

²⁰³ a) Box, V.; Hollingsworth, R.; Roberts, E. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1713–1716. b) Smith, M.; Rammler, D. H.; Goldberg, I. H.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 430–440.

Abbildung 4.9: Syntheseplan zum Aufbau der C12–C15-Dien-Einheit von **192**.

Das Paramethoxyphenylacetal hat den Vorteil, dass es zunächst als Diol-Schutzgruppe dient, dann aber positionsselektiv reaktiv geöffnet werden kann,²⁰⁴ so dass der freie primäre Alkohol ungeschützt sein sollte (Abbildung 4.9). Mit dem freien Alkohol kann anschließend die Kette verlängert werden, während das Lactol die Paramethoxybenzyl-Schutzgruppe trägt und damit die weitere Synthesesequenz gegenüber Isomerisierung und Reduktion geschützt ist.

Abbildung 4.10: Abschluss der Synthese zu Curvicolid C (**1c**) ausgehend vom PMB-geschützten Lactol **192**.

Die Kettenverlängerung und damit der Aufbau des C5–C8-Dien-Systems sollte ausgehend vom Alkohol **192** erfolgen. Eine ausführliche Synthesepanung zum Aufbau der C5–C8-Dien-Einheit wird in Kapitel 6 besprochen. Nachfolgend sollen die Reaktionsschritte nur kurz

²⁰⁴ a) Munakata, R.; Katakai, H.; Ueki, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.–I., Tanado, K.–I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11254–11267. b) Mulzer, J.; Mantoulidis, A.; Öhler, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456–7467. c) Hernandez–Torres, J. M.; Liew, S.–T.; Achkar, J.; Wei, A. *Synthesis* **2002**, 487–490. d) Tsuro, T.; Kamata, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5196–5198.

angesprochen werden (Abbildung 4.10). Der Alkohol **192** sollte zum Aldehyd oxidiert werden, gefolgt von einer Wittig-Olefinierung.³² Einer Redoxsequenz des Esters zum Aldehyd soll sich eine Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung³³ anschließen. Eine weitere Redoxsequenz soll den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyd liefern, der in einer Aldol-Reaktion die β -Hydroxycarbonylverbindung liefern soll. Schützungen des sekundären Alkohols, Transaminierung des chiralen Auxiliars zum Weinreb-Amid³⁵ und Bildung des Methylketons sollen das Kohlenstoffgrundgerüst von Curvicollid C (**1c**) liefern. Entfernen der Schutzgruppen am sekundären Alkohol und am γ -Lactol und selektive Oxidation des γ -Lactols zum γ -Lacton sollte Curvicollid C (**1c**) liefern.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Diese Dissertation beschreibt den effizienten Zugang zu beiden all-*anti*-konfigurierten C8–C14-Fragmenten von Curvicolid C (**1c**) in jeweils acht Stufen ausgehend von den Allylvinylothern (*E,Z*)-**10** und (*Z,Z*)-**10** mit verschiedenen Schutzgruppenmustern.

Weiterhin wurden mehrere Verknüpfungsmethoden mit dem C1–C7-Fragment untersucht.

5.1 Synthese des (*R,R,R*)-konfigurierten Kernfragments

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation gelang der enantio- und diastereoselektive Aufbau des C8–C14-Fragments **100** von Curvicolid C (**1c**) mit geschlossenem all-*trans*-konfiguriertem γ -Lacton in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 35% ausgehend vom achiralen Allylvinylother (*E,Z*)-**10** (Abbildung 5.1).

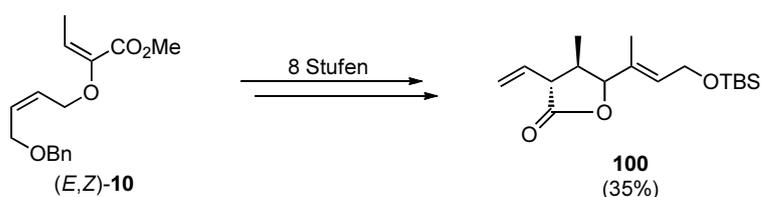


Abbildung 5.1: Synthese des C8–C14-Fragments **100** mit γ -Lacton ausgehend vom (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylother (*E,Z*)-**10**.

Weiterhin gelang die Synthese des C8–C14-Fragments **105** von Curvicolid C (**1c**), bei dem die beiden Hydroxyfunktionen des späteren γ -Lactons mit einer cyclischen Schutzgruppe als 1,3-Dioxasilepan versehen sind, in ebenfalls acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 51% ausgehend vom achiralen Allylvinylother (*E,Z*)-**10** (Abbildung 5.2).

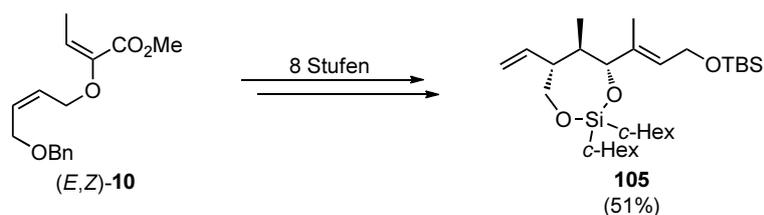


Abbildung 5.2: Synthese des C8–C14-Fragments **105** mit 1,3-Dioxasilepan ausgehend vom (E,Z) -konfigurierten Allylvinylether (E,Z) -**10**.

Die Synthese des (E,Z) -konfigurierten Allylvinylethers (E,Z) -**10** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem (Z) -Buten-1,4-diol (**54**) in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% im Multigrammmaßstab, basierend auf einer Aldolkondensationsstrategie⁵⁵ nach Körner (Abbildung 5.3).²⁰

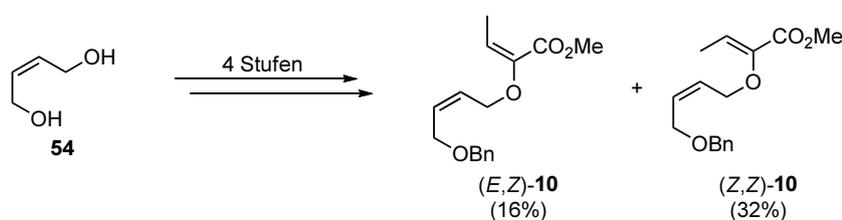


Abbildung 5.3: Synthese der (E,Z) - und (Z,Z) -konfigurierten Allylvinylether (E,Z) -**10** & (Z,Z) -**10**.

Einer der Schlüsselschritte der Sequenz war die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung des Allylvinylethers (E,Z) -**10** zum α -Ketoester **12** welche mit ausgezeichneter Enantio- und Diastereoselektivität abläuft (Abbildung 5.3).

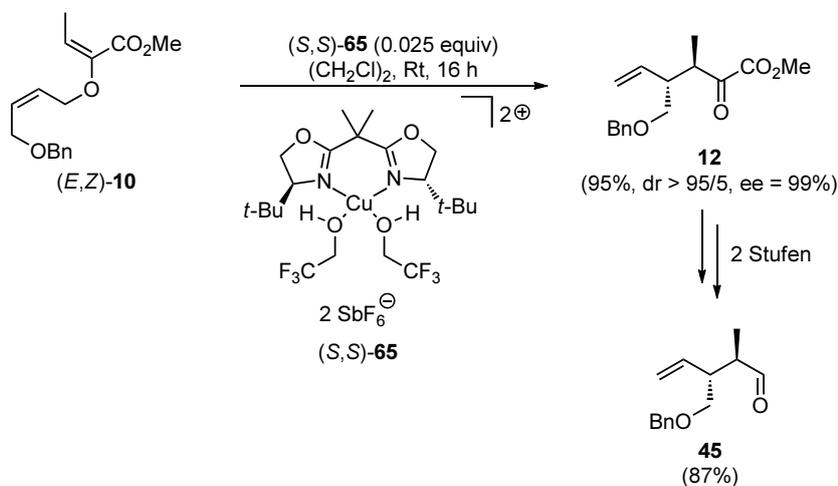


Abbildung 5.4: Katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung und Redoxsequenz zum Aldehyd **45**.

Dabei wurde der chirale Kupfer(bisoxazolin)-Katalysator **65** verwendet, der durch die Nutzung von 2,2,2-Trifluoroethanol als Ligand in seiner Reaktivität soweit optimiert wurde, dass lediglich 1 mol% Katalysator für einen vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur innerhalb von 16 Stunden benötigt wurde. Reduktion des α -Ketoesters **12** zum Diol und anschließende Diolspaltung lieferte den α -chiralen Aldehyd **45** in einer Ausbeute von 87% in drei Stufen ausgehend vom Allylvinylether (*E,Z*)-**10**.

Anschließend erfolgte die Addition eines Vinylolithium-Reagenzes, welches durch Metall-Halogen-Austausch aus dem Vinylbromid **48** erhalten wurde, an den α -chiralen Aldehyd **45**. Hierbei war die Verwendung von Magnesium(II)bromid als Lewis-Säure zur Aktivierung des Aldehyds essentiell. Oxidation des entstandenen sekundären Alkohols zum Enon, diastereoselektive Reduktion unter Luché-Bedingungen¹⁰¹ und Abspaltung der Benzylschutzgruppe mit Lithiumnaphthalid⁵⁰ lieferte das Diol **94** mit einer Gesamtausbeute von 66% in vier Stufen ausgehend vom Aldehyd **45** (Abbildung 5.5).

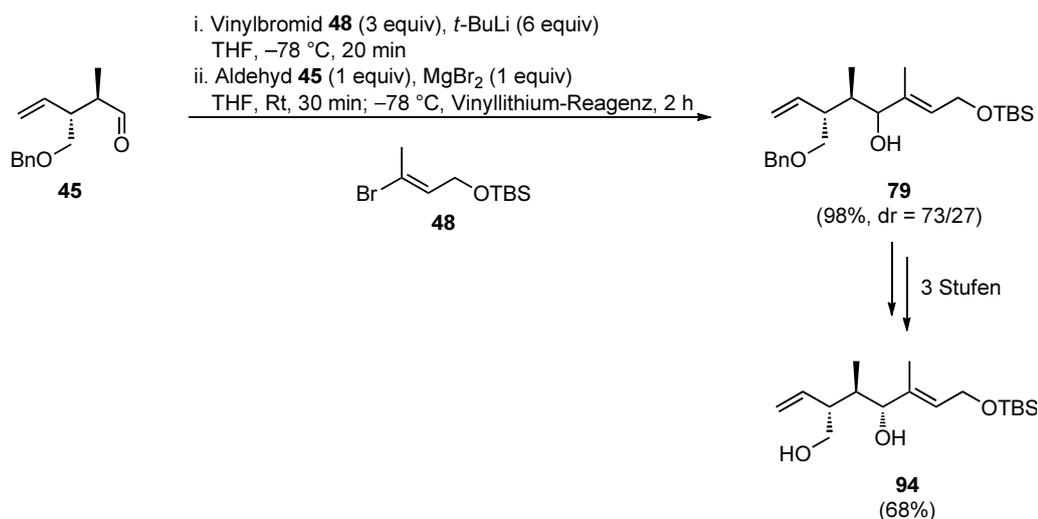
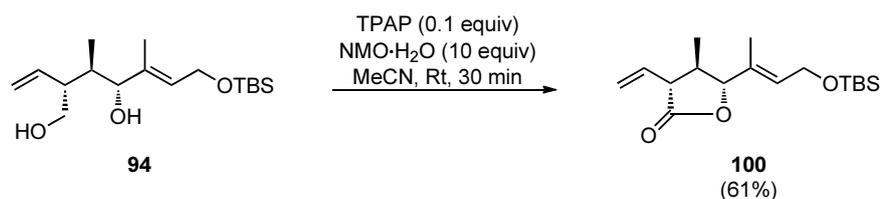
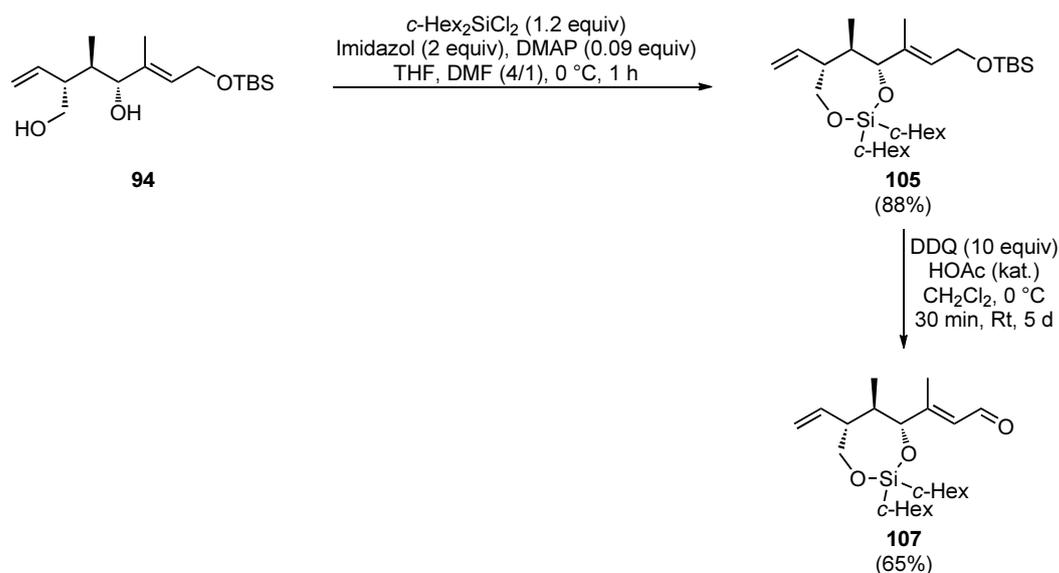


Abbildung 5.5: Addition an den α -chiralen Aldehyd **45** zur Synthese des Diols **94**.

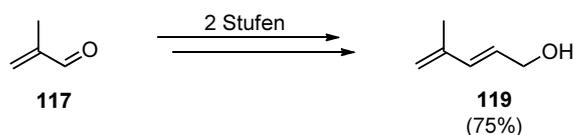
Die Oxidation des Diols **94** zum γ -Lacton erfolgte unter modifizierten Ley-Bedingungen nach Stark¹¹⁷ und ergab das γ -Lacton mit 61% Ausbeute. Dieses γ -Lacton **100** zeigte sich jedoch als äußerst isomerisierungs- und epimerisierungsanfällig, weswegen das Diol **94** zunächst als 1,3-Dioxasilepan geschützt wurde (Abbildung 5.6).

Die Schützung erfolgte mit *Dicyclo*-hexyldichlorosilan. Anschließend wurde die primäre TBS-Schutzgruppe mit DDQ selektiv entschützt und *in situ* zum α,β -ungesättigten Aldehyd oxidiert in eine Ausbeute von 57% ausgehend vom Diol **94** (Abbildung 5.7).

Weiterhin wurde die Verknüpfung mit dem C1–C7-Fragment zum Aufbau der C5–C8-Dien-Einheit über Kreuzmetathese untersucht. Ausgehend von Methacrolein (**117**) wurde zunächst

Abbildung 5.6: Oxidation des Diols **94** zum γ -Lacton **100**.Abbildung 5.7: Schützung des Diols **94** als 1,3-Dioxasilepan **105** und anschließende oxidative TBS-Entschützung zum Aldehyd **107**.

ein Dien mit endständiger 1,1-disubstituierter Doppelbindung in zwei Stufen mit 75% Ausbeute synthetisiert (Abbildung 5.8).

Abbildung 5.8: Synthese des Kreuzmetathesepartners **119**.

Die angedachte Kreuzmetathese des Diens **119** führte jedoch mit diversen Substraten und unter Verwendung von verschiedenen Metathesekatalysatoren nicht zum Erfolg, es konnte lediglich mit dem gut zugänglichen Olefin 1-Hexen eine Kreuzmetathese beobachtet werden. Auch die selektive Doppelbindungsoxidation der monosubstituierten in Gegenwart der trisubstituierten Doppelbindung erbrachte nicht die gewünschten Ergebnisse.

5.2 Synthese des (*S,S,S*)-konfigurierten Kernfragments

Neben dem (*R,R,R*)-konfigurierten Kernfragment **100** gelang im Rahmen der vorliegenden Dissertation auch der enantio- und diastereoselektive Aufbau des C8–C14-Fragments **187** von Curvicolid C (**1c**) in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 35% ausgehend vom achiralen Allylvinyloxyethers (*Z,Z*)-**10** (Abbildung 5.9). Dieser Allylvinyloxyethers ist mit 32% über vier Stufen aus (*Z*)-Buten-1,4-diol (**54**) zugänglich (Abbildung 5.3).

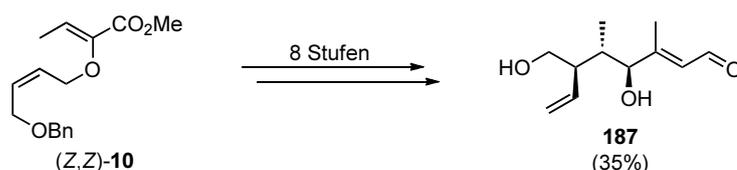


Abbildung 5.9: Synthese des C8–C14-Fragments **187** ausgehend vom (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinyloxyethers (*Z,Z*)-**10**.

Die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung von (*Z,Z*)-**10** ergab mit 2.5 mol% Katalysatorbeladung den α -Ketoester **20** als einziges isoliertes und beobachtbares Diastereo- und Enantiomer, welcher anschließend durch Reduktion und Diolsplaltung in den α -chiralen Aldehyd **53** überführt wurde (Abbildung 5.10).

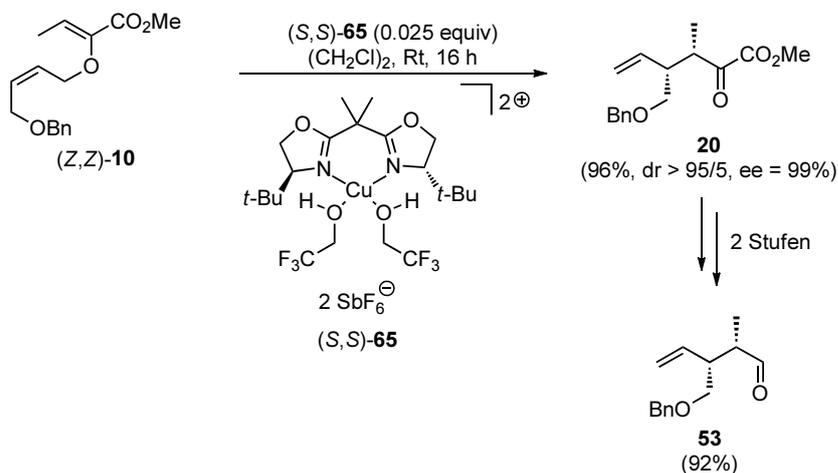


Abbildung 5.10: Katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung und Redoxsequenz zum Aldehyd **53**.

Analog dem anderen Diastereomer erfolgte die Addition eines Vinylolithium-Reagenzes. Im Unterschied zum (*R,R,R*)-konfigurierten Kernfragment erfolgte die Darstellung des Vinylbromid **76** mit einer Benzyl- anstelle einer TBS-Schutzgruppe. Nach Oxidation des entstandenen sekundären Alkohols zum Enon, diastereoselektive Reduktion mit Red-Al und Benzylentschützung mit Lithiumnaphthalid wurde das Triol **186** in einer Ausbeute von 72%

ausgehend vom Aldehyd in vier Stufen erhalten (Abbildung 5.11).

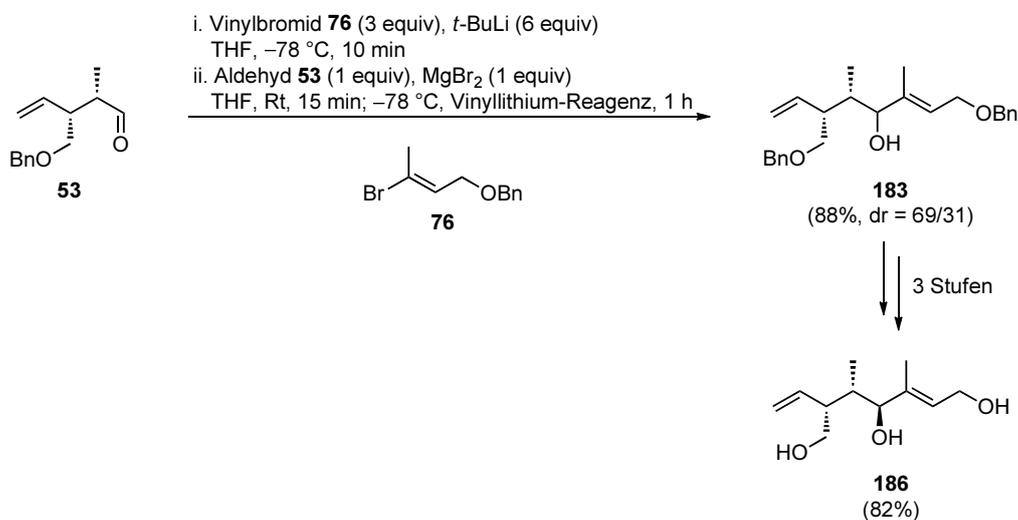


Abbildung 5.11: Addition an den α -chiralen Aldehyd **53** zur Synthese des Triols **186**.

Anschließend erfolgte als weiterer Schlüsselschritt die selektive Oxidation²⁰¹ ausschließlich der primären allylischen Hydroxyfunktion zum Aldehyd **187** (Abbildung 5.12).

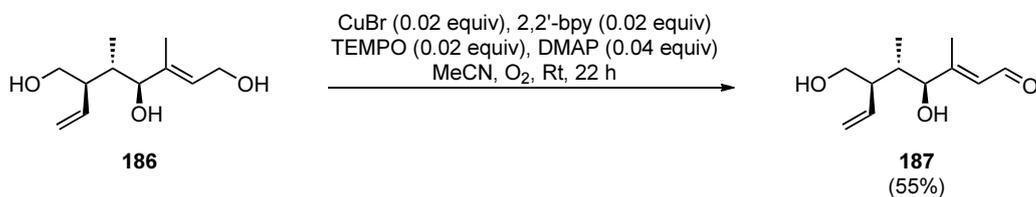


Abbildung 5.12: Selektive Oxidation des Triols **186** zum Hydroxyaldehyd **187**.

Kapitel 6

Ausblick

6.1 Abschluss der Synthese über eine selektive Oxidation

Basierend auf den Ergebnissen aus den bisherigen Synthesewegen soll hier eine Route zum (*R,R,R*)-konfigurierten γ -Lacton vorgestellt werden. Dabei sollen möglichst viele der Erkenntnisse aus den bisherigen Syntheserouten übertragen werden.

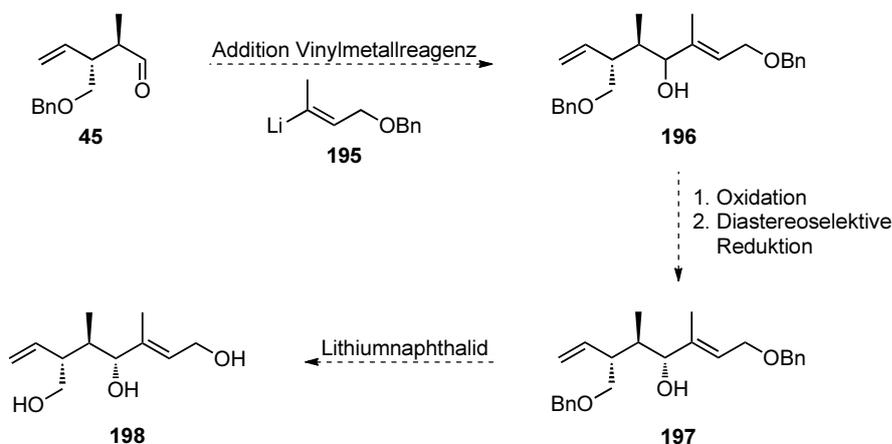


Abbildung 6.1: Synthesepanung zum all-*anti* konfigurierten Triol **198**.

Basierend auf den bisherigen Ergebnissen der Addition an den α -chiralen Aldehyd **45** soll die Kettenverlängerung mit dem Vinylmetall-Reagenz **195**, das durch Metall-Halogen-Austausch aus dem Vinylbromid **76** herstellbar ist,⁸³ erfolgen (Abbildung 6.1). Im Falle einer nicht vollständig diastereoselektiven Additionsreaktion, kann dies über die etablierte Redoxsequenz erreicht werden. Dazu sollte der Alkohol **196** zunächst mit dem Dess–Martin-Periodinan²⁴ zum Enon oxidiert werden und anschließend in einer Luché-Reduktion¹⁰¹ diastereoselektiv reduziert werden. Die Abspaltung der beiden Benzylschutzgruppen mit Lithiumnaphthalid⁵⁰ soll das Triol **198** analog zu der bisherigen Synthese liefern (Kapitel 5.3).

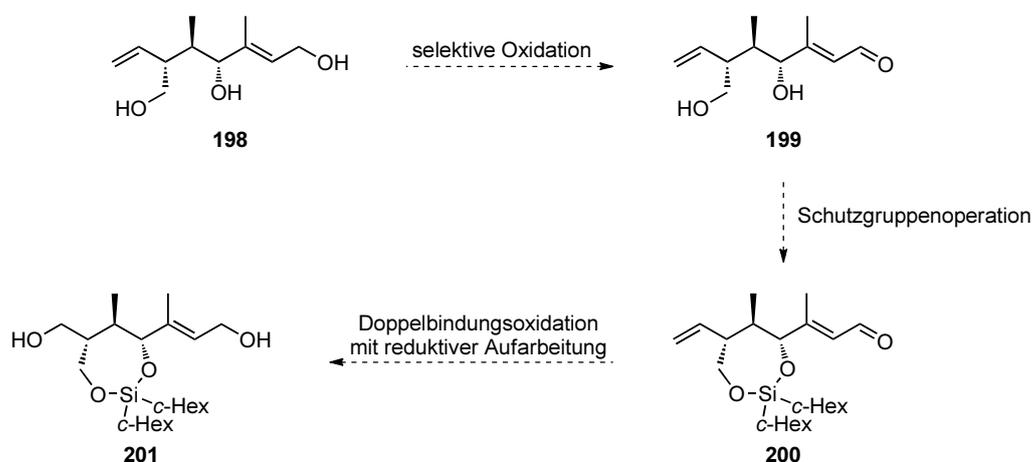


Abbildung 6.2: Syntheseweg zum 1,3-Dioxasilepan **201**.

Bei dem Triol **198** soll nun selektiv der primäre Allylalkohol oxidiert werden mit dem CuBr, TEMPO, 2,2'-Bipyridin, DMAP-System²⁰¹ und den α,β -ungesättigten Aldehyd **199** liefern (Abbildung 6.2), einem Diastereomer des bereits synthetisierten Aldehyds **187**. Das Diol **199** soll daraufhin als 1,3-Dioxasilepan **200** geschützt werden, womit auf diesem Syntheseweg die identische Verbindung **107** analog zu dem bisher versuchten Syntheseweg (Kapitel 3.4) zugänglich sein sollte. Oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung, zum Beispiel über eine Ozonolyse gefolgt von einer reduktiven Aufarbeitung,¹⁹⁰ soll das Diol **201** liefern. Eine Alternative zur Ozonolyse könnte auch eine Sequenz aus Dihydroxylierung und Diolsplaltung bieten,¹⁶¹ bei der der resultierende Aldehyd noch reduziert werden müsste. Dieses Diol **201** bietet nun die Möglichkeit die Kohlenstoffkette durch Oxidation und Olefinierungsschemie sowohl hin zum C1- als auch zum C20-Terminus zu verlängern.

Selektive Oxidation der allylischen Hydroxyfunktion des Diols **201**, zum Beispiel mit Braunstein,²⁸ soll den entsprechenden Aldehyd ergeben, welcher mit dem Sulfon **17** in einer Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ zum (*E,E*)-konfigurierten Dien **202** umgesetzt werden soll (Abbildung 6.3). Dabei könnte der primäre Alkohol entweder vorher mit einer Schutzgruppe versehen werden, oder durch das Nutzen von einem Äquivalent mehr Base während der Julia–Kocienski-Olefinierung temporär als Alkoholat geschützt werden. Die Arbeitsgruppe um Katsumura zeigte bei der Totalsynthese von Peridin, dass eine Julia–Kocienski-Olefinierung in Gegenwart freier Hydroxyfunktionen möglich ist.²⁰⁵ Ausgehend von dem C8–C20-Fragment **202** soll anschließend die C5–C8-Dien-Einheit angefügt werden. Dies könnte zum einen analog zum Syntheseweg nach Körner²⁰ erfolgen über zwei Olefinierungsreaktionen oder über eine vinyloge Olefinierung (Abbildung 6.3).

Zunächst soll der primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert werden und in einer Wittig-Reaktion die trisubstituierte Doppelbindung gebildet werden. Untersuchungen von Körner zeigten an

²⁰⁵ a) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023–1026; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1065–1068. b) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949–7959.

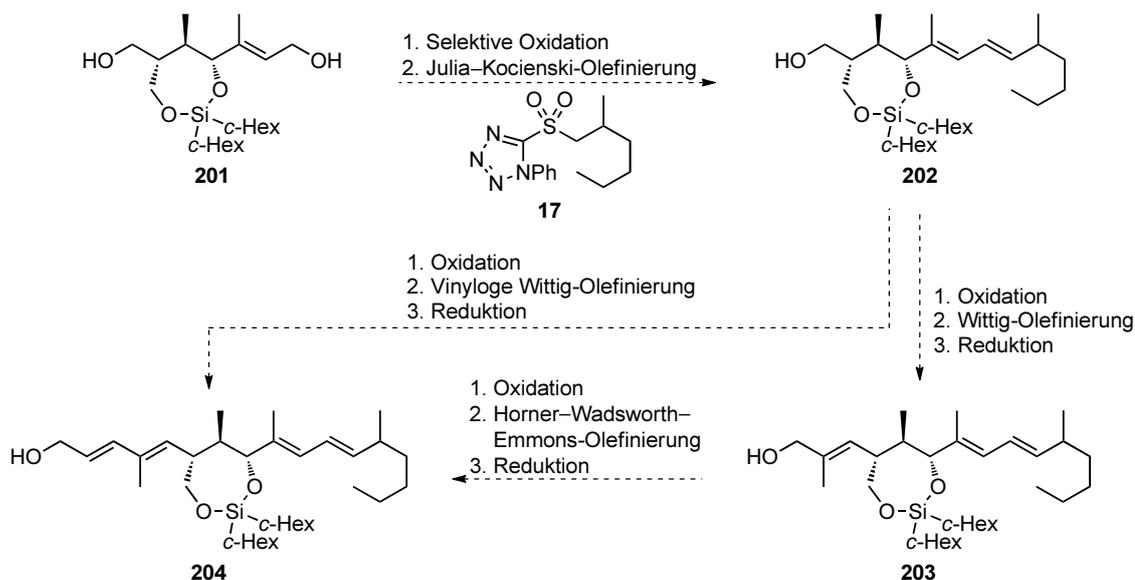


Abbildung 6.3: Syntheseweg hin zum 1,3-Dioxasilepan **204**, welches beide Dien-Einheiten trägt.

einem ähnlichen Substrat, dass die Wittig-Reaktion diastereoselektiver als die Horner–Wadsworth–Emmons-Reaktion ablief. Einer Redoxsequenz zum α,β -ungesättigten Aldehyd soll dann eine Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung³³ folgen mit anschließender Reduktion des Esters zum Alkohol **204** um die C5–C8-Dien-Einheit aufzubauen.

