STUDIEN ZUR SYNTHESE VON JATROPHAN-DITERPENEN: ENANTIOSELEKTIVE SYNTHESE VON (–)-15-ACETYL-3-PROPIONYL-17-NORCHARACIOL

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt
der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Dresden

von

Diplom-Chemiker HANNES HELMBOLDT
geboren am 12.04.1977 in Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)

Gutachter: 1) Prof. M. Hiersemann
2) Prof. H.-J. Knölker
3) Prof. B. Schmidt

Eingereicht am: 24.4.2006
Tag der Verteidigung: 2.6.2006

Dresden 2006

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von Herrn Prof. M. Hiersemann im Zeitraum von September 2002 bis April 2006 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden angefertigt.

Herrn Prof. M. Hiersemann danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die inspirierenden Gespräche. „Do it!“

Für meine Eltern & Sara

1 Einleitung 9

1.1 Allgemeines zu Pflanzen der Familie *Euphorbiaceae* 9
1.2 Untersuchungen zu den Inhaltststoffen von *Euphorbiaceae* 10
1.3 Bisherige Synthesen dieser Diterpenklasse - Jatrophone 16
1.4 Mulzers Synthese eines Cyclopentanfragmentes 25
2 Aufgabenstellung 30

3 Syntheseplanung 34

3.1 Strategie A – Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung 34
3.2 Strategie B – Ringschlussmetathese an C5/C6 37
3.3 Retrosynthese der Cyclopentanfragmente 39
4 Synthese der Cyclopentanfragmente 41

4.1 Erste Versuche 41
4.2 Evans-Aldol-Addition und Aldehydsynthese 44
4.3 Synthese der α-Ketoester 49
4.4 Die intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion der α-Ketoester 57
4.5 Erklärung des stereochemischen Ergebnis 65
4.6 Beweis der Konfiguration des Cyclopentans 69
4.7 Versuche zur Inversion des stereogenen Zentrums an C3 70
4.8 Carbonyl-En-Reaktion eines *anti*-konfigurierten α-Ketoesters 72
4.9 Zusammenfassung der Synthese der Cyclopentanfragmente 77
5 Strategie A – Versuche zu Nozaki-Hiyama-Kishi-Cyclisierung 79

5.1 Versuche zum Aufbau der C5/C6-Doppelbindung 80
5.2 Kettenverlängerung an C7 und C8, Synthese der Vinyliodide 90
5.3 Untersuchungen zur Cyclisierung an C13/C14 105
6 Exploratorische Studien zum Aufbau von C13/C14 109

7 Untersuchungen zur Ringschlussmetathese 114

7.1 Substratsynthese 114
7.2 Versuche zur Ringschlussmetathese 124
7.3 Übersicht zur Ringschlussmetathese 155
7.4 Strukturbeweis von (–)-15-Acetyl-3-propionyl-17-norcharaciol 156
8 Experimenteller Teil 163

8.1 Allgemeine Angaben 163
8.2 Synthese der Cyclopentanfragmente 167
8.2.1 Asymmetrische Aldol-Additionen 167
8.2.2 Synthese der α-Ketoester 172
8.2.3 Synthese des kristallinen Diols und Invertierung an C3 218
8.3 Untersuchungen zur Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung 223
8.3.1 Kettenverlängerung an C5 bis C8 223
8.3.2 Synthese der C9-C13 Fragmente und der Vinyliodide 237
8.3.3 Substrate für Studien zur intermolekularen nucleophilen Addition an C14 256
8.4 Untersuchungen zur Ringschlußmetathese 260
8.4.1 Substratsynthese 260
8.4.2 Ringschlussmetathese und Veresterung bzw. Verseifung 301
9 Anhang 308

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zu Pflanzen der Familie *Euphorbiaceae*

„Es ist aber viel Besser, man braucht diese Kräuter…allein äusserlich, dieweil sie sehr warm seind und ätzen und brennen.“ Leonhart Fuchs aus „New Kreuterbuch“,[1] *1543*

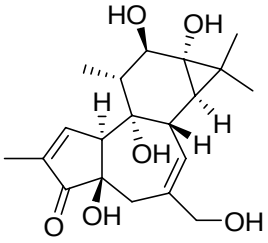
Euphorbia ist die artenreichste Gattung der Familie der Wolfsmilchgewächse (*Euphorbiaceae*). Der deutsche Name weißt bereits auf ein Hauptmerkmal dieser Pflanzen, einen Milchsaft der bei Verletzung austritt, hin. Die Silbe „Wolf“ soll daraufhinweisen, dass dieser Saft in den meisten Fällen giftig ist. Neben den beschriebenen giftigen und reizenden Eigenschaften des Milchsaftes wurde in zahlreichen Fällen ein interessantes pharmakologisches Potential beobachtet. Wolfsmilchgewächse sind daher nicht nur in Medizin und Pharmazie von großer Bedeutung, darüber hinaus stellen sie auch wichtige Wirtschaftspflanzen oder dienen als Nahrungs- und Obstgewächse. Der Name *Euphorbia* leitet sich von dem Leibarzt *Euphorbos* des Königs *Juba II.* aus Mauretanien ab (25 v. Chr.), der seinen Herren von einer Hautkrankheit heilte, in dem er ihn mit Extrakten aus Wolfmilchgewächsen behandelte. Volkstümliche Bezeichnungen einiger Vertreter dieser Gattung wie Hexenmilch, Hundsmilch, Krötenmilch, Teufelsmilch, Drudenmilch, Düllkruud (Tollkraut), Wanzenkraut und Krätzekraut weisen auf ihre Giftigkeit aber auch auf ihren Einsatz in der Volksmedizin hin.

Sie sind weltweit zu finden und können sowohl krautige, als auch holzige Wachstumsformen ausbilden. Am bekanntesten dürfte in Mitteleuropa der Weihnachtsstern (*Euphorbia pullcherrima*) sein, der sich alljährlich in der Weihnachtszeit durch seine leuchtend rot gefärbten Hochblätter großer Beliebtheit erfreut.

[1] Das rechte Bildnis von Leonhart Fuchs stammt von Wikipedia und unterliegt keinem Urheberrecht. Das linke Bild entstammt seinem „New Kreuterbuch“ aus dem Jahr 1543, und zeigt Wolfsmilchgewächse. Das gesamte Werk ist kostenlos in digitaler Form bei der Medizinhistorischen Bibliothek der Yale Universität / USA zu finden. http://info.med.yale.edu/library/historical/fuchs.

1.2 Untersuchungen zu den Inhaltststoffen von *Euphorbiaceae*

Der verbreitete Einsatz in der Volksmedizin führte zu einem starken Interesse an jenen Inhaltsstoffen in den Pflanzen der Familie *Euphorbiaceae*, die für die beobachtete heilende oder giftige Wirkung verantwortlich sind. Die erste rein isolierte Verbindung aus *Euphorbiaceae* war das Phorbol (**1**), welches bereits 1935 aus dem Samen Krotonölbaumes (*Croton tiglium*) isoliert wurde.[2]



Phorbol (**1**)

Abb. 1 Der erste isolierte Wirkstoff aus *Euphorbiaceae*.

Die korrekte Struktur von **1** konnte erst 1967 durch Hecker et al. aufgeklärt werden.[3] Phorbol besitzt das Grundgerüst eines Tiglian-Diterpens. Seine cocarcinogenen Ester werden in der experimentellen Krebsforschung als Referenzmaterial für Untersuchungen zur Tumorbildung eingesetzt.[4]

Inzwischen wurden viele hundert Diterpene aus *Euphorbiaceae* isoliert.[5,6,7] Es konnten unter anderem folgende Diterpenklassen identifiziert werden (Abb. 2): Tigliane,[8] Daphnane,[8] Pepluane,[9] Lathyrane,[10] Ingenane,[11] Segetane,[12] Paraliane,[12] Myrsinole[13] und Jatrophane.[14]

---

[2] Bohm, R.; Flaschentrager, B.; Lendle, L. in *Über die Wirksamkeit von Substanzen aus dem Kroton-Öl*, *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* **1935**, *177*, 212-220.

[3] Hoppe, W.; Brandl, F.; Strell, I.; Röhrl, M.; Gassmann, I.; Hecker, E.; Bartsch, H.; Kreibich, G.; Szczepanski, C. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 809-810.

[4] Blumberg, P. M. *Critical Reviews in Toxicology*, **1981**, *8*, 153.

[5] Einen großen Literaturüberblick zu *Euphorbiaceae* findet man im Internet unter: www.euphorbia.de/giftig_d.htm.

[6] Evans, F. J.; Taylor, S. E. *Fort. Chem. Org. Naturst.* **1983**, *44*, 1-99.

[7] Review zu *Euphorbia*-Inhaltstoffen: Singla, A. K.; Pathak, K. *Fitotherapia* **1990**, 483-515.

[8] z.B.: Tchinda, A. T.; Tsopmo, A.; Tene, M.; Kamnaing, P.; Ngnokam, D.; Tane, P.; Ayafor, J. F.; Connolly, J. D.; Farrugia, L. J. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 575-581.

[9] z.B.: Hohmann, J.; Günther, G.; Vasas, A.; Kalman, A.; Argay, G. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 107-109.

[10] z.B.: Appendino, G.; Porta, C. D.; Conseil, G.; Sterner, O.; Mercalli, E.; Dumontet, C.; Pietro, A. D. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 140-142.

[11] z.B.: Alberto, M. J.; Sanz-Cervera, J. F.; Ropero, F. J.; Checa, J.; Fraga, B. M. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1095-1099.

[12] z.B.: Abdelgaleil, S. A. M.; Kassem, S. M. I.; Doe, M.; Baba, M.; Nakatani, M. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 1135-1139.

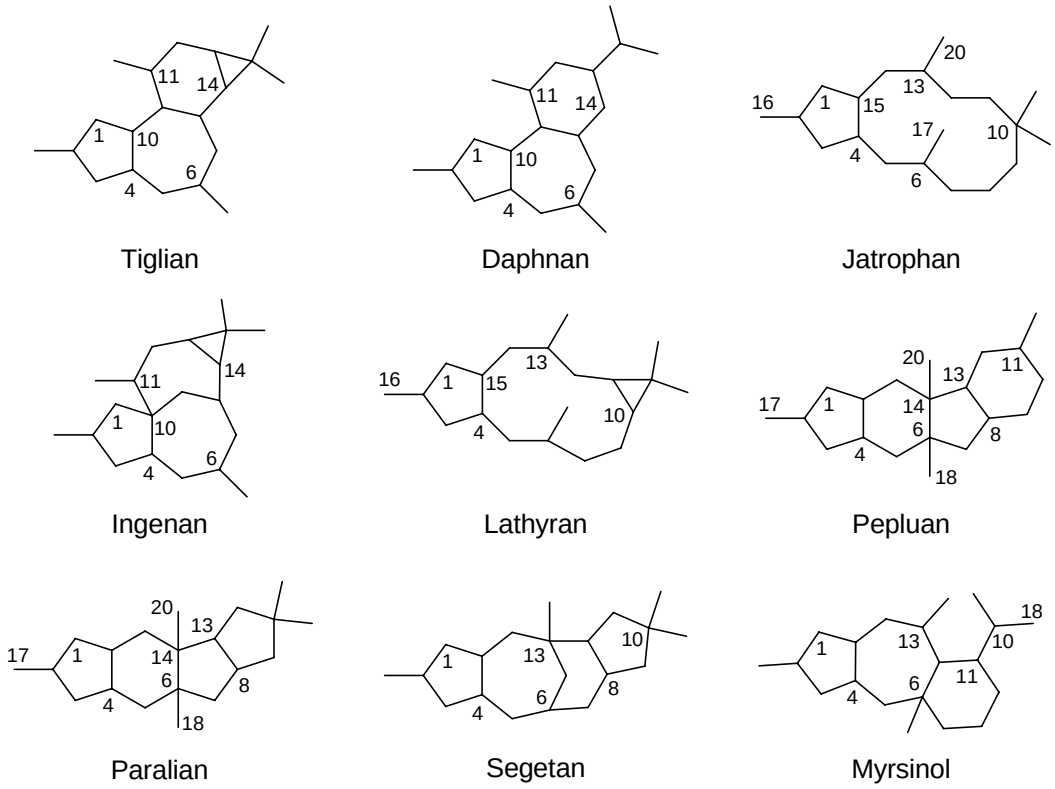


Abb. 2 Grundstrukturen einiger Diterpenklassen die in Pflanzen der Familie *Euphorbiaceae* gefunden worden.

Allen in Abb. 2 dargestellten Diterpengrundgerüsten ist ein Cyclopentanfragment zueigen.[15] Der Oxidationsgrad der Diterpene schwankt erheblich, wie auch die Anzahl von stereogenen Zentren im Molekül. Hydroxygruppen sind häufig mit unterschiedlichen Carbonsäuren verestert (z.B. Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Nicotinoyl). Vorhandene Doppelbindungen können sowohl endo- als auch exocyclisch auftreten, und sind nahezu in allen Positionen zu finden. Gemeinsam haben viele dieser Diterpene die *trans*-Verknüpfung des Cyclopentans mit dem Rest des Moleküls, sowie die absolute Konfiguration an C3, C4 und C15. Im folgenden sind einige pharmakologisch interessante Diterpene aus *Euphorbiaceae* näher beschrieben.

Abb. 3 zeigt ein Jatrophan-Diterpen aus *Euphorbia semiperfoliata*.[16] Es besitzt Mikrotubuli-verändernde Eigenschaften, beeinflußt die p53 Expression und weißt eine Raf-1/Bcl-2 Aktivierung auf.[17,18,19] Diese Eigenschaften lassen Jatrophane als neuartige Tubulin-Binder erscheinen.

---

[13] z.B.: Ahmad, V. U.; Hussain, J.; Hussain, H.; Jassbi, A. R.; Ullah, F.; Lodhi, M. A.; Yasin, A.; Choudhary, M. I. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 719-723.
[14] z.B.: Corea, G.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4485-4494.
[15] Es wurden z.B. auch Casbane-Diterpene gefunden, die kein Cyclopentanfragment aufweisen.
[16] Appendino, G.; Jakupovic, S.; Tron, G. C.; Jakupovic, J.; Milon, V.; Ballero *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 749-756.
[17] Harris, C. C. *Carcinogenesis* **1996**, *17*, 1187-1198.
[18] Miglietta, A.; Gabriel, L.; Appendino, G.; Bocca, C. *Canc. Chem. Pharm.* **2003**, *51*, 67-74.

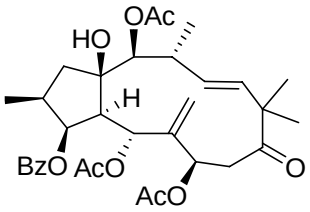


Abb. 3 Jatrophan-Diterpen aus *Euphorbia semiperfoliata*.

Abb. 4 zeigt ein Lathyran-Diterpen isoliert aus *Euphorbia lathyris*.[20] Es ist ein starker P-Glycoprotein-Inhibitor und könnte somit Krebszellen, die resistent gegen Chemotherapie sind, für eine Therapie zugänglich machen.[20,21,22]

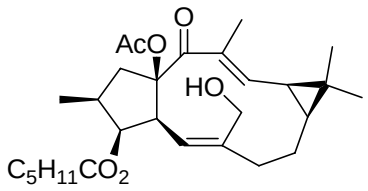


Abb. 4 Lathyran-Diterpen aus *Euphorbia lathyris*.

Abb. 5 zeigt ein Paralian-Diterpen isoliert aus *Euphorbia paralias*.[12] Es zeigt moderate antivirale Aktivität gegen HIV-1 Viren (EC_{50} = 14 µg / ml).

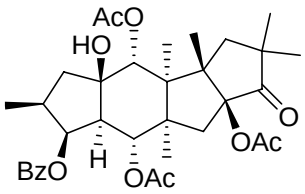


Abb. 5 Paralian-Diterpen aus *Euphorbia paralias*.

Abb. 6 zeigt ein Myrsinol Diterpen isoliert aus *Euphorbia decipiens*.[13] Es zeigt Aktivität gegen Prolylendopeptidase (PEP).[23] PEP wird in Zusammenhang mit der biologischen Regulation von Peptidhormonen wie z.B. Vassopressin oder Oxytocin gebracht.[24] Ausserdem

[19] Blagosklonny, M. V.; Giannakakou, P.; el-Deiry, W. S.; Kingston, D. G.; Higgs, P. I.; Neckers, L.; Fojo, T. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 130-135.
[20] Appendino, G.; Porta, C. D.; Conseil, G.; Sterner, O.; Mercalli, E.; Dumontet, C.; Pietro, A. D. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 140-142.
[21] Szabo, D.; Keyzer, H.; Kaiser, H. E.; Molnar, J. *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 4261-4274.
[22] Review über bereits eingesetzte „Multidrug Resistance Reversal Agents“: Robert, J.; Jarry, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4805-4817.
[23] Wilk, S. *Life Sci* **1983**, *33*, 2149-2157.
[24] Orlowski, M.; Wilk, E.; Pearce, S.; Wilk, S. *J. Neurochem.* **1979**, *33*, 461-469.

hängt das PEP-Enzymlevel und die PEP-Aktivität mit Krankheiten wie Alzheimer, Depression, Thrombosen, AIDS und Krebs zusammen.[25]

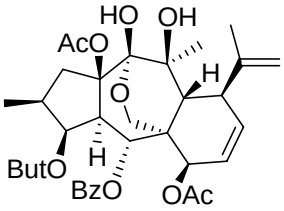


Abb. 6 Myrsinol Diterpen aus *Euphorbia decipiens*. But = $CH_3CH_2CH_2C(O)$-.

Diese vier Beispiele zeigen deutlich, welches pharmakologische Potential *Euphorbiaceae*-Inhaltstoffe innehaben. Diese Liste liese sich noch erheblich erweitern.[26]

Die in Australien ansässige Firma PEPLIN BIOTECH Ltd. entwickelte einen Extrakt aus *Euphorbia peplus*, der bereits in der klinischen Testphase steht.[27] *E. peplus* im englisch sprachigen Raum auch Milkweed, Radium-weed, Wart-weed oder Cancer-weed wird schon seit Jahrhunderten in der Volksmedizin benutzt.[28] Eine systematische Untersuchung durch die Firma förderte in der Tat interessante Erkenntnisse zu Tage (Abb. 7).[29]

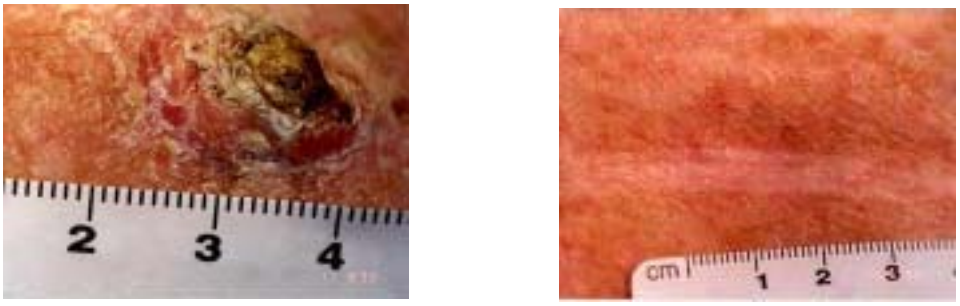


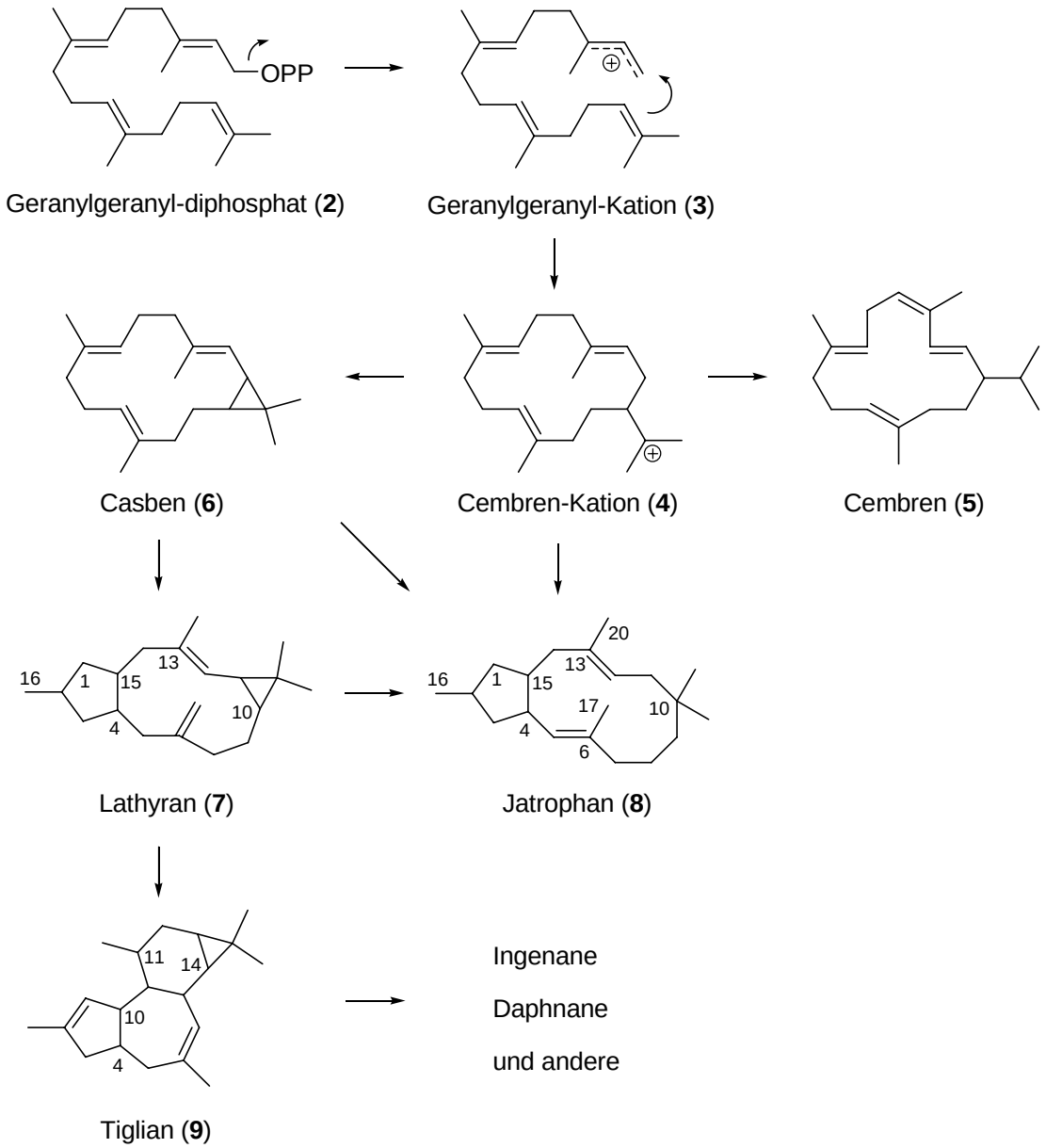
Abb. 7 Ein durch die Firma nicht näher spezifizierter Hautkrebs vor (links) und nach der 12-wöchigen Behandlung mit verdünntem Saft aus *E. peplus* (rechts).

Der verdünnte Saft zeigt eine selektive Toxizität gegen Krebszellen und ist ein die Zell-Differenzierung kontrollierendes Stoffgemisch.[29] Als Bestandteile des Milchsaftes wurden Ingenane, Pepluane und Jatrophane identifiziert. Der Hautkontakt mit dem milchig weißen Saft führt zu Kontaktdermatitis, welches auf die Ingenan-Diterpene zurückgeführt wird.[30]

[25] Heinze, S; Ritzau, M.; Ihn, W.; Gräfe, U.; Fischer, G. *J. Antibiot.* **1997***, 50*, 379-383.
[26] Überblick über Krebsmedikamente, u.a. Jatrophane: Cragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 232-244.
[27] Leukaemia Research http://www.lrf.org.uk/en/1/21jun05.html.
[28] www.herbsphere.com/weedforluk.htm.
[29] Davis, C.; Parson, P. in *Growing Milkweed a plant with prospective anti-cancer properties*, Report for the Rural Industries Research and Development Corporation, RIRCD Publication No 02/001, Januar 2002. www.rirdc.gov.au/reports/EOI/02-001.pdf.
[30] Früher wurden Fraktionen von Pflanzenextrakten auf Bioaktivität (zum Beispiel die irritierende Wirkung am Mäuseohr) getestet. So wurden viele Ingenan-Diterpene gefunden. Jatrophan-Diterpene gelten als nicht-

PEPLIN BIOTECH Ltd. plant *Euphorbia peplus* großflächig anzubauen, um den Milchsaft kommerziell zu gewinnen. Jedoch ist diese Pflanze invasiv und gilt als Unkraut.[31] Um wertvolle landwirtschaftliche Anbauflächen nicht zu vergeuden, wäre deshalb eine synthetische Herstellung der wirksamen Komponenten wünschenswert.

Die Biogenese der in *Euphorbiaceae* gefundenen Diterpene wurde von Hecker et al. beschrieben und beginnt wahrscheinlich mit Geranyl-Geranyl-diphosphat (**2**) (Schema 1).[32]



Schema 1 Mögliche Biogenese von Diterpen-Grundgerüsten aus *Euphorbiaceae*.

irritierend und könnten somit übersehen worden sein. Siehe: Jakupovic, J.; Morgenstern, T.; Bittner, M.; Silva, M. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1601-1609.

[31] Zitat [30]: „…it has no ornamental value and is considered a plague for gardeners, on account of its unattractive forms and its invasive diffusion."

[32] Adolf, W.; Hecker, E. *Isr. J. Chem.* **1977**, *16*, 75-83.

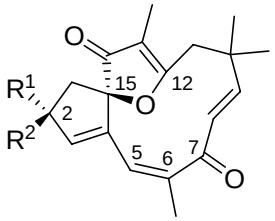
Eliminierung von Diphosphat aus **2** ergibt das Geranyl-Geranyl-Kation (**3**). Dieses cyclisiert zum Cembren-Kation (**4**) durch Angriff einer Doppelbindung auf das Geranyl-Geranyl-Kation. Von **4** leitet sich das natürlich vorkommende, makrocyclische Diterpen Cembren (**5**) ab. Die Isolation von **5** gelang bereits 1951 aus Weißstämmigen Kiefern (*Pinus albicaulis*).[33] Die angegebene Konfiguration der vier Doppelbindungen konnte durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden.[34] Von dem Cembren-Kation (**4**) leitet sich Casben (**6**) ab. Enzymextrakte von Sämlingen des Rizinusbaumes (*Ricinus communis*, *Euphorbiaceae*) wandelten Mevalonsäure bei Vorhandensein von Adenosintriphosphat in mindestens fünf verschiedene, cyclische Diterpene um,[35] wobei unter anderem **6** isoliert werden konnte. Damit wurde bewiesen, dass Geranyl-Geranyl-Diphosphat (**2**) als Ausgangsverbindung für die Biosynthese von Diterpenen aus *Euphorbiaceae* fungieren kann. Weitere Cyclisierungen von Casben (**6**) ergeben wahrscheinlich Lathyrane (**7**), Tigliane (**9**) und andere Diterpene. Jatrophane (**8**) werden von Hecker auf das Cembren-Kation (**4**) oder Casben (**6**) zurückgeführt.[32] Andere Gruppen sehen eher das Lathyran (**7**) als biosynthetischen Precursor von **8**.[36]

[33] Dauben, W. G.; Thiessen, W. E.; Resnick, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2015-2016.
[34] Drew, M. G. B.; Templeton, D. H.; Zaekin, A. *Acta Crystallogr. B* **1969**, *25*, 261-267.
[35] Robinson, D. R.; West, C. A. *Biochemistry* **1970**, *9*, 70-79.
[36] Terada, Y.; Matsuura, T.; Mori, Y.; Yamamura, S. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 11-18.

1.3 Bisherige Synthesen dieser Diterpenklasse - Jatrophone

Bisherige Totalsynthesen von natürlich vorkommenden Vertretern der Jatrophan-Diterpene beinhalten (Schema 2):

- (±)-Jatrophon (**10**) von Smith et al. aus dem Jahre 1981,[37]
- (+)-Hydroxyjatrophon A (**11**) und (+)-Hydroxyjatrophon B (**12**) von Smith et al. aus dem Jahre 1989,[38]
- (±)-Jatrophon (**10**) und (±)-2-*epi*-Jatrophon (*epi*-**10**) von Stille und Hegedus et al. aus dem Jahr 1990,[39]
- (+)-Jatrophon (**10**) von Wiemer et al. aus dem Jahr 1992.[40]



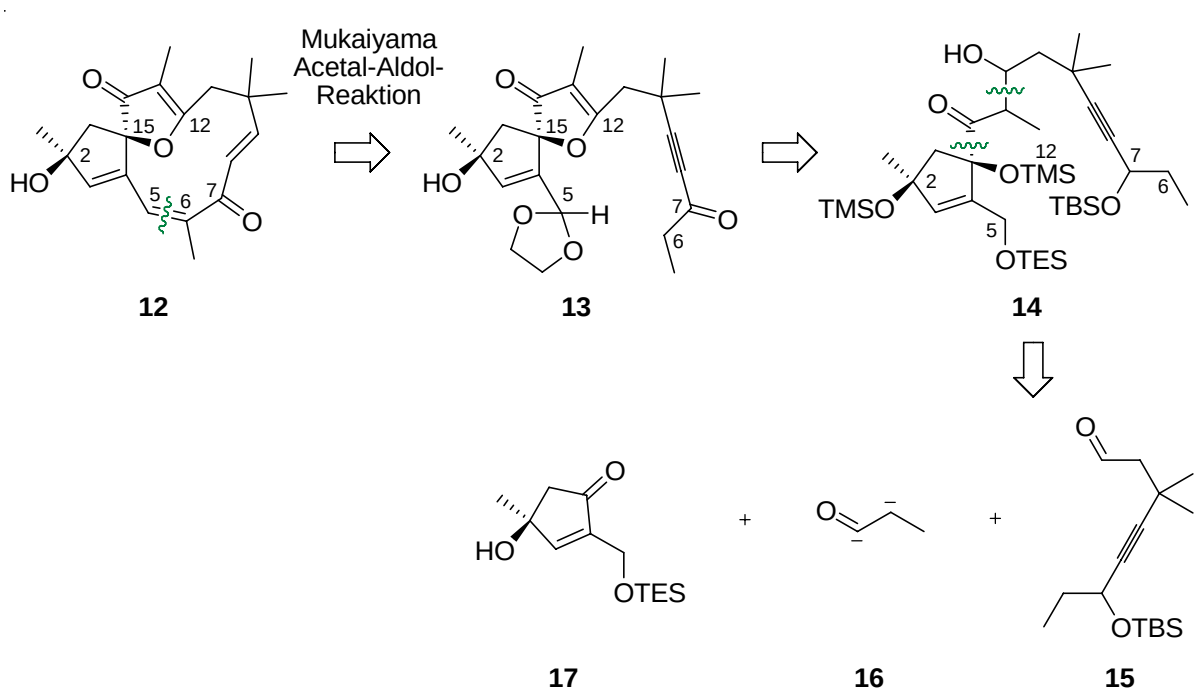
Jatrophon (**10**): R^1 = Me, R^2 = H
Hydroxyjatrophon A (**11**): R^1 = OH, R^2 = Me
Hydroxyjatrophon B (**12**): R^1 = Me, R^2 = OH

Schema 2 Bisher synthetisierte Jatrophan-Diterpene.

Jatrophon (**10**) wurde 1970 von Kupchan aus *Jatropha gossypiifolia* isoliert, und stellt den ersten isolierten Vertreter von Jatrophan-Diterpenen dar.[41] Extrakte aus *J. gossypiifolia* zeigen signifikante Inhibierung von verschiedenen Krebszelllinien.[41,37] (+)-Hydroxyjatrophon A (**11**) und B (**12**) wurden 1983 von der Gruppe um Smith aus der gleichen Pflanze isoliert und erwiesen sich als zytotoxisch, wenn auch weniger stark als **10**.[42]

[37] Smith, A. B.; Guaciaro, M. A.; Schow, S. R.; Wovkulich, P. M.; Toder, B. H.; Hall, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 219-222.
[38] Smith, A. B.; Lupo, A. T. Jr.; Ohba, M.; Chen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6648-6656.
[39] Gyorkos, A. C.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8465-8472.
[40] Wiemer, D. F.; Han, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7692-7697.
[41] Kupchan, S. M.; Sigel, C. W.; Matz, M. J.; Renauld, J. A. S.; Haltiwanger, R. C.; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4476-4477.
[42] Taylor, M. D.; Smith, A. B.; Furst, G. T.; Gunasekara, S. P.; Bevelle, C. A.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R.; Kupchan, S. M.; Uchida, H.; Branfman, A. R.; Dailey, R. G.; Sneden, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3177-3183.

Smiths Synthesestrategie von **10**, **11** und **12** beruht im wesentlichen auf einer intramolekularen Mukaiyama Acetal-Aldol-Reaktion zur Cyclisierung des 11-gliedrigen Ringes (Schema 3),[43] und wird am Beispiel von **12** im folgenden beschrieben.

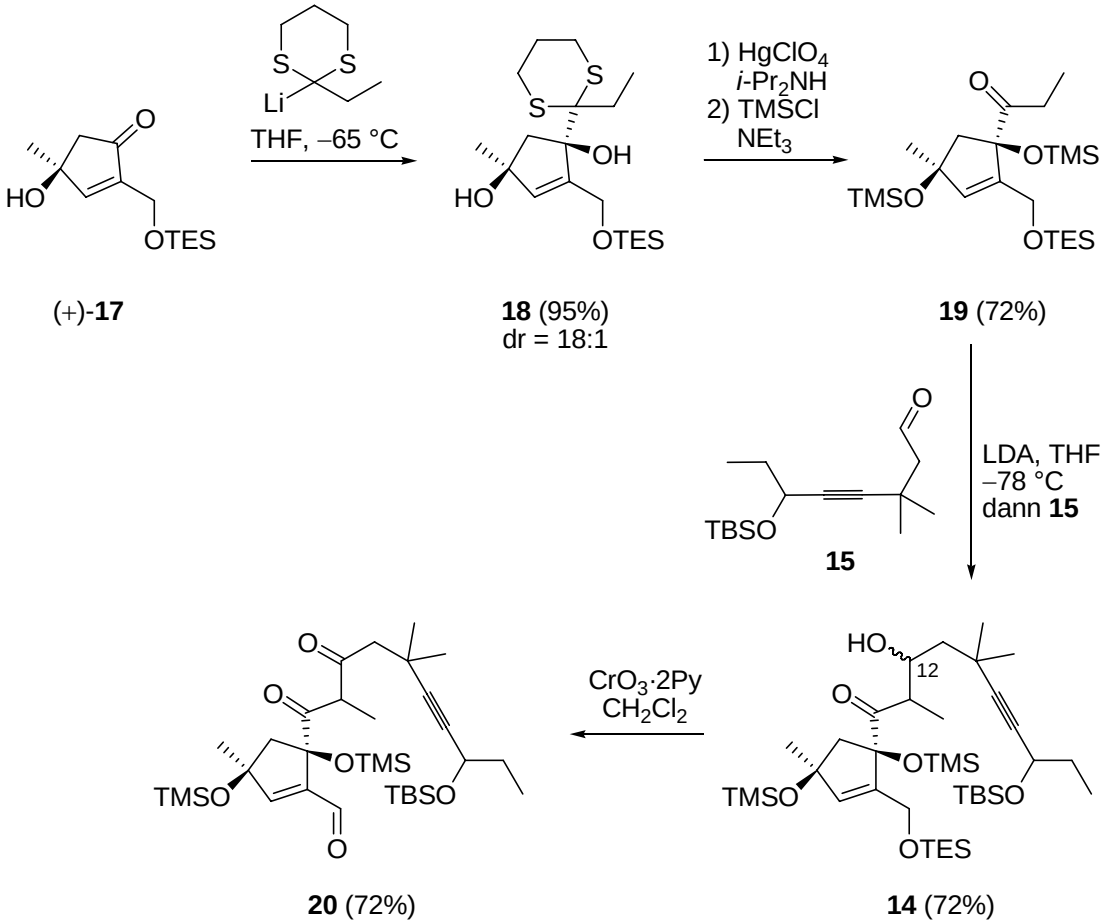


Schema 3 Smiths retrosynthetische Analyse am Beispiel von **12**. Für **11** wurde lediglich das Enantiomer von **17** als Startmaterial verwendet, für **10** ein entsprechendes Derivat.

Acetal **13** sollte die Cyclisierung des 11-gliedrigen Ringes mit Hilfe einer intramolekularen Mukaiyama-Acetal-Aldol-Reaktion ermöglichen.[43] Diverse Schutzgruppenoperationen, Oxidationen und eine säureinduzierte Cyclisierung sollten das 3-(2H)-Furanon **13** aus dem Vorläufer **14** liefern. **14** kann retrosynthetisch in das Cyclopentenon **17**, ein synthetisches Equivalent für Dianion **16** und den Aldehyd **15** vereinfacht werden.

Die Synthese von **12** startete mit dem enantiomerenreinen Cyclopentenon (+)-**17**, welches in sieben Stufen aus 1,3-Cyclopentandion herstellbar ist.[44] An (+)-**17** wurde 2-Lithio-2-ethyl-1,3-dithian addiert. Die im Verhältnis 18:1 gebildeten Diastereomere von **18** konnten säulenchromatographisch getrennt werden (Schema 4).[45] Hydrolyse des Dithians und Umsetzung mit TMSCl führte zum Trisilylether **19,** dessen Enolat mit dem Aldehyd **15** zu einem C12 Diasteromerengemisch der Alkohole **14** umgesetzt wurde.

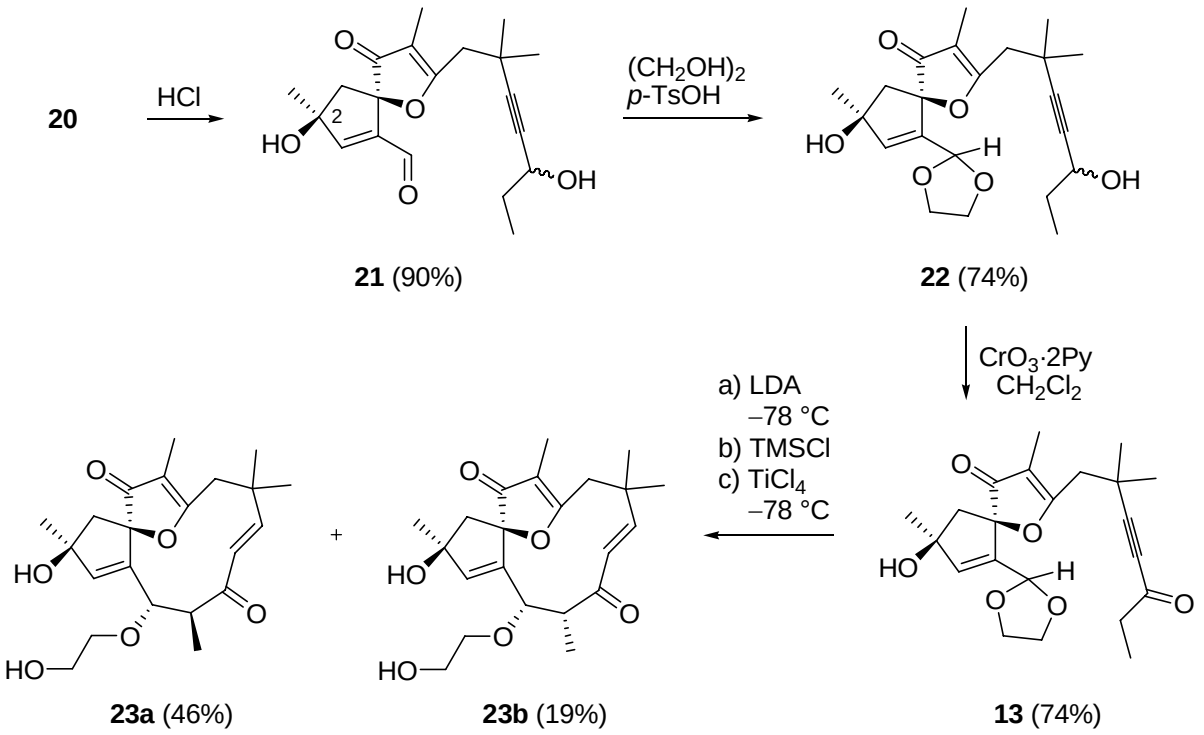
[43] Mukaiyama, T.; Yayashi, M. *Chem. Lett.* **1974**, 15-25.
[44] Smith, A. B.; Dorsey, B. D.; Ohba, M.; Lupo, Jr. A. T.; Malamas, M. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4314-4325.
[45] (−)-**17** wurde in den tertiären TMS-Ether überführt und anschließend mit 2-Lithio-2-ethyl-1,3-dithian behandelt. Die Diastereoselektivität dieser Addition betrug 1:2 zugunsten des unerwünschten Diastereomeres.



Schema 4 Beginnend mit enantiomerenreinen (+)-**17** gelang die Synthese des fortgeschrittenen Intermediates **20** mit 35% Ausbeute über fünf Stufen.

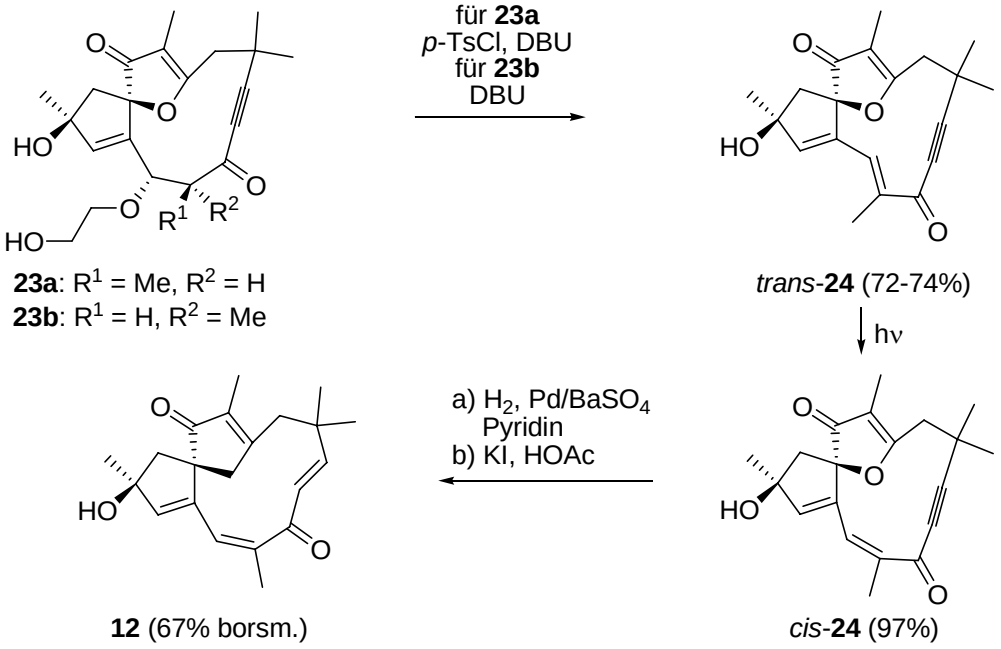
Oxidation mit dem Collins Reagenz[46] bewirkte zum einen eine Oxidation des C12 Alkohols zum Keton, zum anderen wurde der C5 Triethylsilylether direkt zum Aldehyd oxidiert. Das resultierende Enal-Dion **20** cyclisierte unter sauren Bedingungen zu 3-(2H)-Furanon **21**, wobei gleichzeitig eine Desilylierung an C2 stattfand (Schema 5). Der Aldehyd von **21** wurde als cyclisches Acetal **22** geschützt, gefolgt von einer Oxidation an C7 zu Keton **13**. Die kritische intramolekulare Mukaiyama-Aldolreaktion gelang durch Generierung des Enolsilylethers aus Keton **13**, gefolgt von der Zugabe von Titantetrachlorid bei tiefen Temperaturen.[43] Die beiden diastereomeren Alkohole **23a** und **23b** konnten im Verhältnis 2.5:1 mit einer Gesamtausbeute von 65% isoliert werden.

[46] Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363-3366.



Schema 5 Säurevermittelte Cyclisierung und Desilierung, gefolgt von Ketalisierung und Oxidation ergibt **13**. Dieses liefert mit Hilfe einer intramolekularen Mukaiyama Aldolreaktion die beiden Bicyclen **23a** und **23b** im Verhältnis 2.5:1.

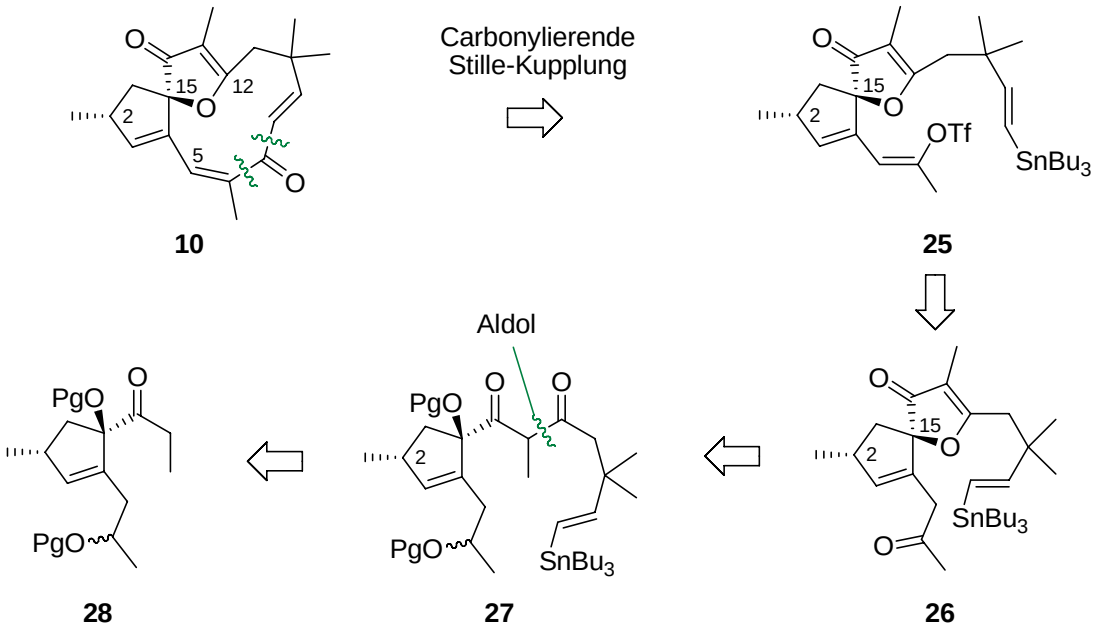
Zur Generierung der C5/C6 Doppelbindung wurde das Hauptmengendiastereomer **23a** mit *p*-Toluensulfonsäurechlorid und DBU zu *trans*-**24** umgesetzt (Schema 6).



Schema 6 Die finalen Stufen zu **12** beinhalten eine Eliminierung zu *trans*-**24**, Photoisomerisation der C5/C6 Doppelbindung (*cis*-**24**), partielle Hydrierung des Alkins und Isomerisierung der entstehenden Doppelbindung. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Borsm. = „based on recovered starting material".

Bei dem Mindermengendiastereomer **23b** reichte bereits Behandlung mit DBU, um *trans*-**24** zu generieren. Photoisomerisierung durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 254 nm erwies sich als sehr effizienter Prozess zur Inversion der Doppelbindungskonfiguration an C5/C6 (*cis*-**24**). Partielle Hydrierung des Alkins und anschliessende Isomerisierung der C8/C9 Doppelbindung ergab (+)-Hydroxyjatrophon B (**12**). Mit Hilfe dieser Synthese konnte die absolute Konfiguration der Naturstoffe **11** und **12** bestätigt werden.

Die (±)-Jatrophon (**10**) Synthese von Stille und Hegedus demonstrierte sehr anschaulich den Wert der carbonylierenden Stille-Kupplung[47] für die Synthese anspruchsvoller Moleküle.[39]

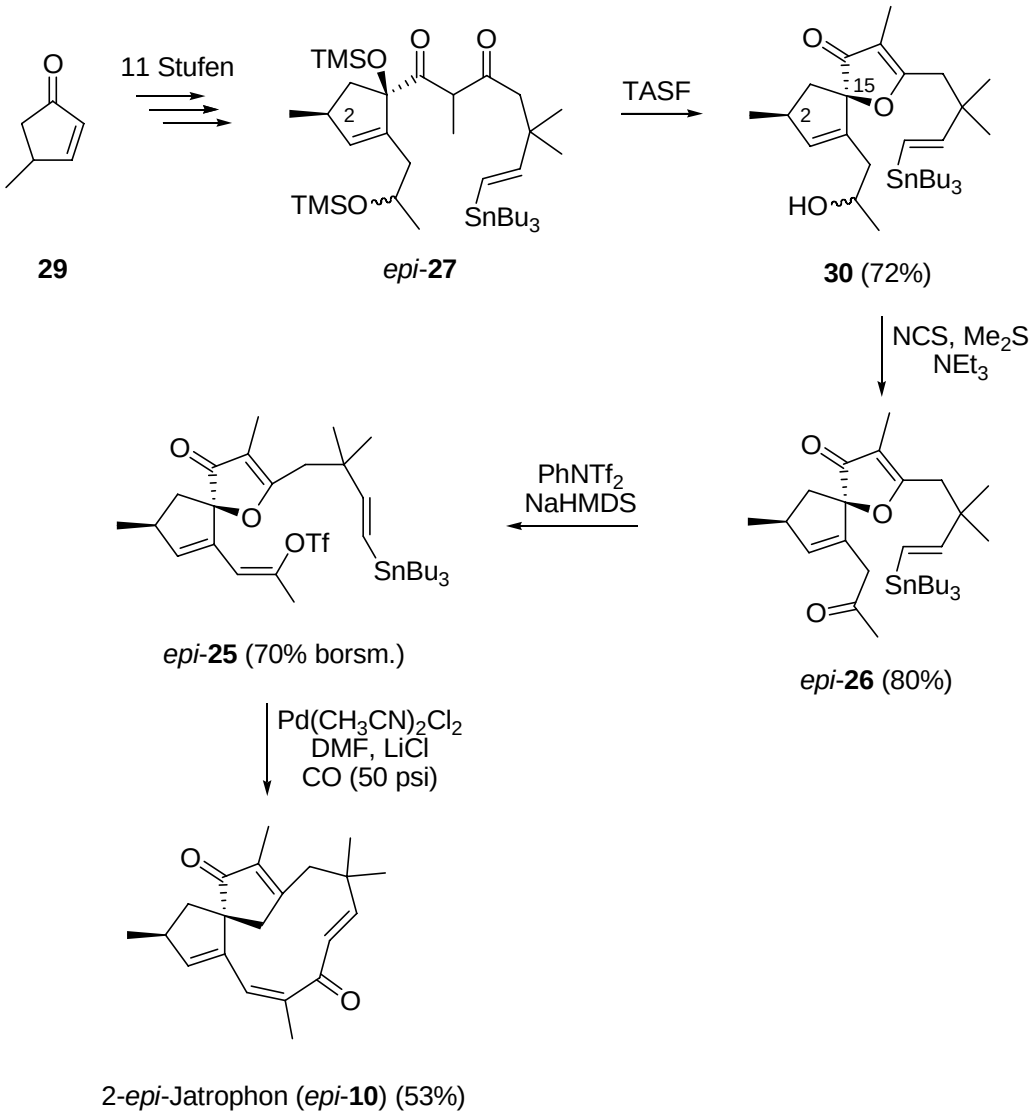


10 **25** **28** **27** **26**

Schema 7 Stilles retrosynthetische Analyse von Jatrophon (**10**).

Mit Hilfe der carbonylierenden Stille-Kupplung wollte die Gruppe die Dienon Struktur aus dem Synthon **25** aufbauen (Schema 7). Das Enol-Triflat aus **25** lässt sich aus dem Keton **26** ableiten. Zum Aufbau des 3-(2H)-Furanons war geplant, ähnlich wie Smith et al. (Schema 5), eine säurevermittelte Cyclisierung von **27** durchzuführen. Eine Aldol-Addition des entsprechenden Aldehyds an **28**, mit anschließender Oxidation sollte Zugang zu Diketon **27** ermöglichen. Diese Strategie zur Kettenverlängerung wurde in sehr ähnlicher Weise in der Synthesestrategie von Smith et al. genutzt (Schema 4). Anstelle des Ketons **28** wurde in Smiths (+)-Hydroxyjatrophon B Synthese der Synthesebaustein **19** eingesetzt, der sich im wesentlichen von **28** durch die Anzahl von Hydroxygruppen unterscheidet.

[47] Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524.



29 *epi*-**27** **30** (72%)

epi-**25** (70% borsm.) *epi*-**26** (80%)

2-*epi*-Jatrophon (*epi*-**10**) (53%)

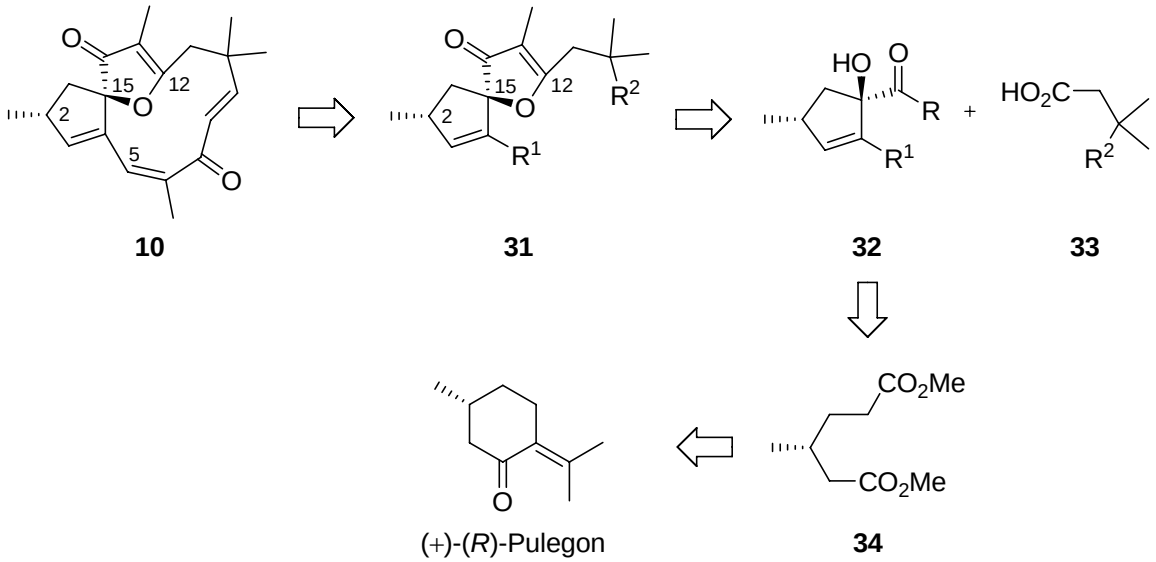
Schema 8 Stilles Synthese von 2-*epi*-Jatrophon (*epi*-**10**). TASF = Tris-(dimethylamino)-sulfonium-di-fluor-trimethylsilikat, NCS = *N*-Chlorsuccinimid, NaHMDS = Natriumhexamethyldisilazid.

Ausgehend von 4-Methyl-2-cyclopenten-1-on **29** gelang die Synthese von Diketon *epi*-**27** über 11 Stufen (Schema 8). Wie bei der Smith´schen Synthese kam auch hier eine Addition von 2-Lithio-2-ethyl-1,3-dithian zum Einsatz. Die Bildung des neuen Chiralititätszentrums an C2 erfolgte diastereoselektiv, allerdings wurde dabei bevorzugt das „falsche“ Diastereomer im Verhältnis 9:1 gebildet. Weitere Umsetzung des Hauptdiastereomeres führte letztendlich zu *epi*-**10**.[48] Zunächst sollte *epi*-**27** unter sauren Bedingungen cyclisiert werden, jedoch führte die Reaktion mit HCl oder Lewissäuren neben der Bildung des Spirofuranonringes auch zu einer Protodestannylierung. Deshalb musste unter aprotischen Bedingungen gearbeitet

[48] Das Mindermengendiastereomer wurde zu (±)-Jatrophon (**10**) umgesetzt. Nötig waren 16 Stufen mit einer sehr geringen Gesamtausbeute (> 1%).

werden. Zugabe von TASF[49] als wasserfreie Fluoridquelle ergab das desilylierte Furanon **30** in guter Ausbeute. Oxidation unter Corey-Kim Bedingungen lieferte Keton *epi*-**26**.[50] Die Bildung des (*Z*)-Vinyltriflates *epi*-**25** verlief problemlos und ermöglichte die Untersuchung der carbonylierenden Stille-Kupplung unter Bildung eines mittelgrossen Ringes. Die Reaktion von Bis-acetonitril-palladium-(II)-chlorid und drei Äquivalenten Lithiumchlorid in Dimethylformamid unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre lieferte 2-*epi*-Jatrophon (*epi*-**10**) mit 53% Ausbeute (Schema 8).

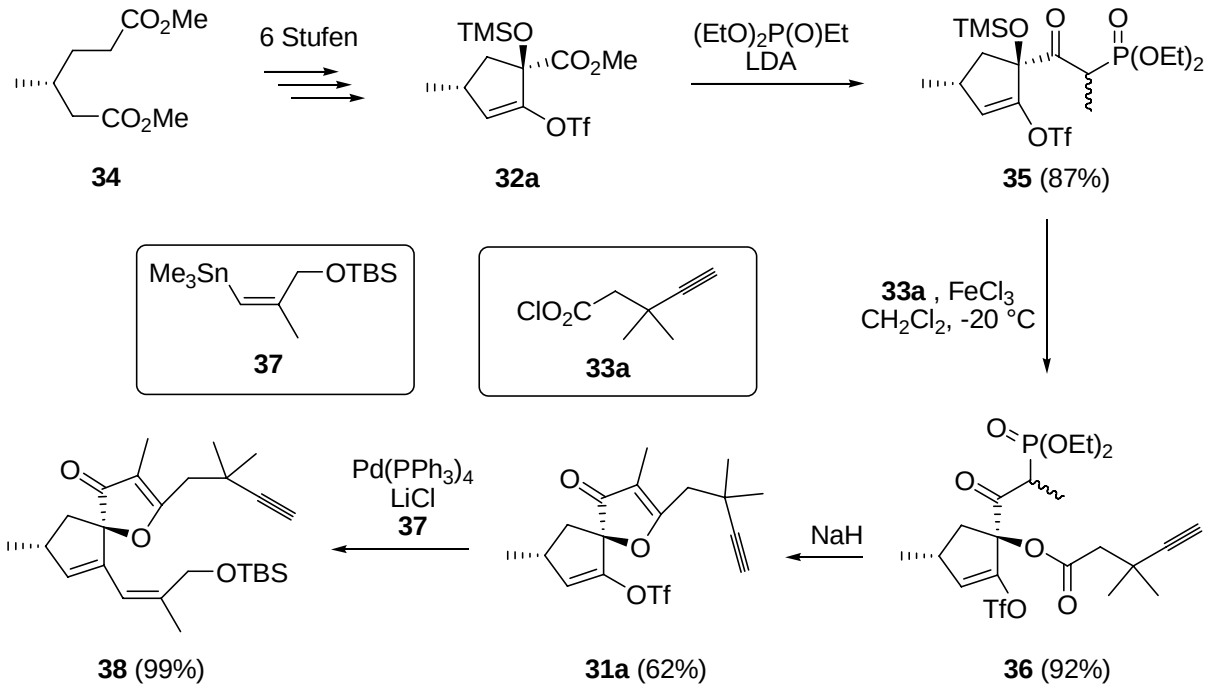
Die Gruppe um Wiemer et al. verfolgte bei der Synthese von (+)-Jatrophon (**10**) eine völlig andere Synthesestrategie.[40]



Schema 9 Wiemers retrosynthetische Analyse von **10**.

Jatrophon (**10**) wurde auf das bicyclische Fragment **31** vereinfacht (Schema 9). Veresterung des tertiären Alkohols **32** mit der achiralen Säure **33**, gefolgt von einer Kondensation sollte Zugang zu **31** ermöglichen. Für die Synthese von **32** sollte auf Ausgangsstoffe aus dem „chiral pool“ zurückgegriffen werden. Retrosynthetisch wurde **32** auf (+)-(*R*)-Pulegon bzw. Adipinsäureester **34** vereinfacht.[51]

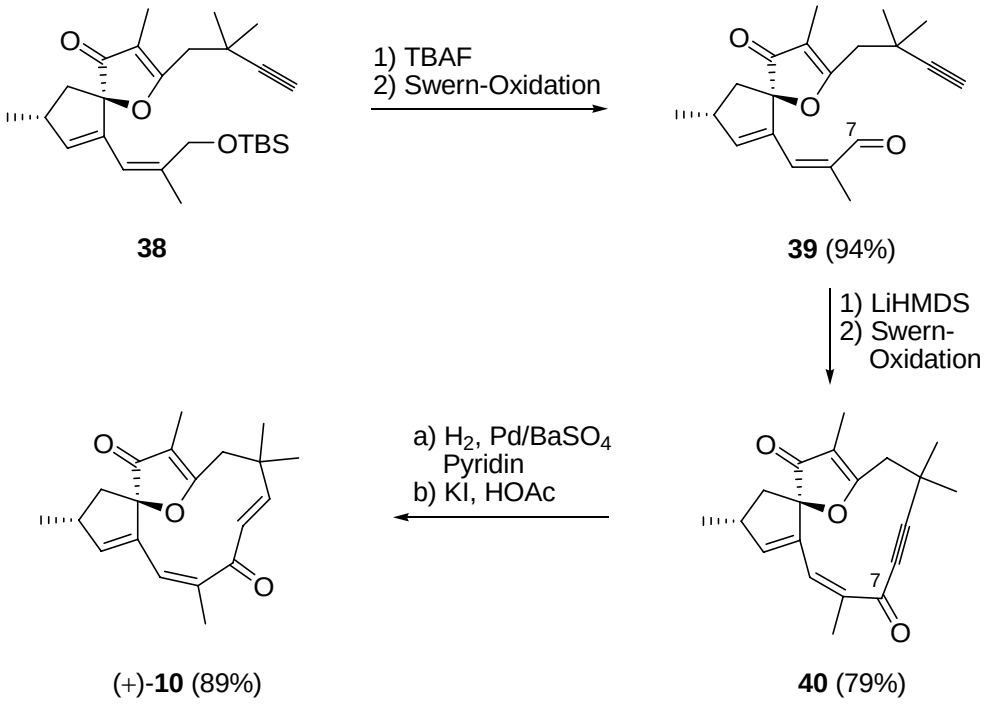
[49] Tris-(dimethylamino)-sulfonium-di-fluor-trimethylsilikat: Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem.Soc.* **1983**, *105*, 1598-1608.
[50] Corey, E. J.; Kim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586-7587.
[51] Becicka, B. T.; Koerwitz, F. L.; Drtina, G. J.; Baenziger, N. C.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5613-5619.



Schema 10 Aufbau des fortgeschrittenen Intermediates **38** über eine Sequenz aus Veresterung, intramolekularer HWE-Reaktion und Stille-Kupplung.

Vinyltriflat **32a** ist über eine sechsstufige Sequenz aus **34** zugänglich. Reaktion des Methylesters mit deprotonierten Diethylethylphosphonat ergab das β-Ketophosphonat **35** mit guter Ausbeute. In Gegenwart des Vinyltriflates und des Ketophosphonates gelang es der Gruppe den TMS-geschützten Alkohol **35** mit dem Säurechlorid **33a** zu verestern.[52] Nach der Veresterung zu **36** erfolgte die Bildung des Spirofuranons **31a** durch eine intramolekulare HWE-Olefinierung. Letzteres wurde mit Hilfe einer Stille-Kupplung mit dem Stannan **37** quantitativ zu Silylether **38** umgesetzt.

[52] Roussis, V.; Gloer, K. B.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2011-2015.



38 **39** (94%)

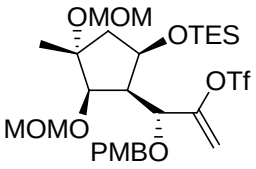
(+)-**10** (89%) **40** (79%)

Schema 11 Schlüsselschritt der Wiemer-Synthese: Generierung des Acetylidanions von **39** und intramolekularer Angiff auf den Aldehyd führt zur Cyclisierung.

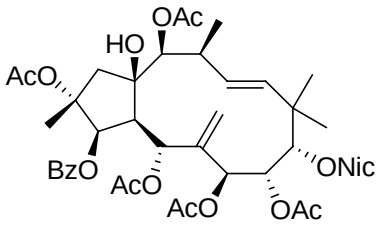
Entschützung und Swern-Oxidation ergaben aus **38** den C5/C6 (*Z*)-konfigurierten Aldehyd **39** **(**Schema 11**)**. Der Schlüsselschritt der Synthese, die Cyclisierung durch intramolekularen Angriff des Acetylidanions an den Aldehyd, verlief mit bemerkenswert hoher Effizienz. Der dabei entstandene C7-Alkohol wurde sofort zum Keton **40** oxidiert. Wie bei der Synthese von Smith et al. wurde danach das Alkin partiell hydriert, und die entstandene Doppelbindung isomerisiert. (+)-Jatrophon (**10**) konnte auf diesem Wege enantiomerenrein dargestellt werden.

1.4 Mulzers Synthese eines Cyclopentanfragmentes

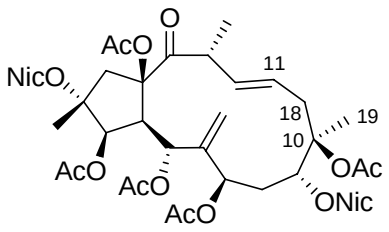
Mulzer et al. beschäftigten sich unter anderem mit der Totalsynthese von Jatrophanen. Im Jahre 2004 veröffentlichte die Gruppe eine Synthese von Cyclopentan **41**,[53] welches als Teilfragment bei der Synthese von Pepluanin A (**42**)[54] und Euphosalicin (**43**)[55] dienen soll (Schema 12). Sowohl **42** als auch **43** zeigen signifikante P-Glycoprotein-Inhibierung, wobei Pepluanin A (**42**) sogar als neue Leitstruktur auf der Suche nach potenten Multi-Drug-Resistance modulierenden Substanzen identifiziert wurde.[56]



41



Pepluanin A (**42**)

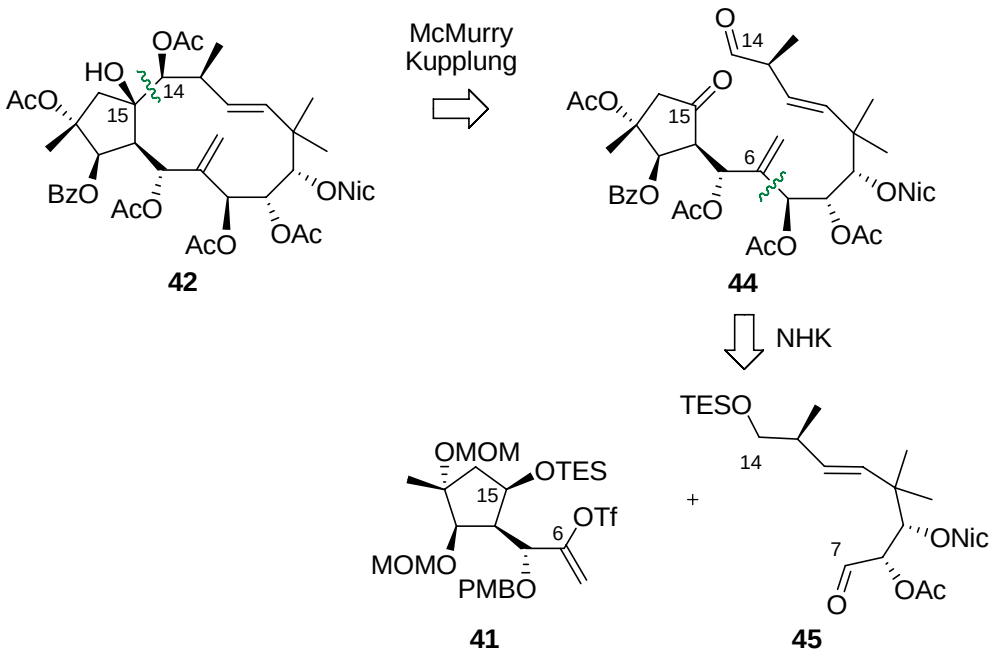


Euphosalicin (**43**)

Schema 12 Das von Mulzer et al. hergestellte Cyclopentanfragment **41** und die Zielmoleküle **42** und **43**. Euphosalicin (**43**) besitzt ein neuartiges Grundgerüst, mit einem 13-gliedrigen Carbocyclus. Abgeleitet vom Jatrophan-Grundgerüst findet sich eine der geminalen Methylgruppen im Ring wieder. Nic = Nicotinoyl-.

Die retrosynthetische Analyse am Beispiel von **42** sieht an C14/C15 eine McMurry Kupplung zur Cyclisierung des 12-gliedrigen Ringes vor (Schema 13).[57] Das Synthon wäre somit Ketoaldehyd **44**. Die Gruppe geht davon aus, dass aufgrund von sterischen Einflüssen der Aldehyd das Keton von der *si*-Seite angreift und somit die richtige Konfiguration im entstehenden Diol vorliegt.

[53] a) Mulzer, J.; Gilbert, M. W.; Galkina, A. *Synlett* **2004**, *14*, 2558-2562. b) Mulzer, J.; Gilbert, M. W.; Giester, G. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1560-1579.
[54] Hohmann, J.; Molnar, J.; Redei, D.; Evanics, F.; Forgo, P.; Kalman, A.; Argay, G.; Szabo, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2425-2431.
[55] Hohmann, J.; Evanics, F.; Dombi, G.; Szabo, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 211-215.
[56] Corea, G.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Motti, R.; Simon, P. N.; Dumonet, C.; Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 988-992.
[57] McMurry, J. E.; Dushin, R. G. in *Studies in Natural Product Chemistry*, Vol. 8: Stereoselective Synthesis, Part E, Ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, 1991, p.15.

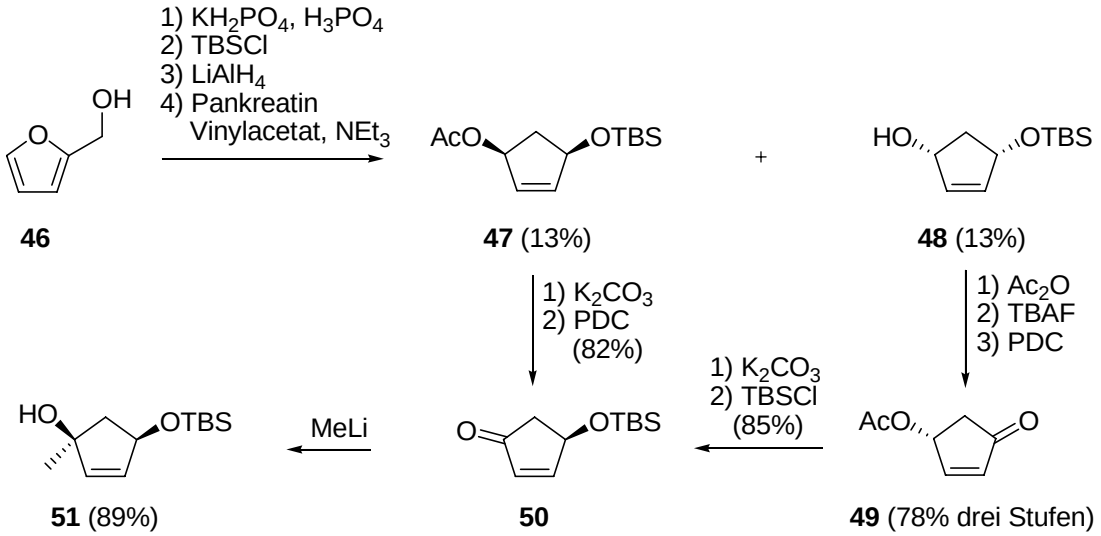


Schema 13 Mulzers retrosynthetische Analyse von Pepluanin A (**42**). Nic = Nicotinoyl-.

Eine weitere Schnittstelle wurde mit der C6/C7 Bindung identifiziert, die über eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung[58] aus Vinyltriflat **41** und Aldehyd **45** aufgebaut werden soll.

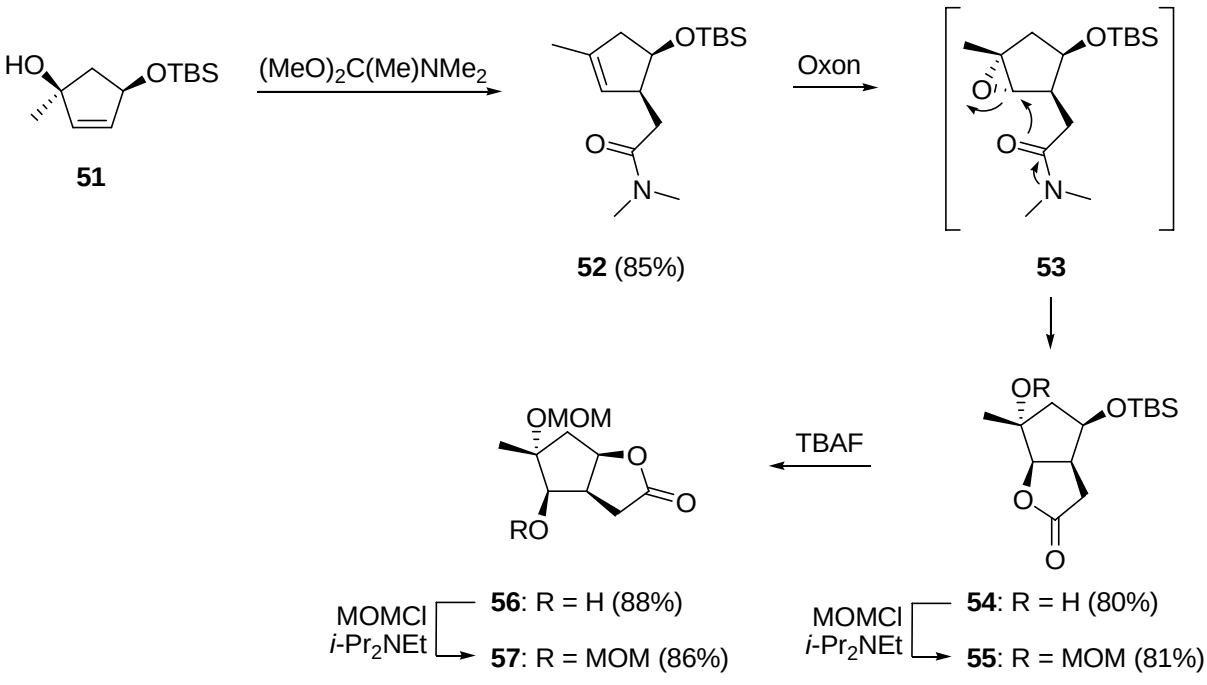
Die Synthese von **41** wird im folgenden kurz beschrieben. Furfurylalkohol **46** wurde nach einer Methode von Curran et al.[59] vierstufig in die säulenchromatographisch trennbaren Verbindungen **47** und **48** überführt (Schema 14). Schlüsselschritt hierbei war eine enzymatische Racematspaltung. Das Acetat **47** wurde zweistufig, und der Alkohol **48** fünfstufig (via Acetat **49**) in das Keton **50** umgewandelt. Umsetzung mit Methyllithium ergab in guter Ausbeute den tertiären Alkohol **51**.

[58] Review Artikel bezüglich NHK-Kupplungen: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045.
[59] Curran, T. T.; Hay, D. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2791-2792.



Schema 14 Enantiomerenreine Darstellung des tertiären Alkohol **51**. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, PDC = Pyridinium Dichromat.

Wie in Schema 15 dargestellt, ergab eine Eschenmoser Variante der Claisen Umlagerung aus **51** das Amid **52**, wobei die Diastereoselektivität ein Resultat des 1,3-Chiralitätstransfers ist.[60]

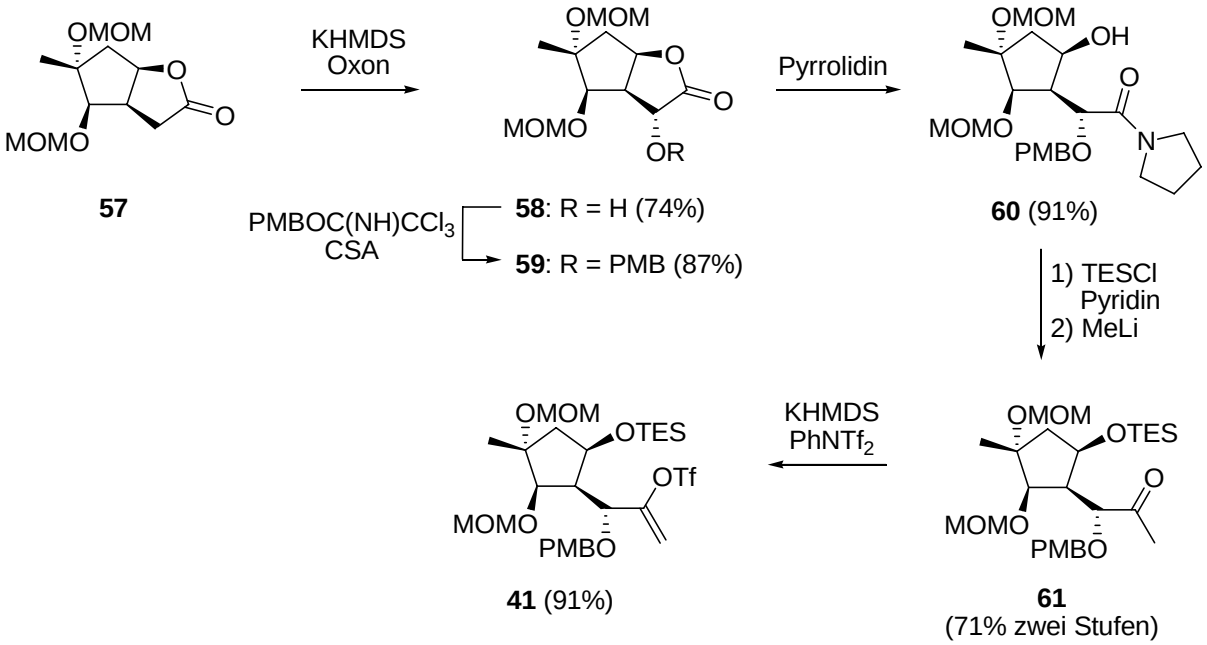


Schema 15 Sequenz aus Eschenmoser-Claisenumlagerung, Epoxidierung und Umlactonisierung ergibt **57**. Oxon = $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

[60] Wick, A. E.; Felix, D.; Stehen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425.

Durch die Anwesenheit der sterisch anspruchsvollen *t*-Butyldimethylsilylschutzgruppe (TBS) wird eine Seite der Doppelbindung abgeschirmt. Die anschließende Epoxidierung mit Oxon[61] ergab diastereoselektiv das Epoxid **53**, welches bereits durch Säulenchromatographie mit Kieselgel regioselektiv zum bicyclischen Lacton **54** umgewandelt wurde.

Anbringung der MOM-Schutzgruppe (**55**) und eine interessante, intramolekulare *trans*-Umlactonisierung durch Behandlung mit TBAF ergab **56**,[62] welches als MOM-Ether **57** geschützt wurde.



Schema 16 Stereoselektive Hydroxylierung, Bildung eines Methylketons, und Vinyltriflatgenerierung ermöglicht Zugang zu Cyclopentan 41. KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, Oxon = $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$, CSA = Camphersulfonsäure.

Lacton **57** konnte mit dem Davis-Reagenz (Oxon) zum sekundären Alkohol **58** α-hydroxyliert werden.[61] Der *cis*-annelierte Bicyclus **57** bewirkte hierbei eine hohe substratinduzierte Diastereoselektivität. Schutz des freien Alkohols als PMB-Ether **59** und Lactonöffnung mit Pyrrolidin ergaben **60** in hohen Ausbeuten. Amid **60** wurde in das Methylketon **61** umgewandelt, welches abschließend unter kinetischer Kontrolle zum Enolat deprotoniert wurde. Quenchen der Enolatlösung mit *N*-Phenylbis(trifluormethansulfonimid) ergab Vinyltriflat **41** mit sehr guter Ausbeute.

Zusammenfassend gelang Mulzer et al. eine enantioselektive elfstufige Synthese des Cyclopentans **41** mit 16% Gesamtausbeute.[63] Diese beinhaltet eine enzymatische

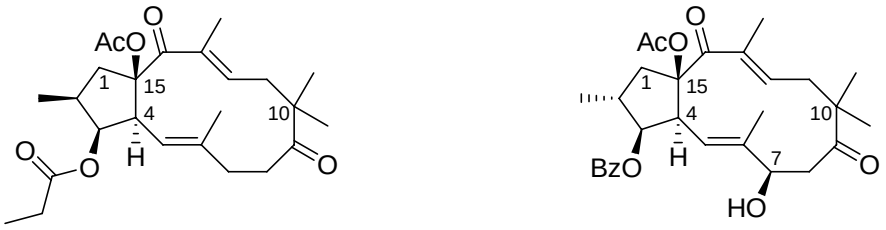
[61] Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087-2089.
[62] Die einstufige Reaktion mit TBAF ersetzte eine fünfstufige Sequenz zu **56**.

Racematspaltung, eine Eschenmoser-Claisenumlagerung, eine hochstereoselektive Epoxidierung und eine intramolekulare Ringöffnungsreaktionen.

[63] Elf Stufen von Alkohol **51**, aber 18 Stufen ausgehend von Furfurylalkohol **46**.

2 Aufgabenstellung

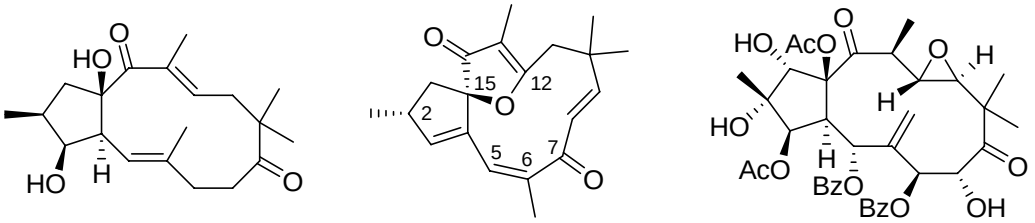
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die enantioselektive Totalsynthese von 15-Acetyl-3-propionyl-characiol (**62**) und Euphoscopin L (**63**).



15-Acetyl-3-propionyl-characiol (**62**) Euphoscopin L (**63**)

Abb. 8 Die Zielmoleküle der vorliegenden Arbeit.

Im Jahr 1984 publizierten Seip und Hecker vom Deutschen Krebsforschungsinstitut in Heidelberg die Isolation von **62** aus dem Latex von *Euphorbia characias* mit einer Ausbeute von 0.015%.[64,65] Anhand des Massenspektrums ermittelte man eine Molmasse von M = 432 g / mol. Ausserdem konnten Acylkationen von Essigsäure und Propionsäure detektiert werden. Aus ^{1}H NMR Experimenten wurde geschlossen, dass das Grundgerüst von **62** einem Jatrophan-Diterpen entsprach. Da der zugrunde liegende Alkohol **64** nicht von den bis dato bekannten Jatrophanen, wie zum Beispiel Jatrophon (**10**) oder Kansuinin B (**65**)[66] abgeleitet werden konnte, schlugen Seip und Hecker die Bezeichnung Characiol (**64**) vor (Abb. 9).



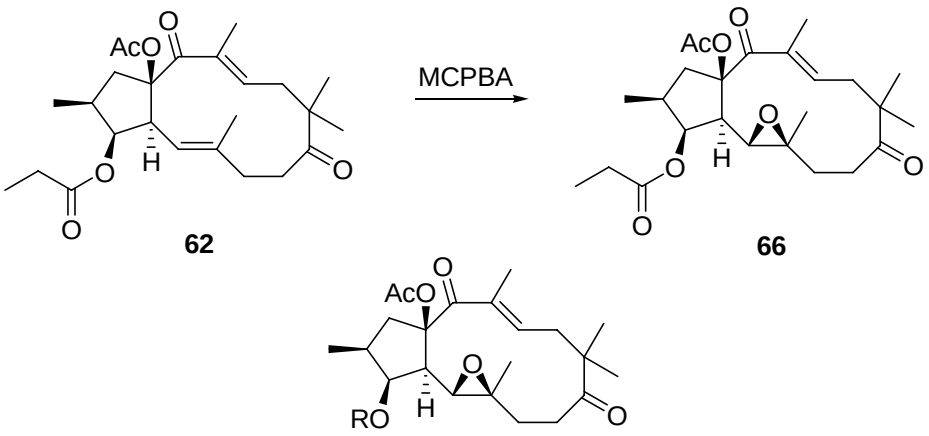
Characiol (**64**) Jatrophon (**10**) Kansuinin B (**65**)

Abb. 9 Characiol (**64**), sowie die Strukturen von Jatrophon (**10**) und Kansuinin B (**65**).

Die Position der beiden Esterfunktionen konnte aufgrund der geringen Menge isolierten Materials nicht genau bestimmt werden. Jedoch wurde ein Epoxidderivat **66** von **62** synthetisiert, welches vergleichbare spektroskopische Daten wie die ebenfalls aus *Euphorbia*

[64] Seip, E.H.; Hecker, E. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1689-1694.
[65] Es wurde keine Drehwerte von **62** und **63** publiziert. Deshalb ist keine Angabe, ob es sich um (+) oder (−)-**62** bzw. **63** handelt möglich.
[66] Isolation von Kansuinin B: Uemura, D.; Katayama, C.; Uno, E.; Sasaki, K.; Hirata, Y.; Chen, Y.-P.; Hsu, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *21*, 1703-1706.

characias isolierten Characiol-5β,6β-epoxide **67** und **68** aufwies (Schema 17). Die Struktur von **67** und **68** wurde durch ^{1}H und ^{13}C NMR Experimente, Massenspektroskopie, UV-Vis-Spektroskopie und Vergleiche mit bereits isolierten Lathyran-Diterpenen ermittelt.[64,67] Aufgrund der Übereinstimmung der Kopplungskonstanten von ausgewählten ^{1}H NMR Signalen, mit denen von bereits isolierten Diterpenen,[67,68,69] schlug die Gruppe um Hecker die in Schema 17 angegebene Konfiguration von **62**, **67** und **68** vor.



Schema 17 Epoxidderivat **3** und die ebenfalls aus *E. Characias* isolierten Epoxide **4** und **5**. MCPBA = 4-Chlorperbenzoesäure.

Die Positionen der Esterfunktionen von **62** wurden anhand der oben beschriebenen Übereinstimmungen und biogenetischen Gründen festgelegt. Beim Test auf irritierende Wirkung am Mäuseohr, erwies sich **62** als praktisch inaktiv. Andere biologische Wirkungen sind nach meinem Kenntnisstand nicht publiziert.

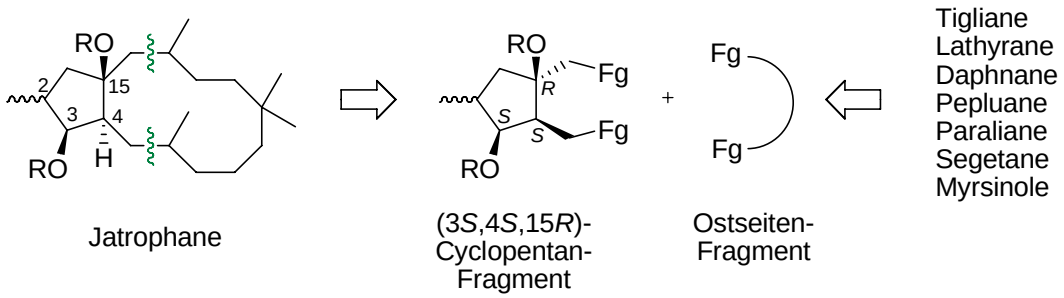
Euphoscopin L (**63**) wurde von Yamamura et al. aus *Euphorbia helioscopa* isoliert.[70] Die Konfiguration von **63** wurde durch zweidimensionale ^{1}H NMR Experimente und chemische Korrelation mit einem Derivat von Euphoscopin A ermittelt. Die absolute Konfiguration von Euphoscopin A konnte anhand eines *p*-Brombenzoatderivates durch Röntgenstrukturanalyse

[67] Seip, E. H.; Hecker, E. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1791-1795.
[68] Uemura, D.; Nobuhara, K.; Nakayama, Y.; Shizuri, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4593-4596.
[69] Narayanan, P.; Röhrl, M.; Zechmeister, K.; Engel, D. W.; Hoppe, W.; Hecker, E.; Adolf, W. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1325-1328.
[70] Ohba, S.; Tayama, T.; Terada, Y.; Ito, M.; Saito, Y.; Shizuri, Y.; Kosemura, S.; Ohtsuka, J.; Yamamura, S. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3421-3436.

ermittelt werden.[71,72] In der Volksmedizin werden Extrakte der Pflanze *E. helioscopa* gegen Fieber, Krebs, Hautausschlag und Cholera verwendet.[73]

Der Euphoscopin L (**63**) zugrunde liegende Alkohol unterscheidet sich von **64** durch die entgegengesetzte, absolute Konfiguration der Methylgruppe an C2 des Cyclopentanfragmentes und durch Vorhandensein einer weiteren Hydroxygruppe an C7. Als Zielmoleküle meiner Arbeiten wurden **62** und **63** ausgewählt, da beide unter den bisher isolierten Jatrophan-Diterpenen eine vergleichsweise einfache Struktur, vor allem im Hinblick auf den Oxidationsgrad, aufweisen.

Gelingt die Synthese eines Cyclopentanfragmentes mit (3*S*,4*S*,15*R*)-Konfiguration, sollte es möglich sein, eine grosse Anzahl von Diterpenen synthetisieren (Schema 18).



Schema 18 Allgemeine retrosynthetische Analyse von Diterpenen aus *Euphorbiaceae* die eine (3*S*,4*S*,15*R*)-Konfiguration am Cyclopentanfragment aufweisen. Es wird darauf hingewiesen, dass dieses Retrosynthesekonzept nicht auf alle Diterpene aus *Euphorbiaceae* zutrifft. Fg = zur Kettenverlängerung nutzbare, differenzierbare, funktionelle Gruppen.

Bis zum heutigen Tag wurden lediglich Jatrophan-Diterpene des Jatrophon-Typs synthetisiert (Kapitel 1.3). Es existieren nach meinem Kenntnisstand keine weiteren publizierten Totalsynthesen von Jatrophan-Diterpenen.

Könnte man Terpene der Jatrophan-Klasse synthetisch herstellen, erhielte man Zugang zu nichtnatürlichen Derivaten, die Einblicke in die Struktur-Aktivitäts Beziehung dieser pharmakologisch interessanten Stoffklasse bieten würden. Natürlich darf auch nicht das Interesse eines synthetisch arbeitenden Chemikers am Aufbau komplexer Strukturen vergessen werden.

---

[71] Ohba, S.; Ito, M.; Saito, Y.; Shizuri, Y.; Kosemura, S.; Ohtsuka, J.; Yamamura, S. *Acta Cryst. C* **1985**, *41*, 487-490.
[72] Ohba, S.; Ito, M.; Saito, Y.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5315-5318.
[73] http://www.ibiblio.org/pfaf/cgi-bin/arr_html?euphorbia+helioscopa&CAN=LATIND

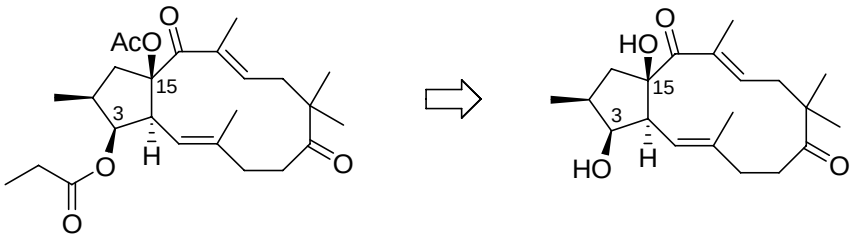
Ziele dieser Arbeit sind:

- enantioselektive Synthese des (2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-konfigurierten Cyclopentanfragments von **62**, sowie des (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-konfigurierten Cyclopentanfragments von **63**, die sich durch die Konfiguration an C2 unterscheiden,
- allgemeinen Zugang zu der Naturstoffklasse der Jatrophan-Diterpene finden, in dem das Cyclopentanfragment mit einem 12 gliedrigen Carbocyclus zu einem Bicyclo[10.3.0]pentadecan anneliert wird,
- Verifizierung der publizierten Strukturvorschläge von 15-Acetyl-3-propionyl-characiol (**62**) und Euphoscopin L (**63**) durch Totalsynthese.

3 Syntheseplanung

Die Retrosynthese zum Aufbau des 12-gliedrigen Ringes wird nur am Beispiel von **62** diskutiert, da für das strukturell ähnliche **63** analoge Betrachtungen gelten.

Die von mir durchgeführte retrosynthetische Analyse von 15-Acetyl-3-propionyl-characiol (**62**) führt im ersten Defunktionalisierungsschritt zum Alkohol Characiol (**64**). Die positionsselektive Anbringung des Acetyl- bzw. Propionylrestes, sollte aufgrund der Reaktivitätsunterschiede der tertiären Hydroxygruppe an C15, gegenüber der sekundären an C3 problemlos durchführbar sein (Schema 19).



15-Acetyl-3-propionyl-characiol (**62**) Characiol (**64**)

Schema 19

Es wurde angestrebt, den 12-gliedrigen Ring während der Synthese spät zu schließen, damit ergeben sich für den Ringschluß zwei Wege A und B die im Folgenden näher erläutert werden.

3.1 Strategie A – Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

Characiol (**64**) besitzt im 12-gliedrigen Ring[74] zwei hervorstechende Merkmale:

- das (*E*)-konfigurierte α,β-ungesättigte Keton C12/C14
- die (*E*)-konfigurierte dreifach substituierte Doppelbindung C5/C6.

Um diese entscheidenden Gruppen stereoselektiv aufzubauen, bietet sich für die Doppelbindung C5/C6 eine klassische Wittig-Olefinierung an (Abb. 10).[75] Für den Aufbau

[74] Erst ab 13-gliedrigen Ringen spricht man von Makrocyclen. Ein 12-gliedriger Ring gilt als Ring mittlerer Größe. Siehe: Römpp Chemie-Lexikon, 9. Auflage, 1995; Hrsg.: Falbe, J.; Regitz, M.

[75] Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 44-57.

des Enons C12/C14 könnte man eine cyclisierende intramolekulare Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung (NHK)[76,58] mit anschließender Oxidation des Allylalkohols anwenden.

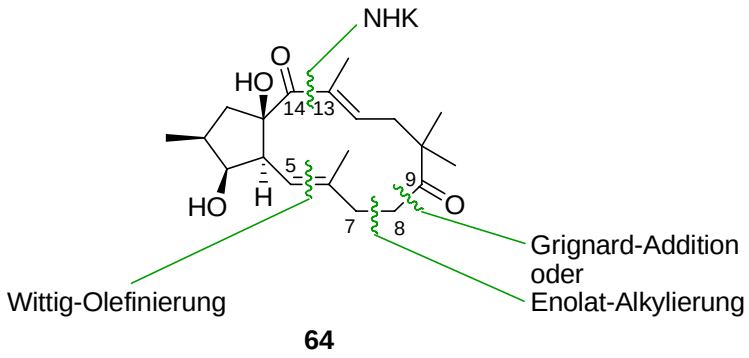
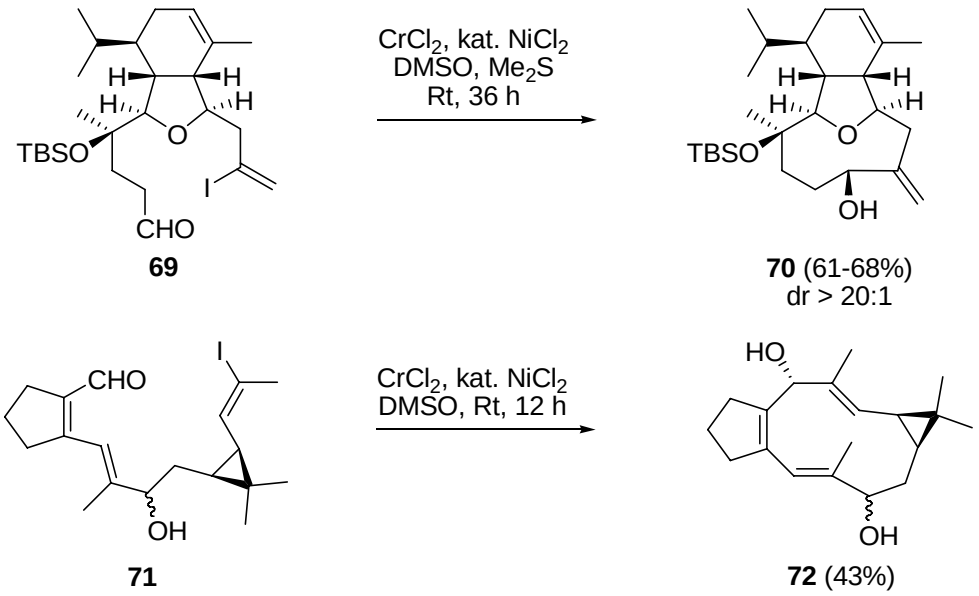


Abb. 10 Weg A: Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung (NHK) an C13/C14, Wittig-Olefinierung an C5/C6 und Enolat-Alkylierung an C7/C8 oder nucleophile Addition an C8/C9.

Die C-C Verknüpfung an C7/C8 oder C8/C9 sollte problemlos unter Verwendung einer der gängigen Methoden (z. B.: Grignard-Addition, Enolat-Alkylierung, Dithian-Alkylierung) gelingen. Am konvergentesten wäre die C-C Knüpfung an C7/C8, da hierbei von der „Osthälfte“ C8 bis C13 ein Kohlenstoffatom mehr mitgebracht würde (Abb. 10). Die intramolekulare NHK-Kupplung zur Cyclisierung wurde in den letzten Jahren in mehreren Naturstoffsynthesen angewandt.[77,78]

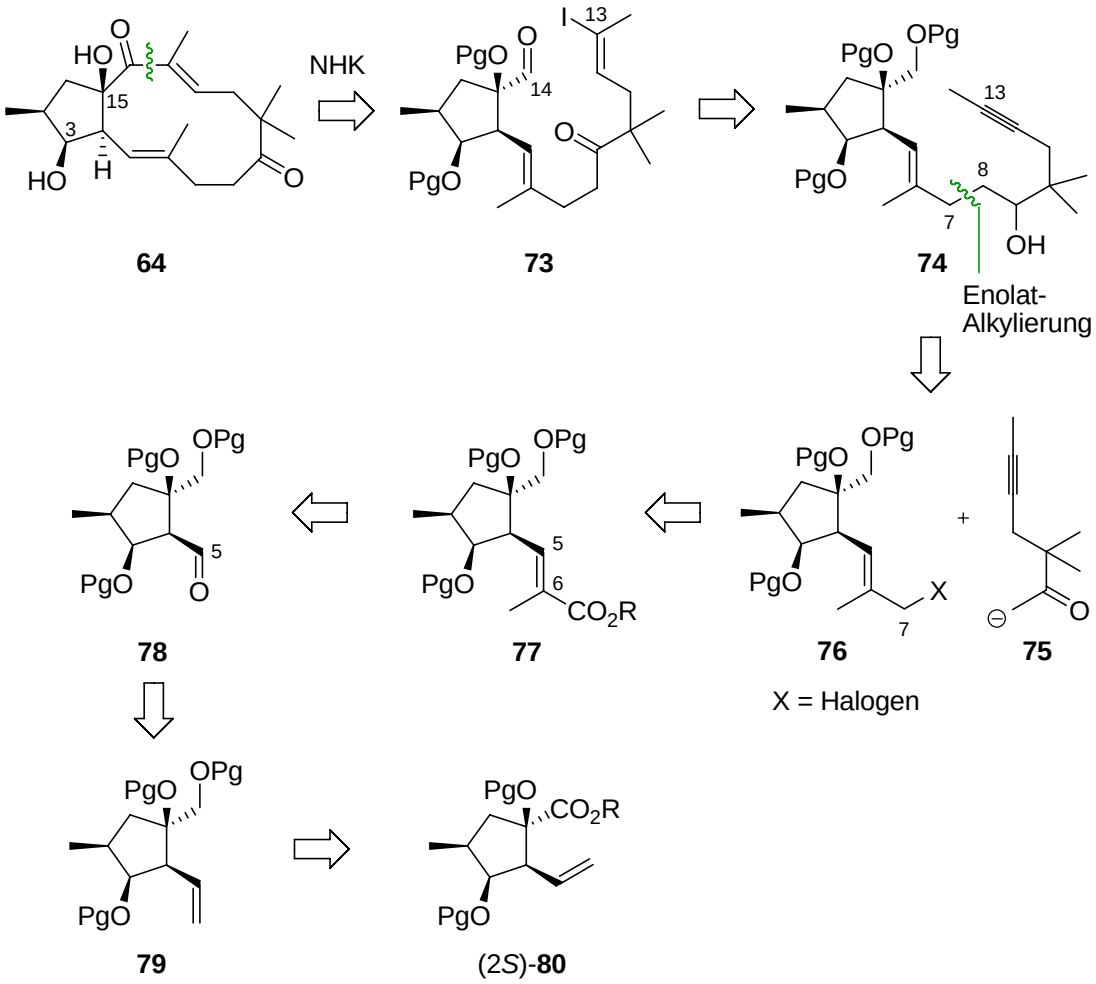


Schema 20 Ausnutzung der Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung bei der Cladiellin Synthese von Overmann (oben), und einer Lathyran Synthese von Yamamura (unten).

[76] Für eine ausführliche Erläuterung der NHK-Kupplung siehe Kapitel 5.3.
[77] Overmann, L. E.; MacMillan, D. W. C.; Pennington L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9033-9044.
[78] Yamamura, S.; Matsuura, T.; Terada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2189-2192.

So konnte Overmann et al. aus dem Vinyliodid **69** ein tricyclisches fortgeschrittenes Intermediat **70** von Cladiellin-Diterpenen (9-gliedriger Ring) synthetisieren (Schema 20).[77] Der Gruppe um Yamamura et al. gelang es, ein Lathyran-Diterpen Grundgerüst **72** (11-gliedriger Ring) aus dem Vinyliodid **71** aufzubauen.[78]

Retrosynthetisch lässt sich **64** über eine NHK-Kupplung auf das Vinyliodid **73** zurückführen (Schema 21). Dieses sollte durch eine regioselektive Hydrozirkonierung[79,80] mit anschließendem Metall-Iod-Austausch aus einem Alkin **74** hergestellt werden.



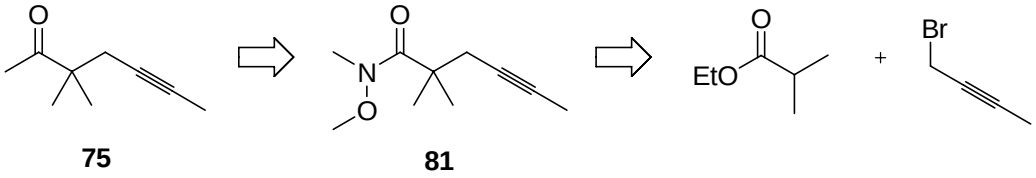
Schema 21 Retrosynthetische Analyse von **64** zu Synthon (2*S*)-**80**.

Bildung des Ketoenolates von **75** und anschließende Alkylierung mit **76** sollte **74** ergeben. Zugang zu Allyhalogenid **76** müsste über eine Reduktion, und anschließender Mukaiyama-Redoxkondensation aus dem (*E*)-konfigurierten α,β-ungesättigten Ester **77** möglich sein. Die

[79] Für eine ausführliche Erläuterung der Hydrozirkonierung siehe Kapitel 5.2.
[80] Review Artikel bezüglich Hydrozirkonierung: a) Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12853-12910. b) Wipf, P. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *8*, 1-25.

(*E*)-konfigurierte Doppelbindung sollte klassisch aus dem Aldehyd **78** über eine Wittig-Olefinierung mit einem stabilisierten Wittig-Ylen aufgebaut werden.[75] Es war angestrebt, Aldehyd **78** über **79** mit Hilfe einer Reaktionssequenz aus Ozonolyse, Schutzgruppenoperationen und Reduktion aus dem Cyclopentanfragment (2*S*)-**80** herzustellen.

Methylketon **75** lies sich retrosynthetisch über das Weinreb-Amid **81** auf die kommerziell erhältlichen Synthone Isobuttersäureethylester und 1-Brombut-2-in zurückführen (Schema 22).

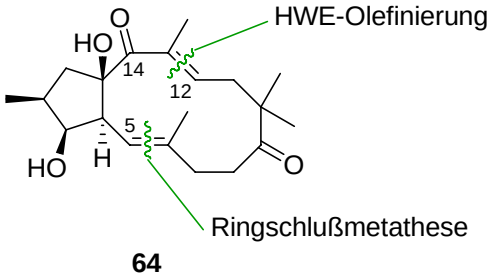


75 **81**

Schema 22

3.2 Strategie B – Ringschlussmetathese an C5/C6

Die Ringschlussmetathese (RCM) entwickelte sich in den letzten Jahren zu einer für den organisch-synthetisch arbeitenden Chemiker präparativ nützlichen Methode um Carbocyclen aufzubauen.[81] Anwendung der RCM und einer HWE-Olefinierung zum Aufbau von **64** resultiert in den in Abb. 11 angegebenen retrosynthetischen Schnittstellen.

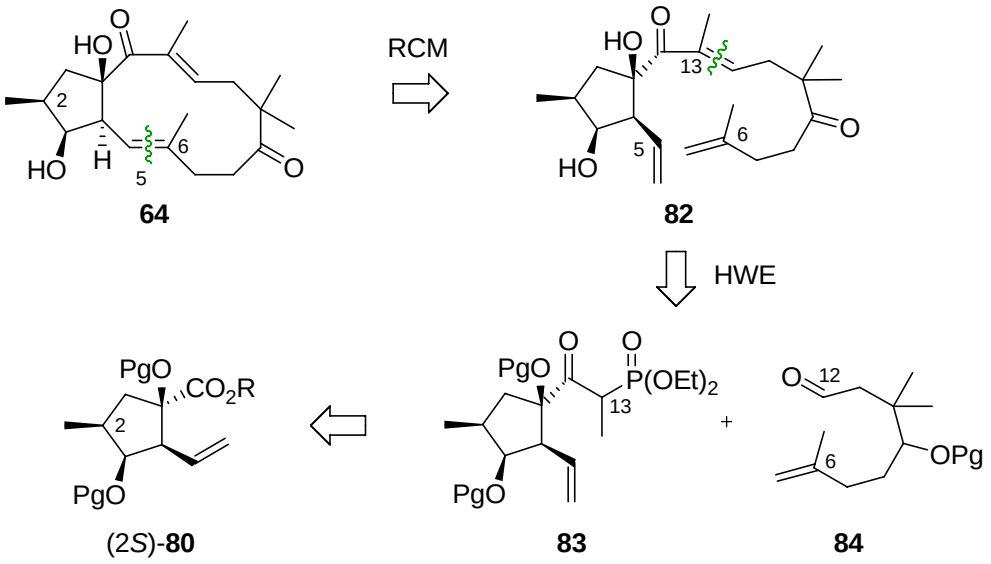


64

Abb. 11 Weg B: Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung (HWE) an C12/C13 und Ringschlußmetathese (RCM) an C5/C6 zum Aufbau von **64**.

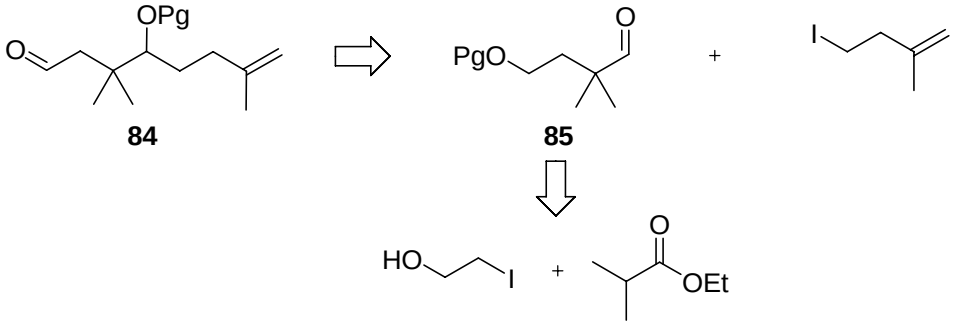
[81] Für eine ausführliche Erläuterung der Ringschlussmetathese siehe Kapitel 7.2.

Öffnet man retrosynthetisch die C5/C6 Doppelbindung über eine RCM erhält man Trien **82** (Schema 23). Dieses kann man nach diversen Schutzgruppenoperationen auf das Phosphonat **83** und den Aldehyd **84** zurückführen. Das zur HWE-Olefinierung notwendige Phosphonat **83** sollte sich einstufig über eine Claisen-artige Kondensation mit kommerziell erhältlichen Diethylethylphosphonat aus Cyclopentanfragment (2*S*)-**80** herstellen lassen. Dieses Fragment war schon im vorher beschriebenen Weg A der Endpunkt meiner Überlegungen. Könnte man (2*S*)-**80** synthetisieren, ständen also beide Wege A und B zur Synthese des 12-gliedrigen Ringes offen.



Schema 23 Retrosynthetisch lässt sich **64** auf Synthon (2*S*)-**80** zurückführen.

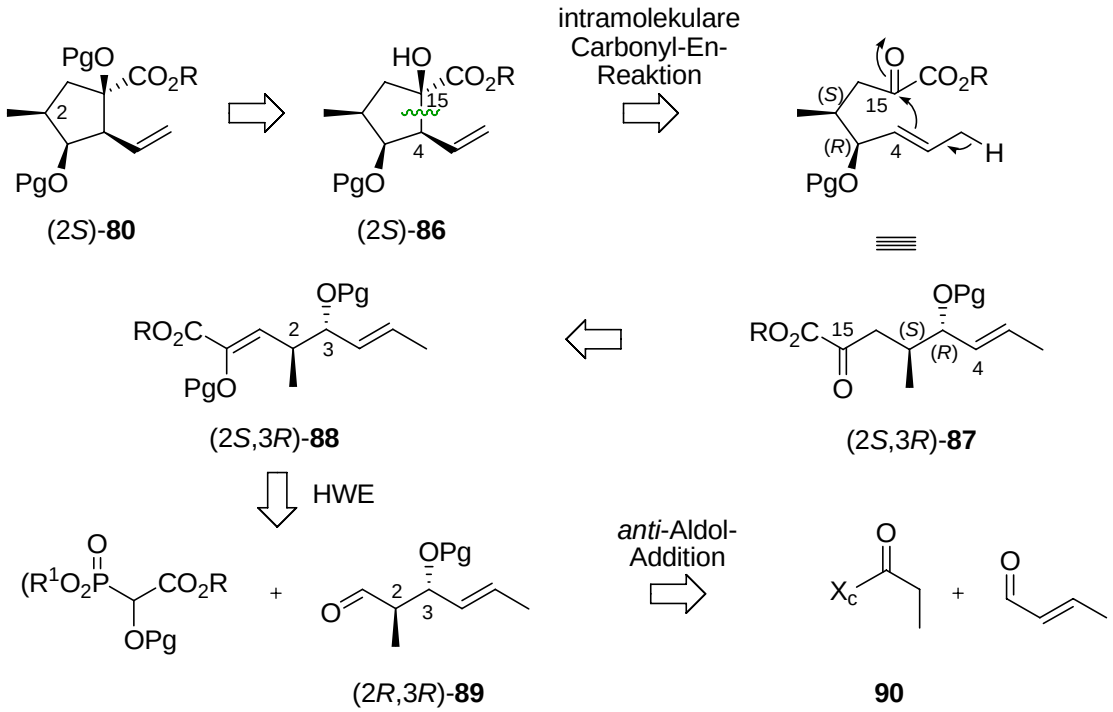
Den Aldehyd **17** kann man retrosynthetisch über eine Oxidation, Schutzgruppenmanipulation und Grignard-Addition auf den Aldehyd **18** und 1-Iod-3-methyl-but-3-en zurückführen (Schema 24). Zum Aufbau von **18** soll analog zu Weg A (Schema 22) Isobuttersäureethylester und Iodethanol, durch Schutzgruppeneinführung, Esterenolat-Alkylierung, Reduktion und Oxidation, verwendet werden.



Schema 24

3.3 Retrosynthese der Cyclopentanfragmente

Wie in Schema 25 dargestellt, kann man das Characiol-Cyclopentanfragment (2*S*)-**80** nach einer Schutzgruppenoperation auf Cyclopentanol (2*S*)-**86** zurückführen. Es ist bekannt, dass sich ε,ϕ-ungesättigte α-Ketoester in Vinylcylopentanole durch eine intramolekulare Typ 1 Carbonyl-En-Reaktionen umwandeln lassen.[82] Konsequenterweise erfolgt ein retrosynthetischer Schnitt zwischen C4/C15, der (2*S*)-**86** zu dem ungesättigten α-Ketoester (2*S*,3*R*)-**87** vereinfacht (Schema 25).



Schema 25 Eine intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion, HWE-Olefinierung und *anti*-Aldol-Addition als Schlüsselschritte zum Aufbau von (2*S*)-**80**. X_c = chirales Auxiliar.

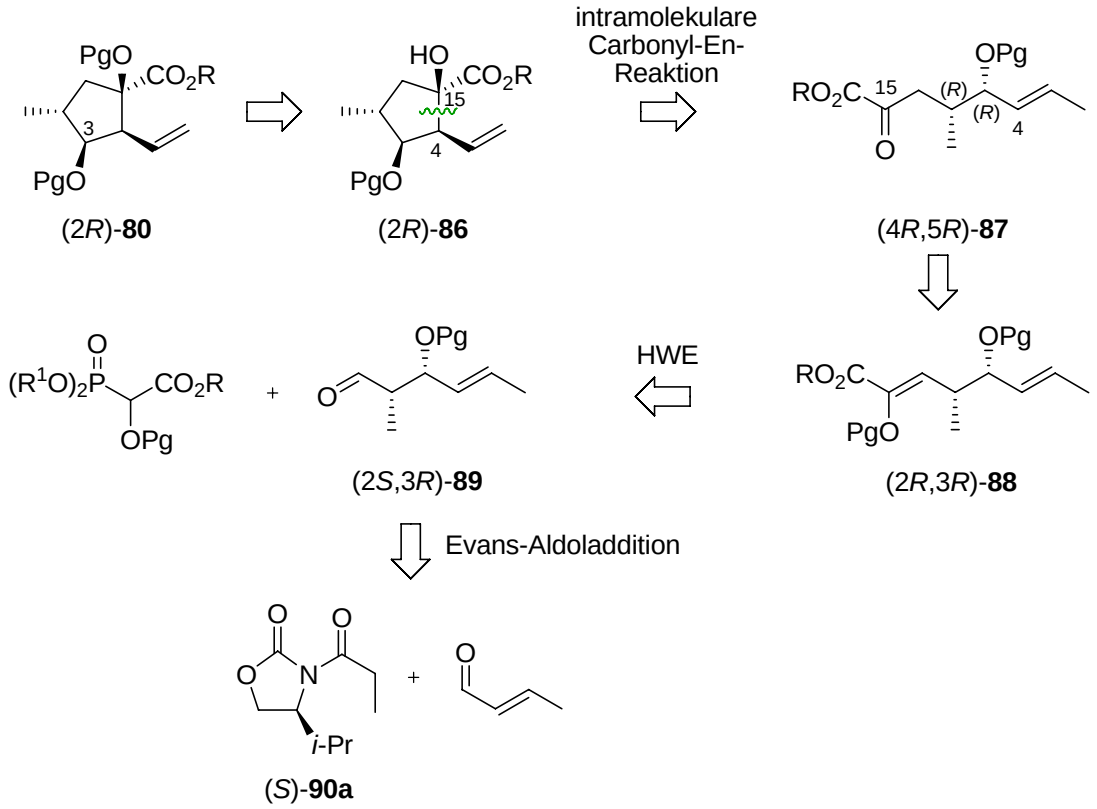
Das stereochemische Ergebnis der intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion des α-Ketoesters (2*S*,3*R*)-**87** ist aufgrund der Anwesenheit von zwei Chiralitätszentren im Substrat und der damit einhergehenden, substratinduzierten Diastereoselektivität, nicht ohne weiteres abzuschätzen. Es gibt jedoch Hinweise für eine bevorzugte Bildung des Diastereomeres, bei dem der Vinylhenkel an C4 und die Hydroxygruppe an C15 *cis*-konfiguriert sind.[82a]

Zum Aufbau von (2*S*,3*R*)-**87** wird eine Kettenverlängerung via Enolether (2*S*,3*R*)-**88** angestrebt. Dieser soll durch eine HWE-Olefinierung aus Aldehyd (2*R*,3*R*)-**89** und einem

[82] Für Beispiele die in unserer Arbeitsgruppe entwickelt worden siehe: a) Hiersemann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 483-491. b) Hiersemann, M.; Abraham, L.; Pollex, A. *Synlett* **2003**, 1088-1095.

literaturbekannten Phosphonat herstellt werden. Aldehyde der Struktur von **89** sind ebenfalls literaturbekannt, und sind über eine Sequenz von Oxidation, Reduktion, Schutzgruppeneinführung, nucleophiler Auxiliarabspaltung und asymmetrischer Aldol-Addition zugänglich.[83] Ein acyliertes chirales Auxiliar **90** und Crotonaldehyd stellen somit die Edukte für eine erfolgreiche Synthese dar.

Die Retrosynthese des Cyclopentanfragmentes (2*R*)-**80** von Euphoscopin L (**63**) gestaltet sich ähnlich wie die oben beschriebene von (2*S*)-**80** (Schema 26).



Schema 26 Retrosynthese von (2*R*)-**80.**

Den einzigen Unterschied stellt die Verwendung einer *syn*-Evans-Aldol-Addition zum Aufbau von (2*S*,3*R*)-**89** dar.

Zu Anfang meiner Arbeiten waren dementsprechend folgende Punkte zu klären:

- Lässt sich ein ε,ϕ-ungesättigter α-Ketoester nach meinen Plänen synthetisieren?
- Geht der α-Ketoester eine intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion ein?
- Wie wird das stereochemische Resultat sein, bzw. wie verhält sich die substratinduzierte Diastereoselektivität?

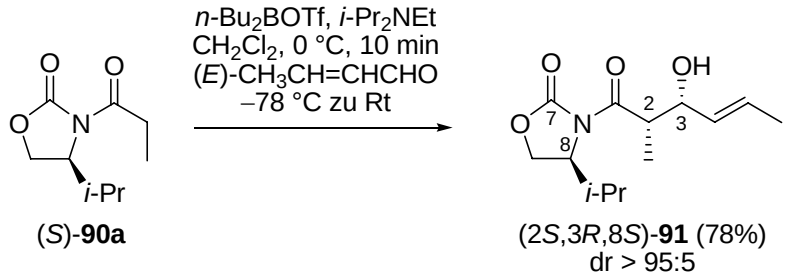
[83] Review über asymmetrische Aldol-Reaktionen: Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65-75.

4 Synthese der Cyclopentanfragmente

4.1 Erste Versuche

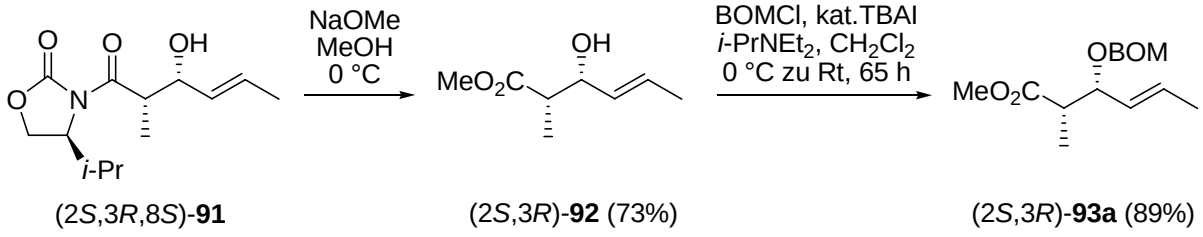
Die ersten Versuche konzentrierten sich auf die Synthese des Cyclopentanfragmentes (2*R*)-**80** von Euphoscopin L (**63**).

Die Umsetzung von (*S*)-**90a** nach dem Evans-Protokoll ergab in guten Ausbeuten das literaturbekannte Evans-Addukt (2*S*,3*R*,8*S*)-**91** mit einer Diastereoselektivität größer 95:5 (Schema 27).[84,85]



Schema 27 Synthese von (4*R*,5*S*,8*S*)-**91**. Die Diastereoselektivität wurde dem ^{1}H NMR-Spektrum entnommen.

Abspaltung des Auxiliars durch Natriummethanolat ergab Methylester (2*S*,3*R*)-**92** mit 73% Ausbeute und 87% zurückgewonnenes (*S*)-Isopropyl-oxazolidin-2-on. Die sekundäre Hydroxygruppe wurde als Benzyloxymethylether (2*S*,3*R*)-**93a** mit guter Ausbeute geschützt (Schema 28).

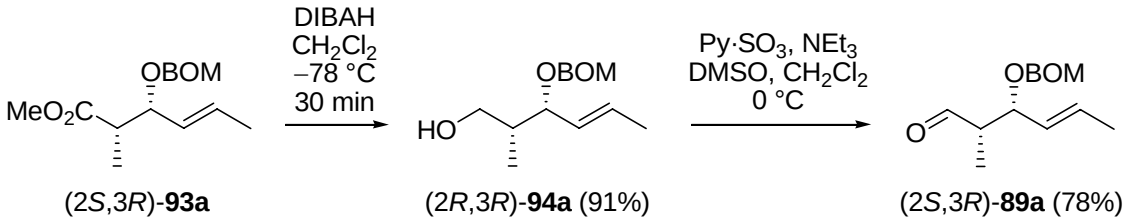


Schema 28 Abspaltung des Auxiliars und Schützen als BOM-Ether. TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

Die Esterfunktionalität wurde über eine Redoxsequenz in den Aldehyd (2*S*,3*R*)-**89a** überführt. Zum Einsatz kam hierbei eine Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) die leider nicht auf der Oxidationsstufe des Aldehyds gestoppt werden konnte. Es wurden in allen Fällen, bei denen stöchiometrische Mengen DIBAH zu dem Ester gegeben wurden, Gemische

[84] Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
[85] Saito, S.; Ishikawa, T.; Kudo, T.; Shigemori, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7633-7637.

des Alkohols mit dem Aldehyd isoliert. Deshalb wurde bis zum Alkohol (2*R*,3*R*)-**94a** reduziert, und anschließend unter Parikh-Doering-Bedingungen zum Aldehyd (2*S*,3*R*)-**89a** oxidiert (Schema 29).[86]

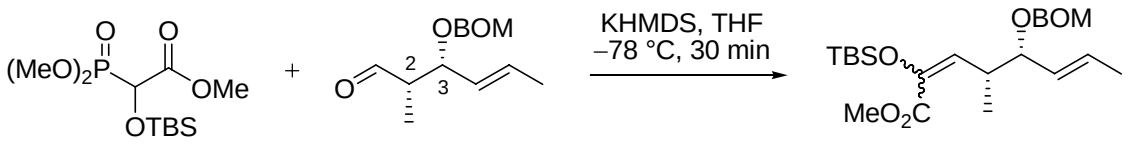


(2*S*,3*R*)-**93a** (2*R*,3*R*)-**94a** (91%) (2*S*,3*R*)-**89a** (78%)

Schema 29 Synthese des Aldehyds (2*S*,3*R*)-**89a**. $Py{\cdot}SO_3$ = Pyridin/Schwefeltrioxid-Komplex.

Zur Kettenverlängerung von Aldehyd (2*S*,3*R*)-**89a** wurde eine Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung benutzt.[87] Dazu verwendete ich ein Phosphonat **95a**, welches mit einer TBS-geschützten Hydroxyfunktion versehen war (zur Darstellung des Phosphonates siehe Kapitel 4.3). Die Wahl fiel auf die TBS-Schutzgruppe, da dass HWE-Produkt (2*R*,3*R*)-**88a**, einen Silylenolether darstellt, der sehr leicht durch Behandlung mit Fluorid-Quellen in die entsprechenden Carbonylverbindungen umwandelbar sein sollte.

Deprotonierung von **95a** mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) bei tiefen Temperaturen und anschließende Zugabe von (2*S*,3*R*)-**89a**, lieferte mit 78% Ausbeute den Silylenolether (2*R*,3*R*)-**88a** als ein *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch (Schema 30). Wie zu erwarten, war die (*E*)-Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung stark bevorzugt. Allerdings spielt das Verhältnis der beiden Isomere in diesem Fall keine Rolle, da die Doppelbindung im nächsten Schritt in eine Einfachbindung umgewandelt wurde.

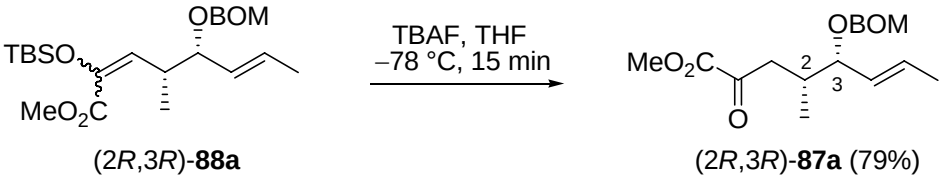


95a (2*S*,3*R*)-**89a** (2*R*,3*R*)-**88a** (78%)
E:*Z* = 15:1

Schema 30 Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zur Kettenverlängerung.

Behandlung des Silylenolethers mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) bei –78 °C ergab den gewünschten α-Ketoester (2*R*,3*R*)-**87a** (Schema 31).

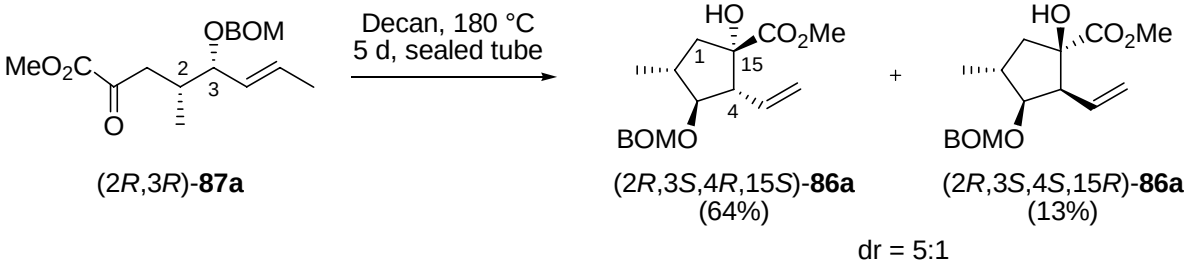
[86] Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
[87] Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.



(2*R*,3*R*)-**88a** (2*R*,3*R*)-**87a** (79%)

Schema 31 Freilegen des α-Ketoesters mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF).

Das Erhitzen einer Lösung von (2*R*,3*R*)-**87a** in Decan auf 180 °C für 5 Tage resultierte in der Bildung eines 5:1 Diastereomerengemisches der beiden Cyclopentanole **86a** (Schema 32).



(2*R*,3*R*)-**87a** (2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a** (64%) (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a** (13%)

dr = 5:1

Schema 32 Intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion von (2*R*,3*R*)-**87a**.

Über die Freude das die intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion offenbar ohne große Nebenreaktionen mit akzeptabler Ausbeute gelang, mischte sich die Erkenntnis, dass das Hauptdiastereomer (2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a** an C4 und C15 leider nicht die gewünschte Konfiguration wie Euphoscopin L aufwies. Ausgiebige 2D-NMR Experimente gekoppelt mit dem Wissen um die Konfiguration an C2 und C3 belegten, dass das Mindermengendiastereomer (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a** die gewünschte absolute Konfiguration an den vier stereogenen Zentren besitzt.

Mit diesem Wissen beschloss ich, dass Enantiomer von (2*R*,3*R*)-**87a** unter Carbonyl-En-Reaktionsbedingungen einzusetzen. Durch Erhitzen von (2*S*,3*S*)-**87a** musste die gewünschte (4*S*,15*R*)-Konfiguration im Hauptdiastereomer erhalten werden. Konsequenz wäre zwar eine (*S*)-Konfiguration an C2, was aber genau der Situation im Characiol (**64**) entspräche. Die ebenfalls „falsche“ (*R*)-Konfiguration an C3 sollte sich durch eine Mitsunobu-Inversion invertieren lassen.[88,89]

[88] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

[89] Reviews über neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Mitsunobu-Inversion: a) Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772. b) Dandapani, S.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3130-3138. c) Hughes D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127-164.

Zusammenfassend ließen sich aus diesen ersten Experimenten folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- ε,ϕ-ungesättigte α-Ketoester sind leicht zugänglich,
- ε,ϕ-ungesättigte α-Ketoester gehen eine thermisch induzierte, intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion zu Cyclopentanolen ein,
- es gibt eine substratinduzierte Diastereoselektivität zugunsten derjenigen Diastereomere, bei denen der C4-Vinylhenkel und die C15-Hydroxygruppe eine *cis*-Konfiguration einnehmen,
- das zur Synthese von Euphoscopin L (**63**) notwendige Cyclopentanfragment (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a** konnte nur als Mindermengediastereomer der Carbonyl-En-Reaktion isoliert werden.

In den folgenden Kapiteln wird die Synthese des Cyclopentanolfragmentes von Characiol (**64**) eingehend beschrieben.

4.2 Evans-Aldol-Addition und Aldehydsynthese

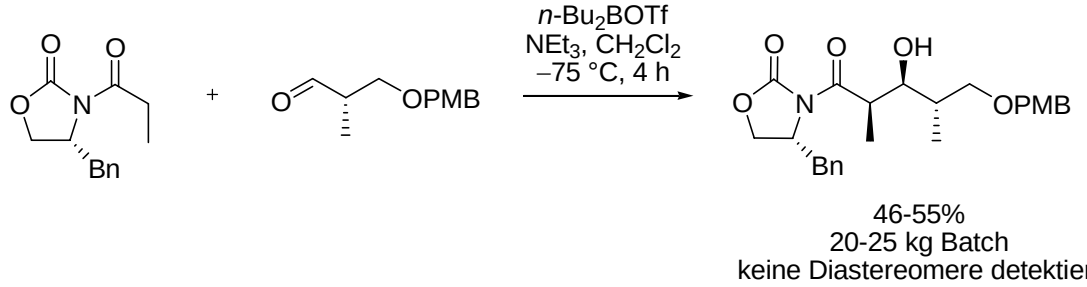
Die Aldol-Addition als wichtige C-C verknüpfende Reaktion findet ihre wahre Eleganz in den publizierten katalytisch-asymmetrischen Varianten, bei denen ausschliesslich ein Stereoisomer gebildet wird. Beispiele sind:

- die direkte katalytische-asymmetrische Aldolreaktion mit bimetallischen Zinkkomplexen von der Gruppe um Trost[90], und Bimetallkatalysatoren auf Lanthan-Lithiumbasis von Shibasaki et al.,[91]
- die direkte durch (*L*)-Prolin katalysierte-asymmetrische Aldolreaktion, auch Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion genannt,[92]
- und die wohl bekannteste katalytisch-asymmetrische Variante, die Mukaiyama-Aldolreaktion[93,94].

[90] Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497-2500.
[91] Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466-2467.
[92] (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493. (b) Hajos, Z. G.; Parrish D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621. (c) neuere Ergebnisse: List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.
[93] Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
[94] Übersichtsartikel: Denmark, S. E. in *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: Mahrwald, R.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, *2*, 229.

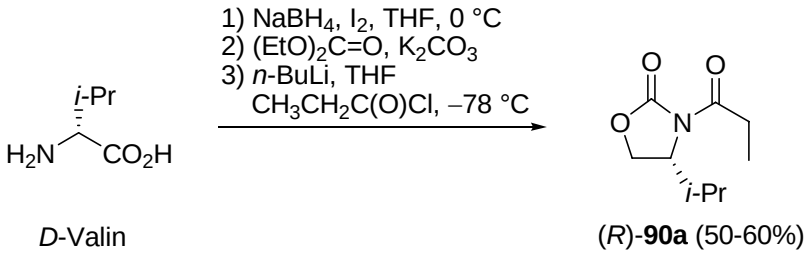
Die klassische asymmetrische Variante der Evans-Aldolreaktion beruht auf der substratinduzierten Diastereoselektivität im Übergangszustand, durch die Verwendung eines kovalent gebundenen, chiralen Auxiliars.[83]

Die Zuverlässigkeit und Robustheit dieser Vorgehensweise ist international anerkannt, und angewandt. Ein beeindruckendes Beispiel für die Leistungsfähigkeit findet sich in der von der Novartis Pharma AG realisierten Synthese einer Vorstufe von (+)-Discodermolid (Schema 33).[95] Im 20-25 kg Maßstab wird nur ein einziges Diastereomer gebildet, kein anderes wurde detektiert.



Schema 33 Beispiel einer diastereoselektiven *syn*-Evans-Aldolreaktion im Kilogramm-Maßstab (Novartis Pharma AG). Im kleineren Maßstab, lagen die Ausbeuten bei etwa 80%.

In meinen Arbeiten verwendete ich das auf *D*-Valin basierende Oxazolidinon als chirales Auxiliar. Das acylierte Auxiliar (*R*)-**90a** ist leicht in drei Stufen zugänglich (Schema 34).[84,96]



Schema 34 "Ex-chiral pool" Synthese.

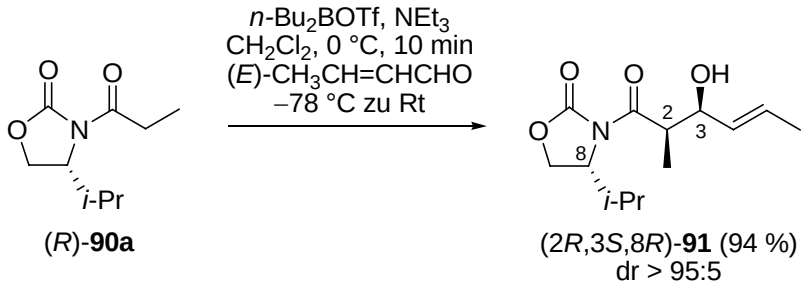
(*R*)-**90a** ist auch kommerziell erhältlich, ebenso wie das nicht acylierte (*R*)-4-Isopropyloxazolidin-2-on.[97,98]

[95] Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Schreiner, K.; Seeger-Weibel, M.; Berod, B.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Chen, S.; Chen, W.; Jagoe, C. T.; Kinder, F. R., Jr.; Loo, M.; Prasad, K.; Repic, O.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L.; Xu, D. D.; Xue, S. *Org. Process Res. Dev.* **2004**; *8*(1); 92-100.

[96] Reduktion der Aminosäure: McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.

[97] Kleschick, W. A.; Reed, M. W.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3168-3169.

Die Evans-Aldol-Addition von (*R*)-**90a** mit kommerziell erhältlichen (*E*)-Crotonaldehyd verlief mit bis zu 94% Ausbeute (Schema 35). Es konnte kein zweites Diastereomer im ^{1}H NMR Spektrum des Rohproduktes detektiert werden. Das für die Evans-Aldol-Reaktion benötigte Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat wurde anfänglich von mir aus Tri-*n*-butylboran und Trifluormethansulfonsäure frisch hergestellt und destilliert.[99] Später wurde es nach einer Vorschrift von Smith et al. *in situ* vorgelegt.[100] Tri-*n*-butylboran ist eine bei Luftkontakt selbstentzündliche Flüssigkeit und unterliegt damit sehr strikten Sicherheitsvorschriften. Um diese Gefahrenquelle zu umgehen, wurde deshalb bei späteren Versuchen eine kommerziell erhältliche 1 M Lösung von Di-*n*-butylboryl-trifluormethansulfonat in Dichlormethan bezogen, und sofort eingesetzt.[101]



Schema 35 Evans-Aldol-Addition von (*R*)-**23** mit (*E*)-Crotonaldehyd. Die Diastereoselektivität wurde dem ^{1}H NMR-Rohspektrum entnommen.

Als Ansatzgröße wählte ich 100 mmol, so dass sehr effizient (2*R*,3*S*,8*R*)-**91** im Multigrammaßstab verfügbar war.

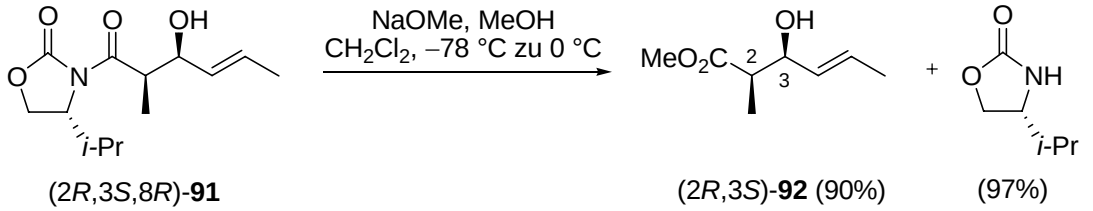
Zur Abspaltung des Auxiliars gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, z.B.:

- mit Alkalimetallhydroxiden[84] oder Peroxiden[102] zur entsprechenden Säure,[103]
- mit Trimethylaluminium und *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin·Hydrochlorid zum entsprechenden Weinrebamid,[104,105]
- mit Alkoxiden zu den entsprechenden Estern.[84]

---

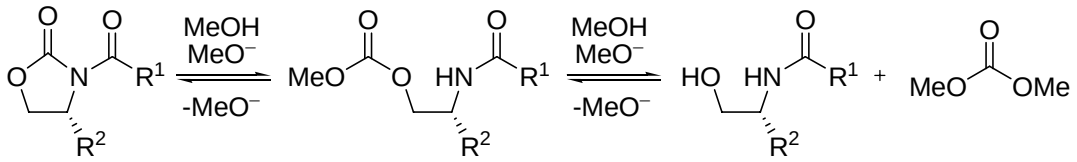
[98] Das von mir hergestellte (*R*)-4-Isopropyloxazolidin-2-on hatte einen Drehwert von: $[\alpha]^{25}_D$ −14.5 (c 1.45, $CHCl_3$); Literatur [97]: $[\alpha]^{25}_D$ −15.5 (c 7.06, $CHCl_3$).
[99] Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.
[100] Smith, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942-10953.
[101] Der Gehalt an *n*-Bu_2BOTf wurde nicht bestimmt, sondern wie auf der Flasche angegeben angenommen.
[102] Evans, D. A.; Britton, D. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141-6144.
[103] Anwendung in der Synthese: Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260-6268.
[104] a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4174. b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
[105] Anwendung in der Synthese: Theodorakis, E. A.; Drouet, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 456-457.

Es stellte sich heraus, dass für (2*R*,3*S*,8*R*)-**91** die Umsetzung mit Natriummethanolat am praktikabelsten ist (Schema 36). Versuche das Weinrebamid von **91** herzustellen, benötigten zum einen große Mengen an teuren Reagenzien, und zum anderen ließen sich die Produkte schlecht reinigen.



Schema 36 Optimierte Bedingungen zur Auxiliarabspaltung.

Anfängliche Versuche der Zugabe von Natriummethanolat bei 0 °C resultierten in Ausbeuten von 60-70% des Methylesters (2*R*,3*S*)-**92**. Der Grund für diese schlechten Ausbeuten könnte eine Nebenreaktion sein, bei der das Methanolat den Oxazolidinonring öffnet und ein acyclisches Amid und Dimethylcarbonat entsteht (Schema 37). Kanomata et al. schlugen deshalb vor, zu der Methanolatlösung Dimethylcarbonat zuzugeben, um die Gleichgewichtsreaktion günstig zu beeinflussen.[106]



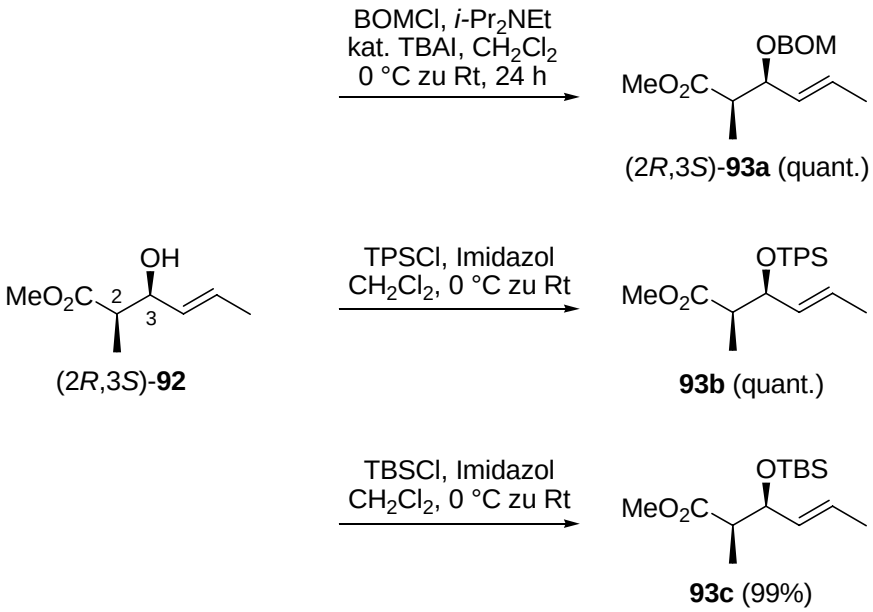
Schema 37 Mögliche unerwünschte Nebenreaktion bei der Auxiliarabspaltung.

Versuche mit Zusatz von Dimethylcarbonat führten in meinem Fall aber zu keiner Ausbeutesteigerung. Gibt man jedoch die Natriummethanolat-Lösung tropfenweise bei –78 °C zu der Oxazolidinonlösung und lässt langsam auf 0 °C auftauen, werden Nebenreaktionen unterdrückt und man isoliert (2*R*,3*S*)-**92** mit einer Ausbeute von 90%. Außerdem lässt sich das (*R*)-4-Isopropyloxazolidin-2-on zu 97% recyceln. Eine Epimerisierung wurde nicht beobachtet.

Die freie Hydroxygruppe in Methylester (2*R*,3*S*)-**92** muss mit einer Schutzgruppe versehen werden, um bei den nachfolgenden Transformationen Nebenreaktionen, wie z.B. eine Retro-Aldol-Reaktion zu unterdrücken. Außerdem sollte durch Einführung von Schutzgruppen

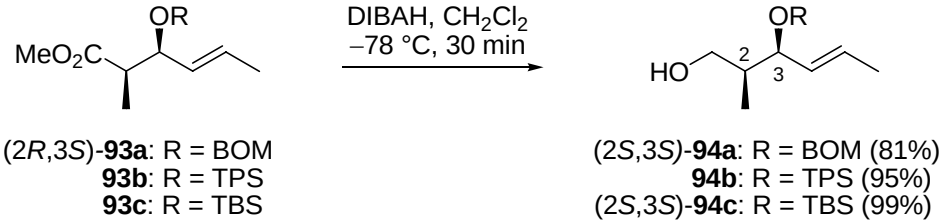
[106] Kanomata, N.; Maruyama, S.; Tomono, K.; Anada, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3599-3603.

verschiedenen sterischen Anspruches untersucht werden, ob die Diastereoselektivität der Carbonyl-En-Reaktion beeinflusst werden kann. Die Wahl fiel hierbei auf die *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe (TPS)[107], die sterisch weniger anspruchsvolle *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe (TBS)[108] und die schon bei den Vorversuchen verwendete Benzyloxymethylschutzgruppe (BOM).[109] Ihre Einführung nach Standardprotokollen gelang ohne größere Probleme (Schema 38).



Schema 38 Schutz der freien Hydroxyfunktion als Benzyloxymethyl- (BOM), *t*-Butyldiphenylsilyl- (TPS) und *t*-Butyldimethylsilyl- (TBS) Ether. TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

Anschließend sollte der Ester zum Aldehyd reduziert werden. Leider gelang es bei diesem Substrat nicht, durch Einsatz von stöchiometrischen Mengen DIBAH den Ester nur bis zur Aldehydstufe zu reduzieren. Dabei traten immer erhebliche Mengen des Alkohols auf. Deshalb wurde direkt durch Einsatz von 2.3 bis 3 Äquivalenten DIBAH bis zu den Alkoholen (2*S*,3*S*)-**94a**, **94b** und (2*S*,3*S*)-**94c** reduziert (Schema 39).

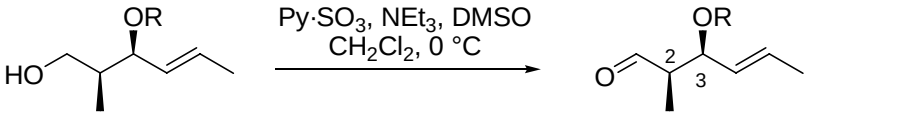


Schema 39 Reduktion der Methylester.

[107] Hanessian, S.; Lavalee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975.
[108] Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
[109] Stork, G.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6260-6261.

Der Drehwert von (2*S*,3*S*)-**94c** entsprach dem Literaturdrehwert ($[\alpha]^{25}_D$ +3.9; Lit: $[\alpha]^{25}_D$ +3.6).[110]

Die Oxidation der primären Alkohole zu den entsprechenden Aldehyden (2*R*,3*S*)-**89a**, **89b** und (2*R*,3*S*)-**89c** wurde unter Parikh-Doering-Bedingungen durchgeführt (Schema 40).[86] Milde Reaktionsbedingungen und kostengünstige Reagenzien zeichnen diese Oxidationsmethode aus.



(2*S*,3*S*)-**94a**: R = BOM
94b: R = TPS
(2*S*,3*S*)-**94c**: R = TBS

(2*R*,3*S*)-**89a**: R = BOM (87%)
89b: R = TPS (94%)
(2*R*,3*S*)-**89c**: R = TBS (92%)

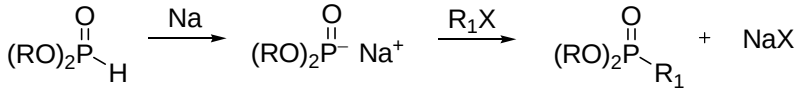
Schema 40 Oxidation unter Parikh-Doering Bedingungen. Py·SO_3 = Pyridin/Schwefeltrioxid-Komplex.

Der Drehwert von (2*R*,3*S*)-**89c** entsprach wiederum dem Literaturdrehwert ($[\alpha]^{25}_D$ –48.1, Lit: $[\alpha]^{25}_D$ –43.0).[111]

4.3 Synthese der α-Ketoester

Die Vorversuche zeigten, dass eine HWE-Olefinierung mit anschließender Spaltung der Enolether zu den gewünschten α-Ketoestern führt. Die dazu benötigten Phosphonate müssen allerdings ein spezielles Substitutionsmuster aufweisen.

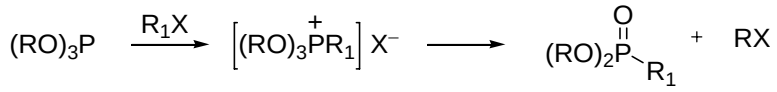
Phosphonate für HWE-Reaktionen werden im klassischen Fall durch eine Michaelis-Reaktion zwischen einem metallierten Dialkylphosphit und einem Alkylhalogenid hergestellt (Schema 41).[112]



Schema 41 Michaelis Reaktion.

[110] Christmann, M. *Promotionsschrift* **2001**, „Totalsynthese von (+)-Ratjadon“, Universität Hannover
[111] Kalesse, M.; Claus, E.; Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893.
[112] Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048-1055.

Eine weitere klassische Reaktion ist die Arbuzov-Reaktion, bei der Trialkylphosphite mit Alkylhalogeniden zur Reaktion gebracht werden (Schema 42).[113]



Schema 42 Arbuzov-Reaktion.

Grell und Machleidt beschrieben 1966 die Synthese von α-Alkoxy-essigsäurephosphonestern (Abb. 12).[114] Diese besitzen allerdings einen Alkoxy-Substituenten, was in meinem Fall nicht günstig ist, da sich Alkylenolether zum Teil nur unter drastischen Bedingungen spalten lassen.

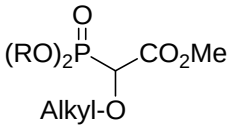
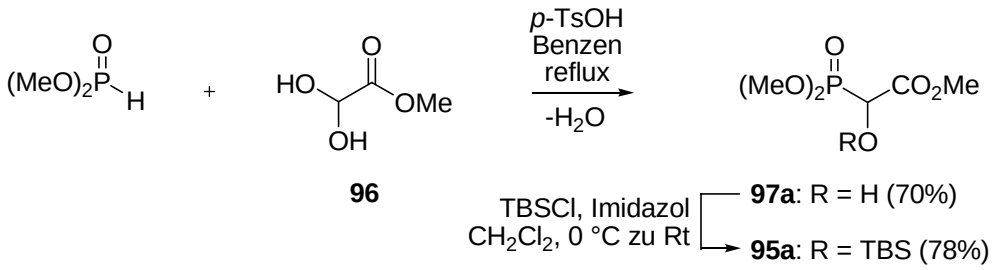


Abb. 12 α-Alkoxy-substituierte Phosphonate.

Nakamura stand 1981 bei Studien zur Synthese von Cytochalasin vor demselben Problem. Er entwickelte neue Phosphonate, die an der α-Hydroxyfunktion leichter abspaltbare Gruppen trugen.[115] Dazu erhitzte er eine Mischung aus Dimethylphosphit und Methylglyoxalat-Hydrat (**96**) unter saurer Katalyse in einer Wasserabscheideapparatur (Schema 43). Das dabei entstehende Methyl-2-(dimethoxyphosphoryl)-2-hydroxyacetat (**97a**) schützte er anschließend mit verschiedenen Schutzgruppen (u.a. -Ethoxyethyl, -Tetrahydopyranyl, -TBS). Das TBS-Phosphonat **95a** schien mir zur Kettenverlängerung am besten geeignet.

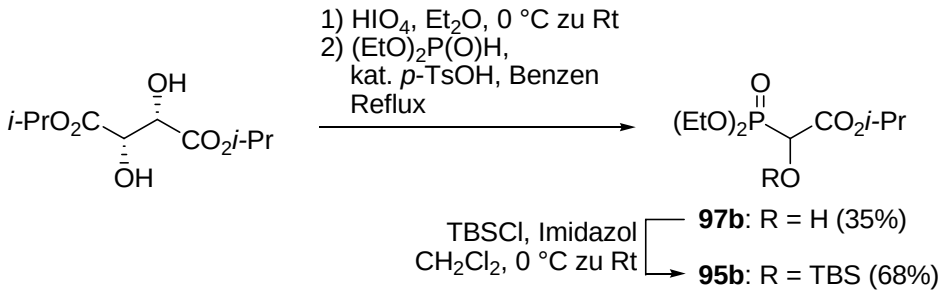


Schema 43 Phosphonatsynthese nach Nakamura.

[113] Arbusov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307-335.
[114] Grell, W.; Machleidt, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *699*, 53-67.
[115] Nakamura, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 663-666.

Nach anfänglichen Problemen das Methylglyoxalat (**96**) aus Weinsäuredimethylester herzustellen, was auch von anderen Gruppen berichtet wurde,[116,117] gelang es mir das Phosphonat **97a** mit einer Ausbeute von 70% als klares Öl herzustellen. Nakamura[115] und die Gruppe um Thompson[116] isolierten eine kristalline Substanz. Die ^{1}H NMR-Spektren wiesen in den meisten Fällen nicht erklärbare Verunreinigungen aus. Schutz der freien Hydroxyfunktion von **97a** lieferte unter optimalen Bedingungen TBS-Phosphonat **95a** mit 78% Ausbeute. Dies war aber leider nicht reproduzierbar. Die Ausbeuten schwankten zwischen 24-66%. Nakamura konnte **95a** nur mit 25% Ausbeute isolieren.[115]

Um weitere Studien hinsichtlich der Diastereoselektivität der Carbonyl-En-Reaktion durchzuführen, sollte auch der Esterrest in den α-Ketoestern variiert werden. Deshalb wurde das Phosphonat **95b** aus Weinsäurediisopropylester hergestellt (Schema 44).



Schema 44 Darstellung des Phosphonates **41** aus Weinsäurediisopropylester.

Die Ausbeuten schwankten auch in diesem Fall sehr stark. Trotz dieser Probleme gelang es, ausreichend an Phosphonat **95a** und **95b** herzustellen, um die geplanten Untersuchungen durchzuführen.

Da die Cyclopentanol-Synthese aber möglichst kostengünstig, effizient und zuverlässig sein sollte, wurde nach anderen Synthesewegen für die Phosphonate gesucht.

Nach Hinweisen von Dr. Michael Haare, Schering AG Berlin, gelang es ein Acetoxy-substituiertes Phosphonat **95c** in einem „Eintopf-Ansatz“, aus sehr preiswerten Grundchemikalien, in nahezu quantitativer Ausbeute herzustellen (Schema 45).[117,118]

[116] Horne, D.; Gaudino, J.; Thompson, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3529-3532.
[117] Schmidt, U.; Langner, J.; Kirschbaum, B.; Braun, C. *Synthesis* **1994**, 1138-1140.
[118] An dieser Stelle nochmals großen Dank an Dr. Michael Haare für die Bereitstellung einer Vorschrift zur Synthese von **95c**!

95c (98%)

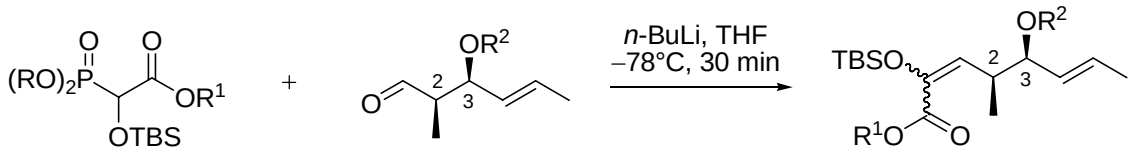
Schema 45 Acetoxy-Phosphonat **95c** nach einer Vorschrift der Schering AG Berlin.

Entscheidender Vorteil bei dieser Synthese ist die Verwendung von kommerziell erhältlicher Ethylglyoxalat-Lösung in Toluol. Damit entfällt die unsichere Darstellung des Glyoxalates aus den entsprechenden Weinsäureestern.

Im Jahr 1958 stellte Horner eine modifizierte Variante der Wittig-Olefinierung[119] unter Verwendung von Phosphonat-stabilisierten Carbanionen vor.[120] Wadsworth und Emmons erweiterten die Anwendungsmöglichkeiten dieser sehr milden und selektiven Reaktion.[87] Phosphonat-stabilisierte Carbanionen sind nucleophiler (und basischer) als die korrespondierenden Phosphoniumylide, so dass die Reaktion unter milderen Bedingungen als die Wittig-Olefinierung gestaltet werden kann. Das Nebenprodukt, ein Dialkylphosphatsalz kann durch wässrige Aufarbeitung entfernt werden. Diese Vorteile machen die HWE-Olefinierung zu einer der wertvollsten Möglichkeiten selektiv Doppelbindungen aufzubauen.

Behandlung der Aldehyde (2*R*,3*S*)-**89a**, **89b** und (2*R*,3*S*)-**89c** mit den deprotonierten Phosphonaten **95a** und **95b** bei tiefen Temperaturen, ergab die entsprechenden Silylenolether mit exzellenter Ausbeute (Tabelle 1). Die *E*:*Z* Selektivität lag in allen Fällen zwischen 10:1 und 15:1 zugunsten des (*E*)-konfigurierten Silylenolethers.

[119] Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 44-57.
[120] Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63.



95a: R = R^1 = Me
95b: R = Et, R^1 = *i*-Pr

(2*R*,3*S*)-**89a**: R^2 = BOM
89b: R^2 = TPS
(2*R*,3*S*)-**89c**: R^2 = TBS

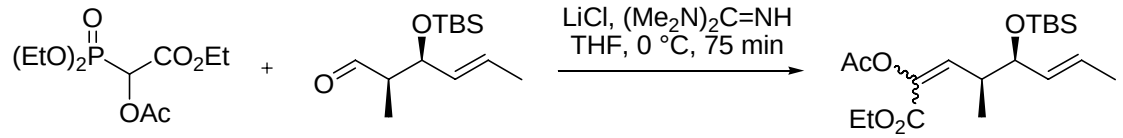
88a - **88f**

Eintrag	Phosphonat	Aldehyd	Produkt	R^1	R^2	Ausbeute in %	*E*:*Z*[a]
1	**95a**	(2*R*,3*S*)-**89a**	(2*S*,3*S*)-**88a**	Me	BOM	91	15:1
2	**95b**	(2*R*,3*S*)-**89a**	**88b**	*i*-Pr	BOM	89	15:1
3	**95a**	**89b**	**88c**	Me	TPS	99	10:1
4	**95b**	**89b**	**88d**	*i*-Pr	TPS	99	10:1
5	**95a**	(2*R*,3*S*)-**89c**	(2*S*,3*S*)-**88e**	Me	TBS	95	15:1
6	**95b**	(2*R*,3*S*)-**89c**	**88f**	*i*-Pr	TBS	95	15:1

Tabelle 1 Ergebnisse der HWE-Olefinierung. a: aus ^{1}H NMR

Masamune und Roush berichteten 1984 von einer weiteren Modifikation der HWE-Reaktionsbedingungen.[121] Lithiumionen komplexieren die Lewis-basischen Carbonylsauerstoffatome des Phosphonates und bewirken eine höhere Acidität des α-Protons. Deprotonierung erreicht man dann bereits durch Zusatz von Aminbasen bei Raumtemperatur. Diese milden Reaktionsbedingungen finden in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen Anwendung.[122]

Umsetzung von Phosphonat **95c** mit Lithiumchlorid und der Base 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, gefolgt von der Zugabe des Aldehyds (2*R*,3*S*)-**89c**, ergab mit einer Ausbeute von 91% das Enolacetat (2*S*,3*S*)-**88g** (Schema 46).



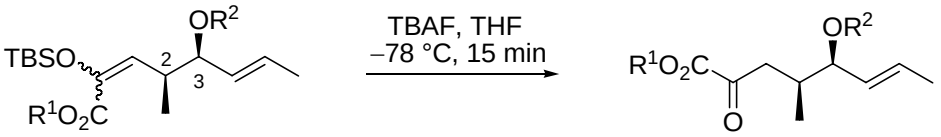
95c (2*R*,3*S*)-**89c** (2*S*,3*S*)-**88g** (91%)
E:*Z* = 4:1

Schema 46 HWE-Olefinierung unter Masamune-Roush-Bedingungen.

[121] Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
[122] Zum Beispiel: Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7159-7160.

Die *E*:*Z* Selektivität von 4:1 war in diesem Fall etwas schlechter als bei den Silylenolethern. Diese Reaktion lässt sich sehr gut im großen Maßstab durchführen und eignet sich hervorragend für die Synthese großer Mengen von (2*S*,3*S*)-**88g**.

Die Sequenz aus HWE-Olefinierung zu Enolethern und anschließender Spaltung zu α-Ketoestern ist elegant, und wird auch häufig in der Synthese eingesetzt.[122,123]
Durch Benutzung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Fluorid-Quelle, erhielt ich aus den Silylenolethern **88a** bis **88f** die ungesättigten α-Ketoester **87a** bis **87f** in moderaten bis guten Ausbeuten (Tabelle 2).



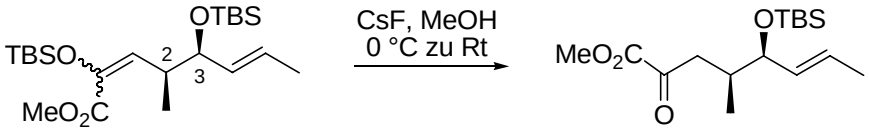
88a - **88f** **87a** - **87f**

Eintrag	Edukt	Produkt	R^1	R^2	Ausbeute in %
1	(2*S*,3*S*)-**88a**	(2*S*,3*S*)-**87a**	Me	BOM	63
2	**88b**	**87b**	*i*-Pr	BOM	83
3	**88c**	**87c**	Me	TPS	87
4	**88d**	**87d**	*i*-Pr	TPS	71
5	(2*S*,3*S*)-**88e**	(2*S*,3*S*)-**87e**	Me	TBS	77[a]
6	**88f**	**87f**	*i*-Pr	TBS	80

Tabelle 2 Übersicht über die Ausbeuten bei der Silylenoletherspaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) bei tiefen Temperaturen. a) 14% Edukt reisoliert.

Der Erfolg dieser Reaktion hing sehr stark von der Qualität des eingesetzten TBAF ab. Außerdem spielte es eine erhebliche Rolle, wie schnell man das Desilylierungsreagenz zu der Reaktionslösung gab. Eine mögliche Nebenreaktion bei **88c** bis **88f** ist die Spaltung des ebenfalls vorhandenen Silylethers, deshalb war es notwendig das TBAF bei tiefen Temperaturen zuzugeben.
Um diese Probleme zu umgehen, wurde Cäsiumfluorid als nicht basische Fluoridquelle getestet (Schema 47).[122,123]

[123] Belanger, G.; Hong, F. T.; Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle W. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7880-7883.

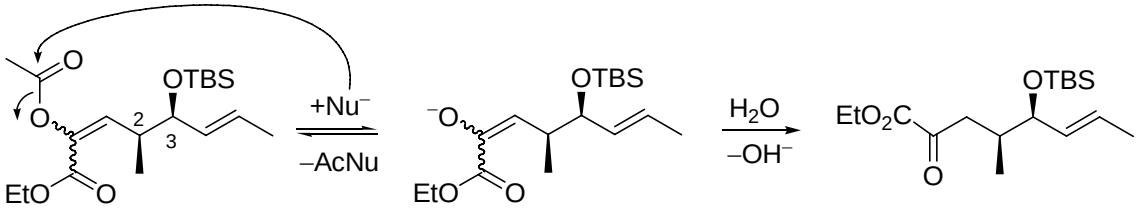


(2*S*,3*S*)-**88e** (2*S*,3*S*)-**87e** (92%)

Schema 47 Optimierte Bedingungen zur Silylenoletherspaltung unter Verwendung von Cäsiumfluorid.

Die Reaktion von Silylenolether (2*S*,3*S*)-**88e** mit Cäsiumfluorid in Methanol bei 0 °C, lieferte mit 92% Ausbeute den gewünschten α-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e**. Diese Variante ist also unbedingt der TBAF-Methodik vorzuziehen.[124]

Die Spaltung des Enolacetates (2*S*,4*S*)-**88g** gestaltete sich etwas problematischer. Es wurde angestrebt den Acetoxyrest umzuestern und damit das Enolat freizulegen, welches dann bei wässriger Aufarbeitung zum α-Ketoester protoniert werden sollte (Tabelle 3).



(2*S*,3*S*)-**88g**

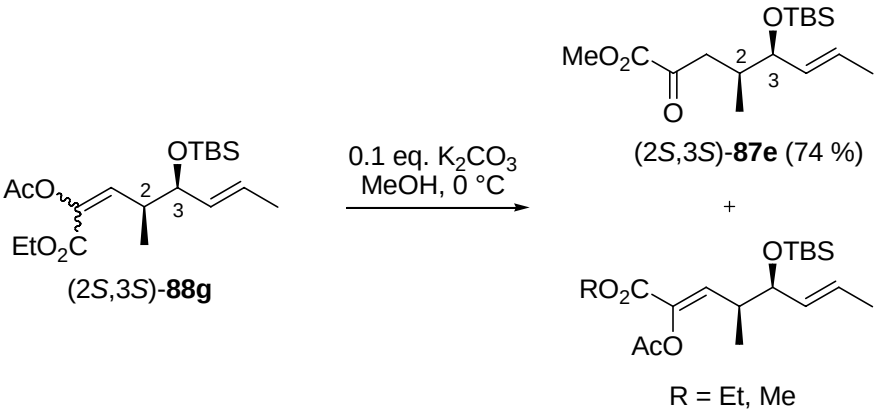
Eintrag	Reaktionsbedingungen	LM	Resultat
1	1 eq. K_2CO_3, 0 °C zu Rt, 3 h	EtOH	86% an (2*S*,3*S*)-**88g** reisoliert
2	1 eq. Na_2CO_3, Rt, 2 d	EtOH	96% an (2*S*,3*S*)-**88g** reisoliert
3	1 eq. Li_2CO_3, Rt, 2 d	EtOH	quantitativ (2*S*,3*S*)-**88g** reisoliert
4	1 eq. EtONa, 0 °C	EtOH	innerhalb von 5 min Zersetzung
5	1 eq. KCN, Rt, 12 h	EtOH	Zersetzung
6	1 eq. TMG, Rt, 12 h	EtOH	Enolacetat aufgelöst, aber auch Ethylester verseift
7	1 eq. KOH oder NaOH, Rt, 12 h	EtOH	Zersetzung
8	1 eq. PTSA·H_2O, Rt, 1 h	EtOH	Abspaltung der TBS-Gruppe
9	kat. HOTf, Rt, 1 h	EtOH	Abspaltung der TBS-Gruppe
10	0.1 eq. K_2CO_3, 0 °C, 1-2.5 h	MeOH	74% (2*S*,3*S*)-**87e** und (*Z*)-Enolacetat als Ethyl- Methylester Gemisch

Tabelle 3 Versuche zur Spaltung des Enolacetates (2*S*,3*S*)-**88g**. LM = Lösungsmittel TMG = 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, PTSA = *p*-Toluensulfonsäure, HOTf = Trifluormethansulfonsäure.

[124] Cäsiumfluorid wurde gekauft und ohne weitere Behandlung eingesetzt. Es ist zudem billiger als Tetrabutylammoniumfluorid.

Als mögliche Nebenreaktion musste eine Umesterung der ebenfalls vorhandenen Ethylesterfunktion in Betracht gezogen werden. Die Behandlung von (2*S*,3*S*)-**88g** mit verschiedenen Nucleophilen in Ethanol als Lösungsmittel, resultierte entweder in der Reisolation von Startmaterial oder in der Zersetzung des Substrates (Tabelle 3, Eintrag 1-7). Versuche der Umesterung unter sauren Bedingungen ergaben eine unerwünschte Abspaltung der TBS-Schutzgruppe (Tabelle 3, Eintrag 8,9).

Setzte man jedoch (2*S*,3*S*)-**88g** mit katalytischen Mengen Kaliumcarbonat in Methanol um, erhält man den α-Ketomethylester (2*S*,3*S*)-**87e** und reisoliertes (*Z*)-Enolacetat als ein Ethyl-Methylestergemisch (Schema 48, Tabelle 3, Eintrag 10).[125]



Schema 48 Umesterung von (2*S*,3*S*)-**88g** mit K_2CO_3 in MeOH.

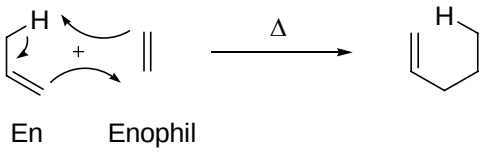
Die Kombination von K_2CO_3 mit MeOH bewirkt offenbar erst eine Umesterung des Ethylesters in den Methylester, gefolgt von der Umesterung des Acetates (Tabelle 3, Eintrag 10). Das (*Z*)-Enolacetat ist wesentlich unreaktiver als das (*E*)-Enolacetat. Dies könnte an der größeren sterischen Abschirmung des Acetoxyrestes im (*Z*)-Enolacetat liegen.

Insgesamt stellt die Umesterung von (2*S*,3*S*)-**88g** mit Kaliumcarbonat in Methanol eine zuverlässige Methode dar, um den α-Ketomethylester (2*S*,3*S*)-**87e** in großen Mengen mit sehr preiswerten Chemikalien herzustellen. Allerdings ist eine sehr genaue DC-Kontrolle notwendig, da unter Umständen die Umesterungsprozesse sehr rasch ablaufen können, und es danach zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte kommt.[126]

[125] Das Verhältnis von Ethyl- zu Methylester hängt stark von der Reaktionszeit ab.
[126] Vermutlich spielt hierbei der Wassergehalt des Reaktionsansatzes eine entscheidende Rolle.

4.4 Die intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion der α-Ketoester

Als En-Reaktion im klassischen Sinne,[127] wird die Addition einer Doppelbindung (Enophil) an ein Olefin mit allylischem Wasserstoffatom (En) bezeichnet (Schema 49).

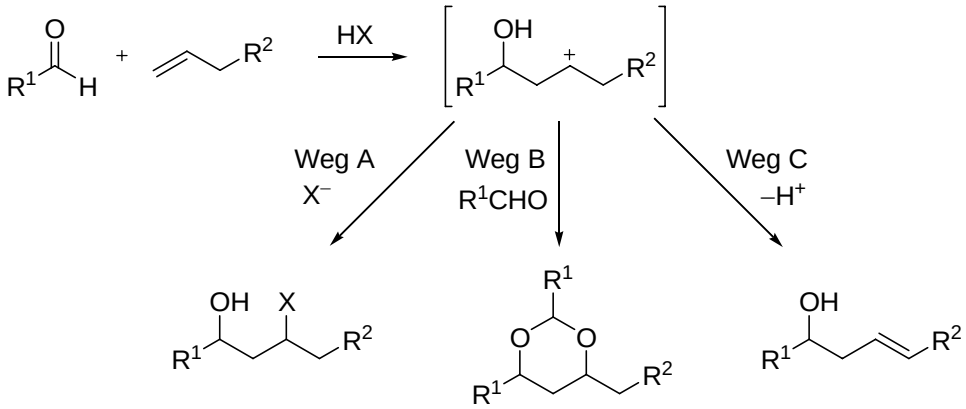


Schema 49 Die klassische En-Reaktion.

Der Mechanismus der En-Reaktion ähnelt dem der Diels-Alder-Reaktion und der 1,5-sigmatropen Wasserstoffverschiebung. Allen dreien wird ein sechsgliedriger aromatischer Übergangszustand zugeschrieben. Es gibt aber auch Beispiele für stufenweise Reaktionen über diradikalische oder zwitterionische Übergangszustände.[128]

Die Addition von Aldehyden oder Ketonen an Alkene bei Vorhandensein von Brønstedt Säuren wird als Prins-Reaktion bezeichnet.[129] Addition der protonierten Carbonyl-Komponente an das Alken liefert ein β-Hydroxycarbokation, welches entweder:

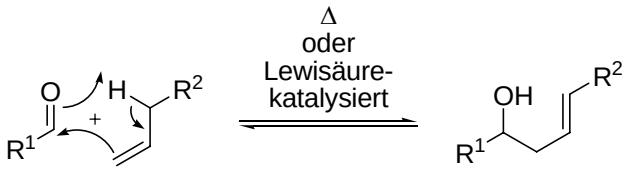
- mit einem Nucleophil abreagiert (Schema 50, Weg A),
- an ein weiteres Molekül Aldehyd addiert (Schema 50, Weg B),
- oder ein Proton verliert und zum Homoallylalkohol reagiert (Schema 50, Weg C).



Schema 50 Die Prins-Reaktion benötigt Zusatz einer Brønstedt Säure.

[127] Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 27-53.
[128] Review: Snider, B. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming I., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **1991**, Vol. 5, pp 1-27.
[129] Review: Snider, B. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming I., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **1991**, Vol. 2, pp 527-567.

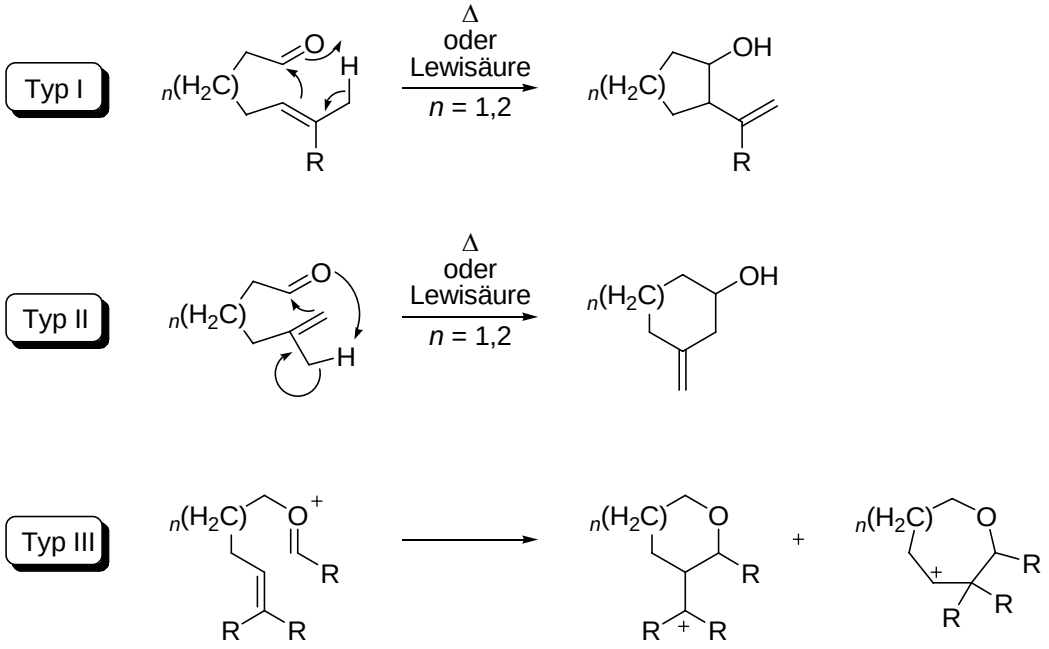
Elektronenarme Carbonyle gehen eine En-Reaktion mit Alkenen bei hoher Temperatur (100-250 °C), oder Lewis-Säure Katalyse ein (Schema 51).



Schema 51 Die Carbonyl-En Reaktion.

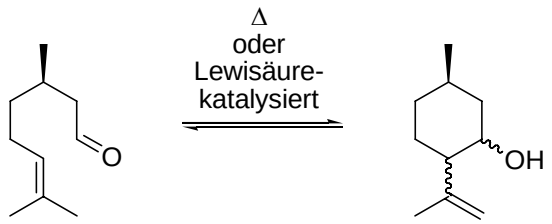
Der entstehende Homoallylalkohol entspricht formal dem Produkt aus Weg C der Prins-Reaktion (Schema 50, Weg C), allerdings erfolgt die Reaktion ohne stöchiometrische Zusätze einer Brønstedt Säure.

Man kann drei unterschiedliche Typen von intramolekularen Carbonyl-En oder Prins-Reaktionen definieren. In Typ I-Reaktionen erfolgt die Bildung der neuen σ-Bindung zwischen dem Carbonyl-Kohlenstoffatom und dem inneren Kohlenstoffatom der Doppelbindung (Schema 52). Bei Typ II-Reaktionen ist das äußere Kohlenstoffatom der Doppelbindung an der neuen σ-Bindung beteiligt. Bei Typ III-Reaktionen, reagiert ein Acetal, Halbacetal oder Enolether zu einem Carbokation, welches abhängig vom Substitutionsmuster der Doppelbindung cyclisiert.



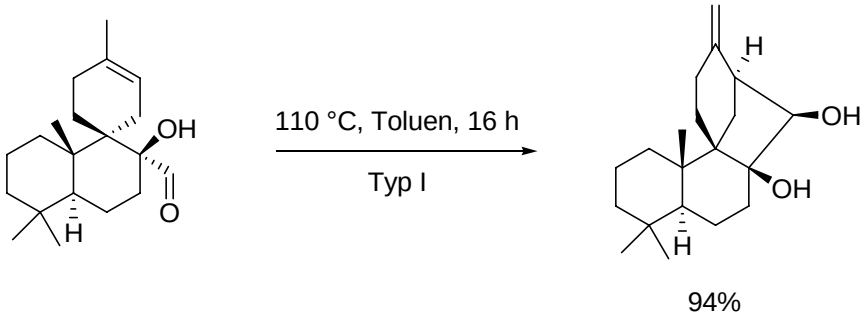
Schema 52 Die drei Typen von Carbonyl-En bzw. Prins-Reaktionen

Am bekanntesten und am besten untersucht sind Typ I Reaktionen bei denen z.B. aus Citronellal Cyclohexanole entstehen (Schema 53). Diese Reaktion kann sowohl thermisch bei 180 °C oder Lewissäurekatalysiert ablaufen.[130,131]



Schema 53 Citronellal ergibt thermisch alle vier möglichen Stereoisomere, $ZnBr_2$-katalysiert nur zwei.

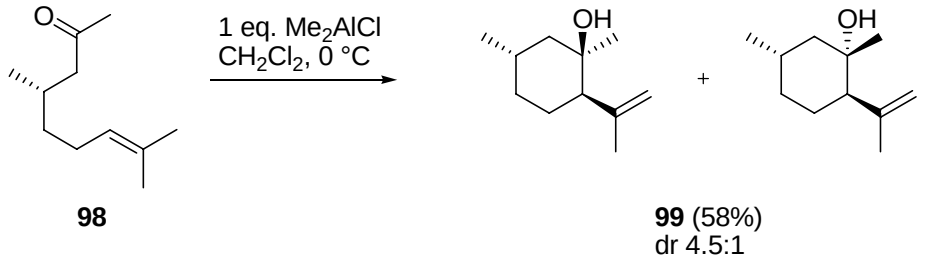
In intramolekularen Typ I-Carbonyl-En-Reaktionen ist die Bildung von Cyclohexanolen aufgrund geringerer Ringspannung schneller und exothermer als die Cyclopentanolbildung. Typ I-Reaktionen zu Cyclopentanolen sind sehr oft auch reversibel. Beispiele für die Synthese von Cyclopentanolen sind nicht so zahlreich, aber in manchen Fällen sehr beeindruckend, wie bei der Synthese eines Intermediates von 2-Deoxystemodione (Schema 54).[132]



Schema 54 Beispiel einer Typ I-Carbonyl-En-Reaktion bei der Synthese eines Intermediates von 2-Deoxystemodione.

Das Keton **98** konnte mit der starken Lewissäure Dimethylaluminiumchlorid in einer Typ I Reaktion mit 58% Ausbeute in die diastereomeren Cyclohexanole **99** überführt werden (Schema 55).[133]

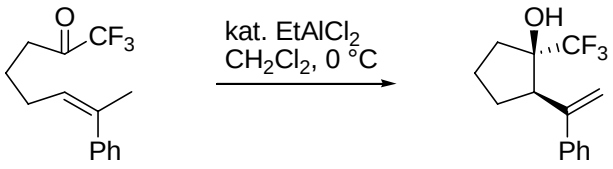
[130] Schulte-Elte, K. H.; Ohloff, G. *Helv. Chem. Acta* **1967**, *50*, 153.
[131] $ZnBr_2$-Katalyse: Nakatani, Y.; Kawashima, K. *Synthesis* **1978**, 147. Molybdän(II)- oder Wolfram(II)-Katalyse: Kocovsky, P.; Ghafoor, A.; Srogl, J.; Malkov, A. V.; Steele, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2765-2775.
[132] White, J. D.; Somers, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4424-4426.
[133] Snider, B. B.; Karras, M.; Price, T. R.; Rodini, D. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4538-4545.



98 **99** (58%)
dr 4.5:1

Schema 55 Intramolekulare Typ I-Carbonyl-En-Reaktion eines Ketons.

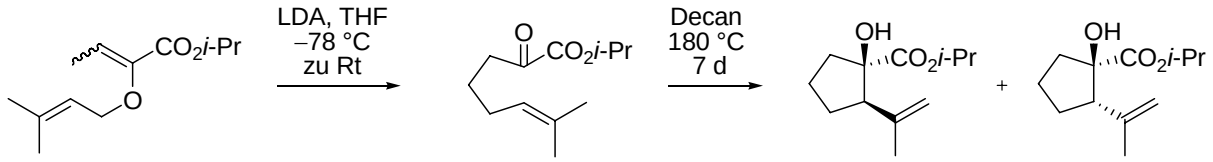
Ein Beispiel für den Umsatz eines elektronenarmen Ketons findet sich in Schema 56. Trifluormethylketon **100** cyclisierte Lewissäurekatalysiert in nahezu quantitativer Ausbeute zu Cyclopentanol **101**.[134] Bemerkenswert ist die ausschliessliche Bildung der *cis*-Konfiguration der Hydroxygruppe und des Vinylhenkels.



100 **101** (98%)

Schema 56 Intramolekulare Typ I-Carbonyl-En-Reaktion eines elektronenarmen Ketons.

Es sind nur sehr wenige Beispiele für eine thermische oder lewissäurekatalysierte intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion von α-Ketoestern in der Literatur zu finden. Unsere Arbeitsgruppe publizierte die ersten Ergebnisse einer solchen Reaktion (Schema 57).[135,136]



102 **103** (roh) **104** (47%)[a]
dr = 91:9

Esterdienolat-[2,3]-Wittig/Oxy-Cope-Umlagerung

Carbonyl-En-Reaktion

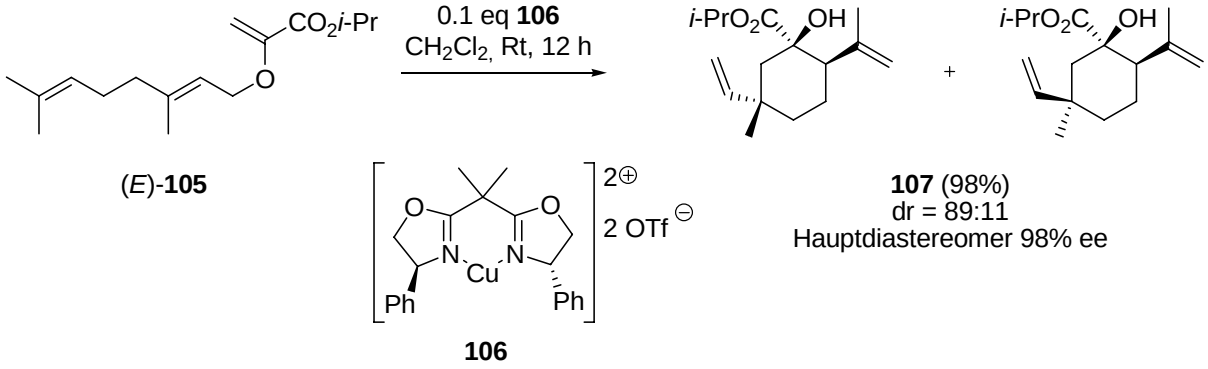
Schema 57 Eine Umwandlung eines Allylvinylethers in Cyclopentanole. a) Reisoliertes **103** (22%).