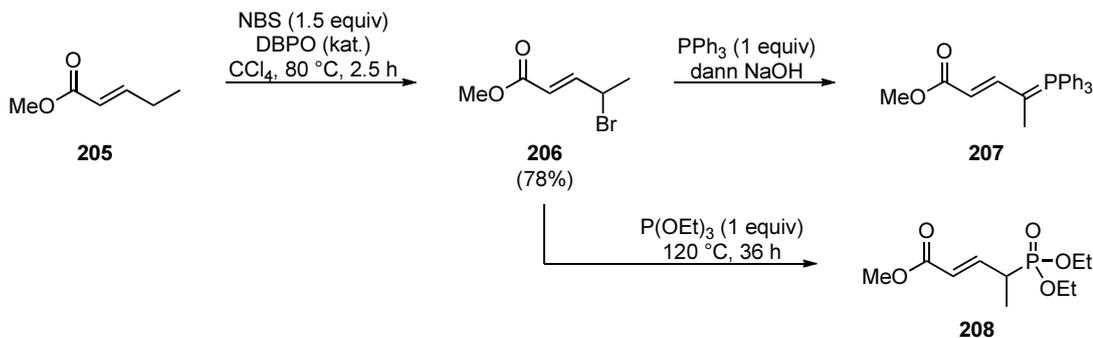


Abbildung 6.4: Synthese der vinyllogenen Olefinierungsreagenzien **207** & **208** ausgehend von (*E*)-Methylpent-2-enoat (**205**).

Der so erhaltene Allylalkohol **204** könnte auch über eine vinylloge Wittig-Reaktion mit dem Ylen **207** erfolgen. Dieses Ylen ist literaturbekannt²⁰⁶ und lässt sich über eine Wohl–Ziegler-Bromierung,²⁰⁷ gefolgt von einer Umsetzung mit Triphenylphosphin ausgehend von

²⁰⁶ a) Buchta, E.; Andree, F. *Naturwissenschaften* **1959**, *46*, 75. b) Buchta, E.; Andree, F. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3111–3116.

²⁰⁷ a) Wohl, A. *Chem. Ber.* **1919**, *52*, 51–63. b) Ziegler, K.; Schenck, G.; Krockow, E. W.; Weber, H. *Lieb. Ann. Chem.* **1942**, *551*, 1–79.

(*E*)-Methylpent-2-enoat (**205**) herstellen (Abbildung 6.4).²⁰⁸ Eine Alternative zu diesem Wittig-Reagenz wäre eine vinyloge Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung. Das entsprechende Phosphonat **208** lässt sich ausgehend von (*E*)-Methyl-3-brom-2-pentenoat (**206**) in einer Michaelis–Arbuzov-Reaktion²⁰⁹ mit Triethylphosphit erhalten.²¹⁰ Untersuchungen von Helquist zeigten jedoch dass die *E/Z*-Selektivität schwierig zu kontrollieren ist.²¹⁰ Anschließende Reduktion des Esters sollte das Molekül **204** in drei anstelle von sechs Syntheseschritten ergeben.

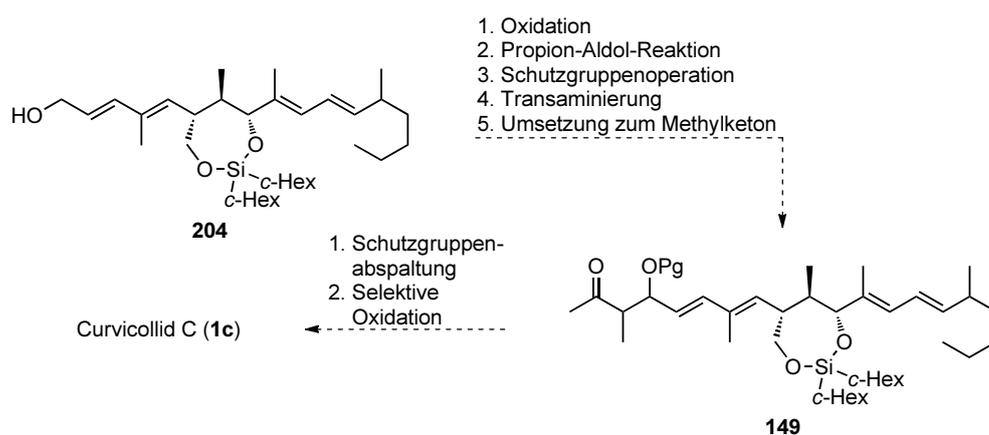


Abbildung 6.5: Abschluss der Syntheseplanung hin zu Curvicollid C (**1c**).

Der Oxidation zum $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyd soll eine Propion-Aldol-Reaktion folgen zur β -Hydroxycarbonylverbindung. Dabei kann über die Wahl des chiralen Auxiliars sowie der Reaktionsbedingungen die absolute und relative Konfiguration der beiden neu gebildeten Chiralitätszentren gesteuert werden. Der entstehende sekundäre Alkohol soll anschließend mit einer Schutzgruppe versehen werden um bei den darauffolgenden Reaktionen unter basischen Bedingungen eine Retro-Aldol-Reaktion zu unterdrücken. Transaminierung des chiralen Auxiliars zum Weinreb-Amid und anschließender Umsetzung zum Methylketon sollte die Synthese des C1–C20-Fragments von Curvicollid C (**1c**) abschließen.³⁵ Dabei muss wie von Körner berichtet durch die Wahl der richtigen Bedingungen eine mögliche Deprotonierung und damit Epimerisierung beziehungsweise eine Eliminierung unterdrückt werden.²⁰

Um die Synthese abzuschließen müssen beide Schutzgruppen entfernt werden und das γ -Lacton durch die schon etablierte Oxidation mit TPAP und NMO·H₂O geschlossen werden.¹¹⁷ Über diesen Syntheseweg wären durch die Wahl der enantiomeren Sulfone **17** sowie durch die Wahl des chiralen Auxiliars sowie der Reaktionsbedingungen bei der Propion-Aldol-Reaktion der Zugang zu den acht möglichen Konfigurationsisomeren von Curvicollid C (**1c**) mit (*R,R,R*)-konfiguriertem γ -Lacton möglich.

²⁰⁸ Buchta, E.; Burger, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 576, 155–168.

²⁰⁹ a) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 1048–1055. b) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.

²¹⁰ Markiewicz, J. T.; Schauer, D. J.; Lofstedt, J.; Corden, S. J.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2061–2064.

6.2 Doppelbindungsspaltung früh in der Synthese

Die selektive Doppelbindungsspaltung der monosubstituierten Doppelbindung zeigte bei verschiedenen Substraten, wie dem cyclischen 1,3-Dioxasilepan **105**, dem ungeschützten Alkohol **170** und den Estern **176–177** (Abbildung 6.6) nicht die gewünschten Verbindungen, sondern eine bevorzugte Spaltung der unerwünschten trisubstituierten Doppelbindung. Daher wurde eine frühere Spaltung der Doppelbindung in Betracht gezogen.

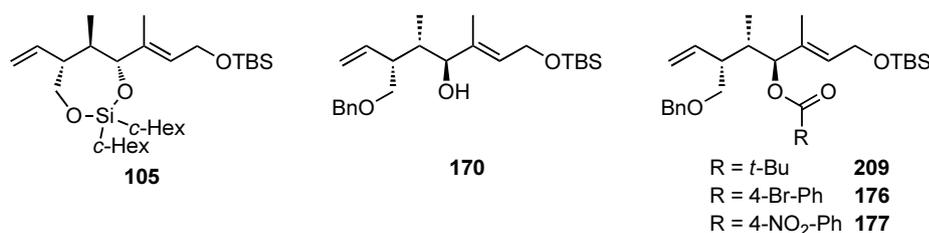


Abbildung 6.6: Verwendete Substrate für die selektive Doppelbindungsspaltung.

Aufgrund dieser Tendenz, dass die trisubstituierte Doppelbindung schneller oxidiert wird, sollte die Doppelbindungsspaltung direkt nach der katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung durchgeführt werden (Abbildung 6.7).

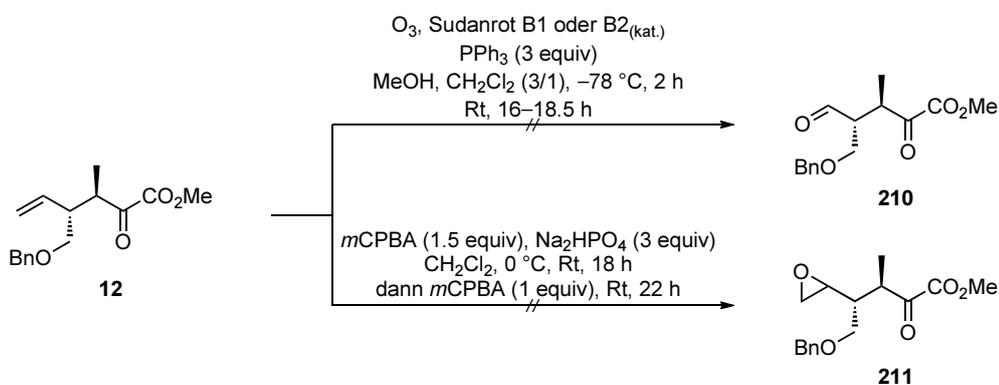


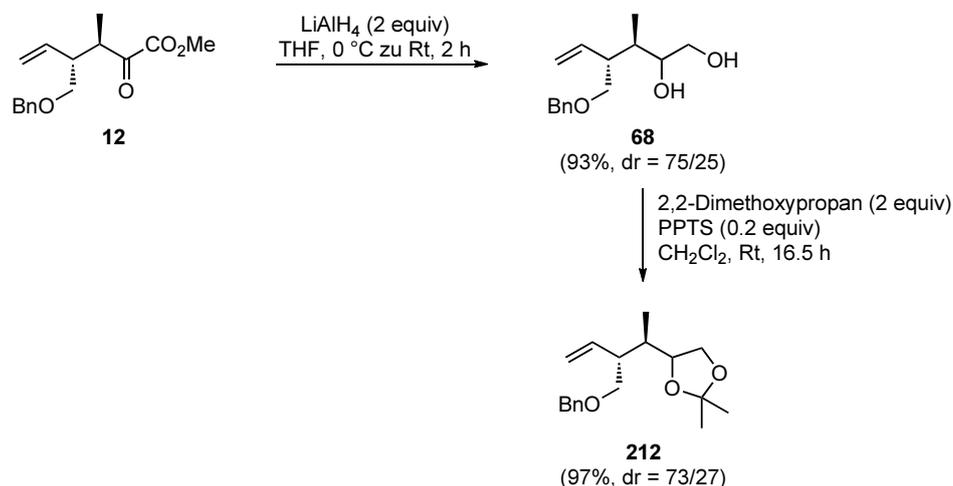
Abbildung 6.7: Verwendete Reaktionsbedingungen für die Oxidation der Doppelbindung.

Erste Untersuchungen wurden mittels Ozonolyse unternommen. Dazu wurde der α-Ketoester **12** in einem CH₂Cl₂, MeOH-Lösungsmittelgemisch bei –78 °C mit Ozon versetzt und anschließend mit Triphenylphosphin oxidativ aufgearbeitet. Als Indikator wurden sowohl Sudanrot B1 als auch B2 benutzt, um eine Überoxidation durch einen Angriff auf die α-Ketoesterfunktion zu verhindern. Jedoch konnte in beiden Fällen nur eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden.

Außerdem wurde die Oxidation mit *m*-CPBA in einer Prilezhaev-Epoxidierung¹⁷⁰ durchgeführt. Das resultierende Epoxid **211** könnte dann mittels wässriger Periodsäure in den Aldehyd **210** überführt werden.¹⁶⁴ Jedoch konnte nicht das gewünschte Epoxid isoliert wer-

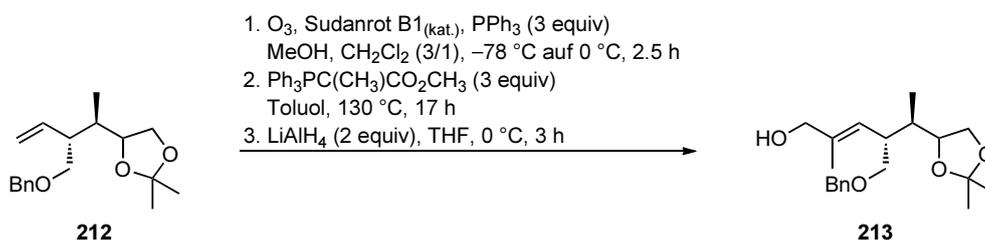
den, sondern lediglich Zersetzung beobachtet werden.

Es wurde vermutet, dass die α -Ketoester-Funktion dafür verantwortlich ist. Um dies zu untersuchen, wurde diese, wie in vorherigen Syntheseverlauf, zum Diol **68** reduziert und dieses als Acetonid **212** geschützt (Schema 6.1).



Schema 6.1: Reduktion der α -Ketoesterfunktion und Schützung als Acetonid **212**.

Dieses Acetonid **212** zeigte weniger Nebenreaktionen in der folgenden Ozonolyse. Dazu wurde Ozon bei -78 °C durch die Reaktionslösung, einem CH_2Cl_2 , MeOH -Lösungsmittelgemisch durchgeleitet und mit Triphenylphosphin oxidativ aufgearbeitet zum Aldehyd. Mit diesem wurde durch Reaktion mit dem Wittig-Reagenz Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)acetat²¹¹ die trisubstituierte Doppelbindung aufgebaut und anschließend der α,β -ungesättigte Ester zum Allylalkohol **213** reduziert (Schema 6.2).



Schema 6.2: Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung von **213** durch Ozonolyse, Olefinierung und Reduktion.

Die Ozonolyse lieferte den Aldehyd jedoch mit NMR-sichtbaren Nebenprodukten, die säulen-chromatographisch nicht abtrennbar waren und sich durch die weiteren Syntheseschritte zogen. Es müssten somit optimierte Reaktionsbedingungen für die Ozonolyse gefunden werden, um die Bildung dieser nicht identifizierten Nebenprodukte zu unterdrücken, oder gar

²¹¹ Isler, O.; Gutmann, H.; Montavon, M.; Rüegg, R.; Ryser, G.; Zeller, P. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242–1249.

über eine andere Doppelbindungsspaltung nachgedacht werden. Eine Alternative wäre die Sequenz aus Dihydroxylierung und Diolspaltung (Abbildung 6.8). Bei dieser Reaktion wäre es möglich die Dihydroxylierung und die Diolspaltung als Eintopfreaktion durchzuführen unter Lemieux–Johnson-Bedingungen¹⁹⁵ unter Einsatz von katalytischen Mengen an Osmiumtetroxid und stöchiometrischen Mengen an Natriumperiodat. Weiterhin könnte die Reaktion mehrstufig durchgeführt werden, bei dem zunächst die Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid und NMO als stöchiometrischem Oxidationsmittel durchgeführt wird und die Diolspaltung anschließend mit Natriumperiodat erfolgt.¹⁶⁴

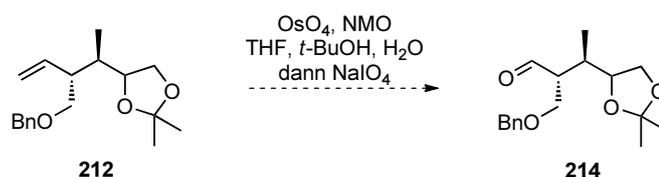


Abbildung 6.8: Mögliche Oxidation der Doppelbindung über eine Sequenz aus Dihydroxylierung und Diolspaltung.

Ausgehend vom Allylalkohol **213** könnte nun das Kohlenstoffgrundgerüst von Curvicollid C (**1c**) vervollständigt werden. So wurde durch die oxidative Doppelbindungsspaltung und anschließender Wittig-Reaktion die benötigte trisubstituierte C7–C8-Doppelbindung aufgebaut. Damit ist es nun möglich die Kohlenstoffkette durch Oxidation und Olefinierungschemie in Richtung C1-Terminus, als auch durch Entschützung des Acetonids und Diolspaltung gefolgt von Additionschemie in Richtung C20-Terminus zu verlängern. Die retrosynthetischen Schnitte sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 6.9).

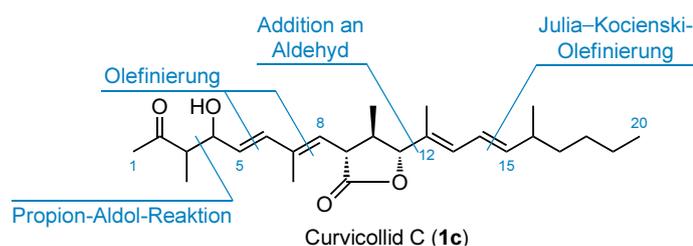


Abbildung 6.9: Darstellung der wichtigsten C–C-verknüpfenden Reaktionen für den vorgestellten zukünftigen Syntheseweg.

Da nun prinzipiell die Möglichkeit besteht das C6–C11-Fragment **213** zu beiden Seiten hin zu verlängern, muss basierend auf den bisherigen Ergebnissen die erfolgsversprechenste Strategie gewählt werden. Durch eine Oxidation des Allylalkohols zum α,β -ungesättigten Aldehyd und anschließender Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung³³ könnte das C5–C8-Dien-System aufgebaut werden (Abbildung 6.10), jedoch müsste noch die Benzylschutzgruppe abgespalten werden, was in Gegenwart eines Dien-Systems bisher Schwierigkeiten bereitete.

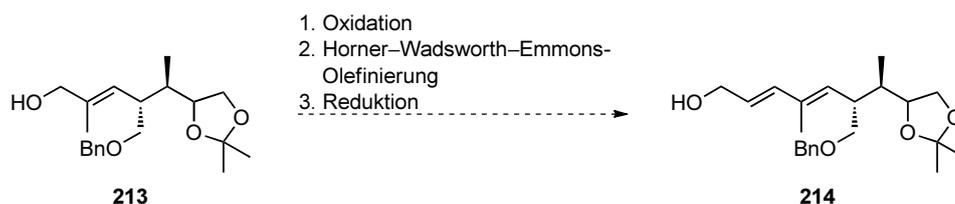
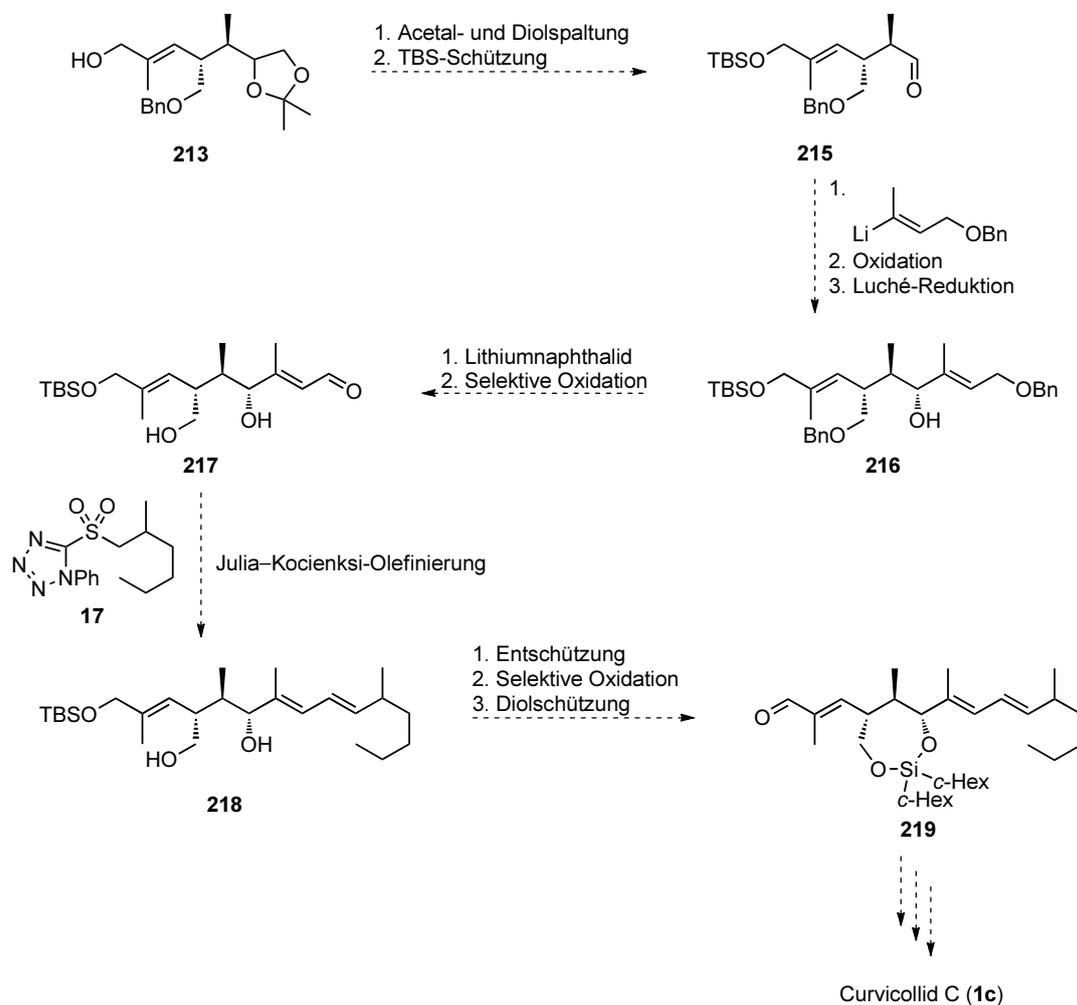


Abbildung 6.10: Möglicher Aufbau des C5–C8-Dien-Fragments früh in der Synthese.

Deswegen sollte zunächst das C12–C20-Fragment angeknüpft werden. Dazu müsste das Acetonid entschützt werden und das resultierende Diol mit Natriumperiodat zum Aldehyd gespalten werden (Abbildung 6.11).

Abbildung 6.11: Synthesepanung ausgehend vom Acetonid **213** hin zu Curvicolid C (**1c**).

Die Hydroxyfunktion des resultierenden Aldehyds sollte dann als TBS-Ether geschützt werden, um den Baustein **215** zu erhalten. An diesen Aldehyd **215** sollte unter den bisher optimierten Bedingungen das benzylgeschützte Vinylolithium-Reagenz addiert werden, welches ausgehend vom Vinylbromid **76** durch Metall-Halogen-Austausch zugänglich ist.⁸³ Für

den Fall, dass die Addition nicht vollständig diastereoselektiv verläuft, kann die etablierte Redoxsequenz, bestehend aus Oxidation mit dem Dess–Martin-Periodinan²⁴ und Luché Reduktion,¹⁰¹ verwendet werden, womit die drei Chiralitätszentren des späteren γ -Lactons enantio- und diastereoselektiv aufgebaut sein sollten. Im nächsten Schritt sollten beide Benzylschutzgruppen mit Lithiumnaphthalid⁵⁰ abgespalten werden und der primäre allylische Alkohol des entstehenden Triols oxidiert werden. Für diese selektive Oxidation sollte das bisher verwendete Kupfer(I)bromid-System benutzt werden,²⁰¹ welches an einem vergleichbaren Substrat bereits erfolgreiche Resultate erbrachte. Mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **217** soll eine Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ mit den chiralen Sulfonen (*R*)-**17** und (*S*)-**17** erfolgen um das C12–C15-Diensystem aufzubauen. Dabei muss herausgefunden werden, ob die Olefinierung bei diesem Substrat in Gegenwart der freien Alkoholfunktionen, beziehungsweise Alkoholate während der Reaktion, möglich ist.²⁰⁵ Ist dies nicht möglich müsste die Schützung des Diols bereits auf dieser Stufe erfolgen.

Zum Aufbau des C5–C8-Diensystems muss der TBS-Ether entschützt werden und eine weitere selektive Oxidation des primären allylischen Alkohols erfolgen.²⁰¹ Anschließend sollte das Diol als 1,3-Dioxasilepan geschützt werden, so dass ein vergleichbares Molekül mit **204** erhalten werden würde, welches über den schon vorgestellten Syntheseweg (Kapitel 6.1) in Curvicollid C (**1c**) überführt werden könnte.

Aufbau der C7–C8-Doppelbindung spät in der Synthese

Alternativ wäre auch eine Route denkbar, bei der die C7–C8-Doppelbindung erst später in der Synthese aufgebaut wird, wodurch die Julia–Kocienski-Olefinierung in Gegenwart der beiden freien Hydroxyfunktionen vermieden werden kann.

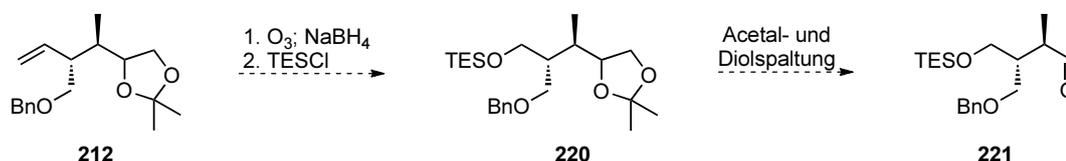


Abbildung 6.12: Spaltung der Doppelbindung zum TES-geschützten Alkohol **221**.

Dazu müsste wiederum ausgehend vom Acetonid **212** die Doppelbindung durch eine Ozonolyse gespalten werden um anschließend reaktiv mit Natriumborhydrid zum Alkohol aufgearbeitet zu werden.¹⁹⁰ Dieser sollte dann als TES-Ether geschützt werden. Hierbei soll der TES-Ether Verwendung finden, da die Hydroxyfunktion später in der Synthese wieder selektiv entschützt werden müsste in Gegenwart eines weiteren Silylethers, dem 1,3-Dioxasilepan. Unter den benötigten Reaktionsbedingungen für die weiteren Syntheseschritte wären die meisten orthogonalen Schutzgruppen nicht stabil, weswegen auf das Prinzip der abgestuften Reakti-

vität zurückgegriffen werden müsste.²¹² Spaltung des Acetonids und Diolsplaltung sollen den α -chiralen Aldehyd **221** liefern, der äquivalent zum bisher synthetisierten Aldehyd **45** ist, bei dem jedoch schon die Doppelbindung aufgelöst und damit ein Ansatzpunkt für die Kettenverlängerung in Richtung des C1-Terminus vorhanden sein würde.

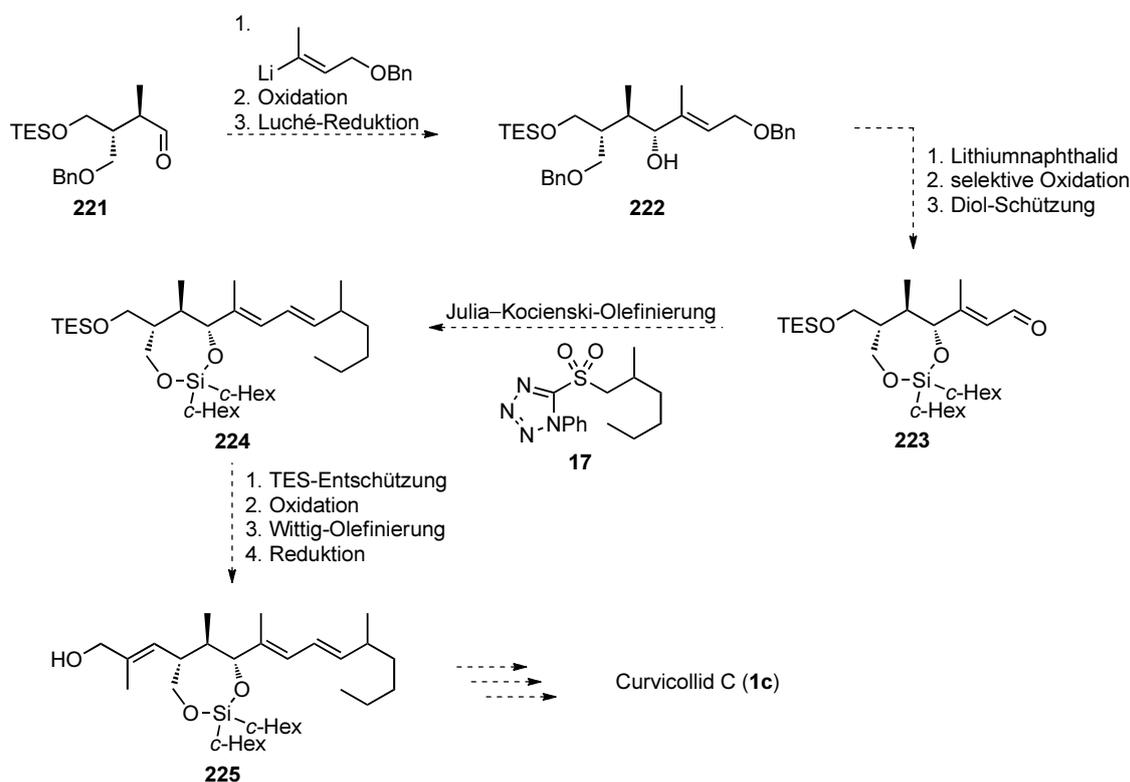


Abbildung 6.13: Synthesepanung ausgehend vom Aldehyd **221** hin zu Curvicolid C (**1c**).

An diesen Aldehyd **221** soll nun das benzylgeschützte Vinylolithium-Reagenz addiert werden, basierend auf den bisher gewonnenen Ergebnissen.⁸³ Am Falle einer unzureichenden Diastereoselektivität der Addition sollte der entstehende sekundäre Allylalkohol zum Enon oxidiert werden, um anschließend wieder diastereoselektiv reduziert zu werden. Bei diesem Diastereomer zeigten Luché-Bedingungen¹⁰¹ die beste Diastereoselektivität. Im nächsten Schritt sollen beide Benzylether mit Lithiumnaphthalid abgespalten,⁵⁰ selektiv die primäre allylische Hydroxyfunktion zum Aldehyd oxidiert und die beiden verbleibenden Hydroxyfunktionen als 1,3-Dioxasilepan geschützt werden, um den Aldehyd **223** zu erhalten. Zum Aufbau der C12–C15-Dieneinheit soll eine Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ erfolgen mit den chiralen Sulfonen (*R*)-**17** und (*S*)-**17**. Anschließend sollte selektiv der TES-Ether in Gegenwart des 1,3-Dioxasilepans gespalten werden und der primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert werden. Mit diesem Aldehyd soll eine Wittig-Olefinierung³² erfolgen zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung. Reduktion des α,β -ungesättigten Esters soll den bekannten Allylalkohol

²¹² Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2056–2083; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219.

225 ergeben, dessen weitere Syntheseplanung zu Curvicollid C (**1c**) bereits vorgestellt wurde (Kapitel 6.1).

Ausblick für das enantiomere γ -Lacton

Die Syntheseplanung der Diastereomere von Curvicollid C mit dem enantiomeren *all-trans*-konfigurierten γ -Lacton unterscheidet sich zu der bereits vorgestellten Synthese in einigen Schutzgruppenoperationen. Die wichtigsten C–C-knüpfenden Reaktionen bleiben bestehen. Die Synthese des α -chiralen Aldehyds **226** soll analog zum anderen Diastereomer erfolgen, ausgehend vom α -Ketoester **20** durch Reduktion der α -Ketoestereinheit zum Diol, welches als Acetonid geschützt werden soll. Spaltung der Doppelbindung durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung zum Alkohol,¹⁹⁰ Schützung dieses primären Alkohols als TBS-Ether und Spaltung des Acetonids mit anschließender Diolsplaltung¹⁶² soll den α -chiralen Aldehyd **227** liefern (Abbildung 6.14).

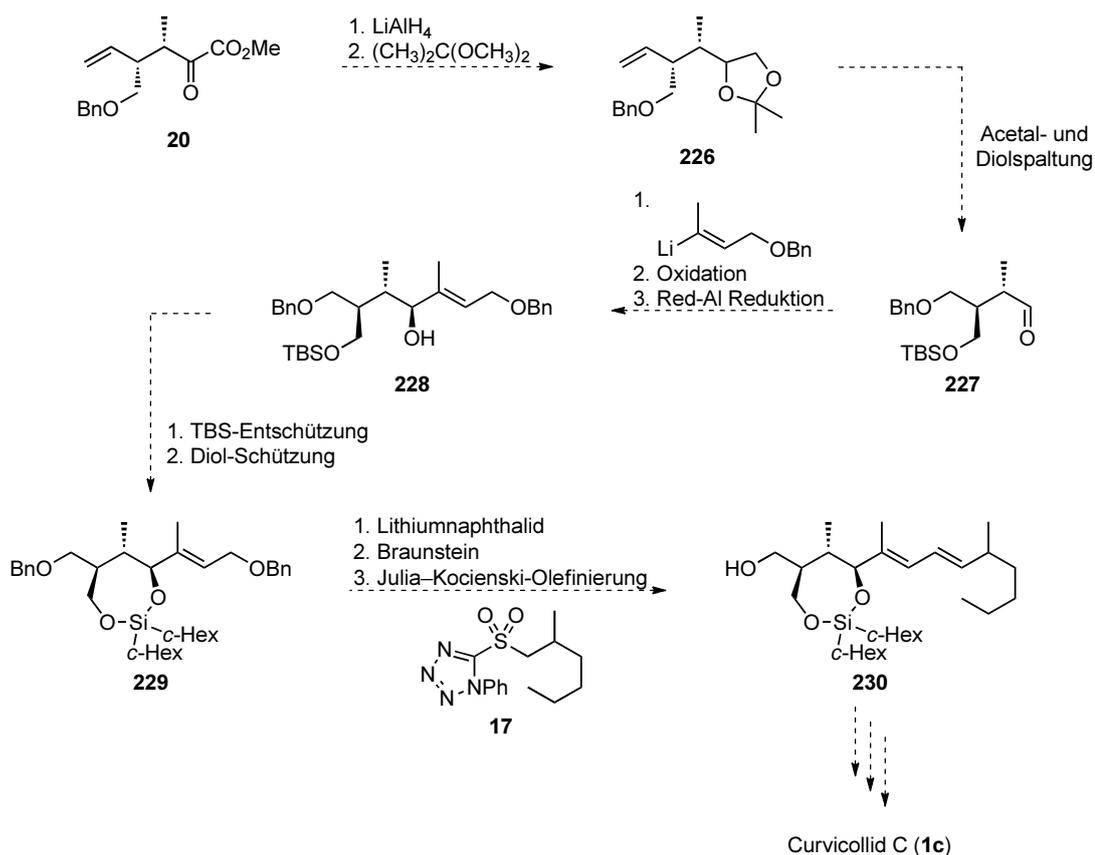


Abbildung 6.14: Syntheseplanung zu Curvicollid C mit (*S,S,S*)-konfigurierten γ -Lacton.

Addition des benzylgeschützten Vinylolithium-Reagenzes soll den sekundären Allylalkohol **228** liefern, bei unzureichender Diastereoselektivität kann wieder die etablierte Sequenz aus Dess–Martin-Periodinan Oxidation und diastereoselektiver Red-Al Reduktion erfolgen. Anschließend soll eine Umschützung erfolgen, wobei der primäre TBS-Ether gespalten und die

beiden Hydroxyfunktionen, welche später das γ -Lacton bilden, als 1,3-Dioxasilepan geschützt werden sollen. Reduktive Abspaltung beider Benzylschutzgruppen mit Lithiumnaphthalid soll das entsprechende Diol liefern. Nun soll die primäre allylische Hydroxyfunktion selektiv mit Braunstein zum Aldehyd oxidiert und die C12–C15-Dieneinheit über eine Julia–Kocienski-Olefinierung²⁹ aufgebaut werden. So soll der Alkohol **230** erhalten werden. Bei diesem handelt es sich um ein Diastereomer des bereits vorgestellten Alkohols, dessen weitere Synthese zu Curvicollid C (**1c**) in Kapitel 6.1 vorgestellt wurde.

6.3 Synthese über Alkin

Ein möglicher Syntheseweg zu Curvicollid C (**1c**), der nicht auf der Addition an den α -chiralen Aldehyd und damit der C–C-Bindungsknüpfung zwischen C11 und C12 beruht, wird nachfolgend vorgestellt. Dieser beruht auf den Ergebnissen von Körner.²⁰ Die wichtigsten retrosynthetischen Schnitte sind im Folgenden dargestellt (Abbildung 6.15).

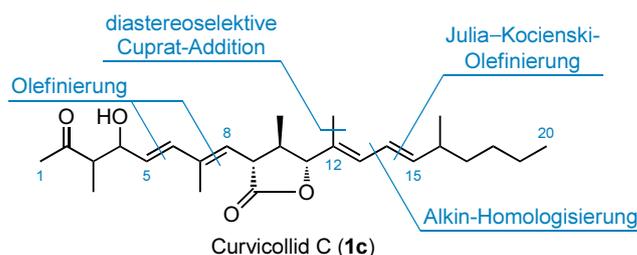


Abbildung 6.15: Retrosynthetische Schnitte für die Synthese von Curvicollid C (**1c**) über ein Alkin.

Ausgehend von dem bereits literaturbekannten Alkin **231**, welches in sechs Stufen ausgehend von Allylvinylother (*E,Z*)-**10** zugänglich ist,²¹ sollen zunächst der Benzylether mit Lithiumnaphthalid und der TBS-Ether entschützt werden und das entstehende Diol als 1,3-Dioxasilepan umgeschützt werden. Damit ist die Benzylschutzgruppe bereits früh in der Synthese entfernt. Im nächsten Schritt soll die Doppelbindung ozonolytisch gespalten werden und reaktiv zum Alkohol aufgearbeitet werden, der als TES-Ether geschützt werden soll. Dass diese oxidative Spaltung in Gegenwart des Alkins möglich ist, zeigte Körner im Rahmen ihrer Dissertation.²⁰

Das Alkin **231** soll daraufhin mit Lithiumdiisopropylamid und Chlorameisensäureisopropylester ins Alkinoat überführt werden, an welches dann eine diastereoselektive Cuprat-Addition erfolgen soll. Für den selektiven Aufbau der (*E*)-konfigurierten trisubstituierten Doppelbindung sind verschiedene Reaktionsführungen möglich. Körner zeigte, dass ein System aus MeMgBr und CuBr·SMe₂²⁷ das gewünschte Produkt ergeben konnte und auch ein System bestehend aus MeLi, CuI und TMSCl ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse ergab.²¹³ Re-

²¹³ Fang, L.; Yang, J.; Yang, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3124–3127.

duktion des α,β -ungesättigten Esters zum Allylalkohol und Oxidation von diesem mit Braunstein soll den α,β -ungesättigten Aldehyd **234** liefern. Eine Julia–Kocienski-Olefinierung und Spaltung des primären TES-Ethers soll den Alkohol **202** ergeben, dessen weitere Synthese zu Curvicollid C bereits in Kapitel 6.1 besprochen wurde.

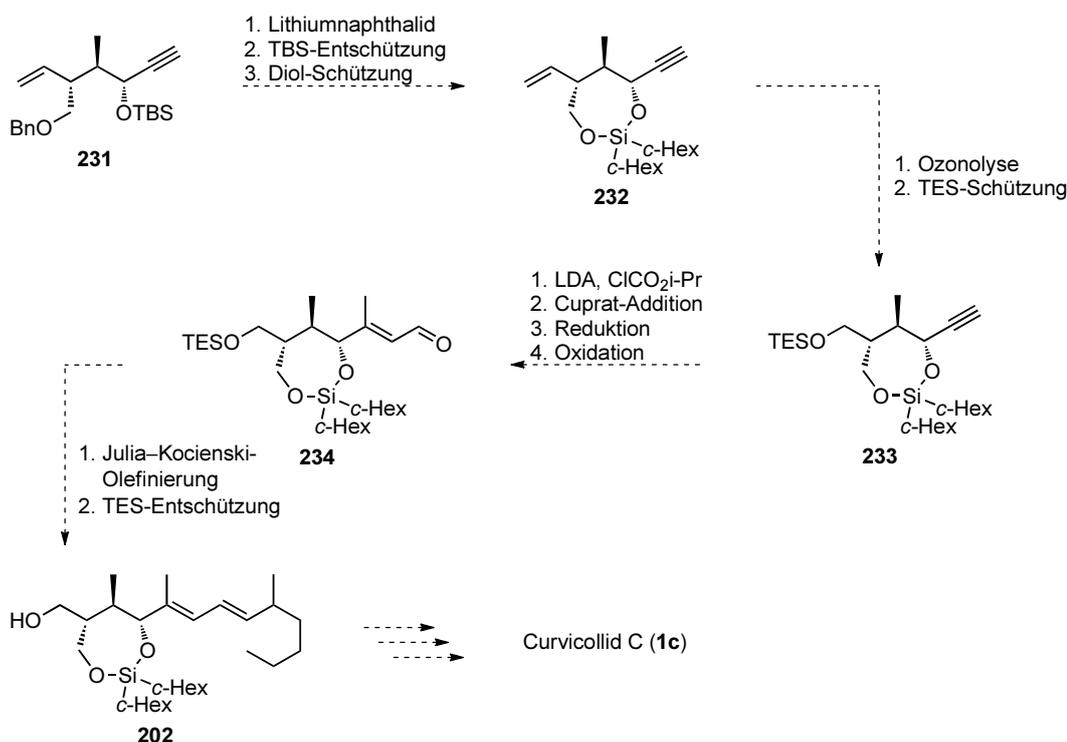


Abbildung 6.16: Synthesepanung ausgehend vom Alkin **231** hin zu Curvicollid C (**1c**).

All diese potentiellen Synthesewege beruhen hauptsächlich auf bereits bei verschiedenen Teilfragmenten erfolgreich durchgeführten Reaktionen und können damit einen vielversprechenden synthetischen Zugang zu Curvicollid C (**1c**) bieten.

6.4 Synthese der Curvicollide A & B

Die vorgestellte konvergente Synthesestrategie kann einen einfachen Zugang zu den Curvicolliden A & B ermöglichen. So unterscheiden sich die drei Curvicollide nur in den Oxidationsstufen der Kohlenstoffatome C16' und C19.² All diese Kohlenstoffatome sollen über ein Sulfon in einer Julia–Kocienski-Olefinierung eingeführt werden. Durch Modifikation des Sulfons ist somit auch die Synthese der Curvicollide A & B möglich ohne große Umstellung des Synthesepans. Neben dem bereits synthetisierten Sulfonen (*R*)-**17** und (*S*)-**17** für Curvicollid C müssen die Sulfone **235** für Curvicollid A und **236** für Curvicollid B zugänglich gemacht werden.

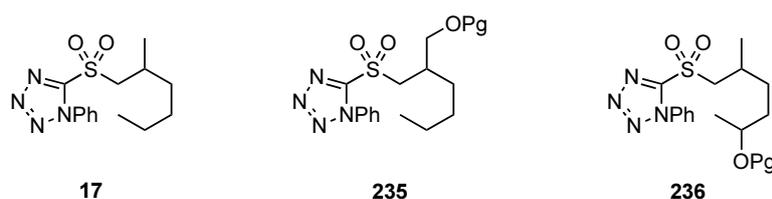


Abbildung 6.17: Benötigte Sulfone für die Synthese der Curvicollide A–C.

Nachfolgend soll ein möglicher Syntheseweg für die Sulfone **235** und **236** vorgestellt werden. Zunächst soll die Retrosynthese des Sulfons **235** präsentiert werden, welches für Curvicollid A (**1a**) benötigt wird (Abbildung 6.18).

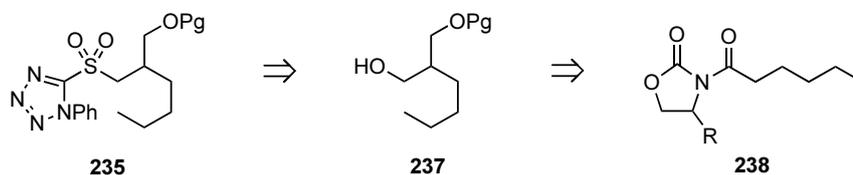


Abbildung 6.18: Retrosynthese des benötigten Sulfons **235** für Curvicollid A (**1a**).

Analog zu der Synthese der Sulfone (*R*)-**17** und (*S*)-**17** soll das Sulfon **235** für Curvicollid A ausgehend vom Alkohol **237** über eine Sequenz aus Mitsunobu-Substitution⁴⁰ und Molybdän-katalysierter Oxidation⁴¹ erhalten werden. Beide Enantiomere des chiralen Alkohols **237** sollen sich auf das jeweilige hexanoylierte Evans-Auxiliar **238** zurückführen lassen.

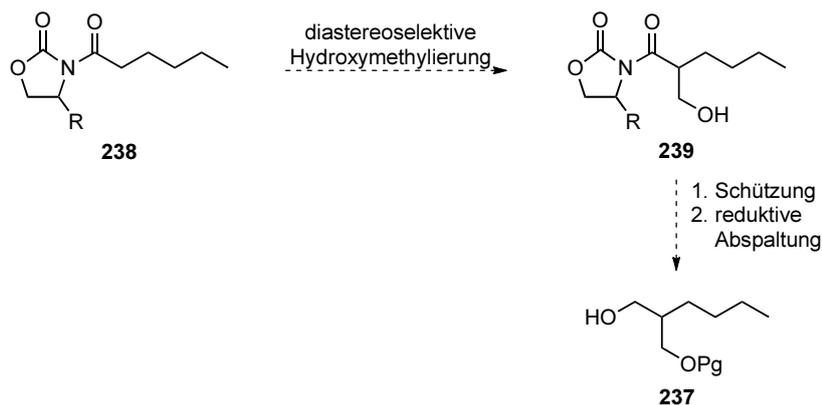


Abbildung 6.19: Synthese des chiralen Alkohols **237** ausgehend vom hexanoylierten Evans-Auxiliar **238**.

Ausgehend vom acylierten Evans-Auxiliar **238** muss eine diastereoselektive Hydroxymethylierung erfolgen. Für diese Transformation gibt es verschiedene Möglichkeiten. So kann die Hydroxymethylierung mit Paraformaldehyd erfolgen oder durch die Verwendung von Trioxan und katalytischen Mengen an Titan-tetrachlorid. Dieses setzt dann Formaldehyd durch Abbau

in situ frei.²¹⁴ Als Alternative kann auch 1-(Hydroxymethyl)benzotriazol zur Hydroxymethylierung verwendet werden um den Alkohol **239** zu erhalten.²¹⁵ Die primäre Hydroxyfunktion soll anschließend mit einer Schutzgruppe versehen werden um dann das Evans-Auxiliar reaktiv abzuspalten und den chiralen Alkohol **237** zu erhalten. Die Steuerung der absoluten Konfiguration soll über die Wahl des chiralen Evans-Auxiliars gesteuert werden.

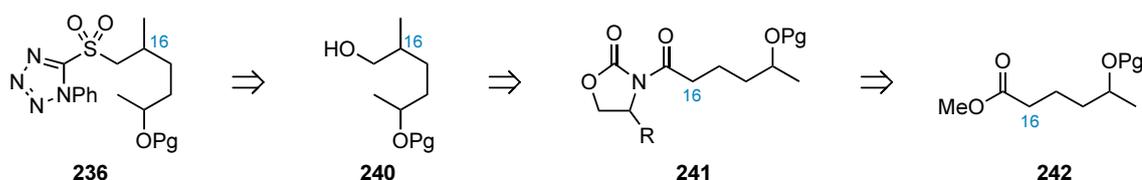


Abbildung 6.20: Retrosynthese des benötigten Sulfons **236** für Curvicollid B (**1b**).

Das für die Totalsynthese von Curvicollid B (**1b**) benötigte Sulfon **236** besitzt zwei Chiralitätszentren. Dementsprechend müssen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Curvicollid B (**1b**) alle vier möglichen Konfigurationsisomere des Sulfons **236** zugänglich gemacht werden. Daher wird das Sulfon **236** wieder auf den chiralen Alkohol **240** zurückgeführt (Abbildung 6.20). Die Methylgruppe an C16 soll analog zu der bekannten Synthese über eine diastereoselektive Methylierung des acylierten Evans-Auxiliars **241** eingeführt werden. Durch die Wahl der absoluten Konfiguration des Evans-Auxiliars soll die absolute Konfiguration an C16 gesteuert werden. Reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars soll anschließend den chiralen Alkohol **240** ergeben. Das acylierte Evans-Auxiliar **241** soll ausgehend von der Carbonsäure erhalten werden, dessen korrespondierender Methylester **242** bereits literaturbekannt ist. Beide Enantiomere des Methylesters **242** sind ausgehend von (*R*)-Propylenoxid²¹⁶ beziehungsweise (*S*)-Propylenoxid²¹⁷ (**243**) zugänglich (Abbildung 6.3).²¹⁸

Im ersten Schritt wurde das Epoxid von Propylenoxid (**243**) positionselektiv geöffnet, so dass der sekundäre Alkohol entstand, welcher als THP-Ether **244** geschützt wurde (Abbildung 6.3). Anschließend wurde die Silyl-Gruppe abgespalten und das terminale Alkin mit Chlorameisensäuremethylester ins Alkinoat **245** überführt. Hydrierung der Dreifachbindung zum gesättigten Alkan ergab den Methylester **246** als reines (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer in Abhängigkeit vom eingesetzten Propylenoxid (**243**).

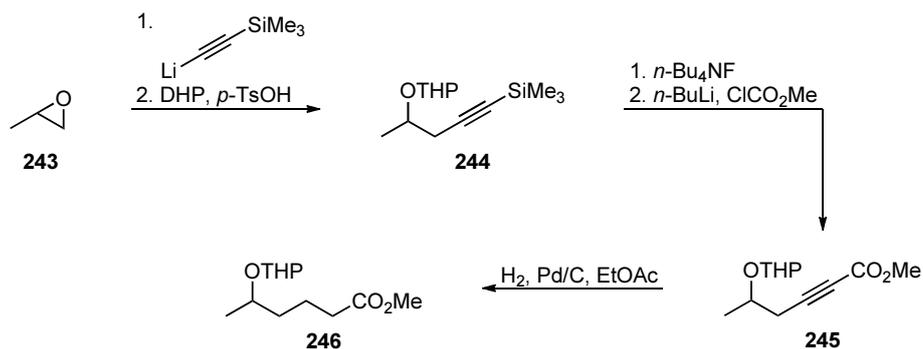
²¹⁴ a) Rodriguez, L.; Lu, N.; Yang, N.-L. *Synlett* **1990**, 227–228. b) Lelais, G.; Micuch, P.; Josien–Lefebvre, D.; Rossi, F.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131–3159.

²¹⁵ Patora–Komisarska, K.; Podwysocka, D. J.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1–17.

²¹⁶ Koppenhoefer, B.; Schurig, V. *Org. Synth.* **1987**, *66*, 160.

²¹⁷ Ghuardelli, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4987–4990.

²¹⁸ a) Iwai, K.; Kosugi, H.; Uda, H.; Kawai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 242–247. b) White, J. D.; Somers, T. C.; Reddy, G. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4991–4998.



Schema 6.3: Synthese des chiralen Methylesters **246** ausgehend von Propylenoxid (**243**).

Verseifung des Methylesters zur Carbonsäure **247**,²¹⁹ zum Beispiel mit KOSiMe₃²²⁰ oder *t*-BuOK in DMSO²²¹ und Kupplung mit dem Evans-Auxiliar soll das Substrat **248** für die diastereoselektive Methylierung liefern.

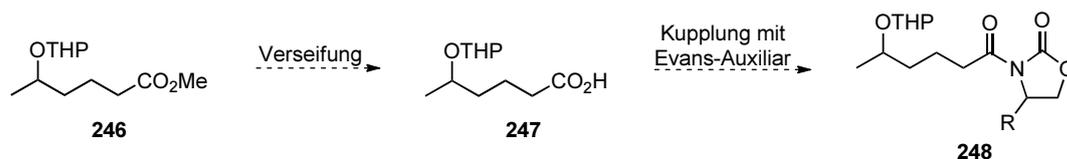


Abbildung 6.21: Verseifung zur Carbonsäure **247** und Kupplung mit dem Evans-Auxiliar.

Mit diesen Sulfonen sollte die Totalsynthese der drei Curvicollide A–C (**1a–1c**) möglich sein.

²¹⁹ Khurana, J. M.; Chauhan, S.; Bansal, G. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 83–87.

²²⁰ Langanis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831–5834.

²²¹ Chang, F. C.; Wood, N. F. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2969–2973.

Kapitel 7

Experimentaltteil

7.1 Allgemeine Angaben

Analytik

Die ^1H -NMR Spektren wurden bei 400 MHz oder 500 MHz an einem DRX 400, beziehungsweise DRX 500 Spektrometer der Firma Bruker oder dem Inova 500 Spektrometer der Firma Varian aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in der Einheit ppm relativ zu Chloroform (δ 7.27 ppm) angegeben.²²² Die Signalmultiplizität der ^1H NMR Signale wird durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett oder Überlappung von nichtäquivalenten Resonanzen. Die ^{13}C NMR Spektren wurden bei 101 MHz oder 126 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu Deuteriochloroform (δ 77.0 ppm) angegeben.²²² Die Zuordnung von CH_2 basiert auf APT (attached proton test) oder DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer) Messungen. $^1\text{H}^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC Messungen wurden verwendet um die NMR Zuordnung zu bestätigen.

Die NMR-Spektren wurden mit dem Programm ACD/Labs 12.0.1 ausgewertet, wobei jedem Signal durch Integration eine bestimmte Anzahl an Protonen zugeordnet wurde.

Die FT-IR-Spektren wurden mit einem Avatar E.S.P. Spektrometer 320 FTIR der Firma Nicolet aufgenommen. Zur Probenvorbereitung wurde die Substanz als dünner Film auf KBr-Platten aufgetragen. Die Absorptionsbanden wurden in reziproker Wellenlänge (cm^{-1}) und im Bereich von 400 cm^{-1} bis 4000 cm^{-1} angegeben. Die Intensität der Absorptionsbanden wurde mit folgenden Abkürzungen angegeben in Abhängigkeit der Stärke: s = stark, m = mittel, w = wenig, br = breit.

Die Elementaranalysen wurden an einem Gerät CHNS-932 der Firma Leco durchgeführt. Eine Elementaranalyse gilt als stimmig, wenn die Abweichung von dem theoretischen Gewichtsprozenten nicht größer als 0.4% beträgt.

²²² Gottlieb, H. E.; Katlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

Die hochauflösende Massenspektrometrie wurde an einem LQT Orbitrap Fournier Transformation Massenspektrometer der Firma Thermo Electron durchgeführt. Dieses Spektrometer war mit einem HPLC-Gerät der gleichen Firma gekoppelt (Hypersil Gold: Innendurchmesser 1 mm, Länge 50 mm, Partikelgröße 1.9 μm). Als Eluentengradienten dienten 0.1% v/v Ameisensäure in Wasser und 0.1% v/v Ameisensäure in Acetonitril. Der Ionisierungsmodus war ESI (Electrospray ionisation) mit einer Quellspannung von 3.8 kV.

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte als Dreifachmessung mit dem Gerät Melting-Point B-450 der Firma Büchi.

Die Bestimmung des spezifischen Drehwerts erfolgte mit einem A. Krüss Optonic Polarimeter, mit der Natrium D-Linie (589 nm) mit einer 1 mL Küvette. Sie sind angegeben in: $[\alpha]_D^T$ (Konzentration in g/100 mL, Lösungsmittel).

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte durch chirale HPLC am System Knauer mit UV-Detektion bei der Wellenlänge 254 nm. Als stationäre Phase diente die Säule Chiralpak IA (0.46 \times 25 cm, 10 μm). Der Fluss betrug 1 mL/min und das Laufmittel war ein Gemisch aus *n*-Heptan und Ethylacetat.

Apparaturen

Sämtliche Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, in Normschliff-Glasapparaturen in absolutierten Lösungsmitteln unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Glasapparaturen wurden mit einem Heißluftfön bei >600 °C ausgeheizt, mit Septum verschlossen und unter Argonstrom abgekühlt. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Argongegenstrom, die von Flüssigkeiten mithilfe von Einwegspritzen und Kanülen.

Prozentangaben beziehen sich auf Gewichtsprozent der eingesetzten Substanzen. Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel sind volumenbezogen. Ausbeuteangaben beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz, generell wurde die Arbeitsvorschrift für den größten durchgeführten Ansatz detailliert beschrieben.

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit vorbeschichteten Silica Gel Platten (Typ 60, F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm, Länge 4 cm) der Firma Merck durchgeführt. Die Visualisierung wurde durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) und durch Anfärben mit dem Kägi-Miescher-Reagenz (*p*-Anisaldehyd 2.53% v/v, Essigsäure 0.96% v/v, Ethanol 93.06% v/v, konz. Schwefelsäure 3.45% v/v) oder Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO₄ [3 g], K₂CO₃ [20 g], 5% NaOH [5 mL], H₂O [300 mL]).²²³

²²³ a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 743–752. b) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatog.* **1961**, 5, 351–355.

Die Flash-Säulenchromatographie²²⁴ wurde mit Silica Gel (Partikelgröße 0.040–0.063 mm, Porendurchmesser 60 Å) als stationäre Phase und Gemische von Cyclohexan und Ethylacetat, *n*-Heptan und Ethylacetat oder *n*-Pentan und Diethylether als Laufmittelgemische durchgeführt.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden im Rotationsverdampfer der Firma Büchi (Typ Rotavapor R-200) bei 40 °C entfernt. Dargestellte Produkte, falls nicht flüchtig, wurden am Feinvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar) mit einer Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell Duo 5M) getrocknet. Die Druckeinstellungen wurde mit einem RVC 300 der Firma Pfeiffer justiert. Die Kugelrohrdestillation wurde im Feinvakuum durchgeführt. Zur Temperatureinstellung diente ein Heizofen der Firma Büchi (Modell GKR 51), bei der Destillation wurde die Vorlage mit Trockeneis gekühlt.

Die Ozonolyse-Reaktionen wurden mit Sauerstoff als Ozon-Quelle bei einer Temperatur von –78 °C an einem Ozonisator 301.19 der Firma Erwin Sander Elektroapparatebau durchgeführt. Die durchschnittliche Stromstärke variierte zwischen 0.5 und 0.8 A. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgefäß für mindestens fünf Minuten mit Argon gespült.

Chemikalien und Lösungsmittel

Sofern nicht anders angegeben wurden die eingesetzten Chemikalien ohne weitere Aufreinigung direkt verwendet von folgenden Firmen:

ABCR: Silber(I)oxid (99%).

Acros: 2,2'-Bipyridin (99+%), Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1M in CH₂Cl₂), Brom (99+%), *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan), *t*-Butyllithium (1.6–1.9 M in *n*-Pentan), Bromessigsäure (98%), Cer(III)chlorid (99.9%), Chrom(III)chlorid (98%), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (98%), 2,3-Dichlor-5,6-dicyanochinon (98%), Dicyclohexylcarbodiimid (99%), Dicyclohexyldichlorosilan, 2,2-Dimethoxypropan (98+%), 4-Dimethylaminopyridin (99%), Hexanoylchlorid (97%), Imidazol (99%), 2-Iodbenzoesäure (98%), Kalium-tri-*sec*-butylborhydrid (1M in THF), Kupfer(I)bromid (98%), Kupfer(II)chlorid (99.99%), Lithium (99%), Lithiumaluminiumhydrid (95%), Methacrolein (90%), Methansulfonsäurechlorid (99.5%), 4-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (97%), Methyllithium (1.6 M in Et₂O), 4-Methoxybenzaldehyd (99+%), Natriumborhydrid (98+%), Natriumhydrid (60% in Mineralöl), 4-Nitrobenzoesäure (99+%), Osmiumtetroxid (2.5% in *t*-BuOH), Oxalylchlorid (98%), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (99%), Pivaloylchlorid (99%), Propargylalkohol (99%), Silberhexyfluoroantimonat (98%), *n*-Tetrabutylammoniumiodid (98%), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (98%), Tetrapropylammoniumperruthenat, *p*-Toluolmethansulfonsäurechlorid (>98%), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (99%), Triethylphosphonoacetat (97%), 2,2,2-Trifluoroethanol (99.8%), Triphenylphosphin (99%), Wasserstoffperoxid-Lösung (30% in Wasser).

²²⁴ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

Fluka: Acetaldehyd (99.5%), Ammoniummolybdat Tetrahydrat (99.999%), 4-Brombenzoesäure (98%), Benzylbromid (>98%), Dimethylformamid (>99.8%), Dimethylsulfoxid (>99.5%), Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (65–70%), 2,6-Lutidin (>96%), Naphthalin (>98%), Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (SO₃ >45%).

Grüssing: Iod (>99.5%).

Degussa: (*S*)-*tert*-Leucin.

Merck: Bromessigsäure (>98%), (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (95%), Kaliumcarbonat (99.9%), Triphenylphosphin (>99%).

Riedel–de–Haën: Chlorwasserstoff (37%), Iodmethan (>99.5%), Kupfer(I)iodid (98%).

Sigma Aldrich: Cyclohexen (>99%), Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (1 M in CH₂Cl₂), Dime-thylmalonsäure (98%), Hexamethylphosphorsäuretriamid (99%), Kaliumbis(trimethylsilyl)-amid (0.5 M in Toluol), Mangan(IV)oxid (80%), Magnesium(II)bromid (98%), Natriumbis(trimethylsilyl)amid (1.0 M in THF), Natriumperiodat (>99.8%), Red-Al (3.5 M in Toluol).

TCI Europe: *tert*-Butylchlordimethylsilan (>98%).

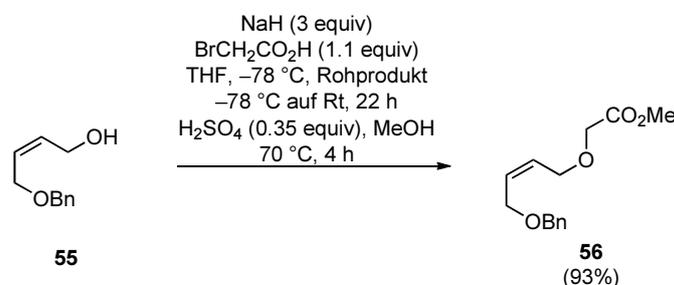
Die Konzentration von *n*-BuLi wurde durch Titration mit Diphenylelessigsäure bestimmt.²²⁵ Für die Konzentration von *t*-BuLi wurde die vom Hersteller angegebene Konzentration verwendet und dieses zeitnah verbraucht. Pyridin wurde durch Destillation über Natriumhydrid, Triethylamin und Diisopropylamin durch Destillation über Calciumhydrid, gereinigt und anschließend über Molsieb (4 Å) unter Argon-Atmosphäre gelagert. Methanol wurde für drei Stunden mit Magnesiumspänen unter Rückfluss erhitzt, destilliert und über Molsieb (4 Å) unter Argon aufbewahrt. 2,2,2-Trifluoroethanol wurde bei Normaldruck bei 78 °C destilliert und über Molsieb (4 Å) unter Argon-Atmosphäre gelagert. Die Lösungsmittel wurden von Acros (THF, CH₂Cl₂, Et₂O, MeCN, PhMe, (CH₂Cl)₂) und durch das Lösungsmitteltrocknungssystem MB SPS 800 (Solvent purification system) der Firma M. Braun GmbH absolutiert. Die Entnahme der Lösungsmittel erfolgte im Stickstoffstrom über eine Vorlage, die vorher dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet wurde. Die Lösungsmittel DMSO (>99.5%) und DMF (>99.8%) wurden von Fluka bezogen und über Molsieb unter Argon-Atmosphäre gelagert. Als pH 7 Puffer wurde ein Phosphat-Puffer nach Sørensen verwendet.⁶⁷ Hierzu wurde eine Lösung A aus Na₂HPO₄ (1.42 g in 100 mL Wasser) und eine Lösung B aus NaH₂PO₄ (1.56 g in 100 mL Wasser) hergestellt. Für den Phosphatpuffer wurden dann 100 mL der Lösung A und 43 mL der Lösung B vermischt.