Der Allylvinylether **102** wurde mit LDA bei tiefen Temperaturen deprotoniert, und ging bei langsamen Auftauen auf Raumtemperatur eine Esterdienolat-[2,3]-Wittig-Umlagerung gefolgt

[134] Aubert, C.; Begue, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1011-1014.
[135] Hiersemann, M. *Synlett* **2000**, 415-417.
[136] Hiersemann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 483-491.

von einer Oxy-Cope-Umlagerung zu dem ungesättigten α-Ketoester **103** ein.[136] Das Rohprodukt **103** cyclisierte bei thermischer Behandlung durch eine intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion zu den Cyclopentanolen **104**.

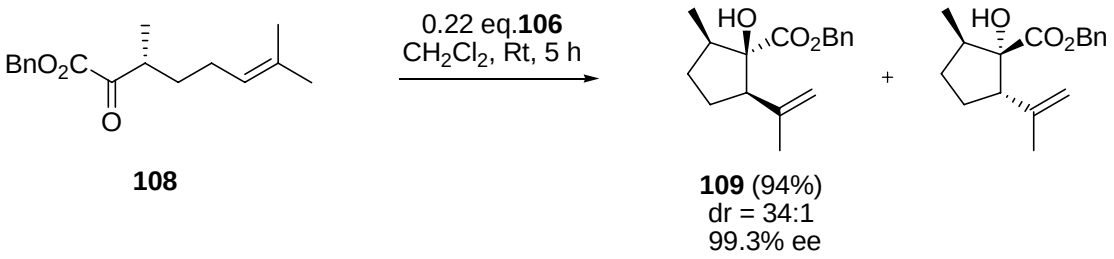
Dieser stufenweise Prozess wurde konsequent weiterentwickelt, und es gelang die erste katalytisch-asymmetrische Domino-Claisen-Umlagerung/intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion (Schema 58).[137]



Schema 58 In unserer Arbeitsgruppe entwickelte Domino-Claisen-Umlagerung/Carbonyl-En-Reaktion.

Der von Geraniol abgeleitete Allylvinylether (*E*)-**105** konnte mit dem chiralen Kupfer-(II)-bisoxazolin Katalysator **106** diastereoselektiv und mit hoher Enantioselektivität in einem Dominoprozess in die Cyclohexanole **107** umgelagert werden.

Später publizierten Yang et al. katalysierte intramolekulare Carbonyl-En-Reaktionen von α-Ketoestern.[138] So setzten sie einen chiralen α-Ketoester **108** mit [Cu((*S*,*S*)-Ph-box)](OTf)$_2$ (**106**) als chiralem Katalysator um (Schema 59).



Schema 59 Hohe Enantiomerenüberschüsse bei Katalyse mit chiralen Lewissäuren.

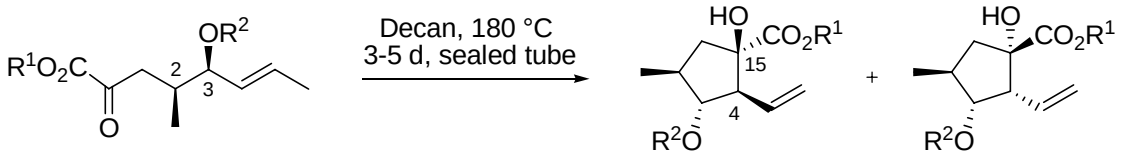
Es entstanden die Cyclopentanole **109** mit hoher Ausbeute und exzellenter Enantioselektivität. Grund hierfür war allerdings eine *matched* Situation zwischen chiralem

[137] Kaden, S.; Hiersemann, M. *Synlett* **2002**, 1999-2002.
[138] Yang, D.; Yang, M.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3749-3752.

Substrat und chiralem Katalysatorkomplex. Bei Einsatz des enantiomeren Katalysators reduzierte sich der Diastereomerenüberschuss auf nur noch 1.3:1.

Einen guten Überblick über asymmetrische En-Reaktionen in der organischen Synthese gibt ein Übersichtsartikel von Mikami.[139]

Meine Ergebnisse zu den thermischen Carbonyl-En-Reaktionen der α-Ketoester **87a** bis **87f** sind in Tabelle 4 zusammengefasst.



87a - **87f** (4*S*,15*R*)-**86** (4*R*,15*S*)-**86**

Eintrag	Ketoester	R^1	R^2	Produkt	Gesamtausbeute in % (4*S*,15*R*) und (4*R*,15*S*)	dr aus ^{1}H NMR (4*S*,15*R*):(4*R*,15*S*)
1	(2*S*,3*S*)-**87a**	Me	BOM	**86a**	69	5:1
2	**87b**	*i*-Pr	BOM	**86b**	79	5:1
3	**87c**	Me	TPS	**86c**	73	5:1
4	**87d**	*i*-Pr	TPS	**86d**	69	5:1
5	(2*S*,3*S*)-**87e**	Me	TBS	**86e**	80	5:1
6	**87f**	*i*-Pr	TBS	**86f**	75	5:1

Tabelle 4 Übersicht über die erhaltenen Ergebnisse der Carbonyl-En-Reaktion. Reaktionsbedingungen für alle Ansätze: 5-10 ml/mmol Dekan, 180 °C, 3-5 d, sealed tube.

Die Gesamtausbeuten beider Diastereomere liegt zwischen 69-80%. In allen untersuchten Fällen lag die Diastereoselektivität, egal welches Substitutionsmuster, bei 5:1 zugunsten des (4*S*,15*R*)-konfigurierten Produktes. Weitere Untersuchungen am Beispiel der Umsetzung von (2*S*,3*S*)-**87e** zeigten, dass das Diastereomerenverhältnis über die gesamte Reaktionszeit konstant bleibt.

Die Größe der Reaktionsansätze hatte weder auf die Ausbeute, noch auf das Diastereomerenverhältnis einen Einfluss. Die Diastereomere sind für den Fall R^2 = TPS säulenchromatographisch nicht trennbar, man kann nur einen Teil des Hauptdiastereomers sauber isolieren. Die Diastereomere von **86e** wurden bei Ansätzen ab 2 g durch

[139] Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021-1050.

Kieselgelfiltration von polaren Verunreinigungen gereinigt, und dann per präparativer HPLC getrennt, was sich ingesamt als ökonomischer herausstellte als die Trennung durch Säulenchromatographie.[140]

Das die thermische Carbonyl-En-Reaktion eine reversible Gleichgewichtsreaktion ist, konnte am Substrat (2*S*,3*S*)-**87e** gezeigt werden. Erhitzte man die reinen Diastereomere (4*S*,15*R*)-**86e** und (4*R*,15*S*)-**86e** jeweils für einige Tage bei 180 °C, stellte sich wieder das beim Erhitzen von α-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e** erhaltene Diastereomerenverhältnis von 5:1 ein (Diagramm 1).

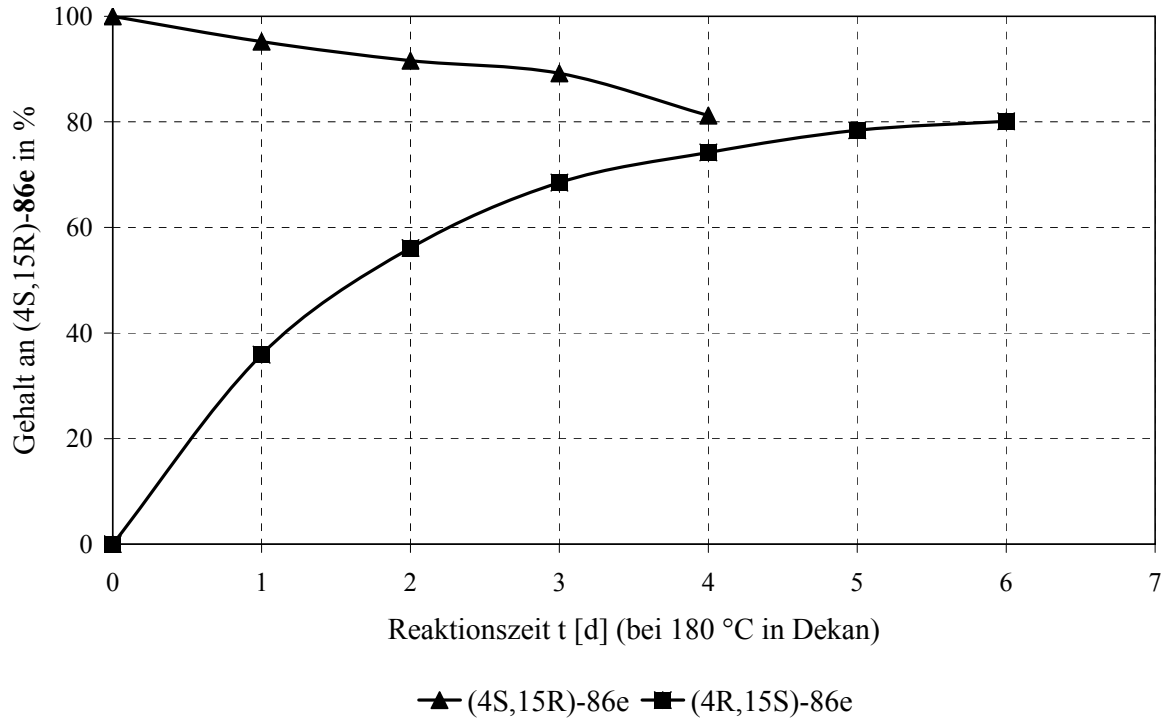
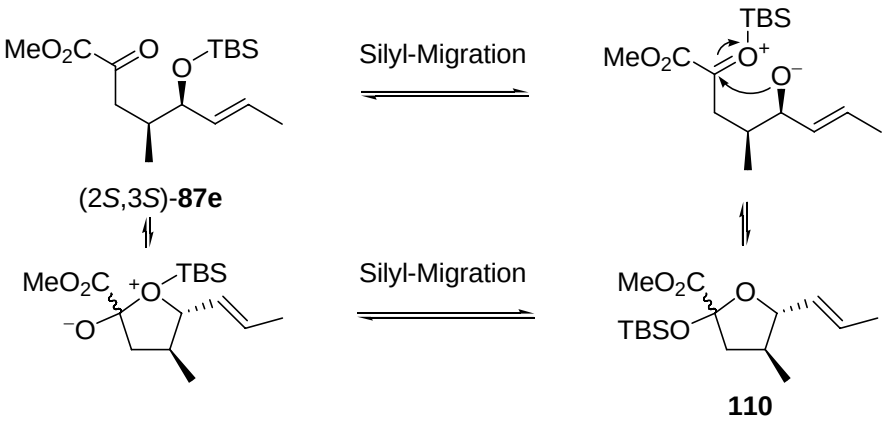


Diagramm 1 Nach etwa 5 Tagen bei 180 °C erhält man aus den reinen Diastereomeren wieder ein 5:1 Diastereomerengemisch.

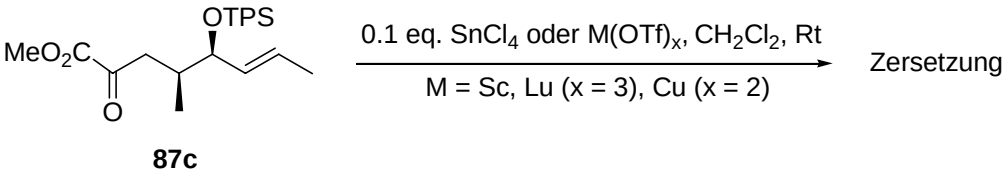
Bei der Carbonyl-En-Reaktion der α-Ketoester **86c-f** mit R^2 = TBS oder TPS, lies sich neben den Cyclopentanolen ein Nebenprodukt beobachten. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um ein Furanderivat **110**, welches am Beispiel des α-Ketoesters (2*S*,3*S*)-**87e** im Schema 60 dargestellt ist.

[140] Präparative HPLC: WATERS System 3000; RI-Detektor (KNAUR K-2400); stationäre Phase: Nucleosil 50-7 (32 × 250 mm); Flußrate 30 ml / min; Eluent: Heptan/Essigester 8:1; R_t[(4*S*,15*R*)-**86e**] = 9 min; R_t[(4*R*,15*S*)-**86e**] = 11 min; Basislinientrennung; ca. 900 mg pro Injektion.



Schema 60 Möglicher Mechanismus der Bildung des Nebenproduktes **110**.

Tanner et al beobachteten eine ähnliche Situation bei der Untersuchung einer thermischen Diels-Alder-Reaktion.[141] Das Furanderivat **110** entsteht im Fall von R^2 = TPS zu etwa 1.5-2% und im Fall von R^2 = TBS zu etwa 3-4% als ein Diastereomerengemisch.[142] Exploratorische Studien zur Lewissäurekatalysierten intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion wurden am α-Ketoester **87c** durchgeführt (Schema 61).



Schema 61 Versuche zu Katalyse der Carbonyl-En-Reaktion.

In allen Fällen war nur eine restlose Zersetzung des Substrates, meist innerhalb weniger Minuten, zu beobachten. Eine ausgiebige Untersuchung zur Katalyse der En-Reaktion dieser speziellen α-Ketoester scheint jedoch lohnenswert. Es könnten zum Beispiel der Einsatz schwächerer Lewissäuren, anderer Schutzgruppen oder ionischer Flüssigkeiten in Betracht gezogen werden.[143]

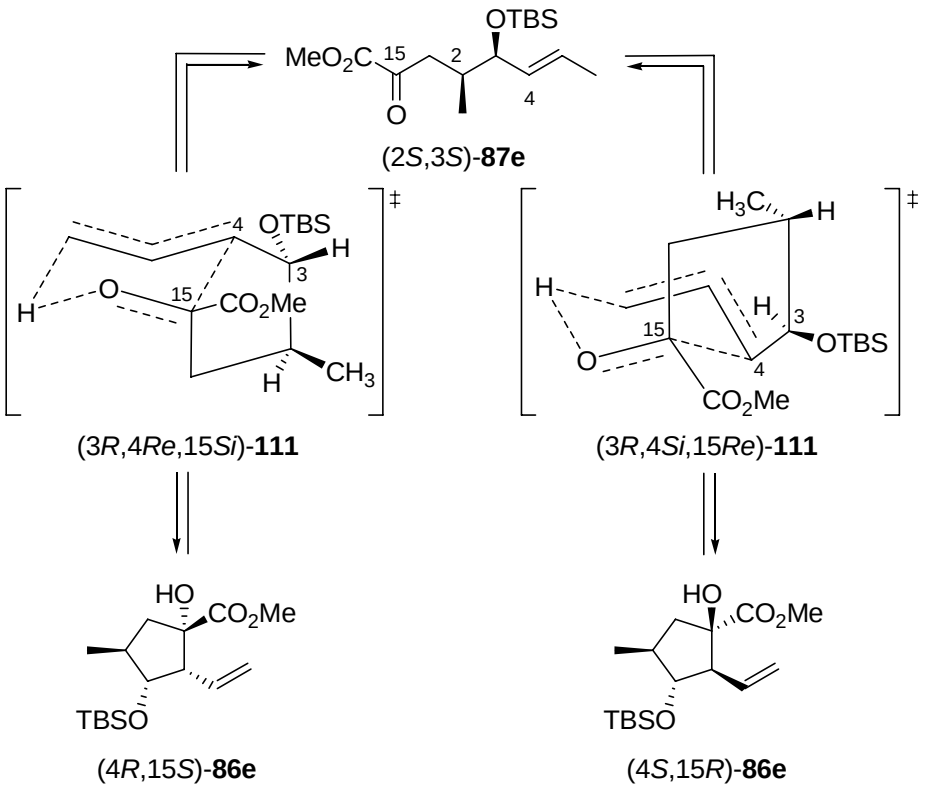
Exploratorisch wurde der Einsatz von Mikrowellen zur thermischen Carbonyl-En-Reaktion untersucht. Es gelang die Reaktionszeit bei gleich bleibender Diastereoselektivität zu verkürzen. Für eingehendere Untersuchungen sei aber auf zur Zeit laufende Arbeiten in unserem Arbeitskreis verwiesen.[144]

---

[141] Tanner, D.; Juhl, M.; Nielsen, E. T.; Le Quement, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 265-280.
[142] Aufgrund der geringen Menge und deutlicher Verunreinigungen wurde aber auf eine eingehende Charakterisierung verzichtet.
[143] Review: Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1015-1060.
[144] Diplomarbeit Daniel Köhler, AK Hiersemann.

4.5 Erklärung des stereochemischen Ergebnis

Wie lässt sich das stereochemische Ergebnis der Carbonyl-En-Reaktion erklären? Dies soll am Beispiel des Ketoesters (2*S*,3*S*)-**87e** erläutert werden (Schema 62).



Schema 62 Mögliche Übergangszustände bei der thermischen Carbonyl-En-Reaktion.

Die intramolekulare, thermische Carbonyl-En-Reaktion ist eine konzertiert ablaufende pericyclische Reaktion, die im Fall von (2*S*,3*S*)-**87e** über Bicyclo[4.3.0]nonan-artige Übergangszustände verläuft. Die simple Diastereoselektivität, lässt sich aus der Natur der Übergangszustände **111** erklären. Die Annahme dass ein Bicyclo[4.3.0]nonan-artiger Übergangszustand durchlaufen wird, ergibt die Möglichkeit, dass dieser *cis*- oder *trans*-annelliert ist.[145] Im Falle der *trans*-Verknüpfung entstünden Cyclopentanole **86e** die *trans*-konfiguriert sind.[145] Da diese überhaupt nicht beobachtet werden, ist der *trans*-annellierte Übergangszustand **111** (nicht bildlich dargestellt) wahrscheinlich energetisch so ungünstig, dass nur die beiden im Schema 62 angegebenen *cis*-verknüpften bicyclischen Übergangszustände **111** durchlaufen werden.

[145] *Cis* und *trans* bezieht sich hierbei auf die C15-Hydroxygruppe und den C4-Vinylrest.

Im Falle des Übergangszustandes (3*R*,4*Re*,15*Si*)-**111** zeigt die sterisch anspruchsvollere Silyloxygruppe an C3 in den konkaven Halbraum des Bicyclus. Dies sollte weniger begünstigt sein als wenn die Silyloxygruppe auf die konvexe Seite zeigt. Deshalb würde wahrscheinlich (3*R*,4*Si*,15*Re*)-**111** bevorzugt durchlaufen. Dieses Szenario entspräche einer kinetischen Kontrolle der Diastereoselektivität.
Die angewandten Reaktionsbedingungen (Dekan, 180 °C, 5 d) und die Reversibilität der thermischen Carbonyl-En-Reaktion lassen aber vermuten, dass die beobachtete Diastereoselektivität ein Resultat thermodynamischer Kontrolle ist. Hierbei ist offenbar (4*S*,15*R*)-**86e** stabiler als (4*R*,15*S*)-**86e**.

Quantenmechanische DFT-Berechnungen mit Gaussian98 auf dem Niveau B3LYP, Basissatz 6-31G* bestätigen diese Vermutung.[146] Hierbei wurden die Edukt und Produkt-Strukturen hinsichtlich minimaler Energie optimiert und durch Frequenzrechnung als Grundzustand verifiziert. Aus der Frequenzrechnung wurde die freie Enthalpie entnommen.
Vergleicht man die berechnete freie Enthalpie ΔG von (4*S*,15*R*)-**86e** (Hauptmengendiastereomer) und (4*R*,15*S*)-**86e** (Mindermengendiastereomer) bei Raumtemperatur und bei 180 °C, so besitzt das Mindermengendiastereomer in beiden Fällen eine höhere freie Enthalpie und ist deshalb weniger stabil (Tabelle 5).

	T [°C]	ΔG [Hartree][a]	ΔG_{rel} [kcal/mol][b]
Haupt-DS: (4*S*,15*R*)-**86e**	25	–1217.829645	0
	180	–1217.880080	0
Minder-DS: (4*R*,15*S*)-**86e**	25	–1217.827593	1.3
	180	–1217.878340	1.1

Tabelle 5 Aus der Gasphasenberechnung erhaltene, freie Enthalpien der Diastereomere von **58** bei 25 °C und 180 °C in Hartree, und die daraus berechnete relative Entalpie. a) Freie Entalpie aus der Gasphasenrechnung. b) Der Umrechnungsfaktor von Hartree in kcal/mol beträgt 1 Hartree = 627.51 kcal/mol. Die freie Enthalpie des Haupt-DS dient als Bezugspunkt und wurde gleich Null gesetzt. ΔG_{rel} berechnet sich folgendermassen: ΔG_{rel} = [ΔG(Minder-DS)–ΔG(Haupt-DS)]·627.51 kcal/(mol·Hartree).

[146] Gaussian 98, Revision A.7, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R., Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, Jr., R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S. ; Millam, J. M.; Daniels, A. D., Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B., Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, C. Y.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

Die freie Enthalpie des energetisch günstigeren Hauptdiastereomers, wurde als Bezugspunkt genommen, und gleich Null gesetzt (Tabelle 5, letzte Spalte).
Nach der Boltzmannverteilung erhält man mit diesen Werten ein Verhältnis von 9:1 der beiden Diastereomere bei Raumtemperatur (Gleichung 1).[147]

$$\frac{Minder-DS}{Haupt-DS}=\exp\left(-\frac{\left(\Delta G_{rel}Minder\right)-\left(\Delta G_{rel}Haupt\right)}{RT}\right)=\exp\left(-\frac{1.3\frac{kcal}{mol}\cdot 1000\cdot 4.187\frac{J}{kcal}}{8.314\frac{J}{K\cdot mol}\cdot 298.15K}\right)$$

$$\frac{Minder-DS}{Haupt-DS}=\exp\left(-2.19\right)=\frac{1}{9}$$

Gleichung 1 Berechnetes Diastereomerenverhältnis nach der Boltzmannverteilung bei 25 °C

Um den Temperatureinfluß zu berücksichtigen wurde eine Single-Point Rechnung für 453.15 K (180 °C) auf die bei 298.15 K (25 °C) optimierte Gasphasenstruktur angewendet (Tabelle 5, Daten für 180 °C).[148]
Nach der Boltzmann Verteilung erhält man somit bei 180 °C ein Diastereomerenverhältnis von 3.4:1 (Gleichung 2).

$$\frac{Minder-DS}{Haupt-DS}=\exp\left(-\frac{\left(\Delta G_{rel}Minder\right)-\left(\Delta G_{rel}Haupt\right)}{RT}\right)=\exp\left(-\frac{1.1\frac{kcal}{mol}\cdot 1000\cdot 4.187\frac{J}{kcal}}{8.314\frac{J}{K\cdot mol}\cdot 453.15K}\right)$$

$$\frac{Minder-DS}{Haupt-DS}=\exp\left(-1.22\right)=\frac{1}{3.4}$$

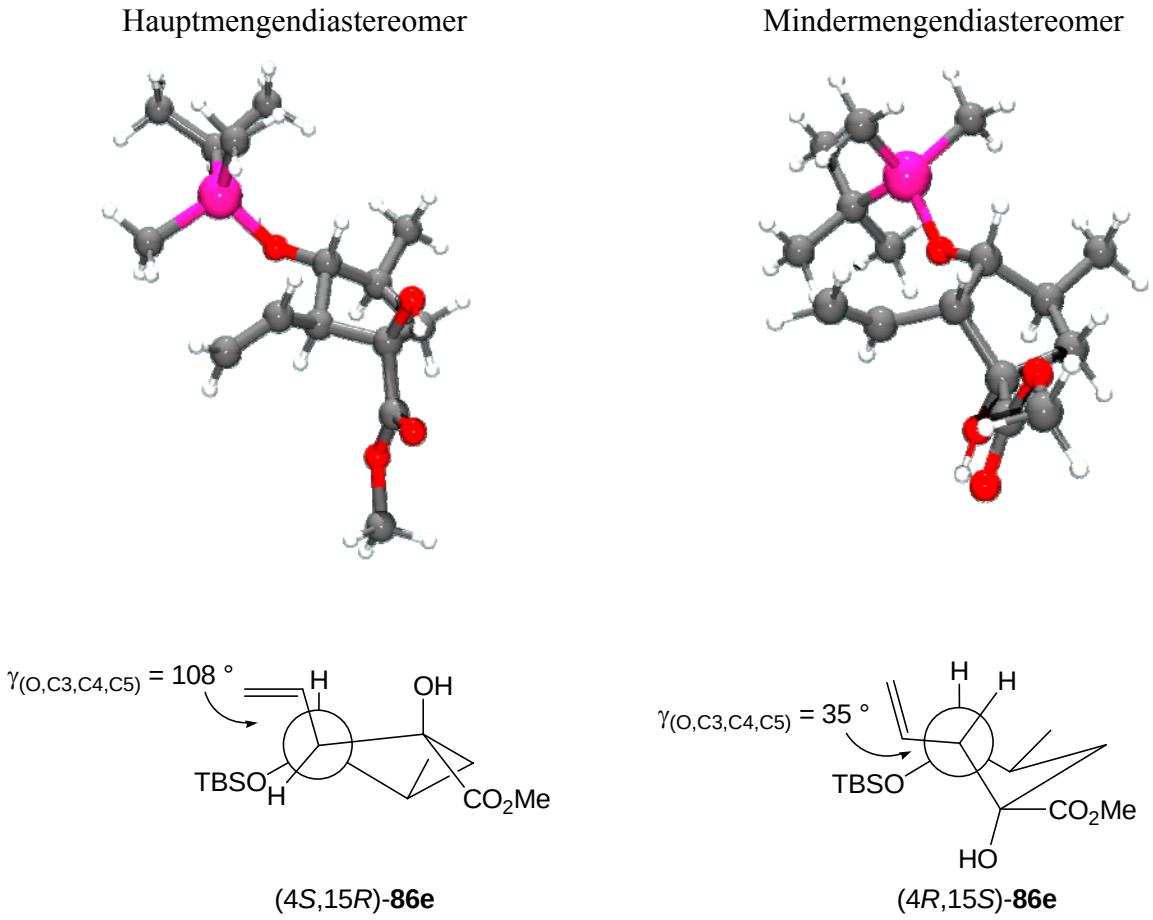
Gleichung 2 Berechnetes Diastereomerenverhältnis nach der Boltzmannverteilung bei 180 °C

Der berechnete Wert von 3.4:1 für die Diastereoselektivität der Carbonyl-En-Reaktion bei 180 °C entspricht relativ gut dem tatsächlich beobachteten Wert von 5:1. Könnte man die Carbonyl-En-Reaktion bei geringerer Temperatur durchführen, sollte sich die Diastereoselektivität laut den Ergebnissen der quantenmechanischen Berechnungen verbessern.

[147] Atkins, P. W. in „*Physikalische Chemie*“, dritte Auflage, 2001, Wiley-VCH, Weinheim., S.265.
[148] Gaussian98 keyword = „read isotope“.

Warum ist nun (4*S*,15*R*)-**86e** stabiler als (4*R*,15*S*)-**86e**?

Vergleich der berechneten Strukturen der beiden Diastereomere zeigt, dass im Fall von (4*S*,15*R*)-**86e** der Vinylhenkel antiperiplanar zur sterisch anspruchsvollen TBS-geschützen Hydroxyfunktion an C3 steht, während bei (4*R*,15*S*)-**86e** eine eher synperiplanare Anordnung vorliegt (Schema 63).[149] Dies könnte der Grund für die Destabilisierung des Mindermengendiastereomers sein.[150,151]



Schema 63 Vergleich der berechneten Strukturen der Diastereomere **86e**, und zur Veranschaulichung eine idealisierte Newman-Projektion. Die angegebenen Winkel wurden aus den optimierten Strukturen entnommen.

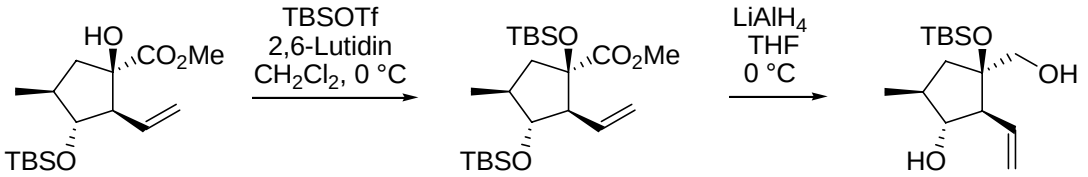
[149] Die berechnete Bindungslänge $r_{C3/C4}$ weißt nur geringe Unterschiede auf. Im Fall von (4*R*,15*S*)-**86e** ist sie nur um 0.004Å länger als bei (4*S*,15*R*)-**86e**.

[150] Die quantenmechanischen Berechnungen wurden von Dipl.-Chem. Julia Rehbein durchgeführt. Großen Dank dafür!

[151] Bei dieser Argumentation bleibt allerdings unklar, weshalb sich die Diastereoselektivität bei Veränderung des räumlichen Anspruches der Schutzgruppe nicht verändert.

4.6 Beweis der Konfiguration des Cyclopentans

Leider sind die Cyclopentanole **86** klare ölige Flüssigkeiten, so dass keine Röntgenstrukturanalyse möglich war.
Es gelang jedoch ein kristallines Derivat, Diol **113**, in zwei Stufen herzustellen (Schema 64).



(4*S*,15*R*)-**86e** **112** (96%) **113** (35%)[a]

Schema 64 Synthese des kristallinen Diols **113**. a) es konnten noch weitere Produkte isoliert werden, die Position der TBS-Gruppe konnte allerdings nicht bestimmt werden.

Veretherung der freien Hydroxygruppe in dem Cyclopentanol (4*S*,15*R*)-**86e** als TBS-Ether ergab Bissilylether **112**. Dieser wurde mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt, resultierend in der Bildung von Diol **113** mit einer schlechten Ausbeute von nur 35%. Die Ausbeute ist nicht optimiert. Es ist bekannt, das unter Umständen Silylschutzgruppen durch Lithiumaluminiumhydrid abgespalten werden können, allerdings bevorzugt wenn sich in benachbarter Position eine durch Lithiumaluminiumhydrid reduzierbare funktionelle Gruppe befindet.[152,153] Durch Verwendung von schwächeren Hydridüberträgern (z.B. DIBAH) sollte eine deutliche Unterdrückung von Nebenreaktion möglich sein. Die Röntgenstrukturanalyse von **113** zeigt eindeutig die relative Konfiguration der vier stereogenen Zentren am Cyclopentanring (Abb. 13), und mit dem Wissen um die absolute Konfiguration von C2 und C3 ergibt sich eine (2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-Konfiguration des Cyclopentans **113**.

[152] d. Vries, Brussee, J.; v. d. Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133-7137.
[153] Kurios ist ausserdem, dass in einer weiter unten beschriebenen Reduktion mit $LiAlH_4$ eben dieser Silylether an C3 nicht angegriffen wird.

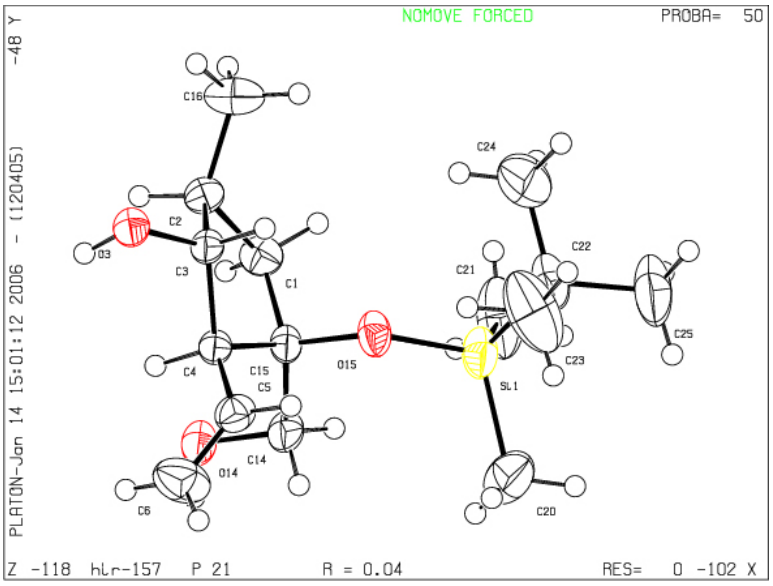
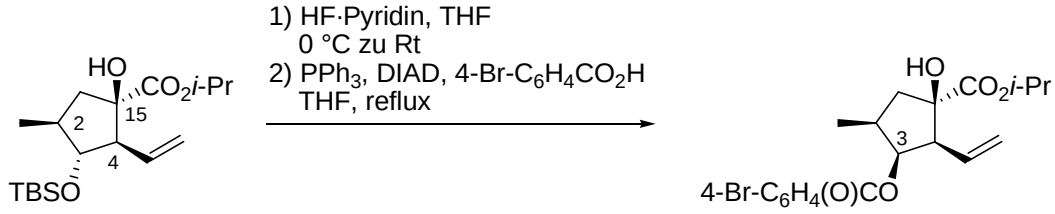


Abb. 13 Röntgenstruktur von Diol **113**.

4.7 Versuche zur Inversion des stereogenen Zentrums an C3

Nachdem die Synthese des Cyclopentanfragments mit der richtigen absoluten Konfiguration an drei der vier stereogenen Zentren geglückt war, galt es zu untersuchen, ob die (3*R*)-Konfiguration in die im Characiol (**64**) gefundene (3*S*)-Konfiguration umgewandelt werden kann.

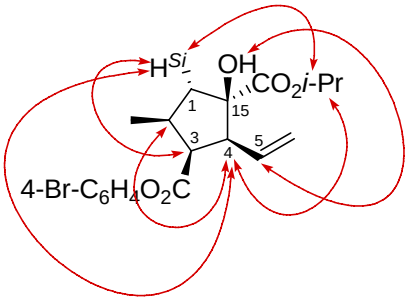


(2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86f**

(2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114**
(63% zwei Stufen)

Schema 65 Mitsunobu-Inversion an C3.

Hierfür wurde (4*S*,15*R*)-**86f** mit Fluorwasserstoff in Pyridin entschützt, und anschließend unter klassischen Mitsunobu-Inversionsbedingungen in den Brombenzoesäureester (2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114** überführt (Schema 65).[88] Die Ausbeute von 63% über zwei Stufen wurde nicht optimiert. Ausgiebige Analyse des NOESY-Spektrums belegt die Inversion an C3 (Tabelle 6, Eintrag 1,3,4).



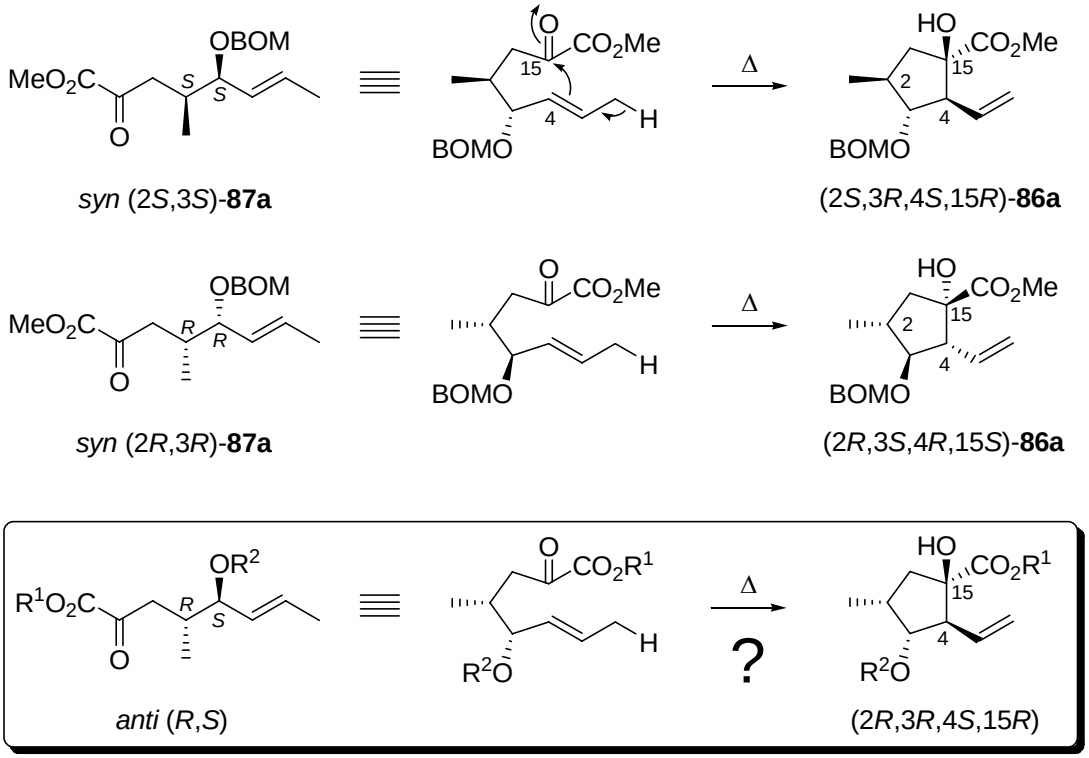
(2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114**

Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	-O*i*Pr (1.33-1.34 ppm)	4-CH (2.98 ppm)	-CO_2*i*Pr und 4-H sind *cis*
2	-O*i*Pr (1.33-1.34 ppm)	1-H^{Si} (2.55 ppm)	-CO_2*i*Pr und 1-H^{Si} sind *cis*
3	2-CH (2.37-2.47 ppm)	4-CH (2.98 ppm)	2-H und 4-H sind *cis*
4	4-CH (2.98 ppm)	1-H^{Si} (2.55 ppm)	4-H und 1-H^{Si} sind *cis*
5	15-OH (3.23 ppm)	5-CH (5.79 ppm)	15-OH und -CH=CH_2 sind *cis*
6	3-CH (5.56 ppm)	1-H^{Si} (2.55 ppm)	3-H und 1-H^{Si} sind *cis*

Tabelle 6 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114**.

4.8 Carbonyl-En-Reaktion eines *anti*-konfigurierten α-Ketoesters

Da bislang von mir nur die *syn*-konfigurierten α-Ketoester **87** untersucht wurden, lag es auf der Hand zu untersuchen, wie sich *anti*-konfigurierte α-Ketoester bei einer Carbonyl-En-Reaktion verhalten würden (Schema 66).[154]



Schema 66 Wie verhalten sich *anti*-konfigurierte α-Ketoester in der Carbonyl-En-Reaktion?

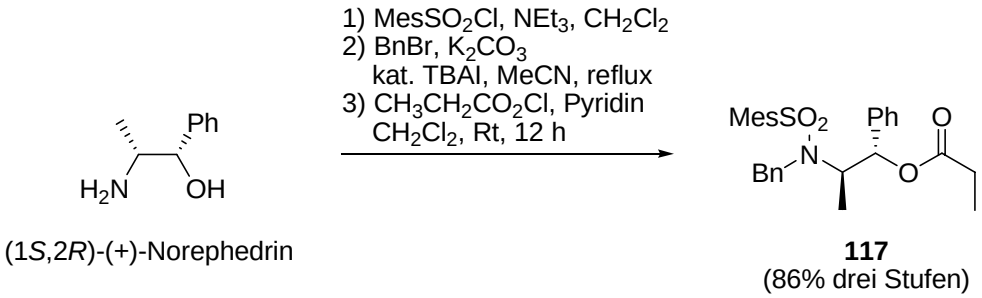
Die beiden *syn*-konfigurierten α-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87a** und (2*R*,3*R*)-**87a** ergaben unter thermischer Behandlung die Cyclopentanole **86a**, bei denen der Vinylhenkel und die geschützte Hydroxyfunktion an C3 eine *trans*-Konfiguration einnahmen. Würde ein *anti*-konfigurierter α-Ketoester ebenfalls eine solche substratinduzierte Diastereoselektivität bewirken?

Die Synthese eines solchen *anti*-konfigurierten α-Ketoesters orientierte sich im wesentlichen an der oben dargestellten Synthese von *syn*-α-Ketoestern. Der wesentliche Unterschied bestand darin, dass anstelle einer *syn*-Evans-Aldol-Addition eine *anti*-Aldol-Addition zur Installation der stereogenen Zentren zum Einsatz kommen sollte. Im folgenden wird die Synthese eines *anti*-konfigurierten α-Ketoesters beschrieben.

[154] Diese Arbeiten wurden unter meiner Aufsicht im Wesentlichen von Dipl.-Chem. Julia Rehbein und Forschungsstudent Daniel Köhler in den Jahren 2002-2005 erledigt. Großen Dank!

Heathcock et al. modifizierten die *syn*-Evans-Aldol-Bedingungen und erzeugten dadurch eine hohe *anti*-Selektivität.[155] Allerdings schien dies auf wenige Aldehyde limitiert zu sein, bzw. ergab schlechte Ausbeuten.[156] Eine zuverlässigere Methode musste gefunden werden.
Für eine lange Zeit galten Carbonsäureester als unreaktiv unter den für Aldolreaktionen benutzten Enolisierungsbedingungen.[99] Erst die Gruppe um Abiko et al. beobachtete Mitte der Neunziger Jahre das Carbonsäureester sehr wohl als exzellente Substrate für Aldolreaktionen dienen können.[157] Nicht nur das Carbonsäureester überhaupt als Substrate dienen können war interessant, sondern dass durch geschickte Variation der Reaktionsbedingungen die Aldol-Addition sowohl *syn*- als auch *anti*-selektiv durchgeführt werden konnte. So konnte ein Propionsäureester, der mit einem auf Norephedrin basierenden chiralen Auxiliar verestert war, mit einer Vielzahl von Aldehyden sowohl zum *syn*-Aldolprodukt als auch zum *anti*-Aldolprodukt mit sehr hoher Diastereoselektivität umgesetzt werden.[158,159] Die Methodik zum Aufbau von *anti*-Aldolen erwies sich als so robust, dass sie bis zum heutigen Tag in zahlreichen Totalsynthesen, zum Beispiel von Rhizoxin D, verwendet wurde.[160]
Es finden sich auch noch weitere Beispiele für *anti*-Aldol-Additionen: zum Beispiel mit auf Campher oder Sulfonamid basierenden Auxiliaren.[161,162]

Der Methodik von Abiko folgend,[159] stellten wir ausgehend von (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin den Propionsäureester **117** in drei Stufen mit ausgezeichneter Ausbeute her (Schema 67).



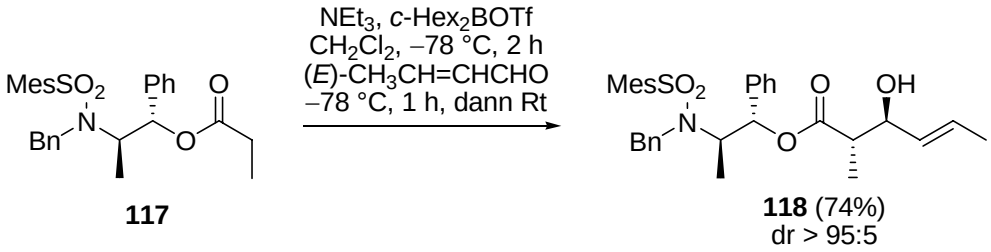
(1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin

117
(86% drei Stufen)

Schema 67 "Ex-chiral pool" Synthese des chiralen Propionsäureesters **117**.

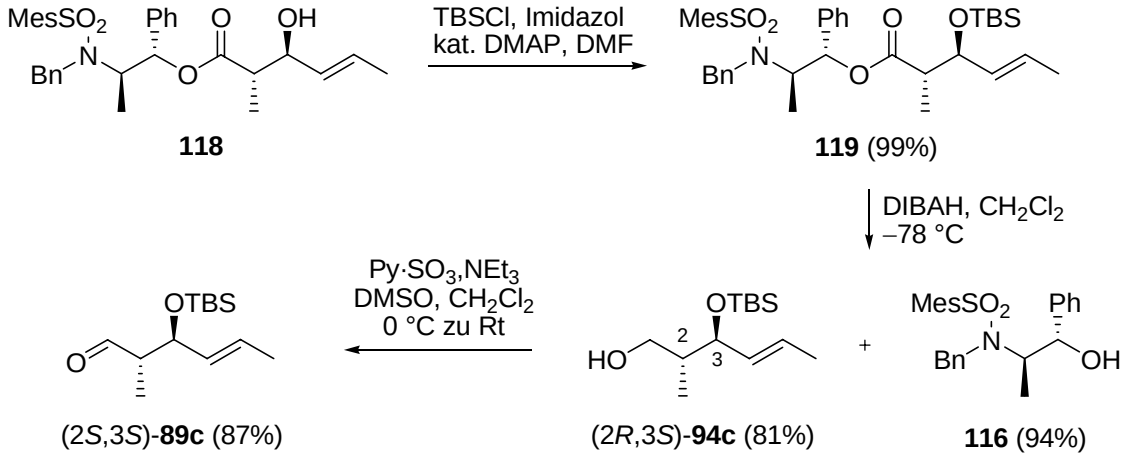
[155] Heathcock, C. H.; Danda, H.; Hansen, M. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173-181.
[156] Ojika, M.; Watanabe, T.; Qi, J.; Tanino, T.; Sakagami, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 187-194.
[157] Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.
[158] Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.
[159] Review: Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395.
[160] Lafontaine, J. A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215-4234.
[161] Wang, Y.-C.; Hung, A.-W.; Chang, C.-S.; Yan, T.-H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2038-2043.
[162] Ghosh, A. K.; Onishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2527-2528.

Die Herstellung der für die Aldol-Addition benötigten Dicyclohexylboryltriflat-Lösung verlangte etwas Fingerspitzengefühl, aber nach einigen Versuchen waren wir in der Lage diese in ausreichender Menge herzustellen.
Die *anti*-Aldol-Addition gelang problemlos, und wir hatten unser gewünschtes *anti*-Aldol **118** im Gramm-Maßstab vorliegen (Schema 68).



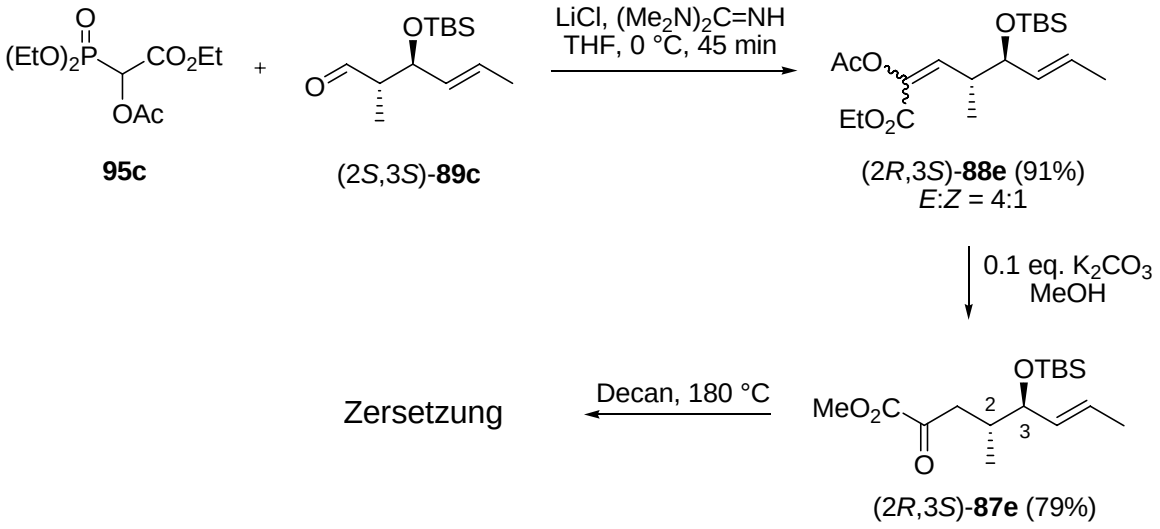
Schema 68 Anti-Aldol-Addition nach Abiko. Die Diastereoselektivität wurde dem ^{1}H NMR-Rohspektrum entnommen.

Das Aldoladdukt **118** wurde mit TBSCl in den Silylether **119** überführt, der mit DIBAH zum primären Alkohol (2*R*,3*S*)-**94c** reduziert und unter Parikh-Doering-Bedingungen zum Aldehyd (2*S*,3*S*)-**89c** oxidiert werden konnte (Schema 69).



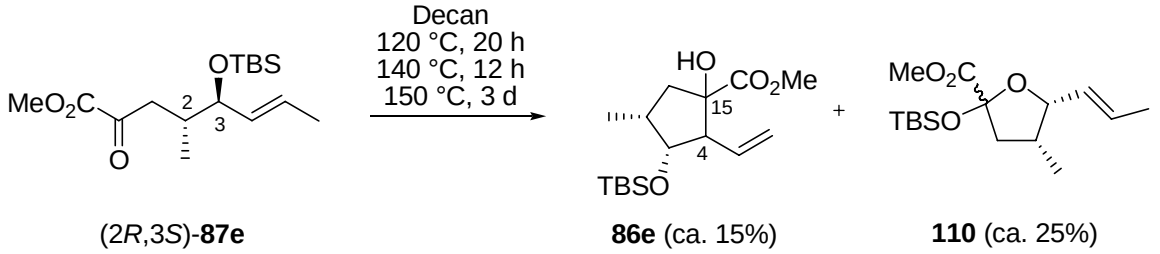
Schema 69 Synthese des Aldehyds (2*S*,3*S*)-**89c**.

Die Kettenverlängerung des Aldehyds (2*S*,3*S*)-**89c** erfolgte unter den bewährten Masamune-Roush-Bedingungen mit dem Phosphonat **95c**. Das resultierende Enolacetat (2*R*,3*S*)-**88e** wurde mit K_2CO_3 in Methanol zum α-Ketoester (2*R*,3*S*)-**87** mit guten Ausbeuten umgeestert (Schema 70).



Schema 70 Synthese von (2*R*,3*S*)-**87e**.

Nachdem die Synthese des α-Ketoesters (2*R*,3*S*)-**87e** geglückt war, mussten wir leider feststellen, dass dieser sich beim Erhitzen auf 180 °C zersetzte. Versuche bei tieferen Temperaturen folgten, von denen der erfolgreichste näher erläutert wird (Schema 71).



Schema 71 Versuch einer thermischen Carbonyl-En-Reaktion von (2*R*,3*S*)-**87e**.

Bei 120 °C erfolgte keine Reaktion (DC-Kontrolle). Nach Steigerung der Temperatur auf 140 °C für 12 Stunden, konnte man per DC eine Substanz detektieren, deren R_f Wert analog dem von Furan **110** war (Schema 60). Ab 150 °C bildete sich eine Substanz die dem gewünschten Cyclopentanol **86e** entsprechen könnte. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielten wir 25% des vermeintlichen Nebenproduktes **110**, und ca. 15% eines 1:1.2 Diastereomerengemisches von **86e**.[163] Da es nicht möglich war, die Diastereomere zu trennen,[164] konnte auch keine Zuordnung der Konfiguration an C4 und C15 vorgenommen werden. Es konnte auch nicht mit absoluter Sicherheit festgestellt werden, ob es sich tatsächlich um **86e** handelte.

[163] Die Diastereoselektivität wurde aus dem ^{1}H NMR-Spektrum entnommen. Sie ist aber nicht repräsentativ, da es nicht möglich war, die Integration an einem Rohspektrum durchzuführen.
[164] Bisher keine HPLC-Trennung versucht.

Die Ergebnisse dieser exploratorischen Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- *anti*-Aldol-Additionen sind im großen Maßstab praktikabel und einfach durchzuführen,
- das Syntheseprotokoll für an C2/C3 *syn*-konfigurierte α-Ketoester lässt sich ohne Problem auf C2/C3 *anti*-konfigurierte Ketoester übertragen,
- α-Ketoester (2*R*,3*S*)-**87e** geht bei hohen Temperaturen (180 °C) keine Carbonyl-En Reaktion ein, sondern zersetzt sich,
- bei geringeren Temperaturen überwiegt eine Nebenreaktion,
- es konnte nicht geklärt werden, wie die Konfiguration der wahrscheinlich in geringem Maße gebildeten Cyclopentanole **86e** ist.

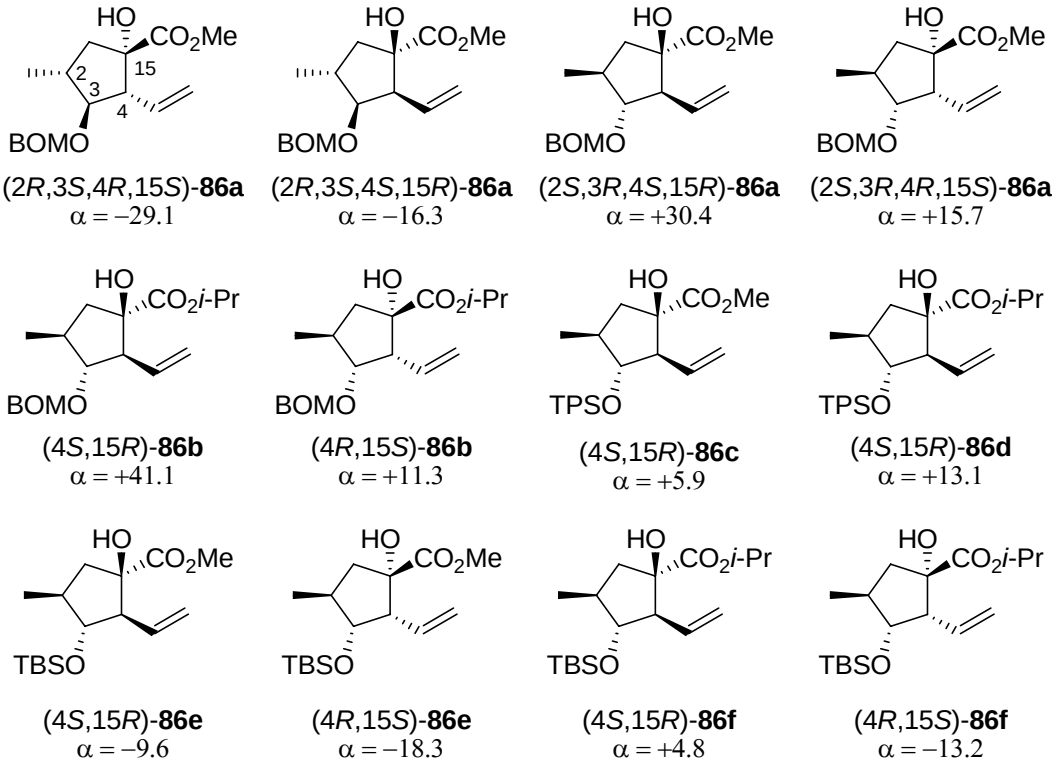
Für weitere Versuche schlage ich eine veränderte Schutzgruppe an der Hydroxyfunktion vor. Um die Bildung des Nebenproduktes zu unterdrücken, sollte keine Silylschutzgruppe verwendet werden, sondern z.B. ein PMB-Ether.[165]

Eine abschließende Bewertung, ob es möglich ist (2*R*,3*R*,4*S*,15*R*)-konfigurierte Cyclopentanole einstufig mit Hilfe einer intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion herzustellen (Schema 66), kann aufgrund der geringen Anzahl von Versuchen nicht gegeben werden.

[165] Takaku, H.; Kamaike, K.; Tsuchiya, H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 51-56.

4.9 Zusammenfassung der Synthese der Cyclopentanfragmente

Es gelang die im Schema 72 dargestellten Cyclopentanole enantiomerenrein über eine achtstufige Reaktionssequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-**90a** bzw. (*S*)-**90a** herzustellen und zu isolieren.



Schema 72 Übersicht über alle synthetisierten und isolierten Cyclopentanole. Darunter sind ihre jeweiligen Drehwerte vermerkt.

Die Zuordnung der relativen und absoluten Konfiguration erfolgte über Drehwertvergleich mit literaturbekannten Substanzen, 2D-NMR Spektroskopie und eine Kristallstrukturanalyse. Für (4*S*,15*R*)-**86e** wurde eine optimierte Syntheseroute entwickelt, welche sich durch hohe Effektivität auszeichnet. Sie ist geeignet, um die Synthese des Cyclopentanfragmentes im Gramm-Maßstab durchzuführen. Bis auf das bei der *syn*-Evans-Aldol-Addition verwendete Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat und die Verwendung von Silylschutzgruppen, wurden nur preiswerte Grundchemikalien eingesetzt.[166] Das zur chiralen Induktion benötigte Evans-Auxiliar lässt sich mit sehr hohen Ausbeuten reisolieren, und kann wiederverwendet werden. Die Diastereomere der intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion können durch simples

[166] Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat: Fluka 100 mmol / 1 M in CH_2Cl_2 ca. 90 €, TBSCl je nach Anbieter etwa 0.3 - 0.5 € / mmol.

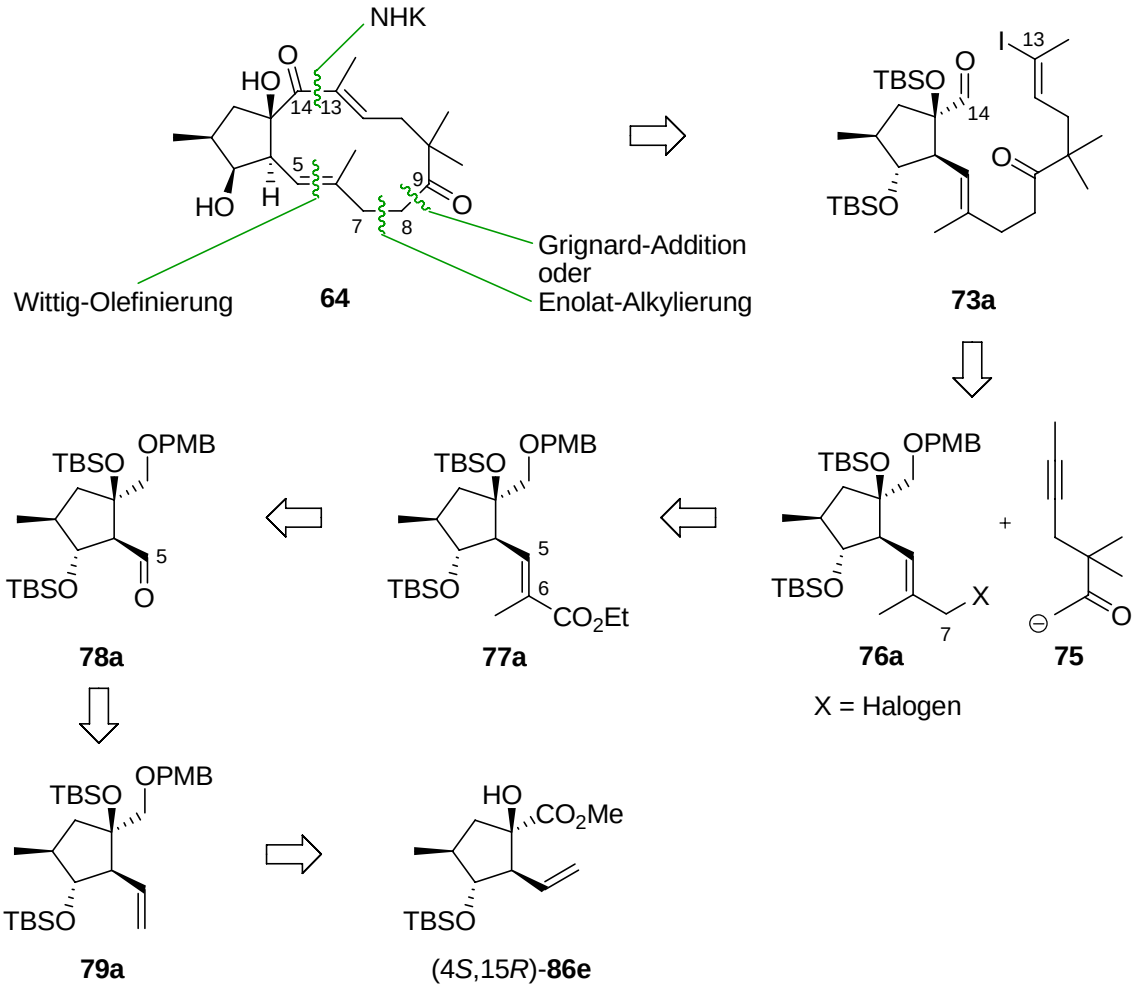
Erhitzen ineinander überführt werden. Es wurde gezeigt dass es möglich ist, durch eine Mitsunobu-Inversion die absolute Konfiguration an C3 umzukehren. Einige der Cylcopentanfragmente, zum Beispiel (4*S*,15*R*)-**86e**, können als Ausgangsmaterial für die Synthese von Characiol (**64**) Verwendung finden, während zum Beispiel das Mindermengendiastereomer (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a** Zugang zu Euphoscopin L (**63**) ermöglicht.

5 Strategie A – Versuche zu Nozaki-Hiyama-Kishi-Cyclisierung

Als Startmaterial für alle weiteren Transformationen wurde Cyclopentanol (4*S*,15*R*)-**86e** gewählt, folgende Gründe sprachen dafür:

- es entsteht bei der Carbonyl-En-Reaktion als Hauptdiastereomer,
- leichte chromatographische Trennung der Diastereomere aus der Carbonyl-En-Reaktion,
- die C3 TBS-Schutzgruppe lässt sich sehr effizient abspalten (wie im Kapitel 4.7 gezeigt).

Damit ergab sich eine neue Retrosyntheseplanung, die im Schema 73 angegeben ist. Zur Synthese des zur NHK-Cyclisierung notwendigen Vinyliodides **73a** waren zuerst Untersuchungen zum stereoselektiven Aufbau der Doppelbindung C5/C6 notwendig.

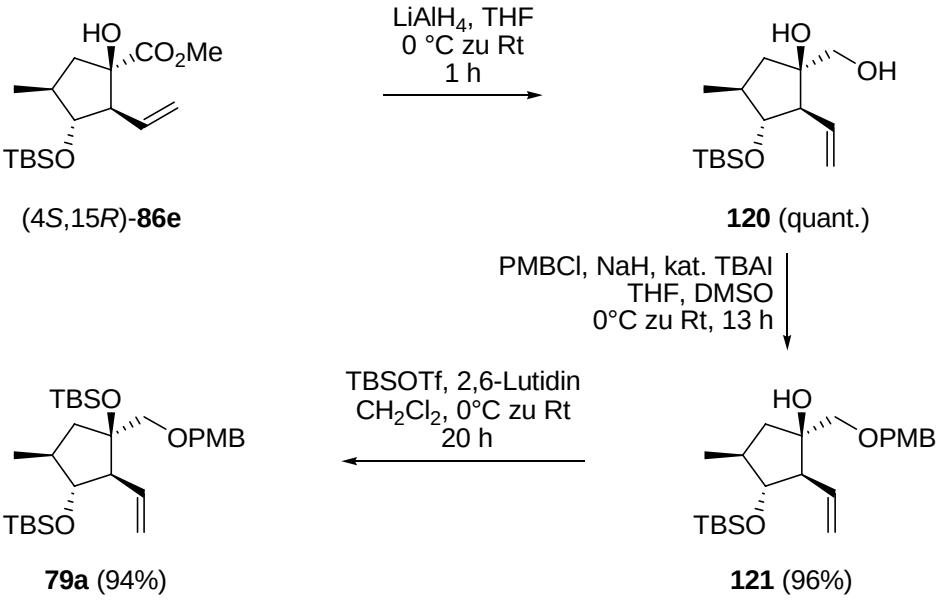


Schema 73 Strategie A: intramolekulare Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung (NHK) an Vinyliodid **73a** zur Cyclisierung des 12-gliedrigen Ringes (siehe auch Schema 21).

Der Methylester in (4*S*,15*R*)-**86a** sollte zuerst in einen primären Alkohol überführt werden. Im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Synthese wurde eine temporäre Schützung des primären Alkohols als *p*-Methoxybenzylether **79a** angestrebt,[165] da dieser sich in Gegenwart von Vinyliodiden selektiv entschützen lässt.[167] Die freie Hydroxyfunktion an C15 sollte ebenfalls geschützt werden. Hierbei entschied ich mich für die TBS-Schutzgruppe, da von der Trimethylsilylschutzgruppe (TMS) berichtet wird, das diese oft nicht hinreichend stabil gegenüber sauren[168] oder basischen[168,169] Reaktionsbedingungen ist.

5.1 Versuche zum Aufbau der C5/C6-Doppelbindung

Den obigen Gedanken folgend, gelang die Synthese des Bissilylethers **79a** mit guten Ausbeuten (Schema 74).

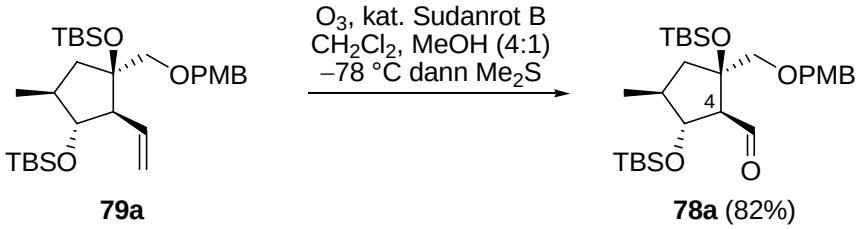


Schema 74 Vorbereitung eines geeigneten Substrates zur Kettenverlängerung. TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

Reaktion von (4*S*,15*R*)-**86e** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte quantitativ Diol **120**. Der primäre Alkohol wurde als PMB-Ether **121** geschützt[170] und anschließende Behandlung mit

[167] Für ein Beispiel siehe: Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Chakraborty, K. K.; Bertinato, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 617-618.
[168] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., John Wiley & Sons Inc.,New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore, **1999**.
[169] Hurst, T. D.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2004.
[170] Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid siehe: Mootoo, D. R.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 185-200.

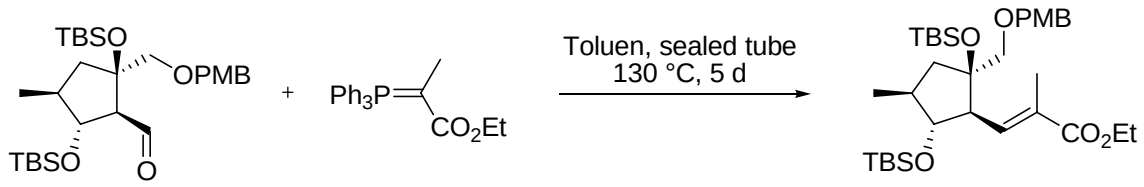
TBS-Triflat ergab Bissilylether **79a** mit 90% Ausbeute über drei Stufen. Ozonolytische Spaltung der Doppelbindung von **79a** ergab Aldehyd **78a** (Schema 75). Durch Zusatz von katalytischen Mengen des Azofarbstoffes Sudanrot konnte der Endpunkt der Ozonolyse (also bevor der Aromat der PMB-Gruppe angegriffen wird) detektiert werden.[171]



79a **78a** (82%)

Schema 75 Ozonolyse der Doppelbindung von **122.**

Der Aldehyd **78a** ist stabil gegenüber Säulenchromatographie. Eine denkbare Epimerisierung des α-ständigen stereogenen Zentrums an C4 durch Keto-Enol-Tautomerie wurde nicht beobachtet. Nun konnte untersucht werden, ob eine Wittig-Olefinierung des Aldehyds mit einem stabilisierten Ylid die gewünschte (*E*)-konfiguration der C5/C6 Doppelbindung erzeugt. Erhitzte man **78a** zusammen mit dem kommerziell erhältlichen 1-(Ethoxycarbonyl)-ethylidentriphenylphosphoran in Toluen erhielt man das Olefin **77a** (Schema 76).

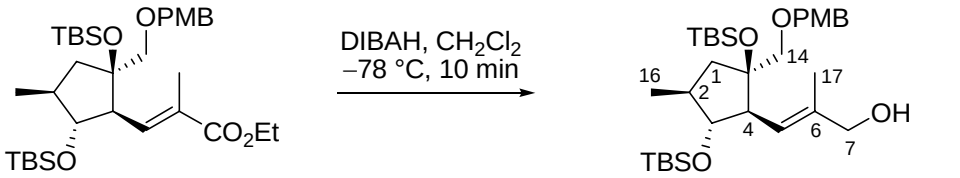


78a **77a** (Rohprodukt)

Schema 76 Wittig-Olefinierung unter drastischen Bedingungen.

Bemerkenswert sind die drastischen Reaktionsbedingungen, die nötig sind, um die Olefinierung zu bewirken. Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich die starke sterische Abschirmung des Aldehyds durch die zwei in β-Stellung befindlichen Siloxygruppen. In einigen Fällen konnte sogar nach 5 Tagen bei 130 °C unveränderter Aldehyd **78a** reisoliert werden. Das Olefin **77a** war auf dieser Stufe nicht sauber isolierbar, da wahrscheinlich Triphenylphosphinoxid cochromatographierte. Ob die Olefinierung selektiv verlief, lies sich auch nicht feststellen, da Signalüberlappungen im ^{1}H NMR-Spektrum auftraten. Erst die Reduktion des Ethylesters **77a** zum Allylalkohol **122** brachte Klarheit (Schema 77).

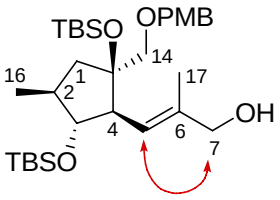
[171] Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K. *Synthesis* **1980**, 807-810.



77a (Rohprodukt) **122** (75% zwei Stufen von **78a**)

Schema 77 Reduktion des Ethylesters zum Allylalkohol.

Im ^{1}H NMR-Spektrum von **122** konnte kein anderes Doppelbindungsisomer detektiert, und durch 2D-NMR Experimente die (*E*)-Konfiguration der neuen Doppelbindung zweifelsfrei belegt werden (Tabelle 7, Eintrag 6).



122

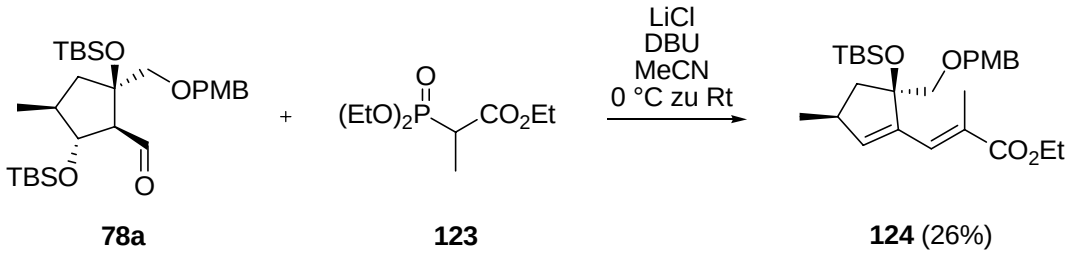
Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	1-H^{Re} (1.29 ppm)	5-CH (5.49 ppm)	1-H^{Re} und -CH=C(CH$_3$)- sind *cis*
2	4-CH (2.65 ppm)	2-CH (1.75-1.85 ppm)	4-H und 2-H sind *cis*
3	4-CH (2.65 ppm)	1-H^{Si} (2.34 ppm)	4-H und 1-H^{Si} sind *cis*
4	4-CH (2.65 ppm)	14-CH$_2$ (3.19 ppm)	4-H und 14-CH$_2$ sind *cis*
5	3-CH (3.71 ppm)	1-H^{Re} (1.29 ppm)	3-H und 1-H^{Re} sind *cis*
6	5-CH (5.49 ppm)	7-CH$_2$ (4.01 ppm)	(5*E*)

Tabelle 7 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von **122** (im Bild ist nur der Kreuzpeak angegeben, der zum Beweis der Doppelbindungskonfiguration (5*E*) wichtig ist).

Es gelang also mit Hilfe einer Wittig-Olefinierung den Allylalkohol **122** mit einer guten Ausbeute von 75% über zwei Stufen (*E*)-selektiv herzustellen.

Eine HWE-Olefinierung von **78a** unter Masamune-Roush Bedingungen mit dem kommerziell erhältlichen Phosphonat **123** führte zur Bildung des Diens **124** (Schema 78).[172]

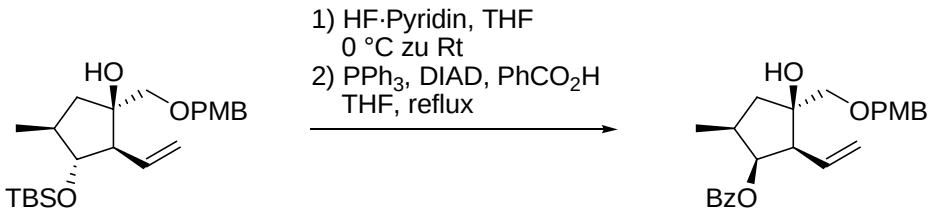
[172] Analytische Daten für **124**: siehe im Experimentellen Teil Versuchsvorschrift zum Umsatz von **126a** (Schema 83).



78a **123** **124** (26%)

Schema 78 Eliminierung als unerwünschte Nebenreaktion.

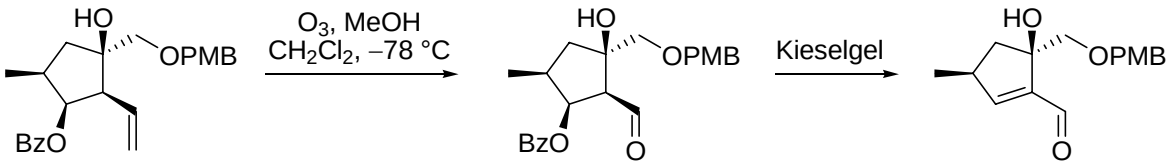
Weiterhin wurden Versuche unternommen die Olefinierung an einem Substrat durchzuführen, welches bereits an C3 invertiert war. Durch Silyletherspaltung und Mitsunobu-Inversion konnte zweistufig das an C3 invertierte Benzoat **125** aus **121** erhalten werden (Schema 79).



121 **125** (86% zwei Stufen)

Schema 79 Inversion an C3. DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.

Bei der anschließenden Ozonolyse traten jedoch bereits erste Schwierigkeiten auf (Schema 80). Der Aldehyd **126** konnte nur als Rohprodukt bei Versuchen zur Olefinierung eingesetzt werden, da nach säulenchromatographischer Reinigung nur das Eliminierungsprodukt **127** isoliert wurde.[173]

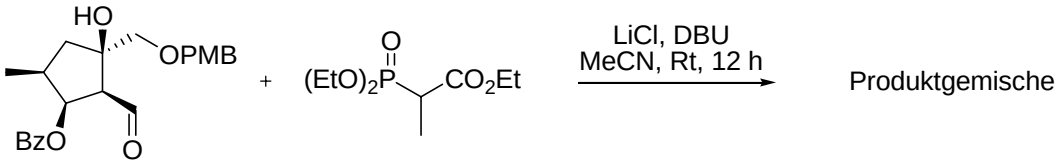


125 **126** (roh ca. 90%) **127**

Schema 80 Das Produkt der Ozonolyse ist nicht säulenstabil und eliminiert Benzoesäure zu **127**.

Da die beiden austretenden Gruppen *trans* zueinander stehen, erfolgt offenbar rasch eine E2-artige Eliminierung, begünstigt durch die Bildung des konjugierten Systems von **127**.
Versuche den rohen Aldehyd **126** mit dem Phosphonat **123** unter Masamune-Roush Bedingungen zu olefinieren, führten zu komplexen Produktgemischen (Schema 81).

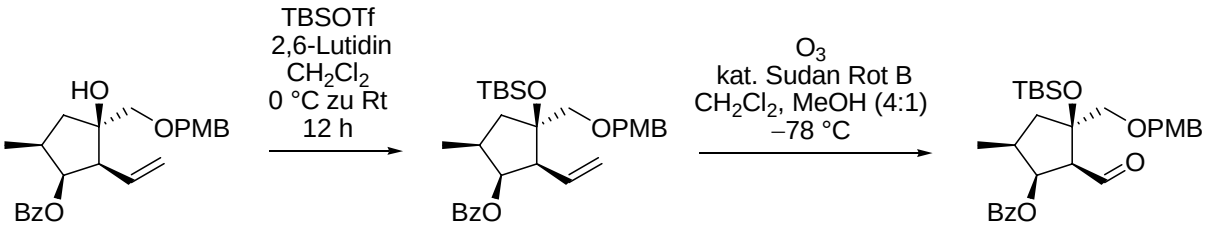
[173] Auf eine eingehende Charakterisierung von Aldehyd **126** und **127** wurde verzichtet.



126 (Rohprodukt) **123**

Schema 81 Misslungene Olefinierung von **126** unter Masamune-Roush-Bedingungen.

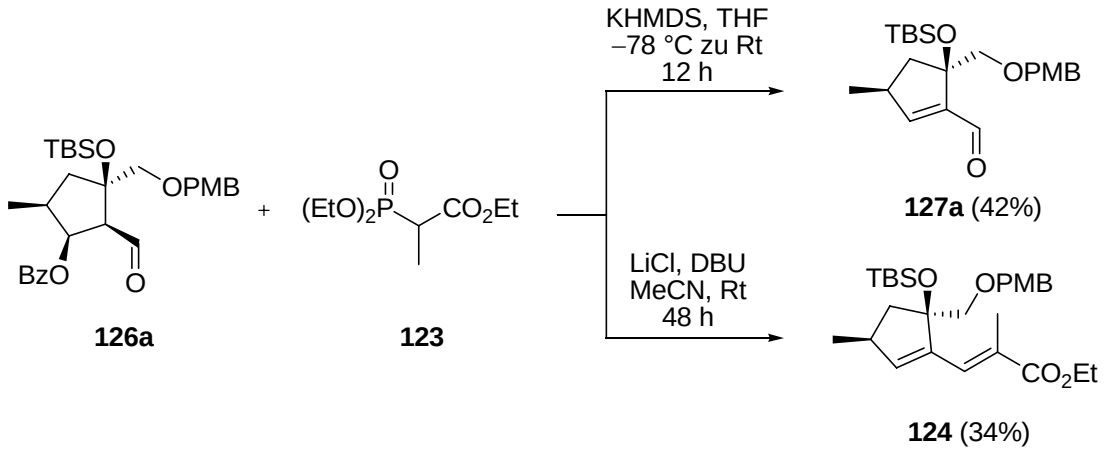
Als mögliche Ursache wurde zunächst die freie Hydroxyfunktion an C15 identifiziert, jedoch führte deren Blockierung als Silylether nicht weiter. Nach Ozonolyse des Silylethers **125a** erhielt ich den rohen Aldehyd **126a** (Schema 82).



125 **125a** (92%) **126a** (Rohprodukt)

Schema 82 Änderung des Schutzgruppenmusters.

Die Versuche **126a** unter HWE-Bedingungen mit dem Phosphonat **123** zu olefinieren, führten unter Eliminierung von Benzoesäure zum Aldehyd **127a** (Schema 83, oben).[174] Unter Masamune-Roush-Bedingungen konnte Diolefin **124** als einzelnes Doppelbindungsisomer isoliert werden (Schema 83, unten).



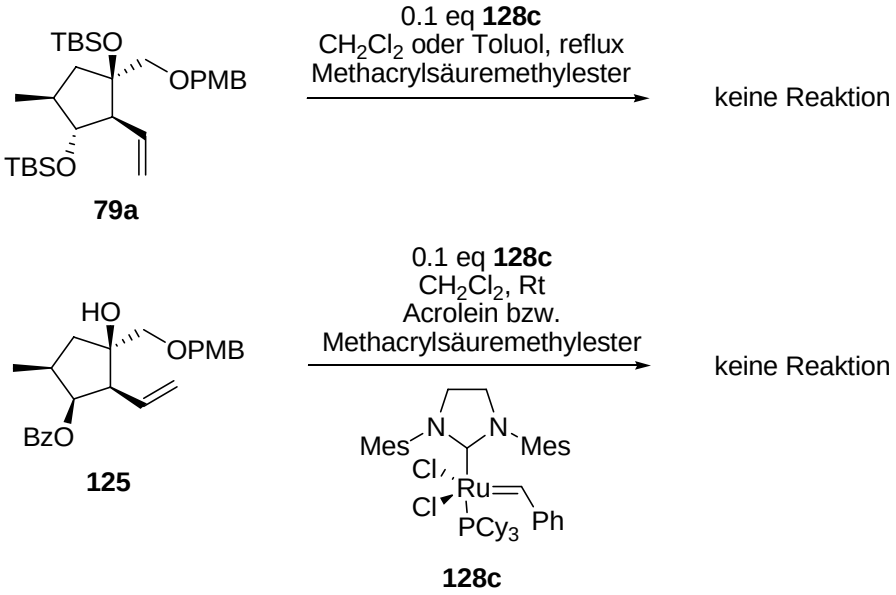
126a **123** **127a** (42%) **124** (34%)

Schema 83 Die Eliminierung von Benzoesäure war bei Substrat **126a** nicht zu verhindern.

[174] Auf eine eingehende Charakterisierung von **127a** wurde verzichtet.

Diese Versuche zeigten, dass die Inversion an C3 möglichst spät in der Synthese erfolgen sollte, damit die Eliminierung erschwert wird.

Exploratorische Studien wurden unternommen, um festzustellen, ob eventuell eine Kreuzmetathese geeignet ist die Doppelbindung C5/C6 aufzubauen (Schema 84).[175,176]

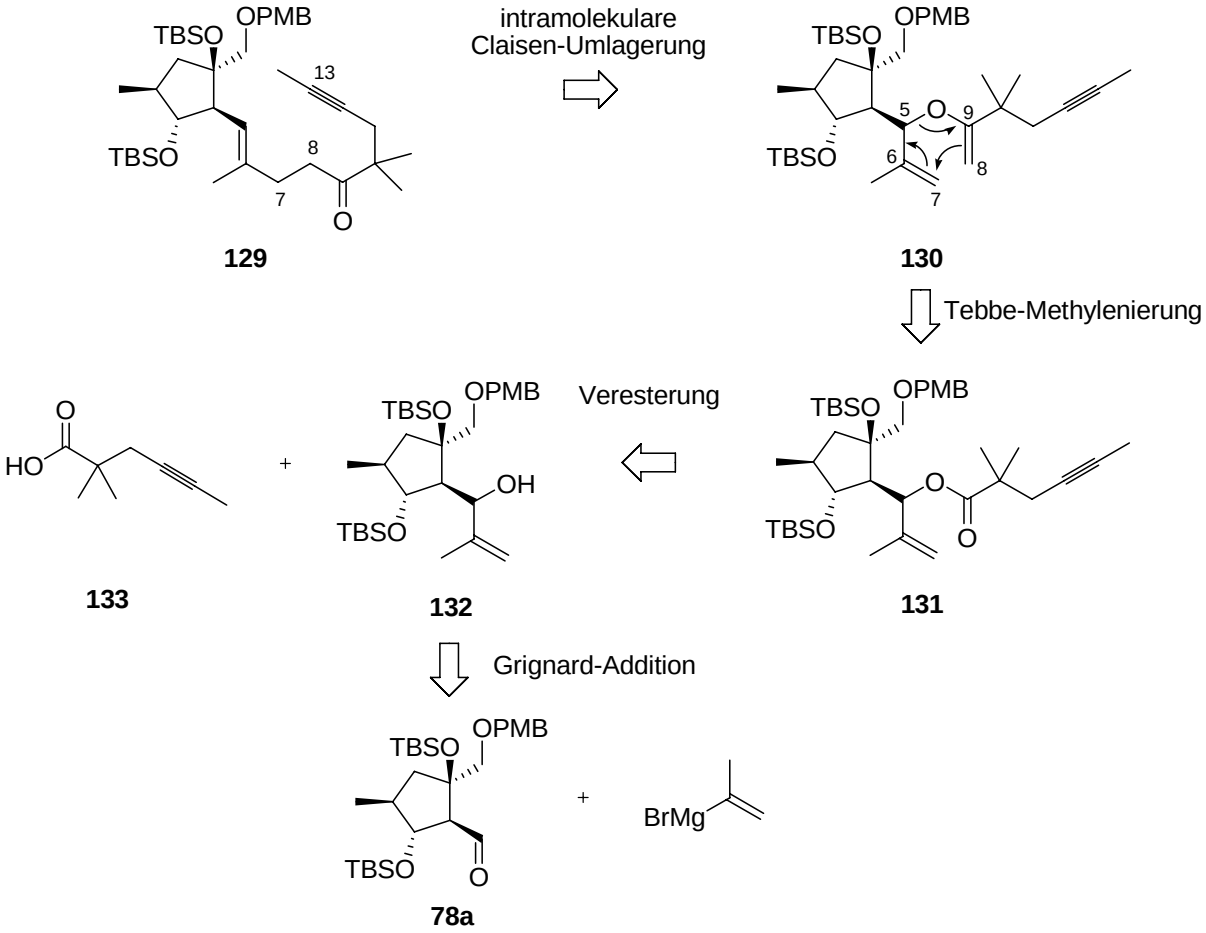


Schema 84 Versuche einer Kreuzmetathese.

Weder Olefin **79a** noch **125** zeigten in Gegenwart des Grubbs-Katalysators der 2. Generation **128b** eine Reaktion bei Behandlung mit Acrolein bzw. Methacrylsäuremethylester. Diese Versuche wurden allerdings rasch eingestellt, so dass eine abschließende Aussage nicht getroffen werden sollte.

Um die Synthese möglichst konvergent zu gestalten, wurde untersucht ob es möglich ist die C5/C6 Doppelbindung aufzubauen, und gleichzeitig die gesamte „östliche“ Seitenkette C7-C13 einzuführen. Dazu wurde ein Syntheseplan entworfen, dessen Schlüsselschritt eine intramolekulare Claisen-Umlagerung darstellt (Schema 85).

[175] Review: Blechert, S.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923. Blechert, S.; Connon, S. J. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944-1968.
[176] Für eine eingehende Beschreibung von Metathese-Reaktionen siehe Kapitel 7.2.

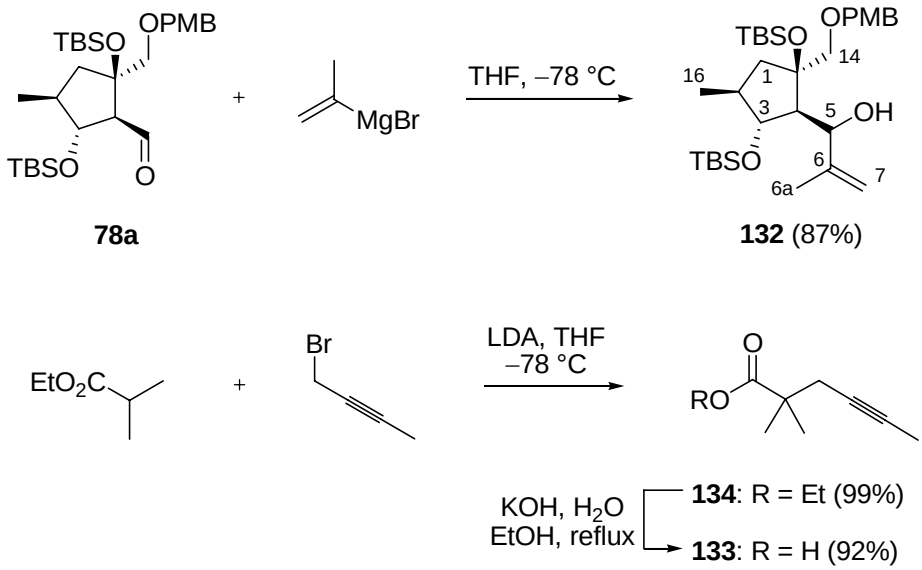


Schema 85 Retrosynthetische Analyse zum Aufbau von Alkin **129** ausgehend von Aldehyd **78a**

Alkin **129** enthält ein γ,δ-ungesättigtes Keton. Dieses könnte über eine intramolekulare Claisen-Umlagerung aus Allylvinylether **130** erhalten werden. Eine Tebbe-[177] oder Petasis-Methylenierung[178] sollte genutzt werden, um aus Ester **131** den Allylvinylether **130** herzustellen. Retrosynthetische Spaltung der Esterbindung ergibt den sekundären Alkohol **132** und die literaturbekannte Säure **133**.[179] Der Alkohol **132** könnte durch eine klassische Grignard-Addition von Isopropenylmagnesiumbromid an den bereits synthetisierten Aldehyd **78a** hergestellt werden.

Dieser elegante Plan scheiterte leider rasch. Es gelang wie geplant den Alkohol **132** sowie die Säure **133** in guten Ausbeuten herzustellen (Schema 86). Isoliert wurde nur ein Diastereomer von **132**, wobei die Konfiguration des neu entstandenen stereogenen Zentrums an C5 im Unklaren blieb.

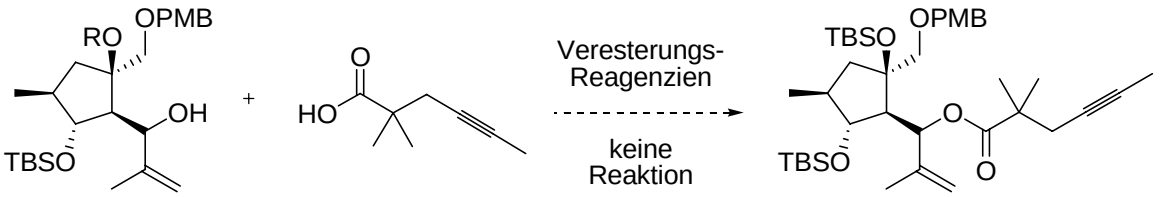
[177] Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
[178] Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.
[179] Jacobi, P. A.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 1778-1779.



Schema 86 Synthese von Alkohol **132** und Säure **133**.

Alle Versuche, die Säure **133** mit dem Alkohol **132** zu verestern, schlugen aber fehl (Tabelle 8). Weder die Benutzung der DCC/DMAP-Methode,[180] unter erhöhter Temperatur oder Druck,[181] noch die Verwendung von Yamaguchi-Bedingungen[182] führten zum Ziel (Tabelle 8, Eintrag 1-3,10,4). Verwendung des Staabschen Reagenzes,[183] Mitsunobu-Inversionsbedingungen,[88] oder die Verwendung des als „powerful" beschriebenen BOP-Cl[184] ergaben ebenfalls keine Esterbildung (Tabelle 8, Eintrag 5,6,7,9). Weiterhin wurde versucht, das Säurechlorid von **133** einzusetzen (Tabelle 8, Eintrag 8). Umsetzung von **133** mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen Dimethylformamid in Benzen bewirkte die Bildung des Säurechlorides (deutliche Gasentwicklung), welches als Rohprodukt im großen Überschuß eingesetzt wurde.[185,186]

[180] Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
[181] Für ein Beispiel siehe: Shimizu, T.; Masuda, T.; Hiramoto, K.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2153-2156.
[182] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc.Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
[183] a) Staab, H. A. *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 159. b) Anderson, G. W.; Paul, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4423-4423.
[184] Diago-Meseguer, J.; Palomo-Coll, A. L. *Synthesis* **1980**, 547-551.
[185] Becker, H. G. O.; *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 21., bearb. u. erw. Aufl., Wiley-VCH, 2001, S.496.
[186] Siehe auch: Wissner, A.; Grudzinskas, C. V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972-3974.



132: R = TBS
135: R = H

133

131

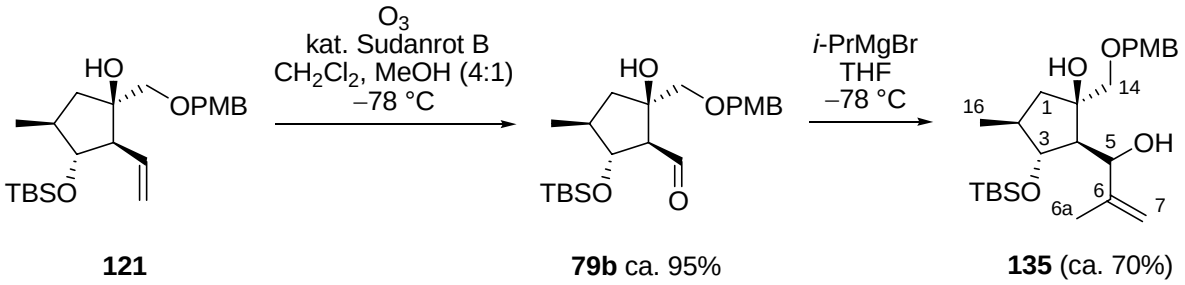
Eintrag	Alkohol	Säurederivat	Reaktionsbedingungen
1	**132**	**133**	DCC, kat. DMAP, CH_2Cl_2, Rt, 3 d[180]
2	**132**	**133**	DCC, kat. DMAP, CH_2Cl_2, 40 °C, 20 h[180]
3	**132**	**133**	DCC, DMAP, CH_2Cl_2, Rt, 45 MPa, 20 h[181]
4	**132**	**133**	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt_3, DMAP, Benzen, reflux, 20 h[182]
5	**132**	**133**	Im_2CO, DBU, DMF, 80 °C, 2 d[183]
6	**132**	**133**	PPh_3, DIAD, THF, reflux, 1.5 d[88]
7	**132**	**133**	BOPCl, NEt_3, CH_2Cl_2, Rt, 20 h[184]
8	**132**	**133**[a]	Pyridin, DMAP, 120 °C[185]
9	**135**	**133**	Im_2CO, DBU, DMF, 80 °C, 2 d[183]
10	**135**	**133**	DCC, kat. DMAP, CH_2Cl_2, Rt, 3 d[180]
11	**132**	PivCl	Pyridin, kat. DMAP, Rt, 2 d
12	**132**	PivCl	Pyridin, DMAP, 120 °C, 18 h
13	**132**	$(CH_3CH_2CO)_2O$	*i*-PrMgBr, THF, Rt, 4 d
14	**132**	AcCl	Pyridin, DMAP, Rt, 24 h
15	**132**	Ac_2O	kat. $Sc(OTf)_3$, MeCN, Rt, 10 min[187]

Tabelle 8 Zusammenfassung der Versuche zur Veresterung von Allylalkohol **132** und **135**. Es konnte in allen Fällen keine Reaktion beobachtet werden. Bei Eintrag 13 und 15 wurde nur Zersetzung detektiert. a) Säurechlorid von **133**. DCC = *N*,*N*-Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Im_2CO = 1,1´-Carbonyldiimidazol, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, BOPCl = Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid.

Um zu testen, ob das Ausbleiben der Esterbildung durch die sterische Abschirmung der zwei geminalen Methylgruppen der Säure verursacht wird, wurde versucht mit Pivalinsäurechlorid, Propionsäureanhydrid, Acetylchlorid und Acetanhydrid zu verestern (Tabelle 8, Eintrag 11-15), allerdings ohne Erfolg.

[187] Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560-4567.

Eine vermeintliche Ursache der Inertheit von **132** könnte die sterische Abschirmung durch die zwei benachbarten Silanoxygruppen sein. Deshalb wurde ein Derivat **135** synthetisiert, bei dem eine der beiden Hydroxygruppen, nämlich die C15-Hydroxyfunktion frei vorliegt (Schema 87).[188]



121 **79b** ca. 95% **135** (ca. 70%)

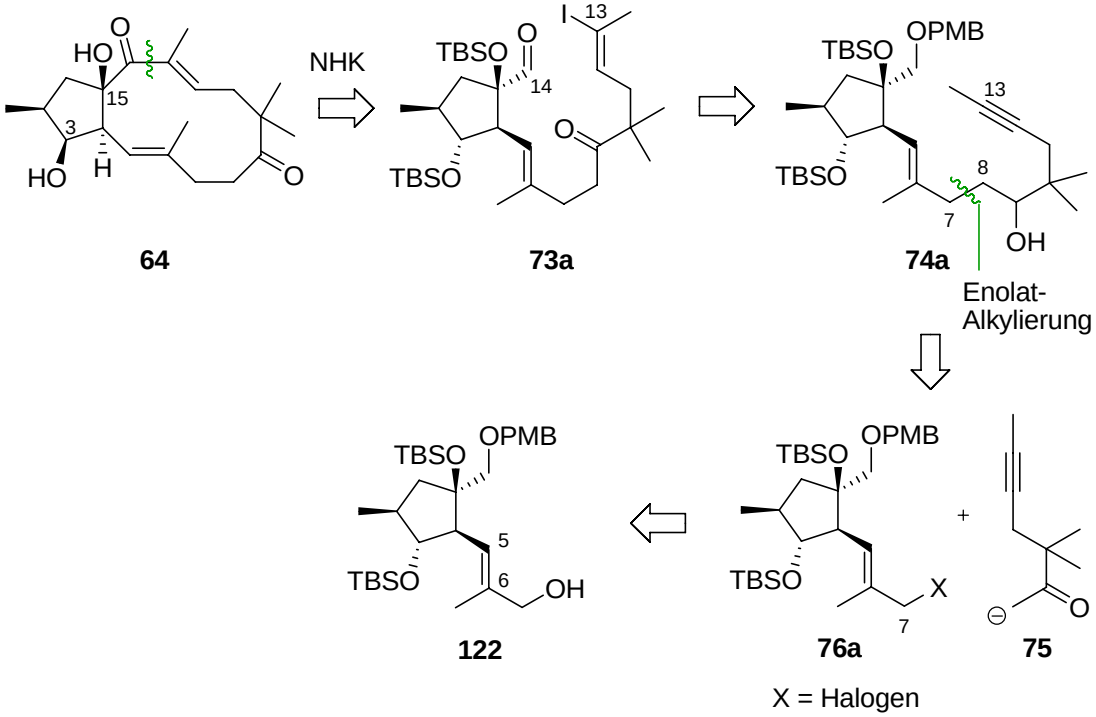
Schema 87 Synthese des sterisch weniger abgeschirmten Allylalkohols **135**.

Es gelang allerdings nicht **135** mit **133** zu verestern (Tabelle 8, Eintrag 8,9).
Aufgrund der völligen Inertheit der Allylalkohole **132** und **135** gegenüber einer Vielzahl der von mir angewandten Veresterungvarianten wurden diese Versuche eingestellt.

[188] Der nach der Ozonolyse von **121** entstehende Aldehyd **79b** lag wahrscheinlich im Gemisch mit seinem internen, viergliedrigen Halbacetal vor. Auf eine vollständige Charakterisierung des Aldehyds **79b** und des Allylalkohols **135** wurde verzichtet. ^{1}H NMR-Spektren von **135** sind aber vergleichbar mit denen von **132**.

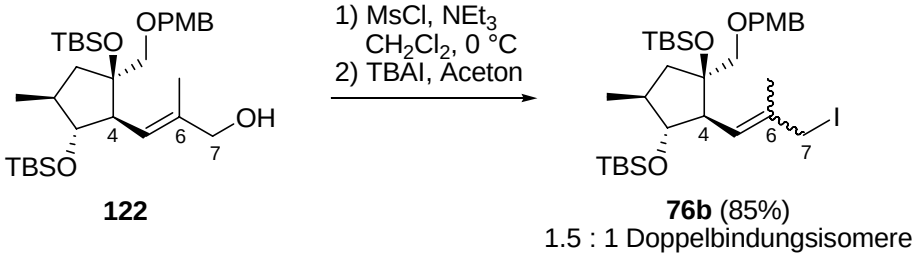
5.2 Kettenverlängerung an C7 und C8, Synthese der Vinyliodide

Dem retrosynthetischen Plan aus Schema 88 folgend, war geplant den (*E*)-konfigurierten Allyalkohol **122** in ein Allylhalogenid **76a** zu überführen.



Schema 88 Retrosynthetische Analyse von Vinyliodid **73a**.

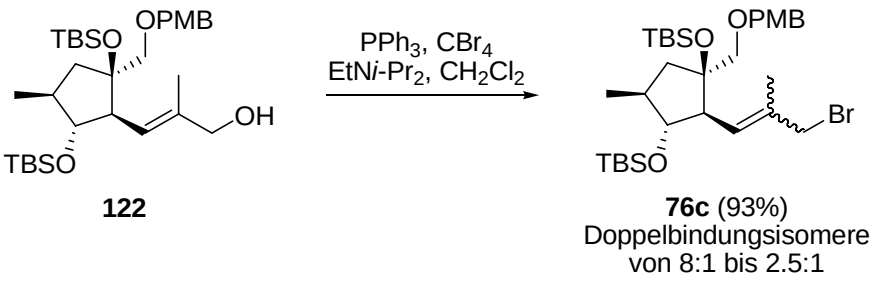
Dafür wurde eine Sequenz aus Mesylierung der freien Hydroxygruppe und nukleophiler Substitution des Mesylates durch Iodid getestet (Schema 89).[189]



Schema 89 Zweistufige Sequenz zum Allyliodid **76b**, mit ungewollter Isomerisierung der Doppelbindung. MsCl = Methansulfonsäurechlorid; TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

[189] Allylakohol zu Allyliodid, z.B.: Deslongchamps, P.; Toro, A.; Nowak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526-4527.

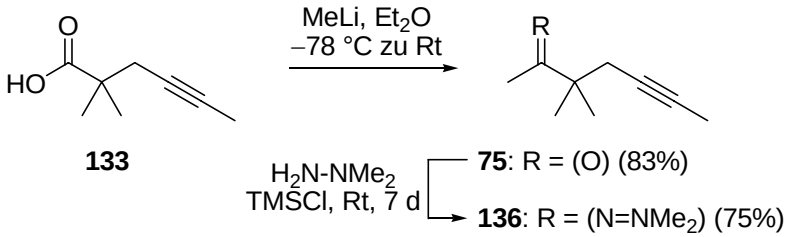
Leider erwies sich diese Vorgehensweise als nicht praktikabel, da die C5/C6 Doppelbindung zu einem nicht trennbaren 1.5:1 Doppelbindungsisomerengemisch isomerisierte. Versuche das Iodid **76b** unter den Bedingungen einer Redoxkondensation zu generieren, resultierten in der Bildung von 17% eines 8:1 Gemisches von Doppelbindungsisomeren. Ein Ansatz unter analogen Bedingungen das Bromid **76c** herzustellen, erforderten den Zusatz einer Aminbase, da ansonsten völlige Zersetzung auftrat (Schema 90).



122 **76c** (93%) Doppelbindungsisomere von 8:1 bis 2.5:1

Schema 90 Bromid **76c** wurde als Doppelbindungsisomerengemisch mit schwankenden Zusammensetzungen isoliert.

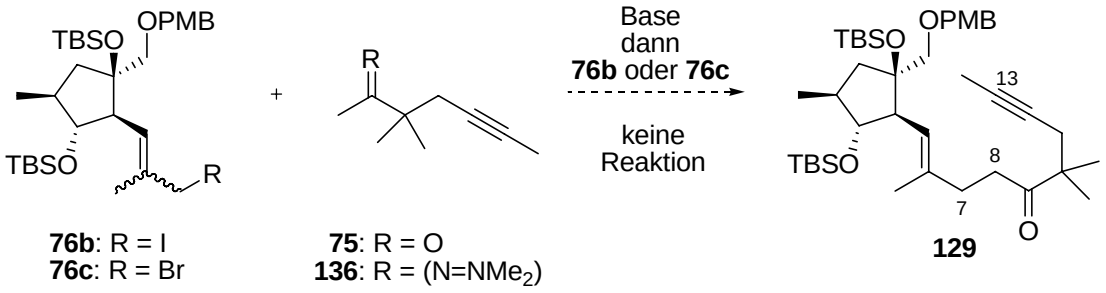
Egal ob Variation der Reaktionstemperatur oder Arbeiten unter völligem Lichtabschluß, eine Isomerisierung der Doppelbindung erfolgte stets.



133

Schema 91 Synthese von Methylketon **75** und Hydrazon **136**.

Das zur geplanten Alkylierung benötigte Keton **75** war einfach zugänglich (Schema 91). Zusätzlich wurde das Hydrazonderivat **136** des Ketons **75** hergestellt. Jegliche Versuche, die Doppelbindungsisomerengemische der Allylhalogenide **76b** oder **76c** mit dem Enolat von Keton **75** oder Hydrazon **136** zu alkylieren, schlugen jedoch fehl (Tabelle 9).



76b: R = I
76c: R = Br

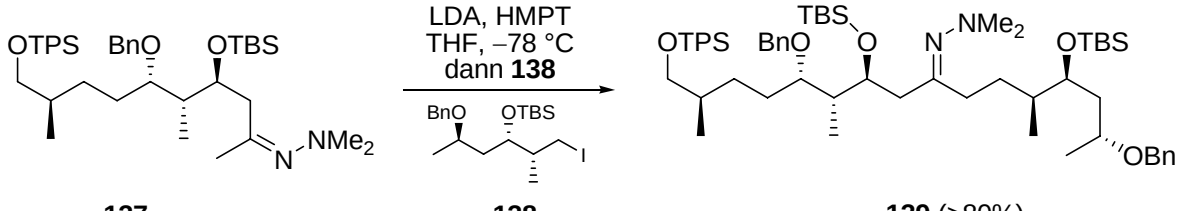
75: R = O
136: R = (N=NMe$_2$)

129

Eintrag	Allylhalogenid	Enolat von	Reaktionsbedingungen	Beobachtung
1	**76b**	**75**	LDA, THF, –78 °C zu Rt	86% **76b** reisoliert
2	**76b**	**75**	LDA, THF, HMPT, –78 °C zu Rt	36-50% **76b** reisoliert
3	**76c**	**75**	LDA, THF, –78 °C zu Rt	quant. **76c** reisoliert
4	**76c**	**75**	KHMDS, THF, –78° C zu Rt	quant. **76c** reisoliert
5	**76b**	**75**	5 eq. **75**, LDA, THF, HMPT –78 °C zu Rt	74% **76b** reisoliert
6	Allylbromid	**75**	LDA, THF, –78 °C zu Rt	Produktspuren
7	**76b**	**136**	LDA, THF, HMPT, –78 °C zu Rt	84% **76b** reisoliert

Tabelle 9 Zusammenfassung der Versuche die C7/C8 Bindung über eine Alkylierung aufzubauen. HMPT = *N*,*N*,*N*-Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Das Enolat von **75** zeigt unter den von mir angewendeten Reaktionsbedingungen keine Reaktivität (Tabelle 9, Eintrag 1-5). Modellversuche, Allylbromid mit dem Enolat von **75** umzusetzen, zeigten ebenfalls unbefriedigende Ergebnisse (Tabelle 9, Eintrag 6). Es ist bekannt, dass Enolate von Methylketonen unter Umständen nicht reaktiv genug sind.[190] Panek et al. benutzten deshalb zum Beispiel bei der Synthese eines Intermediates **139** von Rutamycin B, ein Hydrazon **137** zur Enolatbildung (Schema 92).[191]



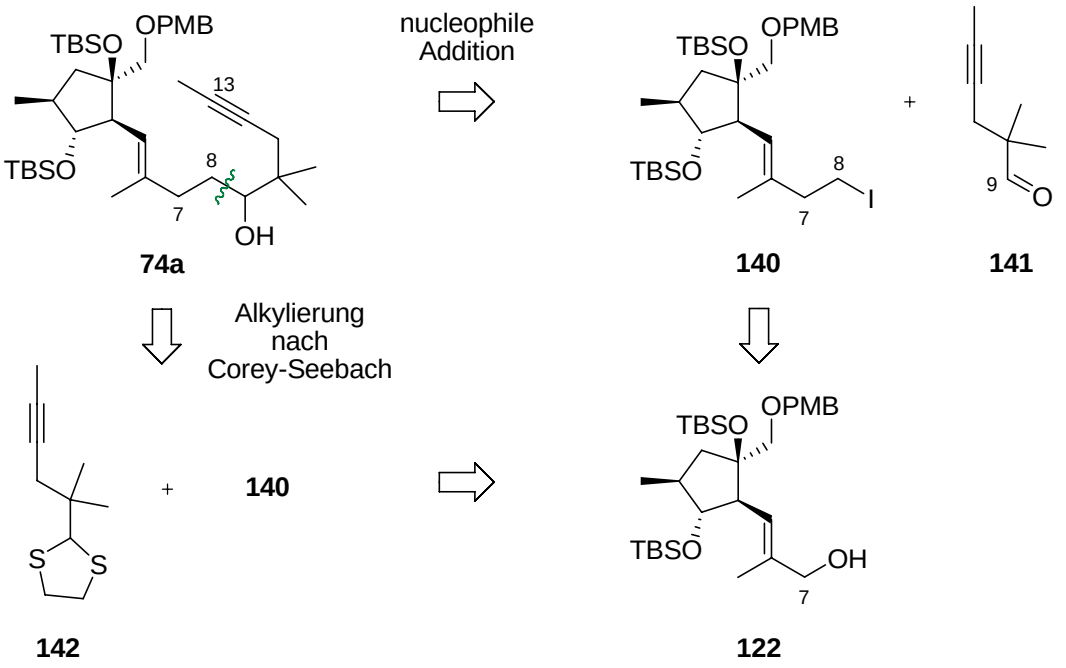
137 **138** **139** (>80%)

Schema 92 Paneks Synthese eines Rutamycin B Vorläufers **139**, unter Verwendung des Hydrazons **137**.

[190] Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.
[191] Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747-2756.

Aber bei der von mir versuchten Umsetzung des Enolates von Hydrazon **136** mit dem Allyliodid **76b** war keine Produktbildung zu beobachten (Tabelle 9, Eintrag 7).

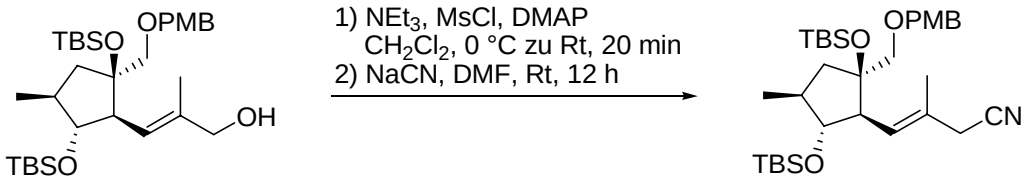
Da es nicht gelang, die C7/C8 Bindung mit Hilfe einer Enolatalkylierung aufzubauen, wurde untersucht, ob es gelingt ein Homoallyliodid **140** aus Allylalkohol **122** zu synthetisieren (Schema 93).



Schema 93 Retrosynthetischer Ansatz zur Kettenverlängerung durch Aufbau der C8/C9 Bindung.

Zur Kettenverlängerung war dann geplant, eine nucleophile Addition des lithiierten **140** an den Aldehyd **141** durchzuführen (Schema 93). Alternativ könnte auch eine Alkylierung des Dithians **142** nach Corey-Seebach mit dem Homoallyliodid **140** verwendet werden.[192]
Den Bedingungen einer Kolbe-Nitril-Synthese folgend, wurde Allylalkohol **122** mit einer Mesylat-Abgangsgruppe versehen, gefolgt von einer S_N2 Substitution mit Natriumcyanid (Schema 94). Im Gegensatz zu Schema 89 erfolgt in diesem Fall keine Doppelbindungsisomerisierung und man erhielt mit 86% Ausbeute das um C_1-verlängerte Nitril **143**.

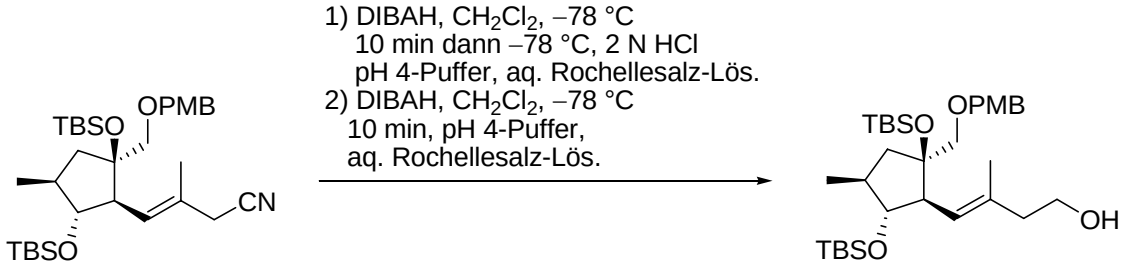
[192] a) Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 1075-1077. b) Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 1077-1078.



122 **143** (86% zwei Stufen)

Schema 94 Isomerisierungsfreie C_1-Kettenverlängerung. MsCl = Methansulfonsäurechlorid.

Das Nitril **143** wurde anschließend über eine zweistufige Reduktionssequenz mit DIBAH in den Homoallylalkohol **144** überführt (Schema 95).[193]

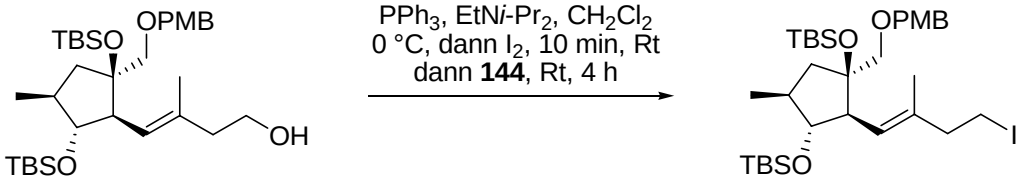


143 **144** (89% zwei Stufen)

Schema 95 Zweistufige Reduktion des Nitrils **143** zu Homoallylalkohol **144**.

Nach Zugabe des ersten Äquivalentes DIBAH, beobachtet man eine saubere „spot-to-spot" Reaktion. Bricht man die Reaktion durch Zugabe von MeOH und wässriger Rochellesalz-Lösung ab, erfolgt allerdings völlige Zersetzung. Abbruch der Reaktion durch Zugabe von 2 N Salzsäure bei tiefen Temperaturen, verhinderte letzteres.

Homoallylalkohol **144** wurde problemlos mit Hilfe einer Mitsunobu-Redoxkondensation in das Homoallyliodid **140** überführt (Schema 96). In keinem Fall wurde ein zweites C5/C6 Doppelbindungsisomer detektiert.

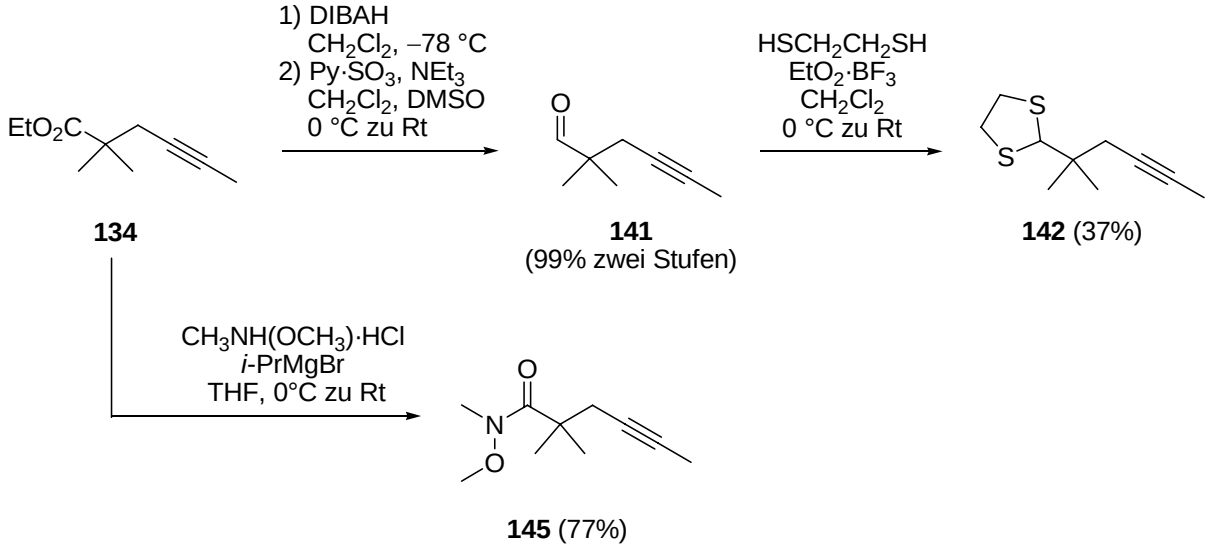


144 **140** (90%)

Schema 96

[193] Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627-630.

Der für die nucleophile Addition notwendige Aldehyd **141** (Schema 93), wurde zweistufig durch eine Redoxsequenz aus Ethylester **134** hergestellt (Schema 97).



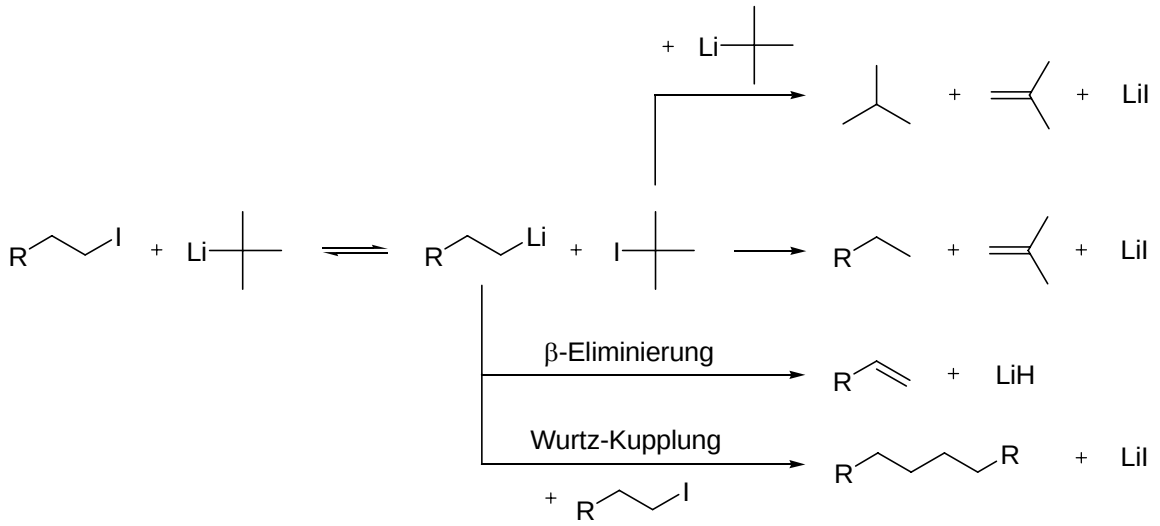
Schema 97 Synthese des Aldehyds **141**, des Dithians **142**, sowie des Weinrebamids **145**.

Das für eine Corey-Seebach-Alkylierung benötigte Dithian **142** konnte aus **141** hergestellt werden, wobei die erhaltene Ausbeute nicht optimiert ist. Als ein weiteres Substrat für die Alkylierung wurde Weinrebamid **145** in Betracht gezogen (Schema 97). Mit diesen Substraten untersuchte ich die Knüpfung der C8/C9 Kohlenstoffbindung.

Der Lithium-Halogen-Austausch zwischen einer organischen Halogenidverbindung und einer Organolithiumspezies wurde Ende der 30iger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts erstmals beobachtet.[194,195, 196] Alkenyl- und Aryllithiumorganyle werden vor allem in der organischen Synthese, aber auch bei großtechnische Prozessen angewandt.[197,198,199,200] Im Jahr 1990 publizierten zeitgleich die Gruppen um Bailey et al.[201] und Negishi et al.[202] bestechend einfache Synthesevorschriften für die Herstellung von Alkyllithiumderivaten. Das Problem bei der Synthese von Lithiumorganylen durch Lithium-Halogen Austausch besteht in der

[194] Wittig, G.; Pockels, U.; Droge, H. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.
[195] Gilman, H.; Langham, W.; Jacoby, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106-109.
[196] Applequist, D. E.; O´Brien, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 743-748.
[197] Review: Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Pergamon Press: New York, 1988.
[198] Enantioselektive Addition von Lithiumorganylen: Goldfuss, B. *Synthesis* **2005**, 2271-2280.
[199] Review zu Organolithiumderivaten in der Totalsynthese: Chinchilla, R.; Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139-3176.
[200] Review zu Aggregatbildung bei Lithiumorganylen: Gossage, R. A.; Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1448-1454.
[201] Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404-5406.
[202] Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406-5409.

Reversibilität des Austausches und möglichen Nebenreaktionen des gebildeten Lithiumorganyls (Schema 98).



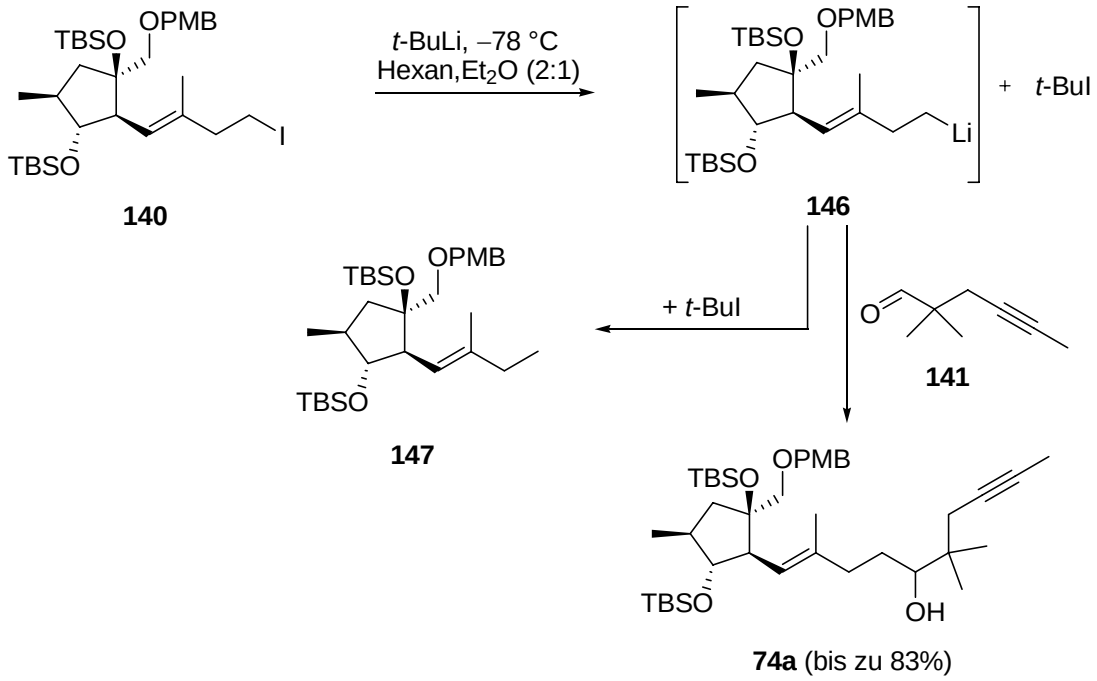
Schema 98 Lithium-Halogen Austausch und mögliche Folgereaktionen

Als unerwünschte Folgereaktionen sind z.B. die β-Eliminierung unter Bildung eines terminalen Olefins,[203] oder die Wurtz-artige Kupplung eines Halogenids mit dem Lithiumorganyl bekannt.[197] Bei einer weiteren unerwünschten, aber nicht zu verhindernden Nebenreaktion, setzt sich das neu gebildete Lithiumorganyl mit *t*-Butyliodid um, wobei Isobutylen, Lithiumiodid und ein Kohlenwasserstoff entstehen (Schema 98).[201] Bailey und Negishi betonen in ihren Publikationen, wie wichtig es ist, die optimalen Reaktionsparameter zu finden, um eine günstige Beeinflussung des Austausch-Gleichgewichtes zu erreichen. Das verwendete Lösungsmittel System hat speziellen Einfluss auf das Reaktionsergebnis. Bailey empfiehlt das auch schon von Applequist et al. verwendete Gemisch aus 3 Teilen *n*-Pentan und 2 Teilen Diethylether,[196] während Negishi das Alkylhalogenid in Diethylether löst und dazu eine Lösung von *t*-Butyllithium in Pentan oder Hexan gibt. Diethylether spielt hierbei eine zweifache Rolle. Zum einen bewirkt es, dass das *t*-Butyllithium bzw. das neu gebildete Lithiumorganyl in dimerer Form vorliegt.[204,205,206] Es wird vermutet, dass ein Ether-solvatisiertes, dimeres *t*-Butyllithium günstig für den Halogen-Metall Austausch ist. Zum anderen kann man überschüssiges *t*-Butyllithium leicht entfernen, da bei Erwärmung auf Raumtemperatur ein Proton vom Diethylether abstrahiert wird und damit das weniger reaktive

[203] Wardell, J. L. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Ed.; Pergamon Press: New York, 1982; Vol. 1, p 43.
[204] R-Li als Tetramere in Kohlenwasserstoffen: Brown, T. L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 23-32.
[205] R-Li als Dimere in Diethylether: Bates, T. F.; Clarke, M. T.; Thomas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5109-5112.
[206] R-Li als Monomer in Tetrahydrofuran: Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371-2379.

Lithiumorganyl übrig bleibt.[205] Produkte dieser Reaktion sind Isobutan, Lithiumethanolat und Ethen,[207] bzw. 2,2-Dimethylbutan.[208]

Iod-Lithium-Austausch von Homoallyliodid **140** mit *t*-Butyllithium bei tiefen Temperaturen in einem Hexan/Diethylether Gemisch, bildete *in situ* eine Alkyl-Lithiumspezies **146** die anschließend mit dem Aldehyd **141** zum gewünschten Alkinol **74a** reagierte (Schema 99). Als Nebenreaktion wurde die Bildung von **147** beobachtet. Dies könnte auf die Reaktion von **146** mit dem in *in situ* gebildeten *t*-Butyliodid zurückzuführen sein.



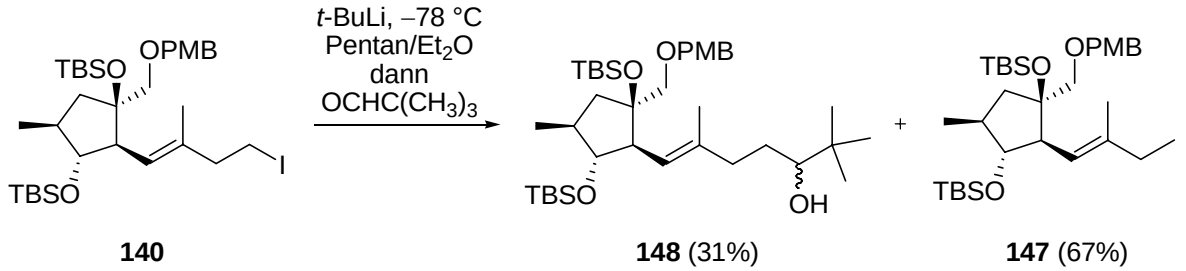
Schema 99 Bildung des Alkinols **74a** und des unerwünschten Nebenproduktes **147**.

Die angegebene Ausbeute an **74a** von 83% ist eine Maximalangabe. Das Verhältnis von **74a** zu **147** schwankte enorm. In manchen Fällen wurde ausschließlich **147** gebildet, in den meisten Fällen konnte man 20-50% Alkinol **74a** und 30-60% **147** isolieren. Es gelang nicht, reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Diastereoselektivität an C9 betrug wie zu erwarten 1:1. Es ist keine substratinduzierte Diastereoselektivität zu beobachten, was wahrscheinlich am relativ großen Abstand zum nächsten stereogenen Kohlenstoffatom liegt.

Um zu testen, ob eventuell Aldehyd **141** zur Bildung des Nebenproduktes **147** beiträgt, wurde **140** mit *t*-Butyllithium und Pivalinaldehyd umgesetzt (Schema 100).

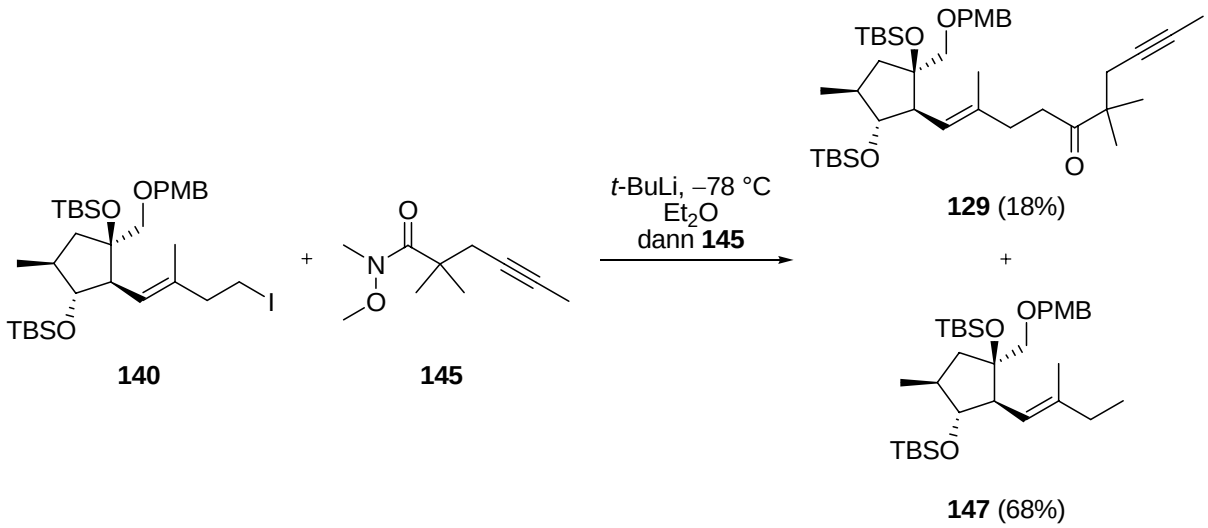
[207] Bartlett, P. D.; Friedman, S.; Stilles, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1771-1772.
[208] Mulvaney, J. E.; Gandlund, Z. G. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 917-920.



Schema 100 Nucleophile Addition mit Pivalinaldehyd.

Ich isolierte den Alkohol **148** mit 31% und **147** mit 67% Ausbeute. Offenbar lag die Bildung von **147** nicht an der Gegenwart von Aldehyd **141**.

Ähnliche Ergebnisse brachte die Umsetzung von **140** mit *t*-Butyllithium und Weinrebamid **145** (Schema 101). Das Keton **129** wurde mit nur 18% Ausbeute isoliert,[209] während **147** mit 68% Ausbeute anfiel.



Schema 101 Eine Acylsubstitution des Weinrebamides **145** verlief unbefriedigend.

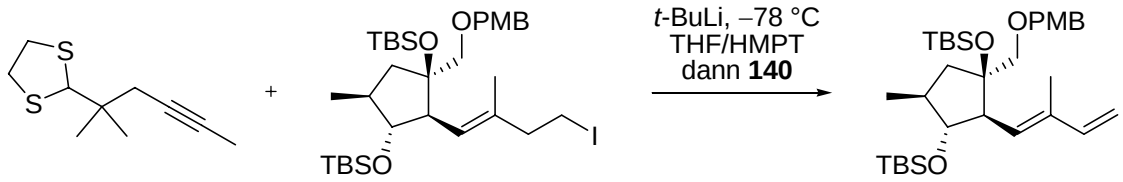
Versuche das Homoallyliodid **140** in THF in eine Grignard-Verbindung zu überführen misslangen.[210]

[209] Auf eine Charakterisierung des Ketons **129** wurde aufgrund der geringen Menge verzichtet. Das ^{1}H NMR entspricht den Erwartungen.

[210] Einschränkend muss gesagt werden, dass nur Versuche mit THF als Lösungsmittel durchgeführt wurden. In späteren Versuchen zur Grignard-Bildung an anderen Substraten erwies sich THF als ungeeignetes Lösungsmittel.

Alkylchrom-III-reagenzien können an einen Aldehyd Grignard-artig addieren.[211] Ein Versuch Homoallyliodid **140** und Aldehyd **141** mit Chrom(II)-chlorid und katalytischen Mengen Cobaltphtalocyanin umzusetzen, ergab keine verwertbaren Produkte.

Anwendung der Corey-Seebach-Alkylierungsbedingungen durch Deprotonierung des Dithians **142** und anschließende Zugabe des Homoallyliodids **140**, resultierten in der Isolation des Diolefins **149** (Schema 102).



142 **140** **149** (ca. 90%)

Schema 102 Eliminierung statt Alkylierung bei Reaktion von **140** mit dem lithiiertem Dithian **142**. HMPT = *N*,*N*,*N*-Hexamethylphosphorsäuretriamid.

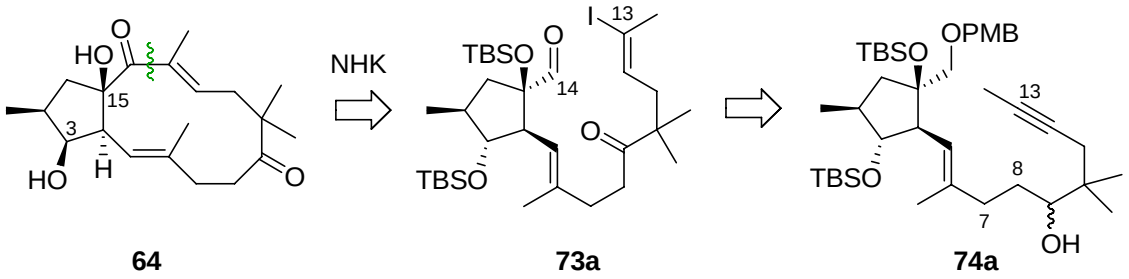
Offenbar gelang die Deprotonierung des Dithians. Aber das entstehende Carbanion wirkte wahrscheinlich als Base und eliminierte das Iodid aus **140** unter Bildung des konjugierten Diens **149**.[212]

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen zur Kettenverlängerung an C8 treffen:

- Es gelang Alkinol **74a** mit moderaten Ausbeuten, als ein 1:1 C9-Diastereomengemisch herzustellen (Schema 99).
- Es konnte kein reproduzierbares Protokoll für den Halogen-Metall Austausch gefunden werden.

[211] Takai, K.; Nitta, K.; Fujimura, O.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4732-4734.
[212] Aufgrund von Verunreinigungen wurde auf eine Charakterisierung von **149** verzichtet. Im ^{1}H NMR findet man folgende Signale δ 5.07 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 6.34 (dd, J_1 = 16.7 Hz, J_2 = 10.2 Hz, 1 H). Dies spricht für eine konjugierte terminale Doppelbindung.

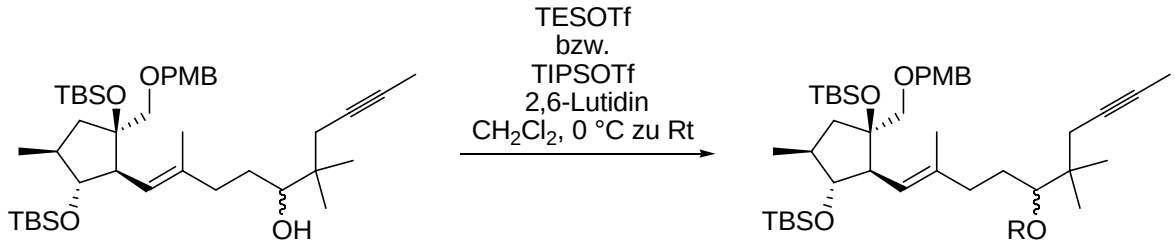
Trotz der oben beschriebenen Probleme gelang es ausreichende Mengen von Alkinol **74a** herzustellen, um weiterführende Arbeiten in Richtung der Cyclisierung zu betreiben (Schema 103).



64 **73a** **74a**

Schema 103 Retrosynthetischer Plan zur Nozaki-Hiyama-Kishi-Cyclisierung (NHK) an C13/C14.

Die freie C9-Hydroxyfunktion von Alkinol **74a** wurde als Triethylsilylether (TES) **74b**[168,213] bzw. Triisopropylsilylether (TIPS) **74c**[214,215] geschützt (Schema 104).



74a

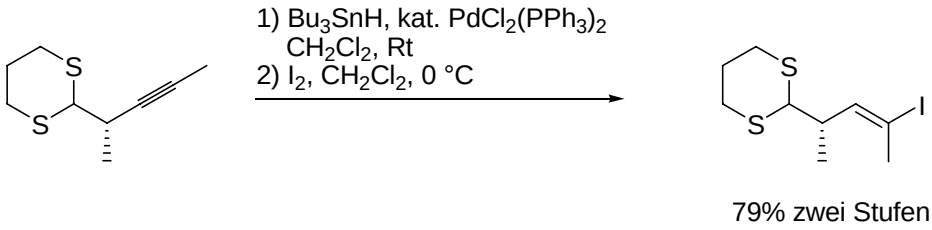
74b: R = TES (96%)
74c: R = TIPS (88%)

Schema 104 Schutz der C9-Hydroxyfunktion als Silylether.

Es war nun geplant, das Alkin in ein (*E*)-Vinyliodid zu überführen. Hierfür sind zahlreiche Methoden literaturbekannt.[216,217,218] Die selektivsten beinhalten meistens eine Hydrometallierung eines Alkins mit anschließendem Metall-Iod-Austausch. Ein Beispiel für eine moderne Methode ist die Guibé-Hydrostannylierung eines Alkins,[219] mit darauf

[213] Hart, T. W.; Metcalfe, D. A.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 156-157.
[214] TIPS-Review: Rücker, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009-1064.
[215] TIPSOTf: Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
[216] Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, 853-887.
[217] Asao, N.; Yamamoto, Y. *Bull. Chem. Soc.* **2000**, *73*, 1071-1087.
[218] Hiersemann, M.; Pollex, A. in *Science of Synthesis-Houben-Weyl-Methods of Molecular Transformations,* Vol. 32, "X-Ene-X, Ene-Halogen, and Ene-O-Compounds", Chap. "Haloalkenes"; Ed. Mulzer, J., Houben-Weyl, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, New York; in Vorbereitung.
[219] Zhang, H. X.; Guibé F.; Balavoine, G. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.

folgender elektrophiler Iodierung. Dieses Konzept wurde von Smith et al. bei der Totalsynthese von (+)-13-Deoxytedanolid benutzt (Schema 105).[220]

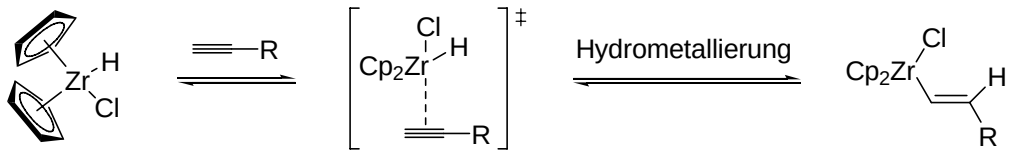


Schema 105 Smiths Synthese eines Vinyliodids als Baustein bei der Totalsynthese von (+)-13-Deoxytedanolid.

Ein weiteres Verfahren ist die Hydrozirkonierung/Halogenierung von Alkinen. Bereits 1974 berichteten Schwartz et al. von der Hydrozirkonierung von Olefinen mit Bis-(η^5-cyclopentadienyl)-hydrido-zirkonchlorid.[221] Aufgrund der vielseitigen Einsatzmöglichkeiten die Schwartz aufgezeigt hat, nennt man dieses Reagenz auch „Schwartzsches Reagenz“. Ein Jahr später erkannten Schwartz et al.[222] das auch Alkine zu vinylischen Zirkon-(IV)-Komplexen hydrozirkoniert werden können. Damit erhält man chemoselektiven Zugang zu trisubstituierten Olefinen. Bis heute hat sich der synthetisch-präparative Nutzen der Hydrozirkonierung in vielen beeindruckenden Totalsynthesen bestätigt.[80,223,224]

Wie stellt man sich den Mechanismus der Hydrozirkonierung vor? Dies sei am Beispiel von Alkinen näher erläutert (analoges gilt für Doppelbindungen).
Die Insertion der C/C-Dreifachbindung in die Zr-H Bindung ist der entscheidende Reaktionsschritt bei der Bildung von Organochlorbis-(cyclopentadienyl)-zirkon-(IV)-Komplexen. Es erfolgt immer eine *syn*-Addition des Schwartzschen Reagenzes an ein Alkin. Die Regioselektivität hängt von der Größe der Substituenten ab, im allgemeinen bildet sich die Zr-C Bindung geminal zum sterisch weniger anspruchsvollen Substituenten. Morokuma et al. führten quantenmechanische Rechnungen zu der Reaktion von Acetylen und dem Schwartzschen Reagenz durch, und schlugen den im Schema 106 angegebenen Mechanismus vor.[225]

[220] Smith III, A. B.; Adams, C. M.; Barbosa, S. A. L.; Degnan, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12042-12047.
[221] Schwartz, J.; Hart, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.
[222] Schwartz, J.; Hart, D. W., Blackburn, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679-680.
[223] Panek, J. S.; Arefolov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596-5603.
[224] Panek, J. S.; Langville, N. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203-3206.
[225] Endo, J.; Koga, N.; Morokuma, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 2777-2787.



Zr(IV)
d^0
16 e^-

Zr(IV)
d^0
18 e^-
π-Komplex

Zr(IV)
d^0
16 e^-
Zirkonocen

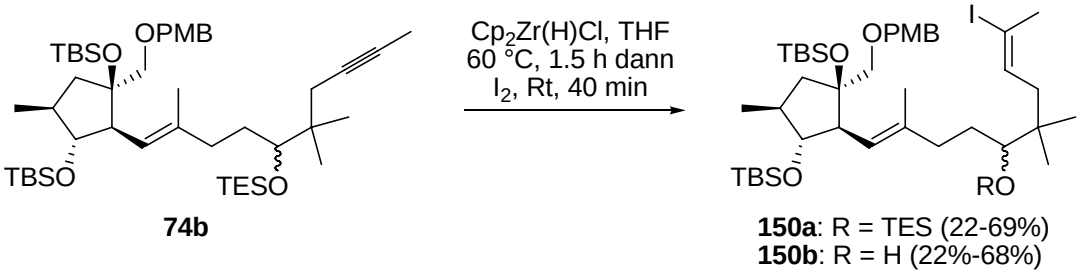
Schema 106 Übergangszustand der Hydrozirkonierung.

Die Elektronenkonfiguration von Zr(IV) ist d^0, deshalb ist keine Stabilisierung des π-Komplexes durch Metall-Olefin-Elektronen-Rückbindung möglich. Thermodynamisch ist das Zirkonocen >10 kcal/mol energieärmer und damit stabiler als der π-Komplex (Schema 106). Das ist ein Hauptunterschied zu Derivaten von späten Übergangsmetallen, welche im allgemeinen keine Hydrometallierungen eingehen, weil ihre π-Komplexe stabiler sind.[226,227]
Die mechanistischen Details des Hydrozirconierungsprozesses liegen noch im Dunklen, da die Unlöslichkeit und der oligomere Charakter des Schwartzschen Reagenzes kinetische Untersuchungen erschweren.
Die elektrophile Halogenierung der Alkenylzirconium-(IV)-Komplexe mit z.B. Brom, Iod, NBS oder NCS ergibt die entsprechenden *trans*-Vinylhalogenide, unter Retention der Konfiguration des am Zirkon gebundenen Kohlenstoffatoms.

Da das Schwartzsche Reagenz formal auch einen Hydridüberträger darstellt, ist die Kompatibilität gegenüber funktionellen Gruppen eingeschränkt.[228] Die meisten Epoxide, Isonitrile, Aldehyde, Ketone, Nitrile und Ester werden reduziert. Freie Alkohole und Säuren werden deprotoniert. Silylether, Acetale, THP-Ether, Oxazoline, Amide, Imide, Carbamate, Sulfide, Halogene und Alkyl- bzw. Arylether sind im allgemeinen stabil.

In meinem Fall führte die Behandlung des TES-geschützten Alkins **74b** mit dem Schwartzschem Reagenz und Iod bei 60 °C zu den Vinyliodiden **150a** und **150b** (Schema 107).[229]

[226] Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 333-340.
[227] Eine Ausnahme ist zum Beispiel die Hydropalladierung.
[228] Labinger, J. A. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8; p. 667.
[229] Bei Raumtemperatur erfolgt keine Produktbildung.

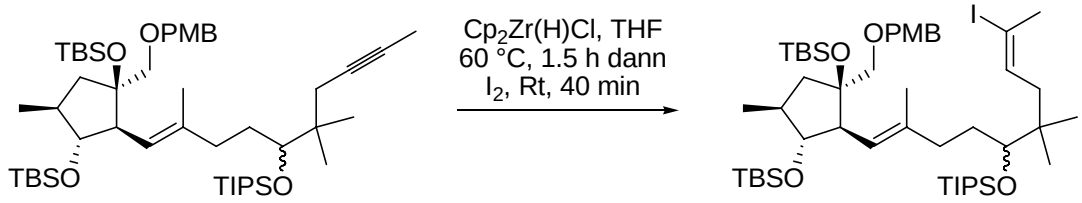


74b

150a: R = TES (22-69%)
150b: R = H (22%-68%)

Schema 107 Bei Behandlung von **74b** mit dem Schwartzschem Reagenz und Iod, wird zum Teil der TES-Silylether entschützt.

Das Verhältnis von geschütztem zu entschütztem Vinyliodid schwankte, jedoch ist die Gesamtausbeute an beiden Vinyliodiden stets größer 90%. Offenbar war die TES-Schutzgtruppe entgegen der Aussage, das Silylether sich inert gegenüber dem Schwartzschem Reagenz verhalten, nicht stabil. Der stabilere Triisopropylsilylether von **74c** wird unter diesen Bedingungen überhaupt nicht angegriffen, und man isoliert nahezu quantitativ das Vinyliodid **150c** (Schema 108). Die möglichen Regioisomere wurden nicht beobachtet.



74c

150c (97%)

Schema 108 Synthese des Vinyliodids **150c**.

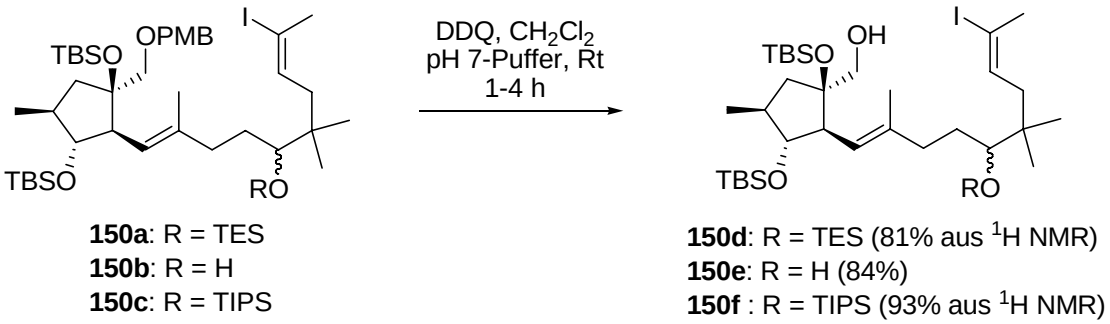
Die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe an der C14-Hydroxyfunktion und die Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd wurden als nächstes untersucht.

Zur Spaltung eines PMB-Ethers gibt es verschiedene Varianten.[168] So kann man z.B. unter sauren Bedingungen (TFA, AcOH, HCl), mit Lewis-Säuren ($AlCl_3$, BCl_3), durch Hydrogenolyse (Pd-C/H_2) oder unter Birch-Reaktionsbedingungen eine Spaltung des Ethers erzwingen. Da die Vinyliodide **150a-c** aber sowohl säurelabile Gruppen, als auch Doppelbindungen beinhalten, sind diese Methoden für meine Problemstellung ungeeignet.

Die wohl bekannteste Methode ist die Spaltung von PMB-Ethern mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) unter Zusatz von Wasser.[230]

[230] a) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3651-3654. b) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5397-5400. c) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888.

So ergab die Umsetzung der Vinyliodide **150a-c** mit DDQ die C14 Alkohole **150d-f** in sehr guten Ausbeuten (Schema 109). Leider cochromatographiert im Fall von **150d** und **150f** der abgespaltene *p*-Methoxybenzaldehyd mit den Alkoholen. Dieser kann aber nach der anschliessenden Reaktion säulenchromatrographisch abgetrennt werden.

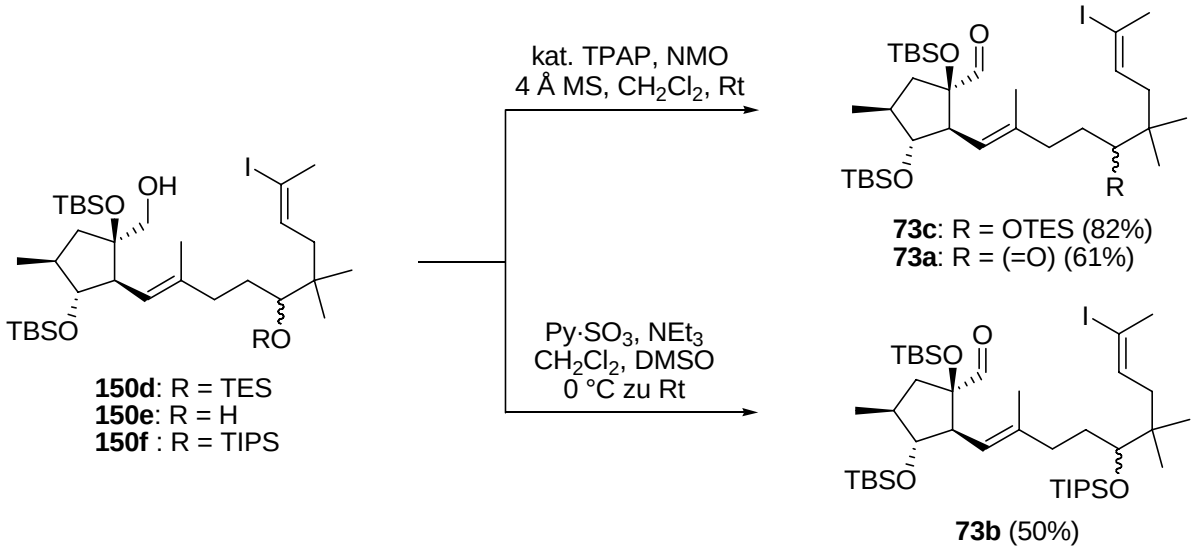


150a: R = TES
150b: R = H
150c: R = TIPS

150d: R = TES (81% aus ^{1}H NMR)
150e: R = H (84%)
150f : R = TIPS (93% aus ^{1}H NMR)

Schema 109 Freilegen der C14-Hydroxygruppe mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ).

Um die notwendigen Substrate für die intramolekulare NHK-Cyclisierung zu erhalten, musste nun noch die primäre Hydroxyfunktion in einen Aldehyd umgewandelt werden. Beim Diol **150e** plante ich, die sekundäre C9-Hydroxygruppe im selben Zuge zum Keton zu oxidieren. Alkohol **150f** wurde zunächst unter Parik-Doering-Bedingungen zum Aldehyd **73b** oxidiert. Als bessere Methode stellte sich später die Oxidation unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) heraus, die zur Oxidation des Alkohols **150d** zum Aldehyd **73c**, und des Diols **150e** zu Ketoaldehyd **73a** verwendet wurde (Schema 110).



150d: R = TES
150e: R = H
150f : R = TIPS

73c: R = OTES (82%)
73a: R = (=O) (61%)

73b (50%)

Schema 110 Oxidation der primären Alkohole zu den Aldehyden. TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, MS = Molekularsieb.

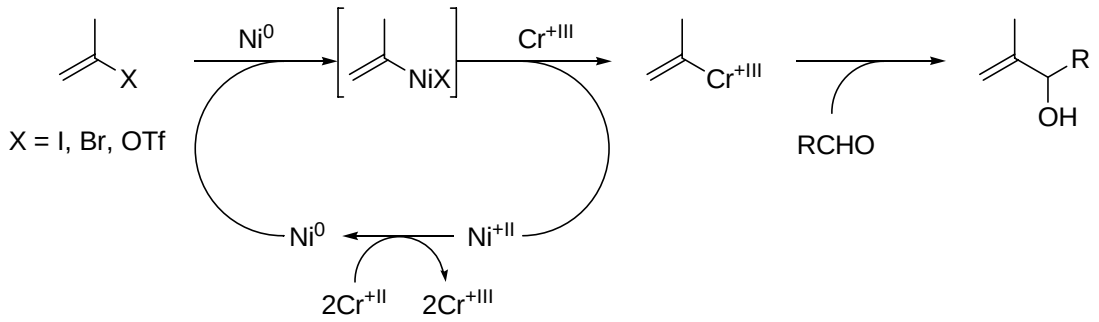
5.3 Untersuchungen zur Cyclisierung an C13/C14

Chromorganyle in der Synthese:

Die erste Darstellung von Chromorganylen gelang bereits 1919 dem deutschen Chemiker Hein.[231] Mitte der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts publizierten Anet und Leblanc die Synthese von Benzylchrom-Verbindungen aus Benzylchlorid.[232] Die Arbeitsgruppe um Kochi et al. zeigte, dass bei der formalen Addition von Chrom(II) in eine Kohlenstoff-Halogen-Bindung zwei nacheinander abfolgende Einelektronenübertragungsschritte involviert sind.[233]

Ab dem Jahre 1977 steigerte sich das Interesse an Organochromverbindungen explosionsartig. Nozaki und Hiyama et al. veröffentlichten eine Serie von detailierten Arbeiten zur Insertion von Chrom(II) in Allyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Propargyl-, und Arylhalogene bzw. Sulfonate unter aprotischen Bedingungen.[234] Die dabei gewonnenen Organochrom(III)-reagenzien sind ausgezeichnete Nucleophile für selektive Transformationen. 1986 entdeckten zeitgleich die Gruppen um Kishi et al.[235] und Nozaki et al.,[236] dass Nickel(II)-Verunreinigungen in den eingesetzten Chromsalzen zu dramatischen Verbesserungen der Reaktivität führten. Seither benutzt man Zusätze von katalytischen Mengen an Nickel(II)-Salzen um unreaktive Substrate zu aktivieren, und die Reproduzierbarkeit dieser „Eintopf-Barbier-artigen“ Additionen zu verbessern. Zu Ehren der Pionierarbeiten von Nozaki,[234] Hiyama[234] und Kishi[235] werden Chrom(II)/ Nickel(II)-vermittelte Reaktionen „Nozaki-Hiyama-Kishi“-Reaktionen genannt. Folgender Katalysecyclus gilt als wahrscheinlich (Schema 111).[237,238]

[231] Hein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 195.
[232] Anet, F. A. L.; Leblanc, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2649-2650.
[233] a) Kochi, J. K.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5264-5271. b) Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1582-1589.
[234] 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. 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.
[235] Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.
[236] Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.
[237] Saccomano, N. A. in *Comprehensive Organic Synthesis*, eds. Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L., Pergamon Press, Oxford, 1991, vol. 1, p. 173ff.
[238] Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 169-177.



Schema 111 Allgemein akzeptierter Katalysecyclus für die Ni^{+II} vermittelte Bildung von Alkenylchrom(III)-reagenzien.[237] Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Liganden an den Metallionen weggelassen.

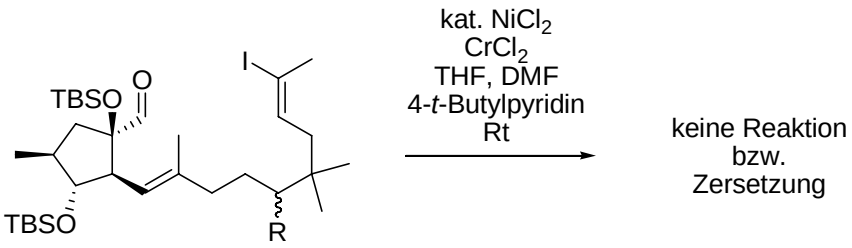
Ein Vinylhalogenid bzw. -triflat geht eine oxidative Addition mit *in situ* gebildetem Nickel der Oxidationsstufe 0 ein, und bildet eine Vinylnickel-Spezies.[239] Dieses geht einen Metall-Austausch mit in der Lösung vorhandenen Chrom(III)-ionen ein, und bildet ein Alkenylchrom(III)-reagenz.[240,241] Das benötigte Nickel(0) und die Chrom(III)-ionen werden durch eine Redoxreaktion zwischen Nickel(II)-chlorid und Chrom(II)-chlorid gebildet.[242]
Als Solventien für die NHK-Reaktion dienen in erster Linie Mischungen aus THF und DMF, aber auch DMSO wird verwendet. Kishi et al. fanden heraus, dass zusätzliche Beimischung von 4-*tert*-Butylpyridin die Reaktivität von Alkenylhalogeniden signifikant verbessert.[243]

Ein grundlegendes Problem der NHK-Reaktionen stellt die hohe Toxizität der stöchoimetrisch, bzw. im hohen Überschuss eingesetzten Chromverbindungen dar. Deshalb wurden in den letzten Jahren verstärkt katalytische Varianten der NHK-Reaktion untersucht. Fürstner et al.[244] berichteten als erste Gruppe von einem katalytischen Verfahren. Dabei fungiert toxikologisch unbedenkliches Mangan als Reduktionsmittel, und zugesetzte Trialkylchlorsilane ermöglichen einen Katalysecyclus, da sie das Chrom(III)-ion aus der stabilen Sauerstoff-Chrom(III)-Bindung freisetzen. Neuere Arbeiten konzentrieren sich auf die katalytisch asymmetrische Variante der NHK-Reaktion, um hohe Enantioselektivitäten bei der Addition zu erreichen.[240,245]

---

[239] 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.
[240] Für neuere Untersuchungen siehe: Namba, K.; Cui, S.; Wang, J.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005,** *7*, 5417-5419.
[241] Kishi formuliert in seinem Katalysecyclus [240] nach der Transmetallierung ein Ni^{+I} Ion.
[242] Cotton, F. A.; Wilkinson, G. in *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th edn., Wiley-Interscience, New-York, 1988, p. 651.
[243] Stamos, D. P.; Christopher-Sheng, X.; Chen, S. S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6355-6358.
[244] Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.
[245] Ein Beispiel: Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schroeder, M.; Paterson, I. *Angew. Chemie* **2003**, *115*, 1062-1065.

Versuche den Aldehyd **73b** mit 4 eq. Chrom(II)-chlorid[246] und 0.1 eq. Nickel(II)-chlorid in einem DMSO/THF Gemisch umzusetzen,[247] führten nach einer Reaktionszeit von 10 Tagen zur Reisolierung von 77% **73b**.



73a: R = (=O)
73b: R = OTIPS
73c: R = OTES

Schema 112 Nozaki-Hiyama-Kishi-Bedingungen angewandt auf die von mir hergestellten Vinyliodide.

Setzte man **73b** mit 50 eq. Chrom(II)-chlorid und 1 eq. Nickel(II)-chlorid in einem 6:3:1 Gemisch von THF/DMF/4-*tert*-Butylpyridin um, reagiert das Substrat innerhalb von 24 h bei Raumtemperatur. Ich konnte vier Fraktionen isolieren, deren ^{1}H NMR-Spektren jeweils noch Aldehyd-Signale aufwiesen, so dass auszuschließen ist, dass eine Cyclisierung stattfand. In allen vier isolierten Fraktionen hat das Vinyliodid abreagiert, da das Signal der 20-CH_3 Methylgruppe sich jeweils signifikant verschoben hat.[248]

Die Aldehyde **73a** und **73c** gingen mit 50 eq. Chrom(II)-chlorid und 0.1 eq. Nickel(II)-chlorid unter analogen Bedingungen ebenfalls keine Cyclisierung ein.

Der plausibelste Grund für das Ausbleiben eines Ringschlusses unter diesen nach Literaturangaben optimalen Reaktionsbedingungen, könnte die sterische Abschirmung des Aldehyds durch den in α-Position befindlichen Silylether sein. Ein anderer Grund könnte sein, dass der aufzubauende 12-Ring durch das Vorhandensein zweier (*E*)-konfigurierter Doppelbindungen eine hohe Ringspannung aufweist.

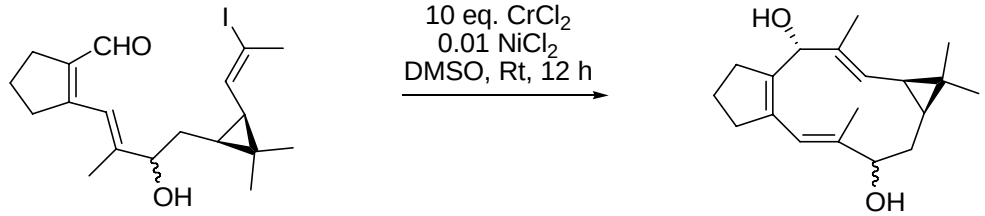
Ein Vergleich mit den von Yamamura et al. publizierten Ergebnissen spricht dafür, dass sterische Aspekte eine wesentliche Rolle spielen.[78] So konnte diese Arbeitsgruppe das Lathyran-Derivat **72** auch nur mit 43% Ausbeute isolieren (Schema 113). Bicyclus **72** enthält

[246] Die in allen Versuchen verwendeten wasserfreien Metall(II)-chloride wurden in einer Gloove-Box abgewogen. Das wasserfreie Chrom(II)-Chlorid wurde von Aldrich gekauft, und wies eine grau-grüne Konsistenz auf. Wasserfreies Chrom(II)-chlorid ist nach Literaturangaben farblos.

[247] Vorschrift analog zu: Muller, B.; Ferezou, J.-P.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 279-282.

[248] Ob es sich bei einer Fraktion um ein denkbares Homokupplungsprodukt zweier Vinyliodide handelt, ließ sich aufgrund der Komplexität der Spektren nicht eindeutig ermitteln.

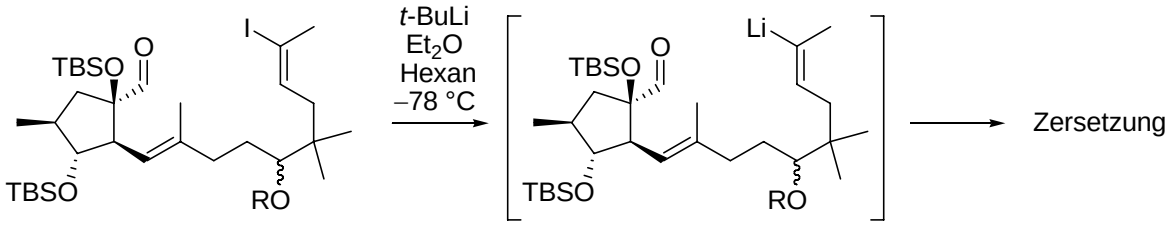
ein, im Gegensatz zu den von mir untersuchten Substraten, fast völlig defunktionalisiertes Cyclopentanfragment.



71 **72** (43%)

Schema 113 Yamamuras NHK-Cyclisierung zu dem Lathyran-Dervivat **72** verlief nur mit moderaten Ausbeuten.

Nach der Feststellung, dass die Aldehyde **73a-c** keine NHK-Cyclisierung unter den von mir angewendeten Bedingungen eingehen, wurde untersucht, ob eine intramolekulare nucleophile Addition eines Vinyllithiums an den Aldehyd gelingt. Dazu wurden **73b** und **73c** mit *t*-BuLi bei tiefen Temperaturen behandelt (Schema 114). Der Iod-Lithium-Austausch zu **151** sollte schneller erfolgen, als eine nucleophile Addition des *t*-BuLi an den Aldehyd. Leider reagierten die Substrate zu komplexen Produktgemischen ab.



73b: R = TIPS
73c: R = TES

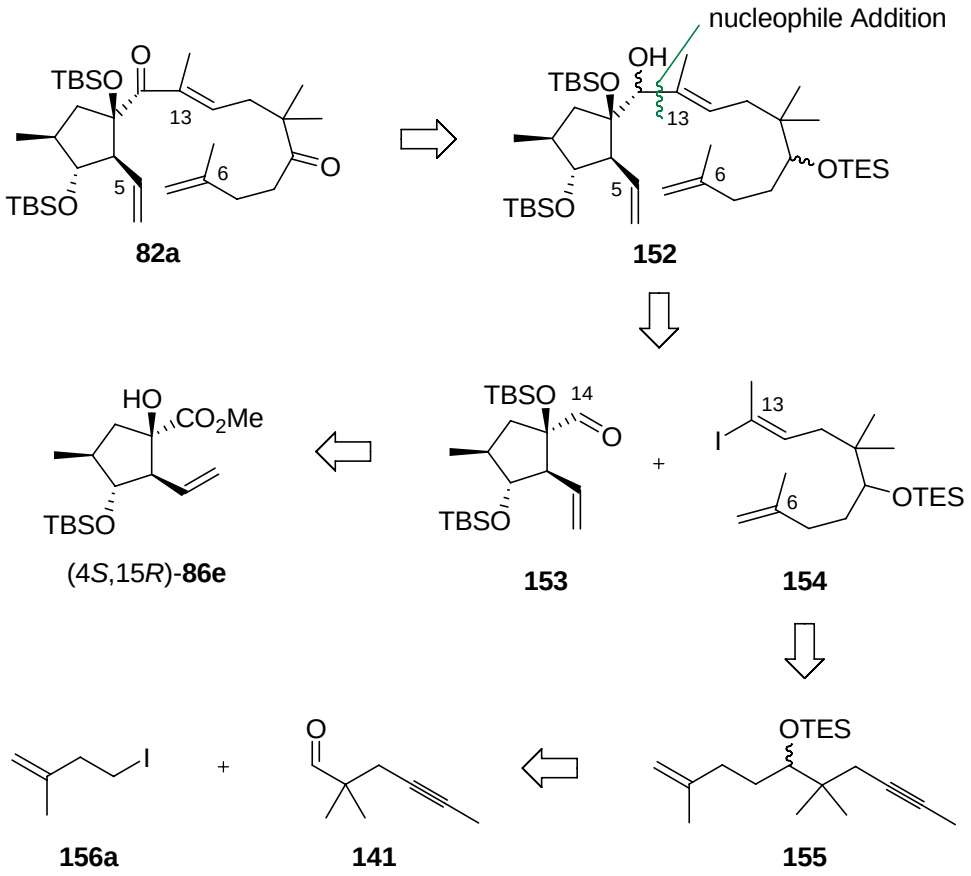
151: R = TES oder TIPS

Schema 114 Versuche einer intramolekularen nucleophilen Addition resultiert in der Zersetzung des Substrates.

Da zum Aufbau der Vinyliodide **73a-c** insgesamt 15 Stufen ausgehend vom Carbonyl-En-Reaktionsprodukt (4*S*,15*R*)-**86e** mit einer Ausbeute von etwa 5-10% nötig waren, und aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse hinsichtlich der Cyclisierung, wurden diese Arbeiten eingestellt. Perspektivisch könnte untersucht werden, ob eine Reduzierung des sterischen Anspruches der C15-Schutzgruppe ein Vinyliodid ergibt, welches eine NHK-Cyclisierung eingeht.

6 Exploratorische Studien zum Aufbau von C13/C14

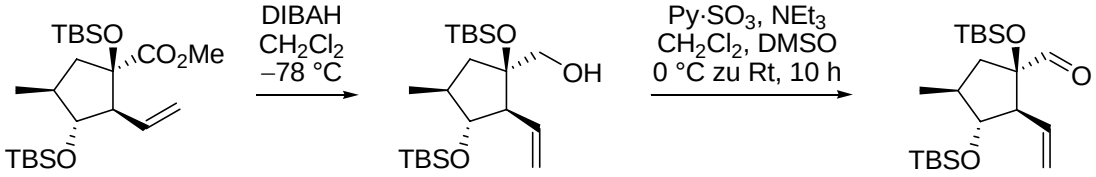
Da die intramolekulare Variante der nucleophilen Addition zum Aufbau der C13/C14-Bindung nicht gelang, wurde versucht, eine intermolekulare Variante zu etablieren (Schema 115). Ausgangspunkt dieser Überlegungen war das Trien **82a** (Schema 23), welches später mit Hilfe einer Ringschlussmetathese cyclisiert werden sollte. Trien **82a** lässt sich oxidativ auf den Alkohol **152** zurückführen.



Schema 115 Retrosynthetischer Ansatz zur intermolekularen nucleophilen Addition an C14, um Trien **82a** über **152** aufzubauen.

Der Alkohol **152** sollte durch die nucleophile Addition des zuvor lithiierten Vinyliodids **154** an den aus (4*S*,15*R*)-**86e** erhältlichen Aldehyd **153** aufgebaut werden. Nach bekannter Hydrozirkonierungsstrategie sollte **154** aus Alkin **155** synthetisiert werden. Dieses lässt sich retrosynthetisch zu den Verbindungen **141** und **156a** mit Hilfe einer Grignard-Addition simplifizieren.

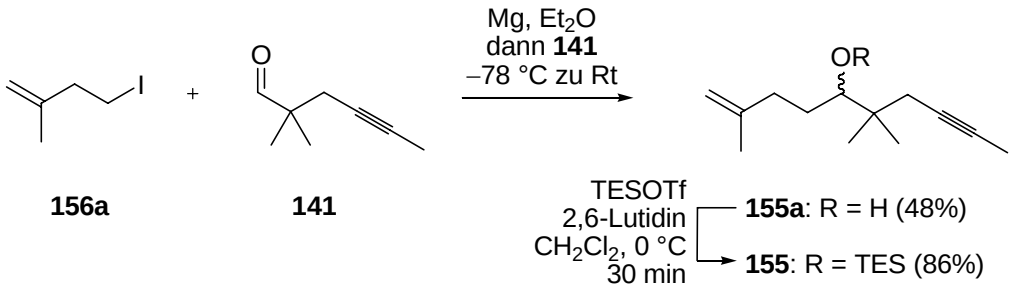
Die Synthese des Aldehyds **153** gelang problemlos über zwei Stufen ausgehend von dem bereits hergestellten Ester **112** (Schema 116). Reduktion mit DIBAH ergab den Alkohol **157** der unter Parikh-Doering-Bedingungen mit moderaten Ausbeuten zu **153** oxidiert wurde.



112 **157** (79%) **153** (59%)

Schema 116

Die Synthese des Alkins **155** gelang ebenfalls nur in moderaten Ausbeuten (Schema 117).



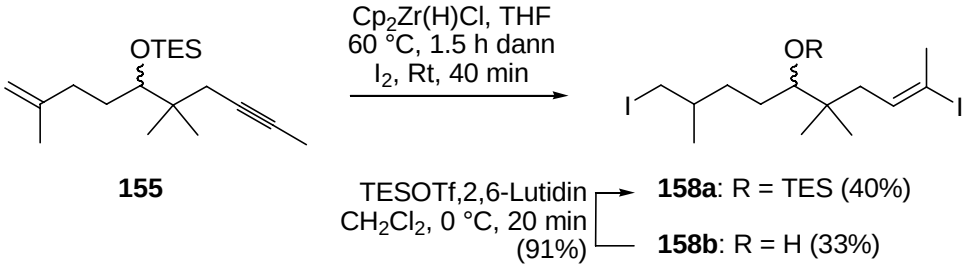
156a **141**

Schema 117 Grignard-Addition von Iodid **156a** an den Aldehyd **141**.

Die nucleophile Addition des Grignard-Reagenzes aus **156a** an den Aldehyd **141** ergab nur Ausbeuten an **155a** von 40-50%.[249] Der Einsatz von *t*-BuLi anstelle von Magnesium zur Generierung eines Metallorganyls von **156a** brachte ähnliche Ergebnisse. Der Schutz der freien Hydroxyfunktion als Triethylsilylether **155** erfolgte anschließend.

Behandelte man **155** mit dem Schwartzschen Reagenz und gab danach Iod in die Reaktionsmischung, so erhielt man die Diiodide **158**, bei denen sowohl die Dreifachbindung als auch die Doppelbindung hydrozirkoniert worden waren. Analog zu den Beobachtungen am Substrat **74b** (Schema 107) war auch in diesem Falle die TES-Schutzgruppe nicht stabil (Schema 118). Die Gesamtausbeute an **158a** und **158b** lag im Bereich von 70-80%. **158b** konnte problemlos wieder als TES-Ether **158a** geschützt werden.

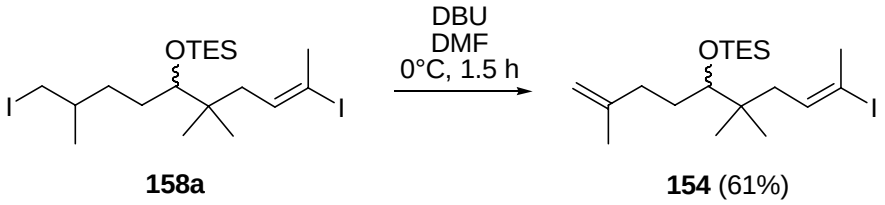
[249] Yong, K. H.; Lotoski, J. A.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8248-8251.



Schema 118 Hydrozirkonierung und anschließende Zugabe von Iod ergab die Diiodide **158a** und **158b**. Die freie Hydroxygruppe von **158b** wurde anschließend erneut als Silylether geschützt (**158a**).

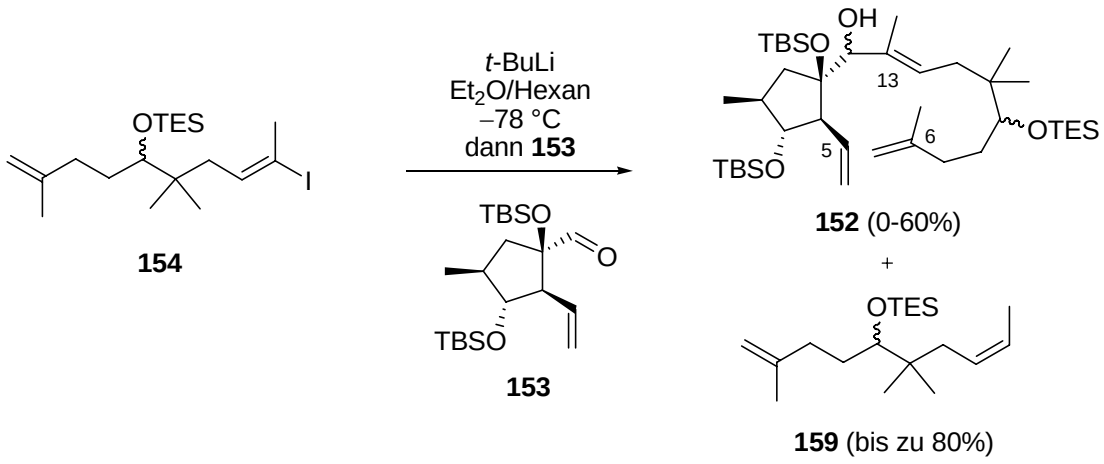
Es gelang nicht, durch Variation der Versuchsbedingungen eine positionsselektive Hydrozirkonierung zu erreichen. Neben dem (*E*)-konfigurierten Vinyliodid wurden keine weiteren Doppelbindungsisomere beobachtet.

Um das gewünschte terminale Alken **154** zu generieren, musste HI aus dem Alkyliodid eliminiert werden. Zugabe von 5 eq. DBU zu **158a** ergab **154** in moderaten Ausbeuten (Schema 119).



Schema 119 Eliminierung von HI in Gegenwart eines Vinyliodids. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

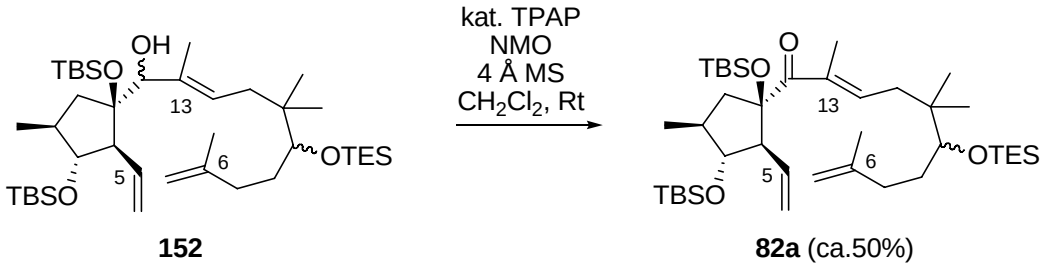
Generierte man aus Vinyliodid **154** mit *t*-BuLi das entsprechende Lithiumorganyl und setzte dieses mit dem Aldehyd **153** um, entstand das gewünschte Additionsprodukt **152** (Schema 120).



Schema 120 Kettenverlängerung an C14, Synthese des Triens **152**.

Allerdings traten gleich mehrere Probleme bei diesem Syntheseschritt auf. Zum einen besitzen **152** und **153** und nicht näher identifizierte Nebenprodukte einen nahezu gleichen R_f Wert und liessen sich chromatograpisch schlecht voneinander trennen.[250] Zum anderen schwanken die Ausbeuten extrem, vergleichbar mit den Problemen die bei der nucleophilen Addition zum Aufbau der C8/C9-Bindung auftraten (Kapitel 5.2). Als Hauptprodukt konnte in vielen Fällen das Diolefin **159** isoliert werden.[251]

Durch Umsatz des kontaminierten Alkohols **152** mit Oxidationsmitteln, wurde der Allylalkohol zu dem α,β-ungesättigtem Keton **82a** oxidiert (Schema 121).



152 **82a** (ca.50%)

Schema 121 Oxidation des Allylalkohls zu dem α,β-ungesättigtem Keton **82a**. TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, MS = Molekularsieb.

Es gelang mir nicht, dass Keton **82a** frei von Verunreinigungen zu isolieren.[252] Jedoch fand ich im ^{1}H NMR-Spektrum eindeutig bei etwa 6.7 ppm das stark entschirmte Signal von 12-H, welches zu einem α,β-ungesättigtem Keton gehört (Abb. 14, links).

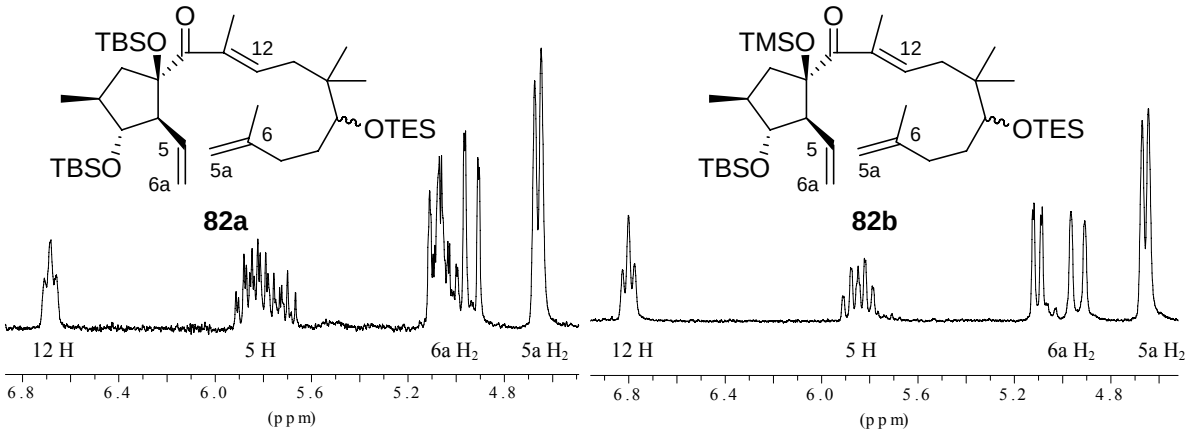


Abb. 14 Vergleich des olefinischen Bereichs der ^{1}H NMR-Spektren von **82a** und **82b**. Unter den Signalen ist die Zuordnung angegeben.

[250] Aus diesem Grund wurden keine analytischen Daten von **152** ermittelt. Im ^{1}H NMR sind eindeutig Signale von **152** zu identifizieren.

[251] **159**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.53 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.73 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 9 H), 1.27-1.42 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 150-1.60 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.75-2.00 (m, 3 H), 2.04-2.18 (m, 1 H), 3.25 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 5.29-5.50 (m, 2 H).

[252] Aus diesem Grund wurden keine weiteren analytischen Daten von **82a** ermittelt.

Weitere Hinweise auf die tatsächliche Bildung von **82a** fand ich durch den Vergleich mit **82b** (Abb. 14, rechts).[253] Die ^{1}H NMR-Spektren beider Verbindungen zeigen im olefinischen Bereich starke Übereinstimmungen im Signalmuster.

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen zu diesen exploratorischen Studien treffen:

- die C-C Bindung C13/C14 lässt sich mit Hilfe einer intermolekularen nucleophilen Addition zwischen Aldehyd **153** und dem lithiierten Vinyliodid **154** knüpfen,
- die Ausbeuten der Addition sind aber unter den von mir verwendeten Bedingungen schlecht und schwankend, es konnten kein optimales Protokoll entwickelt werden,
- die Synthese des Vinyliodids **154** gestaltet sich uneffektiv und teuer, da große Mengen Schwartz-Reagenz durch doppelte Hydrozirkonierung verbraucht werden, und die anschließende Eliminierung nur mit moderaten Ausbeuten möglich ist.