Das Dess–Martin–Periodinan wurde in zwei Stufen hergestellt nach der Vorschrift von Dess und Martin und im Kühlschrank gelagert.²²⁶

²²⁵ Juaristi, E.; Martinez–Richa, A.; Garcia–Rivera, A.; Cru–Sanchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603–2606.

²²⁶ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.

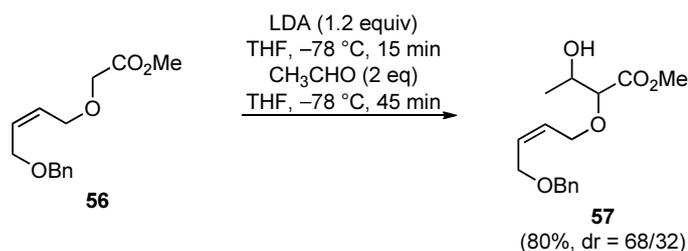
Hz, 2H), 4.16 (br s, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.70–5.76 (m, 1H), 5.78–5.84 (m, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 58.7, 65.7, 72.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.6, 132.5, 137.9; $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, $M = 178.23$ g/mol.



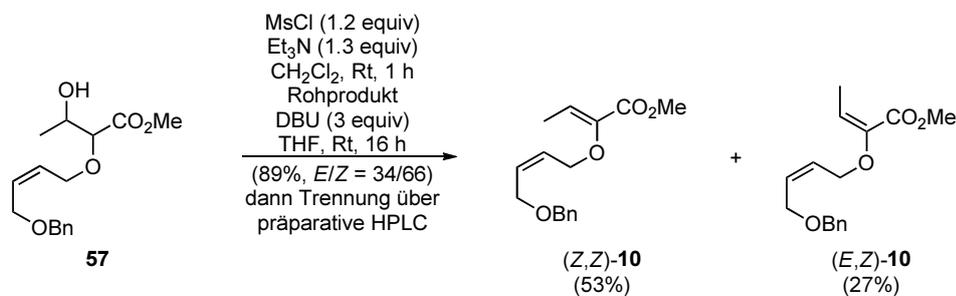
Williamson'sche Ethersynthese, α -Allyloxyacetat **56.**²²⁸ Zu einer Lösung von Bromessigsäure ($\text{C}_2\text{H}_3\text{BrO}_2$, $M = 138.95$ g/mol, 24.27 g, 174.7 mmol, 1.1 equiv) in THF (280 mL) wurde bei -78°C Natriumhydrid (NaH , $M = 23.99$ g/mol, 19.0 g, 475.2 mmol, 3 equiv, 60% m/m in Mineralöl) portionsweise zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung für eine Stunde bei -78°C gerührt und dann der Alkohol **55** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, $M = 178.23$ g/mol, 28.3 g, 158.8 mmol, 1 equiv) in THF (80 mL) bei -78°C zugegeben wurde, wurde der Reaktionsmischung erlaubt über Nacht aufzutauen auf Raumtemperatur (22 h). Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C mit 1 M KOH-Lösung (11.2 g KOH in 200 mL H_2O) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter (98% v/v) Schwefelsäure angesäuert ($\text{pH} = 2$) und mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Fischer Veresterung. Zu einer Lösung der Säure in MeOH (100 mL) wurde bei 0°C konzentrierte (98% v/v) Schwefelsäure (H_2SO_4 , $M = 98.08$ g/mol, $\rho = 1.84$ g/mL, 3.0 mL, 55.2 mmol, 0.35 equiv) zugegeben und vier Stunden bei 70°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend bei Raumtemperatur mit H_2O verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 nach 5/1) lieferte den Methylester **56** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$, $M = 250.29$ g/mol, 36.79 g, 147.0 mmol, 93%) als farbloses Öl. R_f 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 3/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 3.74 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.72–5.78 (m, 1H), 5.80–5.86 (m, 1H), 7.27–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 51.9, 65.7, 66.9, 67.2, 72.4, 127.7, 127.8, 128.4, 136.5, 138.1, 170.7; IR (ν) 3029 (m), 2951 (m), 2857 (s), 1756 (s), 1496 (w), 1452 (m), 1438 (m), 1381 (w), 1332 (w), 1278 (m), 1210 (s), 1137 (s), 1027 (m), 1004 (m), 944 (m), 739 (s), 700 (s); $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$, $M = 250.29$ g/mol.

²²⁸ Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.



Aldol-Addition, β -Hydroxyester **57.**²²⁸ Die Synthese der Titelverbindung wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. LDA wurde *in situ* aus Diisopropylamin (C₆H₁₅N, M = 101.2 g/mol, ρ = 0.72 g/mL, 2×3.67 mL, 2×26.11 mmol, 2×1.3 equiv) und *n*-BuLi (2×10.0 mL, 2×24.00 mmol, 2×1.2 equiv, 2.4 M in *n*-Hexan) in THF (2×40 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hergestellt. Zu dieser LDA-Lösung (1.2 equiv) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung des Esters **56** (C₁₄H₁₈O₄, M = 250.29 g/mol, 2×5.0 g, 2×19.98 mmol, 2×1 equiv) in THF (2×20 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlter Acetaldehyd (C₂H₄O, M = 44.05 g/mol, ρ = 0.79 g/mL, 2×2.2 mL, 2×39.46 mmol, 2×2 equiv) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung verdünnt und erlaubt auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 nach 5/1 nach 2/1) lieferte den β -Hydroxyester **57** (C₁₆H₂₂O₅, M = 294.34 g/mol, 9.42 g, 32.00 mmol, 80%, dr = 68/32) als farbloses Öl. R_f 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H^{Haupt}), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H^{Minder}), 2.47 (br s, 1H^{Haupt}), 2.53 (br s, 1H^{Minder}), 3.74 (s, 3H + 1H^{Minder}), 3.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H^{Haupt}), 4.02–4.08 (m, 4H), 4.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H^{Haupt}), 4.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H^{Minder}), 4.50 (s, 2H), 5.72–5.78 (m, 1H), 5.79–5.85 (m, 1H), 7.27–7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 18.3, 19.0, 52.07, 52.14, 65.70, 65.73, 66.56, 66.61, 68.4, 68.5, 72.47, 72.49, 82.0, 82.5, 127.8, 127.9, 128.4, 128.49, 128.50, 128.6, 130.4, 130.6, 138.03, 138.05, 171.2, 171.5; C₁₆H₂₂O₅, M = 294.34 g/mol.



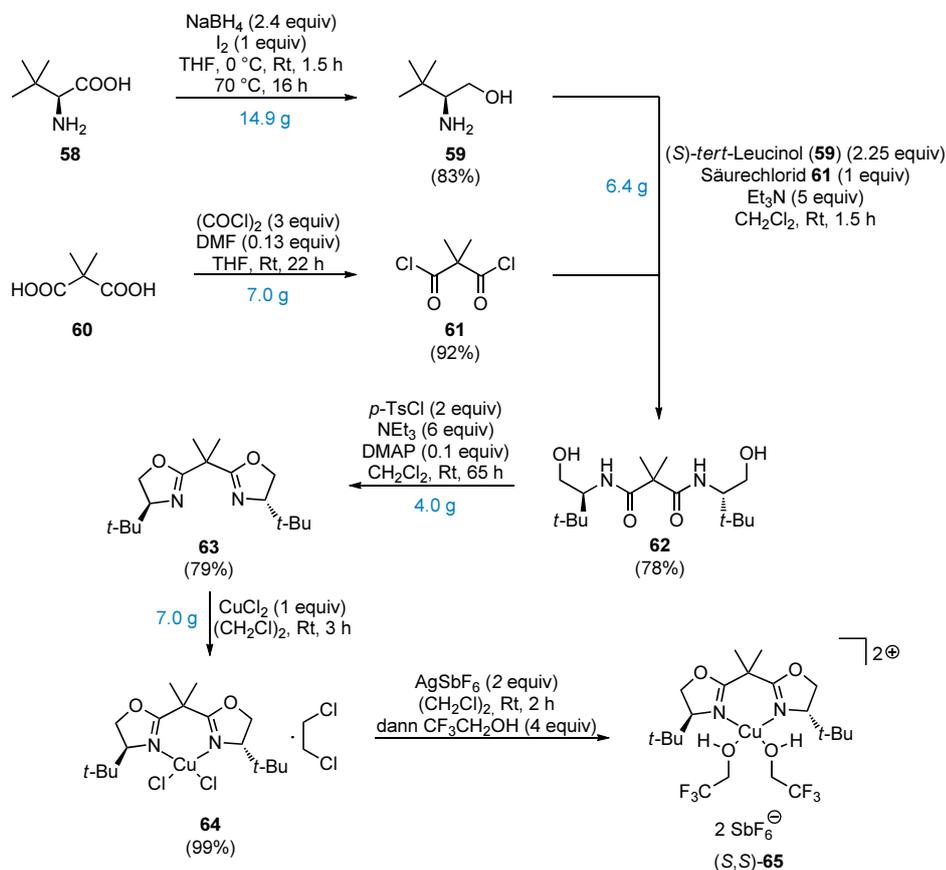
Mesylierung, Allylvinyloether (Z,Z)-10 und (E,Z)-10.²²⁸ Zu einer Lösung des β -Hydroxyesters **57** (C₁₆H₂₂O₅, M = 294.34 g/mol, 13.6 g, 46.21 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (140 mL) wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst Et₃N (C₆H₁₅N, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/mL, 8.4

mL, 60.60 mmol, 1.3 equiv) und dann Methansulfonylchlorid ($\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$, $M = 114.55$ g/mol, $\rho = 1.48$ g/mL, 4.3 mL, 55.56 mmol, 1.2 equiv) zugegeben. Nach 75 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

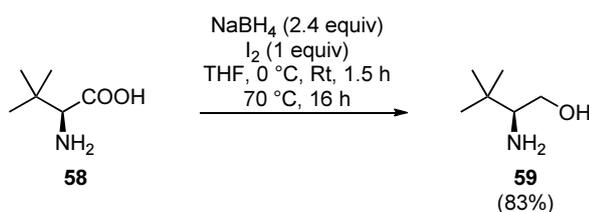
Eliminierung. Zu einer Lösung des Mesylats in THF (140 mL) wurde bei 0 °C DBU ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$, $M = 152.24$ g/mol, $\rho = 1.02$ g/mL, 20.7 mL, 138.69 mmol, 3 equiv) zugegeben und der Reaktionslösung erlaubt auf Raumtemperatur aufzutauen und 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H_2O verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den Allylvinylether **10** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol, 11.413 g, 41.30 mmol, 89%) als Gemisch der vinylischen Doppelbindungsisomere (E,Z)/(Z,Z) = 34/66. Trennung dieser Doppelbindungsisomere über präparative HPLC (Säule: 32 \times 250 mm, Nucleosil 50–5, 5 μm , Laufmittel: *n*-Heptan/Ethylacetat 8/1, Fluss: 25 ml/min, R_t (Z,Z)-**10** = 13.5 min, R_t (E,Z)-**10** = 15.3 min, Basislinientrennung) lieferte (Z,Z)-**10** (6.77 g, 24.50 mmol, 53%) und (E,Z)-**10** (3.45 g, 12.49 mmol, 27%). R_f 0.77 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); (Z,Z)-**10**: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ) 1.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.79–5.86 (m, 2H), 6.36 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.26–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ) 11.6, 52.0, 65.9, 67.7, 72.5, 125.0, 127.9, 128.0, 128.57, 128.62, 130.5, 138.3, 145.6, 164.4; (E,Z)-**10**: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ) 1.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.38 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.77–5.83 (m, 2H), 7.28–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ) 12.7, 51.9, 65.2, 66.0, 72.5, 113.1, 127.8, 127.9, 128.1, 128.5, 129.9, 138.2, 145.0, 164.2; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol.

7.3 Synthese des Katalysators

Syntheseübersicht



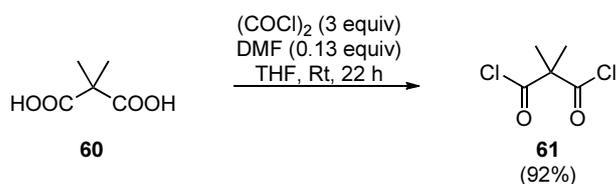
Durchführung und Charakterisierung



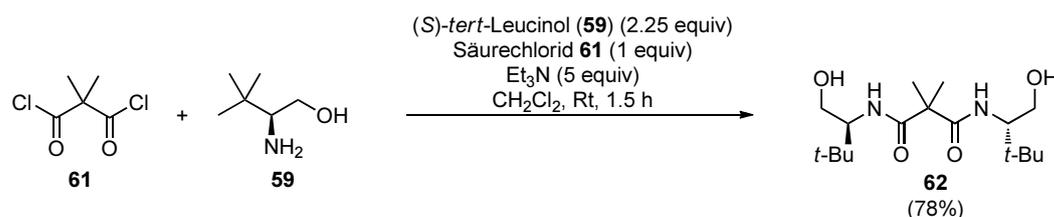
Reduktion, (*S*)-tert-Leucinol (59).²²⁹ Zu einer Suspension von (*S*)-tert-Leucin (**58**) ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$, $M = 131.18 \text{ g/mol}$, 20.00 g, 152.5 mmol, 1 equiv) und NaBH_4 (NaBH_4 , $M = 37.83 \text{ g/mol}$, 13.842 g, 365.9 mmol, 2.4 equiv) in THF (200 mL) wurde bei 0 °C Iod (I_2 , $M = 253.81 \text{ g/mol}$, 38.696 g, 152.5 mmol, 1 equiv) in THF (90 mL) innerhalb von 75 Minuten zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde bei 0 °C MeOH (130 mL) zugegeben bis eine klare Lösung resultierte. Die Lösungsmittel wurden bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit wässriger KOH-Lösung (40 g in 200 mL H_2O) aufgenommen und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wurde

²²⁹ Meyers, A. I.; McKennon, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($7\times$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte über Kugelrohr-Destillation (1 mbar, $75\text{ }^\circ\text{C}$) und (*S*)-*tert*-Leucinol (**59**) ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$, $M = 117.19\text{ g/mol}$, 14.918 g, 127.3 mmol, 83%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden: R_f 0.14 (Ethylacetat); Smp. $33\text{ }^\circ\text{C}$, Lit.²²⁹ $30\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.87 (s, 9H), 2.50–2.57 (m, 4H), 3.23 (t, $J = 10.3\text{ Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.4, 3.6\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 26.4, 33.2, 61.8, 62.3; $[\alpha]_D^{24} +39.4$ (c 0.80, CHCl_3), Lit.²³⁰ $[\alpha]_D^{25} +36.5$ (c 1.22, EtOH); $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$, $M = 117.19\text{ g/mol}$.



Katalysatorsynthese, Säurechlorid 61.²³⁰ Zu einer Lösung von 2,2-Dimethylmalonsäure (**60**) ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$, $M = 132.11\text{ g/mol}$, 6.00 g, 45.4 mmol, 1 equiv) in THF (70 mL) und DMF ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, $M = 73.10\text{ g/mol}$, $\rho = 0.95\text{ g/mL}$, 0.5 mL, 6.5 mmol, 0.14 equiv) wurde Oxalylchlorid ($\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$, $M = 126.93\text{ g/mol}$, $\rho = 1.48\text{ g/mL}$, 11.8 mL, 137.6 mmol, 3 equiv) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Destillation (78 mbar, $73\text{ }^\circ\text{C}$), wobei das Säurechlorid **61** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$, $M = 169.01\text{ g/mol}$, 7.072 g, 41.8 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 1.66 (s, 6H); $\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$, $M = 169.01\text{ g/mol}$.

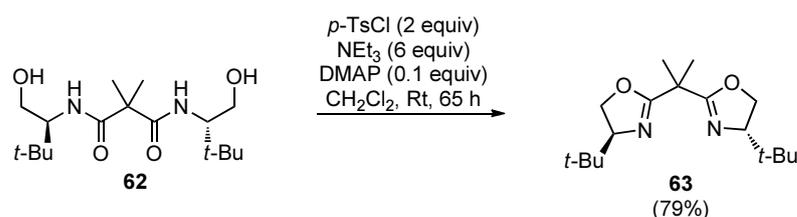


Amid-Bildung, Bis(amid) 62.²³¹ Zu einer Lösung von (*S*)-*tert*-Leucinol (**59**) ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$, $M = 117.19\text{ g/mol}$, 6.63 g, 56.57 mmol, 2.25 equiv) und NEt_3 ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, $M = 101.19\text{ g/mol}$, $\rho = 0.73\text{ g/mL}$, 17.5 mL, 126.2 mmol, 5 equiv) in CH_2Cl_2 (25 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ das Säurechlorid **61** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$, $M = 169.01\text{ g/mol}$, 4.25 g, 25.15 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (25 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit CH_2Cl_2 (250 mL) verdünnt, so dass eine klare Lösung resultierte. Diese wurde mit wässriger HCl -Lösung (1 M, 125 mL) und danach mit gesättigter wässriger

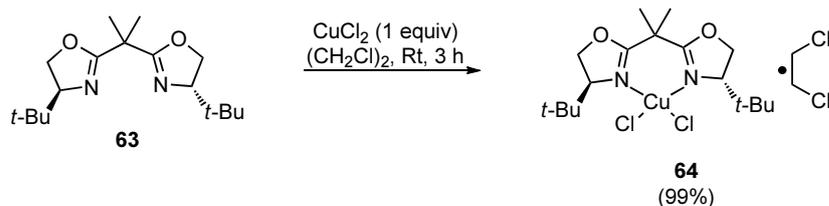
²³⁰ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojtkovsky, T.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.

²³¹ Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.

NaHCO₃-Lösung (25 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Umkristallisation aus EtOAc lieferte das Bis(amid) **62** (C₁₇H₃₄N₂O₄, M = 330.46 g/mol, 6.46 g, 19.55 mmol, 78%) als weißen Feststoff. R_f 0.23 (Ethylacetat); Smp. 161 °C, Lit.²³⁰ 163.3–163.7 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 0.92 (s, 18H), 1.51 (s, 6H), 3.25 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.44 (dq, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 2H), 3.82–3.89 (m, 4H), 6.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 23.9, 27.0, 33.6, 50.4, 59.7, 62.6, 174.8; C₁₇H₃₄N₂O₄, M = 330.46 g/mol.



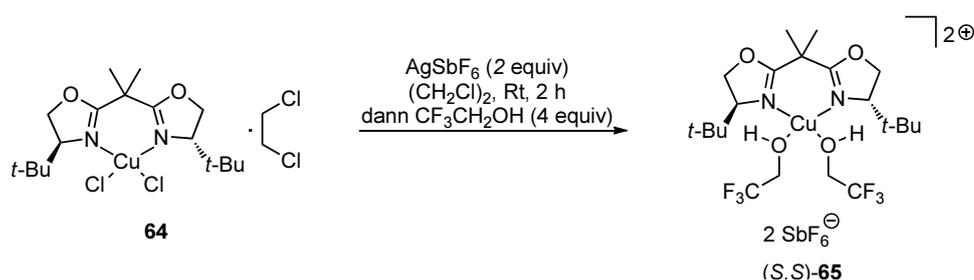
Cyclisierung, (*S,S*)-tert-Butyl-bis(oxazolin) 63.²³⁰ Zu einer Lösung von Bis(amid) **62** (C₁₇H₃₄N₂O₄, M = 330.46 g/mol, 5.80 g, 17.55 mmol, 1 equiv), DMAP (C₇H₁₀N₂, M = 122.17 g/mol, 230 mg, 1.76 mmol, 0.1 equiv) und NEt₃ (C₆H₁₅N, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/mL, 14.8 mL, 106.77 mmol, 6 equiv) in CH₂Cl₂ (67 mL) wurde eine Lösung von *p*-TsCl (C₇H₇ClO₂S, M = 190.64 g/mol, 6.70 g, 35.14 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (23 mL) bei 0 °C zugetropft und anschließend 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit CH₂Cl₂ (35 mL) und gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (55 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte zunächst über Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 nach 10/1) und anschließend durch Umkristallisation aus *n*-Pentan, so dass der (*S,S*)-tert-Butyl-box-Ligand **63** (C₁₇H₃₀N₂O₂, M = 294.43 g/mol, 4.0809 g, 13.86 mmol, 79%) als weißer Feststoff erhalten wurde. R_f 0.30 (Ethylacetat); Smp. 84 °C, Lit.²³⁰ 88.9–89.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 0.87 (s, 18H), 1.51 (s, 6H), 3.84 (dd, *J* = 10.0, 6.9 Hz, 2H), 4.06–4.16 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 24.6, 25.8, 34.1, 38.7, 69.1, 75.4, 168.7; [α]_D²⁴ +95.1 (c 1.70, CHCl₃), Lit.²³⁰ [α]_D²⁵ +113.2 (c 1.22, CH₂Cl₂); C₁₇H₃₀N₂O₂, M = 294.43 g/mol.



Katalysatorsynthese, [Cu{(S,S)-tert-Bu-box}Cl₂]·(CH₂Cl)₂ (64).²³² Zu einer Lösung

²³² Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.

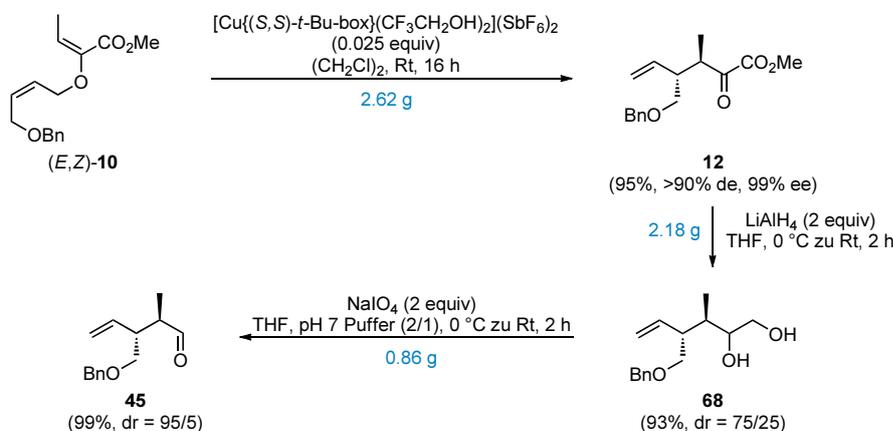
des (*S,S*)-*tert*-Butyl-Box-Liganden **63** ($C_{17}H_{30}N_2O_2$, $M = 294.43$ g/mol, 4.00 g, 13.59 mmol, 1 equiv) in $(CH_2Cl)_2$ (50 mL) wurde bei Raumtemperatur getrocknetes (0.1 mbar, 70 °C, 1 h) $CuCl_2$ (99.999%, $CuCl_2$, $M = 134.45$ g/mol, 1.8266 g, 13.59 mmol, 1 equiv) zugegeben und unter Lichtausschluss für drei Stunden gerührt. Die entstandene hellgrüne Lösung wurde durch Watte filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der (*S,S*)-*tert*-Butyl-box-Ligand-Kupferkomplex **64** ($C_{19}H_{34}Cl_4CuN_2O_2$, $M = 527.84$ g/mol, 7.0916 g, 13.44 mmol, 99%) wurde als hellgrüner Feststoff erhalten. $C_{19}H_{34}Cl_4CuN_2O_2$, $M = 527.84$ g/mol.



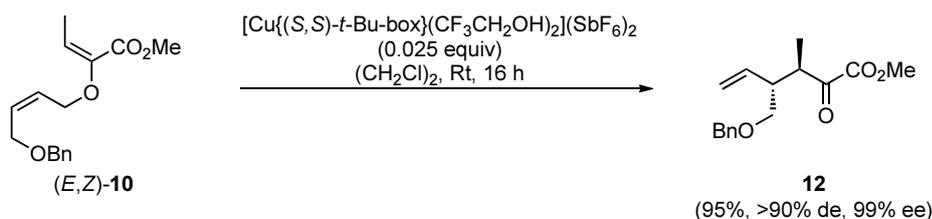
Anionenmetathese, $[Cu\{(S,S)\text{-tert-Butyl-box}\}(CF_3CH_2OH)_2](SbF_6)_2$ (65**).**²³² Zu einer hellgrünen Lösung des Kupferkomplexes **64** ($C_{19}H_{34}Cl_4CuN_2O_2$, $M = 527.84$ g/mol, 527.8 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) in $(CH_2Cl)_2$ (5 mL) wurde bei 0 °C und unter Lichtausschluss $AgSbF_6$ ($AgSbF_6$, $M = 343.62$ g/mol, 687.2 mg, 2.0 mmol, 2 equiv) dazugegeben und die Reaktionslösung zwei Stunden unter Lichtausschluss gerührt. Die erhaltene dunkelgrüne Lösung wurde durch einen Spritzenfilter (PTFE, 0.45 μm Porengröße) filtriert und anschließend wurde 2,2,2-Trifluoroethanol ($C_2H_3F_3O$, $M = 100.04$ g/mol, $\rho = 1.393$ g/mL, 0.29 mL, 4.0 mmol, 4 equiv) hinzugegeben. Die dunkelgrüne Katalysatorlösung **65** wurde direkt weiterverwendet als 0.2 M Lösung.

7.4 Synthese des (*R,R,R*)-konfigurierten Kernfragments

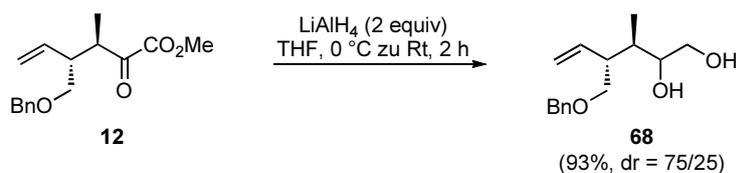
Syntheseübersicht des α -chiralen Aldehyds



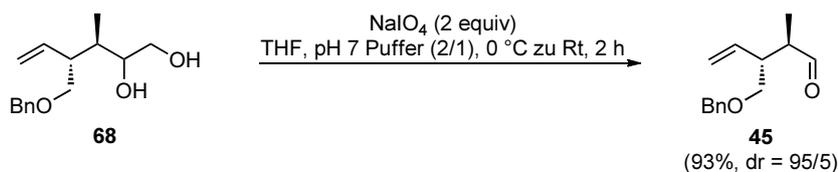
Durchführung und Charakterisierung



Katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung, α -Ketoester **12.**²²⁸ Zu einer Lösung von (*E,Z*)-**10** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33 \text{ g/mol}$, 2.76 g, 9.99 mmol, 1 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (30 mL) wurde $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}tert\text{-Butyl-box}\}(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH})_2](\text{SbF}_6)_2$ (**65**) (1.25 mL, 0.25 mmol, 0.025 equiv, 0.2 M in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) gereinigt um den α -Ketoester **12** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33 \text{ g/mol}$, 2.6297 g, 9.52 mmol, 95%, > 90% de, 99% ee) als farbloses Öl zu erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC bestimmt: Chiralpak IA, $4.6 \times 250 \text{ mm}$, *n*-Heptan/Ethylacetat, 99/1, 1 mL/min, (*3R,4R*)-**12** 12.8 min, (*3S,4S*)-**12** 15.0 min; R_f 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 1.12 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 2.87 (qd, $J = 9.3, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.34–3.41 (m, 2H), 3.46–3.50 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.17–5.20 (m, 2H), 5.55 (ddd, $J = 17.6, 9.5, 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.26–7.37 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 14.6 (CH_3), 43.3 (CH), 48.6 (CH), 52.7 (CH_3), 72.6 (CH_2), 72.8 (CH_2), 118.9 (CH_2), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 135.5 (CH), 137.7 (C), 161.6 (C), 195.8 (C); IR (ν) 3031 (w), 2979 (m), 2951 (m), 2863 (m), 1729 (s), 1496 (w), 1454 (s), 1437 (m), 1363 (m), 1258 (s), 1099 (s), 1051 (s), 1027 (m), 923 (m), 739 (m), 699 (m); $[\alpha]_D^{23} +41.3$ (c, 1.00, CHCl_3), Lit.²⁰ $[\alpha]_D^{25} +39.7$ (c, 0.89, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33 \text{ g/mol}$.



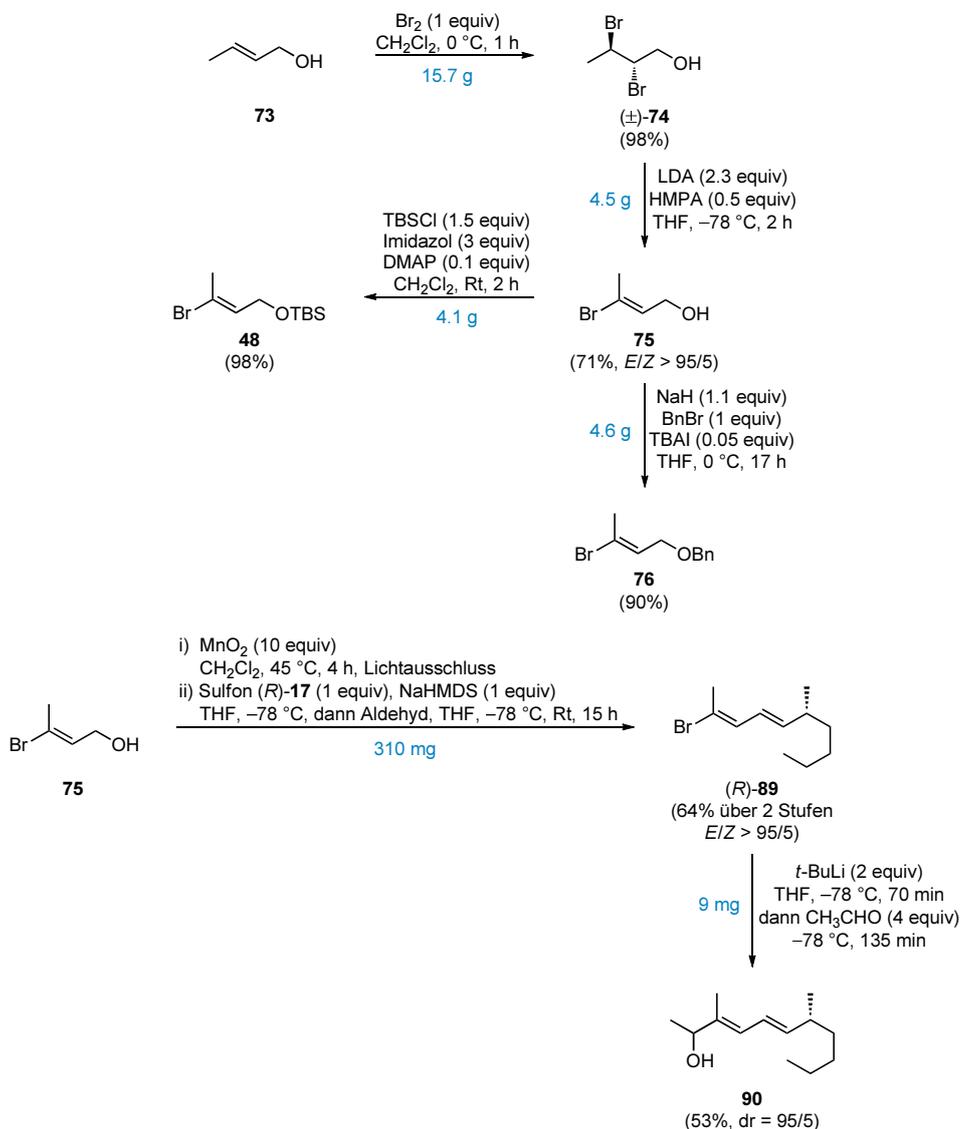
Reduktion, Diol 68. Zu einer Lösung des α -Ketoesters **12** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol, 2.59 g, 9.37 mmol, 1 equiv) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig LiAlH_4 (LiAlH_4 , $M = 37.95$ g/mol, 711 mg, 18.74 mmol, 2 equiv) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde zunächst 15 Minuten bei 0 °C, dann wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger Natrium-Kalium-Tatrat-Lösung verdünnt. Diese Reaktionsmischung wurde noch 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bis eine klare Lösung resultierte, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 nach 2/1) lieferte das Diol **68** ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$, $M = 250.33$ g/mol, 2.1867 g, 8.74 mmol, 93%, dr = 75/25) als Gemisch der Diastereomere als farbloses zähflüssiges Öl. R_f 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H^{Haupt}), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.75 (td, $J = 6.7, 3.8$ Hz, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.89 (td, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 1H^{Haupt}), 2.36–2.42 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 2.61 (m, 1H^{Haupt}), 2.78–2.84 (m, 1H^{Haupt}), 3.00 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 3.46–3.64 (m, 4H), 3.69–3.76 (m, 1H^{Haupt}), 3.78–3.82 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 4.48–4.57 (m, 2H), 5.11–5.18 (m, 2H), 5.67–5.80 (m, 1H), 7.27–7.37 (m, 5H), keine OH-Signale; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 11.1 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 11.4 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 36.6 (CH^{Haupt}), 37.5 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 44.4 (CH^{Haupt}), 47.2 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 65.2 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 65.3 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 71.8 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 71.9 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 73.2 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 73.6 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 74.3 (CH), 117.3 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 117.9 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 127.78 (CH^{Haupt}), 127.82 (CH^{Haupt}), 127.9 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 128.0 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 128.5 (CH^{Haupt}), 128.6 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 136.6 (CH^{Haupt}), 137.8 (C^{Minder}), 137.9 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 138.3 (C^{Haupt}); IR (ν) 3391(br s), 3073 (m), 3030 (w), 2967 (s), 2872 (s), 1638 (w), 1456 (m), 1368 (m), 1210 (w), 1079 (s), 1006 (s), 920 (s), 856 (w), 741 (s), 699 (m); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 71.97; H, 8.86; gefunden: C, 71.7; H, 8.7; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$, $M = 250.33$ g/mol.