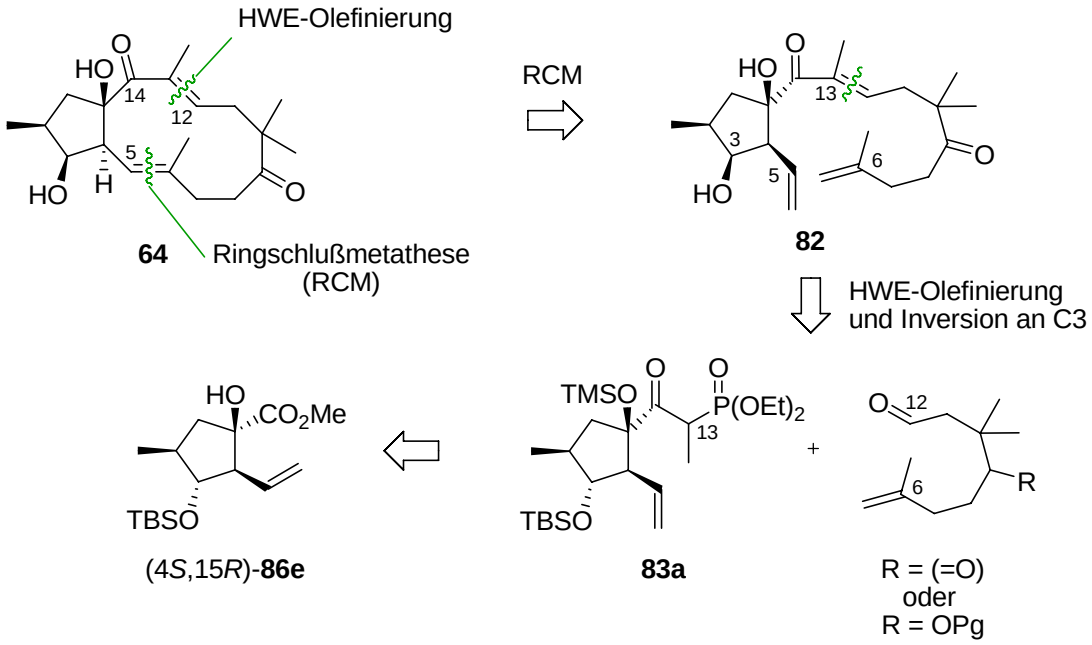
Deshalb wurden die Arbeiten an dieser Synthesestrategie eingestellt. Die erhaltenen Resultate könnten aber Hinweise für spätere Studien liefern.

[253] Synthese von **82b** siehe Kapitel 7.1.

7 Untersuchungen zur Ringschlussmetathese

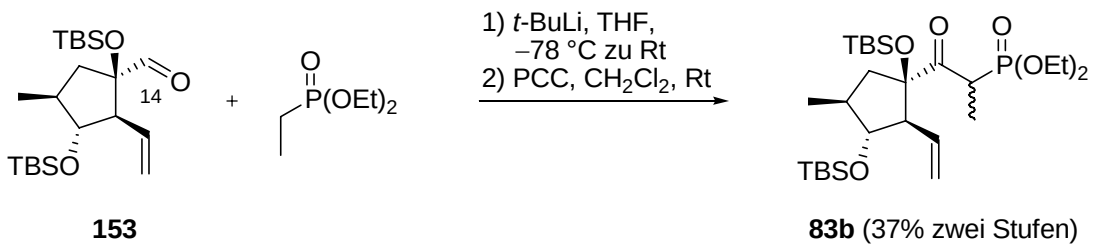
7.1 Substratsynthese

Mit dem bis zu diesem Zeitpunkt meiner Arbeiten gewonnenen Erkenntnissen, wurde der in Schema 122 angegebene Retrosyntheseplan aufgestellt. Dies beinhaltete unter anderem die Verwendung von (4*S*,15*R*)-**86e** als Synthesebaustein, eine späte Inversion an C3, sowie die Reduktion des sterischen Anspruches an C15 durch Verwendung einer TMS-Schutzgruppe.



Schema 122

Der Syntheseplanung aus Schema 122 folgend, wurde zuerst die Synthese des zur HWE-Olefinierung benötigten Phosphonates **83** untersucht.

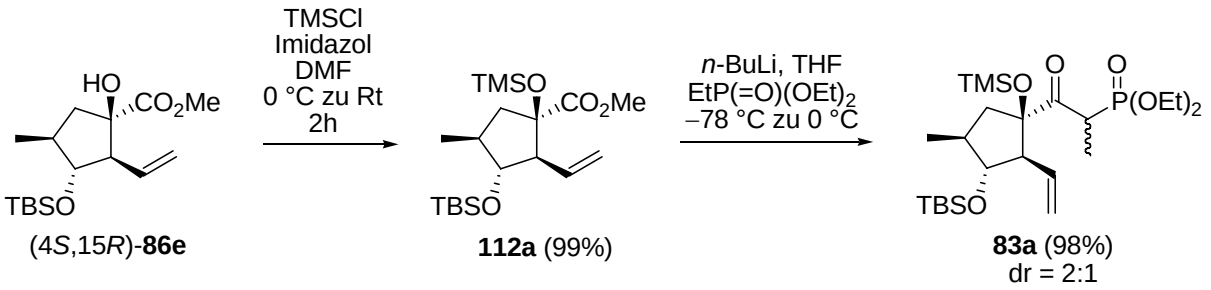


Schema 123 Synthese von **83b**. Ausgehend von (4*S*,15*R*)-**86e** benötigt man fünf Stufen. PCC = Pyridinium Chlorochromat.

Anfängliche Versuche das Phosphonat über eine Sequenz aus Addition eines α-lithiierten Ethylphosphonates an den bereits hergestellten Aldehyd **153**, und nachfolgende PCC-Oxidation des entstehenden Alkohols zum β-Ketophosphonat **83a** herzustellen, wurden aufgrund unbefriedigender Ausbeuten rasch eingestellt (Schema 123).[254]

Dagegen führte die Anwendung der bereits 1966 von Corey et al. beschriebenen Umsetzung von α-lithiierten Alkylphosphonaten mit Carbonsäureestern, zur Bildung von **83a** mit exzellenten Ausbeuten.[255]

Es gelang mir, dass Phosphonat **83a** in nur zwei Stufen, ausgehend vom Carbonyl-En-Produkt (4*S*,15*R*)-**86e**, nahezu quantitativ isolieren (Schema 124). Die Konfiguration des neu entstandenen Chiralitätszentrums wurde nicht bestimmt.

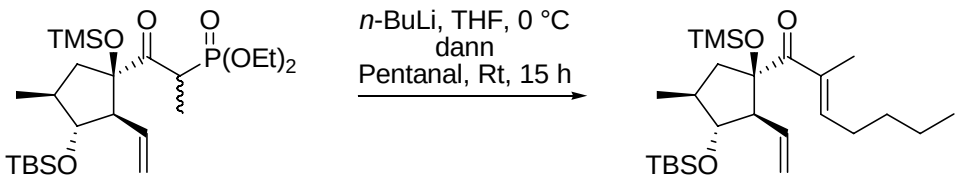


(4*S*,15*R*)-**86e** **112a** (99%) **83a** (98%) dr = 2:1

Schema 124

Als Konsequenz der Erfahrungen die ich bei den Versuchen zur Cyclisierung unter NHK-Bedingungen gemacht hatte, wurde die C15-Hydroxyfunktion als Trimethylsilylether geschützt, um etwaige sterische Einflüsse zu minimieren. Der TMS-Ether erwies sich in nachfolgenden Reaktionsschritten als hinreichend stabil.

Nach der Realisierung eines effizienten Zugangs zum Phosphonat **83a**, wurde die kettenverlängernde Olefinierung an einem einfachen Modellsystem untersucht. Eine HWE-Olefinierung von deprotonierten **83a** mit Pentanal gab trotz geringer Ausbeute, berechtigten Anlass zu Optimismus (Schema 125).



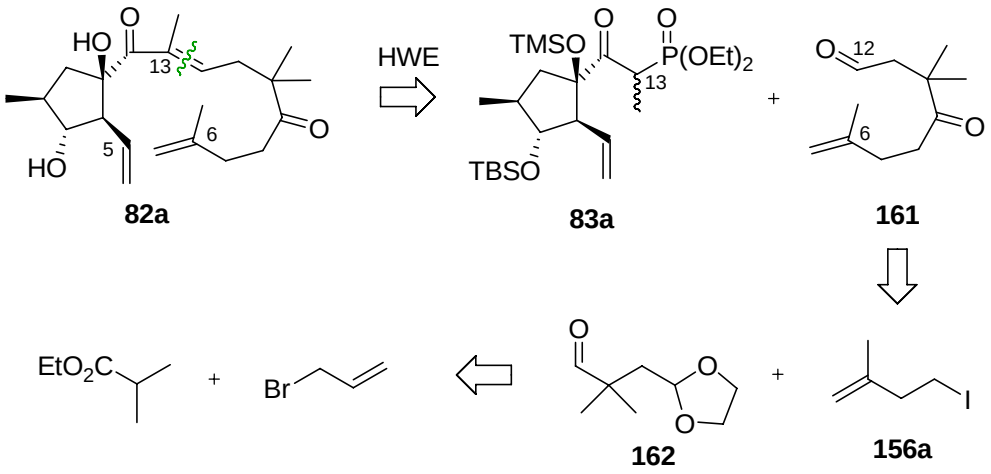
83a **160** (10%)

Schema 125 Erste Untersuchungen zur HWE-Olefinierung von **83a**.

[254] Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
[255] Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654-5656.

Anhand des ^{1}H NMR-Spektrums wurde Olefin **160** als einziges Doppelbindungsisomer gebildet.[256] Ein Signal bei 6.90 ppm sprach für die Anwesenheit eines β-Protons eines α,β-ungesättigten Ketons. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte die Ausbeute an **160** auf 39% gesteigert werden.

Daraufhin wurde folgende Synthesestrategie untersucht (Schema 126).



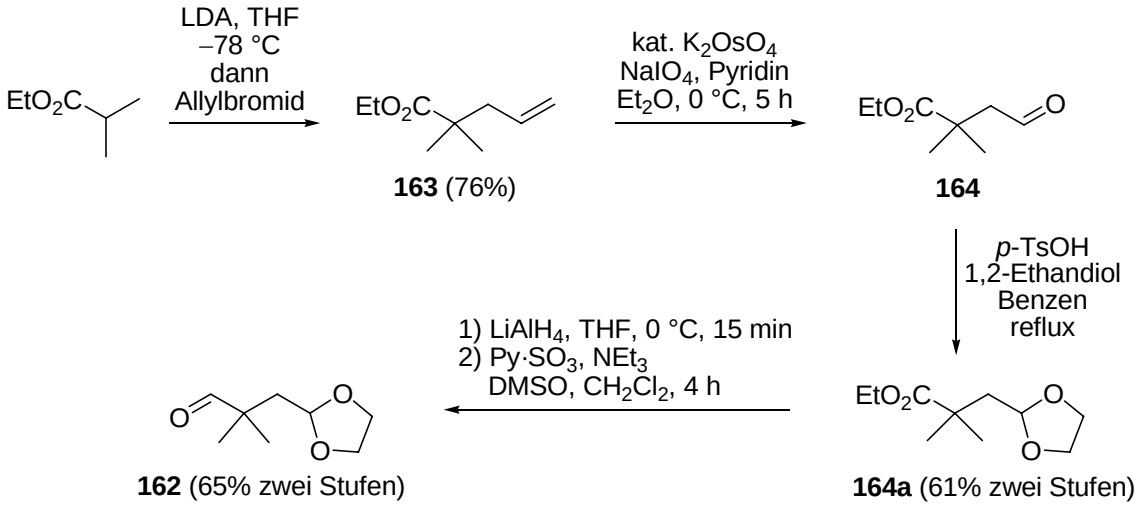
Schema 126 Retrosynthetische Analyse des Aldehyd **161**.

Um die Synthese so konvergent wie möglich zu gestalten, plante ich den Aldehyd **161** herzustellen, der an der C9-Position schon eine Ketofunktion trägt. **161** lässt sich retrosynthetisch mit Hilfe einer Grignard-Addition zurückführen auf das bereits synthetisierte Iodid **156a** und den Aldehyd **162**. Letzterer sollte aus Isobuttersäureethylester und Allylbromid herstellbar sein.

Esterenolatalkylierung von Isobuttersäureethylester mit Allylbromid und Lemieux-Johnson-Oxidation des dabei gebildeten Alkylierungsproduktes **163**, ergab den Aldehyd **164** (Schema 127).[257] Dieser wurde als cyclisches Acetal **164a** geschützt. Anschließend konnte die Esterfunktionalität durch eine zweistufige Redoxsequenz mit moderaten Ausbeuten in den Aldehyd **162** überführt werden (Schema 127).

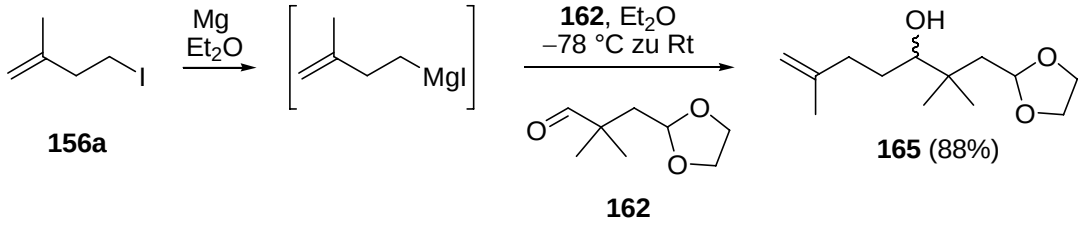
[256] Auf eine weitergehende Charakterisierung von **160** wurde verzichtet.

[257] a) Pappo, R.; Allen, D.; Lemieux, R.; Johnson, W. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479. b) Verwendung von K_2OsO_4 zum Beispiel: Kende, A. S.; Smalley, T. L. Jr.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7431-7432.



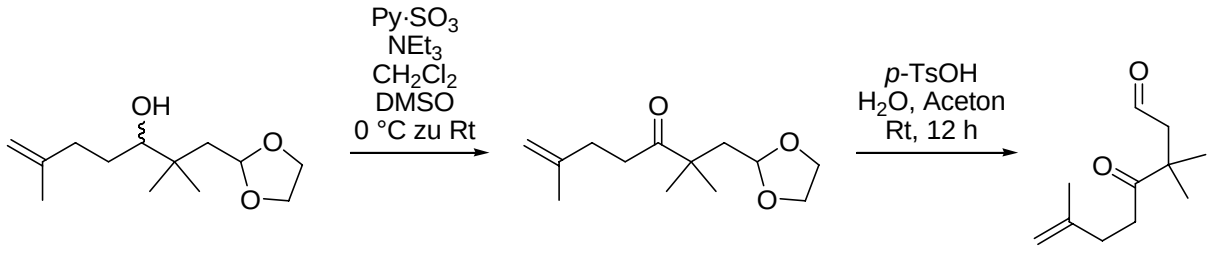
Schema 127 Synthese des Aldehydes **162**.

Durch eine Grignard-Addition des aus Iodid **156a** gebildeten Grignard Reagenzes an **162** erhielt ich den Alkohol **165** in guten Ausbeuten (Schema 128).



Schema 128 Grignard-Reaktion zu **165**.

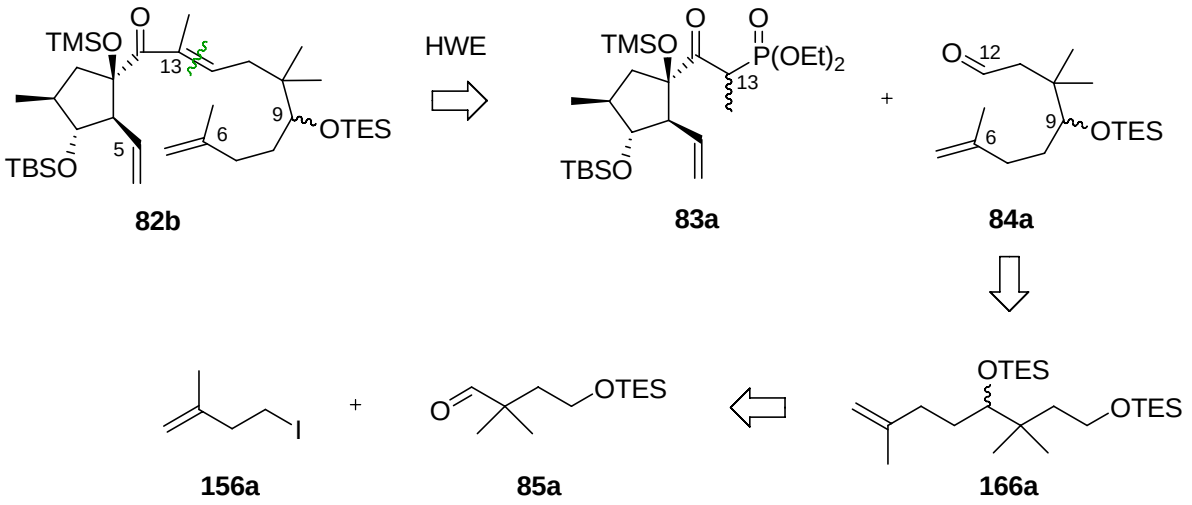
Oxidation der freien Hydroxygruppe von **165** lieferte das Keton **161a**, welches unter sauren Bedingungen zum Ketoaldehyd **161** entschützt wurde (**Schema 129**). Die Oxidation unter Parikh-Doering Bedingungen verlief nicht vollständig und wurde nicht optimiert.



Schema 129 Synthese der Dicarbonylverbindung **161**.

Wie in Schema 126 skizziert, wurde der Ketoaldehyd **161** in einer HWE-Olefinierung eingesetzt. Deprotonierung von Phosphonat **83a** mit NaH, KHMDS, *n*-BuLi oder unter

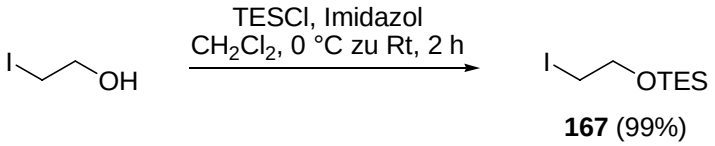
Masamune-Roush-Bedingungen und anschließende Zugabe von **161** führte jedoch in keinem Fall zur Olefinierung, sondern zur Bildung unzähliger Nebenprodukte. Wahrscheinlich wirkte das deprotonierte Phosphonat **83a** als Base und es kam zur Enolatbildung an einer der beiden Carbonylfunktionen von **161**. Aldolartige Prozesse wären die Folge.
Um Nebenreaktionen zu verhindern, sollte demzufolge die Ketogruppe an C9 am besten als geschützte Hydroxyfunktion vorliegen. Um Zugang zu diesen Aldehyden der Struktur **84** zu erhalten, wurde die Schema 130 gezeigte Syntheseplanung entworfen.



Schema 130 Retrosynthetische Analyse von **82b** unter Beachtung, dass die C9-Hydroxygruppe geschützt vorliegt.

Die TES-Schutzgruppe an C9 wurde ausgewählt, weil dies die einstufige Oxidation des geschützten primären Alkohols von **166a** zu dem Aldehyd **84a** unter Swern-Oxidationsbedingungen erlaubt.[258,259] Bissilylether **166a** sollte aus Aldehyd **85a** und dem Grignard-Reagenz von **156a** herstellbar sein.

Kommerziell erhältliches 2-Iodethanol wurde quantitativ zum literaturbekannten Triethylsilylether **167** umgesetzt (Schema 131).[260]

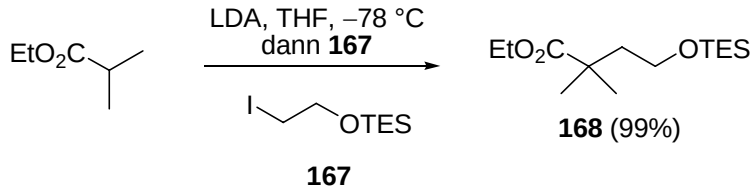


167 (99%)

Schema 131

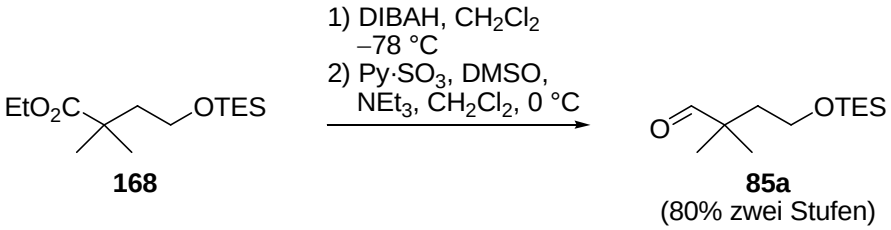
[258] Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161-5164.
[259] Anwendung in der Synthese: Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347.
[260] Aungst, R. A.; Funk R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9455-9456.

Esterenolatalkylierung von Isobuttersäureethylester mit **167** ergab quantitativ den Ester **168** (Schema 132).



Schema 132

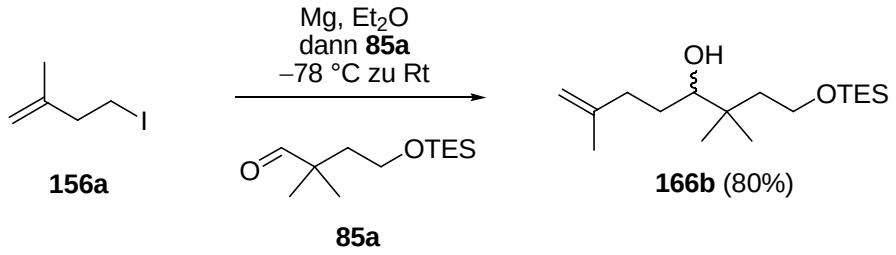
Dieser wurde anschließend nach der bewährten Redoxsequenz in den Aldehyd **85a** überführt (Schema 133). Bei Verwendung neuer Chargen des Pyridin·Schwefeltrioxid-Komplexes, gelang die Parikh-Doering-Oxidation problemlos. Bei Verwendung älterer Bestände brach die Ausbeute in manchen Fällen dramatisch ein. Dies könnte an der Bildung eines Pyridin-Schwefelsäure-Komplexes liegen, der saure Nebenreaktionen, zum Beispiel die Spaltung des TES-Ethers, bewirkt.[261,262]



Schema 133 Zweistufige Synthese von **85a**.

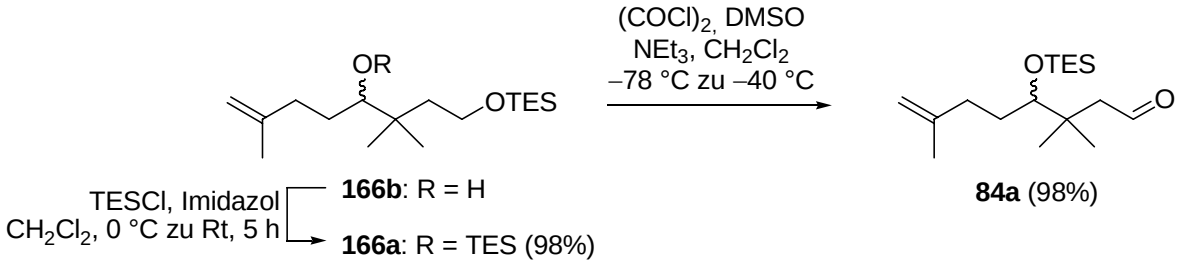
Analog zu der Grignard-Addition aus Schema 128 sollte **85a** kettenverlängert werden. Zum Einsatz kam hierbei wiederum das literaturbekannte Iodid **156a**.[249] Die Generierung des Grignard-Reagenzes aus **156a** gelang nur in Diethylether als Lösungsmittel.[263] Die nucleophile Addition des Metallorganyls an den Aldehyd **85a** lieferte den kettenverlängerten Alkohol **166b** in guten Ausbeuten (Schema 134).

[261] Chen, L.; Lee, S.; Renner, M.; Tian, Q.; Nayyar, N. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 163-164.
[262] In [261] wird empfohlen durch Zugabe eines Equivalentes Pyridin die Nebenreaktionen zu unterdrücken.
[263] In THF sprang die Reaktion nicht an, sondern trübte sich nur ein.



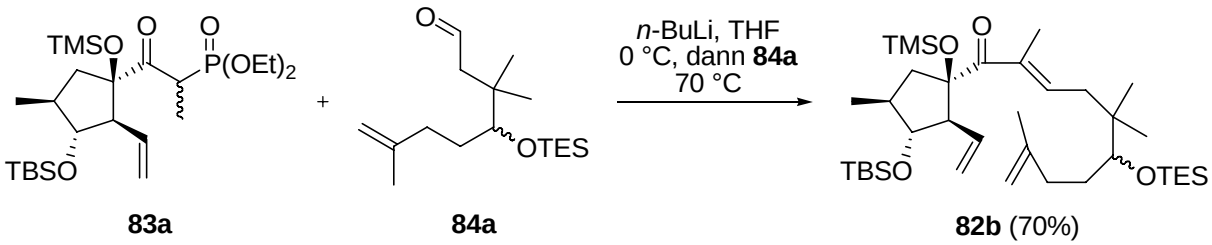
Schema 134 Kettenverlängerung von **85a**.

Die sekundäre Hydroxylfunktion in **166b** wurde als Triethylsilylether **166a** mit sehr guter Ausbeute geschützt. Anwendung von Swern-Oxidationsbedingungen bewirkten mit hoher Chemoselektivität nur die Spaltung des primären Triethylsilylethers mit nachfolgender Oxidation zum Aldehyd **84a** (Schema 135).



Schema 135 Schutzgruppeneinführung und Oxidation zum Aldehyd **84a**.

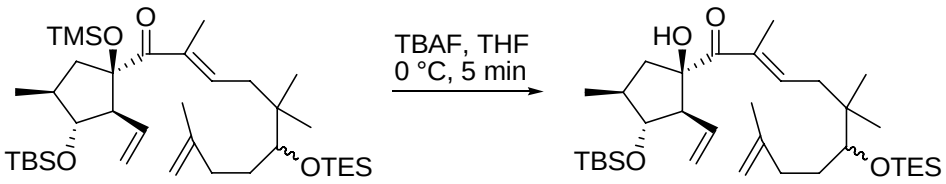
Die HWE-Olefinierung des Phosphonats **83a** mit dem Aldehyd **84a** gelang mit guten Ausbeuten (Schema 136). Allerdings war es nötig, die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchzuführen. Der Aldehyd **84a** und das entstehende Olefin **82b** weisen eine sehr ähnliche Polarität auf und sind deshalb nur sehr schwierig säulenchromatographisch trennenbar. Aus diesem Grund wurde das Phosphonat **83a** im Überschuss eingesetzt und konnte zum Teil nach der Reaktion unverändert zurückgewonnen werden. Es konnte nur das (*E*)-konfigurierte Olefin detektiert werden.



Schema 136 HWE-Olefinierung ergibt stereoselektiv das (*E*)-konfigurierte Olefin **82b**.

Da die Ringschlußmetathese möglichst spät in der Synthese durchgeführt werden sollte, wurden alle Schutzgruppen sukzessive entfernt. An dieser Stelle sei auf den sehr aufschlussreichen Übersichtsartikel von Nelson und Crouch zur selektiven Entschützung von Silylethern hingewiesen.[264]

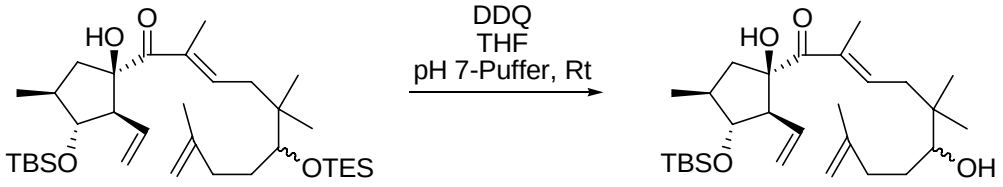
Leider gelang es nicht, den C15-OTMS und den C9-OTES-Ether gleichzeitig zu spalten. Behandlung von **82b** mit zwei Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) ergab nur komplexe Produktgemische. Deshalb wurde eine schrittweise Entschützung vorgenommen. Es gelang den C15-OTMS-Ether mit stöchiometrischen Mengen TBAF unter Eisbadkühlung zu spalten (Schema 137).



82b **82c** (97%)

Schema 137 Freilegen des tertiären Alkohols.

Die Diskriminierung zwischen der sekundären C3-OTBS- und der C9-OTES-Schutzgruppe erforderte sehr spezielle Reaktionsbedingungen, insbesondere da der C9-OTES-Ether in α-Stellung von zwei geminalen Methylgruppen flankiert wird. Versuche die TES-Schutzgruppe von **82c** mit DDQ abzuspalten resultierten in nur 51% Ausbeute an Diol **82d** (Schema 138).[265]

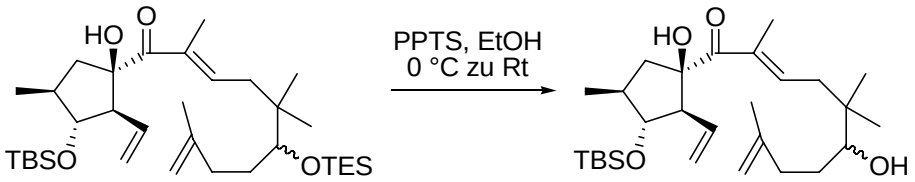


82c **82d** (51%)

Schema 138 Spaltung des TES-Ethers mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ).

[264] Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
[265] Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2997.

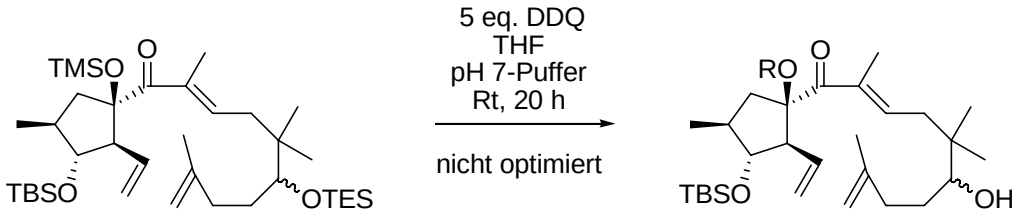
Alternativ kann man TES-Ether sauer mit Pyridinium-*p*-toluensulfonat (PPTS) in Gegenwart sekundärer TBS-Ethers spalten.[266] Mit dieser Methode erzielte ich die höchsten Ausbeuten von Diol **82d** (Schema 139).



82c **82d** (68%)

Schema 139 Selektive Entschützung der C9-Hydroxyfunktion in Gegenwart eines TBS-Silylethers. PPTS = Pyridinium-*p*-toluensulfonat.

Eine interessante Beobachtung konnte bei der Behandlung von **82b** mit fünf Äquivalenten DDQ gemacht werden. Nach Aufarbeitung erhielt man 20% des Diols **82d**, aber auch 46% des Alkohols **82e** (Schema 140).[267]



82b

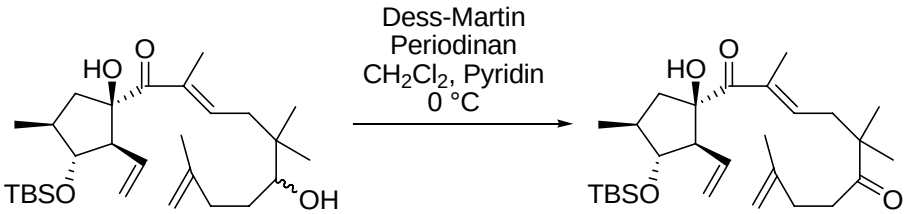
82d: R = H (20%)
82e: R = TMS (46%)

Schema 140 Selektive Entschützung eines sekundären TES-Silylethers in Gegenwart eines tertiären TMS-Silylethers. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon.

Es gelang also in diesem speziellen Fall, einen sekundären TES-Silylether in Gegenwart eines tertiären TMS-Silylethers unter oxidativen Bedingungen zu spalten.
Die Oxidation des Diols **82d** zum Keton **82f** erfolgte erfolgreich mit Hilfe des Dess-Martin-Periodinans (Schema 141).[268]

---

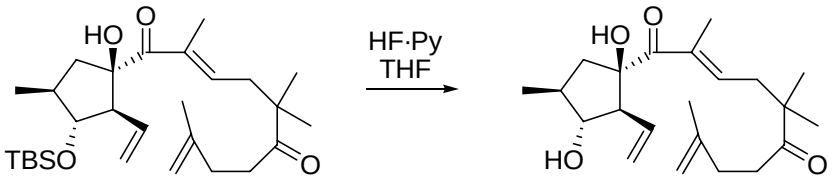
[266] a) Matsumura, Y.; Shimada, T.; Nakayama, T.; Urushihara, M.; Asai, T.; Morizawa, Y.; Yasuda, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8771-8782. b) Matsumura, Y.; Shimada, T.; Nakayama, T.; Urushihara, M.; Asai, T.; Morizawa, Y.; Yasuda, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 273-276.
[267] Das ^{1}H NMR von **82e** entsprach den Erwartungen, es wurden jedoch keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.
[268] Hergestellt nach: Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.



82d **82f** (78%)

Schema 141 Gute Ausbeuten bei der Oxidation der C9-Hydroxyfunktion.

Zur Spaltung des C3-TBS-Silylethers wurde als Desilylierungsreagenz der bereits bewährte Pyridin·Fluorwasserstoff-Komplex (HF·Py) benutzt (Schema 65). Behandlung von **82f** mit HF·Py ergab quantitativ das Diol **82g** (Schema 142), welches als Substrat für die Ringschlussmetathese dienen sollte.



82f **82g** (99%)

Schema 142 Quantitative Entschützung des TBS-Silylethers.

7.2 Versuche zur Ringschlussmetathese

Allgemeine Betrachtungen zur Metathese:

Im Jahr 2005 wurde der Chemie-Nobelpreis an die Chemiker Yves Chauvin, Robert Grubbs und Richard R. Schrock für ihre wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der Olefinmetathese verliehen. Spätestens seit diesem Zeitpunkt ist die Metathese (von griech.: *meta* = Wechsel, *tithemi* = Platz) auch in das Blickfeld öffentlichen Interesses gerückt. Die Chemiker-Gemeinschaft ist sich ihrer Vorzüge jedoch schon seit geraumer Zeit bewusst. Großtechnische Anwendung findet die Metathese zum Beispiel seit langem im:

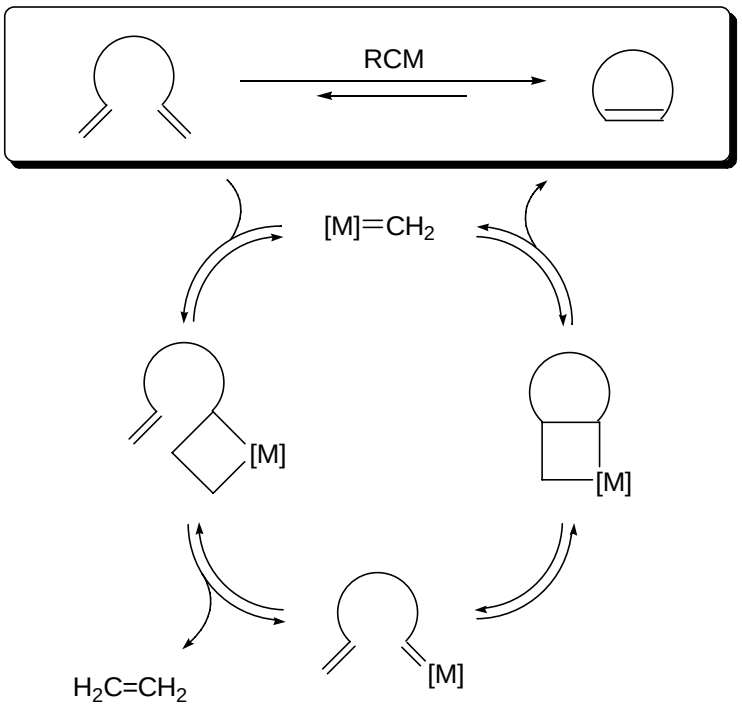
- Philips-Triolefin-Prozess[269] (modern: „Olefins conversion technology“ - OCT)
- Shell-Higher-Olefins-Prozess (SHOP)[270]
- Norsorex Prozess[271]
- Hüls-Vestenamer Prozess.[271]

Vom Standpunkt des Organikers liegt das Hauptaugenmerk aber auf der Möglichkeit, gezielt Doppelbindungen aufzubauen. Aufgrund der großen Popularität der Metathese, existieren buchstäblich tausende von Publikationen zu diesem Thema. Im Hinblick auf die Anwendungsmöglichkeiten der Ringschlußmetathese (RCM) im Bereich der Totalsynthesen sind dabei unter anderem die Beiträge von Grubbs,[272] Schrock und Hoveyda,[273] Nicolaou,[274] Blechert,[175] Martin[275], Mulzer[276] und Fürstner[277] hervorzuheben.

Da in der vorliegenden Arbeit eine Ringschlußmetathese ein zentrales Element darstellt, sei an dieser Stelle der Aufbau von Ringen mittlerer Größe, welche eine dreifach substituierte Doppelbindung enthalten, kurz dargestellt.

---

[269] Philips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process.* **1967**, *46*, 232.
[270] Shell International Chemical Company, *SHOP-Linear Alpha Olefins* (Firmenschrift), **1982**.
[271] Review zur industriellen Anwendung der Olefin-Metathese: Mol, J. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *213*, 39-45.
[272] a) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140. b) *Handbook of Metathesis*, Vols. 1, 2, 3 (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
[273] Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633.
[274] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.
[275] Martin, S. F.; Deiters, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.
[276] Mulzer, J.; Öhler, E. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 269-366.
[277] Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.

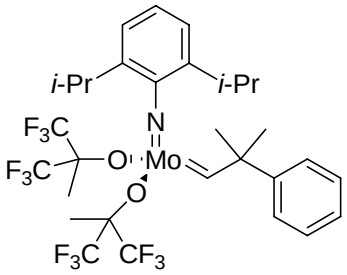


Schema 143 Schematischer Katalysecyclus einer Ringschlußolefinmetathese (RCM). [M] = Metall mit entsprechender Ligandensphäre.

Nach dem heutigen Kenntnisstand verläuft die Metathese über eine Abfolge von [2+2]-Cycloadditions- und Cycloreversionsschritten (Schema 143), bei denen Metallcarbene und Metallacyclobutane als Intermediate fungieren.[278,279] Alle Schritte sind prinzipiell reversibel, im Falle der RCM ist die Bildung des Cycloalkens entropisch begünstigt, da Ethen aus der Reaktionsmischung entweichen kann.

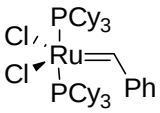
Die ersten Metathese-Katalysatoren beruhten auf frühen Übergangsmetallen. Heute haben sich für den synthetisch arbeitenden Organiker im Wesentlichen zwei Arten von Metathesekatalysatoren durchgesetzt, die auch kommerziell verfügbar sind. Zum einen die auf Molybdän-basierenden „Schrock-Katalysatoren“, zum anderen die auf Ruthenium-basierenden „Grubbs-Katalysatoren“.

[278] Chauvin, Y.; Herisson, P. J.-L. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176.
[279] Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265-3266.



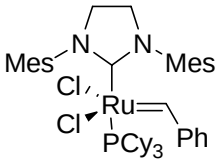
Schrock-Katalysator

128a



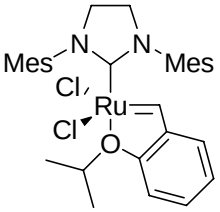
Grubbs-Katalysator 1. Generation

128b



Grubbs-Katalysator 2. Generation

128c



Hoveyda-Blechert Katalysator

128d

Schema 144 Die am häufigsten benutzten Metathesekatalysatoren in der organischen Synthese. Cy = Cyclohexyl, Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

Der von Schrock et al. entwickelte Alkoxy-imidomolybdän Komplex **128a** besitzt ein elektronenarmes Molybdän-(IV)-Zentralatom, welches als 14-Valenzelektronen-Spezies vorliegt (Schema 144).[280] Er ist hochreaktiv gegenüber einer Vielzahl von Dienen, weißt aber aufgrund seiner starken Lewisacidität eine schlechte Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen auf. Aus demselben Grund ist er sehr luft- und feuchtigkeitsempfindlich, und erfordert die Handhabung in einer „Glove-Box“, wodurch sein Anwendungsspektrum stark eingeschränkt wird. Ein vergleichsweise hoher Preis ist die Konsequenz.[281]

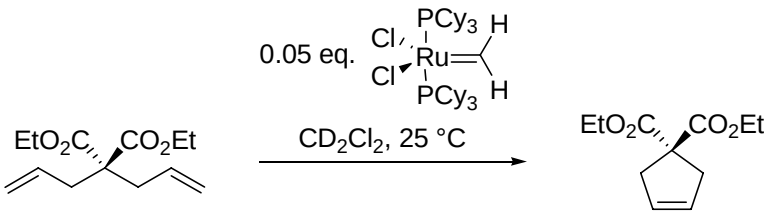
Der Grubbs-Katalysator erster Generation **128b** besitzt zwei elektronenreiche Tricyclohexylphosphin-Liganden am d^6 Ruthenium-(II)-Zenralatom.[282] Er ist wesentlich stabiler gegenüber Luft oder Feuchtigkeit verglichen mit **128a**. Die Metatheseaktivität ist geringer als bei den Schrock-Katalysatoren, dafür tolerieren die Grubbs-Katalysatoren viele funktionelle Gruppen, was sie für die Synthese komplexer organischer Moleküle so wertvoll macht. Auf der Suche nach aktiveren auf Ruthenium-basierenden Metathesekatalysatoren, gelang ein Durchbruch durch Austausch eines der Tricyclohexyl-Liganden von **128b** gegen einen *N*-heterocyclischen Carben-Liganden (NHC). Der so gefundene Metathesekatalysator **128c** besitzt eine signifikant höhere Metatheseaktivität als **128b**, in einigen Fällen vergleichbar mit **128a**.[283] Der NHC-Ligand ist ein starker σ-Donor und ein schlechter π-

[280] Schrock, R. R.; Murdzek, J. S. *Organometallics* **1987**, *6*, 1373-1374.
[281] STREM-Katalog 2005: 100 mg **128a** für 120€. M = 765 g/mol.
[282] a) Grubbs, R. H.; Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179-2181. b) Grubbs, R. H.; Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041. c) Grubbs, R. H.; Schwab, P.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc* **1996**, *118*, 100-110.
[283] a) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250. b) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573-2576. c) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678. d) Huang, J.;

Akzeptor, und stabilisiert mithin eine 14-Valenzelektronen-Spezies im Katalysecyclus, was zu höherer Aktivität führt.

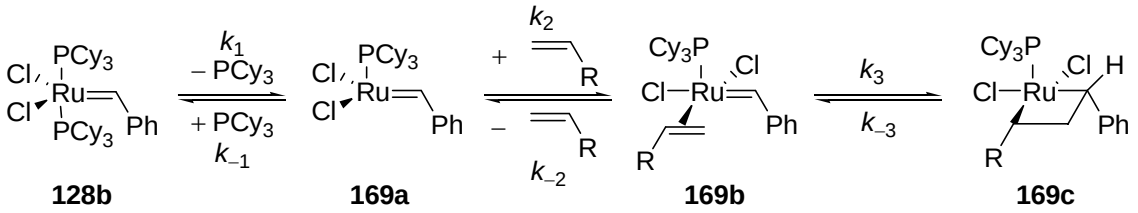
Ein „echter“ Katalysator, der nach beendeter Reaktion auch wiedergewonnen werden kann, wurde mit dem Hoveyda-Blechert-Katalysator **128d** gefunden.[284]

Eingehende Studien zum genauen mechanistischen Verständnis der Metathese wurden anhand der RCM von Diethyldiallylmalonat durchgeführt (Schema 145).[285]



Schema 145 RCM von Diethyldiallylmalonat.

Aus diesen Studien wurde geschlossen, dass die Metathese über einen dissoziativen Mechanismus verläuft (Schema 146).



128b **169a** **169b** **169c**

Schema 146 Dissoziativer Mechanismus bei der Metathese mit Katalysator **128b**.

Im ersten Schritt, auch Initierungsschritt genannt, dissoziiert einer der beiden Tricyclohexylphosphin-Liganden von **128b** ab. Dies ergibt das hochreaktive Monophosphin-Intermediat **169a**,[286] welches eine 14-Valenzelektronen-Konfiguration am Ruthenium besitzt. Im nächsten Schritt bildet sich mit dem Olefin der 16-Valenzelektronen-Monophosphin/Olefin-Komplex **169b**.[287] Letzlich cyclisiert das Olefin mit dem Alkyliden-Liganden in der Koordinationssphäre des Rutheniums zum Ruthenacyclobutan **169c**. Dieser Metallacyclus kann in ein neues Olefin und ein neues Alkylidenderivat zerfallen, oder wieder zu den Startmaterialen reagieren. **169c** konnte bei der Reaktion von **128b** nie nachgewiesen

Schanz, H.-J.; Stevend, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375-5380. e) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790.

[284] a) Blechert, S.; Gessler, S.; Randl, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976. (b) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, L. B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

[285] Dias, E. L.; Nguyen, S.-B. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

[286] Durch Massenspektroskopie in der Gasphase nachgewiesen.

[287] Tallarico, J. A.; Bonitatebus, P. J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7157-7158.

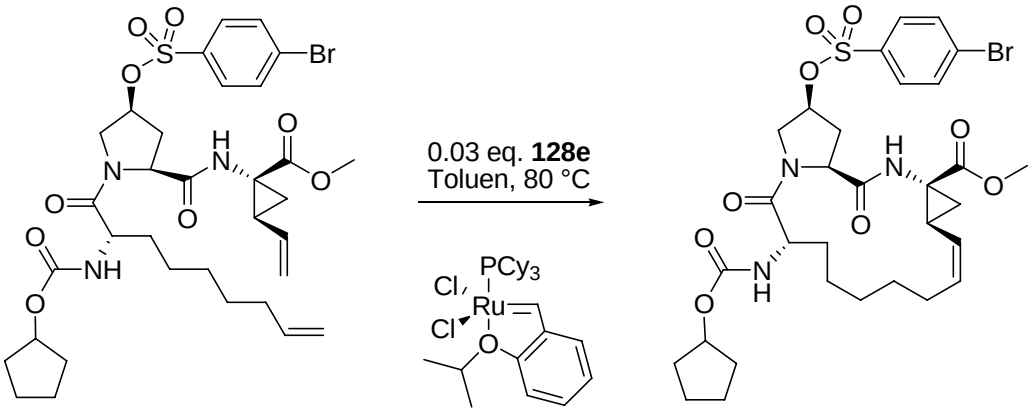
werden, so dass **169c** möglicherweise eher einen Übergangszustand als ein Intermediat darstellt.[288]

Dem Mechansimus aus Schema 146 folgend, hängt die Katalysatoraktivität von drei Faktoren ab:[289]

1) der Geschwindigkeit der Phosphin-Dissoziation k_1
2) der Geschwindigkeit der Phosphin-Rekoordination k_{-1}
3) der Geschwindigkeit der Olefin-Komplexierung k_2.

Eine hohe katalytische Aktivität wird deshalb erwartet, wenn k_1 gross ist oder der Quotient aus k_{-1}/k_2 klein ist. Der NHC-Ligand aus **128b** und **128c** stabilisiert die 14-Valenzelektronspezies **169a**, was zu höheren Konzentrationen an **169a** und deshalb höherer Aktivität dieser beiden Katalysatoren führt.

Die RCM zu disubstituierten Cycloalkenen, wurde bereits in einer nicht überschaubaren Anzahl von Totalsynthesen verwendet. Stellvertretend sei die beeindruckende Synthese von BILN-2061-ZW (**170**), einem Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor genannt.[290] Die Chemiker der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. wählten dabei Ansatzgrößen von 20.2 kg des Diens **171** in 2500 l Toluen, und gaben 0.03 eq. des Hoveyda-Katalysators **128e** dazu (Schema 147). Der 15-gliedrige Makrocyclus wird bei der Reaktion mit einer Ausbeute von 83% gebildet. Von dem (*E*)-konfigurierten Doppelbindungsisomer wurden keine signifikanten Mengen gebildet.

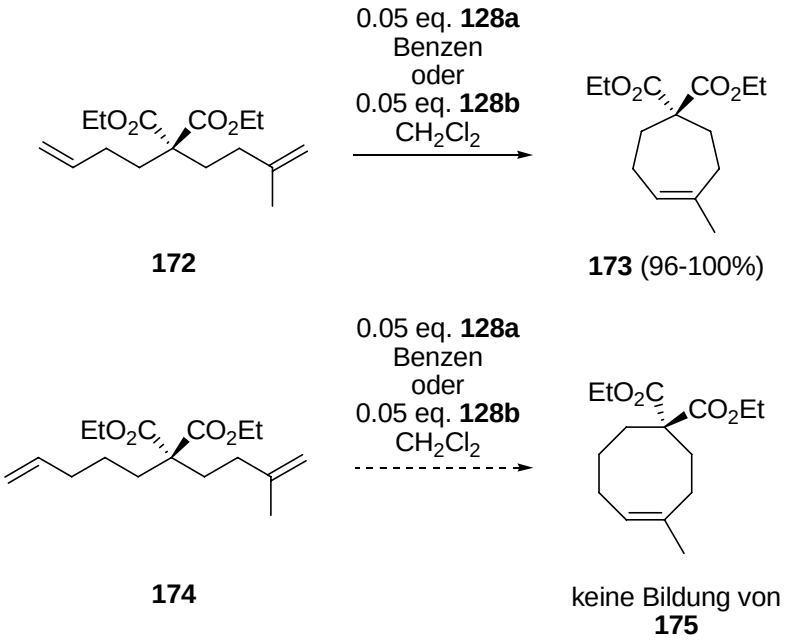


Schema 147 Synthese eines Wirkstoffintermediates im 20.2 kg Maßstab.

[288] Für **128c** konnte kürzlich ein Metallacyclobutan nachgewiesen werden: Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032-5033. Eine Bewertung welches Szenario zutrifft, werden die Forschungen der nächsten Jahre zeigen.
[289] Unter Annahme, dass die oxidative Addition zur Bildung von **169c** schnell verläuft.
[290] Nicola, T.; Brenner, M.; Donsbach, K.; Kreye, P. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 513-515.

Ringschlußmetathesen, die zu mittelgrossen oder makrocyclischen trisubstituierten Cycloalkenen führen, sind in der Syntheseliteratur stark unterrepräsentiert.

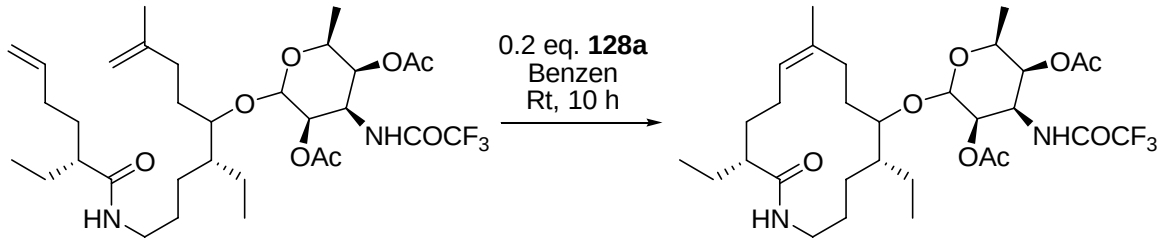
Gründe hierfür sind vor allem bei den mittelgrossen Ringen entropische Faktoren, die sich bei Anwesenheit von sterisch anspruchsvollen Gruppen im Substrat noch stärker auswirken. Ein frappierendes Beispiel für die subtilen Einflüsse bei der RCM zu mittelgrossen Ringen zeigt Schema 148. Während Dien **172** sowohl mit dem Schrock-Katalysator **128a** als auch mit dem Grubbs-Katalysator erster Generation **128b** quantitativ das Cyclohepten **173** bildete, gelang dies mit dem um nur eine Methyleneinheit verlängerten Dien **174** nicht. Statt des Cyclooctens **175**, wurden nur geringe Mengen dimerer Kreuzmetatheseprodukte beobachtet.[291] Allgemein scheint die Bildung von achtgliedrigen Ringen durch RCM nur unter besonderen Voraussetzungen zu gelingen.[291]



Schema 148 Verlängerung um eine Methylen-Einheit, verhindert die RCM des Diens **174**.

Ein Beispiel für den gelungenen Aufbau von trisubstituierten Cycloalkenen ist die Synthese eines fortgeschrittenen Intermediates von Fluvirucin B_1 (Schema 149).[292]

[291] Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318.
[292] Zhongmin, X.; Johannes, C. W.; Houri, A. F.; La, S. D.; Cogan, D. A.; Hofilena, G. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302-10316.

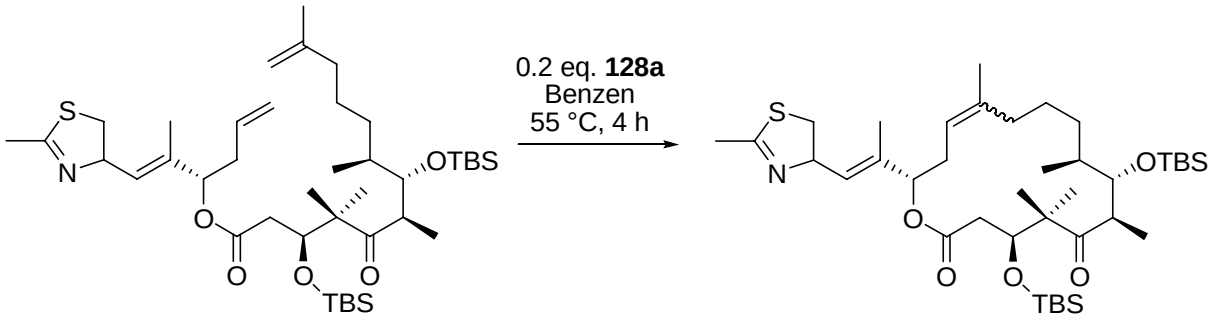


176 **177** (91%)

Schema 149 Hoveydas Synthese eines Intermediates von Fluvirucin B_1.

Die Reaktion des Diens **176** mit dem Schrock-Katalysator **128a** ergab das 14-gliedrige Makrolactam **177** mit beachtlicher Ausbeute. Grubbs Katalysatoren bewirkten in diesem Fall keine RCM.

Grieco et al. synthetisierten als Vorstufe von (–)-Epothilon B einen 16-gliedrigen Macrocyclus **179**.[293]

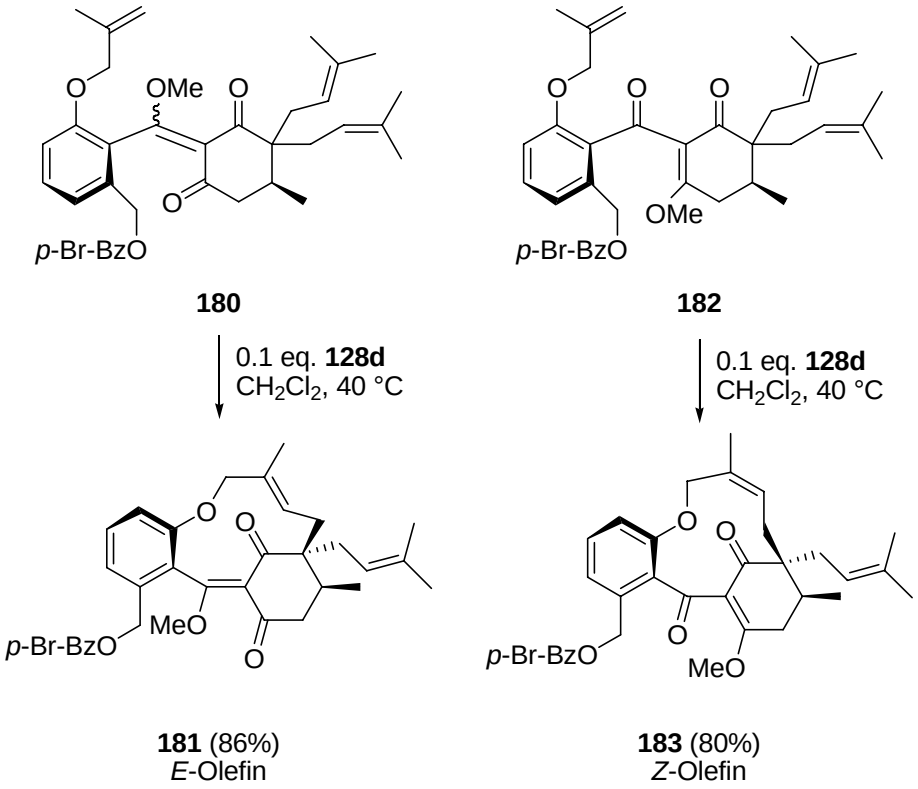


178 **179** (55%)
E/*Z* 1:1

Schema 150 Bildung eines 16-gliedrigen Makrocyclus durch RCM lieferte *E*/*Z*-Doppelbindungsisomerengemische.

Auch hier kommt der Schrock-Katalysator **128a** zum Einsatz, um Dien **178** zum Makrocyclus **179** zu schliessen. Ein Problem bei dieser Synthese war die Bildung von Doppelbindungsisomeren, was bei der RCM häufig der Fall ist. Subtile sterische Einflüsse im Substrat beeinflussen das stereochemische Ergebnis der RCM unter Umständen enorm.

[293] Grieco, P. A.; May, S. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1597-1598.



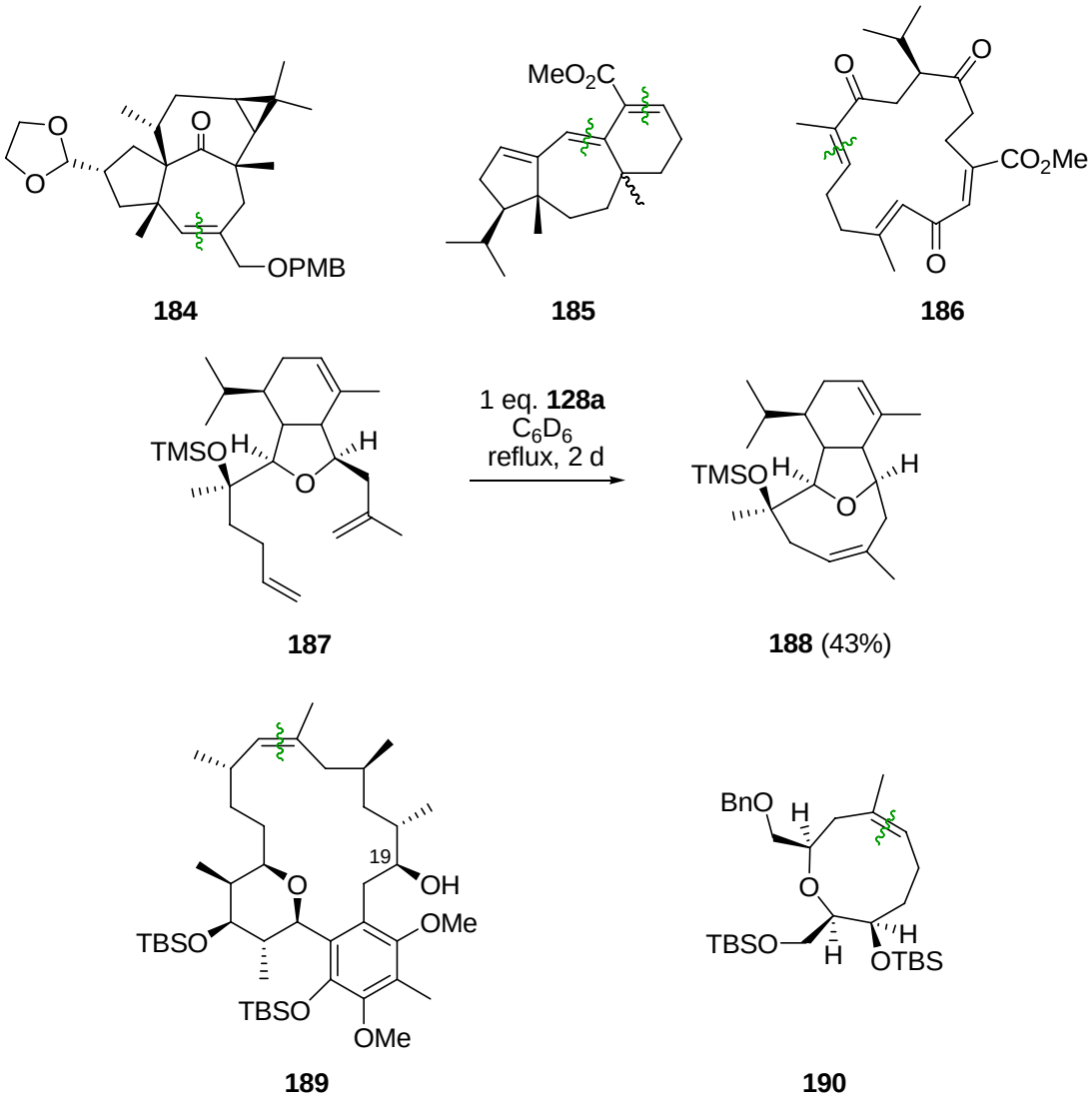
Schema 151 Nicolaous Synthese eines Intermediates von Coleophomon B und C.

Nicolaou et al. machten diese Beobachtung, während der Totalsynthese von Coleophomon B, C und D (Schema 151).[294] Im Falle des Diens **180** lieferte die RCM mit Grubbs-Katalysator **128d** ausschliesslich den (*E*)-konfigurierten 11-gliedrigen Cyclus **181**. Das konstitutionsisomere Dien **182** ergibt unter gleichen Bedingungen ausschliesslich den (*Z*)-konfigurierten Cyclus **183**. Hervorzuheben bei dieser RCM ist ausserdem die Diastereoselektivität. Nur die Prenylgruppe welche *cis* zur benachbarten Methylgruppe steht, nimmt an der Reaktion teil.

Weitere Beispiele von trisubstituierten Doppelbindungen, die durch RCM aufgebaut wurden, sind im Schema 152 angegeben. Das Cyclohepten **184** dient als Vorstufe bei der Totalsynthese von Ingenol.[295] Tricyclus **185** wurde durch eine Enin-Tandem-RCM als Vorläufer von (±)-Guanacastepen A synthetisiert.[296] Das Cembran-Terpen Methyl-Sarcoat **186** konnte nur mit 43% Ausbeute bei stöchiometrischen Einsatz von **128c** isoliert werden.[297]

[294] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Mathison, C. J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8872-8888.
[295] Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300-16301.
[296] Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.
[297] Ichige, T.; Kamimura, S.; Mayumi, K.; Sakamoto, Y.; Terashita, S. T.; Ohteki, E.; Kanoh, N.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1263-1267.

Eine interessante Beobachtung machten Overmann et al. bei dem Versuch, Eunicellin-Terpene herzustellen.[298]



Schema 152 Beispiele von trisubstituierten Cycloalkenen, die durch RCM synthetisiert wurden.

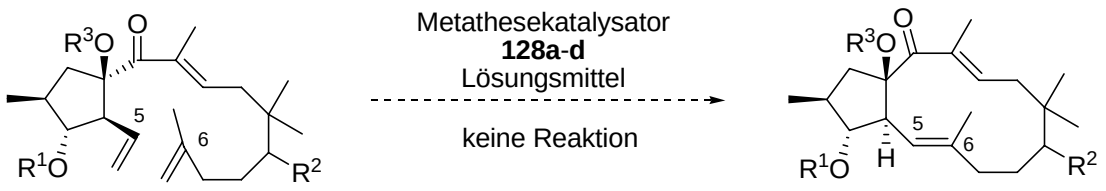
Das Siloxytrien **187** ging mit den Grubbs-Katalysatoren keine RCM ein. Die Reaktion in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen des Schrock-Katalysators **128a** ergab den Tricyclus **188**, der um eine Methyleneinheit kleiner als erwartet war. Wahrscheinlich fand eine Metall-induzierte Isomerisierung der terminalen monosubstituierten Doppelbindung in eine interne Position, gefolgt von der RCM statt. Smith et al. publizierten die Synthese des 16-gliedrigen Makrocyclus **189**.[299] Die RCM gelang nur mit einem Dien, welches eine freie Hydroxygruppe an C19 aufwies. Eine Carbonylfunktion an C19 verhinderte die Cyclisierung.

[298] Overmann, L. E.; Joe, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8635-8638.
[299] Smith III, A. B.; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6948-6949.

Den neun-gliedrigen Cyclus **190** erhielt die Gruppe um Crimmins mit dem Grubbs Katalysator **128b** mit 99% Ausbeute.[300]

Leider gelangen meine Versuche den Cyclus von **82g** mit Hilfe einer RCM zu schließen nicht. Ansätze mit den Grubbs-Katalysatoren **128c** und **128d** in den für RCM geeigneten Lösungsmitteln bei verschiedenen Temperaturen resultierten in der Reisolierung von **82g** (Tabelle 10, Eintrag 1-3). Es konnte kein weiteres Produkt, wie z.B. ein denkbares Kreuzmetatheseprodukt, isoliert werden. Im Prinzip stellen alle nach der HWE-Olefinierung an C13/C12 auftretenden Triene zur RCM-fähige Substrate dar. Deshalb wurden die Substrate **82f**, **82b**, **82c** und **82d** ebenfalls mit den Metathesekatalysatoren umgesetzt. Der C3-Silylether **82f** ging mit den Katalysatoren **128b-c** keine Reaktion ein. Es konnte nur Startmaterial reisoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 4-6). Trisilylether **82b** zeigt weder mit den Grubbs-Katalysatoren **128b-c** noch mit dem Schrock-Katalysator **128a** eine Reaktion (Tabelle 10, Eintrag 7-10).[301,302] Ähnlich verhielt es sich mit dem Bissilylether **82c** und dem Alkohol **82d**, die mit den Grubbs-Katalysatoren **128b-d** in siedendem Toluen keine Reaktivität zeigten (Tabelle 10, Eintrag 11-14).[303]

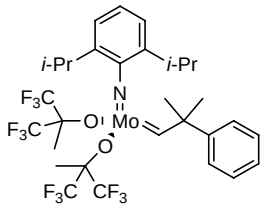
[300] Crimmins, M. T.; Ellis, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17200-17201.
[301] Danke an die Arbeitsgruppe Knoelker, die mir freundlicherweise ihre Glove-Box zum Einwiegen des luftempfindlichen Schrock-Katalysators zur Verfügung stellte.
[302] Die RCM mit **128a** wurde einmalig durchgeführt. Gekauft wurde **128a** in Ampullenform von der Firma STREM. Das Pulver wies eine grau-grüne Konsistenz auf. In der Produktbeschreibung wird von einem orange-grünen Pulver gesprochen. Nach Öffnen der Ampulle in der Glove-Box, wurde ein Anstieg der Sauerstoffkonzentration in der Glove-Box Atmosphere um mehrere ppm beobachtet.
[303] Die Ansätze wurden parallel zu erfolgreichen, weiter unten beschriebenen RCM Versuchen mit den Grubbs-Katalysatoren durchgeführt. Es kann also ausgeschlossen werden das präparative Fehler vorlagen.



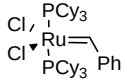
82g, **82f**, **82b-d**

Eintrag	Substrat	R^1	R^2	R^3	Katalysator	LM	c [mol/l]	t [h]	T [°C]	Beobachtung
1	**82g**	H	=O	H	0.2 eq. **128c**	DCE	$1.5\cdot10^{-3}$	24	90	70% **82g** reisoliert
2	**82g**	H	=O	H	0.4 eq. **128c**	Toluen	$2.5\cdot10^{-3}$	4	110	30% **82g** reisoliert
3	**82g**	H	=O	H	0.2 eq. **128d**	CH_2Cl_2	$2.7\cdot10^{-3}$	36	40	90% **82g** reisoliert
4	**82f**	TBS	=O	H	0.2 eq. **128b**	Toluen	$7.0\cdot10^{-4}$	44	70	98% **82f** reisoliert
5	**82f**	TBS	=O	H	0.2 eq. **128c**	Toluen	$2.5\cdot10^{-3}$	4	110	80% **82f** reisoliert
6	**82f**	TBS	=O	H	0.2 eq. **128d**	Toluen	$2.5\cdot10^{-3}$	20	110	quantitativ **82f** reisoliert
7	**82b**	TBS	OTES	TMS	0.2 eq. **128b**	Toluen	$6.0\cdot10^{-4}$	43	110	95% **82b** reisoliert
8	**82b**	TBS	OTES	TMS	0.2 eq. **128c**	Toluen	$6.0\cdot10^{-4}$	43	110	quantitativ **82b** reisoliert
9	**82b**	TBS	OTES	TMS	0.2 eq. **128d**	Toluen	$8.0\cdot10^{-4}$	43	110	79% **82b** reisoliert
10	**82b**	TBS	OTES	TMS	0.4 eq. **128a**	Benzen	$2.5\cdot10^{-3}$	19	25	quantitativ **82b** reisoliert
11	**82c**	TBS	OTES	H	0.2 eq. **128c**	Toluen	$5.0\cdot10^{-3}$	18	110	99% **82c** reisoliert
12	**82c**	TBS	OTES	H	0.2 eq. **128d**	Toluen	$5.0\cdot10^{-3}$	18	110	88% **82c** reisoliert
13	**82d**	TBS	OH	H	0.2 eq. **128c**	Toluen	$2.5\cdot10^{-3}$	20	110	quantitativ **82d** reisoliert
14	**82d**	TBS	OH	H	0.2 eq. **128d**	Toluen	$2.5\cdot10^{-3}$	20	110	quantitativ **82d** reisoliert

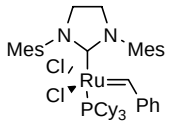
Tabelle 10 Übersicht über die Versuche die Substrate **82g**, **82f** und **82b-d** mit Hilfe von RCM zu cyclisieren LM = Lösungsmittel. DCE = 1,2-Dichlorethan



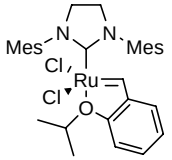
128a



128b

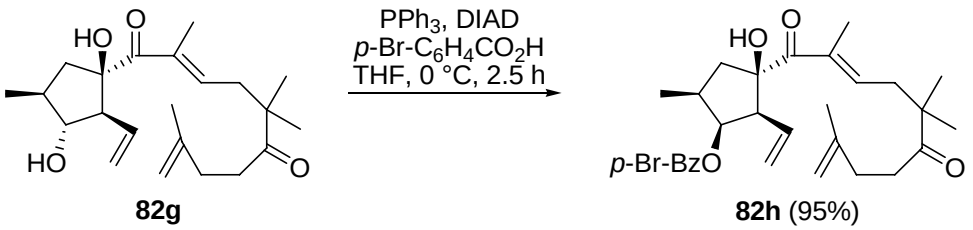


128c



128d

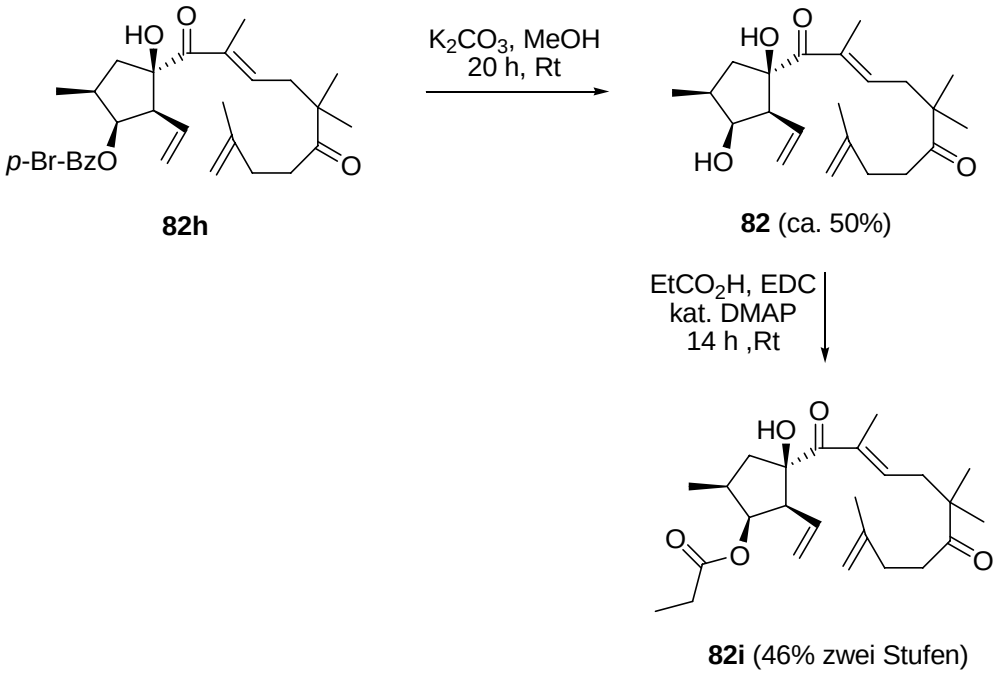
Da wie oben beschrieben, subtile sterische Einflüße unter Umständen die RCM verhindern können, wurden weitere von **82** abgeleitete Derivate synthetisiert. So ergab eine Mitsunobu-Inversion an C3 die im Characiol (**64**) vorliegende (3*S*)-Konfiguration des *p*-Brombenzoates **82h** (Schema 153).



82g **82h** (95%)

Schema 153 Inversion des stereogenen Zentrums an C3. DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.

Der Brombenzoesäureester **82h** wurde mit sehr guter Ausbeute gebildet. Umesterung von **82h** mit Kaliumcarbonat in Methanol gelang zwar, jedoch cochromatographierte mit dem gebildeten Alkohol **82** ein unabtrennbares Nebenprodukt.[304] Deshalb wurde das Gemisch von Alkohol und Nebenprodukt mit Hilfe von EDC in den Propansäureester **82i** überführt (Schema 154).[305]



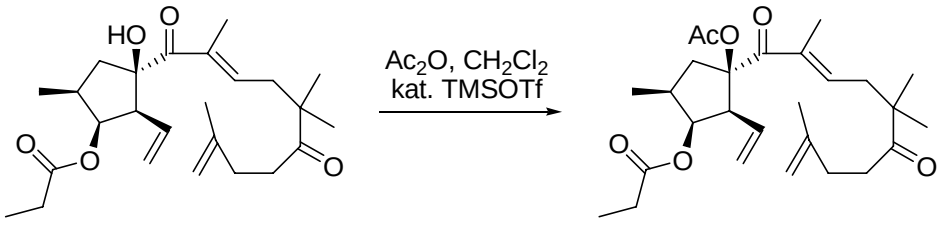
82h **82** (ca. 50%)

82i (46% zwei Stufen)

Schema 154 Selektive Veresterung an C3 mit EDC/DMAP. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, EDC = *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N´*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid.

[304] Wahrscheinlich handelt es sich dabei um ein Produkt einer Michael-artigen Addition an das α,β-ungesättigte Keton. Im komplexen ^{1}H NMR sind keine Signale des α,β-ungesättigten Ketons mehr zu finden.
[305] Sheehan, J.; Cruickshank, P.; Boshart, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525-2528.

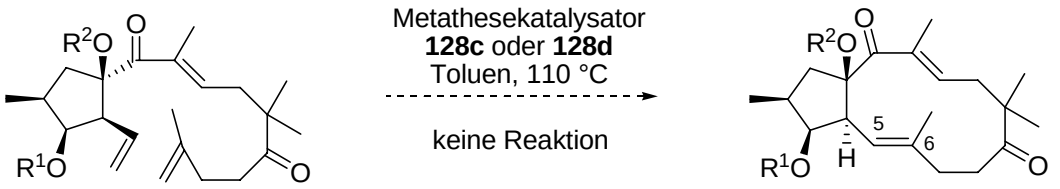
Letztendlich wurde auch die C15-Hydroxyfunktion acetyliert. Umsatz mit Acetanhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen TMSOTf ergab Diester **82j** (Schema 155).[306] Die Ausbeute in diesem Fall ist nicht optimiert.



82i **82j** (56%)

Schema 155 Veresterung des tertiären Alkohols an C15.

Aber auch diese vier neuen Substrate zeigten keinerlei Tendenz eine RCM einzugehen.[307] Die Triene **82h** (Tabelle 11, Eintrag 1,2), **82i** (Eintrag 5,6) und **82j** (Eintrag 7), wurden als reine Substanzen eingesetzt. Das Diol **82** wurde als Gemisch mit einem unidentifizierten Nebenprodukt eingesetzt (Tabelle 11, Eintrag 3,4). In keinem der beschriebenen Fälle konnte die Bildung des gewünschten Metatheseproduktes beobachtet werden.



82, **82h-i**

Eintrag	Substrat	R^1	R^2	Katalysator	c [mol/l]	t [h]	Beobachtung
1	**82h**	*p*-Br-Bz	H	0.2 eq. **128c**	$1.8\cdot10^{-3}$	22	quantitativ **82h** reisoliert
2	**82h**	*p*-Br-Bz	H	0.2 eq. **128d**	$1.8\cdot10^{-3}$	22	quantitativ **82h** reisoliert
3	**82**[a]	H	H	0.3 eq. **128c**	$2.5\cdot10^{-3}$	8	quantitativ **82** reisoliert
4	**82**[a]	H	H	0.3 eq. **128d**	$2.5\cdot10^{-3}$	8	quantitativ **82** reisoliert
5	**82i**	Prop	H	0.3 eq. **128c**	$2.0\cdot10^{-3}$	8	quantitativ **82i** reisoliert
6	**82i**	Prop	H	0.3 eq. **128d**	$2.0\cdot10^{-3}$	8	quantitativ **82i** reisoliert
7	**82j**	Prop	Ac	0.85 eq. **128c**	$9.0\cdot10^{-4}$	12	quantitativ **82j** reisoliert

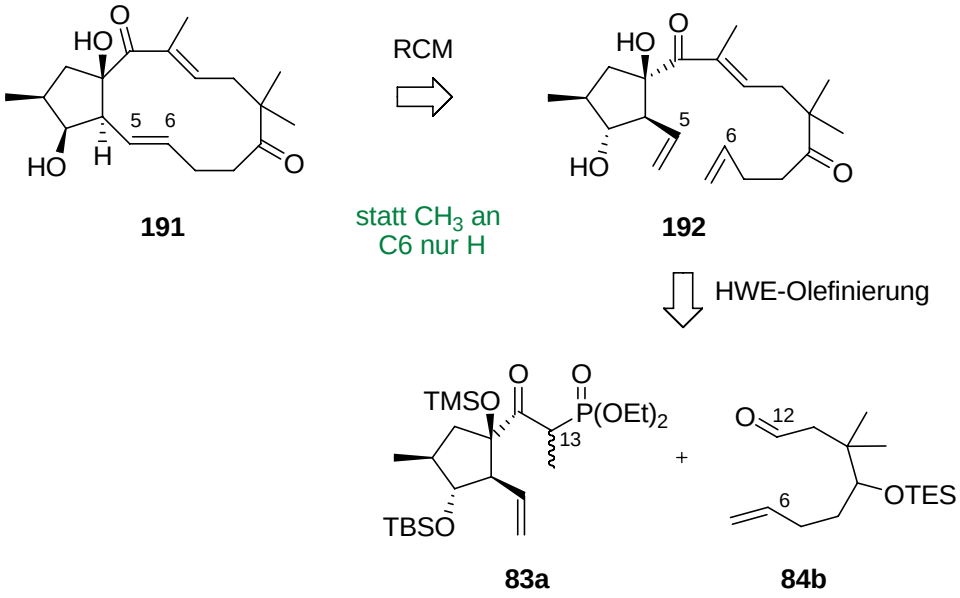
Tabelle 11 Übersicht über die Versuche die Substrate **82**, **82h-i** mit Hilfe von RCM zu cyclisieren. a) im Gemisch mit Nebenprodukt. Prop = Propionyl-.

[306] Procopiou, P. A.; Baugh, S. P. D.; Flack, S. S.; Inglis, G. G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2342-2347.
[307] Bei diesen Versuchen wurde nur in Toluen bei 110 °C gearbeitet.

Gründe hierfür könnten sein:

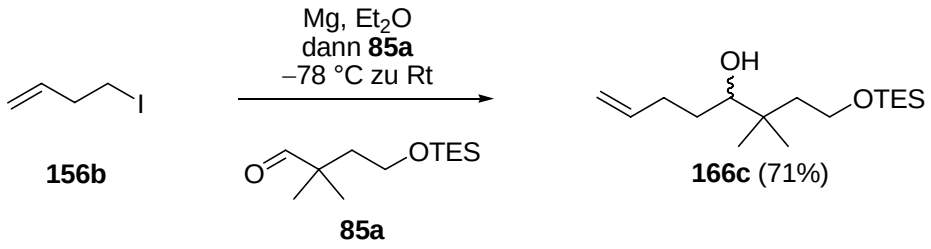
- die Bildung des Ruthenacyclobutans ist aus sterischen Faktoren nicht möglich,
- die Ringspannung des zu bildenden 12-gliedrigen Ringes ist zu groß, so dass der nicht produktbildende Zerfall des Ruthenacyclobutans überwiegt.

Um diese Arbeitshypothesen zu überprüfen, wurden an C6 demethylierte Triene synthetisiert, die bei der RCM Cycloalkene bilden sollten, welche an der C5/C6-Doppelbindung nur zweifach statt dreifach substituiert sind. Die Syntheseplanung entsprach der bereits oben beschriebenen Synthese des Triens **15a** (Schema 156).



Schema 156 Syntheseplanung zum Aufbau eines an C6 demethylierten Triens **192**.

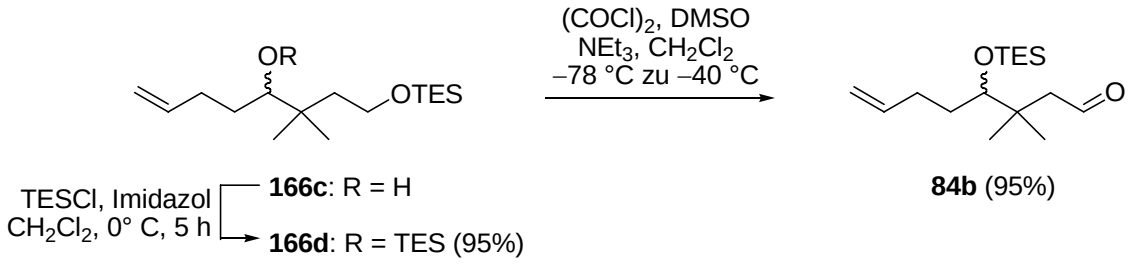
Das einstufig aus But-3-en-1-ol erhältliche Iodid **156b** wurde mit dem Aldehyd **85a** mit Hilfe einer Grignard-Addition in den Alkohol **166c** überführt (Schema 157).[308]



Schema 157 Kettenverlängerung von **85a** zum Alkohol **166c**.

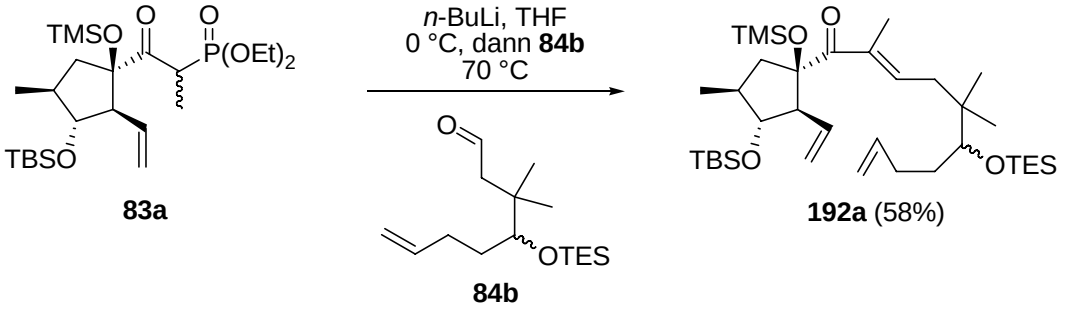
[308] Fields, L. J.; Heathcock C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8263-8266.

Nach TES-Schutz der Hydroxyfunktion von **166c**, gelang die Synthese des Aldehyds **84b** in sehr guten Ausbeuten, mit Hilfe einer Swern-Oxidation (Schema 158).



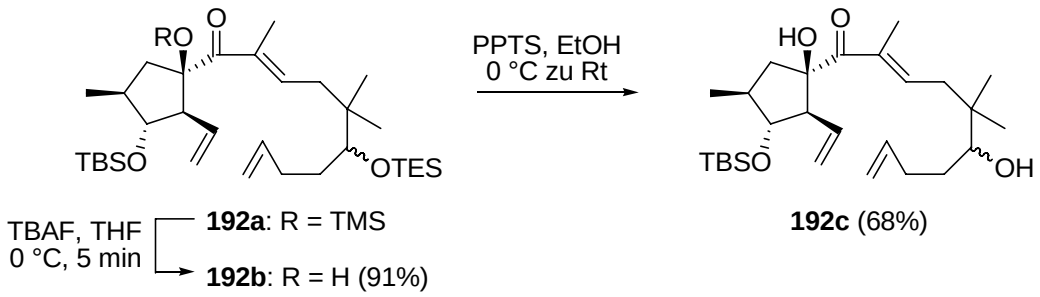
Schema 158 Swern-Oxidation zu Aldehyd **84b**.

Die HWE-Olefinierung zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung C12/C13 ergab das Trien **192a** in nur moderaten Ausbeuten (Schema 159).



Schema 159 HWE-Olefinierung zum Aufbau der (*E*)-konfigurierten C12/C13-Doppelbindung.

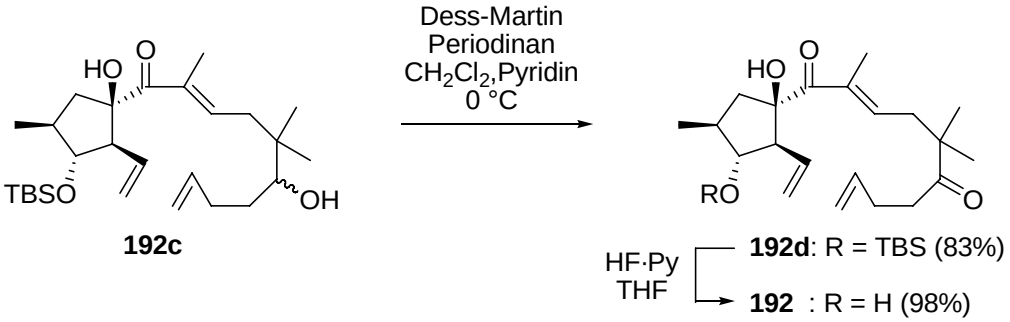
Es konnte wie im Fall von **82b** (Schema 136) nur das (*E*)-konfigurierte C12/C13-Doppelbindungsisomer **192a** detektiert werden.[309] Die Spaltung des tertiären TMS-Silylethers mit TBAF ergab den Alkohol **192b**, welcher mit Pyridin-*p*-Toluensulfonat (PPTS) zum Diol **192c** umgesetzt wurde (Schema 160).



Schema 160 Entschützen des TMS- und des TES-Silylethers. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluensulfonat.

[309] Im weiteren Verlauf der Synthese wurde die (*E*)-Konfiguration zweifelsfrei bestätigt.

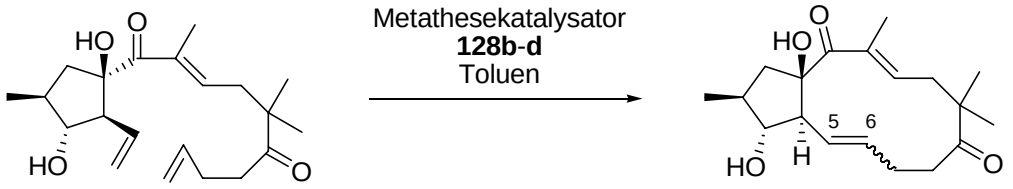
Durch die Oxidation der C9-Hydroxyfunktion mit Dess-Martin-Periodinan, erhielt ich in guten Ausbeuten Zugang zu dem Keton **192d**. Anschließende Umsetzung mit Pyridin·Fluorwasserstoff-Komplex (HF·Py) bewirkte eine nahezu quantitative Desilylierung an C3 zum Diol **192** (Schema 161).



192c

Schema 161 Dess-Martin Oxidation und Desilylierung an C3 ergab Diol **192**.

Das Trien **192**, welches zwei terminale, monosubstituierte Doppelbindungen besitzt, wurde nun den Bedingungen einer RCM unterworfen. Tabelle 12 zeigt die dabei erhaltenen Ergebnisse.



192 (*E*)-**191a** + (*Z*)-**191a**

Eintrag	Katalysator	c [mol/l]	t [h]	T [°C]	Beobachtung
1	0.2 eq. **128b**	$1.0 \cdot 10^{-3}$	17	70	quantitativ **192** reisoliert
2	0.15 eq. **128c**	$2.1 \cdot 10^{-3}$	6	25 zu 50	32% **191a**, 20% **192**, *E*:*Z* 2:1[a]
3	0.125 eq. **128c**	$1.2 \cdot 10^{-3}$	3.5	60	44% **191a**, 18% **192**, *E*:*Z* 2:1[a]
4	0.15 eq. **128d**	$1.1 \cdot 10^{-3}$	10	50	32% **191a**, 9% **192**, *E*:*Z* 2:1[a]

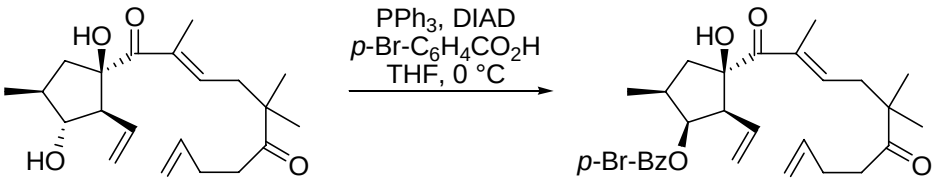
Tabelle 12 Ergebnisse der RCM von Substrat **192**. Die erhaltenen Ausbeuten an **191a** sind nicht optimiert. a) aus ^{1}H NMR, Zuordnung der Konfiguration durch NOESY-Experimente.

Während bei Verwendung des Grubbs Katalysators der ersten Generation **128b** keinerlei Reaktion beobachtet wurde (Tabelle 12, Eintrag 1), bewirkten **128c** und **128d** eine RCM (Eintrag, 2-3). Das erhaltene 2:1 Verhältnis der Doppelbindungsisomere blieb konstant, und auch die Ausbeuten waren vergleichbar. Die Zugabe des Katalysators bei 60 °C schien am besten geeignet

zu sein (Tabelle 12, Eintrag 3), was in späteren Versuchen auch bestätigt wurde. Es gelang nicht, die Doppelbindungsisomere zu trennen.

Diese Ergebnisse bestätigten die Arbeitshypothese, dass es an der zusätzlichen C6 Methylgruppe lag, welche die RCM des Triens **82g** verhinderte.

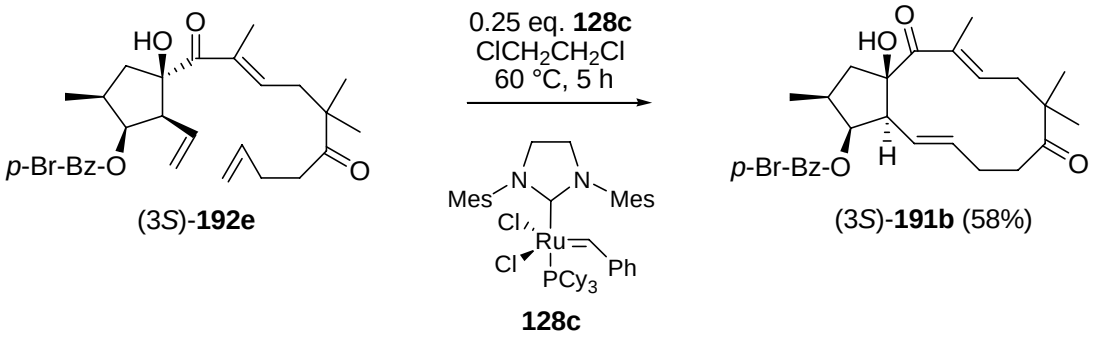
Als nächstes stellte sich die Frage, ob die *E*/*Z*-Selektivität der RCM beeinflusst werden kann. Dazu wurde das Brombenzoat (3*S*)-**192e** aus dem Diol **192** mit Hilfe einer Mitsunobu-Inversion synthetisiert (Schema 162).