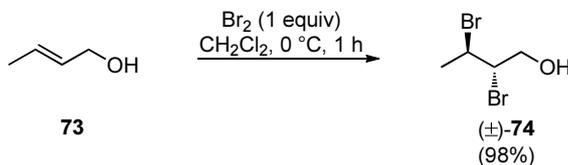
Diolsplaltung, α -chiraler Aldehyd 45. Zu einer Lösung des Diols **68** ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$, $M = 250.33$ g/mol, 1.00 g, 3.99 mmol, 1 equiv) in THF (50 mL) und pH 7 Puffer (25 mL) wurde bei 0 °C NaIO_4 (NaIO_4 , $M = 213.98$ g/mol, 1.811 g, 8.46 mmol, 2.1 equiv) zugegeben und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit

wurde die Reaktionslösung mit H₂O verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂(3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), die Lösungsmittel bei verminderten Druck entfernt und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den α -chiralen Aldehyd **45** (C₁₄H₁₈O₂, M = 218.29 g/mol, 863.2 mg, 3.95 mmol, 99%, dr = 95/5) als farbloses Öl. R_f 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H, *H*₄'), 2.58 (dq, J = 6.9, 6.9, 2.0 Hz, 1H, *H*₄), 2.82–2.89 (m, 1H, *H*₃), 3.41–3.45 (m, 1H, *H*₃'), 3.52–3.56 (m, 1H, *H*₃'), 4.49 (s, 2H, *H*₆), 5.11–5.16 (m, 2H, *H*₁), 5.59–5.68 (m, 1H, *H*₂), 7.29–7.39 (m, 5H, *H*_{8–10}), 9.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H, *H*₅); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 10.5 (CH₃, *C*₄'), 44.9 (CH, *C*₃), 47.7 (CH, *C*₄), 71.3 (CH₂, *C*₃'), 73.3 (CH₂, *C*₆), 118.3 (CH₂, *C*₁), 127.8 (CH, *C*_{8–10}), 128.5 (CH, *C*_{8–10}), 135.5 (CH, *C*₂), 138.1 (C, *C*₁₀), 204.4 (CH, *C*₅); IR (ν) 3030 (w), 2977 (m), 2859 (s), 2716 (w), 1725 (s), 1496 (w), 1454 (s), 1362 (m), 1206 (w), 1099 (s), 997 (m), 924 (s), 738 (s), 699 (s); Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₈O₂: C, 77.03; H, 8.31; gefunden: C, 76.4; H, 8.2; HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₁₉O₂ ([M+H]⁺): 219.1380; gefunden: 219.1370; $[\alpha]_D^{22}$ +65.3 (c, 1.19, CHCl₃); C₁₄H₁₈O₂, M = 218.29 g/mol.

Syntheseübersicht der Vinylbromide



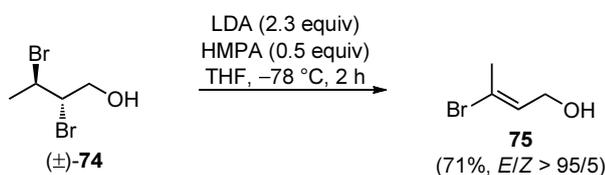
Durchführung und Charakterisierung



Addition, *anti*-2,3-Dibrombutan-1-ol (74).²³³ Zu einer Lösung von (*E*)-Crotonalkohol (**73**) ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, $M = 72.11 \text{ g/mol}$, 5.0 g , 69.34 mmol , 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde bei 0°C eine Lösung von Br_2 (Br_2 , $M = 159.81 \text{ g/mol}$, $\rho = 3.12 \text{ g/mL}$, 3.56 mL , 69.50 mmol , 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) über einen Zeitraum von 30 Minuten langsam zugetropft. Anschließend wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Pha-

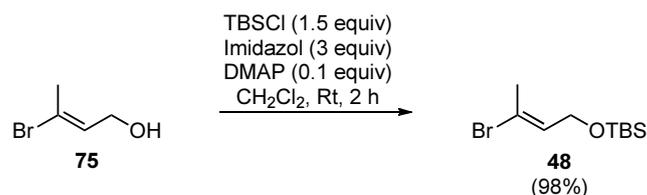
²³³ Schlosser, M.; Hammer, E. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 276–277.

se mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 nach 50/1) lieferte *anti*-2,3-Dibrombutan-1-ol (**75**) (C₄H₈Br₂O, M = 231.91 g/mol, 15.729 g, 67.82 mmol, 98%) als farbloses Öl. R_f 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 1.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.02 (br s, 1H), 4.04–4.12 (m, 2H), 4.25 (ddd, *J* = 9.3, 4.6, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (dq, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 25.7, 47.8, 62.5, 66.3; IR (ν) 3378 (br s), 2974 (s), 2931 (s), 2876 (s), 1712 (m), 1452 (s), 1379 (s), 1326 (m), 1253 (m), 1201 (m), 1155 (s), 1065 (s), 1008 (s), 936 (m), 841 (w), 700 (m), 544 (s), 479 (w); C₄H₈Br₂O, M = 231.91 g/mol.

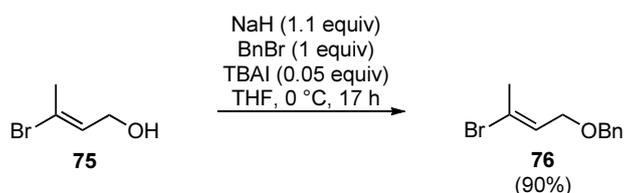


Eliminierung, (*E*)-3-Bromobut-2-en-1-ol (75**).**²³⁴ LDA wurde *in situ* aus Diisopropylamin (C₆H₁₅N, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.72 g/mL, 14.25 mL, 101.39 mmol, 2.4 equiv) und *n*-BuLi (39.7 mL, 97.27 mmol, 2.3 equiv, 2.45 M in *n*-Hexan) in THF (85 mL) bei –78 °C hergestellt. Anschließend wurde HMPA (C₆H₁₈N₃OP, M = 179.20 g/mol, ρ = 1.02 g/mL, 3.7 mL, 21.06 mmol, 0.5 equiv) hinzugegeben. Zu dieser grauen Lösung wurde *anti*-2,3-Dibrombutan-1-ol (**74**) (C₄H₈Br₂O, M = 231.91 g/mol, 9.8 g, 42.26 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL) bei –78 °C über einen Zeitraum von 60 min zugetropft. Anschließend wurde eine Stunde bei –78 °C gerührt und dann mit H₂O verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 nach 5/1) lieferte (*E*)-3-Bromobut-2-en-1-ol (**75**) (C₄H₇BrO, M = 151.00 g/mol, 4.5394 g, 30.06 mmol, 71%, *E/Z* > 95/5) als farbloses Öl. R_f 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 1.76 (br s, 1H), 2.29 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 4.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.09 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 23.8 (CH₃), 59.7 (CH₂), 124.3 (CH), 130.9 (C); IR (ν) 3344 (br s), 2923 (m), 2879 (m), 1652 (s), 1429 (s), 1380 (s), 1293 (w), 1223 (m), 1107 (s), 1066 (m), 1005 (s), 925 (w), 836 (w), 641 (m); C₄H₇BrO, M = 151.00 g/mol.

²³⁴ Corey, E. J.; Bock, M. G.; Kozikowski, A. P.; Rama Rao, A. V.; Floys, D.; Lipshutz, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1051–1054.



Schutzgruppenoperation, TBS-Ether 48.²³⁵ Zu einer Lösung von (*E*)-3-Bromobut-2-en-1-ol (**75**) ($\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$, $M = 151.00$ g/mol, 2.37 g, 15.70 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (70 mL) wurden bei 0 °C Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $M = 68.08$ g/mol, 3.1833 g, 46.76 mmol, 3 equiv), DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 191.4 mg, 1.57 mmol, 0.1 equiv) und TBSCl ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, $M = 150.72$ g/mol, 3.541 g, 23.49 mmol, 1.5 equiv) hinzugegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 150/1 nach 100/1) lieferte den TBS-Ether **48** ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, $M = 265.26$ g/mol, 4.08 g, 15.38 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.99 (td, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) -4.9 (CH_3), 18.6 (C), 24.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 60.6 (CH_2), 122.1 (C), 132.0 (CH); IR (ν) 2956 (s), 2857 (s), 1653 (m), 1471 (m), 1430 (w), 1376 (m), 1257 (s), 1095 (s), 1047 (s), 1006 (m), 938 (w), 837 (s), 777 (s), 669 (w); $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, $M = 265.26$ g/mol.

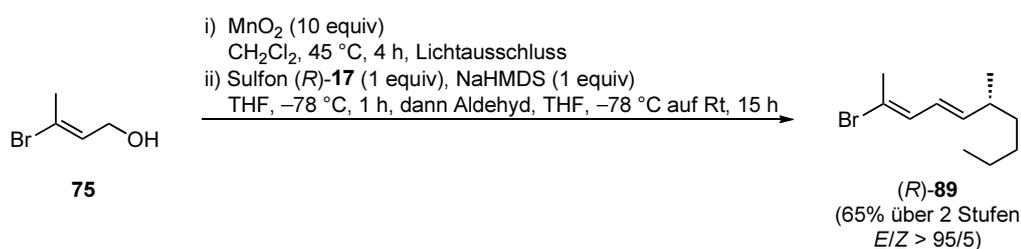


Schutzgruppenoperation, Benzylether 76.²³⁶ Zu einer Lösung von (*E*)-3-Bromobut-2-en-1-ol (**75**) ($\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$, $M = 151.00$ g/mol, 3.2 g, 21.19 mmol, 1 equiv) in THF (100 mL) wurde bei 0 °C zunächst NaH (NaH , $M = 23.99$ g/mol, 0.932 g, 23.31 mmol, 1.1 equiv, 60% m/m in Mineralöl), dann TBAI ($\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{IN}$, $M = 369.37$ g/mol, 391.5 mg, 1.06 mmol, 0.05 equiv) und zuletzt BnBr ($\text{C}_7\text{H}_7\text{Br}$, $M = 171.04$ g/mol, $\rho = 1.44$ g/mL, 2.52 mL, 3.63 g, 21.22 mmol, 1 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 250/1) lieferte den Benzy-

²³⁵ Meyer, S. D.; Miwa, T.; Nakatsuka, M.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5058–5060.

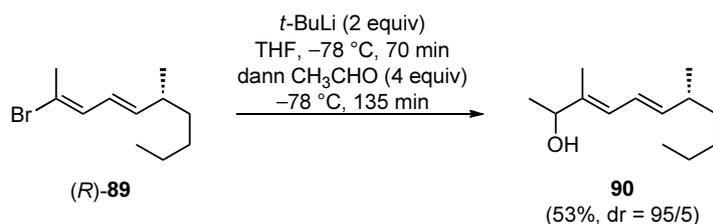
²³⁶ Seebach, D.; Maestro, M. A.; Sefkow, M.; Adam, G.; Hintermann, S.; Neidlein, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 701–717.

lether **76** ($C_{11}H_{13}BrO$, $M = 241.12$ g/mol, 4.5796 g, 18.99 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit mit geringen NMR-sichtbaren Verunreinigungen. R_f 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 2.26 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.09 (td, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ) 23.8 (CH_3), 66.3 (CH_2), 72.1 (CH_2), 124.6 (C), 127.78 (CH), 127.79 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 137.8 (C); IR (ν) 3063 (w), 3030 (m), 2920 (m), 2858 (s), 1651 (s), 1496 (m), 1453 (s), 1429 (w), 1360 (s), 1204 (w), 1119 (s), 1056 (s), 945 (w), 737 (s), 698 (s); $C_{11}H_{13}BrO$, $M = 241.12$ g/mol.



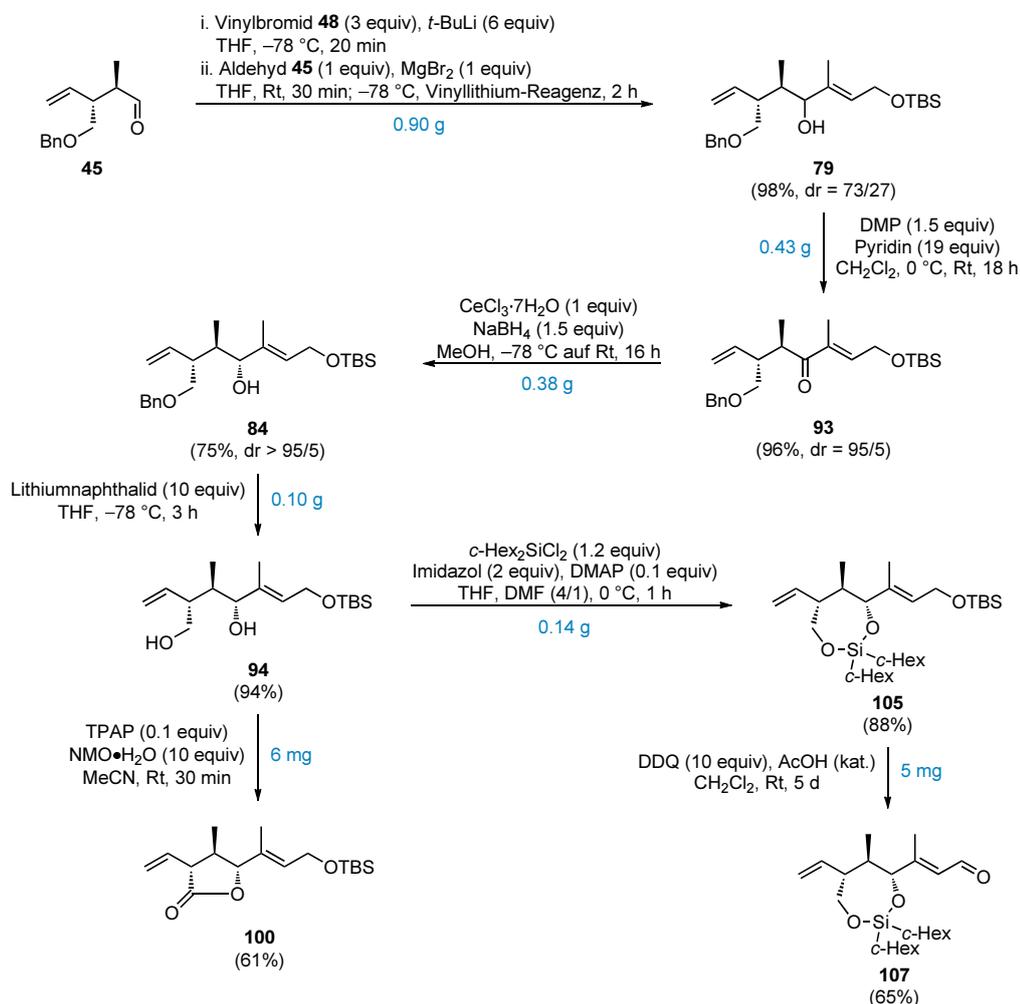
Oxidation, Dienylbromid (*R*)-89. Zu einer Lösung von (*E*)-3-Bromobut-2-en-1-ol (**75**) (C_4H_7BrO , $M = 151.00$ g/mol, 300 mg, 1.99 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurde bei Raumtemperatur Braunstein (MnO_2 , $M = 86.94$ g/mol, 1727 mg, 19.9 mmol, 10 equiv) zugegeben und vier Stunden bei $45^\circ C$ unter Lichtausschluss refluxiert. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, mit CH_2Cl_2 nachgespült und anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Julia–Kocienski-Olefinierung. Zu einer Lösung des Sulfons (*R*)-**17** ($C_{14}H_{20}N_4O_2S$, $M = 308.40$ g/mol, 475 mg, 1.54 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL) wurde bei $-78^\circ C$ NaHMDS (0.77 mL, 1.54 mmol, 1 equiv, 2 M in THF) zugegeben und eine Stunde bei $-78^\circ C$ gerührt. Anschließend wurde der vorher synthetisierte Aldehyd (1.3 equiv) bei $-78^\circ C$ in THF (5 mL) zugegeben und der Reaktionslösung erlaubt über Nacht aufzutauen (15 h). Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte das Dienylbromid (*R*)-**89** ($C_{11}H_{19}Br$, $M = 231.17$ g/mol, 313.3 mg, 95% m/m in Et_2O , 297.6 mg, 1.29 mmol, 65% über zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.20–1.31 (m, 6H), 2.14 (tq, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 5.55 (dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz, 1H), 6.01 (ddd, $J = 15.1, 10.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ) 14.2, 20.6, 22.9, 23.8, 29.7, 36.7, 37.2, 120.4, 123.2, 132.6, 142.1; $C_{11}H_{19}Br$, $M = 231.17$ g/mol.

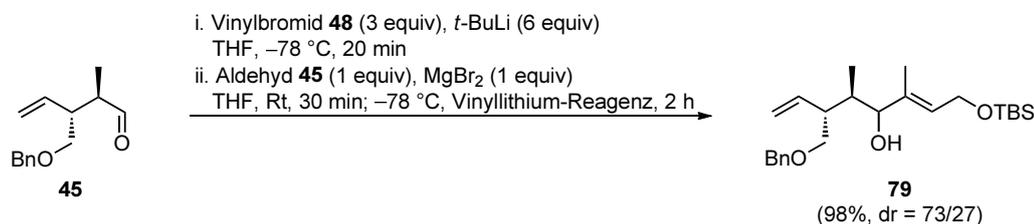


Metall-Halogen-Austausch, Alkohol 90. Zu einer Lösung des Dienylbromids (*R*)-**89** ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Br}$, $M = 231.17\text{ g/mol}$, 20 mg, 0.087 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *t*-BuLi (0.11 mL, 0.176 mmol, 2 equiv, 1.6 M in *n*-Pentan) zugegeben und 70 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zu der neongelben Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlter Acetaldehyd ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$, $M = 44.05\text{ g/mol}$, 15.3 mg, 0.347 mmol, 4 equiv) zugegeben und 135 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1) lieferte den Alkohol **90** ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$, $M = 196.33\text{ g/mol}$, 9 mg, 0.046 mmol, 53%, dr = 95/5) als farblose Flüssigkeit mit leichten NMR-sichtbaren Verunreinigungen. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.88 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H), 1.28 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H) überlagert von 1.22–1.32 (m, 6H), 1.42 (s, 1H), 1.75 (d, $J = 0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.13–2.21 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.58 (dd, $J = 15.1, 7.9\text{ Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 6.19 (ddd, $J = 15.1, 10.8, 0.6\text{ Hz}$, 1H); $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$, $M = 196.33\text{ g/mol}$.

Syntheseübersicht des 1,3-Dioxasilepans

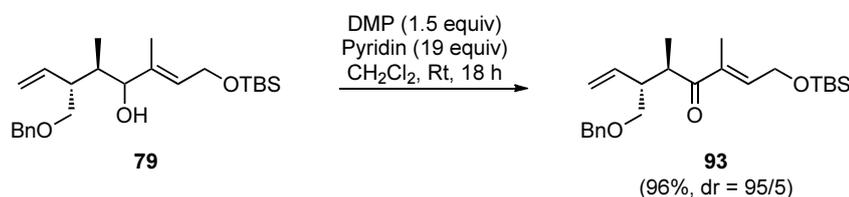


Durchführung und Charakterisierung



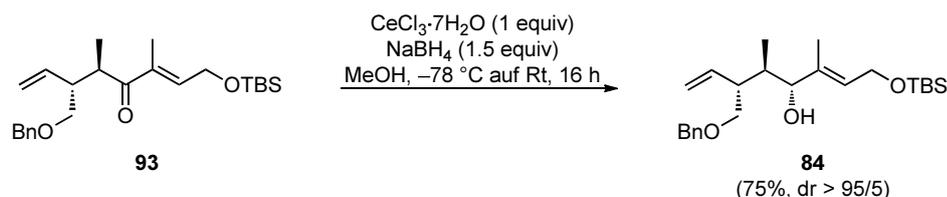
Addition an α -chiralen Aldehyd, Alkohol **79.** Zu einer Lösung des Aldehyds **45** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$, $M = 218.29\text{ g/mol}$, 500 mg, 2.29 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL) wurde bei Raumtemperatur MgBr_2 (MgBr_2 , $M = 184.11\text{ g/mol}$, 421.6 mg, 2.29 mmol, 1 equiv) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu einer Lösung des Vinylbromids **48** ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, $M = 265.26\text{ g/mol}$, 1825.1 mg, 6.88 mmol, 3 equiv) in THF (25 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *t*-BuLi (7.2 mL, 13.68 mmol, 6 equiv, 1.9 M in *n*-Pentan) zugegeben und die hellgelbe Lösung 20 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Aldehyd-Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt

und via Transferkanüle das Vinylmetall-Reagenz zugegeben und zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, wobei sich die Reaktionslösung entfärbte. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4 -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3\times$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den Alkohol **79** ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66\text{ g/mol}$, 908.5 mg, 2.25 mmol, 98%, dr = 73/27) als farbloses Öl und Gemisch der Diastereomere. R_f 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.07 (s, 6H^{Minder}), 0.08 (s, 6H^{Haupt}), 0.65 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H^{Minder}), 0.86 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H^{Haupt}), 0.90 (s, 9H^{Minder}), 0.91 (s, 9H^{Haupt}), 1.26 (s, 1H), 1.60 (d, $J = 0.7\text{ Hz}$, 3H^{Haupt}), 1.61 (d, $J = 0.7\text{ Hz}$, 3H^{Minder}), 1.64–1.67 (m, 1H^{Minder}), 1.91–1.96 (m, 1H^{Haupt}), 2.36–2.42 (m, 1H^{Haupt}), 2.92–2.98 (m, 1H^{Minder}), 3.46–3.52 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H^{Minder}), 3.96 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H^{Haupt}), 4.21–4.26 (m, 2H), 4.47–4.55 (m, 2H), 5.05–5.20 (m, 2H), 5.48 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H^{Minder}), 5.57 (tt, $J = 6.1, 1.2\text{ Hz}$, 1H^{Haupt}), 5.67–5.78 (m, 1H), 7.28–7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) $-4.99, -4.98, 11.3, 11.6, 12.6, 18.5, 25.9, 26.09, 26.11, 27.0, 30.3, 36.1, 36.4, 43.3, 46.0, 60.0, 60.1, 72.0, 72.2, 72.9, 73.2, 78.3, 80.3, 117.4, 118.0, 126.8, 127.6, 127.67, 127.70, 127.75, 136.5, 137.0, 137.27, 137.30, 138.3, 138.6$; $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66\text{ g/mol}$.

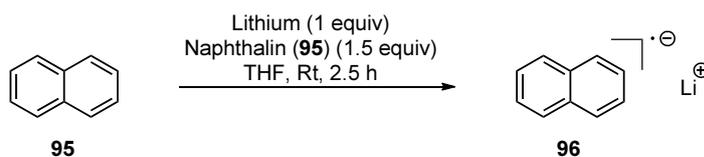


Oxidation, Enon 93. Zu einer Lösung des Allylalkohols **79** ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66\text{ g/mol}$, 450 mg, 1.11 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, $M = 79.10\text{ g/mol}$, $\rho = 0.98\text{ g/mL}$, 1.7 mL, 21.1 mmol, 19 equiv) und dann das Dess–Martin-Periodinan ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$, $M = 424.18\text{ g/mol}$, 707.4 mg, 1.67 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung verdünnt und eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3\times$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1) lieferte das Enon **93** ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 402.62\text{ g/mol}$, 430 mg, 1.07 mmol, 96%, dr = 95/5) als farbloses Öl. R_f 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.10 (s, 6H, H_9), 0.92 (s, 9H, H_{11}), 1.01 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, H_4'), 1.69 (d, $J = 1.0\text{ Hz}$, 3H, H_6'), 2.72–2.79 (m, 1H, H_4), 3.35–3.42 (m, 2H, H_3'), 3.43–3.50 (m, 1H, H_3), 4.42 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H, H_8), 4.44 (br s, 2H, H_{12}), 5.09–5.16 (m, 2H, H_1), 5.65–5.74 (m, 1H, H_2), 6.68 (td, $J = 5.0, 0.5\text{ Hz}$, 1H, H_7), 7.28–7.35 (m, 5H, H_{14-16}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) -5.1 (CH_3 , C_9), 12.0 (CH_3 , C_6'), 15.6 (CH_3 , C_4'), 18.5 (C, C_{10}), 26.0 (CH_3 , C_{11}), 39.6

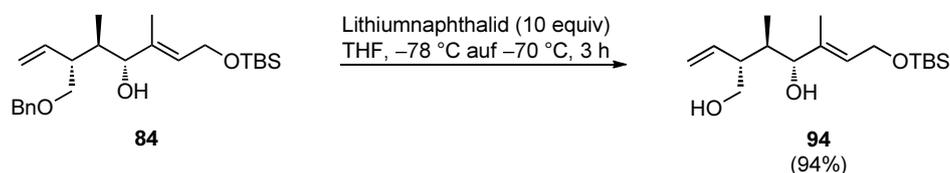
(CH, *C3*), 47.3 (CH, *C4*), 61.1 (CH₂, *C8*), 72.2 (CH₂, *C3'*), 73.1 (CH₂, *C12*), 117.6 (CH₂, *C1*), 127.5 (CH, *C14–16*), 127.7 (CH, *C14–16*), 128.4 (CH, *C14–16*), 135.7 (C, *C13*), 137.2 (CH, *C2*), 138.5 (C, *C6*), 141.4 (CH, *C7*), 205.1 (C, *C5*); IR (ν) 3072 (w), 3027 (w), 2940 (s), 2857 (s), 1668 (s), 1460 (s), 1365 (s), 1253 (s), 1213 (m), 1110 (s), 1003 (m), 922 (w), 842 (s), 779 (m), 740 (w), 702 (w); Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₃₈O₃Si: C, 71.59; H, 9.51; gefunden: C, 71.6; H, 9.3; $[\alpha]_D^{22}$ –25.0 (c, 1.00, CHCl₃); C₂₄H₃₈O₃Si, M = 402.62 g/mol.



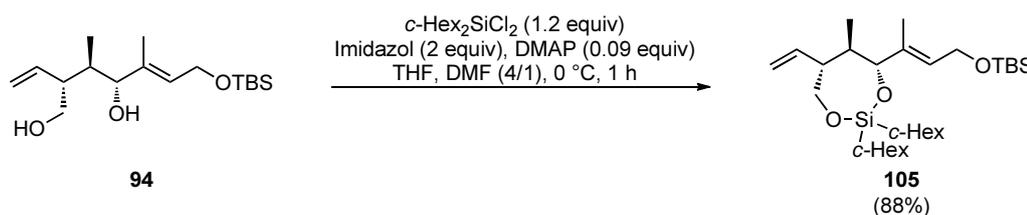
Diastereoselektive Reduktion, Alkohol 84. Zu einer Lösung des Enons **93** (C₂₄H₃₈O₃Si, M = 402.62 g/mol, 510 mg, 1.27 mmol, 1 equiv) in MeOH (13 mL) wurde bei –78 °C zunächst CeCl₃·7H₂O (CeCl₃H₁₄O₇, M = 372.58 g/mol, 471.9 mg, 1.27 mmol, 1 equiv) und dann NaBH₄ (NaBH₄, M = 37.84 g/mol, 71.9 mg, 1.90 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Der Reaktionsmischung wurde im Kältebad erlaubt über Nacht auf Raumtemperatur aufzutauen (16 h) und anschließend mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den Alkohol **84** (C₂₄H₃₈O₃Si, M = 404.66 g/mol, 382.5 mg, 0.95 mmol, 75%, dr > 95/5) als farbloses Öl. R_f 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 0.07 (s, 6H, *H9*), 0.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H4'*), 0.90 (s, 9H, *H11*), 1.61 (s, 3H, *H6'*), 1.72 (br s, 1H, *OH*), 1.90–1.98 (m, 1H, *H4*), 2.92–2.98 (m, 1H, *H3*), 3.45–3.52 (m, 2H, *H3'*), 3.74 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H5*), 4.18–4.28 (m, 2H, *H8*), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, *H12*), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, *H12*), 5.15–5.20 (m, 2H, *H1*), 5.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, *H7*), 5.72 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 9.2 Hz, 1H, *H2*), 7.27–7.34 (m, 5H, *H14–16*); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ) –5.0 (CH₃, *C9*), 11.3 (CH₃, *C6'*), 11.6 (CH₃, *C4'*), 18.5 (C, *C10*), 26.1 (CH₃, *C11*), 36.2 (CH, *C4*), 43.3 (CH, *C3*), 60.0 (CH₂, *C8*), 72.2 (CH₂, *C3'*), 73.0 (CH₂, *C12*), 80.3 (CH, *C5*), 117.9 (CH₂, *C1*), 127.6 (CH, *C14–16*), 127.7 (CH, *C14–16*), 128.4 (CH, *C14–16*), 128.5 (CH, *C14–16*), 136.5 (CH, *C2*), 137.3 (C, *C6*), 138.7 (C, *C13*); IR (ν) 3442 (br s), 3067 (w), 3029 (w), 2956 (s), 2928 (s), 2856 (s), 1496 (w), 1474 (s), 1423 (w), 1379 (m), 1361 (m), 1255 (s), 1204 (w), 1099 (s), 1064 (s), 1006 (s), 918 (w), 836 (s), 814 (w), 776 (m), 735 (m), 697 (w), 667 (w); Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₄₀O₃Si: C, 71.23; H, 9.96; gefunden: C, 71.4; H, 9.9; $[\alpha]_D^{25}$ –23.8 (c, 1.02, CHCl₃); C₂₄H₄₀O₃Si, M = 404.66 g/mol.