192 (3*S*)-**192e** (96%)

Schema 162 Invertierung an C3. DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.

Die RCM des Brombenzoates (3*S*)-**192e** mit **128c** in Dichlorethan bei 60 °C ergab mit überraschend hoher Stereoselektivität ausschließlich das (*E*)-konfigurierte Cycloalken (3*S*)-**191b** mit einer moderaten Ausbeute von 58% (Schema 163). Ein ähnliches Resultat erhielt ich bei Verwendung von Toluen als Lösungsmittel.



(3*S*)-**192e** **128c** (3*S*)-**191b** (58%)

Schema 163 RCM des Brombenzoates (3*S*)-**192e** ergibt ausschliesslich die (*E*)-konfigurierte C5/C6 Doppelbindung.

Laut ^{1}H NMR-Spektrum ist die *E*/*Z*-Selektivität größer als 95:5. Es konnten keine Signale des (*Z*)-Isomers detektiert werden. Die Zuordnung der (*E*)-Konfiguration der C5/C6 Doppelbindung erfolgte über NOESY-Experimente (siehe hierzu Kapitel 7.4). Obwohl **191a** und (3*S*)-**191b** Diastereomere sind, und letzteres eine zusätzliche Brombenzoatgruppe trägt, findet man einen weiteren Hinweis auf die Doppelbindungskonfiguration von C5/C6 durch den Vergleich der ^{1}H

NMR-Signale des von C3 relativ weit entfernten 12-H Signals dieser beiden Substanzen (Abb. 15).

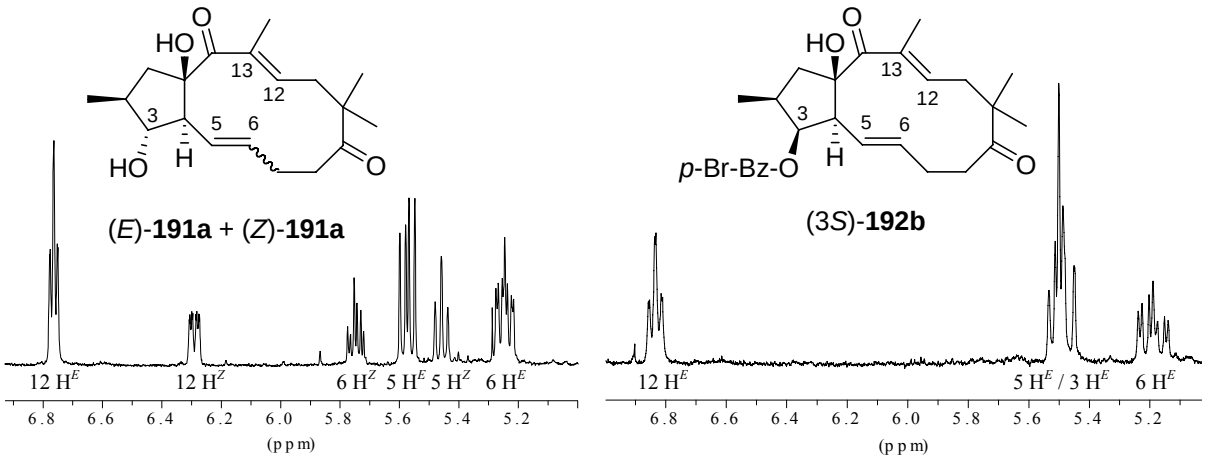
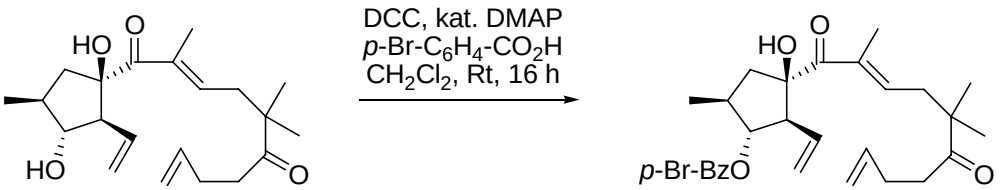


Abb. 15 Vergleich des olefinischen Bereichs der ^{1}H NMR Spektren des Gemisches von (*E*)-**191a** und (*Z*)-**191a** (links), und des reinen (*E*)-**192b** (rechts). Unter den Signalen ist die jeweilige Zuordnung angegeben. ^{E} und ^{Z} beziehen sich dabei auf die C5/C6 Doppelbindung.

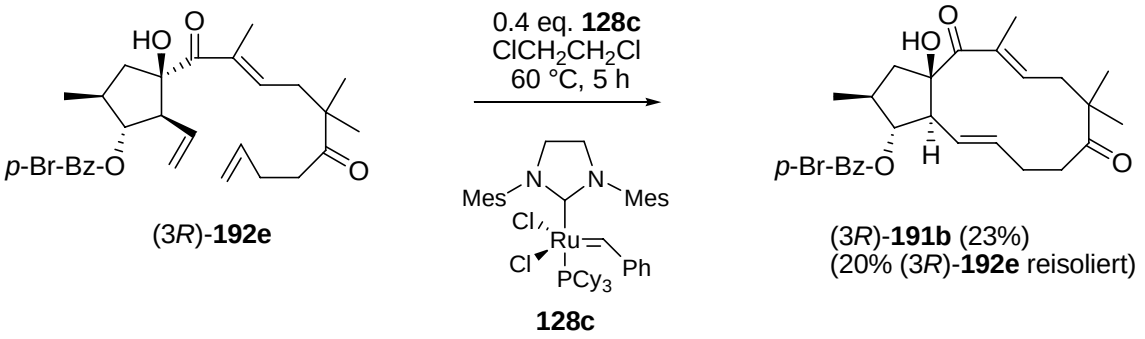
Ein Vergleich der ^{1}H NMR Spektren des Gemisches von (*E*)-**191a** und (*Z*)-**191a** aus der RCM von **192** (Abb. 15, links), und des reinen (*E*)-konfigurierten (3*S*)-**191b** aus der RCM von (3*S*)-**192e**, zeigt sehr schön die Abwesenheit des 12-H Signals des (*Z*)-Isomeres bei etwa 6.3 ppm im Spektrum von (3*S*)-**192b** (Abb. 15, rechts). Das 12-H Signal des (*E*)-Isomeres befindet sich bei etwa 6.8 ppm.

Weiterhin wurde ein „nicht-invertiertes“ Brombenzoat (3*R*)-**192e** mit Hilfe der DCC/DMAP Methode aus **192** hergestellt (Schema 164).



Schema 164 Veresterung mit DCC/DMAP. DCC = *N*,*N*-Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylamino-pyridin.

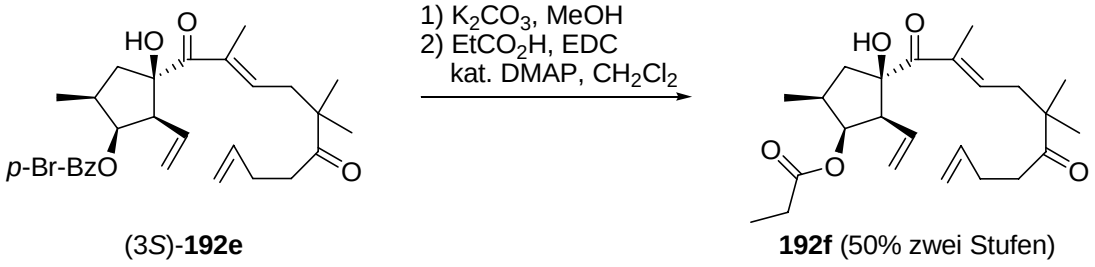
Wurde dieses mit dem Grubbs Katalysator **128c** in Dichlorethan umgesetzt, erhielt man trotz der umgekehrten Konfiguration an C3, interessanterweise ebenfalls nur das (*E*)-konfigurierte Cycloalken (3*R*)-**191b** (Schema 165).[310]



Schema 165 RCM des Brombenzoates (3*R*)-**192e** ergibt ebenfalls nur das (*E*)-konfigurierte Cycloalken.

Wie die RCM von **192** zeigte (Tabelle 12), ist das (*E*)-konfigurierte Cycloalken inhärent bevorzugt. Anbringung einer Estergruppe an C3 bewirkt eine vollständige (*E*)-Selektivität der RCM, unabhängig von der Konfiguration an C3. Dies könnte zum einen an sterischen Faktoren liegen. Denkbar wären aber auch elektronische Effekte, etwa durch eine Koordination des Rutheniums an die Lewisbasische Carbonylfunktion.

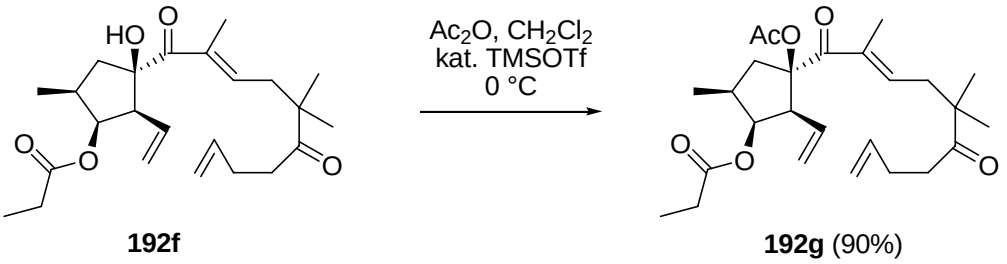
Mit diesem Wissen wurden zwei weitere Substrate hinsichtlich ihrer RCM-Fähigkeit untersucht. Umesterung des Brombenzoates von (3*S*)-**192e** mit Kaliumcarbonat in Methanol, und anschließende Veresterung des freien C3 Alkohols ergab den Propionsäureester **192f** mit moderaten Ausbeuten (Schema 166).



Schema 166 Umesterung und selektive Einführung des Propionsäurerestes an C3. EDC = *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N´*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Ausgehend von **192f** wurde die tertiäre Hydroxyfunktion an C15 acetyliert. Die Umsetzung mit Acetanhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen TMSOTf ergab den Diester **192g** (Schema 167).[306]

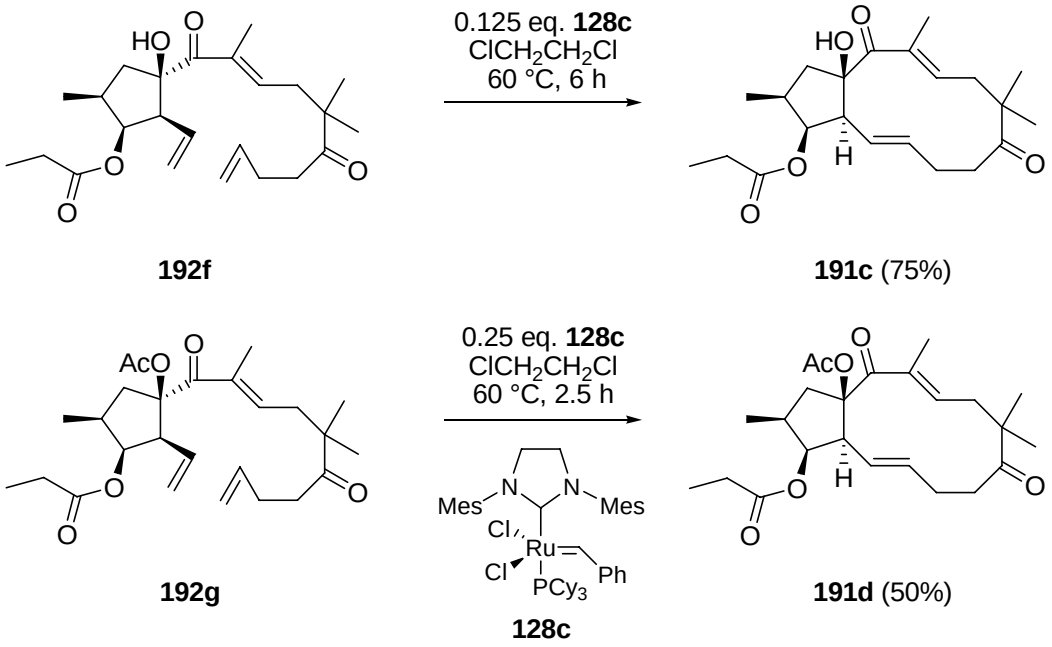
[310] Dieser Versuch war nur exploratorisch. Die erhaltenen Ausbeuten an (3*R*)-**191b** sind nicht optimiert.



192f **192g** (90%)

Schema 167 Veresterung der C15 Hydroxyfunktion als Essigsäureester.

Sowohl Trien **192f** als auch **192g** gehen bei Zugabe von Grubbs Katalysator **128c** eine Cyclisierung ein (Schema 168).



192f **191c** (75%)

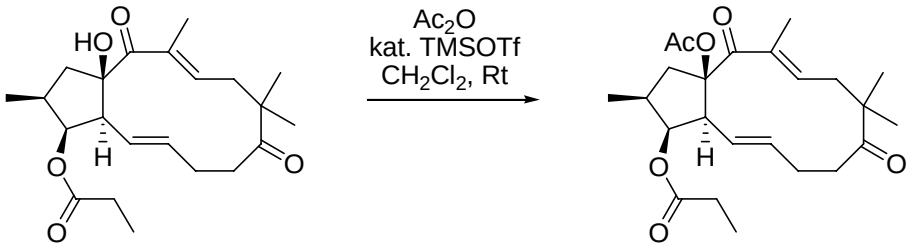
192g **191d** (50%)

128c

Schema 168 Synthese von 3-Propionyl-17-Norcharaciol (**191c**) und (–)-15-Acetyl-3-Propionyl-17-Norcharaciol (**191d**).

Die Ausbeuten lagen bei der RCM von **192f** zu **191c** nach Optimierung bei reproduzierbaren 75%.[311] Die Ausbeute an **191d** ist schlechter, und liegt bei etwa 50%. Nach der säulenchromatographischen Reinigung zeigte **191d** noch deutliche Verunreinigungen. Deshalb ist es empfehlenswert **191d** aus **191c** herzustellen, da man dadurch ein reineres Produkt in höheren Ausbeuten erhält (Schema 169).[312]

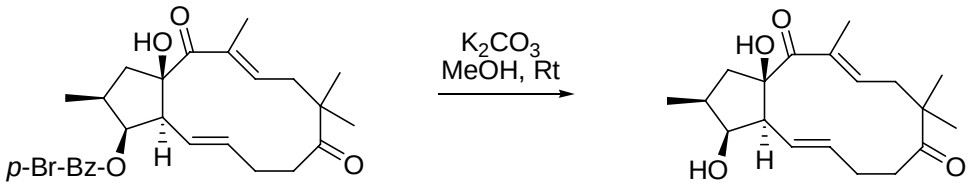
[311] Wie aus einigen Publikationen bezüglich der RCM zu entnehmen, z.B. [290], ist es besser mehrere kleine Portionen des Katalysators zuzugeben, anstatt die gesamte Menge auf einmal.
[312] Für die Konfigurationsanalyse von **191d** siehe Kapitel 7.4.



191c **191d** (99%)

Schema 169 Die Veresterung des tertiären Alkohols an C15 gelang am Bicyclus quantitativ.

Um analytische Daten zu verifizieren, wurde der Grundalkohol 17-Norcharaciol (**191**) hergestellt. Eine Umesterung des bicyclischen Brombenzoates (3*S*)-**191b** mit Kaliumcarbonat in Methanol ergab **191** in moderater, nicht optimierter Ausbeute (Schema 170).



(3*S*)- **191b** **191** (60%)

Schema 170 Herstellung des 17-Norcharaciols (**191**).

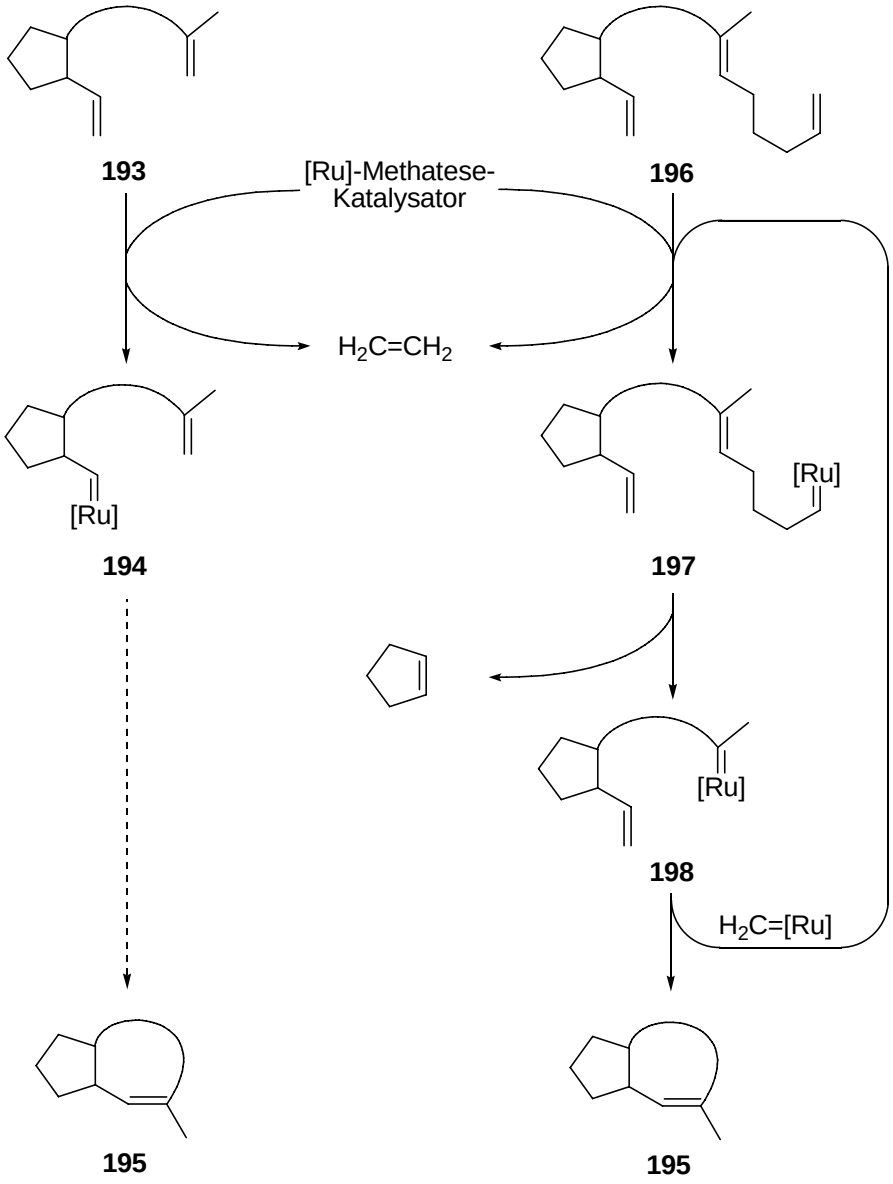
Zusammenfassend konnte also gezeigt werden, dass der Erfolg der RCM von der Natur des eingesetzten Diens abhängt. Ein zusätzlicher Methylsubstituent an C6 verhindert die RCM gänzlich.

Es stellte sich die Frage ob es möglich ist eine RCM zu „erzwingen“, die zu einer trisubstituierten C5/C6 Doppelbindung führt.

Eine sehr elegante Methode die RCM in ihrem Verlauf zu beeinflussen, wurde von der Gruppe um Hoye entwickelt.[313,314] Trotz erst wenigen Anwendungen in der Synthese hat sich bereits der Name „Relay Ring-Closing-Metathesis“ (RRCM) etabliert. Im deutschen Sprachgebrauch wurde der Name „Staffel-Ringschlussmetathese“ vorgeschlagen.[315,316] Die RRCM soll im folgenden am Beispiel der Verwendung von auf Ruthenium basierender Katalysatoren erläutert werden.

[313] Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.
[314] Die gleiche Strategie verfolgte auch Lee et al., allerdings scheint Hoye eher zu diesen Überlegungen gekommen zu sein, da Lee die Arbeiten von Hoye in seinem Artikel zitiert: Hansen, E. C.; Lee, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2035-2038.
[315] Review: Wallace, D. J. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1946-1949.
[316] „Staffel“ trifft die Kernaussage nach meinem Dafürhalten nicht. „Relais“ im Sinne einer „Steuerung“ erscheint mir angebrachter.

Das Prinzip der RRCM beruht darauf, dass bei unsymmetrischen Dienen wie **193**, der Katalysator zuerst mit der sterisch besser zugänglichen Doppelbindung ein Rutheniumalkyliden-Komplex **194** bildet (Schema 171).



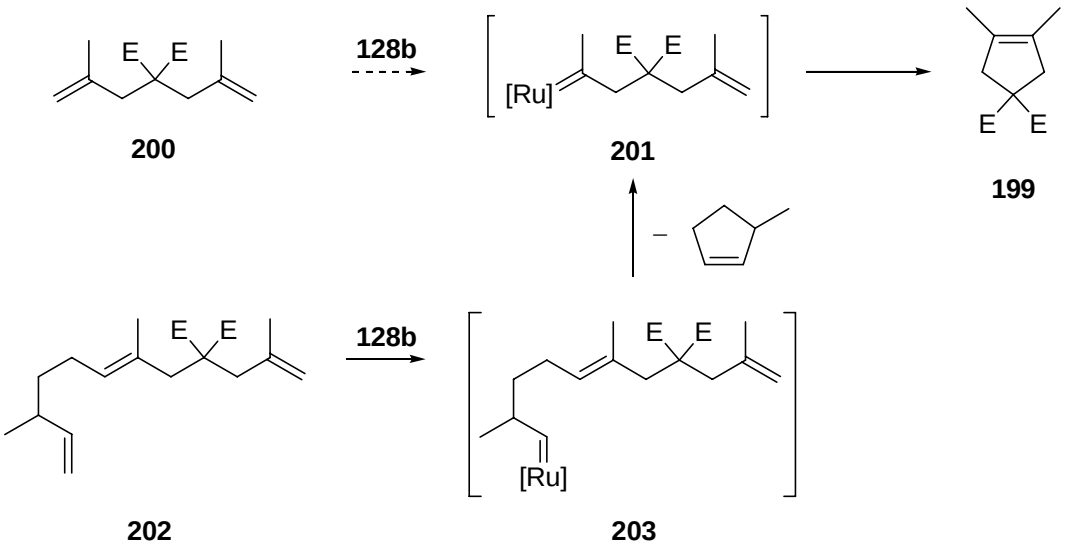
Schema 171 Schematische Darstellung des Prinzips der Relay-Ringschlußmetathese. Auf die Darstellung des Initiationsschrittes aus dem Prekatalysator und einer Doppelbindung wurde, ebenso wie auf die Reversibilität aller Teilschritte, verzichtet.

Um eine Cyclisierung zu **195** zu bewirken, müsste dieses nun die sterisch anspruchsvollere Doppelbindung angreifen, was es in vielen Fällen aber nicht tut.

Der Trick besteht nun darin, eine Alkenylkette temporär an das Substrat zu kuppeln, so dass ein neues terminales Dien **196** entsteht. Der Katalysator sollte nun die neue, sehr leicht zugängliche terminale Doppelbindung angreifen und **197** bilden. Die Alkenylkette ist so positioniert, dass in

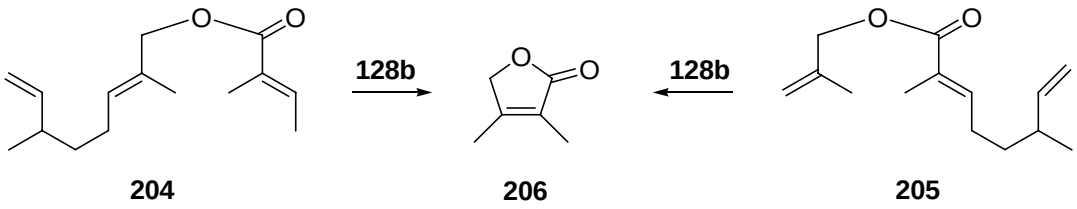
einer vorgelagerten, kinetisch bevorzugten RCM ein fünfgliedriger Ring (Cyclopenten) abgespalten wird und sich der Rutheniumalkyliden-Komplex **198** an der sterisch stärker gehinderten Doppelbindung bildet. Dieses kann nun relativ einfach die zweite sterisch leicht zugängliche Doppelbindung angreifen, was letztendlich zum RCM-Produkt **195** führt.

Einen eindrucksvollen Beweis der Leistungsfähigkeit dieses Konzeptes lieferte die Gruppe um Hoye mit der Synthese des tetrasubstituierten Cyclopentens **199** (Schema 172).[313]



Schema 172 Hoyes Synthese des tetrasubstituierten Cyclopentens **199** mit dem Grubbs Katalysator erster Generation **128b**. E = CO_2Et. Alle Reaktionen wurden in CH_2Cl_2 bei 45 °C durchgeführt.

Während Dien **200** mit dem Grubbs Katalysator **128b** keine Reaktion zu **199** (via **201**) eingeht, bildet das leicht aus Citronellen zugängliche Dien **202** den Rutheniumalkyliden-Komplex **203**. Abspaltung eines Cyclopentenderivates ergibt **201**, das sehr schnell eine RCM zu **199** eingeht. Ein weiteres Beispiel ist die RRCM der beiden Substrate **204** und **205** (Schema 173).

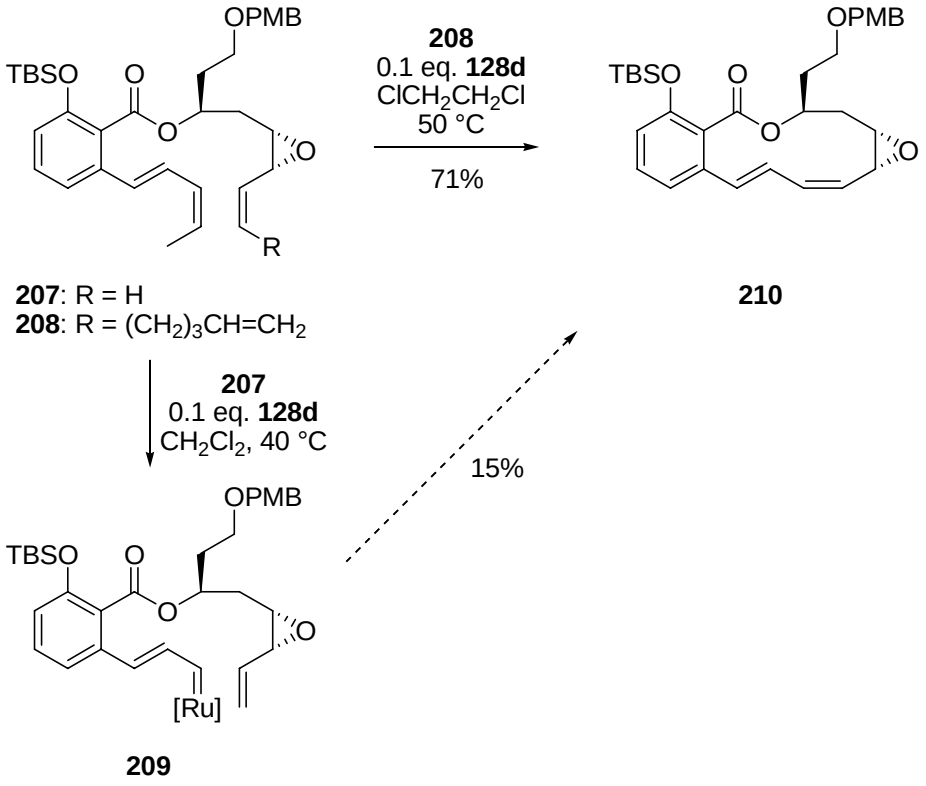


Schema 173 RRCM zu **206**. Sowohl eine sterische als auch eine elektronische Desaktivierung wird umgangen. Alle Reaktionen wurden in CH_2Cl_2 bei 45 °C durchgeführt.

Beide bilden mit dem Grubbs-Katalysator **128b** das tetrasubstituierte Butenolid **206**. Bemerkenswert an diesem Beispiel ist, dass eine elektronenarme Doppelbindung an der Bildung

des Rutheniumalkylidens beteiligt ist, was normalerweise mit dem Grubbs Katalysator der ersten Generation **128b** nicht gelingt.[313]

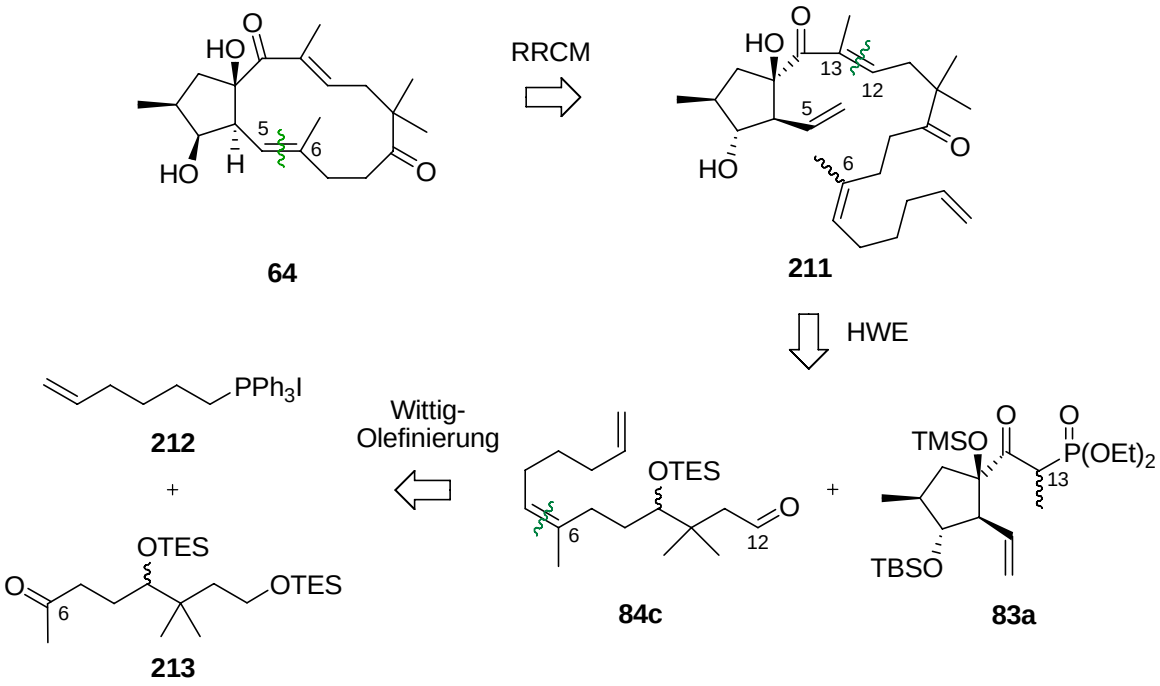
Ein Beispiel für eine erfolgreiche Anwendung der RRCM in der Synthese, ist im Schema 174 angegeben.[317] Das Substrat **207** reagiert mit dem Katalysator **128d** zum stabilisierten Alkyliden **209**, welches nur in geringem Maße zum 12-gliedrigen Cyclus **210** abreagierte. Anbringung eines Relay-Henkels an der Vinylepoxideinheit liefert **208**, dass nach Optimierung der RCM Reaktionsbedingungen mit 71% Ausbeute **210**, einen Vorläufer von Oximidin III, ergab.



Schema 174 Beispiel für eine Anwendung der RRCM bei der Synthese eines fortgeschrittenen Intermediates von Oximidin III.

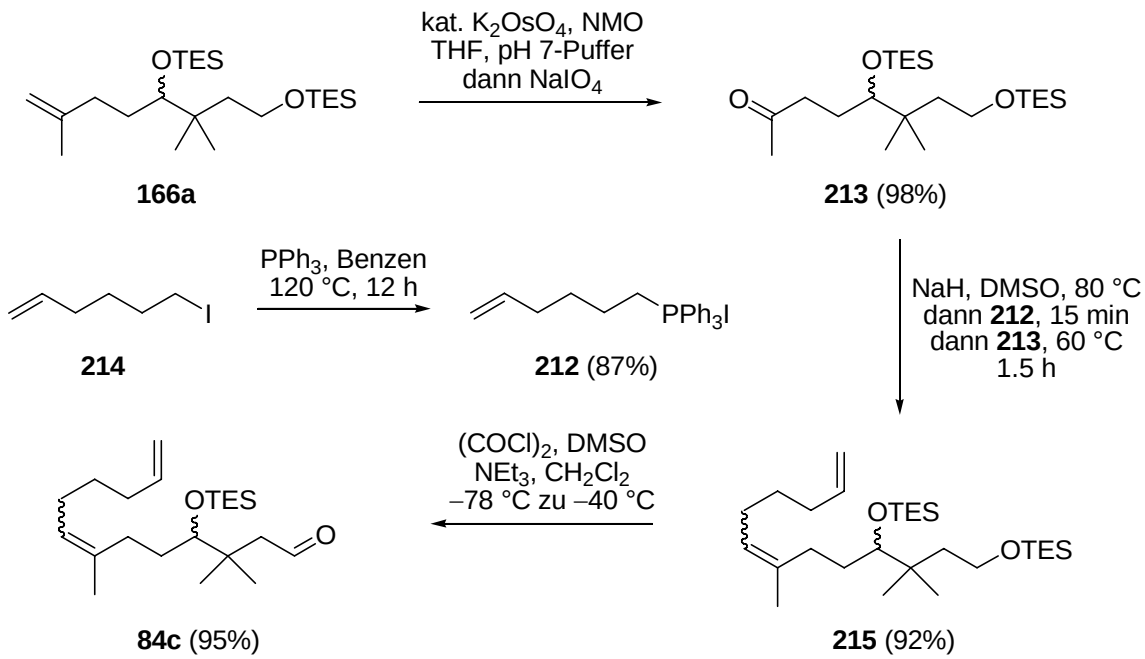
Um an den von mir untersuchten Trienen einen „Relay-Henkel“ anzubringen, bedurfte es nur geringer Veränderungen der schon ausgearbeiteten Route zu den zuvor untersuchten Trienen (Schema 175). Das mit einem „Relay-Henkel“ versehene Tetraen **211** lässt sich über eine HWE-Olefinierung auf das bereits synthetisierte Phosphonat **83a** und den Aldehyd **84c** zurückführen. Dieser sollte sich mit Hilfe einer Wittig-Olefinierung und anschließender Swern-Oxidation aus dem Keton **213** und dem Wittigsalz **212** herstellen lassen. Keton **213** müsste aus dem bereits synthetisierten Olefin **166a** zum Beispiel über eine Lemieux-Johnson-Oxidation zugänglich sein.

[317] Wang, X.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601-3605.



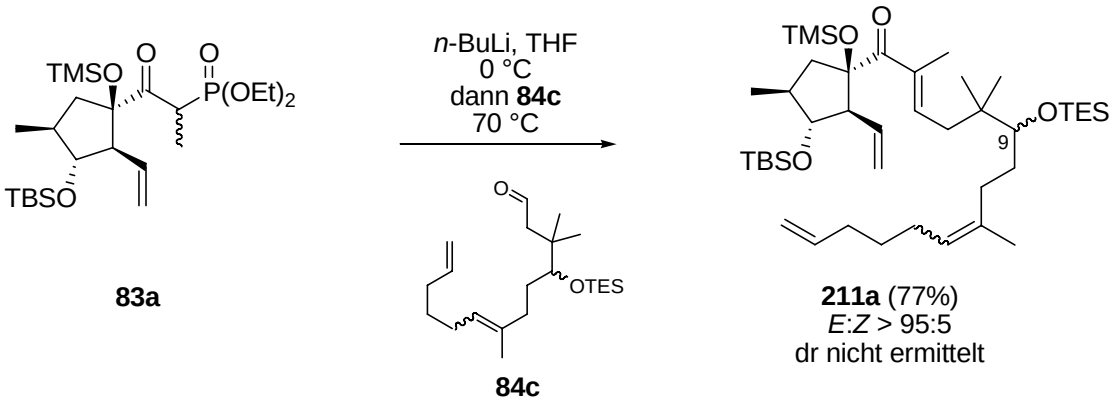
Schema 175 Retrosynthetische Analyse des für eine RRCM vorgesehenen Tetraens **211**.

In der Tat ließ sich das Keton **213** mit sehr guten Ausbeuten über eine Lemieux-Johnson-Oxidation effizient herstellen (Schema 176).



Schema 176 Synthese des Aldehyds **84c**.

Die Synthese des literaturbekannten Wittigsalzes **212**[318,319] gelang problemlos aus dem Iodid **214**.[320] Eine Wittig-Olefinierung unter Verwendung des Dimsyl-Anions als Base, lieferte den Bissilylether **215** als 2:1 Doppelbindungsisomerengemisch (Schema 176). Welches von den beiden Doppelbindungsisomeren bevorzugt gebildet wurde, war anhand der ^{1}H NMR-Spektren nicht festzustellen. Die bereits bewährte, einstufige Swern-Oxidation zum Aldehyd **84c** gelang mit einer Ausbeute von 95% (Schema 176).

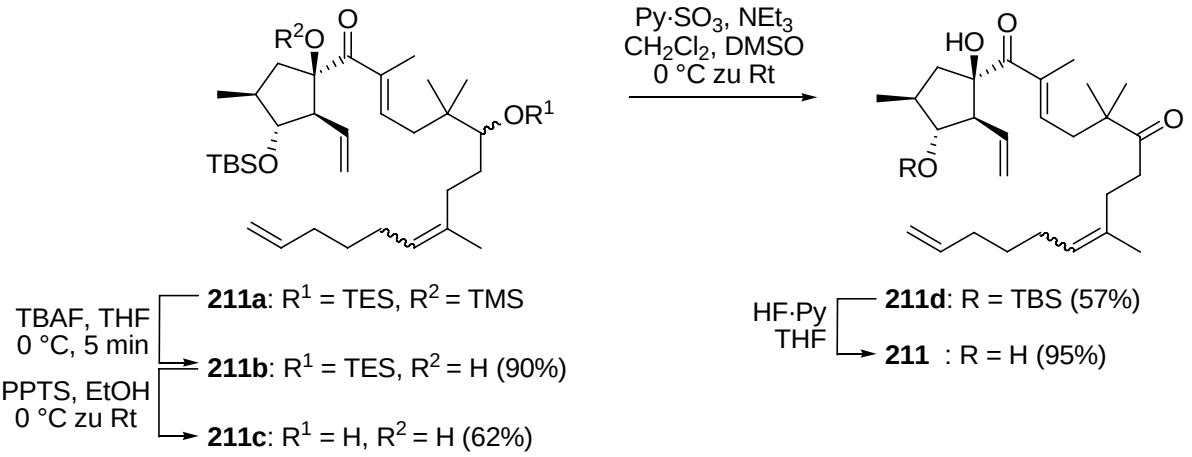


Schema 177 HWE-Olefinierung ergibt stereoselektiv die (*E*)-konfigurierte C12/C13 Doppelbindung. Der Aldehyd **84c** wurde als 2:1 Doppelbindungsisomerengemisch eingesetzt. Die Diastereoselektivität der HWE-Olefinierung konnte aus den ^{1}H NMR-Spektren aufgrund der Komplexität nicht ermittelt werden.

Kupplung der beiden Fragmente **83a** und **84c** mit Hilfe einer HWE-Olefinierung diente zum Aufbau der (*E*)-konfigurierten C12/C13 Doppelbindung im Tetraen **211a** (Schema 177). Im ^{1}H NMR-Spektrum konnte kein weiteres Doppelbindungsisomer detektiert werden. Da das deprotonierte Phosphonat **83a** ein chirales Reagenz darstellt, könnte es prinzipiell mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten mit den beiden C9-Enantiomeren des Aldehyds **84c** reagieren. Leider lies sich die Diastereoselektivität aufgrund der Komplexität der ^{1}H NMR-Spektren nicht ermitteln.[321]

Umsetzung von **211a** TBAF ergab mit guter Ausbeute den tertiären Alkohol **211b** (Schema 178).

[318] Molander, G. A.; Shakya, S. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5885-5894.
[319] Statt des in [318] verwendeten Nitromethans als Lösungsmittel, wurde Benzen verwendet.
[320] Lange, G. L.; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473.
[321] Da der C9-Silylether im Verlauf der Synthese ohnehin in ein Keton überführt werden sollte, wurden keine Anstrengungen unternommen, die Diastereoselektivität zum Beispiel mit Hilfe von HPLC-Trennung zu ermitteln.

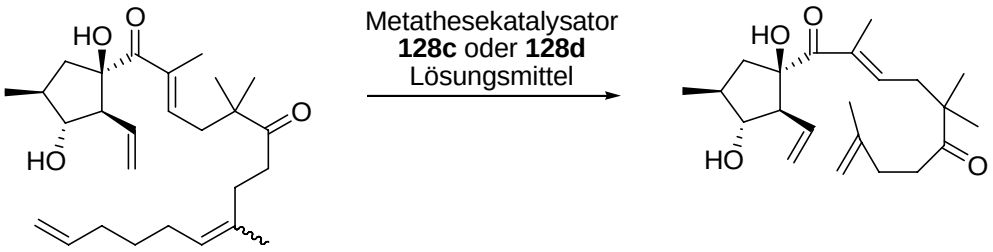


Schema 178 Schutzgruppenoperationen und Oxidation ergibt RRCM-Substrat **211**. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluensulfonat.

Dieser wurde an C9 zum Diol **211c** entschützt und anschließend mit Hilfe einer Parikh-Doering Oxidation in das Keton **211d** umgewandelt.[322] Abschließende Spaltung des C3 Silylethers ergab mit sehr guter Ausbeute **211**.

Leider geht **211** keine RRCM ein (Tabelle 13). Gibt man zu **211** bei Raumtemperatur die Katalysatoren **128c** oder **128d**, bildet sich ausschließlich das bereits synthetisierte, um den Relay-Henkel verkürzte Trien **82g** (Tabelle 13, Eintrag 1,2). Auch die Erhöhung der Temperatur und der Katalysatorbeladung sowie die Verwendung eines anderen Lösungsmittels ändert an diesem Sachverhalt nichts (Eintrag 3,4,6). Zugabe stöchiometrischer Mengen an **128d** führte offenbar lediglich zu Zersetzungsreaktionen (Eintrag 5). Zugabe des Substrates zu einer Lösung des Katalysators resultierte ebenso nur in der Bildung von **82g** und Zersetzung des Substrates (Eintrag 7).

[322] Die Ausbeute der Parikh-Doering-Oxidation ist nicht optimiert.

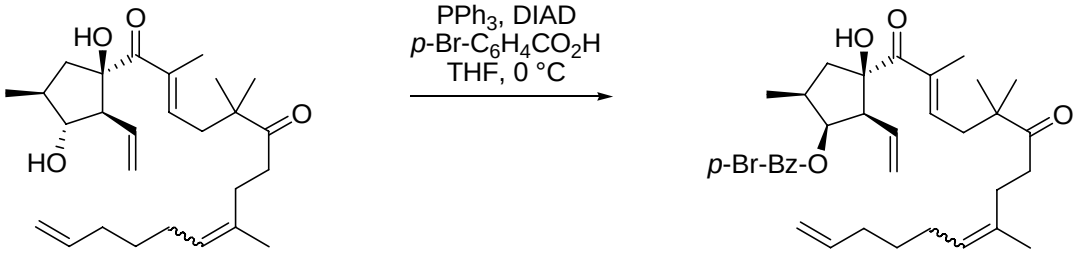


211 **82g**

Eintrag	Katalysator	LM	c [mol/l]	t [h]	T [°C]	Beobachtung
1	0.1 eq. **128c**	Toluen	$1.8 \cdot 10^{-3}$	20	Rt	quantitativ **82g** isoliert[a]
2	0.1 eq. **128d**	Toluen	$1.8 \cdot 10^{-3}$	20	Rt	94% **82g** isoliert[a]
3	0.5 eq. **128c**	Toluen	$1.1 \cdot 10^{-3}$	1	80	57% **82g** isoliert[b]
4	0.5 eq. **128d**	Toluen	$1.4 \cdot 10^{-3}$	1	80	82% **82g** isoliert[b]
5	1 eq. **128d**	Toluen	$1.0 \cdot 10^{-3}$	10	Rt zu 80	ca. 30% **82g** isoliert[c]
6	0.1 eq. **128c**	DCE	$7.0 \cdot 10^{-4}$	2	80	75% **82g** isoliert
7	0.45 eq **128c**	Toluen	$6.5 \cdot 10^{-4}$	5.5	90	ca. 20% **82g** isoliert[d]

Tabelle 13 Versuche zur RRCM mit dem Substrat **211**. a) laut DC-Kontrolle bereits nach 2 h vollständiger Umsatz. b) laut DC-Kontrolle bereits nach 10 min vollständiger Umsatz. c) bei Rt gerührt, bis vollständiger Umsatz (1.5 h), dann evakuiert und auf 80 ° C erhitzt. d) inverse Zugabe, d.h. Substrat in die Katalysatorlösung getropft. LM = Lösungsmittel. DCE = 1,2-Dichlorethan, Rt = Raumtemperatur.

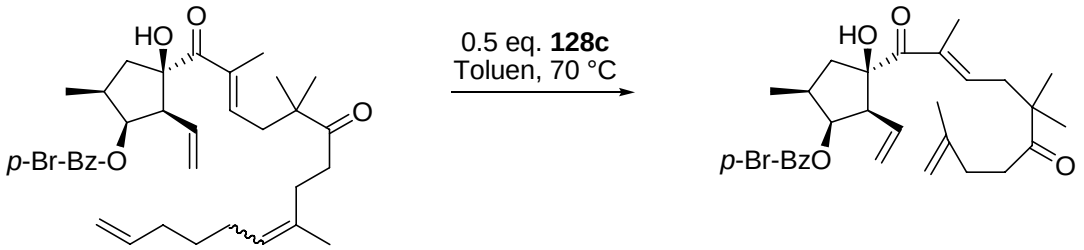
Um zu testen, ob die Anbringung eines Substituenten an der C3-Hydroxyfunktion etwas am Ausgang der RRCM ändert, wurde das *p*-Brombenzoat **211e** mit Hilfe einer Mitsunobu-Inversion hergestellt (Schema 179).[88]



211 **211e** (68%)

Schema 179 Inversion an C3. DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.

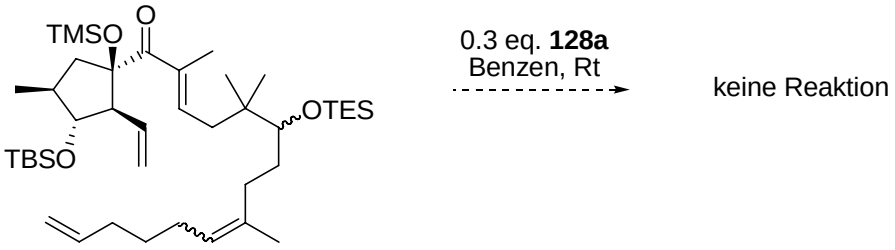
Umsetzung von **211e** mit substöchiometrischen Mengen des Grubbs Katalysators **128c** in Toluen bei 70 °C resultierten in geringer Bildung von **82h** und Zersetzung (Schema 180).



211e **82h** (ca. 30%)

Schema 180 Versuch einer RRCM an Substrat **211** resultiert in der Bildung von **82h**, unter Verlust des „Relay-Henkels".

Auch in diesem Fall trat lediglich eine Verkürzung um den zuvor installierten „Relay-Henkel" auf. Beim Versuch, den Trisilylether **211a** mit dem Schrock Katalysator **128a** umzusetzen, konnte man erstaunlicherweise nur Startmaterial **211a** zurückisolieren (Schema 181).[302] Der „Relay-Henkel" blieb intakt.



211a

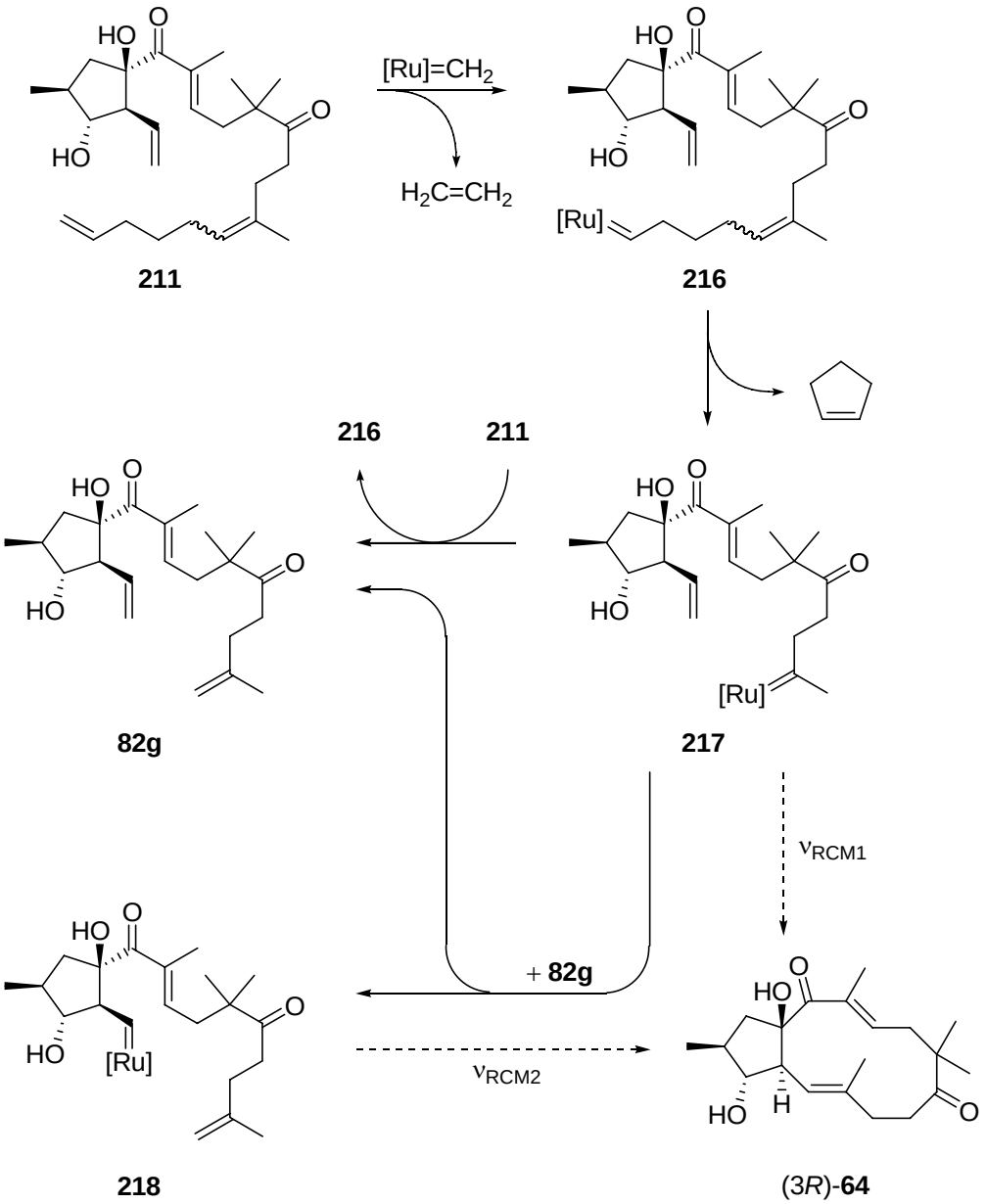
Schema 181 Umsetzung des Triens **211a** mit dem Schrock Katalysator ergab keine Reaktion.

Die RRCM Substrate reagieren also in einer RCM mit den auf Ruthenium-basierenden Metathesekatalysatoren, vermutlich unter Abgabe von Cyclopenten. Wie lässt sich dieses Phänomen erklären?

Auf der Basis des von mir isolierten Produktbildes interpretiere ich das Reaktionsgeschehen wie im Schema 182 angegeben.[323]

Der Metathesekatalysator reagiert rasch mit der endständigen, einfach zugänglichen Doppelbindung des „Relay-Henkels" von **211**, und bildet unter Abgabe von Ethylen den Rutheniumalkyliden-Komplex **216**. Dieser geht ebenfalls schnell eine RCM ein. Dabei wird Cyclopenten frei, und es bildet sich der Rutheniumalkyliden-Komplex **217**. Das Ruthenium befindet sich nun, wie gewünscht, an der sterisch weniger zugänglichen Doppelbindung.

[323] Nach Behandlung der RRCM-Substrate mit den Grubbs-Katalysatoren wurde stets nur das um den „Relay-Henkel" verkürzte Produkt säulenchromatographisch erhalten. Es wurde keine GC-MS Analyse der Reaktionslösung durchgeführt, die zur völligen Klärung des Mechanismus (neben anderen Analysemethoden) hilfreich gewesen wäre.

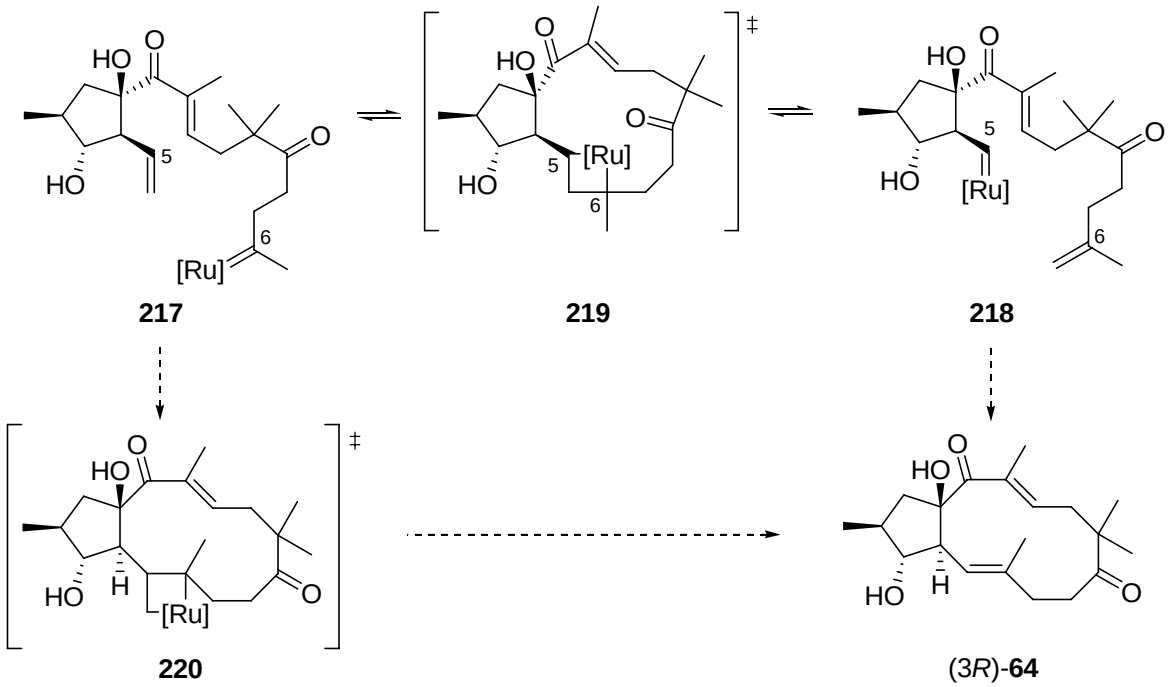


Schema 182 Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung von **82g** bei der Umsetzung von **211** mit einem Metathesekatalysator. Auf die Angabe der Liganden am Ruthenium wurde aus Gründen der Übersichlichkeit verzichtet.

Geplant war nun eine RCM zu (3*R*)-**64**, was aber nicht stattfand. Offenbar ist die Reaktionsgeschwindigkeit der RCM ν_{RCM1} minimal. Die Reaktionsgeschwindigkeit ν_{RCM1} ist wahrscheinlich so klein, dass **217** trotz hoher Verdünnung mit einem weiteren Molekül **211** in einer Art Kreuzmetathese zu Rutheniumalkylidenkomplex **216** und dem Trien **82g** reagiert. Es kommt hierbei nicht zur Bildung eines dimeren Kreuzkupplungsproduktes. Diese Reaktionssequenz könnte sich wiederholen, bis kein **211** mehr vorhanden ist. Doch dies scheint nicht die einzige Reaktionsmöglichkeit von **217** zu sein. Der Rutheniumalkyliden-Komplex **217** könnte auch mit **82g** eine Kreuzmetathese eingehen kann (es ist vielmehr eine Übertragung des

Rutheniumalkylidens von einer auf eine andere Doppelbindung). Dabei bildet sich aus **217** wiederum **82g**, und aus **82g** bildet sich der Rutheniumalkyliden-Komplex **218**. Bei letzterem sitzt das Ruthenium an der besser zugänglichen monosubstituierten Doppelbindung. Somit wäre der dirigierende Effekt des Relay-Henkels aufgehoben worden. Die Reaktionsgeschwindigkeit v_{RCM2} der RCM von **218** zu (3*R*)-**64** ist wahrscheinlich wiederum so klein, das keine Produktbildung stattfindet.

Eine dritte Reaktionsvariante von **217** wäre, dass es intramolekular das Ruthenium überträgt, wobei ebenfalls **218** entstehen würde (Schema 183). Dieses Szenario sollte über das Metallacyclobutan **219** verlaufen, von dem man annehmen könnte, dass es energetisch ungünstiger als das eigentlich erwünschte Metallacyclobutan **220** ist.



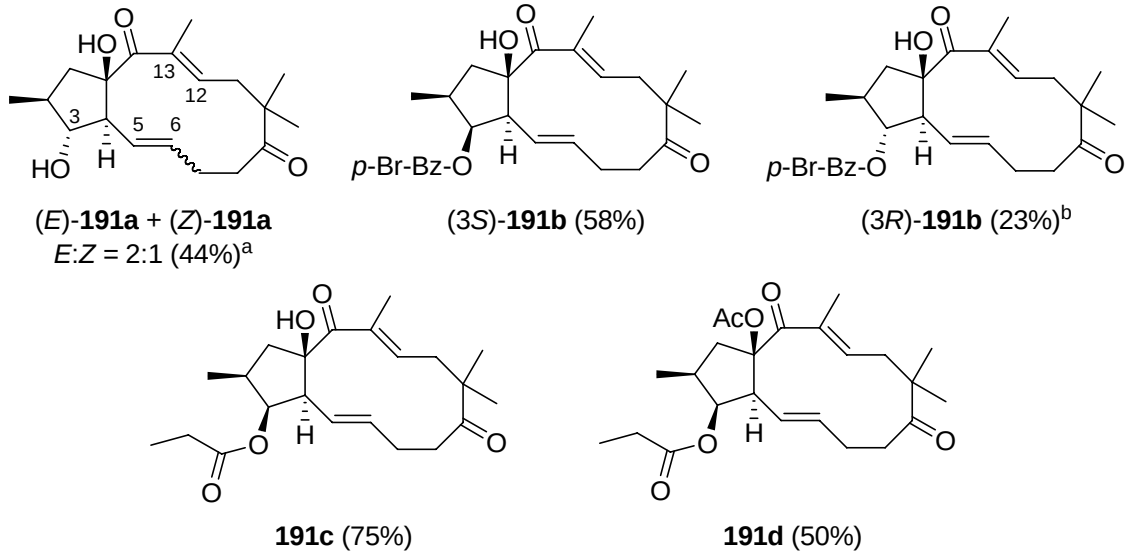
Schema 183 Intramolekulare Ruthenium-Übertragung via **219**?

Da aber nicht versuchte wurde einen der Rutheniumalkyliden-Komplexe in der Reaktionsmischung nachzuweisen, bleiben die obigen Mechanismusvorschläge rein spekulativ.[324] Eine ähnliche Beobachtung machte die Gruppe um Porco et al. bei ihrer Synthese von Oximidin III (Schema 174).[317] Als Nebenprodukt bei der von ihnen untersuchten RRCM trat ein um den „Relay-Henkel“ verkürztes Dien auf.[325] Abhilfe brachte bei Porcos Synthese, das langsame Zutropfen des Substrates zu der Katalysatorlösung. In meinem Fall war aber durch die inverse Zugabe ebenfalls keine RRCM zu beobachten (Tabelle 13, Eintrag 7).

[324] Man könnte versuchen, über Isotopenmarkierung den Reaktionsmechanismus aufzuklären.
[325] Lit. [317] Schema 2, Byproduct 6. Eine mechanistische Erklärung dieser Beobachtung lieferte die Gruppe nicht.

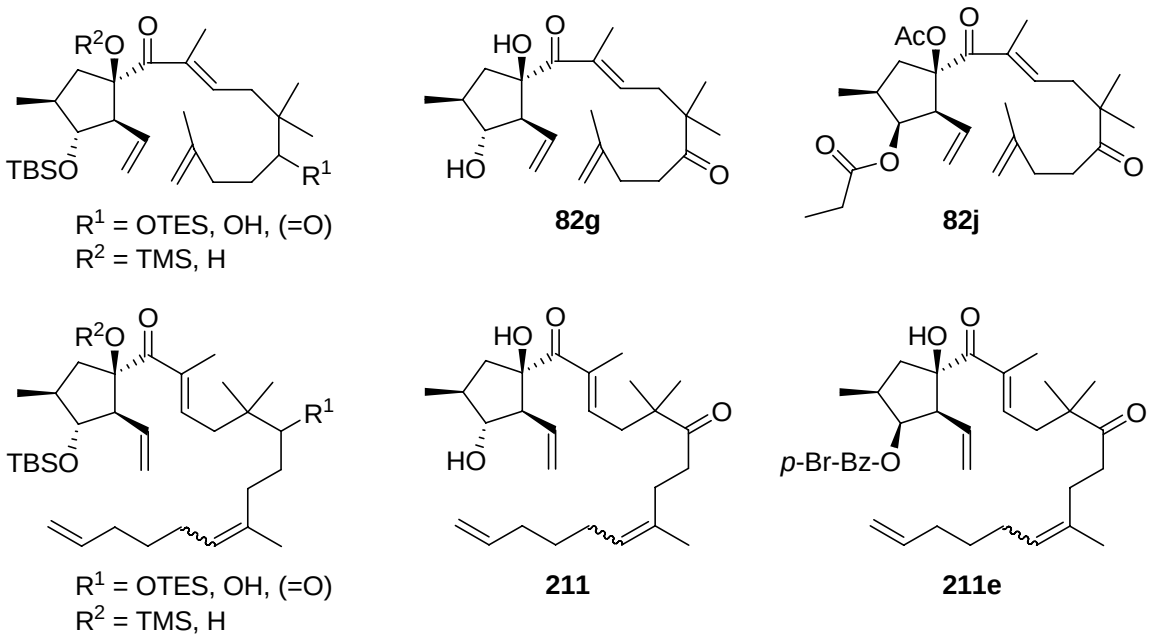
7.3 Übersicht zur Ringschlussmetathese

Es gelang die im Schema 184 dargestellten Bicyclen durch eine RCM herzustellen.



Schema 184 Übersicht über alle durch RCM synthetisierten und isolierten 17-Norcharaciolderivate. a) Ausbeute nicht optimiert, und nicht trennbares Doppelbindungsisomerengemisch. b) Ausbeute nicht optimiert.

Es gelang nicht, eine C5/C6 trisubstituierte Doppelbindung durch RCM oder RRCM der im Schema 185 gezeigten Substrate aufzubauen.



Schema 185 Eine Auswahl an repräsentativen Substraten, die unter den von mir angewandten Reaktionsbedingungen keine RCM oder RRCM eingingen.

7.4 Strukturbeweis von (–)-15-Acetyl-3-propionyl-17-norcharaciol

(–)-15-Acetyl-3-propionyl-17-norcharaciol (**191d**) enthält vier Chiralitätszentren und zwei stereogene Doppelbindungen (Abb. 16).

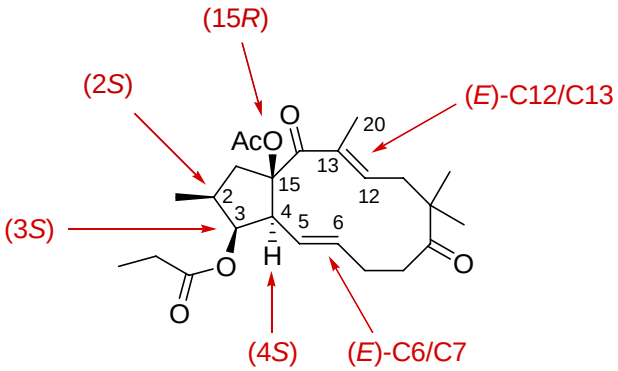
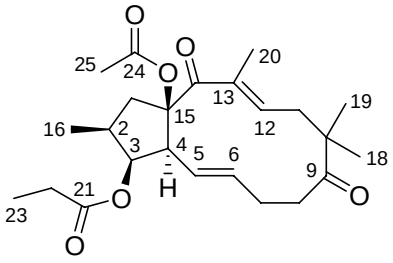


Abb. 16 (–)-15-Acetyl-3-propionyl-17-norcharaciol (**191d**).

Im IR-Spektrum von **191d** findet man bei 1660, 1700 und 1733 cm^{-1} starke Signale, was für das Vorhandensein von mindestens drei Carbonylfunktionen spricht. Das ^{13}C NMR-Spektrum zeigt vier Carbonylsignale bei 170.3, 173.6, 198.8 und 215.1 ppm. Ausserdem findet man fünf Signale von CH_2-Gruppen, sowie vier Signale von Doppelbindungsprotonen, von denen eines quartär ist. Bei 80.7 ppm und 92.7 ppm erkennt man Signale von Kohlenstoffatomen die Hydroxygruppen tragen, wobei letztere quartären Charakter hat. Im Bereich von 9.4 bis 24.8 ppm finden sich sechs Methylgruppen, die zwei Signale der geminalen Gruppen stehen sehr nahe beieinander. Anhand des HSQC-Spektrums von **191d** und Vergleich mit ^{1}H NMR-Spektren des kristallinen Derivates **113**, liesen sich die Signale der diastereotopen Protponen von C1-CH_2 eindeutig identifizieren. Anhand folgender separierter Signale lies sich die Konstitution von **191d** durch HMBC und COSY-Spektroskopie ermitteln (Abb. 17): 1-CH_2, 3-CH, 5-CH=, 6-CH=, 12-CH=, 9-C=O und 14-C=O.



191d

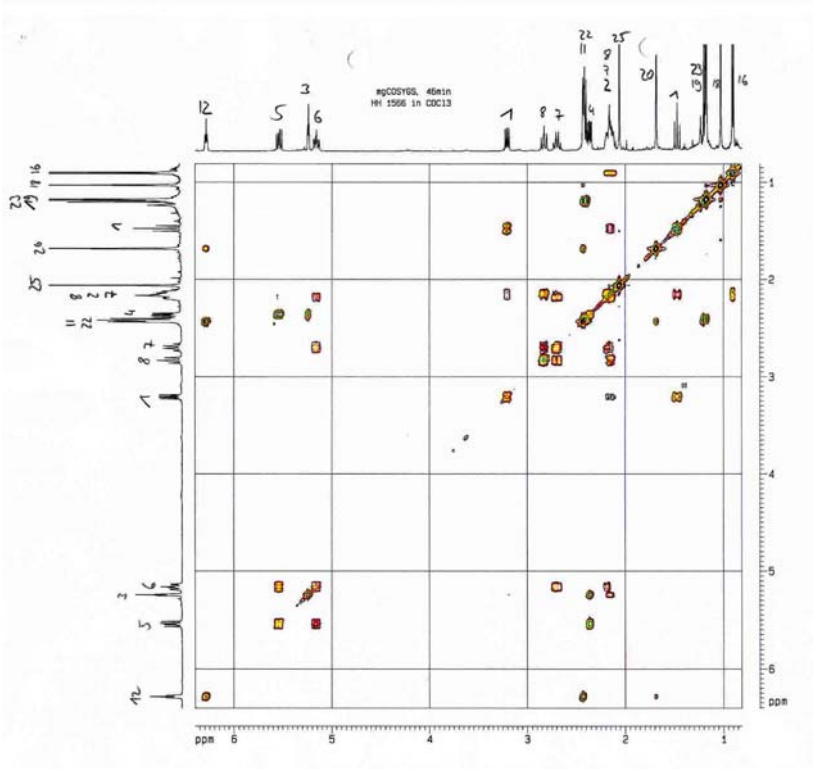


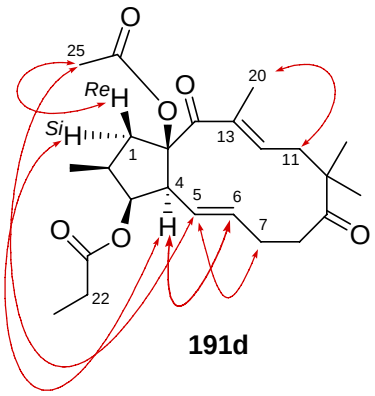
Abb. 17 COSY-Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) von **191d**.

Die absolute Konfiguration an den Chiralitätszentren C2 und C3 resultiert aus einer asymmetrischen Evans-Aldol-Addition (Kapitel 4.2). Dabei entstand an C3 die unerwünschte (3*R*)-Konfiguration, welche im späteren Verlauf der Synthese durch eine Mitsunobu-Inversion in die (3*S*)-Konfiguration umgewandelt wurde. Durch Vergleich des Drehwertes des verwendeten Evans-Auxiliars mit Literaturdaten, konnte die Verwendung des richtigen Enantiomers sichergestellt werden.[98] Im Verlaufe der Synthese konnte der Drehwert zweier literaturbekannter Zwischenstufen ebenfalls verifiziert werden (Schema 39, Schema 40).

Die Chiralitätszentren am tertiären C4 und dem quartären C15 wurden durch eine intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion aufgebaut. Die relativen Konfigurationen aller Substituenten am Cyclopentanring konnten zweifelsfrei durch 2D-NMR Experimente belegt werden.[326] Mit dem Wissen um die absolute Konfiguration an C2 und C3, konnte somit auch die absolute Konfiguration an C4 und C15 festgelegt werden. Eine weitere Bestätigung der absoluten Konfiguration gelang durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse eines kristallinen Derivates (Abb. 13).[327] Der Beweis, dass die durch RCM aufgebaute C5/C6 Doppelbindung (*E*)-konfiguriert ist, gelang durch NOESY-Spektroskopie von **191d** (Tabelle 14, Eintrag 4,6).

[326] Siehe Experimenteller Teil.

[327] Röntgenkristallstrukturanalysen liefern nur Aussagen zu relativen Konfigurationen, aber mit dem Wissen um die absolute Konfiguration weiterer im Molekül vorhandener Chiralitätszentren, kann man die absolute Konfiguration ermitteln.

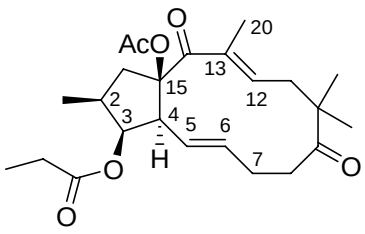


191d

Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	20-CH_3 (1.69 ppm)	11-H (2.43 ppm)	(12*E*)
2	25-CH_3 (2.06 ppm)	5-H (5.54 ppm)	15-OAc und 5-CH sind *cis*
3	1-H^{Re} (1.47 ppm)	25-CH_3 (2.06 ppm)	15-OAc und 1-H^{Re} sind *cis*
4	5-H (5.54 ppm)	7-H (2.66-2.74) ppm	(5*E*)
5	4-H (2.36 ppm)	1-H^{Si} (3.21 ppm)	4-CH und 1-H^{Si} sind *cis*
6	4-H (2.36 ppm)	6-H (5.16 ppm)	(5*E*)

Tabelle 14 Ausgewählte NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von **191d**.

Das Kreuzsignal von C5 mit C6 zeigt eine Antiphasen-Multiplettstruktur, und ist somit ein COSY-artiges Artefakt (Abb. 18).[328,329]



191d

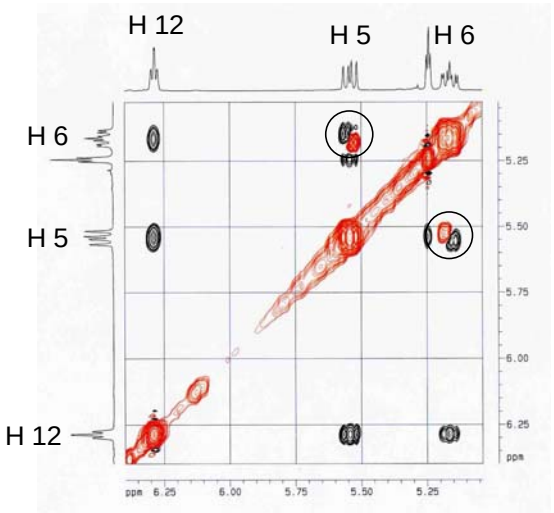


Abb. 18 Ausschnitt des olefinischen Bereiches des NOESY-Spektrums von **191d**. Das COSY-artige Kreuzsignal C5/C6 ist durch Kreise gekennzeichnet.

[328] Siehe: www.web.mit.edu/speclab/www/bruk_noesy.pdf; und darin enthaltene Zitate.
[329] Siehe: www.nmr.chem.umn.edu/2Dnew050211.pdf.

Echte NOESY-Signale sind immer rein absorptiv. Deshalb muss die C5/C6 Doppelbindung (*E*)-konfiguriert sein. Ausserdem findet man im NOESY-Spektrum von **191d** starke NOEs zwischen C5 und C7, sowie zwischen C4 und C6, was ebenfalls ein Indiz für eine (*E*)-Konfiguration von C5/C6 ist. Einen weiteren Hinweis darauf erhält man aus dem NOESY-Spektrum des Gemisches aus (*E*)-**191a** und (*Z*)-**191a** (Abb. 19). Während das Signal der (*E*)-konfigurierten C5/C6 Doppelbindung eine starke Antiphasen-Multiplettstruktur aufweist (Abb. 19, durchgezogener Kreis), ist das Signal der (*Z*)-konfigurierten C5/C6 Doppelbindung eine Mischung aus starkem NOE-Anteil und nur geringem COSY-artigen Anteilen (Abb. 19, gestrichelter Kreis).

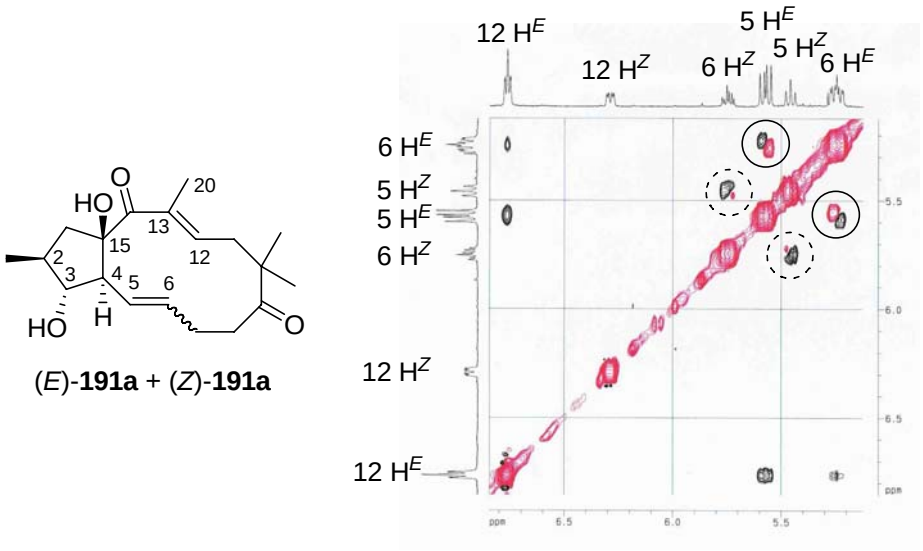


Abb. 19 Ausschnitt des olefinischen Bereiches des NOESY-Spektrums des Gemisches von (*E*)-**191a** und (*Z*)-**191a**. Das COSY-artige Kreuzsignal C5/C6 von (*E*)-**191a** ist durch einen durchgezogenen Kreis gekennzeichnet. Das NOESY Kreuzsignal C5/C6 von (*Z*)-**191a** ist durch einen gestrichelten Kreis gekennzeichnet. Die Angaben ^{E} und ^{Z} beziehen sich auf die C5/C6 Doppelbindung.

Die durch eine HWE-Olefinierung aufgebaute C12/C13 Doppelbindung ist (*E*)-konfiguriert. Im NOESY-Spektrum von **191d** findet man ein starkes C11/C20 Kreuzsignal. Dies bedeutet, dass die C20-Methylgruppe und die C11-Methyleneinheit auf einer Seite der Doppelbindung liegen, und deshalb C12/C13 (*E*)-konfiguriert ist. Es existiert ebenfalls ein C12/C20 Kreuzsignal, was für eine (*Z*)-konfigurierte C12/C13 Doppelbindung sprechen würde. Aber im ROESY-Spektrum von **191d** ist eindeutig die Antiphasen-Multiplettstruktur dieses Signales zu erkennen, was bedeutet dass dieses Signal ein TOCSY-Artefakt ist (Abb. 20).[330]

[330] Siehe: www.web.mit.edu/speclab/www/bruk_roesy.pdf; und darin enthaltene Zitate.

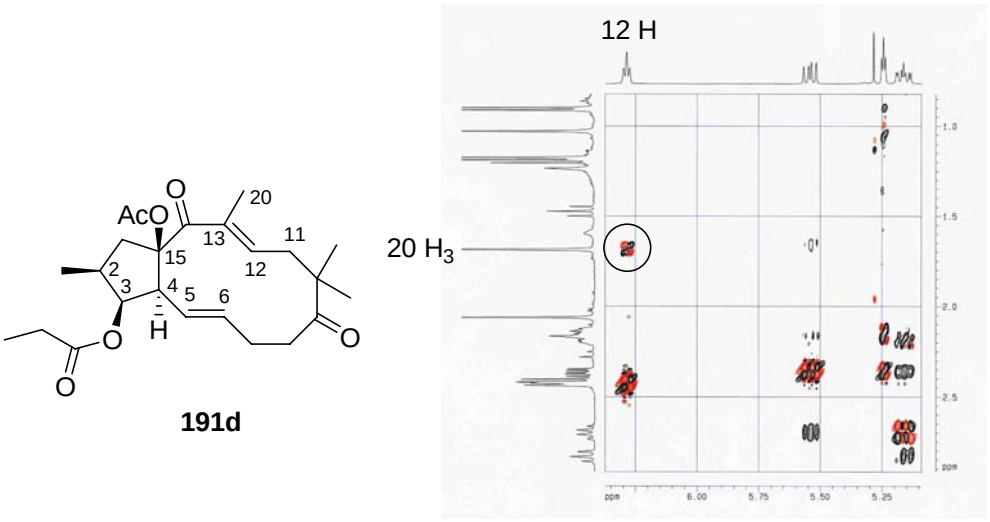


Abb. 20 Ausschnitt des ROESY-Spektrums von **191d**. Das TOCSY-artige Kreuzsignal C12/C20 ist durch einen Kreis gekennzeichnet.

Das Signal entsteht also nur durch Kopplungen über Bindungen, und nicht durch NOE-Wechselwirkungen durch den Raum. Da nach der HWE-Olefinierung nie ein zweites C12/C13 Doppelbindungsisomer im ^{1}H NMR beobachtet wurde, und HWE-Olefinierungen im allgemeinen (*E*)-selektiv ablaufen, kann man von der (*E*)-Konfiguration der C12/C13 Doppelbindung ausgehen.[331]

Somit konnte für alle stereogenen Zentren ein Beweis, für die in Abb. 16 angegebene absolute Konfiguration von **191d**, erbracht werden.

In Tabelle 15 sind zum Vergleich einige ^{1}H NMR-Daten des natürlichen **62** und **191d** angegeben.

	62	**191d**
Proton	Chemische Verschiebung δ in ppm (90 MHz, $CDCl_3$)	Chemische Verschiebung δ in ppm (500 MHz, $CDCl_3$)
12-H	6.36	6.26-6.31
3-H	5.23	5.25
5-H	5.41	5.54
1-H^{Si}	3.28	3.21
11-CH_2	2.43	2.43
20-CH_3	1.70	1.69

Tabelle 15 ^{1}H NMR Daten von natürlichem **62** und **191d**.

[331] Die Verbindungen (3*S*)-**191b**, **191c** und **191e** zeigen im NOESY-Spektrum ebenfalls sehr starke NOEs zwischen C20 und C11.

In Abb. 21 ist das 90 MHz ^{1}H NMR-Spektrum des von Seip und Hecker isolierten 15-Acetyl-3-propionyl-characiol (**62**) zu sehen.[332] Zum Vergleich ist in Abb. 22 das ^{1}H NMR-Spektrum des von mir synthetisierten nichtnatürlichen (–)-15-Acetyl-3-propionyl-17-norcharaciol (**191d**) angegeben.

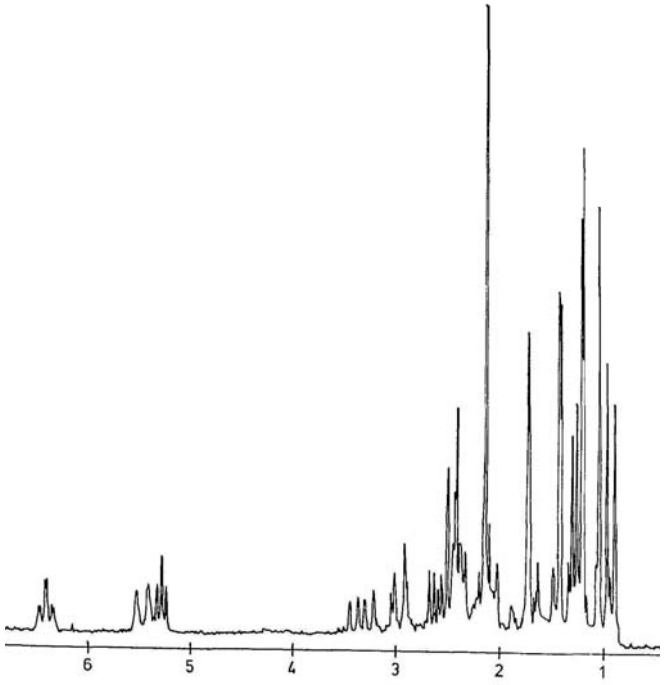


Abb. 21 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) des natürlichen 15-Acetyl-3-propionyl-characiol (**62**).

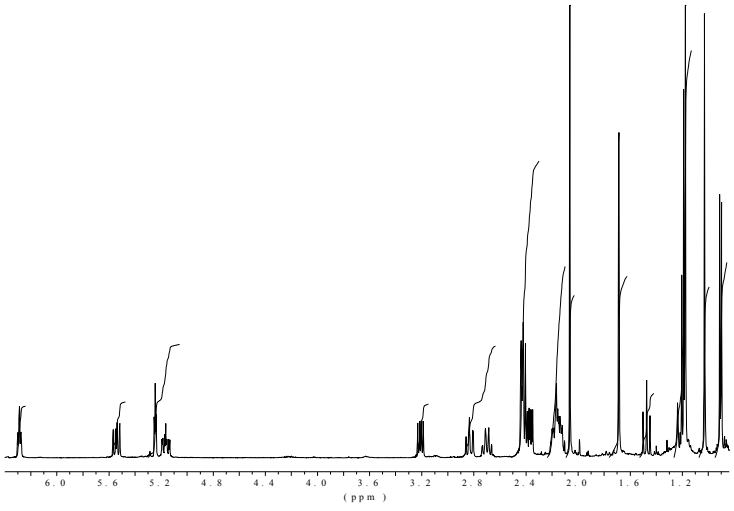


Abb. 22 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) von (–)-15-Acetyl-3-propionyl-17-norcharaciol (**191d**).

[332] Seip, E. in „Neue Diterpenester aus *Euphorbia esula L.* sowie *Euphorbia characias L.* und ihre biologische Wirkung“; Dissertation, Heidelberg, Ruprecht-Karls-Universität, 1980.

Experimenteller Teil

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

Benennung:

Verbindungen werden mit Kürzeln benannt, die ihre jeweiligen charakteristischen funktionellen Gruppen beschreiben. Die Nummerierung der Atome erfolgt anhand der üblichen Nummerierung von Jatrophan-Diterpenen und ist im Falle der eindeutigen Zuordnung von Atomen explizit angegeben (Röntgenkristallstrukturanalyse, 2D NMR-Spektren). Die Kohlenstoffatome acyclischer Verbindungen werden so nummeriert, dass es ihrer Position im Jatrophan entspricht (Abb. 23).

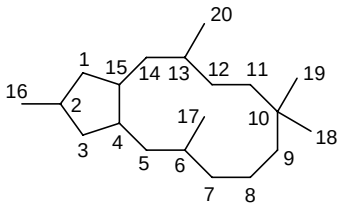


Abb. 23 Nummerierung des Jatrophan-Grundgerüstes.

Säulenchromatographie:

Für die präparative Flash- und Säulenchromatographie bzw. Filtration wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm, Fa. MERCK©) als stationäre Phase verwendet. Es kamen Glassäulen mit Durchmessern von 10-100 mm zum Einsatz. Die verwendeten Eluenten sind in den einzelnen Arbeitsvorschriften angegeben, wobei im allgemeinen ein Gradient von unpolaren zu polareren Eluentenmischungen verwendet wurde. Der Chromatographie-Prozess wurde durch anlegen eines Überdruckes mit Hilfe eines Handgebläses beschleunigt.

Dünnschichtchromatographie:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Schichtdicke 0.2 mm, Fa. MERCK©) verwendet. Zur Detektion wurde entweder UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm, oder folgende Anfärbereagenzien (mit anschließender Erwärmung mit Hilfe eines Heißluftföns) benutzt:

- auf Anisaldehyd basierendes Anfärbereagenz: 23 ml Anisaldehyd
  8.75 ml Eisessig
  31.3 ml konz. Schwefelsäure
  845 ml Ethanol
- auf Kaliumpermanganat basierendes Anfärbereagenz: 3 g $KMnO_4$
  20 g K_2CO_3
  5 ml 5% wässrige NaOH
  300 ml Wasser

NMR-Spektren:

Die Aufnahme der ^1H NMR-Spektren erfolgte entweder mit einem ASP-300 (Fa. Bruker©) Spektrometer bei 300.13 MHz oder einem DRX-500 (Fa. Bruker©) Spektrometer bei 500.13 MHz. Als Lösungsmittel diente Deuterochloroform ($CDCl_3$). Die chemischen Verschiebungen sind in dimensionslosen δ-Werten (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (δ 0 ppm) angegeben. In Klammern sind die Signalmultiplizitäten, die Kopplungskonstanten *J* in [Hz] und die durch Integration ermittelte Protonenzahl vermerkt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett, m = Multiplett oder Überlappung nichtequivalenter Resonanzen, br. = verbreitertes Signal.

^{13}C NMR-Spektren wurden entweder mit einem ASP-300 (Fa. Bruker©) Spektrometer bei 75.45 MHz oder einem DRX-500 (Fa. Bruker©) Spektrometer bei 125.77 MHz aufgenommen. Als Lösungsmittel und Referenzmaterial diente $CDCl_3$. Die chemischen Verschiebungen sind den breitbandentkoppelten Spektren entnommen und in dimensionslosen δ-Werten (ppm) relativ zu $CDCl_3$ (δ 77.0 ppm) angegeben. Die Zahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer) Experimente ermittelt und ist in Klammern angeführt. Quartäre Kohlenstoffatome werden als C angegeben, während überlappende Signale z.B. als 3 × CH kenntlich gemacht sind. Die Angaben „Minder“ bzw. „Haupt“ bei Diastereomerengemischen beziehen sich auf die jeweilige Minder- bzw. Hauptkomponente.

Die Bestimmung der Atomkonnektivität bzw. der relativen Konfiguration erfolgt durch 2D NMR-Experimente (NOESY, ROESY, $^1H/^1H$-COSY, $^1H/^{13}C$-HMBC and $^1H/^{13}C$-HSQC).

FT-IR-Spektren:

Aufnahme der FT-IR Spektren erfolgte mit einem Nicolet 205 FT-IR Spektrometer (Fa. NICOLET©) als ATR (Attenuated Total Reflectance). Die Messwerte sind in reziproken

Wellenlängen [cm^{-1}] angegeben. Die Proben wurden auf KBr-Scheiben präpariert, was durch die Formulierung „KBr-Film“ deutlich gemacht wird.

Elementaranalysen:

C,H,N Bestimmungen wurden mit den Elemental Analyzern Modell EA 1108 (Fa. CARLO ERBA INSTRUMENTS©) oder Modell Euro EA 3000 (Fa. HEKATECH©) durchgeführt.

Röntgenstrukturanalyse:

Die Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem Kappa CCD Diffraktometer (Fa. Bruker©) aufgenommen. Die molekularen Strukturen wurden mit den Programmen SHELX93 und Schakal97 ausgewertet. Kristalldaten und Daten zur Strukturverfeinerung finden sich im Anhang und sind beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC 295284 hinterlegt.

Schmelzpunkte:

Für die Schmelzpunktbestimmung wurde ein digitales Schmelzpunktbestimmungsgerät, Modell Electrothermal 3306C MELT benutzt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Drehwerte:

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 341 LC (Fa. PERKIN ELMER©) gemessen. Alle Messungen wurden bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm und der angegebenen Temperatur T in [°C] durchgeführt. Der spezifische Drehwert errechnet sich aus dem ermittelten Drehwinkel gemäß:

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

α = gemessener Drehwinkel in Grad
l = Schichtdicke in dm (1.00)
c = Konzentration in g/100 ml Lösung.

Prozentangaben beziehen sich auf Gewichtsprozente. Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel sind volumenbezogen.

Ausbeuteangaben beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz.

Alle **Reaktionen** wurden soweit nicht anders angegeben in Standard-Normschliffapparaturen in absolutierten Lösungsmitteln unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Glasapparaturen

wurden mit einem Heißluftfön im Argonstrom ausgeheizt, mit einem Septum verschlossen und im Argonstrom abgekühlt. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Argonstrom, die von Flüssigkeiten mit Hilfe von Einwegspritzen und Kanülen. Sealed tubes wurden von der Firma SIGMA-Aldrich© gekauft (Ace pressure tube, 35 ml, PTFE bushing, FETFE O-ring, type A). Polyethylen-Vials wurden nicht ausgeheizt, sondern nur mit Argon gespült.

Chemikalien/Lösungsmittel

Die eingesetzten Chemikalien wurden soweit nicht anders vermerkt ohne weitere Reinigung eingesetzt, und von folgenden Firmen bezogen: Decan (99+%, Acros©), *n*-Bu_2BOTf (1 M in CH_2Cl_2, FLUKA©), Grubbs-Katalysatoren (SIGMA-ALDRICH©), Cp_2ZrHCl (SIGMA-ALDRICH©). Lithiumchlorid wurde für 12 h am Hochvakuum (0.05 mbar) bei 150 °C getrocknet. Die Konzentration von *n*-BuLi in Hexan wurde mit 4-Biphenylmethanol als Indikator bestimmt.[333]

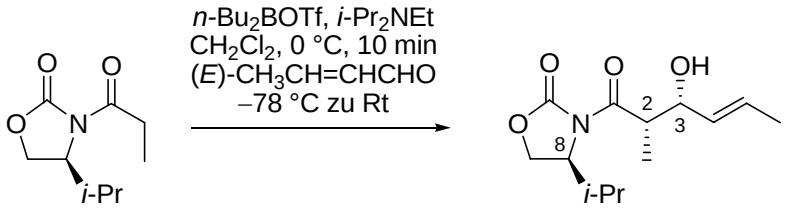
Lösungsmittel wurden nach üblichen Verfahren unter Schutzgas absolutiert und destilliert: Tetrahydrofuran (THF) über Kalium, Dichlormethan (CH_2Cl_2), 1,2-Dichlorethan (DCE) und Diethylether (Et_2O) über CaH_2. Diisopropylamin (*i*-Pr_2NEt) und Triethylamin (Et_3N) wurden über CaH_2 destilliert und über 3 Å Molekularsieb gelagert. Ethanol wurde über Natrium destilliert und über 3 Å Molekularsieb gelagert. Methanol wurde über Magnesium destilliert und über 3 Å Molekularsieb gelagert.

[333] Juaristi, E.; Martinez-Richa, A.; Garcia-Rivera, A.; Cruz-Sanchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603-2606.

8.2 Synthese der Cyclopentanfragmente

8.2.1 Asymmetrische Aldol-Additionen

Evans-Aldol-Addition unter Verwendung von reinem bzw. in situ generiertem *n*-Dibutylboryltrifluormethansulfonat:

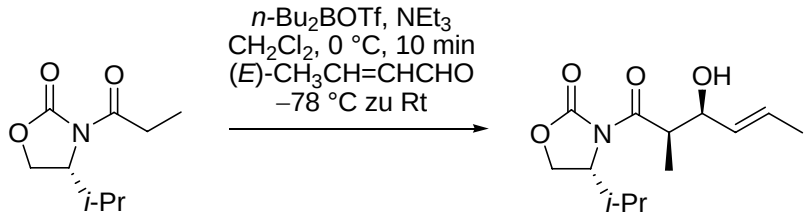


(*S*)-**90** (2*S*,3*R*,8*S*)-**91** (78%)
dr > 95:5

Alkohol (2*S*,3*R*,8*S*)-**91**: In einem 250 ml Einhalskolben wird frisch destilliertes *n*-Bu_2BOTf (6.6 g, 24 mmol, 1.1 eq) in CH_2Cl_2 (55 ml, 2.3 ml/mmol) gelöst. Eine Lösung von 4(*S*)-Isopropyl-3-propionyl-oxazolidin-2-on (*S*)-**90** (4.05 g, 21.9 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (11 ml, 0.5 ml/mmol) wird bei 0 °C langsam zugetropft, gefolgt von der Zugabe von *i*-Pr_2NEt (5.7 ml, 32.8 mmol, 1.5 eq.). Nach 30 min wird das Eisbad durch ein Trockeneisbad ersetzt und frisch destillierter Crotonaldehyd (3.6 ml, 43.75 mmol, 2 eq) bei −78 °C pur zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei −78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgt bei 0 °C durch vorsichtige Zugabe von 18 ml pH 7 Puffer, 27 ml MeOH und 18 ml H_2O_2 (Gasentwicklung!). Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Ethylacetat 1/1) erhält man den Alkohol (2*S*,3*R*,8*S*)-**91** (4.40 g, 17.2 mmol, 78%, dr > 95:5) als hellgelbes, zähes Öl.

R_f (2*S*,3*R*,8*S*)-**91** 0.2 (Heptan/Essigester 1/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.70 (ddd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 1.7 Hz, J_3 = 0.9 Hz, 3 H), 2.28-2.40 (m, 1 H), 3.85 (dq, J_1 = 7.1 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1 H), 4.18-4.31 (m, 2 H), 4.38-4.49 (m, 2 H), 5.48 (ddq, J_1 = 15.4 Hz, J_2 = 6.4 Hz, J_3 = 1.6 Hz, 1 H), 5.68-5.81 (m, 1 H), es wurde keine -OH Resonanz beobachtet; ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 11.5 (CH_3), 14.7 (CH_3), 17.8 (CH_3), 17.9 (CH_3), 28.4 (CH), 42.8 (CH), 58.3 (CH), 63.4 (CH_2), 72.4 (CH), 128.1 (CH=), 130.1 (CH=), 153.6 (C=O), 184.5 (C=O).



(*R*)-**90** (2*R*,3*S*,8*R*)-**91** (89%)
dr > 95:5

Alkohol (2*R*,3*S*,8*R*)-**91**: In einem 250 ml Einhalskolben wird *n*-Tributylboran (27.8 ml, 114 mmol, 1.1 eq) in CH_2Cl_2 (114 ml, 1 ml/mmol) gelöst und mittels eines Wasserbades gekühlt. Mit Hilfe einer Glasspritze mit Edelstahlkanüle (keine Plastik-spritzen bzw. -kanülen verwenden!) wird langsam Trifluormethansulfonsäure (10 ml, 114 mmol, 1.1 eq) zugetropft. Bei Raumtemperatur lässt man 45 min nachrühren. In einem 1000 ml Einhalskolben wird 4(*R*)-Isopropyl-3-propionyl-oxazolidin-2-on (*R*)-**90** (19.2 g, 103.7 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (103 ml, 1 ml/mmol) gelöst. Unter Eisbadkühlung tropft man die *n*-Bu_2BOTf-Lösung mittels einer Überführungskanüle langsam zu, gefolgt von der Zugabe von Triethylamin (19.52 ml, 140 mmol, 1.35 eq.). Nach 10 min wird das Eisbad durch ein Trockeneisbad ersetzt und frisch destillierter Crotonaldehyd (12.9 ml, 155.6 mmol, 1.5 eq) bei −78 °C pur zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei −78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgt bei 0 °C durch vorsichtige Zugabe von 110 ml pH 7 Puffer, 286 ml MeOH und 110 ml H_2O_2 (Gasentwicklung!). Die Aufarbeitung erfolgt wie unter (2*S*,3*R*,8*S*)-**91.** Man erhält Alkohol (2*R*,3*S*,8*R*)-**91** (23.4 g, 91.6 mmol, 89%, dr > 95:5) als hellgelbes, zähes Öl.

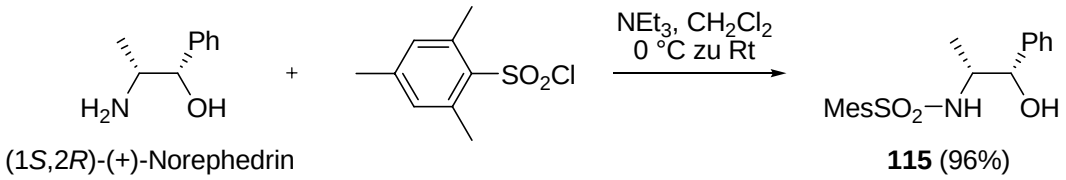
R_f (2*R*,3*S*,8*R*)-**91** 0.2 (Heptan/Essigester 1/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.69 (ddd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.6 Hz, J_3 = 0.9 Hz, 3 H), 2.25-2.41 (m, 1 H), 2.88 (br.s, 1 H), 3.84 (dq, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.7 Hz, 1 H), 4.17-4.31 (m, 2 H), 4.36-4.48 (m, 2 H), 5.42-5.53 (m, 1 H), 5.73 (dqd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 6.4 Hz, J_3 = 1.1 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 11.5 (CH_3), 14.7 (CH_3), 17.8 (CH_3), 17.9 (CH_3), 28.4 (CH), 42.8 (CH), 58.3 (CH), 63.4 (CH_2), 72.5 (CH), 128.1 (CH=), 130.1 (CH=), 153.6 (C=O), 177.0 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1200, 1700, 1770, 2960, 3500 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{13}H_{21}NO_4$: berechnet, C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49; gefunden: C, 60.95; H, 8.40; N, 5.45; $[\alpha]^{25}_D$ −74.1 (c 2.26, $CHCl_3$).

Evans-Aldol-Addition unter Verwendung von kommerziell erhältlicher Di-*n*-butylboryltrifluormethan-sulfonat-Lösung:

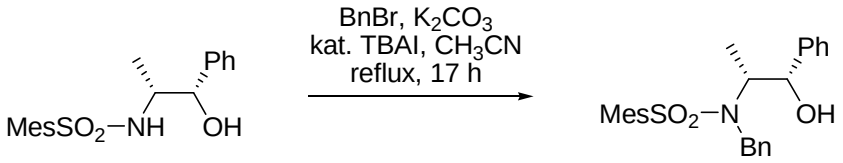
Alkohol (2*R*,3*S*,8*R*)-**91**: In einem 500 ml Einhalskolben werden 4(*R*)-Isopropyl-3-propionyl-oxazolidin-2-on (*R*)-**90** (9.26 g, 50 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (60 ml, 1.2 ml/mmol) gelöst. Unter Eisbadkühlung tropft man *n*-Bu_2BOTf (55 ml, 55 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 1.1 eq.) vorsichtig zu, gefolgt von der Zugabe von Triethylamin (9.41 ml, 67.5 mmol, 1.35 eq.). Nach 10 min wird das Eisbad durch ein Trockeneisbad ersetzt und eine vorgekühlte Lösung von frisch destilliertem Crotonaldehyd (6.25 ml, 75 mmol, 1.5 eq) in CH_2Cl_2 (16 ml, 0.2 ml / mmol) bei −78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei −78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgt bei 0 °C durch vorsichtige Zugabe von 55 ml pH 7-Puffer, 130 ml MeOH und 55 ml H_2O_2 (Gasentwicklung!). Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Ethylacetat 10/1) erhält man den Alkohol (2*R*,3*S*,8*R*)-**91** (11.98 g, 46.9 mmol, 94%, dr > 95:5) als hellgelbes, zähes Öl.

Vorschrift zur *anti*-Aldol-Addition nach Abiko:



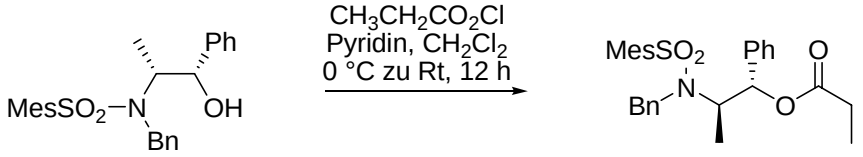
(1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin **115** (96%)

2-(*N*-Mesitylensulfonyl)amino-1-phenyl-1-propanol 115: Zu einer Lösung von (+)-Norephedrin (3.02 g, 20 mmol, 1 eq.) und Triethylamin (3.5 ml, 24 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (40 ml, 2 ml/mmol) wird bei 0 °C Mesitylensulfonylchlorid (4.38 g, 20 mmol, 1 eq.) gegeben. Man lässt den Ansatz über 2 h auf Raumtemperatur auftauen und verdünnt mit Diethylether (60 ml, 3 ml/mmol). Man extrahiert die Lösung nacheinander mit je 10 ml Wasser, 1 M HCl, Wasser, gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und solange mit Hexan versetzt, bis Kristallisation eintritt. Die weißen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält **115** (6.42 g, 19.2 mmol, 96%). Die analytischen Daten entsprachen den Literaturwerten.



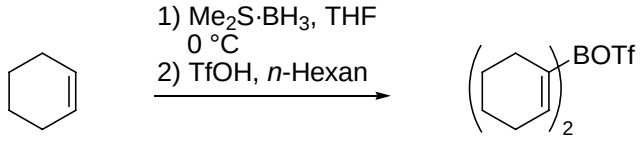
115 **116** (93%)

2-(*N*-Benzyl-*N*-mesitylensulfonyl)amino-1-phenyl-1-propanol 116: Eine Lösung aus **115** (6.42 g, 19.2 mmol, 1 eq.) und Benzylbromid (2.84 ml, 23.85 mmol, 1.2 eq.) in Acetonitril (100 ml, 4 ml/mmol) wird mit Kaliumcarbonat (4.12 g, 29.81 mmol, 1.5 eq.) versetzt und für 17 h unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Mischung wird filtriert, und das resultierende Salz mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden am Vakuum eingeengt, und der Rückstand säulenchromatographisch (Heptan/Essigester 20/1) gereinigt. Man kann auch aus heißem Essigester durch Zugabe von Hexan umkristallisieren. Man erhält **116** (7.83 g, 18.4 mmol, 93%) als weiße Kristalle. Die analytischen Daten entsprachen den Literaturwerten. $[\alpha]^{30}_D$ +4.9 (c 2.37, $CHCl_3$); Literatur: $[\alpha]^{30}_D$ +6.4 (c 2.05, $CHCl_3$).

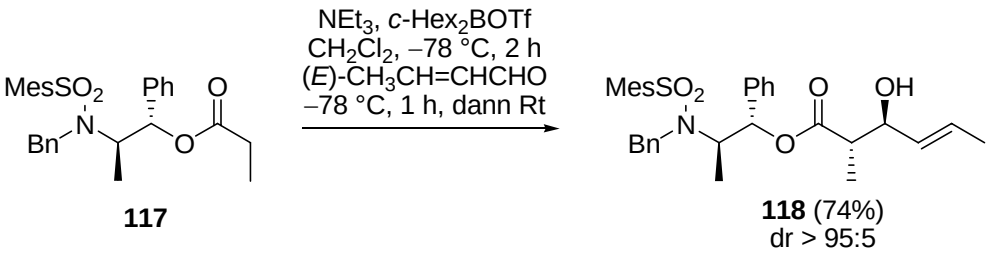


116 **117** (96%)

Propionsäureester 117: Zu einer Lösung von **116** (5.24 g, 12.31 mmol, 1 eq.) und Pyridin (1.3 ml, 16.01 mmol, 1.3 eq.) in CH_2Cl_2 (70 ml, 5.6 ml/mmol) wird bei 0 °C Propionsäurechlorid zugetropft. Man entfernt das Eisbad und lässt über Nacht rühren. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Den Rückstand nimmt man mit wenig CH_2Cl_2 auf und verdünnt mit Hexan bis Kristallisation eintritt. Nach abfiltrieren erhält man **117** (5.69 g, 11.81 mmol, 96%) als weiße Kristalle. Die analytischen Daten entsprechen den Literaturwerten.



Dicyclohexylboryltrifluormethansulfonat: Zu einer Lösung von trockenem Cyclohexen (4.17 ml, 41.2 mmol, 2.06 eq.) in THF (12.3 ml, 0.3 ml/mmol) wird bei 0 °C Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1.88 ml, 20 mmol, 1 eq.) tropfenweise zugegeben. Die entstehende Suspension wird weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Dann lässt man den Feststoff absetzen. Nun kann man entweder die überstehende Phase mit Hilfe einer Spritze vorsichtig abnehmen, oder man entfernt das Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer (mit zwischengeschalteter Wattekugel, nicht vergessen mit Argon zu belüften!). In beiden Fällen trocknet man den Feststoff am Vakuum. Der getrocknete Feststoff wird mit trockenem Hexan (6 ml, 0.3 ml/mmol) suspendiert. Die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (1.76 ml, 20 mmol, 1 eq.) erfolgt tropfenweise (Gasentwicklung!) und unter starkem Rühren bei Raumtemperatur. Der Feststoff löst sich dabei auf. Nach erfolgter Zugabe rührt man 1 h und lässt die Emulsion dann für 1 h bei Raumtemperatur ohne rühren absetzen. Die obere Phase (gelbliches Öl) wird mit einer Spritze vorsichtig abgenommen, und in einen ausgewogenen, ausgeheizten, mit Argon belüfteten Kolben überführt (nicht vergessen das Septum und den Rührfisch mitzuwiegen!). Nun kann man entweder das Öl am Vakuum trocknen bis Kristallisation eintritt, oder das Dicyclohexylboryltrifluormethansulfonat durch Lagerung des Kolbens bei −20 °C ausfrieren, und anschließend die verbleibende Flüssigkeit mit einer Spritze absaugen. Letztere Variante wird empfohlen. Man erhält Dicyclohexylboryltrifluormethansulfonat (6.60 g, 20 mmol, ~100%) als weiße, extrem luftempfindliche Kristalle. Verdünnung mit 20 ml trockenem Hexan ergibt eine 1 M Lösung.



117 **118** (74%)
dr > 95:5

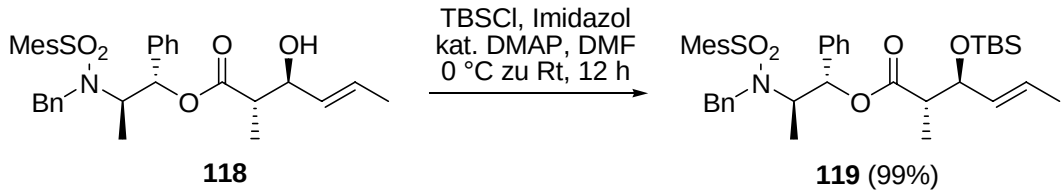
Alkohol 118: Propionsäureester **117** (2.84 g, 5.93 mmol, 1 eq.) wird in CH_2Cl_2 (29.6 ml, 5 ml/mmol) gelöst und Triethylamin (1.99 ml, 14.23 mmol, 2.4 eq.) zugegeben. Die Lösung wird auf −78 °C gekühlt, gefolgt von der Zugabe von Dicyclohexylboryltriflat (13 ml, 13 mmol, 1 M in Hexan, 2.2 eq.). Es resultiert eine trübe, orange Lösung, die bei −78 °C für 2 h gerührt wird. Man gibt frisch destillierten Crotonaldehyd (0.59 ml, 7.11 mmol, 1.2 eq.) gelöst in CH_2Cl_2 (2 ml, 0.3 ml/mmol) dazu. Man rührt für 1 h bei dieser Temperatur und 1 h bei Raumtemperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt durch vorsichtige Zugabe von pH 7 Puffer (28 ml, 4 ml/mmol), Methanol (120 ml, 20 ml/mmol) und Wasserstoffperoxid (12 ml, 2 ml/mmol, 30% in Wasser).

Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1 zu 1/1) erhält man Alkohol **118** (2.41 g, 4.38 mmol, 74%, dr > 95:5) als hellgelbes Öl.

R_f **118** 0.20 (Heptan/Ethylacetat 1/1)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.42-2.50 (m, 2 H), 2.50 (s, 6 H), 4.05-4.13 (m, 2 H), 4.57 (d^{AB}, J = 16.7 Hz, 1 H), 4.80 (d^{AB}, J = 16.4 Hz, 1 H), 5.42 (qd, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 5.70 (m, 1 H), 5.81 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.88 (s, 2 H), 7.16-7.26 (m, 6 H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 2 H); NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 13.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 17.7 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.9 (2 × CH_3), 45.6 (CH), 48.2 (CH_2), 56.7 (CH), 74.7 (CH), 78.2 (CH), 125.8 (2 × CH=), 127.1 (CH=), 127.6 (2 × CH=), 127.8 (CH=), 128.3 (2 × CH=), 128.3 (2 × CH=), 129.3 (CH=), 130.9 (CH=), 132.1 (2 × CH=), 133.4 (C=), 138.2 (C=), 138.6 (C=), 140.2 (2 × C=), 142.5 (C=), 174.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 730, 910, 1150, 1740, 2850-2950, 3520 cm^{-1}; es konnte keine stimmige Elementaranalyse erhalten werden; $[\alpha]^{25}_D$ −26.7 (c 3.65, $CHCl_3$).

8.2.2 Synthese der α-Ketoester

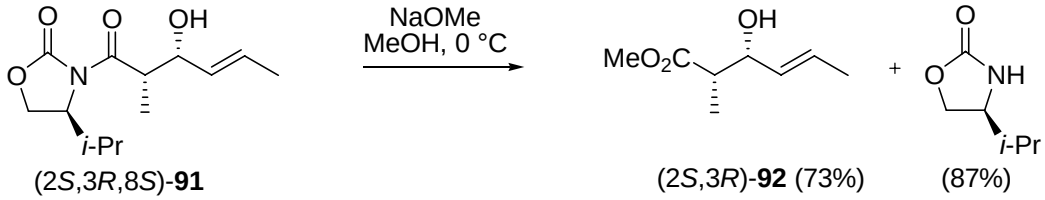


118 **119** (99%)

Silylether 119: Zu einer Lösung von Alkohol **118** (2.31 g, 4.21 mmol, 1 eq.), Imidazol (517 mg, 7.59 mmol, 1.8 eq.) und katalytischen Mengen DMAP (eine Spatelspitze) in DMF (4.2 ml, 1 ml/mmol), gibt man bei 0 °C TBSCl (700 mg, 4.64 mmol, 1.1 eq.). Man entfernt das Eisbad und lässt für 12 h bei Raumtemperatur rühren. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung und Verdünnung mit CH_2Cl_2.Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatrographie (Heptan/Essigester 50/1 zu 20/1) gereinigt. Man erhält Silylether **119** (2.76 g, 4.17 mmmol, 99%) als farbloses Öl.

R_f **119** 0.55 (Heptan/Ethylacetat 1/1)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ –0.01 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.44 (s, 6 H), 2.42-2.52 (m, 1 H), 4.05 (qd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J_1 = J_2 = 7.3 Hz, 1 H), 4.47 (dd^{AB}, J = 16.6 Hz, 1 H), 4.85 (dd^{AB}, J = 16.6 Hz, 1 H), 5.20-5.30 (m, 1 H), 5.45-5.59 (m, 1 H), 5.72 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.87 (s, 2 H), 7.06-7.42 (m, 8 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.8 (CH_3), –4.3 (CH_3), 12.5 (CH_3), 14.2 (CH_3), 17.5 (CH_3), 18.1 (C), 20.8 (CH_3), 22.9 (2 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 46.9 (CH), 48.2 (CH_2), 56.7 (CH), 75.0 (CH), 77.7 (CH), 126.3-128.3 (komplexes Signalmuster), 131.2 (CH=), 132.1 (CH=), 133.2 (C=), 138.3 (C=), 138.6 (C=), 140.3 (C=), 142.4 (C=), 172.8 (C=O); IR (KBr-Film) ν 730, 835, 1150, 1740, 2850-2950 cm^{-1}; es wurden keine weiteren analytischen Daten ermittelt.



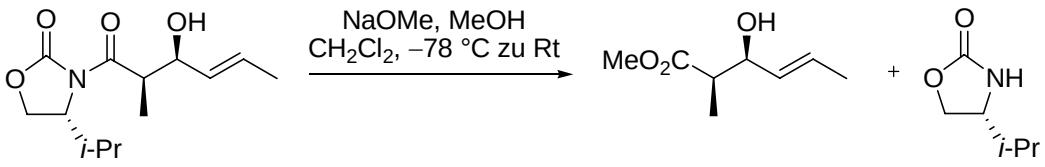
(2*S*,3*R*,8*S*)-**91** (2*S*,3*R*)-**92** (73%) (87%)

β-Hydroxyester (2*S*,3*R*)-**92**: Alkohol (2*S*,3*R*,8*S*)-**91** (3.10 g, 12.15 mmol, 1 eq.) wird in MeOH (30 ml, 2.5 ml/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Mischung tropft man mit Hilfe einer Spritze eine separat hergestellte Natriummethanolatlösung aus Natrium (274 mg, 11.91 mmol, 0.98 eq.) in Methanol (10 ml, 0.8 ml/mmol). Nach 20 min rühren bei 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung abgebrochen, und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen, trocknet mit $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 5/1 zu Ethylacetat) erhält man den literaturbekannten β-Hydroxyester (2*S*,3*R*)-**92** (1.41 g, 8.9 mmol, 73%) als farbloses Öl und 4(*S*)-Isopropyloxazolidin-2-on (1.36 g, 10.5 mmol, 87%) als weiße Kristalle.

R_f (2*S*,3*R*)-**92** 0.53 (Heptan/Ethylacetat 1/2)

R_f 4(*S*)-Isopropyloxazolidin-2-on 0.27 (Heptan/Ethylacetat 1/2)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.68-1.73 (m, 3 H), 2.47 (br.s, 1 H), 2.62 (qd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.30 (dd, J_1 = J_2 = 5.5 Hz, 1 H), 5.42-5.52 (m, 1 H), 5.67-5.80 (m, 1 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten ermittelt.



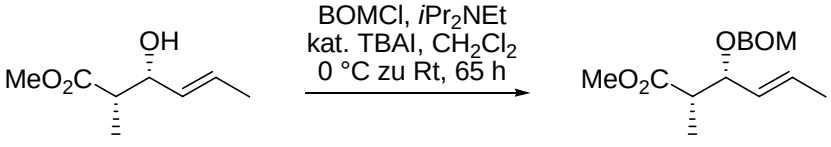
(2*R*,3*S*,8*R*)-**91** (2*R*,3*S*)-**92** (90%) (97%)

β-Hydroxyester (2*R*,3*S*)-**92**: In einem 500 ml Zweihalskolben mit Innenthermometer wird Alkohol (2*R*,3*S*,8*R*)-**91** (18.18 g, 71.2 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (285 ml, 4 ml/mmol) auf –78 °C gekühlt. Zu dieser Mischung tropft man mit Hilfe einer Überführungsnadel eine separat hergestellte Natriummethanolatlösung aus Natrium (1.64 g, 71.2 mmol, 1 eq.) in 107 ml Methanol (1.5 ml/mmol) und entfernt das Trockeneisbad. Sobald das Innenthermometer 0 °C anzeigt, wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung abgebrochen, und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen, trocknet mit $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 10/1 zu Ethylacetat) erhält man β-Hydroxyester (2*R*,3*S*)-**92** (10.1 g, 90%) als farbloses Öl und (*R*)-4-Isopropyloxazolidin-2-on (8.88 g, 97%) als weiße Kristalle.

R_f (2*R*,3*S*)-**92** 0.55 (Heptan/Ethylacetat 1/2)

R_f (*R*)-4-Isopropyloxazolidin-2-on 0.28 (Heptan/Ethylacetat 1/2)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.61 (ddd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, J_3 = 0.9 Hz, 3 H), 2.40 (br.s, 1 H), 2.53 (qd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 4.21 (br.s, 1 H), 5.38 (qdd, J_1 = 15.3 Hz, J_2 = 6.8 Hz, J_3 = 1.6 Hz, 1 H), 5.64 (dqd, J_1 = 15.4 Hz, J_2 = 6.5 Hz, J_3 = 1.0 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 11.5 (CH_3), 17.7 (CH_3), 45.1 (CH), 51.7 (CH_3), 73.3 (CH), 128.3 (CH=), 130.4 (CH=), 175.7 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1740, 2940-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_8H_{14}O_3$: berechnet, C, 60.74; H, 8.92; gefunden: C, 60.76; H, 9.05; $[\alpha]^{30}_D$ –9.5 (c 1.33, $CHCl_3$).



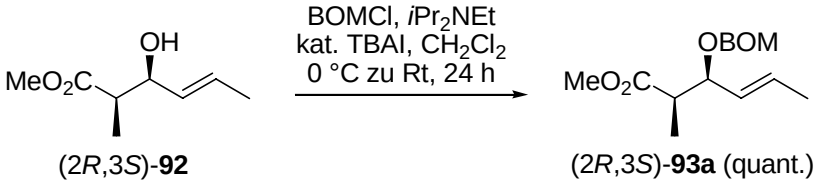
(2*S*,3*R*)-**92** (2*S*,3*R*)-**93a** (89%)

BOM-Methylester (2*S*,3*R*)-**93a**: Zu einer eisgekühlten Lösung von β-Hydroxyester (2*S*,3*R*)-**92** (918 mg, 5.8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml, 3.5 ml/mmol) gibt man iPr$_2$NEt (2.22 ml, 12.77 mmol, 2.2

eq.), BOMCl (1.6 ml, 11.6 mmol, 2 eq.) und TBAI (429 mg, 1.16 mmol, 0.2 eq.). Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von ges. NH_4Cl Lösung und CH_2Cl_2. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 5/1) erhält man BOM-Methylester (2*S*,3*R*)-**93a** (1.44 g, 5.12 mmol, 89%) als farbloses Öl.

R_f (2*S*,3*R*)-**93a** 0.6 (Heptan/Ethylacetat 1/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.70 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H), 2.65 (dq, $J_1 = J_2$ = 6.8 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 4.28 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1 H), 4.47 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.66 (d^{AB}, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.67 (d^{AB}, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.78 (d^{AB}, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.33-5.44 (m, 1 H), 5.65-5.79 (m, 1 H), 7.27-7.37 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 (CH_3), 17.7 (CH_3), 45.1 (CH), 51.5 (CH_3), 69.4 (CH_2), 77.9 (CH), 91.3 (CH_2), 127.6 (CH=), 127.7 (CH=), 127.9 (CH=), 128.4 (CH=), 128.4 (2 × CH=), 131.2 (CH=), 137.9 (C=), 174.6 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1030, 1740, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{16}H_{22}O_4$: berechnet, C, 69.04; H 7.97; gefunden: C, 69.26; H 8.06; es wurde kein Drehwert dieser Substanz ermittelt.



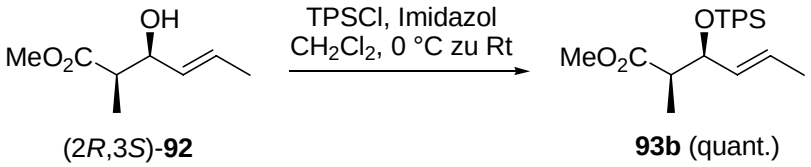
(2*R*,3*S*)-**92** (2*R*,3*S*)-**93a** (quant.)

BOM-Methylester (2*R*,3*S*)-**93a**: Zu einer eisgekühlten Lösung von β-Hydroxyester (2*R*,3*S*)-**92** (1 g, 6.32 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml, 3.2 ml/mmol) gibt man *i*Pr_2NEt (3.85 ml, 22.12 mmol, 3.5 eq.), BOMCl (2.63 ml, 18.96 mmol, 3 eq.) und TBAI (234 mg, 0.63 mmol, 0.1 eq.). Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von ges. NH_4Cl Lösung und CH_2Cl_2. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man BOM-Methylester (2*R*,3*S*)-**93a** (1.76 g, 6.32 mmol, 100%) in quantitativer Ausbeute.

R_f (2*R*,3*S*)-**93a** 0.6 (Heptan/Ethylacetat 1/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.70 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 3 H), 2.65 (dq, $J_1 = J_2$ = 6.8 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 4.28 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 6.3 Hz, 1 H), 4.48 (d^{AB}, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.66 (d^{AB}, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.67 (d^{AB}, J = 11.9 Hz, 1 H), 4.78 (d^{AB}, J = 6.9 Hz, 1

H), 5.33-5.44 (m, 1 H), 5.65-5.79 (m, 1 H), 7.27-7.37 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 (CH_3), 17.7 (CH_3), 45.2 (CH), 51.5 (CH_3), 69.5 (CH_2), 78.1 (CH), 91.6 (CH_2), 127.6 (CH=), 127.7 (CH=), 127.9 (CH=), 128.4 (CH=), 128.5 (2 × CH=), 131.0 (CH=), 138.0 (C=), 174.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1030, 1040, 1100, 1740, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{16}H_{22}O_4$: berechnet, C, 69.04; H 7.97; gefunden: C, 69.19; H 8.05; $[\alpha]^{25}_D$ +107.3 (c 1.20, $CHCl_3$).

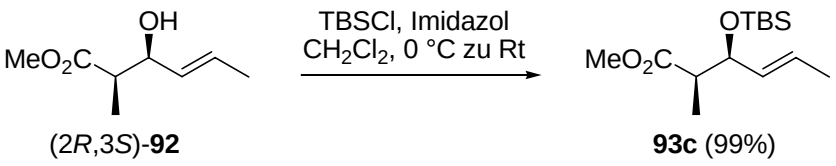


(2*R*,3*S*)-**92** **93b** (quant.)

TPS-Methylester 93b: Zu einer eisgekühlten Lösung von β-Hydroxyester (2*R*,3*S*)-**92** (1 g, 6.32 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (20 ml, 3.2 ml/mmol) gibt man Imidazol (689 mg, 10.11 mmol, 1.6 eq.) und TPSCl (2.09 g, 7.58 mmol, 1.2 eq.) bei 0 °C. Nach Entfernung des Eisbades rührt man 24 h bei Raumtemperatur und gibt ges. NH_4Cl Lösung zu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man TPS-Methylester **93b** (2.5 g, 6.31 mmol, 100%) in quantitativer Ausbeute.

R_f **93b** 0.8 (Heptan/Ethylacetat 1/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (s, 9 H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.40 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 3 H), 2.57 (dq, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 4.30 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1 H), 5.00-5.13 (m, 1 H), 5.31-5.46 (m, 1 H) 7.29-7.44 (m, 6 H), 7.58-7.67 (m, 4 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 12.2 (CH_3), 17.3 (CH_3), 19.4 (C), 27.0 (3 × CH_3), 46.9 (CH), 51.2 (CH_3), 76.6 (CH), 127.2 (2 × CH=), 127.4 (2 × CH=), 128.2 (CH=), 129.4 (CH=), 129.5 (CH=), 131.1 (CH=), 134.2 (C=), 134.6 (C=), 136.0 (2 × CH=), 136.1 (2 × CH=), 174.7 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1110, 1740, 2860-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{24}H_{32}O_3Si$: berechnet, C, 72.68; H 8.13; gefunden: C, 72.65; H, 8.06; $[\alpha]^{25}_D$ –0.5 (c 2.89, $CHCl_3$).

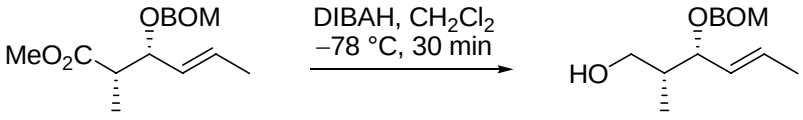


(2*R*,3*S*)-**92** **93c** (99%)

TBS-Methylester 93c: Zu einer eisgekühlten Lösung von β-Hydroxyester (2*R*,3*S*)-**92** (5.2 g, 32.9 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (33 ml, 1 ml/mmol) gibt man Imidazol (4.03 g, 59.22 mmol, 1.8 eq.) und TBSCl (5.46 g, 36.2 mmol, 1.1 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von ges. NH_4Cl Lösung und CH_2Cl_2. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man TBS-Methylester **93c** (8.95 g, 32.9 mmol, 100 %) in quantitativer Ausbeute als klares Öl.

R_f **93c** 0.7 (Heptan/Essigester 3/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.02 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.66 (dd, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 3 H), 2.48 (qd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 6.3 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.29 (dd, J_1 = J_2 = 6.5 Hz, 1 H), 5.36-5.47 (m, 1 H), 5.51-5.64 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –5.8 (CH_3), –4.1 (CH_3), 11.8 (CH_3), 17.5 (CH_3), 18.1 (C), 25.8 (3 × CH_3), 47.2 (CH), 51.3 (CH_3), 75.0 (CH), 126.8 (CH=), 132.5 (CH=), 174.9 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1740, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{14}H_{28}O_3Si$: berechnet, C, 61.72; H 10.36; gefunden: C, 61.97; H, 10.72; $[\alpha]^{25}_D$ –7.3 (c 1.31, $CHCl_3$).



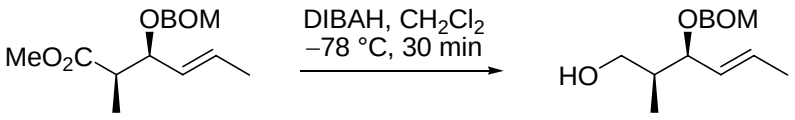
(2*S*,3*R*)-**93a** (2*R*,3*R*)-**94a** (91%)

BOM-Alkohol (2*R*,3*R*)-**94a**: Zu einer Lösung von BOM-Methylester (2*S*,3*R*)-**93a** (3.44 g, 12.36 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (40 ml, 3.2 ml/mmol) gibt man DIBAH (30.9 ml, 30.9 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 2.5 eq.) bei –78 °C. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von 30 ml Methanol und 80 ml gesättigter Rochelle-Salzlösung abgebrochen und für eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 10/1) erhält man BOM-Alkohol (2*R*,3*R*)-**94a** (2.80 g, 11.2 mmol, 91%) als farbloses Öl.

R_f (2*R*,3*R*)-**94a** 0.2 (Heptan/Ethylacetat 5/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.73 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H), 1.90-2.05 (m, 1 H), 2.47 (br.s, 1 H), 3.52 (dd^{AB}, J_1 = 11.0 Hz, J_2 = 4.9 Hz, 1 H), 3.68 (dd^{AB}, J_1 = 11.0 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 4.52 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H),

4.68 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.70 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.78 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.35-5.46 (m, 1 H), 5.63-5.76 (m, 1 H), 7.17-7.38 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 12.3 (CH_3), 17.8 (CH_3), 39.8 (CH), 65.6 (CH_2), 69.7 (CH_2), 79.8 (CH), 91.6 (CH_2), 127.7 (CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.1 (CH=), 128.4 (2 × CH=), 130.6 (CH=), 137.8 (C=); IR (KBr-Film) ν 1030, 1100, 1450, 2880-2960, 3420 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{15}H_{22}O_3$: berechnet, C, 71.97; H, 8.86; gefunden: C, 71.69; H, 8.98; es wurde kein Drehwert dieser Substanz ermittelt.

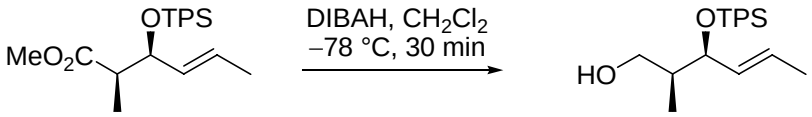


(2*R*,3*S*)-**93a** (2*S*,3*S*)-**94a** (81%)

BOM-Alkohol (2*S*,3*S*)-**94a**: Zu einer Lösung von BOM-Methylester (2*R*,3*S*)-**93a** (1.76 g, 6.32 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (20 ml, 3.2 ml/mmol) gibt man DIBAH (19.6 ml, 19.6 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 3 eq.) bei –78 °C. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von Methanol und gesättigter Rochelle-Salzlösung abgebrochen und für eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 10/1) erhält man BOM-Alkohol (2*S*,3*S*)-**94a** (1.28 g, 5.12 mmol, 81%) als farbloses Öl.

R_f(2*S*,3*S*)-**94a** 0.2 (Heptan/Ethylacetat 5/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.64 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 3 H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 2.30 (br.s, 1 H), 3.43 (dd^{AB}, J_1 = 10.9 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 3.58 (dd^{AB}, J_1 = 11.0 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1 H), 4.43 (d^{AB}, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.59 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.61 (d^{AB}, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.68 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.26-5.37 (m, 1 H), 5.54-5.67 (m, 1 H), 7.17-7.29 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 12.3 (CH_3), 17.7 (CH_3), 39.9 (CH), 65.6 (CH_2), 69.8 (CH_2), 79.9 (CH), 91.8 (CH_2), 127.7 (CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.2 (CH=), 128.4 (2 × CH=), 130.5 (CH=), 137.9 (C=); IR (KBr-Film) ν 1040, 1100, 1450, 2880-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{15}H_{22}O_3$: berechnet, C, 71.97; H, 8.86; gefunden: C, 71.91; H, 8.94; $[\alpha]^{25}_D$ +148.1 (c 1.035, $CHCl_3$).

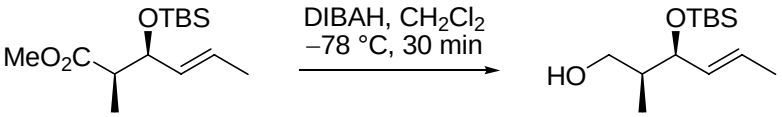


93b **94b** (95%)

TPS-Alkohol 94b: Zu einer Lösung von TPS-Methylester **93b** (2.51 g, 6.32 mmol, 1 eq.) in 20 ml CH_2Cl_2 (3.2 ml/mmol) gibt man DIBAH (19.6 ml, 19.6 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 3 eq.) bei –78 °C. Nach 30 min wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Methanol und gesättigter Rochelle-Salzlösung abgebrochen und für eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 10/1) erhält man TPS-Alkohol **94b** (2.22 g, 6.01 mmol, 95%) als farbloses Öl.

R_f**94b** 0.4 (Hexan/Ethylacetat 5/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.60 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.96 (s, 9 H), 1.40 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 3 H), 1.82-1.97 (m, 1 H), 2.60 (br.s, 1 H), 3.36 (dd^{AB}, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1 H), 3.57 (dd^{AB}, J_1 = 10.9 Hz, J_2 = 8.9 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 3.7 Hz, 1 H), 5.00-5.13 (m, 1 H), 5.31-5.42 (m, 1 H), 7.21-7.37 (m, 6 H), 7.51-7.64 (m, 4 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 (CH_3), 17.5 (CH_3), 19.3 (C), 27.1 (3 × CH_3), 41.2 (CH), 65.6 (CH_2), 78.4 (CH), 127.3 (2 × CH=), 127.6 (2 × CH=), 128.2 (CH=), 129.6 (CH=), 129.7 (CH=), 129.9 (C=), 133.9 (C=), 134.8 (CH=), 135.9 (2 × CH=), 136.2 (2 × CH=); IR (KBr-Film) ν 1110, 1430, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{23}H_{32}O_2Si$: berechnet, C, 74.95; H 8.75; gefunden: C, 74.81; H, 8.79; $[\alpha]^{25}_D$ +20.1 (c 1.03, $CHCl_3$).



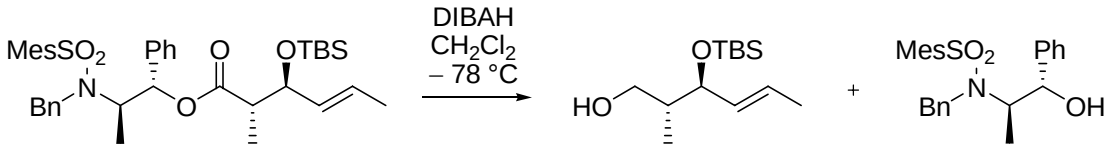
93c (2*S*,3*S*)-**94c** (99%)

TBS-Alkohol (2*S*,3*S*)**-94c**:[110] In einem 500 ml Einhalskolben gibt man zu einer Lösung von TBS-Methylester **93c** (8.9 g, 32.7 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (105 ml, 3.2 ml/mmol) DIBAH (75.2 ml, 75.2 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 2.3 eq.) bei –78 °C. Nach 30 min wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 135 ml Methanol und 170 ml gesättigter Rochelle-Salzlösung abgebrochen und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen

Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1) erhält man TBS-Alkohol (2*S*,3*S*)-**94c** (7.95 g, 32.4 mmol, 99%) als farbloses Öl.

R_f (2*S*,3*S*)-**94c** 0.4 (Heptan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 1.65 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.84-1.98 (m, 1 H), 2.89 (br. s, 1 H), 3.41 (dd^{AB}, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1 H), 3.59 (dd^{AB}, J_1 = 10.7 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1 H), 4.11 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1H), 5.39-5.61 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –5.0 (CH_3), –4.3 (CH_3), 12.5 (CH_3), 17.6 (CH_3), 18.1 (C), 25.8 (3 × CH_3), 41.2 (CH), 65.9 (CH_2), 77.6 (CH), 127.3 (CH=), 130.8 (CH=); IR (KBr-Film) ν 1360, 1370, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{13}H_{28}O_2Si$: berechnet, C, 63.87; H 11.55; gefunden: C, 63.95; H 11.65; $[\alpha]^{25}_D$ +3.9 (c 1.45, $CHCl_3$), Lit: $[\alpha]^{25}_D$ +3.6 (c 1.00, $CHCl_3$).



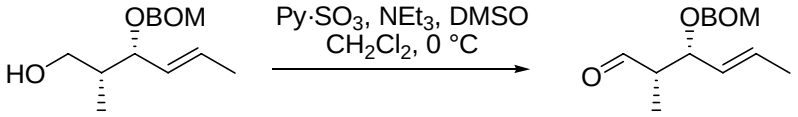
119 (2*R*,3*S*)-**94c** (81%) **116** (94%)

TBS-Alkohol (2*R*,3*S*)-**94c**: Zu einer Lösung von Silylether **119** (1.95 g, 2.94 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (29.5 ml, 10 ml/mmol) gibt man bei –78 °C DIBAH (6.5 ml, 6.5 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 2.2 eq.). Nach 30 min wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Methanol und gesättigter Rochelle-Salzlösung abgebrochen und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 100/1 zu 20/1) erhält man TBS-Alkohol (2*R*,3*S*)-**94c** (583 mg, 2.38 mmol, 81%) als farbloses Öl, sowie **116** (1.17 g, 2.77 mmol, 94%) als weiße Kristalle.

R_f (2*R*,3*S*)-**94c** 0.35 (Heptan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 1.67 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 0.5 Hz, 3 H), 2.86 (br. s, 1 H), 3.53 (dd^{AB}, J_1 = 10.9 Hz, J_2 = 6.3 Hz, 1 H), 3.69 (dd^{AB}, J_1 = 10.9 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1 H), 3.95 (dd, J_1 = J_2 = 6.8 Hz, 1 H), 5.35-5.61 (m, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –4.9 (CH_3), –3.9 (CH_3), 14.1 (CH_3), 17.6 (CH_3), 18.0 (C), 25.8 (3 × CH_3), 40.9 (CH), 66.4 (CH_2), 79.7 (CH), 126.9 (CH=), 133.3 (CH=); IR (KBr-Film) ν

835, 2860-2960, 3400 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{13}H_{28}O_2Si$: berechnet, C, 63.87; H 11.55; gefunden: C, 63.80; H 11.67; $[\alpha]^{25}_D$ +17.5 (c 1.97, $CHCl_3$).

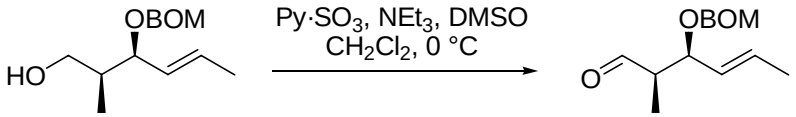


(2*R*,3*R*)-**94a** (2*S*,3*R*)-**89a** (78%)

BOM-Aldehyd (2*S*,3*R*)-**89a**: Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol (2*R*,3*R*)-**94a** (2.62 g, 10.47 mmol, 1 eq.) in einer 1:4 Mischung von DMSO (10 ml, 1 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (40 ml, 4 ml/mmol) gibt man Triethylamin (5.84 ml, 41.87 mmol, 4 eq.) und SO_3·Pyridin Komplex (3.33 g, 20.94 mmol, 2 eq.). Nach 10 min entfernt man das Eisbad und lässt den Ansatz bei Raumtemperatur für 1.5 h rühren (DC-Kontrolle). Nachdem das Startmaterial verbraucht ist, verdünnt man mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 10/1) erhält man BOM-Aldehyd (2*S*,3*R*)-**89a** (2.03 g, 8.17 mmol, 78%) als farbloses Öl.

R_f (2*S*,3*R*)-**89a** 0.5 (Heptan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.73 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 3 H), 2.49-2.60 (m, 1 H), 4.43 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 4.9 Hz, 1 H), 4.49 (d^{AB}, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.65 (d^{AB}, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.67 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.80 (d^{AB}, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.31-5.42 (m, 1 H), 5.69-5.83 (m, 1 H), 7.25-7.40 (m, 5 H), 9.77 (d, J = 1.3 Hz, 1 H); von dieser Substanz wurden keine weiteren analytischen Daten ermittelt.



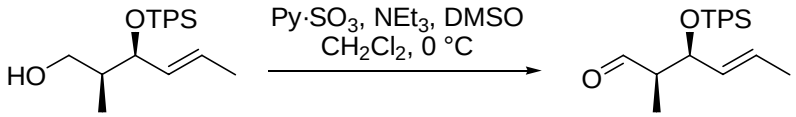
(2*S*,3*S*)-**94a** (2*R*,3*S*)-**89a** (87%)

BOM-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89a**: Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol (2*S*,3*S*)-**94a** (1.2 g, 4.8 mmol, 1 eq.) in einer 1:4 Mischung von DMSO (4 ml, 0.83 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (16 ml, 3.33 ml/mmol) gibt man Triethylamin (2.67 ml, 19.2 mmol, 4 eq.) und SO_3·Pyridin Komplex (1.53 g, 9.56 mmol, 2 eq.). Nach 10 min entfernt man das Eisbad und lässt den Ansatz bei Raumtemperatur für 2.5 h rühren (DC-Kontrolle). Nachdem das Startmaterial verbraucht ist, verdünnt man mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit

CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man BOM-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89a** (1.04 g, 87%) als farbloses Öl.

R_f (2*R*,3*S*)-**89a** 0.5 (Heptan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.72 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 3 H), 2.49-2.60 (m, 1 H), 4.43 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 4.9 Hz, 1 H), 4.49 (d^{AB}, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.65 (d^{AB}, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.67 (d^{AB}, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 4.80 (d^{AB}, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.31-5.42 (m, 1 H), 5.69-5.82 (m, 1 H), 7.30-7.37 (m, 5 H), 9.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 9.0 (CH_3), 17.7 (CH_3), 51.1 (CH), 69.8 (CH_2), 76.8 (CH), 91.6 (CH_2), 127.7 (2 × CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.4 (2 × CH=), 131.5 (CH=), 137.9 (C=), 203.8 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1040, 1730, 2890-2940 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{15}H_{20}O_3$: berechnet, C, 72.55; H, 8.12; gefunden: C, 72.24; H, 8.23; $[\alpha]^{25}_D$ +94.5 (c 1.49, $CHCl_3$).



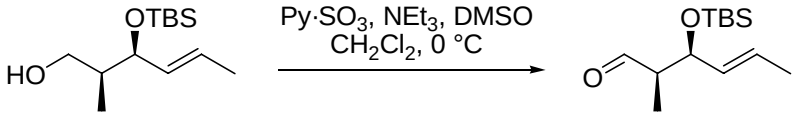
94b **89b** (94%)

TPS-Aldehyd 89b: Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol **94b** (321 mg, 0.87 mmol, 1 eq.) in einer 1:4 Mischung von DMSO (1 ml, 1.15 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (4 ml, 4.6 ml/mmol) gibt man Triethylamin (0.49 ml, 3.48 mmol, 4 eq.) und SO_3·Pyridin Komplex (277 mg, 1.74 mmol, 2 eq.). Nach 10 min entfernt man das Eisbad und lässt den Ansatz bei Raumtemperatur für 1 h rühren (DC-Kontrolle). Nachdem das Startmaterial verbraucht ist, verdünnt man mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man TPS-Aldehyd **89b** (300 mg, 94%) als farbloses Öl.

R_f **89b** 0.75 (Heptan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.08 (s, 9 H), 1.51 (dd, J_1 = 6.2 Hz, J_2 = 1.0 Hz, 3 H), 2.45-2.56 (m, 1 H), 4.42 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1 H), 5.19-5.33 (m, 1 H), 5.34-5.48 (m, 1 H), 7.32-7.46 (m, 6 H), 7.63-7.70 (m, 4 H), 9.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 9.1 (CH_3), 17.3 (CH_3), 19.3 (C), 27.0 (3 × CH_3), 52.8 (CH), 75.5 (CH), 127.3 (2 × CH=), 127.6 (2 × CH=), 128.7 (CH=), 129.5 (CH=), 129.7 (CH=), 130.1 (CH=), 133.7 (C=), 133.9 (C=), 135.9 (2 × CH=), 136.0 (2 × CH=), 204.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1040, 1400,

1730, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{23}H_{30}O_2Si$: berechnet, C, 75.36; H, 8.25; gefunden: C, 75.42; H, 8.22; $[\alpha]^{25}_D$ –28.2 (c 1.36, $CHCl_3$).

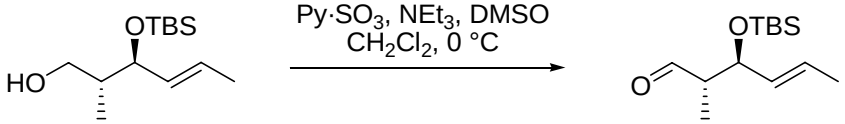


(2*S*,3*S*)-**94c** (2*R*,3*S*)-**89c** (92%)

TBS-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89c**:[111] Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol (2*S*,3*S*)-**94c** (6.07 g, 24.8 mmol, 1 eq.) in einer 1:4 Mischung von DMSO (24 ml, 1 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (96 ml, 4 ml/mmol) gibt man Triethylamin (13.8 ml, 99.3 mmol, 4 eq.) und SO_3·Pyridin Komplex (7.9 g, 49.7 mmol, 2 eq.). Nach 10 min entfernt man das Eisbad und lässt den Ansatz bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle). Nachdem das Startmaterial verbraucht ist, verdünnt man mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1 zu 10/1) erhält man TBS-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89c** (5.53 g, 22.8 mmol, 92%) als farbloses Öl.

R_f (2*R*,3*S*)-**89c** 0.66 (Heptan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.65 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 0.3 Hz, 3 H), 2.36-2.46 (m, 1 H), 4.39 (dd, J_1 = 7.0 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 5.34-5.45 (m, 1 H), 5.53-5.67 (m, 1 H), 9.72 (d, J = 1.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –5.0 (CH_3), –4.1 (CH_3), 8.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 18.1 (C), 25.8 (3 × CH_3), 53.0 (CH), 73.9 (CH), 127.5 (CH=), 131.5 (CH=), 204.8 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1250, 1730, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{13}H_{26}O_2Si$: berechnet, C, 64.41; H 10.81; gefunden: C, 64.33; H, 10.99; $[\alpha]^{25}_D$ –48.1 (c 1.52, $CHCl_3$), Lit: $[\alpha]^{25}_D$ –43.0 (c 1.0, $CHCl_3$).



(2*R*,3*S*)-**94c** (2*S*,3*S*)-**89c** (87%)

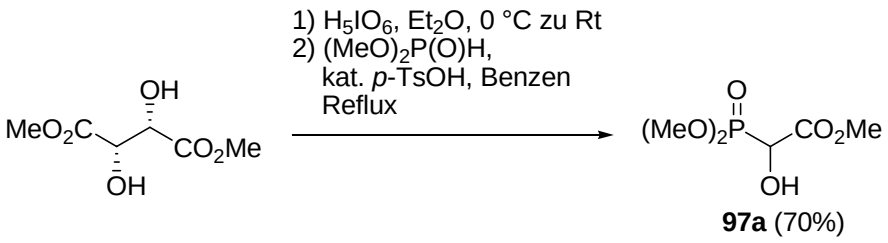
TBS-Aldehyd (2*S*,3*S*)-**89c**: Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol (2*R*,3*S*)-**94c** (280 mg, 1.15 mmol, 1 eq.) in einer 1:4 Mischung von DMSO (1.2 ml, 1 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (4.6 ml, 4 ml/mmol) gibt man Triethylamin (0.64 ml, 4.6 mmol, 4 eq.) und SO_3·Pyridin Komplex (366 mg,

2.3 mmol, 2 eq.). Nach 10 min entfernt man das Eisbad und lässt den Ansatz bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle). Nachdem das Startmaterial verbraucht ist, verdünnt man mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1 zu 10/1) erhält man TBS-Aldehyd (2*S*,3*S*)-**89c** (241 mg, 0.99 mmol, 87%) als farbloses Öl.

R_f (2*S*,3*S*)-**89c** 0.66 (Heptan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.67 (dd, J_1 = 6.3 Hz, 3 H), 2.40 (qdd, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 6.9 Hz, J_3 = 2.5 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J_1 = J_2 = 7.0 Hz, 1 H), 5.32-5.43 (m, 1 H), 5.53-5.66 (m, 1 H), 9.70 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); IR (KBr-Film) ν 1250, 1730, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{13}H_{26}O_2Si$: berechnet, C, 64.41; H 10.81; gefunden: C, 64.34; H, 10.69; es wurde kein Drehwert dieser Substanz ermittelt.

Darstellung der zur Kettenverlängerung benötigten Phosphonate:

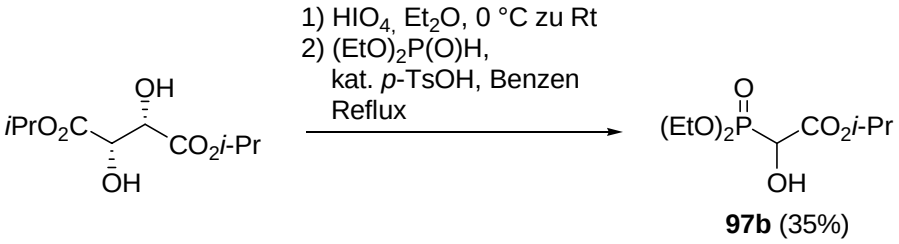


97a (70%)

Me-Hydroxyphosphonat 97a: Man gibt zu einer Lösung aus (*L*)-Weinsäuredimethylester (10 g, 56.1 mmol, 1 eq.) in Diethylether (1.8 ml/mmol) bei 0 °C portionsweise Periodsäure (12.99 g, 57 mmol, 1.01 eq.). Achtung, unter Umständen ist die Reaktion sehr heftig! Man lässt die Mischung über Nacht rühren, dekantiert die etherische Phase ab und wäscht noch zweimal den festen Rückstand mit Diethylether. Die vereinigten etherischen Phasen werden eingeengt. Das Methylglyoxalat-Rohprodukt wird in Benzen (70 ml, 1.25 ml/mmol) gelöst und danach Dimethylphosphit (12.4 ml, 134.4 mmol, 2.4 eq.) und katalytische Mengen *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (500 mg, 2.63 mmol, 0.05 eq.) zugegeben. Die Lösung wird in einer Rückflussapparatur mit Wasserabscheider über Nacht refluxiert. Das Benzen wird abgezogen und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung (Heptan/Essigester 1/1 zu Essigester) unterzogen. Man erhält Hydroxyphosphonat **97a** (15.3 g, 77.2 mmol, 70 %) als klares Öl.

R_f **97a** 0.58 (Aceton, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72-3.94 (m, 9 H), 4.60 (d, J = 16.0 Hz, 1 H).

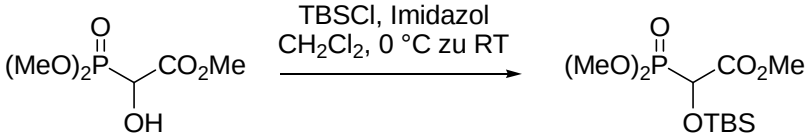


97b (35%)

***i*Pr-Hydroxyphosphonat 97b**: Man gibt zu einer Lösung aus (*L*)-Weinsäurediisopropylester (9.35 g, 39.9 mmol, 1 eq.) in Diethylether (1.5 ml/mmol) bei 0 °C portionsweise Periodsäure (8.97 g, 39.9 mmol, 1 eq.). Achtung, unter Umständen ist die Reaktion sehr heftig! Man lässt die Mischung über Nacht rühren, dekantiert die etherische Phase ab und wäscht noch zweimal den festen Rückstand mit Diethylether. Die vereinigten etherischen Phasen werden eingeengt. Das Isopropylglyoxalat-Rohprodukt wird in Benzen (50 ml, 1.25 ml/mmol) gelöst und danach Diethylethylphosphit (7.8 ml, 78.8 mmol, 2 eq.) und katalytische Mengen *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (25 mg, 0.13 mmol, 0.003 eq.) zugegeben. Die Lösung wird in einer Rückflussapparatur mit Wasserabscheider über Nacht refluxiert. Das Benzen wird abgezogen und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung (Heptan/Essigester 1/1 zu Essigester) unterzogen. Man erhält Hydroxyphosphonat **97b** (7 g, 27.44 mmol, 35%) als klares Öl.

R_f **97b** 0.60 (Aceton, $KMnO_4$).

Diese Substanz wurde sofort weiterverwendet, deshalb wurden keine analytischen Daten ermittelt.



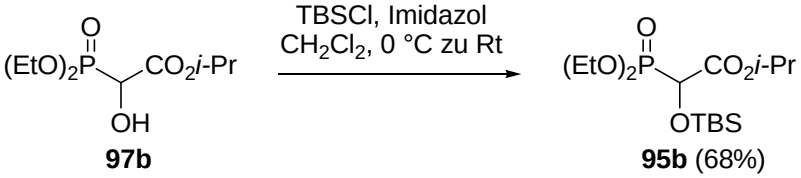
97a **95a** (78%)

TBS-Phosphonat 95a: Zu einer eiskalten Lösung des Hydroxyphosphonates **97a** (11.1 g, 56 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (100 ml, 1.8 ml/mmol), werden Imidazol (6.1 g, 89.6 mmol, 1.6 eq.) und TBSCl (10.13 g, 67.2 mmol, 1.2 eq.) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die milchig trübe Suspension über Nacht gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt mit gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt.

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 2/1 zu 1/2) liefert das TBS-Phosphonat **95a** (13.58 g, 43.5 mmol, 78%) als ein farbloses Öl.

R_f **95a** 0.46 (Essigester, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.01 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 3.70 (s, 3 H), 3.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 3 H), 3.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 3 H), 4.52 (d, *J* = 18.1 Hz, 1 H); Elementaranalyse für $C_{11}H_{25}O_6PSi$: berechnet, C, 42.30; H 8.07; gefunden: C, 42.55; H, 8.10.



97b **95b** (68%)

TBS-Phosphonat 95b: Zu einer eiskalten Lösung des Hydroxyphosphonates **97b** (500 mg, 1.97 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (11 ml, 5.5 ml/mmol) werden Imidazol (241 mg, 3.54 mmol, 1.8 eq.) und TBSCl (415 mg, 2.75 mmol, 1.4 eq.) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die milchig trübe Suspension über Nacht gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt mit gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 2/1 zu 1/2) liefert das TBS-Phosphonat **95b** (491.2 mg, 1.33 mmol, 68%) als ein farbloses Öl.

R_f **95b** 0.30 (Heptan/Essigester 1/2, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.01 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6 H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 4.00-4.17 (m, 4 H), 4.43 (d, *J* = 17.8 Hz, 1 H), 5.00 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1 H).

95c (98%)

Acetoxy-Phosphonat 95c: In einem 500 ml Einhalskolben wird Diethylphosphit (18.7 ml, 145 mmol, 1 eq.) in Toluol (34 ml, 0.23 ml/mmol) gelöst. Unter Eisbadkühlung tropft man Triethylamin (60.5 ml, 435 mmol, 3eq.) innerhalb von 5 min zu (Gelbfärbung). Anschließend gibt man kommerziell erhältliches Ethylglyoxalat (28.7 ml, 50 % in Toluol, 145 mmol, 1 eq.) zu und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur (orange-rote Farbe). Unter Eisbadkühlung wird frisch

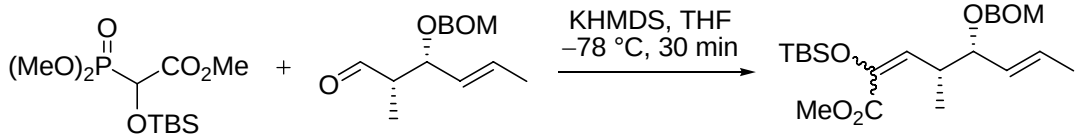
destilliertes Essigsäureanhydrid (13.7 ml, 145 mmol, 1eq.) langsam zugegeben und anschließend bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Reaktionsabbruch erfolgt durch vorsichtige Zugabe von 2 N HCl (100-140 ml) bis pH 6 erreicht ist. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1/1 zu Ethylacetat) erhält man das Acetoxy-Phosphonat **95c** (39.96 g, 142 mmol, 98%) als hellgelbes Öl.

R_f **95c** 0.7 (Aceton, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18-1.30 (m, 9 H), 2.12 (s, 3 H), 4.08-4.25 (m, 6 H), 5.32 (d, J = 16.8 Hz, 1 H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV1 für die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung unter Verwendung der Silyloxy-Phosphonate 95a und 95b:

Das Phosphonat (1.1eq. oder 1.4 eq bezüglich des Aldehydes) wird in THF (4 ml/mmol) gelöst und auf −78 °C gekühlt.[334] Man gibt KHMDS oder *n*-BuLi (1.05eq. oder 1.3eq.) zu dieser Lösung und rührt diese Lösung für 15 min bei −78 °C. Der Aldehyd wird in einem separatem Kolben in THF (2 ml/mmol) gelöst und auf −78 °C vorgekühlt. Die Phosphonat-Lösung wird tropfenweise zu der Aldehyd-Lösung getropft. Nach 30 min bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie erhält man die Silylenolether.



95a (2*S*,3*R*)-**89a** (2*R*,3*R*)-**88a** (78%) *E*:*Z* = 15:1

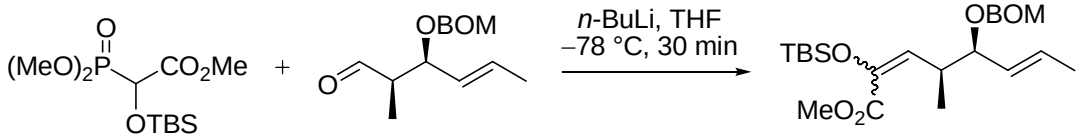
Me-BOM-Silylenolether (2*R*,3*R*)-**88a**: Entsprechend der Vorschrift AAV1 ergab die Umsetzung des Phosphonates **95a** (386 mg, 1.23 mmol, 1.3 eq.) mit KHMDS (2.27 ml, 0.5 M in Toluol, 1.13

[334] Spätere Experimente zeigten das 1.1 eq Phosphonat und1.05 eq *n*-BuLi die gleichen Ausbeuten ergaben.

mmol, 1.2 eq.) und dem BOM-Aldehyd (2*S*,3*R*)-**89a** (235 mg, 0.95 mmol, 1 eq.) den Me-BOM-Silylenolether (2*R*,3*R*)-**88a** (319 mg, 0.73 mmol, 78%) als ein *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f (2*R*,3*R*)-**88a** 0.57 (Heptan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind nur markante Signale des Mindermengenisomers angegeben δ –0.01 (s, 3 H^{Haupt}), 0.00 (s, 3 H^{Haupt}), 0.06 (s, 3 H^{Minder}), 0.07 (s, 3 H^{Minder}), 0.82 (s, 9 H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H^{Minder}), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.78-2.87 (m, 1 H^{Minder}), 3.26-3.33 (m, 1 H^{Haupt}), 3.64 (s, 3 H), 3.75 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.8 Hz, 1 H^{Haupt}), 3.82-3.90 (m, 1 H^{Minder}), 4.40 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.56 (d^{AB}, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.59 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.68 (d^{AB}, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 5.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H^{Haupt}), 5.47-5.60 (m, 1 H), 5.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H^{Minder}), 7.15-7.28 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind nur die Signale des Hauptisomers angegeben δ –5.0 (CH_3), –4.9 (CH_3), 17.0 (CH_3), 17.7 (CH_3), 18.2 (C), 25.6 (3 × CH_3), 36.3 (CH), 51.4 (CH_3), 69.5 (CH_2), 80.9 (CH), 91.6 (CH_2), 127.3 (CH=), 127.6 (CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.4 (2 × CH=), 129.7 (CH=), 130.1 (CH=), 138.1 (C=), 140.0 (C=), 165.1 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1720, 2930-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{24}H_{38}O_5Si$: berechnet, C, 66.32; H 8.81; gefunden: C, 66.47; H, 8.59.



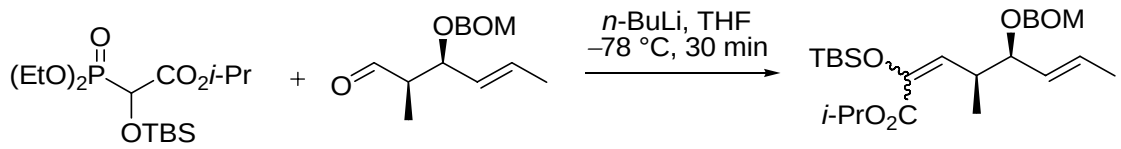
95a (2*R*,3*S*)-**89a** (2*S*,3*S*)-**88a** (91%) *E*:*Z* = 15:1

Me-BOM-Silylenolether (2*S*,3*S*)-**88a**: Entsprechend der Vorschrift AAV1 ergab die Umsetzung des Phosphonates **95a** (793 mg, 2.54 mmol, 1.4 eq.) mit *n*-BuLi (1.02 ml, 2.3 M in Hexan, 2.36 mmol, 1.3 eq.) und dem BOM-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89a** (450 mg, 1.81 mmol, 1 eq.) den Me-BOM-Silylenolether (2*S*,3*S*)-**88a** (719 mg, 2.31 mmol, 91%) als ein *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f (2*S*,3*S*)-**88a** 0.57 (Heptan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind nur markante Signale des Mindermengenisomers angegeben δ –0.01 (s, 3 H^{Haupt}), 0.00 (s, 3 H^{Haupt}), 0.06 (s, 3 H^{Minder}), 0.07 (s, 3 H^{Minder}), 0.82 (s, 9 H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H^{Minder}), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.58 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 3 H), 2.78-2.87 (m, 1 H^{Minder}), 3.19-3.33 (m, 1

H^{Haupt}), 3.64 (s, 3 H), 3.75 (dd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 1 H), 4.40 (d^{AB}, $J = 11.7$ Hz, 1 + 1 H), 4.55 (d^{AB}, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.58 (d^{AB}, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 4.67 (d^{AB}, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.14-5.25 (m, 1 H), 5.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H^{Haupt}), 5.47-5.60 (m, 1 H), 5.35 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H^{Minder}), 7.20-7.25 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind nur die Signale des Hauptisomers angegeben δ –5.0 (CH_3), –4.9 (CH_3), 17.0 (CH_3), 17.7 (CH_3), 18.2 (C), 25.6 (3 × CH_3), 36.3 (CH), 51.4 (CH_3), 69.5 (CH_2), 80.9 (CH), 91.6 (CH_2), 127.3 (CH=), 127.6 (CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.4 (2 × CH=), 129.7 (CH=), 130.1 (CH=), 138.1 (C=), 140.0 (C=), 165.1 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1730, 2930-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{24}H_{38}O_5Si$: berechnet, C, 66.32; H 8.81; gefunden: C, 66.26; H, 8.99.



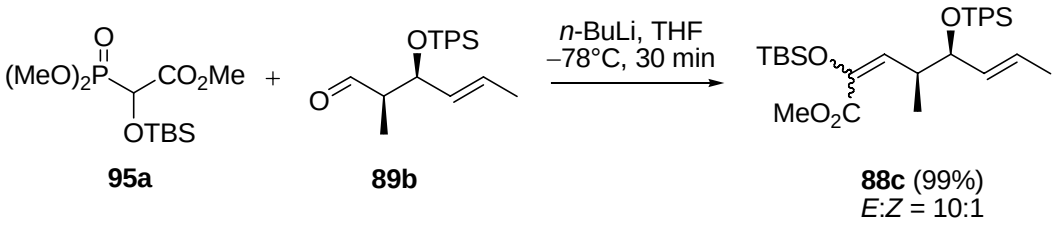
95b (2*R*,3*S*)-**89a** **88b** (89%) *E*:*Z* = 15:1

***i*Pr-BOM-Silylenolether 88b**: Entsprechend der Vorschrift AAV1 ergab die Umsetzung des Phosphonates **95b** (935 mg, 2.54 mmol, 1.4 eq.) mit *n*-BuLi (1.02 ml, 2.3 M in Hexan, 2.36 mmol, 1.3 eq.) und dem BOM-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89a** (450 mg, 1.81 mmol, 1 eq.) den *i*Pr-BOM-Silylenolether **88b** (742 mg, 2.26 mmol, 89%) als ein *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f **88b** 0.58 (Heptan/Essigester 5/1).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind bis auf das Signal bei 5.84 ppm nur die des Hauptisomers angegeben δ –0.01 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.81 (s, 9 + 9 H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 + 3 H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 + 3 H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 + 3 H), 1.57 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 3 + 3 H), 3.19-3.33 (m, 1 + 1 H), 3.74 (dd, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, 1 + 1 H), 4.39 (d^{AB}, $J = 11.7$ Hz, 1 + 1 H), 4.55 (d^{AB}, $J = 6.7$ Hz, 1 + 1 H), 4.58 (d^{AB}, $J = 11.5$ Hz, 1 + 1 H), 4.67 (d^{AB}, $J = 6.9$ Hz, 1 + 1 H), 4.90-5.02 (m, 1 + 1 H), 5.14-5.25 (m, 1 + 1 H), 5.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H^{Haupt}), 5.46-5.60 (m, 1 + 1 H), 5.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H^{Minder}), 7.20-7.25 (m, 5 + 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind nur die Signale des Hauptisomers angegeben δ –4.9 (CH_3), –4.8 (CH_3) 17.0 (CH_3), 17.8 (CH_3), 18.2 (C), 21.9 (2 × CH_3), 25.7 (3 × CH_3^{Haupt}), 36.3 (CH), 68.2 (CH), 69.5 (CH_2), 80.9 (CH), 91.5 (CH_2), 126.8 (CH=), 127.6 (CH=), 128.0 (2 × CH=), 128.4 (2 × CH=), 129.8 (CH=), 130.0 (CH=), 138.1 (C=), 140.5 (C=), 164.2 (C=O); IR

(KBr-Film) ν 1720, 2930-2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{26}H_{42}O_5Si$: berechnet, C, 67.49; H 9.15; gefunden: C, 67.39; H, 9.36.

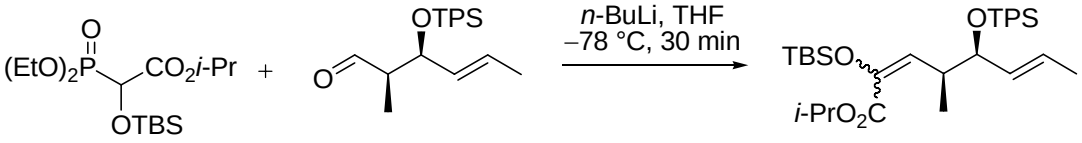


95a **89b** **88c** (99%) *E*:*Z* = 10:1

Me-TPS-Silylenolether 88c: Entsprechend der Vorschrift AAV1 ergab die Umsetzung des Phosphonates **95a** (716 mg, 2.29 mmol, 1.4 eq.) mit *n*-BuLi (0.93 ml, 2.3 M in Hexan, 2.12 mmol, 1.3 eq.) und dem TPS-Aldehyd **89b** (600 mg, 1.64 mmol, 1 eq.) den Me-TPS-Silylenolether **88c** (895 mg, 2.27 mmol, 99%) als ein *E*:*Z* = 10:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f **88c** 0.57 (Heptan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 10:1 Doppelbindungsisomerengemisch δ –0.01 (s, 3 + 3 H), 0.00 (s, 3 + 3 H), 0.83 (s, 9 + 9 H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 + 3 H), 0.94 (s, 9 + 9 H), 1.31 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.39 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 3 H^{Minder}), 2.33-2.42 (m, 1 H^{Minder}), 3.15-3.29 (m, 1 H^{Haupt}), 3.57 (s, 3 H^{Minder}), 3.60 (s, 3 H^{Haupt}), 3.84 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 5.5 Hz, 1 H^{Haupt}), 4.28 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H^{Minder}), 4.93-5.07 (m, 1 + 1 H), 5.18-5.30 (m, 1 + 1 H), 5.32 (d, J = 10.4 Hz, 1 H^{Haupt}), 5.91 (d, J = 9.7 Hz, 1 H^{Minder}), 7.18-7.32 (m, 6 + 6 H), 7.51-7.57 (m, 4 + 4 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 10:1 Doppelbindungsisomerengemisch δ –5.0 (1 + 1 CH_3), –4.8 (1 + 1 CH_3), 16.7 (1 + 1 CH_3), 17.4 (1 + 1 CH_3), 18.2 (1 + 1 C), 19.5 (1 + 1 C), 25.6 (3 × CH_3^{Haupt}), 25.9 (3 × CH_3^{Minder}), 27.1 (3 + 3 CH_3), 38.4 (1 + 1 CH), 51.2 (CH_3^{Haupt}), 52.8 (CH_3^{Minder}), 78.8 (1 + 1 CH), 127.1 (2 × CH=), 127.3 (2 × CH=), 127.6 (CH=), 127.7 (CH=), 129.2 (CH=), 129.4 (CH=), 129.6 ($CH^{=Minder}$), 129.8 ($CH^{=Minder}$), 131.7 (CH=), 134.4 (C=), 134.6 (C=), 135.9 (2 × CH=), 136.0 (2 × CH=), 139.8 (C=), zwischen 127.1 und 139.8 überlappen sich einige Signale so dass keine eindeutige Zuordnung der Signale zu den Doppelbindungsisomeren möglich ist, 165.1 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1730, 2860 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{32}H_{48}O_4Si_2$: berechnet, C, 69.51; H 8.75; gefunden: C 69.78; H 8.83.

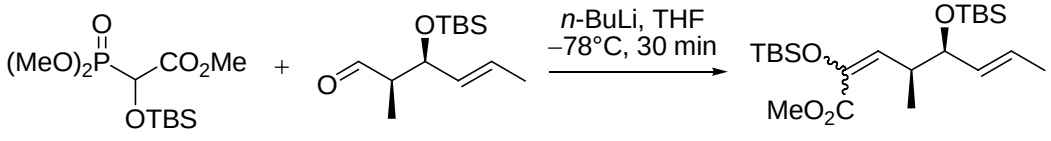


95b **89b** **88d** (99%)
E:*Z* = 10:1

***i*Pr-TPS-Silylenolether 88d**: Entsprechend der Vorschrift AAV1 ergab die Umsetzung des Phosphonates **95b** (243.4 mg, 0.66 mmol, 1.1 eq.) mit *n*-BuLi (0.28 ml, 2.3 M in Hexan, 0.63 mmol, 1.05 eq.) und dem TPS-Aldehyd **89b** (220 mg, 0.6 mmol, 1 eq.) den *i*Pr-TPS-Silylenolether **88d** (353 mg, 0.65 mmol, 99%) als ein *E*:*Z* = 10:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f **88d** 0.57 (Heptan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 10/1 Doppelbindungsisomerengemisch δ 0.00 (s, 3 H^{Haupt}), 0.01 (s, 3 H^{Haupt}), 0.04 (s, 3 H^{Minder}), 0.05 (s, 3 H^{Minder}), 0.83 (s, 9 + 9 H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3 + 3 H), 0.94 (s, 9 + 9 H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3 + 3 H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3 + 3 H), 1.30 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.39 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H^{Minder}), 2.65-2.78 (m, 1 H^{Minder}), 3.18-3.32 (m, 1 H^{Haupt}), 3.84 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 5.8 Hz, 1 H^{Haupt}), 3.95 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1 H^{Minder}), 4.91-5.05 (m, 2 + 2 H), 5.18-5.30 (m, 1 + 1 H), 5.30 (d, J = 10.4 Hz, 1 H^{Haupt}), 5.97 (d, J = 9.8 Hz, 1 H^{Minder}), 7.20-7.32 (m, 6 + 6 H), 7.52-7.58 (m, 4 + 4 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 10/1 Doppelbindungsisomerengemisch δ –4.9 (1 + 1 CH_3), –4.8 (1 + 1 CH_3), 16.7 (1 + 1 CH_3), 17.4 (1 + 1 CH_3), 18.2 (1 + 1 C), 19.5 (1 + 1 C), 21.9 (2 + 2 CH_3), 25.7 (3 × CH_3^{Haupt}), 25.9 (3 × CH_3^{Minder}), 27.1 (3 + 3 CH_3), 37.5 (CH^{Minder}), 38.4 (CH^{Haupt}), 68.0 (1 + 1 CH), 78.9 (1 + 1 CH), 127.1 (2 × CH=), 127.3 (2 × CH=), 127.6 (CH=), 129.2 (CH=), 129.4 (CH=), 131.9 (CH=), 134.5 (C=), 134.7 (C=), 136.0 (2 × CH=), 136.2 (2 × CH=), 140.2 (C=), zwischen 127.1 und 140.2 überlappen sich einige Signale so dass keine eindeutige Zuordnung der Signale zu den Doppelbindungsisomeren möglich ist, 164.2 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1720, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{34}H_{52}O_4Si_2$: berechnet, C, 70.29; H 9.02; gefunden: C, 70.55; H, 9.20.

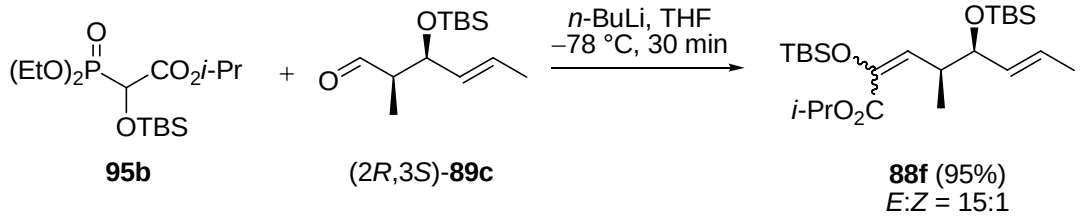


95a (2*R*,3*S*)-**89c** (2*S*,3*S*)-**88e** (95%)
E:*Z* = 15:1

Me-TBS-Silylenolether (2*S*,3*S*)-**88e**: Entsprechend der Vorschrift AAV1 ergab die Umsetzung des Phosphonates **95a** (4.44 g, 14.22 mmol, 1.2 eq.) mit *n*-BuLi (5.55 ml, 2.35 M in Hexan, 13.03 mmol, 1.1 eq.) und dem TBS-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89c** (2.87 g, 11.85 mmol, 1 eq.) den Me-TBS-Silylenolether (2*S*,3*S*)-**88e** (4.84 g, 13.5 mmol, 95%) als ein *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f (2*S*,3*S*)-**88e** 0.7 (Heptan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind bis auf das Signal bei 5.84 ppm nur die des Hauptisomers angegeben δ –0.13 (s, 3 H), –0.10 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.53-1.58 (m, 3 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.78 (dd, $J_1 = J_2$ = 6.2 Hz, 1 H), 5.23-5.50 (m, 2 H), 5.27 (d, J = 10.7 Hz, 1 H^{Haupt}), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1 H^{Minder}); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind nur die Signale des Hauptisomers angegeben δ –5.0 (CH_3), –4.9 (CH_3), –4.1 (2 × CH_3), 16.1 (CH_3), 17.6 (CH_3), 18.2 (2 × C), 25.6 (3 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 38.3 (CH), 51.3 (CH_3), 77.4 (CH), 126.2 (CH=), 128.3 (CH=), 133.0 (CH=), 139.6 (C=), 165.2 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1730, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{22}H_{44}O_4Si_2$: berechnet, C, 61.63; H 10.34; gefunden: C, 61.51; H, 10.57.



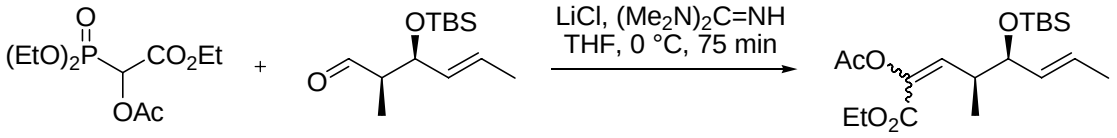
***i*Pr-TBS-Silylenolether 88f**: Entsprechend der Vorschrift AAV1 ergab die Umsetzung des Phosphonates **95b** (1.06 g, 2.89 mmol, 1.4 eq.) mit *n*-BuLi (1.16 ml, 2.3 M in Hexan, 2.67 mmol, 1.3 eq.) und dem TBS-Aldehyd (2*R*,3*S*)-**89c** (500 mg, 2.06 mmol, 1 eq.) den *i*Pr-TBS-Silylenolether **88f** (898 mg, 1.96 mmol, 95%) als ein *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f **88f** 0.72 (Heptan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind bis auf das Signal bei 5.84 ppm nur die des Hauptisomers angegeben δ –0.14 (s, 3 H), –0.11 (s, 3 H), –0.01 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 1.53-1.57 (m, 3 H), 3.03-3.15 (m, 1 H), 3.78 (dd, $J_1 = J_2$ = 6.0 Hz, 1 H), 4.90-5.00 (m, 1 H), 5.24 (d, J = 10.4 Hz, 1 H^{Haupt}), 5.24-5.49 (m, 2 H), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1 H^{Minder}); ^{13}C NMR

(75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 15:1 Doppelbindungsisomerengemisch, es sind nur die Signale des Hauptisomers angegeben δ –4.9 (CH_3), –4.8 (CH_3), –4.0 (2 × CH_3), 16.1 (CH_3), 17.6 (CH_3), 18.2 (2 × C), 21.9 (2 × CH_3), 25.7 (3 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 38.3 (CH), 68.1 (CH), 77.4 (CH), 126.1 (CH=), 127.8 (CH=), 133.1 (CH=), 140.0 (C=), 164.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1720, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{24}H_{48}O_4Si_2$: berechnet, C, 63.10; H 10.59; gefunden: C, 62.81; H, 10.84.

Arbeitsvorschrift für die Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung unter Verwendung des Acetoxy-Phosphonates 95c:



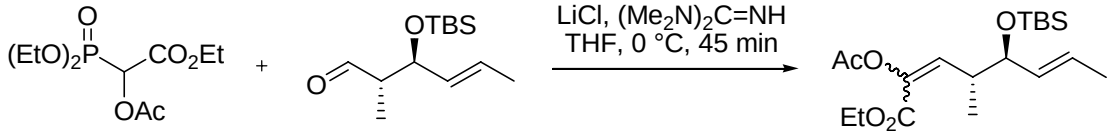
95c (2*R*,3*S*)-**89c** (2*S*,3*S*)-**88g** (91%) *E*:*Z* = 4:1

Enolacetat (2*S*,3*S*)-**88g**: Man löst das Acetoxy-Phosphonat **95c** (17.15 g, 60.8 mol, 1.5 eq.) in THF (45 ml, 0.75 ml/mmol **95c**) und gibt trockenes Lithiumchlorid (2.58 g, 60.8 mol, 1.5 eq.) dazu. Nachdem sich das Lithiumchlorid gelöst hat, kühlt man die klare gelbe Lösung auf 0 °C und gibt 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (7.7 ml, 60.77 mmol, 1.5 eq.) tropfenweise dazu. Es bildet sich eine aprikotfarbene, gut rührbare Suspension. Nach 20 min gibt man eine Lösung des TBS-Aldehydes (2*R*,3*S*)-**89c** (9.82 g, 40.51 mmol, 1 eq.) in THF (40 ml, 1 ml/mmol) tropfenweise hinzu. Nach 10 min entfernt man das Eisbad und rührt bis DC-Kontrolle den Verbrauch des Startmaterials anzeigt (~1 h). Der Abbruch der Reaktion erfolgt mit gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 100/1) liefert das Enolacetat (2*S*,3*S*)-**88g** (13.68 g, 36.9 mmol, 91%) als ein *E*:*Z* = 4:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f (2*S*,3*S*)-**88g** 0.66 (Hexan/Essigester 5/1);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 4:1 Doppelbindungsisomerengemisch δ –0.2 (s, 3 H^{Haupt}), –0.01 (s, 3 H^{Minder}), 0.00 (s, 3 H^{Haupt}), 0.03 (s, 3 H^{Minder}), 0.87 (s, 9 H^{Haupt}), 0.90 (s, 9 H^{Minder}), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H^{Minder}), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 + 3 H), 1.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 + 3 H), 2.17 (s, 3 H^{Haupt}), 2.23 (s, 3 H^{Minder}), 2.45-2.60 (m, 1 H^{Minder}), 3.25-3.40 (m, 1 H^{Haupt}), 3.93-3.98 (m, 1 H^{Minder}), 4.01 (dd, $J_1 = J_2$ = 5.7 Hz, 1 H^{Haupt}), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 + 2 H), 5.36-5.47 (m, 1 + 1 H), 5.50-5.64 (m, 1 + 1 H), 5.81 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H^{Haupt}), 6.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H^{Minder}); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 4:1

Doppelbindungsisomerengemisch δ –5.0 (1 + 1 CH_3), –4.2 (1 + 1 CH_3), 14.0 (CH_3^{Haupt}), 14.1 (CH_3^{Minder}), 14.9 (1 + 1 CH_3), 17.5 (1 + 1 CH_3), 18.2 (1 + 1 C), 20.4 (1 + 1 CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 38.2 (CH^{Haupt}), 38.3 (CH^{Minder}), 61.0 (CH_2^{Haupt}), 61.3 (CH_2^{Minder}), 75.9 (CH^{Minder}), 76.6 (CH^{Haupt}), 126.6 ($CH=^{Haupt}$), 126.8 ($CH=^{Minder}$), 132.2 (1 + 1 CH=), 134.3 ($CH=^{Minder}$), 136.6 ($CH=^{Haupt}$), 136.9 ($C=^{Haupt}$), 137.4 ($C=^{Minder}$), 161.9 (1 + 1 C=O), 169.5 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1205, 1225, 1730, 1770, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{19}H_{34}O_5Si$: berechnet, C, 61.58; H 9.25; gefunden: C, 61.75; H, 9.36.