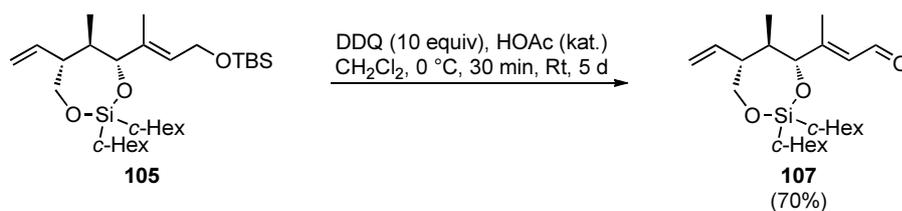
Lithiumnaphthalid (96). Zu einer Lösung von Naphthalin (**95**) ($C_{10}H_8$, $M = 128.17$ g/mol, 1000 mg, 7.80 mmol, 1.5 equiv) in THF (8 mL) wurde bei Raumtemperatur Lithium (Li, $M = 6.94$ g/mol, 36.1 mg, 5.20 mmol, 1 equiv) hinzugegeben und 30 Minuten gerührt bis eine tiefgrüne Lösung resultierte. Anschließend wurde noch weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, damit sich das Lithium komplett gelöst hatte. Die Lithiumnaphthalid-Lösung wurde direkt als 0.65 M Lösung verwendet.



Benzylenschutz, Diol 94. Zu einer Lösung des Benzylethers **84** ($C_{24}H_{40}O_3Si$, $M = 404.66$ g/mol, 140 mg, 0.346 mmol, 1 equiv) in THF (14 mL) wurde bei -78 °C langsam eine Lösung von Lithiumnaphthalid (**96**) (5.4 mL, 3.51 mmol, 10 equiv, 0.65 M in THF) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde drei Stunden gerührt und erlaubt auf -70 °C aufzutauen, dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1 nach 5/1) lieferte das Diol **94** ($C_{17}H_{34}O_3Si$, $M = 314.23$ g/mol, 101.9 mg, 0.324 mmol, 94%) als farblosen Feststoff. R_f 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); Smp. 22 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 0.06 (s, 6H, H_9), 0.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_4'), 0.89 (s, 9H, H_{11}), 1.61 (s, 3H, H_6'), 1.81–1.89 (m, 3H, H_4+2OH), 2.64–2.71 (m, 1H, H_3), 3.57–3.59 (m, 1H, H_3'), 3.63–3.68 (m, 1H, H_3'), 3.75 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_5), 4.17–4.27 (m, 2H, H_8), 5.17–5.22 (m, 2H, H_1), 5.48 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H_7), 5.72 (ddd, $J = 16.8, 10.0, 10.0$ Hz, 1H, H_2); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz, δ) -5.0 (CH_3 , C_9), 11.2 (CH_3 , C_6'), 12.3 (CH_3 , C_4'), 18.5 (C, C_{10}), 26.1 (CH_3 , C_{11}), 36.2 (CH, C_4), 47.5 (CH, C_3), 60.0 (CH_2 , C_8), 64.8 (CH_2 , C_3'), 80.7 (CH, C_5), 118.8 (CH_2 , C_1), 128.7 (CH, C_7), 136.8 (CH, C_2), 137.2 (C, C_6); IR (ν) 3344 (br s), 3076 (m), 2929 (s), 2857 (s), 2358 (m), 1638 (m), 1469 (s), 1382 (s), 1362 (m), 1297 (w), 1254 (s), 1214 (w), 1097 (s), 1007 (s), 919 (m), 835 (s), 777 (s), 741 (w), 667 (m); Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{34}O_3Si$: C, 64.92; H, 10.90; gefunden: C, 64.8; H, 10.7; $[\alpha]_D^{25} +44.4$ (c, 1.10, $CHCl_3$); $C_{17}H_{34}O_3Si$, $M = 314.23$ g/mol.

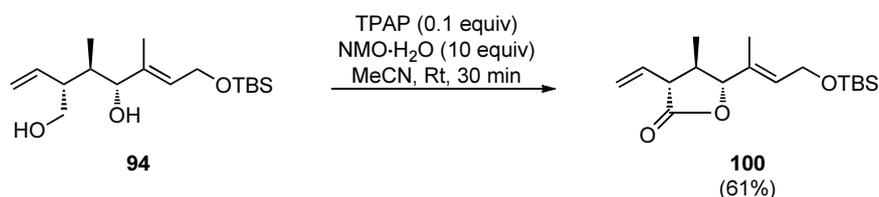


Schutzgruppenoperation, 1,3-Dioxasilepan 105. Zu einer Lösung des Diols **94** ($\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 314.23$ g/mol, 100 mg, 0.318 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) und DMF (5 mL) wurden bei 0 °C zunächst Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $M = 68.08$ g/mol, 43.0 mg, 0.632 mmol, 2 equiv) und DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 3.4 mg, 0.028 mmol, 0.09 equiv) zugegeben und dann langsam $c\text{-Hex}_2\text{SiCl}_2$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{Si}$, $M = 265.29$ g/mol, $\rho = 1.103$ g/mL, 92 μL , 0.383 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 250/1 nach 100/1) lieferte das 1,3-Oxasilepan **105** ($\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2$, $M = 506.91$ g/mol, 142.0 mg, 0.280 mmol, 88%) als farbloses Öl. R_f 0.88 (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.06 (s, 6H, H_9), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4'), 0.80–0.86 (m, 2H, H_{12}), 0.89 (s, 9H, H_{11}), 1.14–1.30 (m, 10H, H_{13-15}), 1.48–1.54 (m, 1H, H_4), 1.60 (s, 3H, H_6'), 1.66–1.80 (m, 10H, H_{13-15}), 2.04 (qd, $J = 9.7, 2.5$ Hz, 1H, H_3), 3.68–3.72 (m, 1H, H_3'), 3.80–3.86 (m, 1H, H_3'), 3.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_5), 4.18–4.28 (m, 2H, H_8), 5.03–5.08 (m, 2H, H_1), 5.35 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_7), 5.48 (ddd, $J = 17.2, 9.9, 9.9$ Hz, 1H, H_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ) –5.0 (CH_3 , C_9), –4.9 (CH_3 , C_9), 10.8 (CH_3 , C_6'), 17.5 (CH_3 , C_6'), 18.5 (C, C_{10}), 24.6 (CH, C_{12}), 24.8 (CH, C_{12}), 26.1 (CH_3 , C_{11}), 27.04 (CH_2 , C_{13-15}), 27.09 (CH_2 , C_{13-15}), 27.4 (CH_2 , C_{13-15}), 27.5 (CH_2 , C_{13-15}), 27.7 (CH_2 , C_{13-15}), 27.8 (CH_2 , C_{13-15}), 28.12 (CH_2 , C_{13-15}), 28.13 (CH_2 , C_{13-15}), 28.18 (CH_2 , C_{13-15}), 28.20 (CH_2 , C_{13-15}), 41.8 (CH, C_4), 54.8 (CH, C_3), 60.0 (CH_2 , C_8), 68.5 (CH_2 , C_3'), 83.5 (CH, C_5), 116.5 (CH_2 , C_1), 127.2 (CH, C_7), 137.7 (C, C_6), 139.8 (CH, C_2); IR (ν) 3442 (br m), 2922 (s), 2849 (s), 2517 (w), 1639 (w), 1461 (m), 1446 (s), 1382 (w), 1254 (m), 1078 (s), 978 (w), 915 (m), 892 (m), 837 (s), 796 (m), 776 (m), 745 (w); HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 507.3684; gefunden: 507.3683; $[\alpha]_D^{23} -69.3$ (c, 0.88, CHCl_3); $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2$, $M = 506.91$ g/mol.



Entschützung und Oxidation, Aldehyd 107. Zu einer Lösung des TBS-Ethers **105** ($\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2$, $M = 506.91$ g/mol, 10 mg, 0.0197 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurden

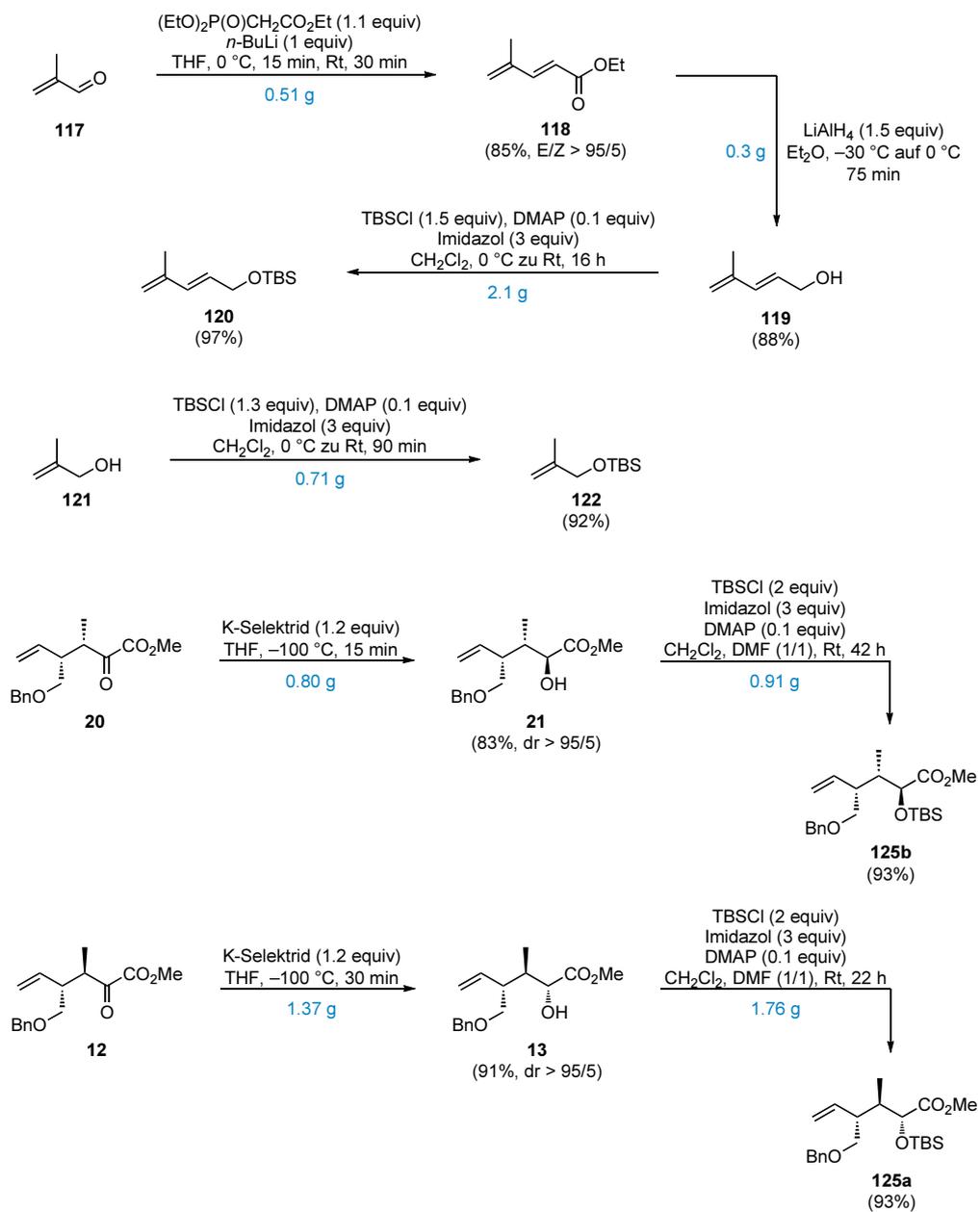
bei 0 °C zunächst DDQ (C₈Cl₂N₂O₂, M = 227.00 g/mol, 44.8 mg, 0.1974 mmol, 10 equiv) und dann ein Tropfen Essigsäure dazugegeben und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wurde das Eisbad entfernt und fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 nach 50/1) lieferte den Aldehyd (C₂₃H₃₈O₃Si, M = 390.63 g/mol, 5.4 mg, 0.0138 mmol, 70%) mit NMR-sichtbaren Verunreinigungen. R_f 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 0.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.83–0.92 (m, 4H), 1.16–1.29 (m, 9H), 1.58–1.61 (m, 1H), 1.68–1.80 (m, 9H), 2.08–2.13 (m, 1H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.74 (dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.7, 10.0 Hz, 1H), 4.09–4.10 (m, 1H), 5.08–5.12 (m, 2H), 5.48 (ddd, J = 17.1, 10.3, 9.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ) 11.9 (CH₃), 17.0 (CH₃), 24.4 (CH), 24.6 (CH), 26.87 (CH₂), 26.94 (CH₂), 27.26 (CH₂), 27.33 (CH₂), 27.59 (CH₂), 27.61 (CH₂), 27.95 (CH₂), 27.98 (CH₂), 28.00 (CH₂), 28.03 (CH₂), 41.7 (CH), 54.6 (CH), 68.2 (CH), 82.9 (CH), 117.2 (CH₂), 127.8 (CH), 138.7 (CH), 162.7 (CH), 162.7 (C), 191.9 (CH); HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₃₉O₃Si ([M+H]⁺): 391.2663; gefunden: 391.2652; C₂₃H₃₈O₃Si, M = 390.63 g/mol.



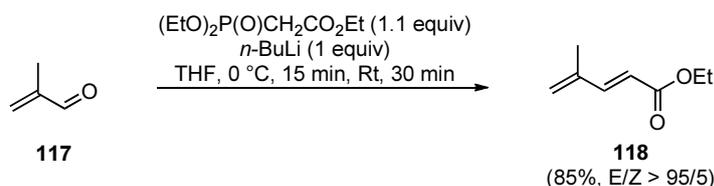
Oxidation, Lacton 100. Zu einer Lösung des Diols **94** (C₁₇H₃₄O₃Si, M = 314.23 g/mol, 10 mg, 0.0318 mmol, 1 equiv) in MeCN (1 mL) wurden bei Raumtemperatur NMO·H₂O (C₅H₁₃NO₃, M = 135.16 g/mol, 43.0 mg, 0.318 mmol, 10 equiv) und TPAP (C₁₂H₂₈NO₄Ru, M = 351.43 g/mol, 1.1 mg, 0.0032 mmol, 0.1 equiv) zugegeben und 30 Minuten gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit wässriger pH 7 Pufferlösung verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte das Lacton **100** (C₁₇H₃₀O₃Si, M = 310.50 g/mol, 6.0 mg, 0.0193 mmol, 61%) als farbloses Öl. R_f 0.76 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.14–2.24 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 11.8, 7.5 Hz, 1H), 4.27–4.29 (m, 3H), 5.28–5.35 (m, 2H), 5.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.80 (ddd, J = 17.4, 10.2, 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) –5.1, –5.0, 11.3, 14.8, 26.0, 40.5, 52.6, 59.9, 89.8, 120.1, 130.7, 131.6, 131.8, 176.1; [α]_D²³ –33.7 (c, 0.44, CHCl₃); C₁₇H₃₀O₃Si, M = 310.50 g/mol.

7.5 Synthese der Kreuzmetathesepartner

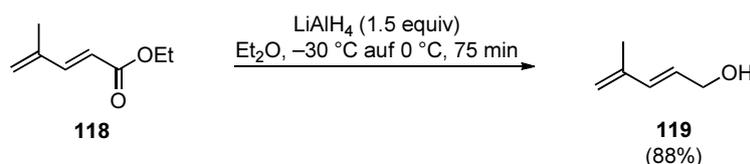
Syntheseübersicht



Durchführung und Charakterisierung



Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung, Dien 118.²³⁷ Zu einer Lösung von Triethylphosphonoacetat ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$, $M = 224.19\text{ g/mol}$, 1056 mg, 4.71 mmol, 1.1 equiv) in THF (5 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ $n\text{-BuLi}$ (1.86 mL, 4.28 mmol, 1 equiv, 2.3 M in $n\text{-Hexan}$) zugegeben und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Methacrylaldehyd (**117**) ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$, $M = 70.09\text{ g/mol}$, 300 mg, 4.28 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH_4Cl - und NaCl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit $n\text{-Pentan}$ ($2\times$) und Diethylether ($2\times$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($n\text{-Pentan}$ /Diethylether 100/1) lieferte das Dien **118** ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$, $M = 140.18\text{ g/mol}$, 607 mg, 84% m/m in Et_2O , 510 mg, 3.64 mmol, 85%, $E/Z > 95/5$) als leicht flüchtige farblose Flüssigkeit als Lösung in Et_2O . R_f 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 4/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ) 1.29 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.20 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 5.32 (d, $J = 10.6\text{ Hz}$, 2H), 5.85 (d, $J = 15.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 15.8\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz, δ) 14.4, 18.2, 60.4, 118.9, 124.3, 140.6, 147.1, 167.2; $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$, $M = 140.18\text{ g/mol}$.

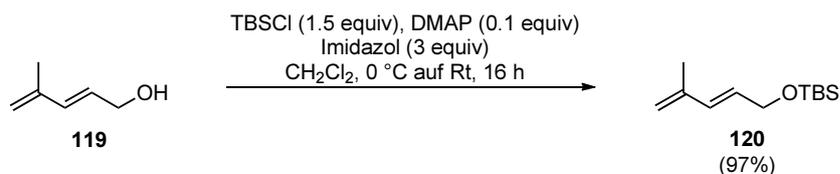


Reduktion, Alkohol 119.²³⁸ Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , $M = 37.95\text{ g/mol}$, 203 mg, 5.35 mmol, 1.5 equiv) in Et_2O (12 mL) wurde bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung des $\alpha,\beta\text{-}\gamma,\delta$ -ungesättigten Esters **118** ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$, $M = 140.18\text{ g/mol}$, 500 mg, 3.57 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) langsam zugegeben und der Reaktionsmischung erlaubt innerhalb von 75 Minuten auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ aufzutauen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit gesättigter wässriger Natrium-Kalium-Tatrat-Lösung verdünnt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O ($3\times$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($n\text{-Pentan}$ /Diethylether 5/1 nach 2/1) lieferte den Alkohol **119** ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$, $M = 98.14\text{ g/mol}$, 308 mg, 3.14 mmol, 88%)

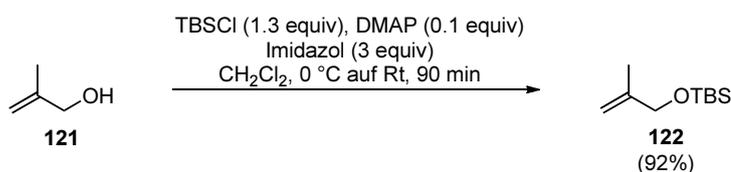
²³⁷ Sundberg, R. J.; Bukowick, P. A.; Holcombe, F. O. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2938–2940.

²³⁸ Schlosser, M.; Rauchschalbe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3258–3260.

als farblose Flüssigkeit. R_f 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 1.59 (br s, 1H), 1.86 (s, 3H), 4.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.81 (dtd, $J = 15.7, 5.9, 0.5$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 18.7 (CH_3), 63.7 (CH_2), 117.0 (CH_2), 128.5 (CH), 134.2 (CH), 141.5 (C); IR (ν) 3319 (br. s), 3082 (m), 3028 (m), 2972 (s), 2919 (s), 2861 (s), 1610 (s), 1453 (s), 1376 (s), 1309 (m), 1205 (w), 1097 (s), 1030 (s), 967 (s), 920 (w), 887 (s), 565 (w); $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$, $M = 98.14$ g/mol.



Schutzgruppenoperation, Silylether 120.²³⁹ Zu einer Lösung des Alkohols **119** ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$, $M = 98.14$ g/mol, 1000 mg, 10.19 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $M = 68.08$ g/mol, 2066.4 mg, 30.35 mmol, 3 equiv), DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 124.2 mg, 1.02 mmol, 0.1 equiv) und TBSCl ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, $M = 150.72$ g/mol, 2298.9 mg, 15.25 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan/Diethylether 100/1) lieferte den Silylether **120** ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OSi}$, $M = 212.40$ g/mol, 2105.3 mg, 9.91 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.85 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.09 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 0.3$ Hz, 2H), 5.75 (dt, $J = 15.7, 5.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) -5.0 (CH_3), 18.6 (C), 18.8 (CH_3), 26.1 (CH_3), 63.9 (CH_2), 116.1 (CH_2), 129.2 (CH), 132.6 (CH), 141.7 (C); IR (ν) 2955 (s), 2887 (s), 2857 (s), 1611 (m), 1469 (m), 1376 (m), 1254 (s), 1131 (s), 1072 (s), 1011 (m), 995 (w), 967 (s), 886 (m), 864 (s), 833 (s), 777 (s); $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OSi}$, $M = 212.40$ g/mol.

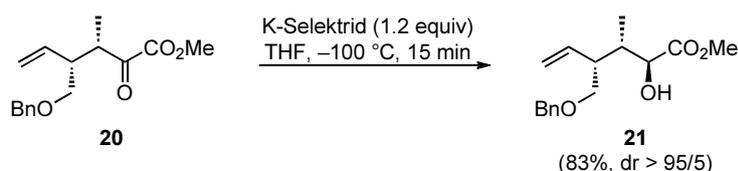


Schutzgruppenoperation, Silylether 122.²⁴⁰ Zu einer Lösung von Methallylalkohol (**121**) ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, $M = 72.11$ g/mol, 300 mg, 4.16 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (13 mL) wurde bei 0

²³⁹ Crimmins, M. T.; Al-awar, R. S.; Vallin, I. M.; Hollis, W. G. Jr.; O'Mahony, R.; Lever, J. G.; Bankaitis-Davis, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7513–7528.

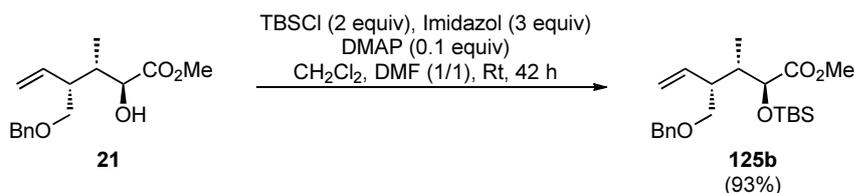
²⁴⁰ Yan, J.; Zhu, J.; Matasi, J. J.; Herndon, J. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1291–1301.

°C Imidazol ($C_3H_4N_2$, $M = 68.08$ g/mol, 843.7 mg, 12.39 mmol, 3 equiv), DMAP ($C_7H_{10}N_2$, $M = 122.17$ g/mol, 50.7 mg, 0.41 mmol, 0.1 equiv) und TBSCl ($C_6H_{15}ClSi$, $M = 150.72$ g/mol, 813.4 mg, 5.41 mmol, 1.3 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan/Diethylether 100/1) lieferte den Silylether **122** ($C_{10}H_{22}OSi$, $M = 186.37$ g/mol, 714.4 mg, 3.83 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.78 (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.80–4.81 (m, 1H), 4.97–4.99 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ) –5.2 (CH_3), 18.6 (C), 19.1 (CH_3), 26.1 (CH_3), 66.9 (CH_2), 109.3 (CH_2), 144.8 (C); IR (ν) 2957 (s), 2887 (s), 2858 (s), 1661 (w), 1472 (s), 1406 (w), 1388 (m), 1362 (m), 1257 (s), 1119 (s), 1006 (m), 939 (w), 896 (s), 837 (s), 776 (s), 666 (m); $C_{10}H_{22}OSi$, $M = 186.37$ g/mol.

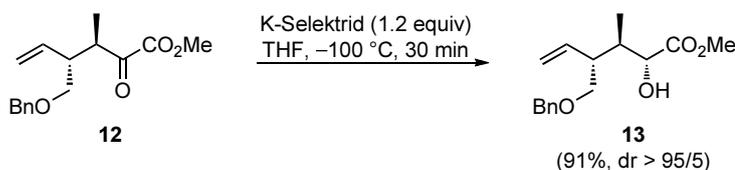


Diastereoselektive Reduktion, Alkohol 21.²⁴¹ Zu einer Lösung des α -Ketoesters **20** ($C_{16}H_{20}O_4$, $M = 276.33$ g/mol, 950 mg, 3.44 mmol, 1 equiv) in THF (18 mL) wurde bei -100 °C langsam K-Selektide (4.13 mL, 4.13 mmol, 1.2 equiv, 1 M in THF) zugegeben und 15 Minuten bei -100 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung bei -100 °C mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1 nach 10/1) lieferte den Alkohol **21** ($C_{16}H_{22}O_4$, $M = 278.34$ g/mol, 799 mg, 2.87 mmol, 83%, dr >95/5) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.21 (dt, $J = 7.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.47–2.53 (m, 1H), 3.44–3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.04–5.09 (m, 2H), 5.74 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.27–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ) 12.7 (CH_3), 39.5 (CH), 44.5 (CH), 52.5 (CH), 70.5 (CH_2), 73.5 (CH_2), 74.4 (CH_3), 116.7 (CH_2), 127.86 (CH), 127.92 (CH), 128.6 (CH), 137.7 (C), 138.4 (CH), 175.0 (C); $[\alpha]_D^{23} +47.3$ (c, 1.20, $CHCl_3$), Lit.²⁰ $[\alpha]_D^{25} +47.8$ (c, 1.22, $CHCl_3$); $C_{16}H_{22}O_4$, $M = 278.34$ g/mol.

²⁴¹ Körner, M. *Dissertation* 2009, Technische Universität Dortmund.

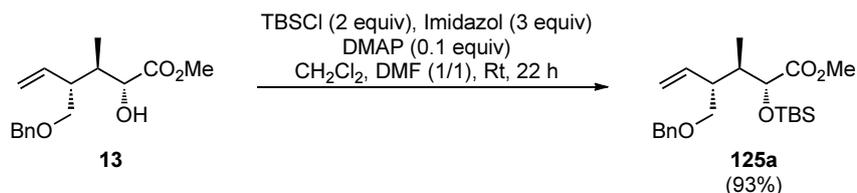


Schutzgruppenoperation, TBS-Ether 125b.²⁴¹ Zu einer Lösung des Alkohols **21** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M = 278.34$ g/mol, 700 mg, 2.51 mmol, 1 equiv) in THF (0.7 mL) und DMF (0.7 mL) wurden bei 0 °C zunächst Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $M = 68.08$ g/mol, 513 mg, 7.54 mmol, 3 equiv), DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 30.5 mg, 0.25 mmol, 0.1 equiv) und dann TBSCl ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, $M = 150.72$ g/mol, 761 mg, 5.05 mmol, 2 equiv) zugegeben und 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan nach Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 nach 50/1) lieferte den TBS-Ether **125b** ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 392.60$ g/mol, 914 mg, 2.33 mmol, 93%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ) -0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.84 – 0.87 (m, 3H), überlagert von 0.85 (s, 9H), 1.99 – 2.05 (m, 1H), 2.51 – 2.56 (m, 1H), 3.42 – 3.45 (m, 1H), 3.48 – 3.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.16 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.04 – 5.08 (m, 2H), 5.76 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz, δ) -5.2 , -4.9 , 12.9 , 18.3 , 25.9 , 40.2 , 44.4 , 51.5 , 71.3 , 73.3 , 75.3 , 116.5 , 127.6 , 127.7 , 128.4 , 138.7 , 139.4 , 173.8 ; $[\alpha]_D^{23}$ -4.9 (c, 1.20, CHCl_3), Lit.²⁰ $[\alpha]_D^{25}$ -3.5 (c, 1.31, CHCl_3); $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 392.60$ g/mol.



Diastereoselektive Reduktion, Alkohol 13.²⁴¹ Zu einer Lösung des α -Ketoesters **12** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol, 1500 mg, 5.43 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) wurde bei -100 °C langsam K-Selectride (6.50 mL, 6.50 mmol, 1.2 equiv, 1 M in THF) zugegeben und 30 Minuten bei -100 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung bei -100 °C mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1 nach 10/1) lieferte den Alkohol **13** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M = 278.34$ g/mol, 1371 mg, 4.93 mmol, 91%, dr > 95/5) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz,

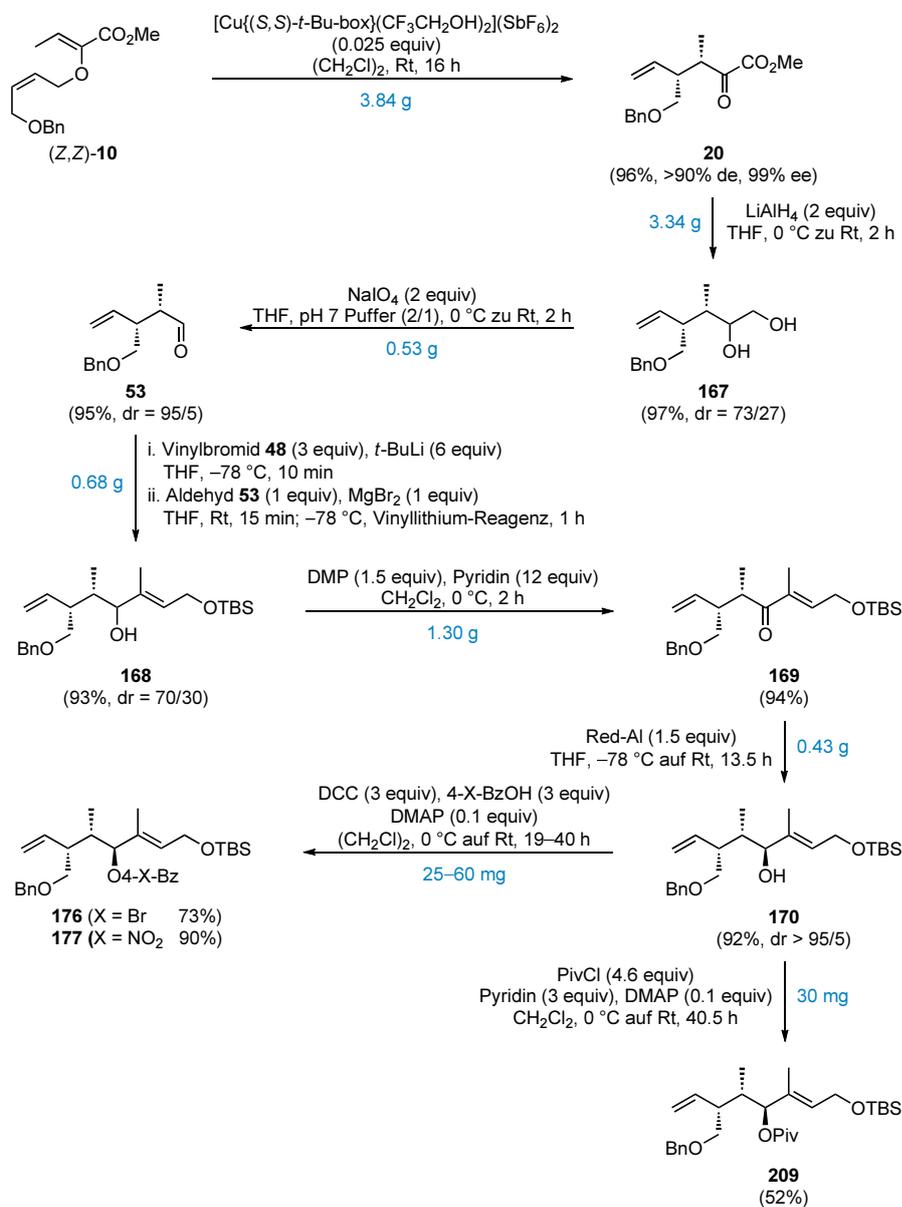
δ) 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.19 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.66–2.71 (m, 1H), 2.77–2.79 (m, 1H), 3.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (dd, $J = 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.14–5.17 (m, 2H), 5.75 (ddd, $J = 16.8, 10.5, 9.2$ Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ) 12.5, 38.1, 44.6, 52.2, 71.7, 73.0, 74.5, 117.9, 127.66, 127.69, 128.5, 136.9, 138.4, 175.2; $[\alpha]_D^{23} +13.0$ (c, 0.5, CHCl_3), Lit.²⁰ $[\alpha]_D^{25} +14.9$ (c, 0.40, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M = 278.34$ g/mol.



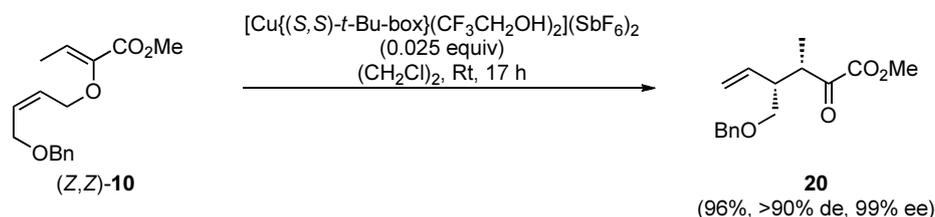
Schutzgruppenoperation, TBS-Ether 125a.²⁴¹ Zu einer Lösung des Alkohols **13** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M = 278.34$ g/mol, 1350 mg, 4.85 mmol, 1 equiv) in THF (1.5 mL) und DMF (1.5 mL) wurden bei 0 °C zunächst Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $M = 68.08$ g/mol, 990 mg, 14.54 mmol, 3 equiv), DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 59.7 mg, 0.49 mmol, 0.1 equiv) und dann TBSCl ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, $M = 150.72$ g/mol, 1468 mg, 9.74 mmol, 2 equiv) zugegeben und 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan nach Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 nach 20/1) lieferte den TBS-Ether **125a** ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 392.60$ g/mol, 1762 mg, 4.49 mmol, 93%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 2.12–2.21 (m, 1H), 2.73–2.80 (m, 1H), 3.48 (qd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.06–5.14 (m, 2H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) –5.1, –4.9, 11.9, 18.3, 25.9, 38.1, 43.3, 51.6, 71.8, 72.7, 75.4, 117.5, 127.5, 127.7, 128.4, 136.6, 138.7, 174.0; $[\alpha]_D^{23} +27.2$ (c, 1.00, CHCl_3), Lit.²⁰ $[\alpha]_D^{25} +34.0$ (c, 2.68, CHCl_3); $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 392.60$ g/mol.

7.6 Synthese des (*S,S,S*)-konfigurierten Kernfragments

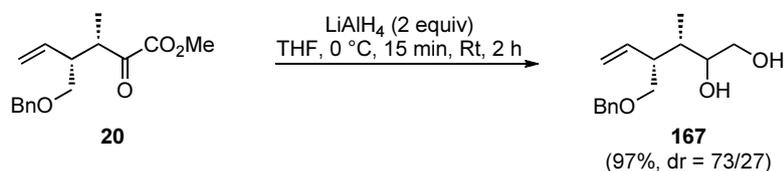
Syntheseübersicht



Durchführung und Charakterisierung

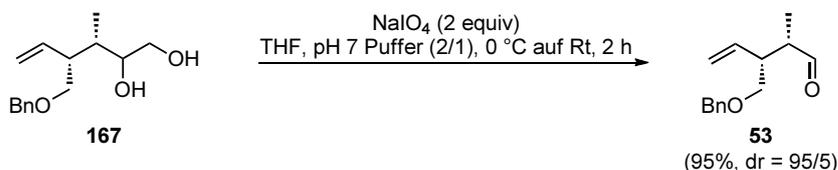


Katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung, α -Ketoester 20. Zu einer Lösung von **(Z,Z)-10** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol, 3.99 g, 14.44 mmol, 1 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (40 mL) wurde $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}tert\text{-Butyl-box}\}(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH})_2](\text{SbF}_6)_2$ (**65**) (1.80 mL, 0.2 M in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 0.36 mmol, 0.025 equiv). Die Reaktionslösung wurde für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) gereinigt um den α -Ketoester **20** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol, 3.8476 g, 13.92 mmol, 96%) als farbloses Öl zu erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC bestimmt: Chiralpak IA, 4.6×250 mm, *n*-Heptan/Ethylacetat, 99/1, 1 mL/min, **(3R,4S)-10** 11.2 min, **(3S,4R)-10** 10.7 min; R_f 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.94–3.00 (dd, $J = 9.0, 7.3$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.46–3.54 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.07–5.15 (m, 2H), 5.82 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.27–7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 11.8 (CH_3), 43.2 (CH), 46.5 (CH), 52.7 (CH_3), 70.2 (CH_2), 73.2 (CH_2), 117.5 (CH_2), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 136.3 (CH), 137.9 (C), 162.0 (C), 195.7 (C); IR (ν) 3031 (m), 2978 (s), 2951 (s), 2862 (s), 1729 (s), 1496 (w), 1454 (s), 1437 (m), 1363 (m), 1272 (s), 1205 (w), 1158 (m), 1102 (s), 926 (m), 738 (m), 699 (m); $[\alpha]_D^{23} +49.1$ (c, 0.90, CHCl_3), Lit.²⁰ $[\alpha]_D^{25} +41.3$ (c, 0.60, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol.

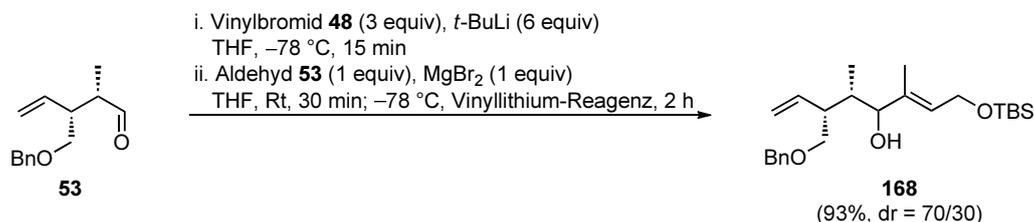


Reduktion, Diol 167. Zu einer Lösung des α -Ketoesters **20** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33$ g/mol, 3.79 g, 13.72 mmol, 1 equiv) in THF (60 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig LiAlH_4 (LiAlH_4 , $M = 37.95$ g/mol, 1.041 g, 27.43 mmol, 2 equiv) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde zunächst 15 Minuten bei 0 °C, dann wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger Natrium-Kalium-Tatrat-Lösung verdünnt. Diese Reaktionsmischung wurde noch 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bis eine klare Lösung resultierte, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen

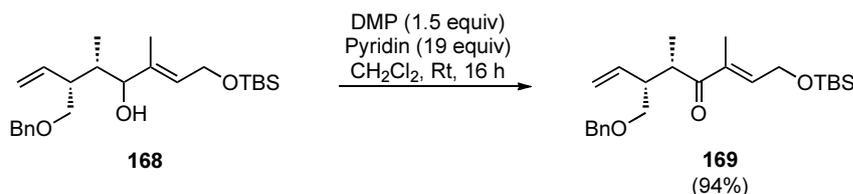
Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 nach 2/1) lieferte das Diol **167** (C₁₅H₂₂O₃, M = 250.33 g/mol, 3.3455 g, 13.36 mmol, 97%, dr = 73/27) als Gemisch der Diastereomere als farbloses zähflüssiges Öl. R_f 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 0.84–0.88 (m, 3H), 1.74–1.84 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H^{Minder}), 2.29 (br s, 1H^{Haupt}), 2.51 (ddt, *J* = 8.3, 8.3, 4.3 Hz, 1H^{Minder}), 2.73 (ddt, *J* = 7.8, 7.8, 3.9 Hz, 1H^{Haupt}), 3.47–3.71 (m, 5H), 3.77–3.80 (m, 1H^{Haupt}), 3.81–3.84 (m, 1H^{Minder}), 4.53–4.59 (m, 2H), 5.05–5.13 (m, 2H), 5.75–5.84 (m, 1H), 7.31–7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 8.8 (CH₃^{Minder}), 12.8 (CH₃^{Haupt}), 37.7 (CH^{Minder}), 38.8 (CH^{Haupt}), 44.4 (CH^{Haupt}), 48.0 (CH^{Minder}), 65.4 (CH₂^{Haupt}), 65.8 (CH₂^{Minder}), 70.4 (CH₂^{Minder}), 70.7 (CH₂^{Haupt}), 73.6 (CH₂^{Minder}), 73.8 (CH₂^{Haupt}), 74.4 (CH^{Haupt}), 74.5 (CH^{Minder}), 116.1 (CH₂^{Minder}), 116.3 (CH₂^{Haupt}), 127.94 (CH), 127.98 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 137.5 (C), 138.0 (CH^{Haupt}), 138.9 (CH^{Minder}); IR (ν) 3405 (br s), 3073 (m), 3030 (w), 2879 (s), 1715 (w), 1639 (m), 1457 (s), 1368 (s), 1273 (m), 1210 (m), 1102 (s), 918 (s), 742 (s), 699 (m), 610 (w); Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₂₂O₃: C, 71.97; H, 8.86; gefunden: C, 71.7; H, 8.7; C₁₅H₂₂O₃, M = 250.33 g/mol.



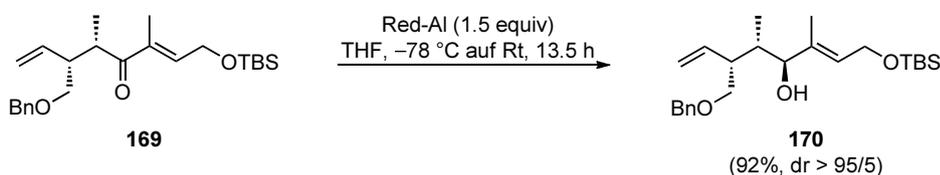
Diolsplaltung, α -chiraler Aldehyd **53.** Zu einer Lösung des Diols **167** (C₁₅H₂₂O₃, M = 250.33 g/mol, 650 mg, 2.60 mmol, 1 equiv) in THF (28 mL) und pH 7 Puffer (14 mL) wurde bei 0 °C Natriumperiodat (NaIO₄, M = 213.98 g/mol, 1177.2 mg, 5.50 mmol, 2.1 equiv) zugegeben und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit H₂O verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 nach 50/1) lieferte den α -chiralen Aldehyd **53** (C₁₄H₁₈O₂, M = 218.29 g/mol, 537.2 mg, 2.46 mmol, 95%, dr = 95/5) als farbloses Öl. R_f 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.86–2.92 (m, 1H), 3.46–3.58 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.10–5.17 (m, 2H), 5.79 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 8.0 Hz, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H), 9.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 9.8 (CH₃), 45.0 (CH), 47.7 (CH), 70.1 (CH₂), 73.4 (CH₂), 117.5 (CH₂), 127.76 (CH), 127.79 (CH), 128.5 (CH), 136.5 (CH), 138.1 (C), 204.5 (CH); IR (ν) 3030 (w), 2976 (m), 2859 (s), 1724 (s), 1496 (w), 1454 (s), 1364 (m), 1205 (w), 1100 (s), 996 (m), 922 (m), 738 (m), 699 (m); Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₈O₂: C, 77.03; H, 8.31; gefunden: C, 75.6; H, 8.0; HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₁₉O₂ ([M+H]⁺): 219.1380; gefunden: 219.1371; [α]_D²³ +12.1 (c, 1.08, CHCl₃); C₁₄H₁₈O₂, M = 218.29 g/mol.



Addition an α -chiralen Aldehyd, Alkohol **168.** Zu einer Lösung des Aldehyds **53** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$, $M = 218.29\text{ g/mol}$, 400 mg, 1.83 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) wurde bei Raumtemperatur Magnesium(II)bromid (MgBr_2 , $M = 184.11\text{ g/mol}$, 337.4 mg, 1.83 mmol, 1 equiv) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu einer Lösung des Vinylbromids **48** ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, $M = 265.26\text{ g/mol}$, 1457.9 mg, 5.50 mmol, 3 equiv) in THF (20 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *t*-BuLi (6.9 mL, 10.98 mmol, 6 equiv, 1.6 M in *n*-Pentan) zugegeben und die hellgelbe Lösung 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Aldehyd-Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und via Transferkanüle das Vinylmetall-Reagenz zugegeben und zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, wobei sich die Reaktionslösung entfärbte. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4 -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den Alkohol **168** ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66\text{ g/mol}$, 688.4 mg, 1.70 mmol, 93%, dr = 70/30) als farbloses Öl und Gemisch der Diastereomere. R_f 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.07 (s, 6H), 0.79 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 0.81 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H^{Haupt}), 0.91 (s, 9H), 1.25–1.27 (m, 1H), 1.57 (s, 3H^{Haupt}), 1.59 (s, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.82–1.88 (m, 1H^{Haupt}), 1.89–1.95 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 2.44–2.49 (m, 1H^{Haupt}), 2.70–2.74 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 3.47–3.59 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 4.09 (br s, 1H^{Haupt}), 4.24–4.27 (m, 2H), 4.49–4.57 (m, 2H), 5.04–5.12 (m, 2H), 5.52 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 5.62 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1H^{Haupt}), 5.77–5.87 (m, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) -4.91 , -4.90 , 9.0, 11.9, 13.4, 14.1, 18.55, 18.58, 26.15, 26.17, 27.1, 29.6, 30.3, 37.6, 39.1, 43.9, 47.3, 60.2, 60.3, 70.8, 71.1, 73.4, 73.6, 77.0, 79.8, 116.0, 116.1, 125.0, 126.1, 127.6, 127.8, 127.9, 127.96, 127.97, 128.56, 128.63, 137.3, 137.5, 137.8, 138.2, 138.7, 139.7; $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66\text{ g/mol}$.

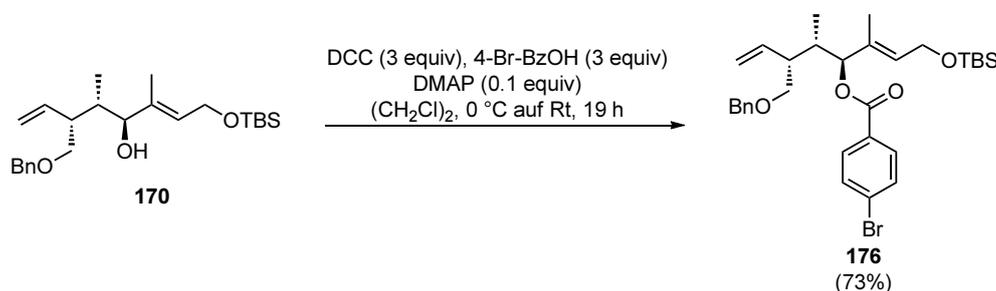


Oxidation, Enon 169. Zu einer Lösung des Allylkohols **168** ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66$ g/mol, 1400 mg, 3.46 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (40 mL) wurde bei 0 °C zunächst Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, $M = 79.10$ g/mol, $\rho = 0.98$ g/mL, 5.2 mL, 64.42 mmol, 19 equiv) und dann das Dess–Martin-Periodinan ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$, $M = 424.18$ g/mol, 2200 mg, 5.19 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung verdünnt und eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1) lieferte das Enon **169** ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 402.62$ g/mol, 1306.8 mg, 3.25 mmol, 94%) als farbloses Öl. R_f 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.09 (s, 6H, H_9), 0.92 (s, 9H, H_{11}), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_4'), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H_6'), 2.58–2.64 (m, 1H, H_4), 3.44–3.47 (m, 1H, H_3'), 3.51–3.56 (m, 2H, H_3+H_3'), 4.41 (dd, $J = 5.2, 0.9$ Hz, 2H, H_8), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_{12}), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_{12}), 5.00–5.04 (m, 2H, H_1), 5.81 (ddd, $J = 17.9, 8.8, 8.8$ Hz, 1H, H_2) 6.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_7), 7.27–7.36 (m, 5H, H_{14-16}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ) –5.1 (CH_3 , C_9), 11.9 (CH_3 , C_6'), 15.4 (CH_3 , C_4'), 18.5 (C, C_{10}), 26.0 (CH_3 , C_{11}), 39.9 (CH, C_3), 47.2 (CH, C_4), 61.1 (CH_2 , C_8), 71.0 (CH_2 , C_3'), 73.3 (CH_2 , C_{12}), 116.5 (CH, C_1), 127.65 (CH, C_{14-16}), 127.72 (CH, C_{14-16}), 128.4 (CH, C_{14-16}), 136.1 (C, C_{13}), 138.3 (CH, C_2), 138.5 (C, C_6), 141.4 (CH, C_7), 205.0 (C, C_5); IR (ν) 3069 (w), 3030 (w), 2930 (s), 2856 (s), 1728 (w), 1669 (s), 1456 (m), 1361 (m), 1255 (m), 1212 (w), 1108 (s), 1003 (s), 918 (m), 836 (s), 779 (m), 739 (m), 699 (m); $[\alpha]_D^{25} +9.7$ (c, 1.00, CHCl_3); $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 402.62$ g/mol.



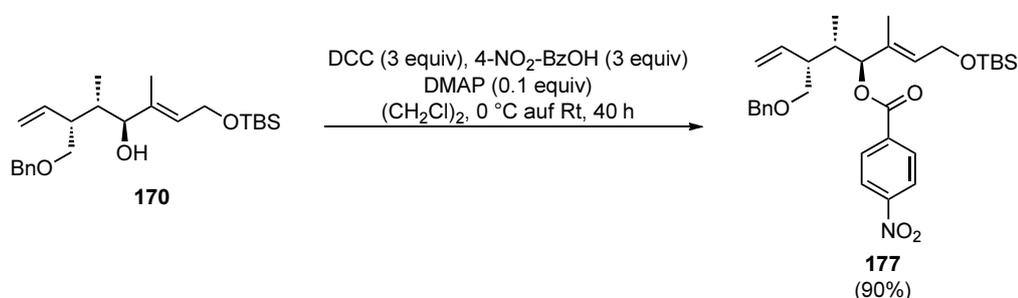
Diastereoselektive Reduktion, Alkohol 170. Zu einer Lösung des Enons **169** ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 402.62$ g/mol, 475 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) in THF (12 mL) wurde bei –78 °C langsam Red-Al[®] (0.51 mL, 1.79 mmol, 1.5 equiv, 3.5 M in Toluol) zugegeben. Der Reaktionslösung wurde im Kältebad erlaubt über Nacht (13.5 h) auf Raumtemperatur aufzutauen und anschließend mit gesättigter wässriger Natrium-Kalium-Tatrat-Lösung verdünnt. Anschließend wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organi-

schen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den Alkohol **170** ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66$ g/mol, 439.9 mg, 1.09 mmol, 92%, dr > 95/5) als farbloses Öl. R_f 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.07 (s, 6H, H_9), 0.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_4'), 0.90 (s, 9H, H_{11}), 1.59 (s, 3H, H_6'), 1.92 (ttt, $J = 7.3, 7.3, 2.3$ Hz, 1H, H_4), 2.69–2.74 (m, 1H, H_3), 3.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 3.47–3.51 (m, 1H, H_3'), 3.55–3.59 (m, 1H, H_3'), 3.84 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H, H_5), 4.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_8), 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_{12}), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_{12}), 5.03–5.09 (m, 2H, H_1), 5.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_7), 5.81 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 8.0$ Hz, 1H, H_2), 7.27–7.35 (m, 5H, H_{14-16}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, δ) –4.9 (CH_3 , C_9), 11.9 (CH_3 , C_6'), 13.4 (CH_3 , C_4'), 18.5 (C, C_{10}), 26.1 (CH_3 , C_{11}), 39.1 (CH, C_3), 43.9 (CH, C_4), 60.2 (CH_2 , C_8), 70.8 (CH_2 , C_3'), 73.5 (CH_2 , C_{12}), 79.8 (CH, C_5), 116.0 (CH, C_1), 127.6 (CH, C_{14-16}), 127.92 (CH, C_{14-16}), 127.93 (CH, C_{14-16}), 128.6 (CH, C_{14-16}), 137.3 (C, C_6), 137.8 (C, C_{13}), 138.7 (CH, C_2); IR (ν) 3425 (br m), 3068 (w), 3030 (w), 2955 (s), 2929 (s), 2856 (s), 1638 (w), 1495 (w), 1458 (m), 1380 (m), 1254 (s), 1204 (w), 1099 (s), 1007 (m), 914 (m), 836 (s), 777 (m), 738 (m), 698 (m), 666 (w); $[\alpha]_D^{22} +29.0$ (c, 1.14, CHCl_3); $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66$ g/mol.



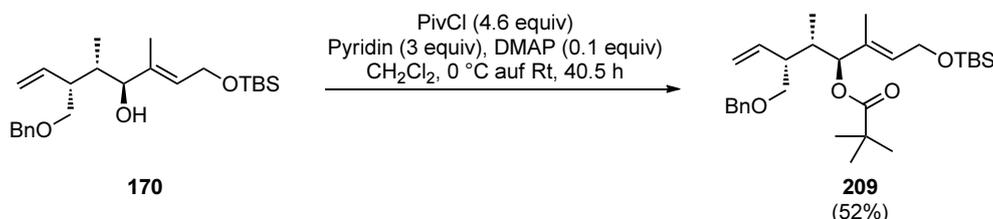
Steglich-Veresterung, *para*-Brom-Benzoat **176.** Zu einer Lösung von DCC ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$, $M = 206.33$ g/mol, 38.2 mg, 0.185 mmol, 3 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 mL) wurde bei Raumtemperatur DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 0.8 mg, 0.0065 mmol, 0.1 equiv) zugegeben und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, *para*-Brombenzoesäure ($\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$, $M = 201.03$ g/mol, 37.3 mg, 0.186 mmol, 3 equiv) zugegeben und weitere 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde der Alkohol **170** ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66$ g/mol, 25 mg, 0.062 mmol, 1 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 mL) bei 0 °C zugegeben, das Eisbad entfernt und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 nach 50/1) lieferte das *para*-Brombenzoat **176** ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{BrO}_4\text{Si}$, $M = 587.66$ g/mol, 26.4 mg, 0.045 mmol, 73%) als zähflüssiges Öl. R_f 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz, δ) 0.026 (s, 3H), 0.035 (s, 3H), 0.85 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.24 (ddd, $J = 10.0, 7.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.59 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 5.9, 0.6$ Hz, 2H), 4.45–4.49 (m, 2H), 5.07–5.18 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H); 5.81 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.27–7.33 (m, 5H), 7.53–7.56 (m, 2H), 7.81–7.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) –5.02 (CH_3), –4.98 (CH_3), 12.4 (CH_3), 13.5 (CH_3), 18.4 (C), 26.0 (CH_3), 37.3 (CH), 45.4 (CH), 59.9 (CH_2), 71.1 (CH_2), 73.1 (CH_2), 82.1 (CH), 116.7 (CH_2), 127.6 (CH), 128.0 (C), 128.4 (CH), 129.7 (C), 130.9 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 132.8 (C), 138.6 (CH), 164.7 (C); IR (ν) 2955 (s), 2929 (s), 2884 (m), 2856 (s), 1722 (s), 1590 (m), 1457 (w), 1396 (w), 1362 (w), 1267 (s), 1173 (w), 1101 (s), 1069 (m), 1011 (m), 912 (m), 836 (s), 778 (w), 734 (w); $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{BrO}_4\text{Si}$, $M = 587.66$ g/mol.



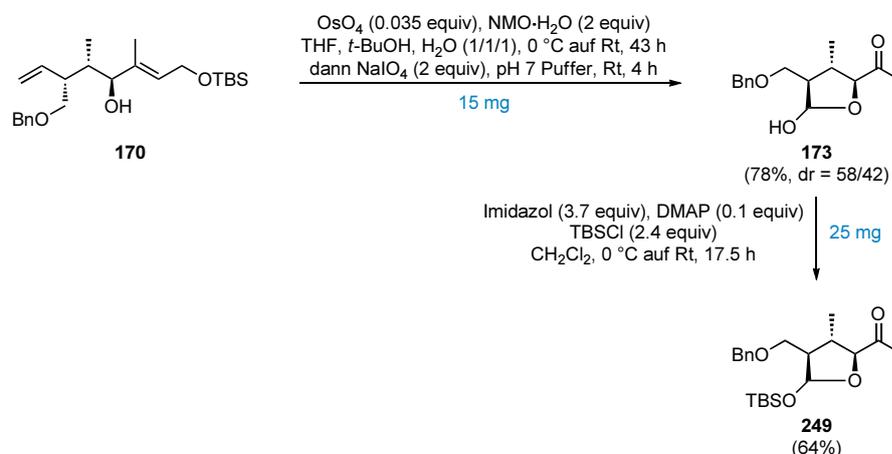
Steglich-Veresterung, *para*-Nitro-Benzoat **177.** Zu einer Lösung von DCC ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$, $M = 206.33$ g/mol, 76.5 mg, 0.371 mmol, *3 equiv*) in (CH_2Cl_2) (2 mL) wurde bei Raumtemperatur DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 1.5 mg, 0.012 mmol, *0.1 equiv*) zugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, *para*-Nitrobenzoesäure ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_4$, $M = 167.12$ g/mol, 62.0 mg, 0.371 mmol, *3 equiv*) zugegeben und weitere 75 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde der Alkohol **170** ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66$ g/mol, 50 mg, 0.124 mmol, *1 equiv*) in (CH_2Cl_2) (2 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben, das Eisbad entfernt und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung über eine Fritte, gefüllt mit Kieselgel und Celite, filtriert und ausgiebig mit CH_2Cl_2 nachgespült. Die Lösungsmittel wurden bei vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 nach 50/1) lieferte das *para*-Nitrobenzoat **177** ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{Si}$, $M = 553.76$ g/mol, 61.4 mg, 0.111 mmol, 90%) als zähflüssiges Öl. R_f 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.83–0.87 (m, 3H), überlagert von 0.87 (s, 9H), 1.66 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.28 (ddd, $J = 10.1, 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.57–2.63 (m, 1H), 3.45–3.49 (m, 1H), 3.55–3.59 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 5.9, 0.6$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.07–5.12 (m, 2H), 5.37 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.70 (dt, $J = 5.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.81 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.25–7.31 (m, 5H), 8.10–8.13 (m, 2H), 8.23–8.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) –5.03 (CH_3), –4.99 (CH_3), 12.4 (CH_3), 13.3 (CH_3), 18.4 (C), 26.0 (CH_3), 37.2 (CH), 45.2 (CH), 59.8 (CH_2), 70.9 (CH_2), 73.2 (CH_2), 83.0 (CH),

116.7 (CH₂), 123.7 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 130.7 (CH), 131.5 (CH), 132.4 (C), 136.2 (C), 138.5 (CH), 150.5 (C), 163.6 (C); IR (ν) 2955 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1727 (s), 1606 (w), 1529 (s), 1458 (m), 1408 (w), 1347 (m), 1319 (m), 1270 (s), 1102 (s), 1013 (m), 914 (m), 836 (s), 779 (s), 729 (s), 698 (m); C₃₁H₄₃NO₆Si, M = 553.76 g/mol.

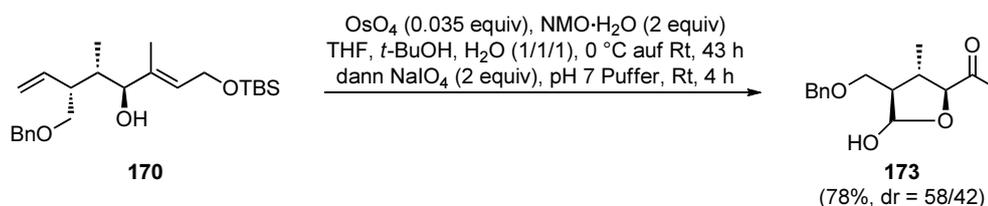


Veresterung, Pivaloat 209. Zu einer Lösung des Alkohols **170** (C₂₄H₄₀O₃Si, M = 404.66 g/mol, 50 mg, 0.124 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurden bei 0 °C zunächst Pyridin (C₅H₅N, M = 79.10 g/mol, ρ = 0.98 g/mL, 0.03 mL, 0.372 mmol, 3 equiv) und DMAP (C₇H₁₀N₂, M = 122.17 g/mol, 1.5 mg, 0.012 mmol, 0.1 equiv), dann Pivaloylchlorid (C₅H₉ClO, M = 120.58 g/mol, ρ = 0.98 g/mL, 0.02 mL, 0.163 mmol, 1.3 equiv) zugegeben und 16.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden weiteres Pivaloylchlorid (C₅H₉ClO, M = 120.58 g/mol, ρ = 0.98 g/mL, 0.05 mL, 0.406 mmol, 3.3 equiv) zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan nach Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte das Pivaloat **209** (C₂₉H₄₈O₄Si, M = 488.77 g/mol, 31.4 mg, 0.064 mmol, 52%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.79 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 0.038 (s, 3H), 0.042 (s, 3H), 0.77 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.17 (s, 9H), 1.58 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.00–2.08 (m, 1H), 2.53–2.60 (m, 1H), 3.43–3.48 (m, 1H), 3.52–3.56 (m, 1H), 4.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.08–5.13 (m, 2H), 5.55 (td, J = 5.8, 0.9 Hz, 1H), 5.82 (ddd, J = 17.1, 10.5, 7.8 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 5H); C₂₉H₄₈O₄Si, M = 488.77 g/mol.

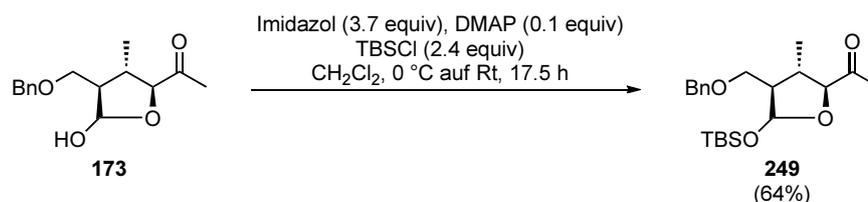
Syntheseübersicht



Durchführung und Charakterisierung



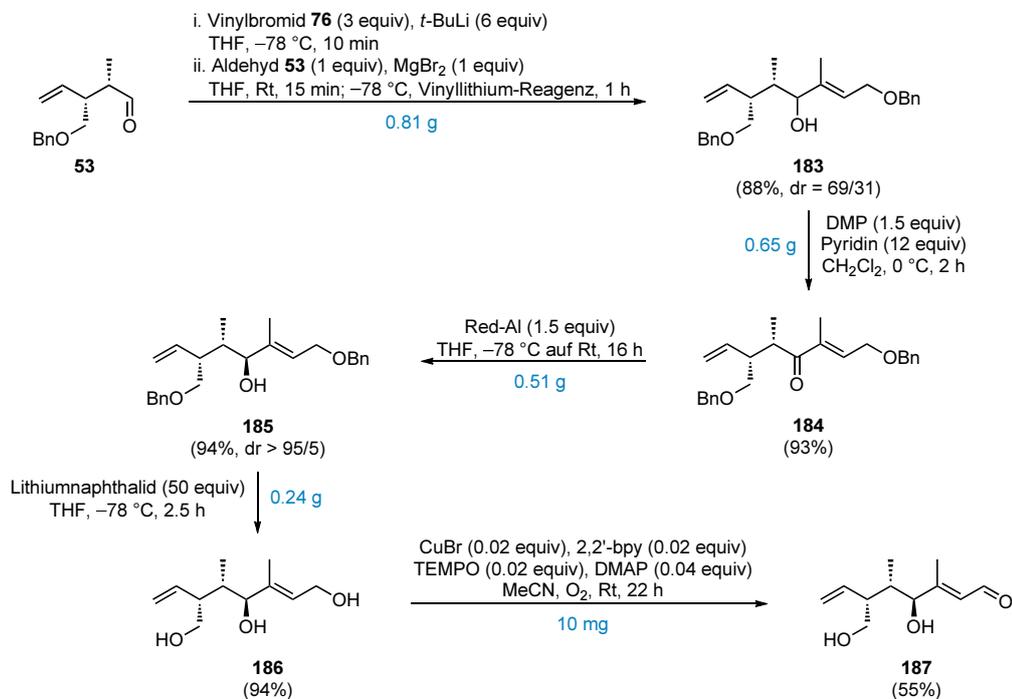
Dihydroxylierung und Diolsplaltung, γ -Lactol **173.** Zu einer Lösung des Alkens **170** (C₂₄H₄₀O₃Si, M = 404.66 g/mol, 30 mg, 0.074 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL), *t*-BuOH (1 mL) und H₂O (1 mL) wurde bei 0 °C zunächst NMO·H₂O (C₅H₁₃NO₃, M = 135.16 g/mol, 20.0 mg, 0.148 mmol, 2 equiv) und dann OsO₄ (OsO₄, M = 254.23 g/mol, ρ = 0.79 g/mL, 34 μ L, 0.0026 mmol, 0.035 equiv, 2.5% m/m in *t*-BuOH) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung für 43 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde pH 7 Puffer (2 mL) und NaIO₄ (NaIO₄, M = 213.89 g/mol, 63.3 mg, 0.296 mmol, 4 equiv) zugegeben und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit H₂O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 nach 10/1 nach 2/1) lieferte das γ -Lactol **173** (C₁₅H₂₀O₄, M = 264.32 g/mol, 18.9 mg, 81% m/m in EtOAc, 15.3 mg, 0.058 mmol, 78%, dr = 58/42) als farbloses Öl. R_f 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ) 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H^{Haupt}), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H^{Minder}), 2.02–2.09 (m, 1H), 2.18 (s, 3H^{Minder}), 2.19–2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H^{Haupt}), 3.42–3.52 (m, 1H), 3.61–3.70 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H^{Haupt}), 4.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H^{Minder}), 4.50–4.57 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H^{Minder}), 5.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H^{Haupt}), 7.28–7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, δ) 16.8, 17.3, 26.0, 26.2, 36.9, 39.8, 51.8, 54.9, 67.4, 69.1, 73.3, 73.6, 88.8, 90.3, 99.9, 101.7, 127.7, 128.0, 128.6, 137.8, 138.1, 208.9, 211.0; C₁₅H₂₀O₄, M = 264.32 g/mol.



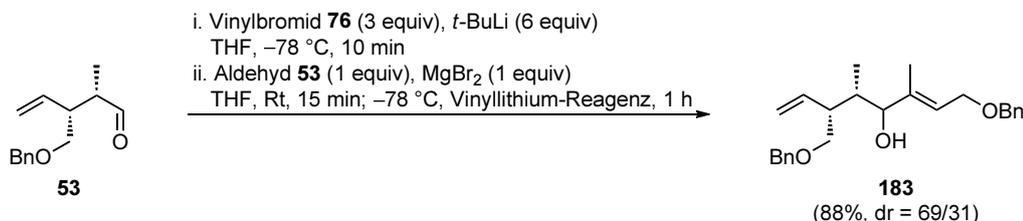
Schutzgruppenoperation, TBS-Ether 249. Zu einer Lösung des γ -Lactols ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 264.32$ g/mol, 30 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurden bei 0 °C zunächst Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $M = 67.6$ g/mol, 27.7 mg, 0.41 mmol, 3.7 equiv) und DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 1.3 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv), dann TBSCl ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, $M = 150.4$ g/mol, 38.4 mg, 0.26 mmol, 2.4 equiv) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung für 17.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den TBS-Ether **173** ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 378.58$ g/mol, 27.4 mg, 0.07 mmol, 64%) als farbloses Öl. R_f 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.11 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.87–1.95 (m, 1H), 2.01–2.06 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.39 (dd, $J = 6.4, 1.9$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) –5.0, –4.2, 18.0, 18.3, 25.8, 26.0, 39.4, 56.1, 69.7, 73.2, 88.8, 101.8, 127.7, 127.8, 128.5, 138.3, 209.5; $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 378.58$ g/mol.

7.7 Synthese des Aldehyds

Syntheseübersicht

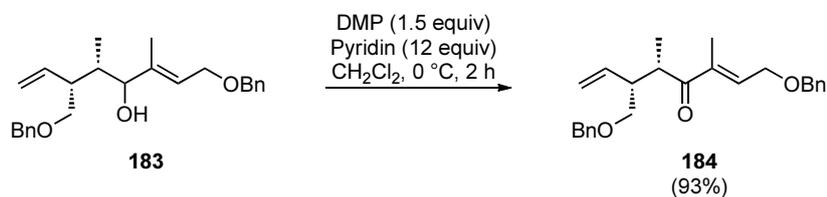


Durchführung und Charakterisierung



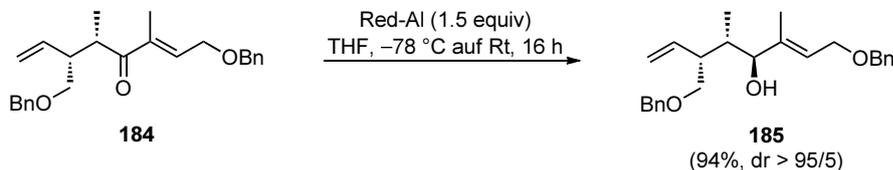
Addition an α -chiralen Aldehyd, Alkohol **183.** Zu einer Lösung des Aldehyds **53** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$, $M = 218.29\text{ g/mol}$, 530 mg, 2.43 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL) wurde bei Raumtemperatur Magnesium(II)bromid (MgBr_2 , $M = 184.11\text{ g/mol}$, 447.0 mg, 2.43 mmol, 1 equiv) zugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu einer Lösung des Vinylbromids **76** ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$, $M = 241.12\text{ g/mol}$, 1756.5 mg, 7.28 mmol, 3 equiv) in THF (25 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *t*-BuLi (7.7 mL, 14.63 mmol, 6 equiv, 1.9 M in *n*-Pentan) zugegeben und die hellgelbe Lösung 10 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Aldehyd-Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und via Transferkanüle das Vinylmetall-Reagenz zugegeben und 55 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, wobei sich die Reaktionslösung entfärbte. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den

Alkohol **183** ($C_{25}H_{32}O_3$, $M = 380.52$ g/mol, 816.7 mg, 2.15 mmol, 88%, dr = 69/31) als farbloses Öl und Gemisch der Diastereomere. R_f 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.55–1.60 (m, 3H), 1.83–1.88 (m, $1H^{Haupt}$), 1.91–1.96 (m, $1H^{Minder}$), 2.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), überlagert von 2.43–2.50 (m, $1H^{Minder}$), 2.68 (m, $1H^{Haupt}$), 3.36–3.59 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, $1H^{Minder}$), 4.09–4.13 (m, 2H + $1H^{Haupt}$), 4.49–4.71 (m, 4H), 5.02–5.12 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 6.4$ Hz, $1H^{Minder}$), 5.73 (t, $J = 6.5$ Hz, $1H^{Haupt}$), 5.75–5.86 (m, 1H), 7.28–7.38 (m, 10H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ) 8.8, 12.1, 13.4, 14.2, 37.5, 39.0, 43.8, 47.3, 66.46, 66.52, 70.6, 71.0, 72.1, 72.2, 73.4, 73.5, 77.0, 79.7, 116.0, 116.1, 121.4, 123.9, 127.7, 127.8, 127.89, 127.92, 127.95, 128.48, 128.53, 128.6, 137.7, 138.0, 138.56, 138.62, 139.6, 140.5, 140.6; $C_{25}H_{32}O_3$, $M = 380.52$ g/mol.

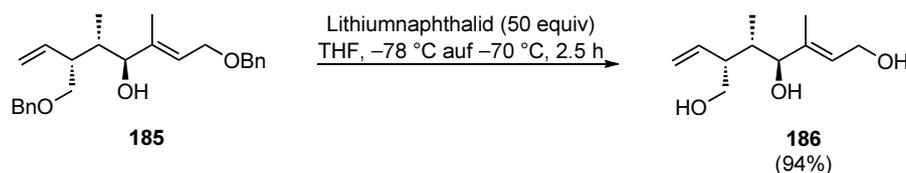


Oxidation, Enon 184. Zu einer Lösung des Allylalkohols **183** ($C_{25}H_{32}O_3$, $M = 380.52$ g/mol, 700 mg, 1.84 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (9 mL) wurde bei 0 °C zunächst Pyridin (C_5H_5N , $M = 79.10$ g/mol, $\rho = 0.98$ g/mL, 1.8 mL, 22.30 mmol, 12 equiv) und dann das Dess–Martin–Periodinan ($C_{13}H_{13}IO_8$, $M = 424.18$ g/mol, 1170.6 mg, 2.76 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$ -Lösung verdünnt und eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 250/1 nach 100/1 nach 50/1) lieferte das Enon **184** ($C_{25}H_{30}O_3$, $M = 378.50$ g/mol, 651.8 mg, 1.72 mmol, 93%) als farbloses Öl. R_f 0.74 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_4'), 1.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, H_6'), 2.58–2.64 (m, 1H, H_4), 3.43–3.47 (m, 1H, H_3'), 3.51–3.59 (m, 2H, H_3+H_3'), 4.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H_8), 4.45 (d; $J = 12.1$ Hz, 1H, $H_9,13$), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $H_9,13$), 4.56 (s, 2H, $H_9,13$), 5.02 (dd, $J = 13.8, 2.0$ Hz, 2H, H_1), 5.77–5.86 (m, 1H, H_2), 6.71 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_7), 7.27–7.39 (m, 10H, $H_{11-13,15-17}$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ) 12.2 (CH_3 , C_6'), 15.5 (CH_3 , C_4'), 39.8 (CH, C_3), 47.2 (CH_2 , C_4), 67.7 (CH_2 , C_8), 71.0 (CH_2 , C_3'), 73.2 (CH_2 , $C_9,13$), 73.3 (CH_2 , $C_9,13$), 116.6 (CH_2 , C_1), 127.7 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 127.8 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 128.02 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 128.04 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 128.4 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 128.7 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 137.77 (C, $C_6,10,14$), 137.84 (CH, C_7), 138.0 (C, $C_6,10,14$), 138.2 (CH, C_2), 138.4 (C, $C_6,10,14$), 205.0 (C, C_5); IR (ν) 3065 (w), 3030 (w), 2929 (s), 2857 (s), 1668 (s), 1495 (w), 1453 (m), 1362 (m), 1313 (w), 1254 (m), 1210 (m), 1102 (s), 1025 (m), 919 (m), 837 (w), 739 (s), 699 (s); Elementaranalyse berechnet für $C_{25}H_{30}O_3$: C, 79.33; H, 7.99; gefunden: C, 78.4; H, 7.8; HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{31}O_3$ ($[M+H]^+$):

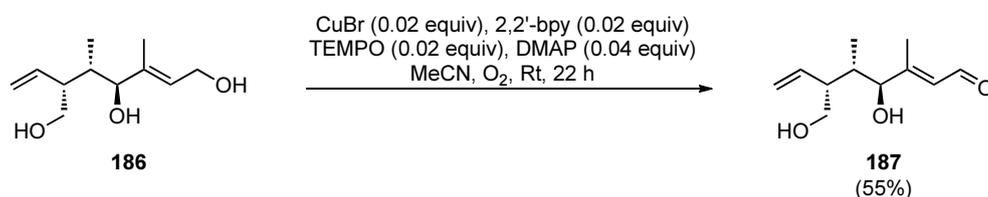
379.2268; gefunden: 379.2272; HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{30}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 401.2087; gefunden: 401.2090; $[\alpha]_D^{23}$ -63.2 (c, 1.00, $CHCl_3$); $C_{25}H_{30}O_3$, M = 378.50 g/mol.



Diastereoselektive Reduktion, Alkohol 185. Zu einer Lösung des Enons **184** ($C_{25}H_{30}O_3$, M = 378.50 g/mol, 550 mg, 1.45 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Red-Al[®] (0.62 mL, 2.17 mmol, 1.5 equiv, 3.5 M in Toluol) zugegeben. Der Reaktionslösung wurde im Kältebad erlaubt über Nacht (16 h) auf Raumtemperatur aufzutauen und anschließend mit gesättigter wässriger Natrium-Kalium-Tatrat-Lösung verdünnt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den Alkohol **185** ($C_{25}H_{32}O_3$, M = 380.52 g/mol, 518.8 mg, 1.36 mmol, 94%, dr > 95/5) als farbloses Öl. R_f 0.73 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_4'), 1.61 (s, 3H, H_6'), 1.94 (qdd, $J = 7.5, 7.5, 2.3$ Hz, 1H, H_4), 2.69–2.74 (m, 1H, H_3), 3.36 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, OH), 3.48–3.51 (m, 1H, H_3'), 3.55–3.59 (m, 1H, H_3'), 3.89 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H, H_5), 4.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_3), 4.51 (s, 2H, $H_9,13$), 4.55 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, $H_9,13$), 5.03–5.09 (m, 2H, H_1), 5.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_7), 5.81 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 8.2$ Hz, 1H, H_2), 7.27–7.37 (m, 10H, $H_{11-13,15-17}$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz, δ) 12.2 (CH_3 , C_6'), 13.4 (CH_3 , C_4'), 39.1 (CH, C_4), 43.8 (CH, C_3), 66.5 (CH_2 , C_8), 70.7 (CH_2 , C_3'), 72.2 (CH_2 , $C_9,13$), 73.6 (CH_2 , $C_9,13$), 79.7 (CH, C_5), 116.1 (CH_2 , C_1), 124.0 (CH, C_7), 127.7 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 127.9 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 128.0 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 128.5 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 128.6 (CH, $C_{11-13,15-17}$), 137.7 (C, $C_6,10,14$), 138.59 (CH, C_2), 138.62 (C, $C_6,10,14$), 140.5 (C, $C_6,10,14$); IR (ν) 3416 (br s), 3064 (w), 3029 (m), 2966 (s), 2861 (s), 1638 (w), 1495 (m), 1453 (s), 1365 (m), 1310 (w), 1268 (w), 1205 (m), 1098 (s), 1026 (s), 915 (m), 737 (s), 698 (s), 607 (w); Elementaranalyse berechnet für $C_{25}H_{32}O_3$: C, 78.91; H, 7.99; gefunden: C, 78.0; H, 8.3; HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{33}O_3$ ($[(M-H_2O)+H]^+$): 363.2319; gefunden: 363.2320; HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{33}O_3$ ($[M+H]^+$): 379.2268; gefunden: 379.2272; HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{36}O_3N$ ($[M+NH_4]^+$): 398.2690; gefunden: 398.2691; HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{32}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 403.2244; gefunden: 403.2243; $[\alpha]_D^{23}$ -44.8 (c, 1.00, $CHCl_3$); $C_{25}H_{32}O_3$, M = 380.52 g/mol.



Benzylentschützung, Triol 186. Zu einer Lösung des Benzylethers **185** ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$, $M = 380.52$ g/mol, 500 mg, 1.31 mmol, 1 *equiv*) in THF (13 mL) wurde bei -78 °C langsam eine Lösung von Lithiumnaphthalid (**96**) (101 mL, 65.65 mmol, 50 *equiv*, 0.65 M in THF) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2.5 Stunden gerührt und erlaubt auf -70 °C aufzutauen, dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 nach 2/1 nach EtOAc) lieferte das Triol **186** ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 200.27$ g/mol, 245.5 mg, 1.23 mmol, 94%) als zähflüssiges Öl. R_f 0.14 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_4'), 1.64 (s, 3H, H_6'), 1.98 (qdd, $J = 7.3, 7.3, 2.3$ Hz, 1H, H_4), 2.22 (br s, 1H, OH), 2.45–2.50 (m, 1H, H_3), 3.59–3.63 (m, 1H, H_3'), 3.66–3.71 (m, 1H, H_3'), überlagert von 3.64 (br s, 2H, OH), 3.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 4.18–4.28 (m, 2H, H_8), 5.06–5.14 (m, 2H, H_1), 5.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_7), 5.80 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 8.5$ Hz, 1H, H_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 12.4 (CH_3 , C_6'), 14.0 (CH_3 , C_4'), 38.6 (CH , C_4), 46.7 (CH , C_3), 59.0 (CH_2 , C_8), 62.9 (CH_2 , C_3'), 78.8 (CH , C_5), 116.6 (CH_2 , C_1), 125.9 (CH , C_7), 138.0 (CH , C_2), 139.3 (C, C_6); IR (ν) 3312 (br s), 2880 (s), 2250 (w), 1645 (m), 1457 (s), 1380 (m), 1267 (m), 1001 (s), 914 (s), 734 (s), 647 (m); Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 65.97; H, 10.07; gefunden: C, 64.4; H, 9.5; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 218.1751; gefunden: 218.1742; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 223.1305; gefunden: 223.1296; $[\alpha]_D^{25} +50.6$ (c, 1.08, CHCl_3); $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 200.27$ g/mol.



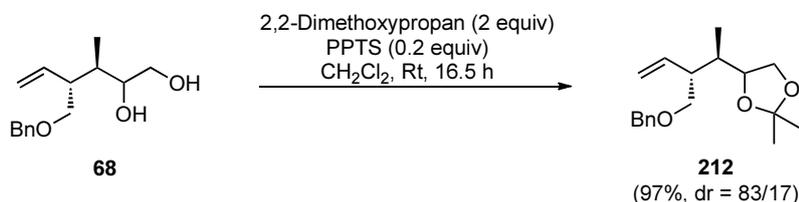
Selektive Oxidation, Aldehyd 187. Zunächst wurde mit CuBr (CuBr , $M = 143.45$ g/mol, 7.2 mg, 0.0502 mmol, 50×0.01 *equiv*), 2,2'-Bipyridin ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$, $M = 156.18$ g/mol, 7.8 mg, 0.0499 mmol, 50×0.01 *equiv*), TEMPO ($\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$, $M = 156.25$ g/mol, 7.8 mg, 0.0499 mmol, 50×0.01 *equiv*) und DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M = 122.17$ g/mol, 12.2 mg, 0.0999 mmol, 50×0.02 *equiv*) in MeCN (6.7 mL) eine Katalysatorlösung hergestellt. Das Triol **186** ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 200.27$ g/mol, 20 mg, 0.0999 mmol, 1 *equiv*) wurde daraufhin mit dieser Katalysatorlösung

versetzt (134 μL , 0.01 equiv²⁴²), drei Mal evakuiert und jeweils mit Sauerstoff geflutet und zum Schluss unter einer Sauerstoffatmosphäre belassen. Die Reaktionslösung wurde sieben Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit weiterer Katalysatorlösung (134 μL , 0.01 equiv) versetzt. Nach weiteren 15 Stunden Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit H_2O verdünnt und die Phasen getrennt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (4 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 nach 5/1 nach 2/1 nach EtOAc) lieferte den Aldehyd **187** ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$, $M = 198.26$ g/mol, 10.8 mg, 0.0545 mmol, 55%) als farbloses Öl, zusammen mit reisolierem Triol **186** ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, $M = 200.27$ g/mol, 3.4 mg, 0.0170 mmol, 17%). R_f 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), überlagert von 2.11–2.14 (m, 1H), 2.39–2.44 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 3.60–3.68 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 1\text{H}$), 4.35 (br s, 1H), 5.04–5.13 (m, 2H), 5.73 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 8.2$ Hz, 1H), 6.13 (dt, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 10.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 13.4 (CH_3), 14.0 (CH_3), 36.9 (CH), 45.8 (CH), 62.3 (CH_2), 79.0 (CH), 117.0 (CH_2), 127.3 (CH), 137.8 (CH), 164.0 (C), 191.8 (CH); $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$, $M = 198.26$ g/mol.

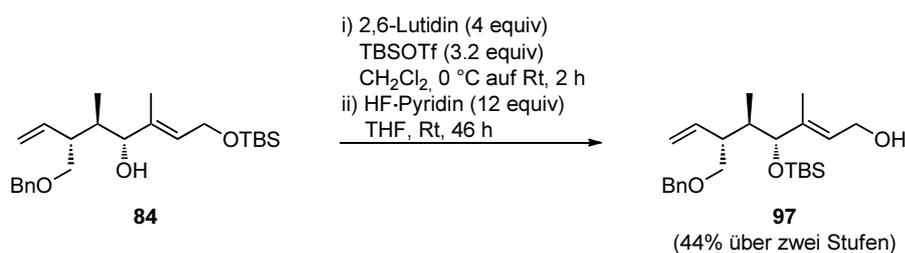
²⁴² 0.01 Äquivalent bezogen auf CuBr

7.8 Doppelbindungsspaltung – Konfigurationskontrolle

Durchführung und Charakterisierung



Acetalisierung, Acetonid 212. Zu einer Lösung des Diols **68** ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$, $M = 250.33$ g/mol, 500 mg, 2.00 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde bei 0°C 2,2-Dimethoxypropan ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$, $M = 104.15$ g/mol, $\rho = 0.85$ g/mL, 0.49 mL, 4.00 mmol, 2 equiv) und PPTS ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, $M = 251.30$ g/mol, 100.4 mg, 0.40 mmol, 0.2 equiv) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) lieferte das Acetonid **212** ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$, $M = 290.40$ g/mol, 559.2 mg, 1.93 mmol, 97%, dr = 83/17) als farbloses Öl. R_f 0.79 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ) 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H^{Haupt}), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.34 (s, 3H), 1.39 (s, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.40 (s, 3H^{Haupt}), 1.87–1.93 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.98 (qdd, $J = 8.5, 7.0, 3.5$ Hz, 1H^{Haupt}), 2.32 (ddt, $J = 9.8, 6.6, 3.2$ Hz, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 2.82–2.88 (m, 1H^{Haupt}), 3.41–3.52 (m, 2H), 3.55–3.63 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.47–4.57 (m, 2H), 5.04–5.18 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 7.27–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz, δ) 10.4 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 11.4 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 25.9 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 27.0 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 37.10 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 44.4 (CH^{Haupt}), 46.0 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 68.2 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 68.3 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 71.6 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 71.7 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 72.9 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 73.2 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 78.2 (CH^{Haupt}), 78.9 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 108.6 (C^{Haupt}), 108.7 (C^{Minder}), 117.7 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 118.0 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 127.6 (CH^{Haupt}), 127.67 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 127.71 (CH^{Haupt}), 127.74 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 128.46 (CH^{Haupt}), 128.50 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 136.0 (CH^{Haupt}), 136.2 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 138.5 (C^{Minder}), 138.7 (C^{Haupt}); IR (ν) 3070 (w), 3030 (w), 2983 (s), 2933 (s), 2876 (s), 1639 (w), 1495 (w), 1455 (m), 1423 (w), 1373 (s), 1214 (s), 1160 (m), 1101 (s), 1066 (s), 1000 (m), 956 (w), 919 (m), 862 (m), 738 (m), 698 (m), 512 (w); $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$, $M = 290.40$ g/mol.



Schutzgruppenoperation, Alkohol 97. Zu einer Lösung des sekundären Alkohols **84** (C₂₄H₄₀O₃Si, M = 404.66 g/mol, 35 mg, 0.086 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL) wurden bei 0 °C zunächst 2,6-Lutidin (C₇H₉N, M = 107.16 g/mol, ρ = 0.923 g/mL, 0.04 mL, 0.345 mmol, 4 equiv) und dann TBSOTf (C₄H₉O₃SiF₃, M = 222.26 g/mol, ρ = 1.228 g/mL, 0.05 mL, 0.276 mmol, 3.2 equiv) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1) lieferte den Bis-TBS-Ether, der direkt weiter in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. R_f 0.82 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1).

Schutzgruppenoperation. Zu einer Lösung des des Bis-TBS-Ethers (C₃₀H₅₄O₃Si₂, M = 518.92 g/mol, 23 mg, 0.044 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) in einem Teflon-Gefäß wurde bei Raumtemperatur HF·Pyridin (C₅H₆NF, M = 99.11 g/mol, ρ = 1.1 g/mL, 24 μL, 0.220 mmol, 6 equiv) zugegeben und sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde weiteres HF·Pyridin (C₅H₆NF, M = 99.11 g/mol, ρ = 1.1 g/mL, 24 μL, 0.220 mmol, 6 equiv) zugegeben und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 nach 20/1) lieferte den Alkohol **97** (C₂₄H₄₀O₃Si, M = 404.66 g/mol, 15.3 mg, 0.038 mmol, 44% über zwei Stufen) als farbloses Öl. R_f 0.39 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ) −0.01 (s, 3H, H14), 0.07 (s, 3H, H14), 0.60 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H4'), 0.92 (s, 9H, H16), 1.27 (br s, 1H, OH), 1.61 (s, 3H, H6'), 1.92 (dq, J = 9.4, 7.1, 2.4 Hz, 1H, H4), 3.02–3.07 (m, 1H, H3), 3.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H3'), 3.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H5), 4.15–4.23 (m, 2H, H8), 4.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H, H9), 4.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H, H9), 5.10–5.17 (m, 2H, H1), 5.51 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H7), 5.70 (ddd, J = 17.3, 10.4, 9.0 Hz, 1H, H2), 7.27–7.35 (m, 5H, H11–13); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz, δ) −4.9 (CH₃, C14), −4.0 (CH₃, C14), 11.1 (CH₃, C4'), 11.2 (CH₃, C6), 18.4 (C, C15), 26.1 (CH₃, C16), 36.6 (CH, C4), 41.8 (CH, C3), 59.3 (CH₂, C8), 72.3 (CH₂, C3'), 72.5 (CH₂, C9), 80.9 (CH, C5), 117.7 (CH₂, C1), 126.8 (CH, C7), 127.6 (CH, C11–13), 127.7 (CH, C11–13), 128.4 (CH, C11–13), 136.2 (CH, C2), 138.9 (C, C10), 140.1 (C, C6); IR (ν) 3366 (br m), 3031 (w), 2956 (s), 2929 (s), 2884 (s), 2857 (s), 1472 (s), 1462 (w), 1387 (m), 1361 (m), 1255 (s), 1086

(s), 1005 (s), 938 (w), 836 (s), 815 (m), 775 (s), 734 (m), 697 (m), 669 (w); $[\alpha]_D^{25} +27.5$ (c, 1.20, CHCl_3); $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 404.66$ g/mol.

7.9 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
APT	Attached Proton Test
aq.	wässrig
B3LYP	Becke3 Lee Young Parr
Bn	Benzyl
bpy	2,2'-Bipyridin
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
c-	<i>cyclo-</i>
COSY	homonukleare Korrelationsspektroskopie
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-chinon
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DiBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N'</i> -4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronenstoßionisations Massenspektrometrie
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und Mitarbeiter
equiv	stöchiometrisches Äquivalent
Hex	Hexyl
HMBC	heteronukleare Korrelationsspektroskopie
HMPA	<i>N,N,N</i> -Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	heteronukleare Korrelationsspektroskopie
Hz	Hertz
<i>i-</i>	<i>iso-</i>
IR	Infrarotspektroskopie
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert

LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molar
Me	Methyl
Mes	Mesitylen
mol%	Molprozent
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrometrie
<i>n-</i>	<i>normal-</i>
n.b.	nicht bestimmt
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
Tf	Triflat
<i>p-</i>	<i>para-</i>
Pg	Schutzgruppe
pH	<i>pondus hydrogenii</i>
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
PT-SH	1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-thiol
Py	Pyridin
R	beliebiger Rest
R_f	Retentionswert
R_t	Retentionszeit
Rt	Raumtemperatur
<i>sec-</i>	<i>sekundär-</i>
Smp	Schmelzpunkt
<i>t-</i>	<i>tertiär</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
TMS	Trimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat

TPS	Triphenylsilyl
Ts	Tosyl
VLC	Vakuum Flüssigchromatographie
X _c	chirales Auxiliar
6-31G*	Basissatz

Dissertation Technische Universität Dortmund

COMPOUND CHARACTERIZATION CHECKLIST

2014

Corresponding Author

Florian Quentin

Title

Studien zur Totalsynthese von Curvicollid C

Compound, structure or table-entry number	IDENTITY										PURITY			COMPUTATIONAL DATA in SI*								
	New compound	Known Compound [citation given]	Boiling point	IR	UV-Vis	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H/ ¹ H COSY	¹ H/ ¹³ C HSQC	1D NOE	¹ 1B NMR	¹ 9F NMR	HRMS	Melting point	Copy of ¹ H/ ¹³ C NMR spectrum in SI	Copy of chromatogram in SI*	Quant. GC, HPLC, or electrophoresis	Elemental analysis	Cartesian coordinates or Z-matrix	# of imaginary frequencies	Total energy	
Benzylether 55	X					X	X							X								
α-Allyloxyacetat 56	X		X			X	X							X								
β-Hydroxyester 57	X					X	X							X								
AVE (Z,Z)-10	X					X	X							X	X							
AVE (E,Z)-10	X					X	X							X	X							
Leucinol 59	X					X	X						X	X								
Säurechlorid 61	X					X								X								
Bis(amid) 62	X					X	X						X	X								
Bis(oxazolin) 63	X					X	X						X	X								
Katalysator 64	X																					
α-Ketoester 12	X		X			X	X						X	X								
Diol 68	X		X			X	X						X			X						
Aldehyd 45	X		X			X	X	X	X			X	X	X		X						
Dibromid 74	X		X			X	X						X									
Vinylbromid 75	X		X			X	X						X									
TBS-Vinylbromid 48	X		X			X	X		X				X									
Bn-Vinylbromid 76	X		X			X	X						X									
Dienylbromid 89	X					X	X						X									
Alkohol 90	X					X							X									
Alkohol 79	X					X	X						X									
Enon 93	X		X			X	X	X	X				X			X						
Alkohol 84	X		X			X	X	X	X				X			X						
Diol 94	X		X			X	X	X	X				X			X						
Oxasilepan 105	X		X			X	X	X	X			X	X	X								
Aldehyd 107	X					X	X					X	X	X								
Lacton 100	X					X	X						X									
Dien 118	X					X	X						X									
Alkohol 119	X		X			X	X						X									
TBS-Ether 120	X		X			X	X						X									
TBS-Ether 122	X		X			X	X						X									
Alkohol 21	X					X	X						X									
TBS-Ether 125b	X					X	X						X									
Alkohol 13	X					X	X						X									
TBS-Ether 125a	X					X	X						X									

* SI =
Supporting
Information

Dissertation Technische Universität Dortmund

COMPOUND CHARACTERIZATION CHECKLIST

2014

Corresponding Author

Florian Quentin

Title

Studien zur Totalsynthese von Curvicollid C

Compound, structure or table-entry number	IDENTITY											PURITY		COMPUTATIONAL DATA in SI*								
	New compound	Known Compound [citation given]	Boiling point	IR	UV-Vis	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H/ ¹ H COSY	¹ H/ ¹³ C HSQC	1D NOE	¹¹ B NMR	¹⁹ F NMR	HRMS	Melting point	Copy of ¹ H/ ¹³ C NMR spectrum in SI	Copy of chromatogram in SI*	Quant. GC, HPLC, or electrophoresis	Elemental analysis	Cartesian coordinates or Z-matrix	# of imaginary frequencies	Total energy	
α-Ketoester 20		X		X		X	X							X	X							
Diol 167	X			X		X	X							X			X					
Aldehyd 53	X			X		X	X	X	X			X		X			X					
Alkohol 168	X					X	X							X								
Enon 169	X			X		X	X	X	X					X								
Alkohol 170	X			X		X	X	X	X					X								
p-Br-Benzoat 176	X			X		X	X							X								
p-NO ₂ -Benzoat 177	X			X		X	X							X								
Pivaloat 209	X					X								X								
Lactol 173	X					X	X							X								
TBS-Lactol 249	X					X	X							X								
Alkohol 183	X					X	X							X								
Enon 184	X			X		X	X	X	X			X		X			X					
Alkohol 185	X			X		X	X	X	X			X		X			X					
Triol 186	X			X		X	X	X	X			X		X			X					
Aldehyd 187	X					X	X							X								
Acetonid 212	X			X		X	X							X								
TBS-Ether 97	X			X		X	X	X	X					X								

* SI =
Supporting
Information