95c (2*S*,3*S*)-**89c** (2*R*,3*S*)-**88e** (91%) *E*:*Z* = 4:1

Enolacetat (2*R*,3*S*)-**88e**: Man löst das Acetoxy-Phosphonat **95c** (335 mg, 1.19 mol, 1.5 eq.) in THF (2 ml, 1.6 ml/mmol **95c**) und gibt trockenes Lithiumchlorid (50.4 mg, 1.19 mol, 1.5 eq.) dazu. Nachdem sich das Lithiumchlorid gelöst hat, kühlt man die klare gelbe Lösung auf 0 °C und gibt 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (0.15 ml, 1.19 mmol, 1.5 eq.) dazu. Es bildet sich eine aprikotfarbene, gut rührbare Suspension. Nach 20 min gibt man eine Lösung des TBS-Aldehydes (2*S*,3*S*)-**89c** (192 mg, 0.79 mmol, 1 eq.) in THF (3.5 ml, 4.4 ml/mmol) tropfenweise hinzu. Nach 10 min entfernt man das Eisbad und rührt bis DC-Kontrolle den Verbrauch des Startmaterials anzeigt (~45 h). Der Abbruch der Reaktion erfolgt mit gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) liefert das Enolacetat (2*R*,3*S*)-**88e** (267 mg, 0.72 mmol, 91%) als ein *E*:*Z* = 4:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

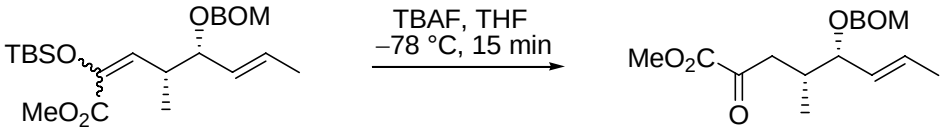
R_f (2*R*,3*S*)-**88e** 0.66 (Hexan/Essigester 5/1);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 4:1 Doppelbindungsisomerengemisch δ 0.00 (s, 3 + 3 H), 0.04 (s, 3 + 3 H), 0.88 (s, 9 + 9 H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H^{Minder}), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.29 (t, *J* =7.1 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.30 (t, *J* =7.1 Hz, 3 H^{Minder}), 1.64-1.70 (m, 3 + 3 H), 2.19 (s, 3 H^{Haupt}), 2.23 (s, 3 H^{Minder}), 2.51-2.65 (m, 1 H^{Minder}), 3.27-3.40 (m, 1 H^{Haupt}), 3.90-4.00 (m, 1 + 1 H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H^{Haupt}), 4.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H^{Minder}), 5.30-5.41 (m, 1 + 1 H), 5.48-5.63 (m, 1 + 1 H), 5.87 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H^{Haupt}), 6.48 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H^{Minder}); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einem *E*:*Z* = 4:1 Doppelbindungsisomerengemisch δ –5.1 (CH_3^{Minder}), –5.1 (CH_3^{Haupt}), –4.2 (CH_3^{Minder}), –4.2 (CH_3^{Haupt}), 13.9 (CH_3^{Haupt}), 14.0 (CH_3^{Minder}), 15.5 (CH_3^{Minder}),

16.7 (CH_3^{Haupt}), 17.5 (1 + 1 CH_3), 18.1 (1 + 1 C), 20.2 (CH_3^{Minder}), 20.3 (CH_3^{Haupt}), 25.7 (3 × CH_3^{Minder}), 25.8 (3 × CH_3^{Haupt}), 38.3 (CH^{Haupt}), 38.4 (CH^{Minder}), 60.9 (CH_2^{Haupt}), 61.2 (CH_2^{Minder}), 76.6 (CH^{Minder}), 76.7 (CH^{Haupt}), 126.5 ($CH=^{Haupt}$), 127.0 ($CH=^{Minder}$), 132.2 ($CH=^{Minder}$), 132.6 ($CH=^{Haupt}$), 133.8 ($CH=^{Minder}$), 135.4 ($CH=^{Haupt}$), 137.2 ($C=^{Haupt}$), 137.9 ($C=^{Minder}$), 161.8 ($C=O^{Haupt}$), 161.8 ($C=O^{Minder}$), 168.7 ($C=O^{Minder}$), 169.5 ($C=O^{Haupt}$); IR (KBr-Film) ν 1200, 122, 1730, 1770, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{19}H_{34}O_5Si$: berechnet, C, 61.58; H 9.25; gefunden: C, 61.20; H, 9.09.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV2 für die Spaltung der Silylenolether mit TBAF zu den α-Ketoestern:

Zu einer Lösung der Silylenolether in THF (5 ml/mmol) gibt man bei −78 °C TBAF (1.1 eq.). Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung abgebrochen. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie liefert die Ketoester als farblose Öle.



(2*R*,3*R*)-**88a** (2*R*,3*R*)-**87a** (79%)

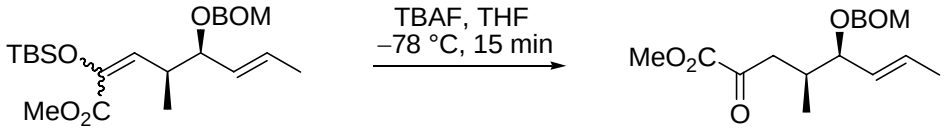
Me-BOM-Ketoester (2*R*,3*R*)-**87a**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV2 ergab die Umsetzung des Me-BOM-Silylenolethers (2*R*,3*R*)-**88a** (1.51 g, 3.48 mmol, 1 eq.) mit TBAF (2.19 g, 6.96 mmol, 2 eq.) den Me-BOM-Ketoester (2*R*,3*R*)-**87a** (880 mg, 2.75 mmol, 79%) als ein farbloses Öl.

R_f (2*R*,3*R*)-**87a** 0.25 (Heptan/Essigester 5/1);

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1 zu 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.55 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 3 H), 2.20-2.35 (m, 1 H), 2.42 (dd^{AB}, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 1 H), 2.84 (dd^{AB}, J_1 = 16.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.78 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1 H), 4.30 (d^{AB}, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.43 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.46 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 H), 4.56 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.09-5.21 (m, 1 H), 5.44-5.58 (m, 1 H), 7.10-7.20 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.3 (CH_3), 17.8 (CH_3), 34.5 (CH), 41.9 (CH_2), 52.7 (CH_3), 69.5 (CH_2), 80.0 (CH), 91.2 (CH_2), 127.3 (CH=),

127.6 (CH=), 127.8 (2 × CH=), 128.3 (2 × CH=), 131.7 (CH=), 137.8 (C=), 161.6 (C=O), 193.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1730, 2880-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{24}O_5$: berechnet, C, 67.48; H 7.55; gefunden: C, 67.27; H, 7.88; $[\alpha]^{25}_D$ –95.0 (c 1.99, $CHCl_3$).



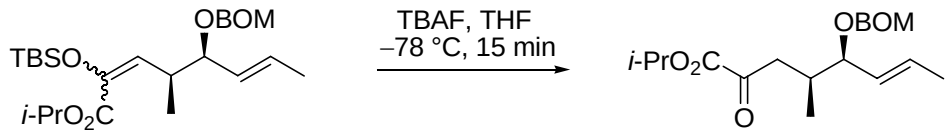
(2*S*,3*S*)-**88a** (2*S*,3*S*)-**87a** (63%)

Me-BOM-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87a**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV2 ergab die Umsetzung des Me-BOM-Silylenolethers (2*S*,3*S*)-**88a** (698 mg, 1.61 mmol, 1 eq.) mit TBAF (1.7 ml, 1.7 mmol, 1M in THF, 1.06 eq.) den Me-BOM-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87a** (326 mg, 1.01 mmol, 63%) als ein farbloses Öl.

R_f (2*S*,3*S*)-**87a** 0.25 (Heptan/Essigester 5/1);

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1 zu 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.62 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H), 2.28-2.41 (m, 1 H), 2.49 (dd^{AB}, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 7.1 Hz, 1 H), 2.91 (dd^{AB}, J_1 = 16.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.84 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1 H), 4.38 (d^{AB}, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.50 (d^{AB}, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.53 (d^{AB}, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.63 (d^{AB}, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.16-5.27 (m, 1 H), 5.51-5.64 (m, 1 H), 7.19-7.27 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.2 (CH_3), 17.7 (CH_3), 34.6 (CH), 42.1 (CH_2), 52.7 (CH_3), 69.6 (CH_2), 80.2 (CH), 91.5 (CH_2), 127.6 (2 × CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.4 (2 × CH=), 131.4 (CH=), 138.0 (C=), 161.7 (C=O), 193.6 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1730, 1750, 2880-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{24}O_5$: berechnet, C, 67.48; H 7.55; gefunden: C, 67.63; H, 7.67; $[\alpha]^{25}_D$ +95.3 (c 1.01, $CHCl_3$).



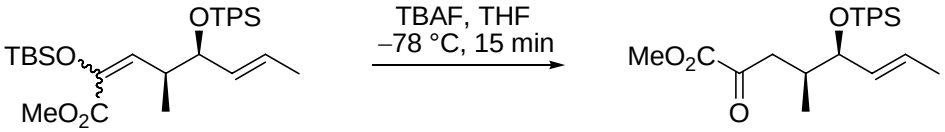
88b **87b** (83%)

***i*-Pr-BOM-Ketoester 87b**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV2 ergab die Umsetzung des *i*Pr-BOM-Silylenolethers **88b** (720 mg, 1.56 mmol, 1 eq.) mit TBAF (1.7 ml, 1.7 mmol, 1M in THF, 1.09 eq.) den *i*-Pr-BOM-Ketoester **87b** (451 mg, 1.29 mmol, 83%) als ein farbloses Öl.

R_f **87b** 0.35 (Heptan/Essigester 5/1);

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1 zu 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.71 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H), 2.35-2.47 (m, 1 H), 2.56 (dd^{AB}, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1 H), 2.98 (dd^{AB}, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 5.5 Hz, 1 H), 4.47 (d^{AB}, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.60 (d^{AB}, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.63 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.72 (d^{AB}, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.11 (sept, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.25-5.37 (m, 1 H), 5.60-5.73 (m, 1 H), 7.26-7.36 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.2 (CH_3), 17.7 (CH_3), 21.6 (2 × CH_3), 34.5 (CH), 42.0 (CH_2), 69.6 (CH_2), 70.3 (CH), 80.2 (CH), 91.5 (CH_2), 127.6 (CH=), 127.8 (CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.4 (2 × CH=), 131.3 (CH=), 138.0 (C=), 161.0 (C=O), 194.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1720, 1750, 2940-2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{20}H_{28}O_5$: berechnet, C, 68.94; H 8.10; gefunden: C, 68.67; H, 8.36; $[\alpha]^{25}_D$ +91.6 (c 1.14, $CHCl_3$).



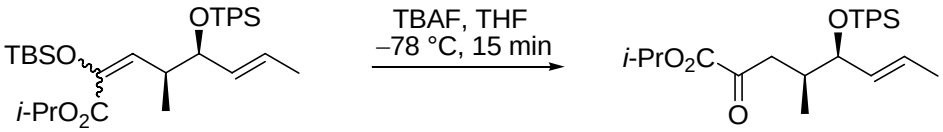
88c **87c** (87%)

Me-TPS-Ketoester 87c: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV2 ergab die Umsetzung des Silylenolethers **88c** (852 mg, 1.54 mmol, 1 eq.) mit TBAF (535 mg, 1.69 mmol, 1.1 eq.) den Me-TPS-Ketoester **87c** (585 mg, 1.33 mmol, 87%) als ein farbloses Öl.

R_f **87c** 0.29 (Heptan/Essigester 20/1);

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 1.48 (dd, J_1 = 6.2 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H), 2.25-2.37 (m, 1 H), 2.55 (dd^{AB}, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 8.6 Hz, 1 H), 3.09 (dd^{AB}, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.97 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 5.05-5.20 (m, 1 H), 5.28-5.39 (m, 1 H), 7.29-7.45 (m, 6 H), 7.58-7.70 (m, 4 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 15.9 (CH_3), 17.4 (CH_3), 19.3 (C), 27.1 (3 × CH_3), 35.8 (CH), 41.6 (CH_2), 52.7 (CH_3), 78.0 (CH), 127.2 (2 × CH=), 127.4 (2 × CH=), 128.4 (CH=), 129.4 (CH=), 129.5 (CH=), 130.2 (CH=), 134.2 (C=), 134.3 (C=), 135.9 (2 × CH=), 136.1 (2 × CH=), 161.7 (C=O), 194.1 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1730, 1750, 2860-2960 cm^{-1}; $[\alpha]^{25}_D$ +2.1 (c 1.03, $CHCl_3$); Elementaranalyse für $C_{26}H_{34}O_4Si$: berechnet, C, 71.19; H 7.81; gefunden: C, 70.81; H, 8.19.



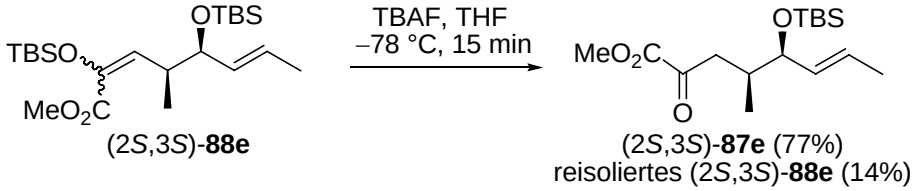
88d **87d** (71%)

***i*-Pr-TPS-Ketoester 87d**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV2 ergab die Umsetzung des Silylenolethers **88d** (350 mg, 0.60 mmol, 1 eq.) mit TBAF (0.6 ml, 0.6 mmol, 1M in THF, 1 eq.) den *i*-Pr-TPS-Ketoester **87d** (200 mg, 0.43 mmol, 71%) als ein farbloses Öl.

R_f **87d** 0.55 (Heptan/Essigester 5/1);

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.03 (s, 9 H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6 H), 1.46 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 3 H), 2.21-2.34 (m, 1 H), 2.53 (dd^{AB}, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 8.9 Hz, 1 H), 3.06 (dd^{AB}, J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1 H), 5.05-5.18 (m, 2 H), 5.26-5.37 (m, 1 H), 7.29-7.44 (m, 6 H), 7.58-7.68 (m, 4 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 15.9 (CH_3), 17.4 (CH_3), 19.4 (C), 21.6 (2 × CH_3), 27.1 (3 × CH_3), 35.7 (CH), 41.6 (CH_2), 70.4 (CH), 78.1 (CH), 127.2 (2 × CH=), 127.5 (2 × CH=), 128.4 (CH=), 129.4 (CH=), 129.6 (CH=), 130.4 (CH=), 134.2 (C=), 134.4 (C=), 136.0 (2 × CH=), 136.1 (2 × CH=), 161.1 (C=O), 194.9 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1725, 1750, 2930-2980 cm^{-1}; $[\alpha]^{25}_D$ –0.6 (c 1.66, $CHCl_3$); Elementaranalyse für $C_{28}H_{38}O_4Si$: berechnet, C, 72.06; H 8.21; gefunden: C, 72.22; H, 8.31.



(2*S*,3*S*)-**88e** (2*S*,3*S*)-**87e** (77%)
reisoliertes (2*S*,3*S*)-**88e** (14%)

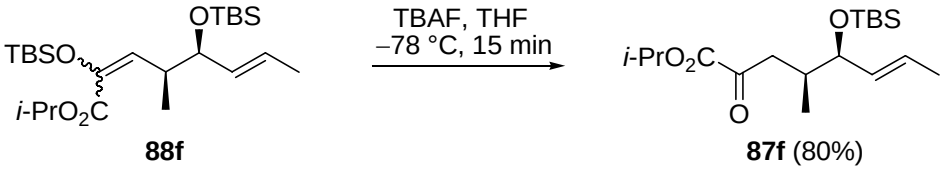
Me-TBS-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV2 ergab die Umsetzung des Me-TBS-Silylenolethers (2*S*,3*S*)-**88e** (400 mg, 0.93 mmol, 1 eq.) mit TBAF (0.95 ml, 0.95 mmol, 1 M in THF, 1.02 eq.) den Me-TBS-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e** (225 mg, 0.72 mmol, 77%) als ein farbloses Öl, sowie etwas reisolierten Silylenolether (2*S*,3*S*)-**88e** (57 mg, 14 %).

R_f (2*S*,3*S*)-**87e** 0.53 (Heptan/Essigester 5/1);

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1 zu 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.02 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.21-2.36 (m, 1 H), 2.51 (dd^{AB}, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1 H), 3.03 (dd^{AB}, J_1 = 16.7 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.96 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1 H),

5.34-5.45 (m, 1 H), 5.50-5.64 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.9 (CH_3), –4.3 (CH_3), 15.7 (CH_3), 17.6 (CH_3), 18.2 (C), 25.9 (3 × CH_3), 36.4 (CH), 41.9 (CH_2), 52.7 (CH_3), 77.0 (CH), 127.4 (CH=), 131.3 (CH=), 161.7 (C=O), 194.1 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1730, 1740, 1755, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{16}H_{30}O_4Si$: berechnet, C, 61.11; H 9.61; gefunden: C, 61.09; H, 9.79; $[\alpha]^{25}_D$ –1.2 (c 1.08, $CHCl_3$).



88f **87f** (80%)

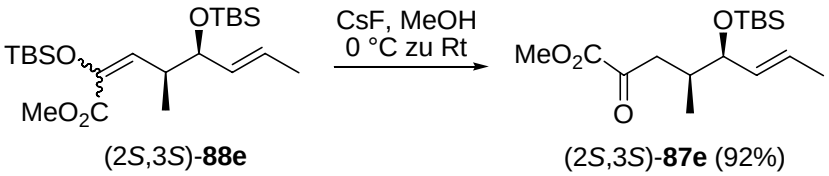
***i*Pr-TBS-Ketoester 87f**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV2 ergab die Umsetzung des *i*Pr-TBS-Silylenolethers **88f** (534 mg, 1.16 mmol, 1 eq.) mit TBAF (1.2 ml, 1.2 mmol, 1 M in THF, 1.03 eq.) den *i*Pr-TBS-Ketoester **87f** (320 mg, 0.93 mmol, 80%) als ein farbloses Öl.

R_f **87f** 0.58 (Heptan/Essigester 5/1);

Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1 zu 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.02 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 6 H), 1.68 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 0.3 Hz, 3 H), 2.15-2.29 (m, 1 H), 2.48 (dd^{AB}, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1 H), 3.00 (dd^{AB}, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 5.5 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J_1 = J_2 = 6.0 Hz, 1 H), 5.11 (sept, 1 H), 5.33-5.43 (m, 1 H), 5.48-5.62 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.9 (CH_3), –4.2 (CH_3), 15.4 (CH_3), 17.6 (CH_3), 18.2 (C), 21.6 (2 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 36.0 (CH), 42.0 (CH_2), 70.4 (CH), 76.8 (CH), 127.2 (CH=), 131.7 (CH=), 161.1 (C=O), 194.9 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1260, 1730, 2860-2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{34}O_4Si$: berechnet, C, 63.11; H 10.00; gefunden: C, 63.39; H, 10.36; $[\alpha]^{25}_D$ –3.4 (c 1.11, $CHCl_3$).

Arbeitsvorschrift für die Spaltung des Me-TBS-Silylenolethers mit CsF:

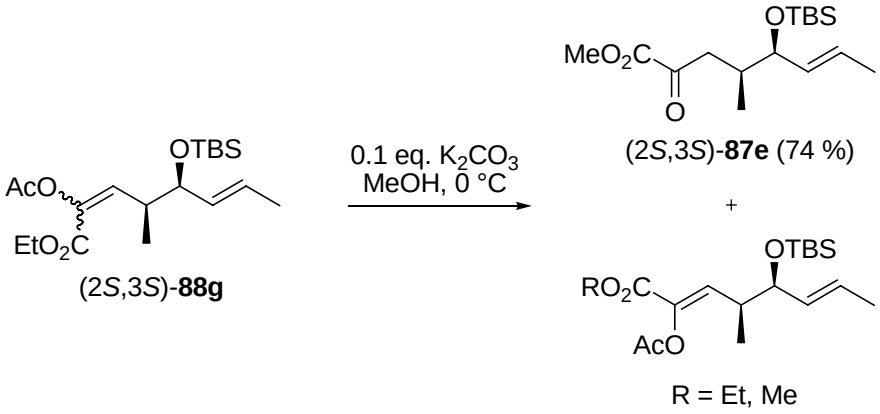


(2*S*,3*S*)-**88e** (2*S*,3*S*)-**87e** (92%)

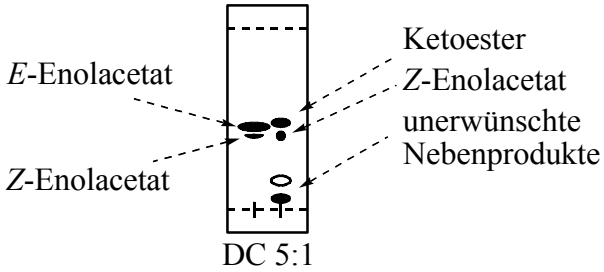
Me-TBS-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e**: Zu einer eisgekühlten Lösung von Me-TBS-Silylenolether (2*S*,3*S*)-**88e** (1.45 g, 3.38 mmol, 1 eq.) in MeOH (50 ml, 15 ml/mmol) gibt man wasserfreies

Cäsiumfluorid (770 mg, 5.07 mmol, 1.5 eq.) in einer Portion. Nach einer Stunde entfernt man das Eisbad und rührt 3.5 h bei Raumtemperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung und anschließender Verdünnung mit CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1) liefert den Me-TBS-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e** (976 mg, 3.1 mmol, 92%) als klares Öl.

Arbeitsvorschrift für die Spaltung des Enolacetates:



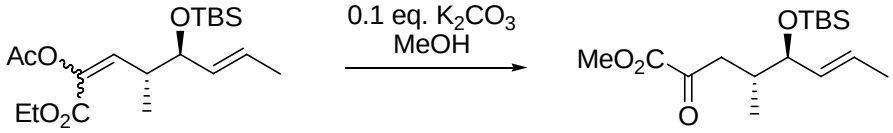
Me-TBS-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e**: Zu einer eiskalten Lösung des Enolacetates (2*S*,3*S*)-**88g** (7.05 g, 19.13 mmol, 1 eq.) in MeOH (76 ml, 4 ml/mmol) wird frisch gemörsertes Kaliumcarbonat (264 mg, 1.91 mmol, 0.1 eq.) gegeben. Die Lösung färbt sich rasch leicht gelblich. Eine genaue DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufes (insbesondere in der Anfangsphase) ist nötig, da abhängig von der Aktivität des K_2CO_3, und des Wassergehaltes des Reaktionsansatzes die Umesterung sehr rasch (15 min) erfolgen kann. Im Normalfall dauert die Reaktion etwa 1 h, aber höchstens 2.5 h.



Der R_f Wert des entstehenden Ketoesters (2*S*,3*S*)-**87e** ist nur geringfügig größer als der des (*E*)-Acylenolethers. Deshalb empfiehlt sich zur besseren Detektion die Verwendung von DC-Platten der Länge l = 6 cm. Im allgemeinen reagiert der *Z*-Acylenolether im Vergleich zum *E*-

konfigurierten wesentlich langsamer ab. Es wird empfohlen die Reaktion abzubrechen, sobald die unerwünschten polaren Nebenprodukte im größeren Ausmaß entstehen.

Abbruch der Reaktion erfolgt mit gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung und Zugabe von CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1) liefert den Me-TBS-Ketoester (2*S*,3*S*)-**87e** (4.46 g, 14.18 mmol, 74%) als klares Öl. Analytische Daten siehe oben.



(2*R*,3*S*)-**88e** (2*R*,3*S*)-**87e** (79%)

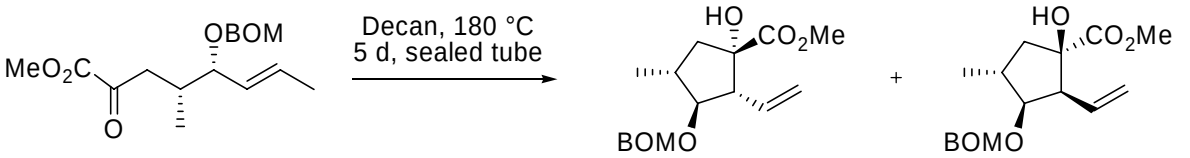
Me-TBS-Ketoester (2*R*,3*S*)-**87e**: Analog zu der Vorschrift zur Darstellung von (2*S*,3*S*)-**87e** erhält man aus (2*R*,3*S*)-**88e** (281 mg, 0.76 mmol, 1 eq.) und K_2CO_3 (11 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.) nach Säulenchromatographie (2*R*,3*S*)-**87e** (189 mg, 0.6 mmol, 79%) als farbloses Öl.

R_f (2*R*,3*S*)-**87e** 0.53 (Heptan/Essigester 5/1);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.65 (br.d., J = 6.5 Hz, 3 H), 2.06-2.18 (m, 1 H), 2.57 (dd^{AB}, J_1 = 17.9 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 2.99 (dd^{AB}, J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.83-3.88 (m, 1 H), 5.26-5.38 (m, 1 H), 5.45-5.59 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) –4.9 (CH_3), ~~–~~4.1 (CH_3), 16.3 (CH_3), 17.6 (CH_3), 18.2 (C), 25.9 (3 × CH_3), 35.6 (CH), 41.8 (CH_2), 52.8 (CH_3), 77.0 (CH), 127.0 (CH=), 132.6 (CH=), 161.7 (C=O), 194.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1250, 1730, 2860-2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{16}H_{30}O_4Si$: berechnet, C, 61.11; H 9.61; gefunden: C, 61.25; H, 9.68; $[\alpha]^{25}_D$ +12.2 (c 0.66, $CHCl_3$).

Allgemeine Arbeitsanleitung AAV3 für die intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion der α-Ketoester:

In einem Druckreaktionsrohr (sealed tube) wird der α-Ketoester in Dekan (5-10 ml/mmol) gelöst, und für 3 bis 5 Tage im Ölbad auf 180-190 °C erhitzt. Das Dekan wird am Rotationsverdampfer abgezogen (T = 70 °C, p = 20 mbar) und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 10/1) gereinigt. Man erhält die Cyclopentanole als farblose Öle.

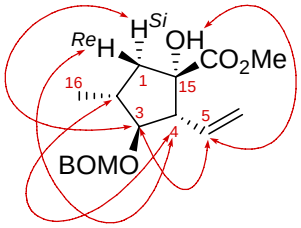


(2*R*,3*R*)-**87a** (2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a** (64%) dr = 5:1 (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a** (13%)

Cyclopentanole (2*R*,3*S*)-**86a**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV3 ergab die Umsetzung des α-Ketoesters (2*R*,3*R*)-**87a** (164.9 mg, 0.514 mmol, 1 eq.) die diastereomeren Cyclopentanole (2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a** (106 mg, 0.33 mmol, 64%) und (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a** (22 mg, 0.068 mmol, 13%) im Verhältnis 5:1.

R_f (2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a** 0.59 (Hexan/Essigester 2/1).

(2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a**: (Hauptdiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.48 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.12-2.22 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.59 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 2.81 (dd, J_1 = J_2 = 9.5 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.07 (br.s, -O*H*, 1 H), 3.77 (s, -OCH_3, 3 H), 3.88 (dd, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.57 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.64 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.78 (d^{AB}, J = 6.9 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.80 (d^{AB}, J = 6.9 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 5.09-5.16 (m, 6-CH_2, 2 H), 5.84-5.93 (m, 5-C*H*, 1 H), 7.25-7.38 (m, BOM, 5 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4 (16-*C*H$_3$), 38.1 (2-*C*H), 43.1 (1-*C*H$_2$), 52.9 (-O*C*H$_3$), 59.8 (4-*C*H), 69.3 (BOM-*C*H$_2$), 80.9 (15-*C*), 87.6 (3-*C*H), 94.2 (BOM-*C*H$_2$), 119.3 (6-*C*H$_2$=), 127.6 (BOM-*C*H=), 127.8 (BOM- 2 × *C*H=), 128.4 (BOM- 2 × *C*H=), 134.3 (5-*C*H=), 137.8 (BOM-*C*), 176.0 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1020, 1030, 1730, 2950, 3510 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{24}O_5$: berechnet, C, 67.48; H 7.55; gefunden: C, 67.64; H, 7.70; $[\alpha]^{25}_D$ –29.1 (c 1.05, $CHCl_3$).



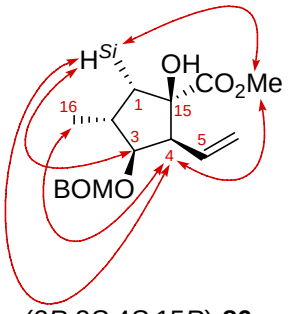
(2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a**

	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	1-H^{Si} (1.48 ppm)	3-CH (3.88 ppm)	1-H^{Si} und 3-CH sind *cis*
2	2-CH (2.12-2.22 ppm)	4-CH (2.81 ppm)	2-CH und 4-CH sind *cis*
3	1-H^{Re} (2.59 ppm)	4-CH (2.81 ppm)	1-H^{Re} und 4-CH sind *cis*
4	15-OH (3.07 ppm)	5-CH= (5.84-5.93 ppm)	15-OH und -CH=CH$_2$ sind *cis*
5	3-CH (3.88 ppm)	5-CH= (5.84-5.93 ppm)	3-CH und –CH=CH$_2$ sind *cis*

Tabelle 16 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (2*R*,3*S*,4*R*,15*S*)-**86a**.

R_f (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a** 0.44 (Hexan/Essigester 2/1).

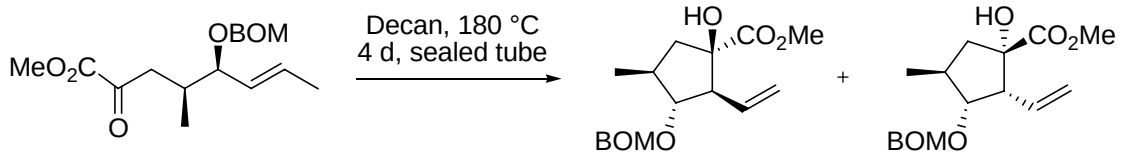
(2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a**: (Mindermengendiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 16-C*H*$_3$, 3 H), 1.80 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Si}), 2.19 (dd^{AB}, J_1 = 13.7 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Re}), 2.44-2.53 (m, 2-C*H*, 1 H), 3.01 (dd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.28 (br.s, 15-O*H*, 1 H), 3.77 (s, -OC*H*$_3$, 3 H), 3.98 (dd, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.58 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.61 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.73 (d^{AB}, *J* = 6.9 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.79 (d^{AB}, *J* = 6.9 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 5.11 (dd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 6-C*H*$_2$, 1 H), 5.19 (dd, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 6-C*H*$_2$, 1 H), 6.03 (ddd, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = J_3 = 9.8 Hz, 5-C*H*, 1 H), 7.30-7.35 (m, BOM, 5H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4 (16-*C*H$_3$), 39.4 (2-*C*H), 45.6 (1-*C*H$_2$), 52.8 (-OC*H*$_3$), 55.7 (4-*C*H), 69.5 (BOM-*C*H$_2$), 84.2 (15-*C*), 86.0 (3-*C*H), 93.4 (BOM-*C*H$_2$), 119.0 (6-*C*H=), 127.7 (BOM-*C*H=) , 127.9 (BOM- 2 × *C*H=), 128.4 (BOM- 2 × *C*H=), 132.2 (5-*C*H=), 137.7 (BOM-*C*), 175.3 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1030, 1040, 1240, 1730, 2930, 2950, 3520 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{24}O_5$: berechnet, C, 67.48; H, 7.55; gefunden: C, 67.65; H, 7.61; $[\alpha]^{25}_D$ −16.3 (c 0.81, $CHCl_3$).



(2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a**

	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	4-CH (3.01 ppm)	16-CH_3 (1.13 ppm)	4-CH und 16-CH_3 sind *cis*
2	1-H^{Si} (1.80 ppm)	3-CH (3.98 ppm)	1-H^{Si} und 3-CH sind *cis*
3	1-H^{Si} (1.80 ppm)	4-CH (3.01 ppm)	1-H^{Si} und 4-CH sind *cis*
4	-OCH_3 (3.77 ppm)	4-CH (3.01 ppm)	-CO_2CH_3 und 4-CH sind *cis*
5	-OCH_3 (3.77 ppm)	1-H^{Si} (1.80 ppm)	-CO_2CH_3 und 1-H^{Si} sind *cis*

Tabelle 17 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (2*R*,3*S*,4*S*,15*R*)-**86a**.



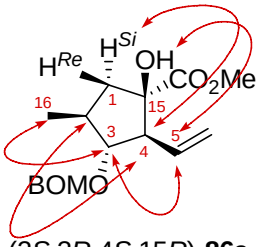
(2*S*,3*S*)-**87a** (2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86a** (57%) (2*S*,3*R*,4*R*,15*S*)-**86a** (12%)

dr = 5:1

Cyclopentanole (2*S*,3*R*)-**86a**: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV3 ergab die Umsetzung des α-Ketoesters (2*S*,3*S*)-**87a** (120 mg, 0.37 mmol, 1 eq.) die diastereomeren Cyclopentanole (2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86a** (68.2 mg, 0.21 mmol, 57%) und (2*S*,3*R*,4*R*,15*S*)-**86a** (14.1 mg, 0.04 mmol, 12%) im Verhältnis 5:1.

R_f (2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86a** 0.36 (Heptan/Essigester 5/1).

(2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86a**: (Hauptdiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 16-C*H*$_3$, 3 H), 1.48 (dd^{AB}, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Re}), 2.11-2.22 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.59 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Si}), 2.81 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.4 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.06 (br.s, -O*H*, 1 H), 3.77 (s, -OC*H*$_3$, 3 H), 3.87 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.62 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.68 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.82 (d^{AB}, *J* = 6.9 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.85 (d^{AB}, *J* = 6.9 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 5.09-5.16 (m, 6-C*H*$_2$, 2 H), 5.84-5.93 (m, 5-C*H*, 1 H), 7.25-7.38 (m, BOM, 5 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4 (16-*C*H$_3$), 38.1 (2-*C*H), 43.1 (1-*C*H$_2$), 52.9 (-O*C*H$_3$), 59.8 (4-*C*H), 69.4 (BOM-*C*H$_2$), 80.9 (15-*C*), 87.6 (3-*C*H), 94.3 (BOM-*C*H$_2$), 119.4 (6-*C*H$_2$=), 127.6 (BOM-*C*H=), 127.8 (BOM- 2 × *C*H=), 128.4 (BOM- 2 × *C*H=), 134.4 (5-*C*H=), 137.8 (BOM-*C*), 176.0 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 700, 735, 1020, 1030, 1110, 1210, 1250, 1730, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{24}O_5$: berechnet, C, 67.48; H 7.55; gefunden: C, 67.68; H, 7.60; $[\alpha]^{25}_D$ +30.4 (c 1.23, $CHCl_3$).



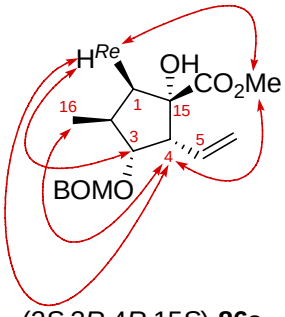
(2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86a**

	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	3-CH (3.87 ppm)	16-CH_3 (1.20 ppm)	3-CH und 16-CH_3 sind *cis*
2	1-H^{Re} (1.48 ppm)	3-CH (3.87 ppm)	1-H^{Re} und 3-CH sind *cis*
3	2-CH (2.11-2.22 ppm)	4-CH (2.81 ppm)	2-CH und 4-CH sind *cis*
4	1-H^{Si} (2.59 ppm)	4-CH (2.81 ppm)	1-H^{Si} und 4-CH sind *cis*
5	15-OH (3.06 ppm)	5-CH (5.84-5.93 ppm)	15-OH und -CH=CH_2 sind *cis*
6	3-CH (3.87 ppm)	5-CH (5.84-5.93 ppm)	3-CH und -CH=CH_2 sind *cis*

Tabelle 18 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86a**.

R_f (2*S*,3*R*,4*R*,15*S*)-**86a** 0.35 (Heptan/Essigester 5/1).

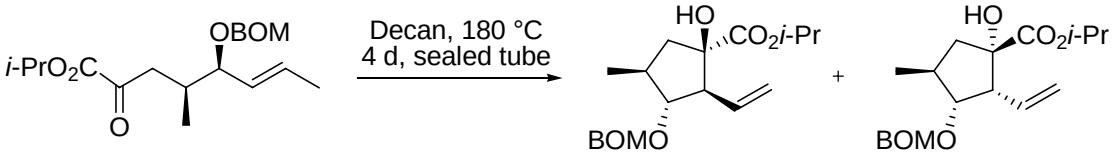
(2*S*,3*R*,4*R*,15*S*)-**86a**: (Mindermengendiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.80 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 2.19 (dd^{AB}, J_1 = 13.5 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.44-2.53 (m, 2-C*H*, 1 H), 3.01 (dd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.77 (s, -OCH_3, 3 H), 3.98 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.58 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.61 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.73 (d^{AB}, J = 7.3 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.79 (d^{AB}, J = 7.3 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 5.11 (dd, J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 6-CH_2, 1 H), 5.19 (dd, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 6-CH_2, 1 H), 6.03 (ddd, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = J_3 = 9.8 Hz, 5-C*H*, 1 H), 7.30-7.35 (m, BOM, 5H), keine -OH Resonanz detektiert; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4 (16-*C*H_3), 39.4 (2-*C*H), 45.6 (1-*C*H_2), 52.8 (-O*C*H_3), 55.8 (4-*C*H), 69.5 (BOM-*C*H_2), 84.2 (15-*C*), 86.1 (3-*C*H), 93.4 (BOM-*C*H_2), 119.0 (6-*C*H=), 127.7 (BOM-*C*H=) , 127.9 (BOM- 2 × *C*H=), 128.4 (BOM- 2 × *C*H=), 132.2 (5-*C*H=), 137.7 (BOM-*C*), 175.3 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1030, 1040, 1240, 1730, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{24}O_5$: berechnet, C, 67.48; H, 7.55; gefunden: C, 67.48; H, 7.58; $[\alpha]^{25}_D$ +15.7 (c 0.66, $CHCl_3$).



(2*S*,3*R*,4*R*,15*S*)-**86a**

	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	4-CH (3.01 ppm)	16-CH_3 (1.13 ppm)	4-CH und 16-CH_3 sind *cis*
2	1-H^{Re} (1.80 ppm)	3-CH (3.98 ppm)	1-H^{Re} und 3-CH sind *cis*
3	1-H^{Re} (1.80 ppm)	4-CH (3.01 ppm)	1-H^{Re} und 4-CH sind *cis*
4	-OCH_3 (3.77 ppm)	4-CH (3.01 ppm)	-CO_2CH_3 und 4-CH sind *cis*
5	-OCH_3 (3.77 ppm)	1-H^{Re} (1.80 ppm)	-CO_2CH_3 und 1-H^{Re} sind *cis*

Tabelle 19 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (2*S*,3*R*,4*R*,15*S*)-**86a**.



87b (4*S*,15*R*)-**86b** (4*R*,15*S*)-**86b**

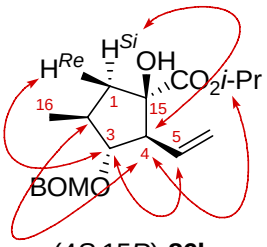
(79%)
dr = 5:1

Cyclopentanole 86b: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV3 ergab die Umsetzung des α-Ketoesters **87b** (410 mg, 1.12 mmol, 1 eq.) die diastereomeren Cyclopentanole (4*S*,15*R*)-**86b** (217.4 mg, 0.59 mmol, 53%) und (4*R*,15*S*)-**86b** (47.4 mg, 0.13 mmol, 12%) im Verhältnis 5:1. Weiterhin wurde eine Fraktion isoliert, bei der beide Diastereomere im Gemisch vorliegen (57.7 mg, 14%).

R_f (4*S*,15*R*)-**86b** 0.39 (Heptan/Essigester 5/1).

(4*S*,15*R*)-**86b**: (Hauptdiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, *i*Pr-CH_3, 3 H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, *i*-Pr-CH_3, 3 H), 1.46 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 2.11-2.21 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.57 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.80 (dd, J_1 = J_2 =9.5 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.15 (br.s, 15-O*H*, 1 H), 3.88 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.62 (d^{AB}, J = 12.0 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.69 (d^{AB}, J = 12.0 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.83 (d^{AB}, J = 6.9 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 4.85 (d^{AB}, J = 6.9 Hz, BOM-CH_2, 1 H), 5.02-5.15 (m, 6-CH_2 und *i*Pr-C*H*, 3 H), 5.84-5.93 (m, 5-C*H*, 1 H), 7.26-7.36 (m, BOM, 5 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.5 (16-CH_3), 21.7 (*i*Pr- 2 × CH_3), 38.2 (2-C*H*), 43.1 (1-CH_2), 59.9

(4-*C*H), 69.3 (BOM-*C*H$_2$), 69.7 (*i*Pr-*C*H), 80.7 (15-*C*), 87.7 (3-*C*H), 94.3 (BOM-*C*H$_2$), 119.2 (6-*C*H$_2$=), 127.6 (BOM-*C*H=), 127.8 (BOM- 2 × *C*H=), 128.4 (BOM- 2 × *C*H=), 134.5 (5-*C*H=), 137.8 (BOM-*C*), 175.1 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1030, 1040, 1100, 1210, 1250. 1720, 2870, 2930, 2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{20}H_{28}O_5$: berechnet, C, 68.94; H 8.10; gefunden: C, 68.55; H, 8.38; $[\alpha]^{25}_D$ +41.1 (c 1.23, $CHCl_3$).



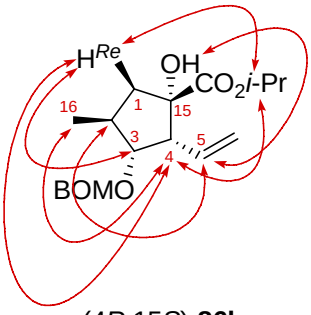
(4*S*,15*R*)-**86b**

	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	1-H^{Re} (1.46 ppm)	3-CH (3.88 ppm)	1-H^{Re} und 3-CH sind *cis*
2	2-CH (2.11-2.21 ppm)	4-CH (2.80 ppm)	2-CH und 4-CH sind *cis*
3	1-H^{Si} (2.57 ppm)	4-CH (2.80 ppm)	1-H^{Si} und 4-CH sind *cis*
4	3-CH (3.88 ppm)	5-CH (5.84-5.93 ppm)	3-CH und -CH=CH$_2$ sind *cis*
5	-O*i*Pr (1.30-1.31 ppm)	4-CH (2.80 ppm)	-CO$_2$*i*Pr und 4-CH sind *cis*

Tabelle 20 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*S*,15*R*)-**86b**.

R$_f$ (4*R*,15*S*)-**86b** 0.38 (Heptan/Essigester 5/1).

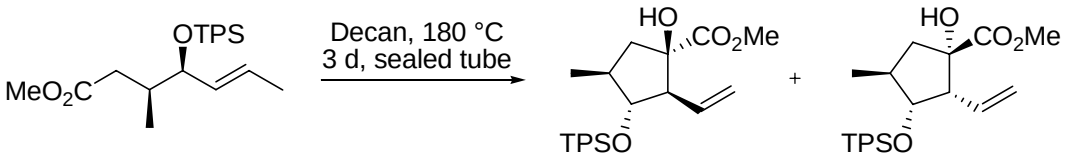
(4*R*,15*S*)-**86b**: (Mindermengendiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 16-C*H*$_3$, 3 H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, *i*Pr- 2 × C*H*$_3$, 6 H), 1.76 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 9.1 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Re}), 2.14 (dd^{AB}, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Si}), 2.44-2.54 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.98 (dd, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.31 (br.s, 15-O*H*, 1 H), 3.97 (dd, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.62 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.67 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.77 (d^{AB}, *J* = 6.9 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 4.84 (d^{AB}, *J* = 6.9 Hz, BOM-C*H*$_2$, 1 H), 5.03-5.19 (m, 6-C*H*$_2$ und *i*Pr-C*H*, 3 H), 5.98-6.08 (m, 5-C*H*, 1 H), 7.26-7.36 (m, BOM, 5 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.3 (16-*C*H$_3$), 21.7 (*i*Pr-*C*H$_3$), 21.8 (*i*Pr-*C*H$_3$), 39.6 (2-*C*H), 45.3 (1-*C*H$_2$), 55.8 (4-*C*H), 69.4 (BOM-*C*H$_2$), 69.5 (*i*Pr-*C*H), 83.6 (15-*C*), 85.9 (3-*C*H), 93.5 (BOM-*C*H$_2$), 118.6 (6-*C*H$_2$=), 127.7 (BOM-*C*H=), 127.9 (BOM- 2 × *C*H=), 128.4 (BOM- 2 × *C*H=), 132.5 (5-*C*H=), 137.8 (BOM-*C*=), 174.5 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1040, 1100, 1240, 1730, 2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{20}H_{28}O_5$: berechnet, C, 68.94; H, 8.10; gefunden: C, 68.63; H, 8.43; $[\alpha]^{25}_D$ +11.3 (c 0.94, $CHCl_3$).



(4*R*,15*S*)-**86b**

	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	16-CH_3 (1.14 ppm)	4-CH (2.98 ppm)	16-CH_3 und 4-CH sind *cis*
2	-O*i*Pr (1.26 ppm)	4-CH (2.98 ppm)	-CO_2*i*Pr und 4-CH sind *cis*
3	-O*i*Pr (1.26 ppm)	1-H^{Re} (1.76 ppm)	-CO_2*i*Pr und 1-H^{Re} sind *cis*
4	2-CH (2.44-2.54 ppm)	5-CH (5.98-6.08 ppm)	2-CH und -CH=CH_2 sind *cis*
5	15-OH (3.31 ppm)	5-CH (5.98-6.08 ppm)	15-OH und -CH=CH_2 sind *cis*
6	4-CH (2.98 ppm)	1-H^{Re} (1.76 ppm)	4-CH und 1-H^{Re} sind *cis*
7	3-CH (3.97 ppm)	1-H^{Re} (1.76 ppm)	3-CH und 1-H^{Re} sind *cis*

Tabelle 21 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*R*,15*S*)-**86b**.



87c (4*S*,15*R*)-**86c** (4*R*,15*S*)-**86c**

(73%)
dr = 5:1

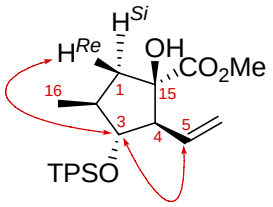
Cyclopentanole 86c: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV3 ergab die Umsetzung des α-Ketoesters **87c** (124 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) die diastereomeren Cyclopentanole **86c** (90.6 mg, 0.20 mmol, 73%) als ein 5:1 Diastereomerengemisch. Ein Teil des Hauptdiastereomers (4*S*,15*R*)-**86c** konnte als reine Teilfraktion isoliert werden (64.3 mg, 52%).

R_f (4*S*,15*R*)-**86c** 0.32 (Heptan/Essigester 5/1).

Das Mindermengendiastereomer (4*R*,15*S*)-**86c** konnte nur im Gemisch mit der Hauptkomponente isoliert werden, deshalb wurde auf eine Charakterisierung verzichtet.

(4*S*,15*R*)-**86c**: (Hauptdiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.05 (s, TPS-3 × CH_3, 9 H), 1.36 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 2.15-2.25 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.59 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 10.2 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.86-2.92 (m, 4-C*H* und -O*H*, 2 H), 3.82 (s, -OCH_3, 3 H), 3.84 (dd, J_1 = 9.3 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.98-5.05 (m, 6-CH_2=, 1 H), 5.07-5.11 (m, 6-CH_2=, 1 H), 5.55 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 9.4 Hz, 5-

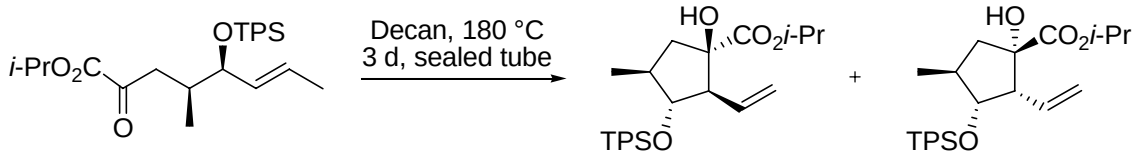
C*H*=, 1 H), 7.35-7.48 (m, TPS, 6 H), 7.68-7.78 (m, TPS, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.0 (16-*C*H_3), 19.4 (TPS-*C*), 27.0 (TPS-3 × *C*H_3), 40.0 (2-*C*H), 43.0 (1-*C*H_2), 52.8 (-O*C*H_3), 61.6 (4-*C*H), 80.8 (15-*C*), 84.0 (3-*C*H), 120.0 (6-*C*H=), 127.3 (TPS- 2 × CH=), 127.7 (TPS-2 × *C*H=), 129.5 (TPS-*C*H=), 129.6 (TPS-*C*H=), 133.5 (TPS-*C*=), 134.3 (5-*C*H=), 134.4 (TPS-*C*=), 136.0 (TPS- 2 × *C*H=), 136.3 (TPS- 2 × *C*H=), 176.2 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1730, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{26}H_{34}O_4Si$: berechnet, C, 71.19; H, 7.81; gefunden: C, 71.32; H, 7.97; $[\alpha]^{25}_D$ +5.9 (c 3.10, $CHCl_3$).



(4*S*,15*R*)-**86c**

Eintrag	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	3-CH (3.84 ppm)	5-CH (5.55 ppm)	3-CH und -CH=CH_2 sind *cis*
2	3-CH (3.84 ppm)	1-H^{Re} (1.36 ppm)	3-CH und 1-H^{Re} sind cis

Tabelle 22 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*S*,15*R*)-**86c**.



87d (4*S*,15*R*)-**86d** (4*R*,15*S*)-**86d**

(69%)
dr = 5:1

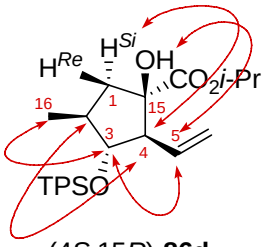
Cyclopentanole 86d: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV3 ergab die Umsetzung des α-Ketoesters **87d** (182 mg, 0.39 mmol, 1 eq.) die diastereomeren Cyclopentanole **86d** (125 mg, 0.27 mmol, 69%) als ein 5:1 Diastereomerengemisch. Ein Teil des Hauptdiastereomers (4*S*,15*R*)-**86d** konnte als reine Teilfraktion isoliert werden (37.3 mg, 20%).

R_f (4*S*,15*R*)-**86d** 0.36 (Heptan/Essigester 5/1).

Das Mindermengendiastereomer (4*R*,15*S*)-**86d** konnte nur im Gemisch mit der Hauptkomponente isoliert werden, deshalb wurde auf eine Charakterisierung verzichtet.

(4*S*,15*R*)-**86d**: (Hauptdiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.01 (s, TPS-3 × CH_3, 9 H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, *i*Pr-2 × CH_3, 6H), 1.26-1.32 (m, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 2.11-2.23 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.53 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.82 (dd, J_1 = J_2 = 9.3 Hz, 4-C*H*, 1 H), 2.95 (br. s, -O*H*, 1 H), 3.86 (dd, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 3-C*H*, 1 H), 4.93-5.09 (m, 6-CH_2 und *i*Pr-C*H*, 3 H), 5.50 (ddd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 9.4 Hz, 5-

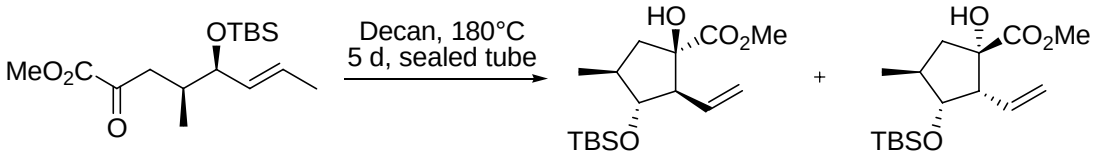
C*H*, 1 H), 7.32-7.43 (m, TPS, 6 H), 7.65-7.72 (m, TPS, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.1 (16-*C*H_3), 19.4 (TPS-*C*), 21.7 (*i*Pr-2 × *C*H_3) , 27.1 (TPS-3 × *C*H_3), 40.0 (2-*C*H), 42.9 (1-*C*H_2), 61.7 (4-*C*H), 69.6 (*i*Pr-*C*H), 80.7 (15-*C*), 84.2 (3-*C*H), 119.7 (6-*C*H=), 127.3 (TPS-4 × *C*H=), 129.4 (TPS-*C*H=), 129.6 (TPS-*C*H=), 133.6 (TPS-*C*=), 134.5 (5-*C*H= und TPS-*C*), 136.0 (TPS-2 × *C*H=), 136.3 (TPS-2 × *C*H=), 175.3 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1720, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{28}H_{38}O_4Si$: berechnet, C, 72.06; H 8.21; gefunden: C, 71.72; H, 8.49; $[\alpha]^{25}_D$ +13.1 (c 1.52, $CHCl_3$).



(4*S*,15*R*)-**86d**

	NOE Kreuzpeaks zwischen		Schlussfolgerung
1	3-CH (3.86 ppm)	16-CH_3 (0.78 ppm)	3-CH und 16-CH_3 sind *cis*
2	2-CH (2.11 – 2.23 ppm)	4-CH (2.82 ppm)	2-CH und 4-CH sind *cis*
3	15-OH (2.95 ppm)	5-CH (5.50 ppm)	15-OH und -CH=CH_2 sind *cis*
4	3-CH (3.86 ppm)	5-CH (5.50 ppm)	3-CH und -CH=CH_2 sind *cis*
5	1-H^{Si} (2.53 ppm)	4-CH (2.82 ppm)	1-H^{Si} und 4-CH sind *cis*

Tabelle 23 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*S*,15*R*)-**86d**.



(2*S*,3*S*)-**87e** (4*S*,15*R*)-**86e** (66%) (4*R*,15*S*)-**86e** (14%)

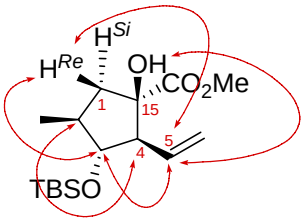
dr = 5:1

Cyclopentanole 86e: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV3 ergab die Umsetzung des α-Ketoesters (2*S*,3*S*)-**87e** (6 g, 19.08 mmol, 1 eq.) die diastereomeren Cyclopentanole (4*S*,15*R*)-**86e** (3.96 g, 12.59 mmol, 66%) und (4*R*,15*S*)-**86e** (864 mg, 2.75 mmol, 14%) im Verhältnis 5:1.

R_f (4*S*,15*R*)-**86e** 0.45 (Heptan/Essigester 5/1).

(4*S*,15*R*)-**86e**: (Hautpdiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ –0.01 (s, TBS-C*H*$_3$, 3 H), 0.04 (s, TBS-C*H*$_3$, 3 H), 0.85 (s, 3 × TBS-C*H*$_3$, 9 H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 16-C*H*$_3$, 3 H), 1.42 (dd^{AB}, J_1

= 13.9 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.92-2.04 (m, 2-CH, 1 H), 2.54 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.63 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.5 Hz, 4-CH, 1 H), 3.06 (br.s, 15-OH, 1 H), 3.72 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.8 Hz, 3-CH, 1 H), 3.76 (s, -OCH_3, 3 H), 5.04 (dd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 6-CH_2=, 1 H), 5.15 (dd, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 6-CH_2=, 1 H), 5.76 (ddd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 9.9 Hz, J_3 = 9.6 Hz, 5-CH, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (TBS-CH_3), –3.5 (TBS-CH_3), 18.0 (TBS-C), 18.6 (16-CH_3), 25.9 (3 × TBS-CH_3), 40.0 (2-CH), 42.9 (1-CH_2), 52.8 (4-CH), 61.5 (-OCH_3), 80.3 (15-C), 82.7 (3-CH), 119.7 (6-CH_2=), 134.4 (5-CH=), 176.5 (14-C=O); IR (KBr-Film) ν 830, 1120, 1250, 1730, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{16}H_{30}O_4Si$: berechnet, C, 61.11; H 9.61: gefunden: C, 61.29; H, 9.86; $[\alpha]^{25}_D$ –9.6 (c 1.04, $CHCl_3$).



(4*S*,15*R*)-**86e**

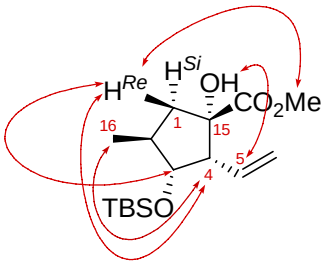
	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	1-H^{Re} (1.42 ppm)	3-CH (3.72 ppm)	1-H^{Re} und 3-H sind *cis*
2	1-H^{Re} (1.42 ppm)	5-CH (5.76 ppm)	1-H^{Re} und -CH=CH$_2$ sind *cis*
3	2-CH (1.92-2.04 ppm)	4-CH (2.63 ppm)	2-H und 4-H sind *cis*
4	15-OH (3.06 ppm)	5-CH (5.76 ppm)	15-OH und -CH=CH$_2$ sind *cis*
5	3-CH (3.72 ppm)	5-CH (5.76 ppm)	3-H und -CH=CH$_2$ sind *cis*

Tabelle 24 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*S*,15*R*)-**86e**.

R_f (4*R*,15*S*)-**86e** 0.42 (Heptan/Essigester 5/1);

(4*R*,15*S*)-**86e**: (Mindermengendiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.6 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.87 (s, 3 × TBS-CH_3, 9 H), 1.05 (d, J = 7.3 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.84 (dd^{AB}, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 5.8 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 2.25-2.37 (m, 2-CH, 1 H), 2.36 (dd^{AB}, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.87 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 4-CH, 1 H), 3.74 (s, -OCH_3, 3 H), 3.88 (dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 3-CH, 1 H), 4.03 (br. s, 15-OH, 1 H), 5.12 (dd, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 6-CH_2=, 1 H), 5.17 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 6-CH_2=, 1 H), 5.99 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 9.0 Hz, 5-CH=, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –5.0 (TBS-CH_3), –4.8 (TBS-CH_3), 17.9 (TBS-C), 19.7 (16-CH_3), 25.7 (3 × TBS-CH_3), 41.4 (2-CH), 46.9 (1-CH_2), 52.4 (-OCH_3), 55.7 (4-CH), 84.4 (3-CH), 85.5 (15-C), 118.7 (6-CH_2=), 132.3 (5-CH=), 174.2 (14-C=O); IR (KBr-Film) ν 840, 1250, 1730, 2860-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für

$C_{16}H_{30}O_4Si$: berechnet, C, 61.11; H 9.61; gefunden: C, 61.27; H, 9.87; $[\alpha]^{25}_D$ −18.3 (c 1.03, $CHCl_3$).



(4*R*,15*S*)-**86e**

	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	4-CH (2.87 ppm)	16-CH_3 (1.05 ppm)	4-CH und 16-CH_3 sind *cis*
2	4-CH (2.87 ppm)	1-H^{Re} (1.84 ppm)	4-CH und 1-H^{Re} sind *cis*
3	-OCH_3 (3.74 ppm)	1-H^{Re} (1.84 ppm)	-CO_2CH_3 und 1-H^{Re} sind *cis*
4	3-CH (3.88 ppm)	1-H^{Re} (1.84 ppm)	3-CH und 1-H^{Re} sind *cis*
5	15-OH (4.03 ppm)	5-CH= (5.99 ppm)	15-OH und -CH=CH_2 sind *cis*

Tabelle 25 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*R*,15*S*)-**86e**.

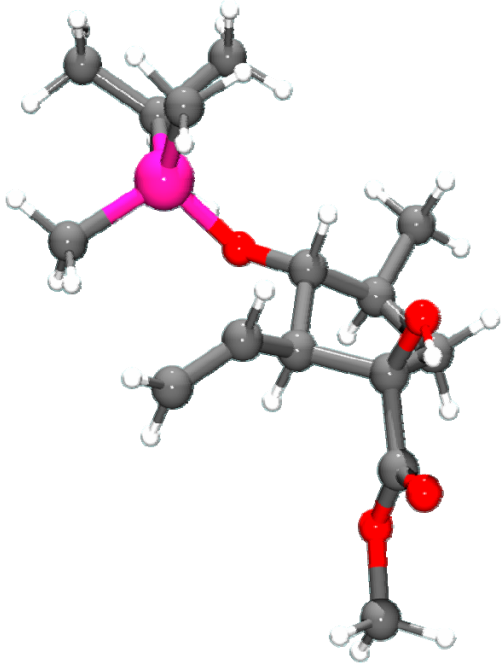
Daten zur quantenmechanischen Berechnung der Cyclopentanole **86e**:

Die Berechnungen wurden auf dem Niveau B3lYP/6-31G* (Gaussian 98) durchgeführt. Die optimierten Strukturen wurden durch nachfolgende Frequenzanalyse als Grundzustände verifiziert. Die so erhaltenen Energien sind unskaliert.

(4*S*,15*R*)-**86e** (Hauptdiastereomer)
Xyz-matrix of optimised geometry

51

C	-0.111706	0.571586	-0.259257
C	-1.313901	-0.386410	-0.049995
C	-2.504240	0.503313	-0.543518
C	-2.138250	1.935196	-0.052354
C	-0.630763	1.912371	0.303196
H	-1.417159	-0.536960	1.032026
H	-2.355958	2.622496	-0.875193
H	-2.743489	2.235739	0.807285
O	-2.566981	0.501595	-1.962144
H	-3.385485	0.020216	-2.191142
C	-3.839446	-0.020920	-0.022411
O	-4.706047	-0.452853	-0.760190
O	-3.943887	0.018462	1.312968
C	-5.171768	-0.501235	1.858236
H	-5.077426	-0.394714	2.938814
H	-6.025057	0.071178	1.486259
H	-5.295408	-1.551089	1.581692



C	-1.244227	-1.712963	-0.742478
C	-1.276503	-2.896947	-0.125354
H	-1.189898	-1.672665	-1.829262
H	-1.238724	-3.831403	-0.679347
H	-1.343192	-2.976956	0.957994
C	0.138140	3.143382	-0.173959
H	-0.270559	4.060609	0.266677
H	1.193666	3.079953	0.110314
H	0.082057	3.244395	-1.265251
H	0.076670	0.668064	-1.338572
O	1.063009	0.172691	0.417851
Si	2.396601	-0.721970	-0.087357
C	2.392894	-2.365528	0.841062
H	1.474241	-2.918676	0.619912
H	3.244168	-2.994684	0.554270
H	2.438480	-2.214922	1.925940
C	2.327810	-1.038698	-1.950951
H	2.243331	-0.114232	-2.533320
H	3.237081	-1.554097	-2.284266
H	1.476559	-1.677037	-2.212356
C	3.860388	0.761293	1.844650
C	3.957062	0.295349	0.376230
H	2.977996	1.388697	2.010671
H	3.801539	-0.085700	2.539695
H	4.748812	1.348406	2.120778
C	5.221746	-0.575004	0.206339
C	4.082897	1.532735	-0.537030
H	5.339432	-0.938388	-0.822705
H	6.122074	0.009077	0.446784
H	5.213523	-1.447678	0.869936
H	4.959436	2.133312	-0.252271
H	4.208472	1.253801	-1.590290
H	3.204369	2.184482	-0.467431
H	-0.521523	1.832072	1.393063

Thermodynamische Daten 298.15 K

Zero-point correction= 0.442071 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.469002
Thermal correction to Enthalpy= 0.469946
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.385013
Sum of electronic and zero-point Energies= -1217.772587
Sum of electronic and thermal Energies= -1217.745656
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1217.744712
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1217.829645

	E (Thermal) KCAL/MOL	CV CAL/MOL-KELVIN	S CAL/MOL-KELVIN
TOTAL	294.303	99.237	178.755

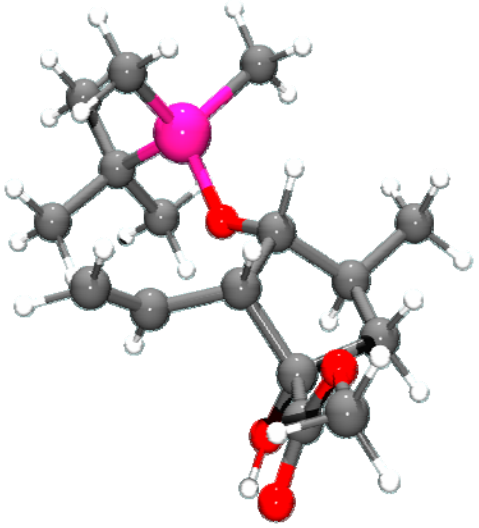
Thermodynamische Daten 450.15 K

Zero-point correction= 0.442069 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.498385
Thermal correction to Enthalpy= 0.499821
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.334575
Sum of electronic and zero-point Energies= -1217.772589
Sum of electronic and thermal Energies= -1217.716272
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1217.714837
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1217.880083

	E (Thermal) KCAL/MOL	CV CAL/MOL-KELVIN	S CAL/MOL-KELVIN
TOTAL	312.742	137.717	228.828

(4*R*,15*S*)-**86e** (Mindermengendiastereomer)

Xyz-matrix of optimised geometry



51
scf done: -1218.211881

C	-0.173777	0.768806	-0.377554
C	-1.291762	-0.344137	-0.322275
C	-2.382132	0.244143	0.645417
C	-2.246146	1.762893	0.425111
C	-0.724261	1.970624	0.429269
H	-2.678722	2.044007	-0.543337
H	-2.760594	2.323297	1.211950
C	-0.265223	3.338221	-0.073532
H	-0.664867	4.145123	0.551936
H	0.827341	3.416704	-0.058433
H	-0.603075	3.517223	-1.103001
H	-0.051677	1.062940	-1.431064
O	1.071926	0.341940	0.149729
Si	2.520240	0.140058	-0.683361
C	2.288612	-1.023122	-2.156899
H	1.611944	-0.585901	-2.901675
H	3.242180	-1.216926	-2.663576
H	1.861802	-1.983287	-1.849868
C	3.131982	1.807281	-1.341159
H	2.395355	2.260270	-2.015975
H	3.322621	2.522670	-0.533213
H	4.062273	1.690584	-1.910601
C	3.222544	-1.962933	1.090323
C	3.717592	-0.577254	0.623874
H	2.217356	-1.906649	1.521741
H	3.193922	-2.686514	0.266476
H	3.895019	-2.369453	1.859958
C	5.131760	-0.723760	0.020595
C	3.782906	0.366076	1.844524
H	5.545282	0.240174	-0.300755

H	5.822825	-1.140566	0.767504
H	5.145137	-1.399481	-0.843961
H	4.462647	-0.042789	2.606552
H	4.158247	1.361132	1.575052
H	2.798174	0.493017	2.306806
H	-0.371558	1.822826	1.456707
O	-2.079818	-0.050585	1.998132
H	-2.788137	-0.648002	2.305229
C	-3.769845	-0.315090	0.345616
O	-4.401433	-0.970199	1.153949
O	-4.211309	-0.023461	-0.887176
C	-5.510691	-0.546946	-1.222128
H	-5.508245	-1.637925	-1.160468
H	-6.267272	-0.150821	-0.540353
H	-5.701950	-0.218046	-2.243542
H	-1.743642	-0.406916	-1.318305
C	-0.826844	-1.710067	0.085542
C	-0.969537	-2.807070	-0.661294
H	-0.370355	-1.777213	1.068610
H	-0.635389	-3.781243	-0.313637
H	-1.425989	-2.776596	-1.649359

Thermodynamische Daten 298.15 K

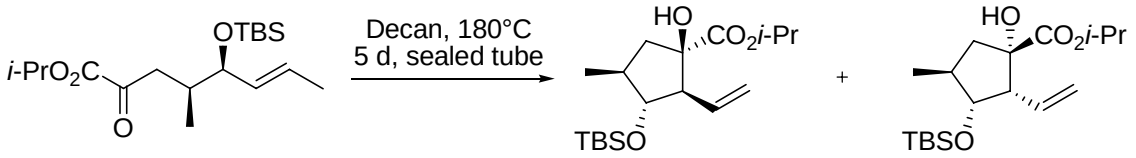
Zero-point correction= 0.441910 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.468864
Thermal correction to Enthalpy= 0.469808
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.384288
Sum of electronic and zero-point Energies= -1217.769971
Sum of electronic and thermal Energies= -1217.743017
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1217.742073
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1217.827593

	E (Thermal) KCAL/MOL	CV CAL/MOL-KELVIN	S CAL/MOL-KELVIN
TOTAL	294.217	99.256	179.992

Thermodynamische Daten 450.15 K

Zero-point correction= 0.441910 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.498258
Thermal correction to Enthalpy= 0.499693
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.333545
Sum of electronic and zero-point Energies= -1217.769971
Sum of electronic and thermal Energies= -1217.713623
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1217.712188
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1217.878336

	E (Thermal) KCAL/MOL	CV CAL/MOL-KELVIN	S CAL/MOL-KELVIN
TOTAL	312.662	137.761	230.077



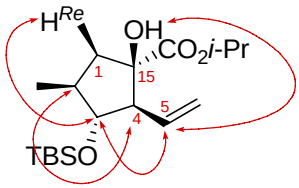
87f (4*S*,15*R*)-**86f** (4*R*,15*S*)-**86f**

(75%)
dr = 5:1

Cyclopentanole 86f: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift AAV3 ergab die Umsetzung des α-Ketoesters **87f** (490 mg, 1.43 mmol, 1 eq.) die diastereomeren Cyclopentanole (4*S*,15*R*)-**86f** (283.3 mg, 0.59 mmol, 58%) und (4*R*,15*S*)-**86f** (51.9 mg, 0.15 mmol, 11%) im Verhältnis 5:1. Weiterhin wurde eine Fraktion isoliert, bei der beide Diastereomere im Gemisch vorliegen (32 mg, 7%).

R_f (4*S*,15*R*)-**86f** 0.46 (Heptan/Essigester 5/1).

(4*S*,15*R*)-**86f**: (Hauptmengendiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ –0.05 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.00(s, TBS-CH_3, 3 H), 0.86 (s, TBS- 3 × CH_3, 9 H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, *i*Pr-CH_3, 3 H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, *i*Pr-CH_3, 3 H), 1.40 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.91-2.02 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.53 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 10.2 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.61 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.5 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.17 (br.s, 15-O*H*, 1 H), 3.74 (dd, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 3-C*H*, 1 H), 5.05-5.20 (m, *i*Pr-C*H*, 1 H und 6-CH_2, 2 H), 5.80 (ddd, J_1 = 17.1 Hz, $J_2 = J_3$ = 9.9 Hz, 5-C*H*, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (TBS-*C*H$_3$), –3.5 (TBS-*C*H$_3$), 18.0 (TBS-*C*), 18.8 (16-*C*H$_3$), 21.7 (*i*Pr- 2 × *C*H$_3$), 25.9 (TBS- 3 × *C*H$_3$), 40.0 (2-*C*H)), 42.9 (1-*C*H$_2$), 61.6 (4-*C*H), 69.7 (*i*Pr-*C*H), 80.1 (15-*C*), 82.8 (3-*C*H), 119.5 (6-*C*H$_2$=), 134.6 (5-*C*H=), 175.6 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 775, 835, 1100, 1250, 1720, 2860, 2930, 2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{34}O_4Si$: berechnet, C, 63.11; H 10.00; gefunden: C, 62.95; H, 10.21; $[\alpha]^{25}_D$ +4.8 (c 1.14, $CHCl_3$).



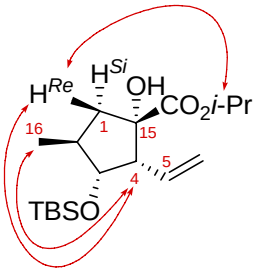
(4*S*,15*R*)-**86f**

	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	1-H^{Re} (1.40 ppm)	3-CH (3.74 ppm)	1-H^{Re} und 3-H sind *cis*
2	3-CH (3.74 ppm)	5-CH (5.80 ppm)	3-H und -CH=CH_2 sind *cis*
3	2-CH (19.1-2.02 ppm)	4-CH (2.61 ppm)	2-H und 4-H sind *cis*
4	15-OH (3.17ppm)	5-CH (5.80 ppm)	15-OH und -CH=CH_2 sind *cis*

Tabelle 26 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*S*,15*R*)-**86f**.

R_f (4*R*,15*S*)-**86f** 0.45 (Heptan/Essigester 5/1).

(4*R*,15*S*)-**86f**: (Mindermengendiastereomer) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.06 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.87 (s, TBS- 3 × CH_3, 9 H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.29 (d, J = 5.6 Hz, *i*Pr-CH_3, 3 H), 1.30 (d, J = 5.6 Hz, *i*Pr-CH_3, 3 H), 1.81 (dd^{AB}, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 2.27-2.34 (m, 2-C*H*, 1 H und 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.86 (dd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 =5.0 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.86 (br.s, 15-O*H*, 1 H), 3.88 (dd, J_1 = 4.9 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 3-C*H*, 1 H), 5.03-5.18 (m, 6-CH_2, 2 H und *i*Pr-C*H*, 1 H), 6.00 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 9.3 Hz, 5-C*H*, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –4.9 (TBS-*C*H_3), –4.8 (TBS-*C*H_3), 17.9 (TBS-*C*), 19.5 (16-*C*H_3), 21.8 (*i*Pr- 2 × *C*H_3), 25.7 (TBS- 3 × *C*H_3), 41.4 (2-*C*H), 46.5 (1-*C*H_2), 56.0 (4-*C*H), 68.8 (*i*Pr-*C*H), 84.2 (3-*C*H), 84.7 (15-*C*), 118.4 (6-*C*H_2=), 132.7 (5-*C*H=), 173.5 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 840, 1100, 1250, 1720, 2860, 2930, 2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{18}H_{34}O_4Si$: berechnet, C, 63.11; H 10.00; gefunden: C, 63.04; H, 10.06; $[\alpha]^{25}_D$ –13.2 (c 1.20, $CHCl_3$).

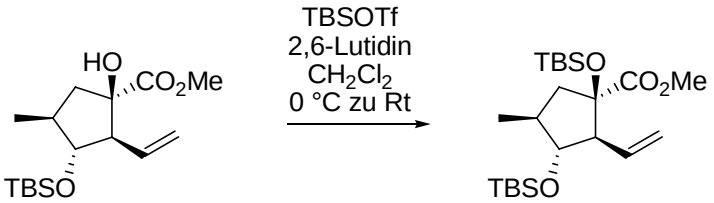


(4*R*,15*S*)-**86f**

	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	16-CH_3 (1.05 ppm)	4-CH (2.86 ppm)	4-CH und 16-CH_3 sind *cis*
2	1-H^{Re} (1.81 ppm)	4-CH (2.86 ppm)	1-H^{Re} und 4-CH sind *cis*
3	1-H^{Re} (1.81 ppm)	-O*i*Pr (1.29-1.30 ppm)	1-H^{Re} und -CO_2*i*Pr sind *cis*

Tabelle 27 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (4*R*,15*S*)-**86f**.

8.2.3 Synthese des kristallinen Diols und Invertierung an C3

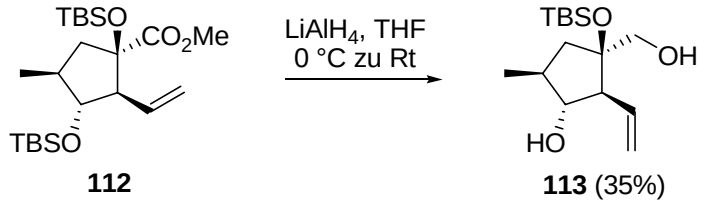


(4*S*,15*R*)-**86e** **112** (96%)

Bissilylether112: Zu einer Lösung von Cyclopentan (4*S*,15*R*)-**86e** (1.77 g, 5.65 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (11 ml, 2 ml/mmol) gibt man 2,6-Lutidin (1.45 ml, 12.43 mmol, 2.2 eq.) und TBSOTf (1.56 ml, 6.78 mmol, 1.2 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Mischung für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 100/1) liefert Bissilylether **112** (2.34 g, 5.45 mmol, 96%) als farbloses Öl.

R_f **112** 0.70 (Heptan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.11 (s, 3 H), –0.06 (s, 3 H), –0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 0.79 (s, 9 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.29 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 8.6 Hz, 1 H), 1.78-1.92 (m, 1 H), 2.46-2.57 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.63 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.2 Hz, 1 H), 4.91 (dd, J_1 = 22.2 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1 H), 4.96 (dd, J_1 = 15.3 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1 H), 5.68 (ddd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 10.1 Hz, J_3 = 9.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.4 (CH_3), –3.3 (CH_3), –3.1 (CH_3), 18.0 (C), 18.4 (CH_3), 18.7 (C), 25.9 (3 × CH_3), 26.1 (3 × CH_3), 40.0 (CH), 44.7 (CH_2), 51.8 (CH), 62.8 (CH_3), 82.5 (CH), 83.0 (C), 118.5 (CH_2=), 135.3 (CH=), 175.2 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1750, 2850-2950cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{22}H_{44}O_4Si_2$: berechnet, C, 61.63; H, 10.34; gefunden: C, 61.34; H, 10.53; $[\alpha]^{25}_D$ –7.0 (c 1.4, $CHCl_3$).



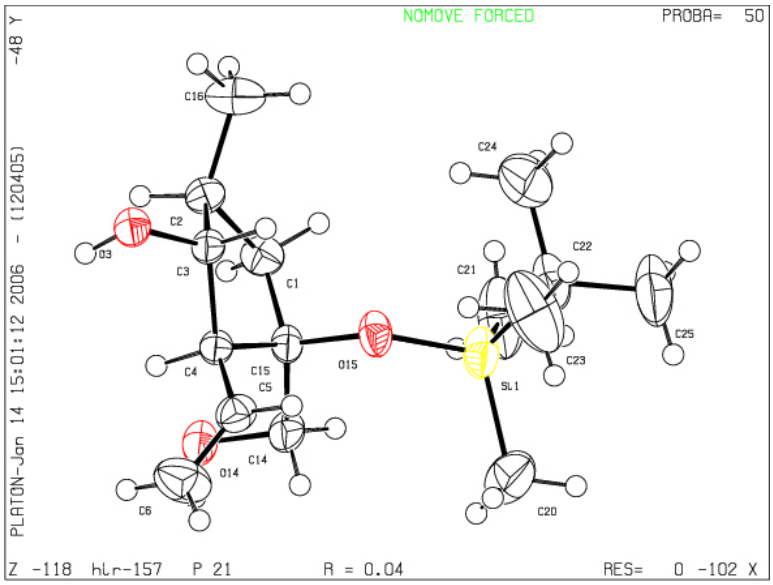
112 **113** (35%)

Diol 113: Zu einer Lösung von Bissilylether **112** (2.63 g, 6.13 mmol, 1 eq.) in THF (30 ml, 5 ml/mmol) gibt man $LiAlH_4$ (512 mg, 13.49 mmol, 2.2 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und

die Suspension für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch langsame (Gasentwicklung!) Zugabe von gesättigter wässriger $(NH_4)_2SO_4$-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 3/1) liefert Diol **113** (849 mg, 2.11 mmol, 35%) als weiße Kristalle.

R_f**113** 0.40 (Heptan/Essigester 1/2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.27 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1 H), 1.60-1.68 (m, 3 H), 2.05 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.3 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J_1 = J_2 = 9.4 Hz, 1 H), 3.33 (d^{AB}, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.38 (d^{AB}, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J_1 = J_2 = 9.5 Hz, 1 H), 4.99-5.07 (m, 2 H), 5.75-5.89 (m, 1 H);. ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –2.3 (CH_3), –2.2 (CH_3), 18.1 (CH_3), 18.4 (C), 25.9 (3 × CH_3), 39.3 (CH), 42.4 (CH_2), 60.4 (CH), 69.8 (CH_2), 81.5 (CH), 82.1 (C), 117.8 (CH_2=), 136.9 (CH=); IR (KBr-Film) ν 770, 830, 1050, 1260 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{15}H_{30}O_3Si$: berechnet, C, 62.89; H 10.55; gefunden: C, 62.69; H, 10.80; $[\alpha]^{25}_D$ –24.7 (c 1.44 , $CHCl_3$); mp: 115.5 °C.



Bond precision:	C-C = 0.0035 A	Wavelength=0.71073
Cell:	a=7.2150(10) b=7.5240(10)	c=16.782(3)
	alpha=90 beta=92.21(3)	gamma=90
	Calculated	Reported
Volume	910.3(2)	910.3(2)
Space group	P 21	P 21
Hall group	P 2yb	?
Moiety formula	C15 H30 O3 Si	C15 H30 O3 Si

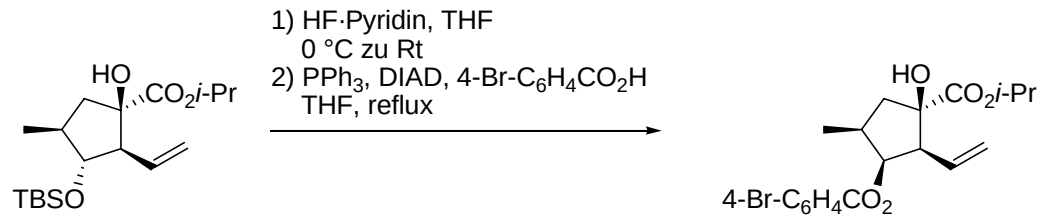
Sum formula	C15 H30 O3 Si	C15 H30 O3 Si
Mr	286.48	286.48
Dx,g cm-3	1.045	1.045
Z	2	2
Mu (mm-1)	0.132	0.132
F000	316.0	316.0
F000'	316.29	
h,k,lmax	8,9,20	8,9,20
Nref	1822(3366)	3291
Tmin,Tmax	0.974,0.989	0.974,0.990
Tmin'	0.974	

Correction method= 'NONE'

Data completeness= 1.81(0.98) Theta(max)= 25.41

R(reflections)= 0.0382(2822) wR2(reflections)= 0.1002(3291)

S = 1.035 Npar= 180



(2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86f**

(2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114**
(63% zwei Stufen)

Brombenzoat (2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114**: Zu einer Lösung von Cyclopentan (2*S*,3*R*,4*S*,15*R*)-**86f** (46.2 mg, 0.135 mmol, 1 eq.) in THF (2 ml, 15 ml/mmol) in einem trockenen Polyethylenvial gibt man bei 0 °C HF·Pyridin (0.3 ml). Nach 10 min wird das Eisbad entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Sobald DC-Kontrolle den Verbrauch des Startmaterials anzeigt, wird die Reaktion mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-lösung neutralisiert (Gasentwicklung!). Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Man erhält das rohe Diol (30.3 mg, 0.133 mmol, 98%) als farbloses Öl. Das Rohprodukt wird in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.

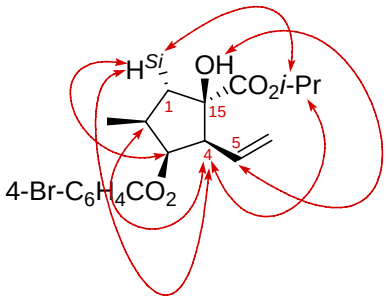
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) (Rohprodukt) δ 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.19 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 1.21 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 1.46 (dd^{AB}, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 1.91-2.07 (m, 1 H), 2.53-2.64 (m, 2 H), 3.16 (br.s, 1 H), 3.71 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 8.9 Hz, 1 H), 5.00-5.25 (m, 3 H), 5.83

(ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 8.9 Hz, 1 H), es konnte nur eine -OH Resonanz detektiert werden.

Zu einer Lösung des Diols (30.3 mg, 0.133 mmol) in THF (5 ml, 38 ml/mmol) gibt man PPh_3 (90.5 mg, 0.345 mmol, 2.6 eq.) und 4-Brombenzoesäure (67.2 mg, 0.334 mmol, 2.52 eq.) bei Raumtemperatur. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylazodicarboxylat DIAD (67.1 mg, 0.332 mmol, 2.5 eq.). Das Eisbad wird durch ein Ölbad ersetzt, und die Reaktionsmischung für 4 h auf 85 °C erhitzt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung und CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man das Brombenzoat (2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114** (35 mg, 0.085 mmol, 64%) als farbloses Öl.

R_f (2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114** 0.55 (Heptan/Ethylacetat 1/1)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 16-C*H*$_3$, 3 H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, *i*Pr-C*H*$_3$, 3 H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, *i*Pr-C*H*$_3$, 3 H), 1.85 (dd^{AB}, J_1 = 13.7 Hz, J_2 = 10.9 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Re}), 2.37-2.47 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.55 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1-C*H*$_2$, 1 H^{Si}), 2.98 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.23 (br. s, 15-O*H*, 1 H), 5.02-5.14 (m, 6-C*H*$_2$, 2H und *i*Pr-C*H*, 1H), 5.56 (dd, J_1 = J_2 = 3.9 Hz, 3-C*H*, 1 H), 5.79 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.4 Hz, J_3 = 8.8 Hz, 5-C*H*, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 4-Br-$C_6H_4CO_2$-C*H*=, 2 H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 4-Br- $C_6H_4CO_2$-C*H*=, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2 (16-*C*H$_3$), 21.7 (*i*Pr- 2 × *C*H$_3$), 38.2 (2-*C*H), 45.7 (1-*C*H$_2$), 57.7 (4-*C*H), 69.9 (*i*Pr-*C*H), 80.9 (3-*C*H), 82.1 (15-*C*), 119.4 (6-*C*H$_2$=), 128.1 (4-Br-$C_6H_4CO_2$-*C*=), 129.0 (4-Br- $C_6H_4CO_2$-*C*=), 131.2 (5-*C*H=), 131.4 (4-Br- $C_6H_4CO_2$- 2 × *C*H=), 131.8 (4-Br- $C_6H_4CO_2$- 2 × *C*H=), 165.4 (4-Br- $C_6H_4CO_2$-*C*=O), 175.9 (14-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 750, 1100, 1270, 1720, 2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{19}H_{23}BrO_5$: berechnet, C, 55.49; H 5.64, gefunden: C, 55.66; H, 5.82; $[\alpha]^{25}_D$ +98.2 (c 4.50, $CHCl_3$).



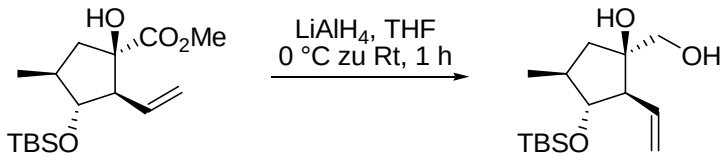
(2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114**

	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	-O*i*Pr (1.33-1.34 ppm)	4-CH (2.98 ppm)	-CO_2*i*Pr und 4-H sind *cis*
2	-O*i*Pr (1.33-1.34 ppm)	1-H^{Si} (2.55ppm)	-CO_2*i*Pr und 1-H^{Si} sind *cis*
3	2-CH (2.37-2.47 ppm)	4-CH (2.98 ppm)	2-H und 4-H sind *cis*
4	4-CH (2.98 ppm)	1-H^{Si} (2.55 ppm)	4-H und 1-H^{Si} sind *cis*
5	15-OH (3.23 ppm)	5-CH (5.79 ppm)	15-OH und -CH=CH_2 sind *cis*
6	3-CH (5.56 ppm)	1-H^{Si} (2.55 ppm)	3-H und 1-H^{Si} sind *cis*

Tabelle 28 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von (2*S*,3*S*,4*S*,15*R*)-**114**.

8.3 Untersuchungen zur Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

8.3.1 Kettenverlängerung an C5 bis C8

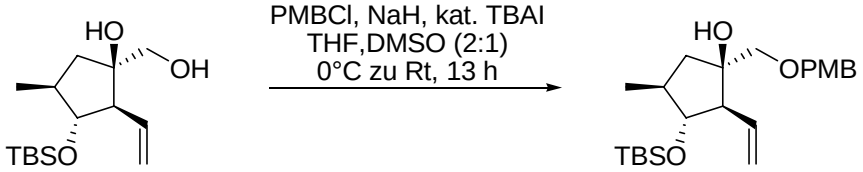


(4*S*,15*R*)-**86e** **120** (quant.)

Diol 120: Zu einer Lösung von Cyclopentan (4*S*,15*R*)-**86e** (2.47 g, 7.86 mmol, 1 eq.) in THF (39 ml, 5 ml/mmol) gibt man vorsichtig Lithiumaluminiumhydrid (895 mg, 23.59 mmol, 3 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch tropfenweise Zugabe von gesättigter wässriger NH_4SO_4-Lösung (starke Gasentwicklung!) bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 2/1) erhält man das Diol **120** (2.26 g, 7.86 mmol, 100%) als weißen Feststoff.

R_f **120** 0.28 (Heptan/Ethylacetat 1/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.05 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.25 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1 H), 1.63-1.80 (m, 1 H), 1.94 (br.s, 1 H), 2.09 (dd^{AB}, J_1 = 13.7 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1 H), 2.15 (dd, J_1 = J_2 = 9.2 Hz, 1 H), 3.38 (d^{AB}, J = 10.7Hz, 1 H), 3.47 (d^{AB}, J = 11.0 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J_1 = J_2 = 8.6 Hz, 1 H), 5.15 (ddd, J_1 = 18.7 Hz, J_2 = 13.7 Hz, J_3 = 2.0 Hz, 2 H), 5.79 (ddd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = J_3 = 9.0 Hz, 1 H), es konnte nur eine -OH Resonanz detektiert werden; ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.5 (CH_3), 18.0 (C), 18.4 (CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 39.8 (CH), 41.7 (CH_2), 60.0 (CH), 70.1 (CH_2), 78.8 (C), 83.1 (CH), 119.4 (CH_2=), 136.8 (CH=); IR (KBr-Film) ν 770, 830, 880, 1120, 1250, 1460, 1860, 1930, 2950, 3310 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{15}H_{30}O_3Si$: C, 62.89; H 10.55; gefunden: C, 62.96; H, 10.67; $[\alpha]^{25}_D$ +16.7 (c 1.15, $CHCl_3$); mp: 57.8 °C.

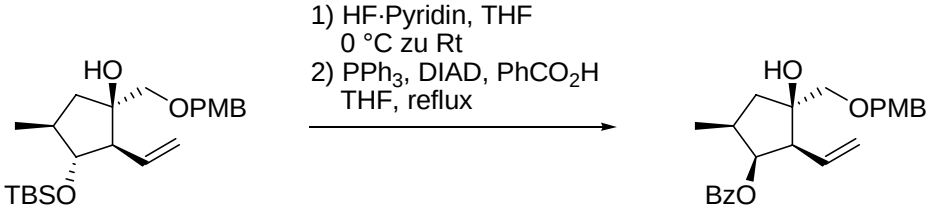


120 **121** (96%)

PMB-Alkohol 121: Zu einer Lösung von Diol **120** (2.26 g, 7.86 mmol, 1 eq.) in THF (40 ml, 5 ml/mmol) und DMSO (20 ml, 2.5 ml/mmol) gibt man Natriumhydrid (690 mg, 17.3 mmol, 60%ige Suspension in Paraffinöl, 2.2 eq.), katalytische Mengen Tetrabutylammoniumiodid TBAI (145 mg, 0.39 mmol, 0.05 eq.) und PMBCl (1.18 ml, 8.65 mmol, 1.1 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 13 h gerührt. Die Reaktion wird mit CH_2Cl_2 verdünnt und durch Zugabe von gesättiger wässriger NH_4Cl-Lösung abgebrochen. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1 zu 3/1) erhält man den Alkohol **121** (3.06 g, 7.52 mmol, 96%) als farbloses Öl.

R_f **121** 0.70 (Heptan/Ethylacetat 1/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ –0.01 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.33 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.5 Hz, 1 H), 1.67-1.78 (m, 1 H), 2.19 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.1 Hz, 1 H), 2.20 (dd, J_1 = J_2 = 9.1 Hz, 1 H), 2.25 (s, 1 H), 3.27 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.31 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.69 (dd, J_1 = J_2 = 8.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.43 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.48 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1 H), 5.16 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1 H), 5.81 (dt, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 9.7 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.5 (CH_3), 18.0 (C), 18.6 (CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 39.8 (CH), 42.8 (CH_2), 55.3 (CH oder CH_3), 59.8 (CH oder CH_3), 73.1 (CH_2), 77.0 (CH_2), 78.2 (C), 83.2 (CH), 113.8 (2 × CH=), 118.7 (CH_2=), 129.2 (2 × CH_3), 130.2 (C=), 136.5 (CH=), 159.2 (C=); IR (KBr-Film) ν 770, 830, 870, 1110, 1250, 1510, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{23}H_{38}O_4Si$: C, 67.94; H 9.42; gefunden: C, 67.96; H, 9.43; $[\alpha]^{25}_D$ +18.6 (c 1.18, $CHCl_3$).



121 **125** (86% zwei Stufen)

Benzoat 125: Zu einer Lösung von Alkohol **121** (108 mg, 0.265 mmol, 1 eq.) in THF (6 ml, 22 ml/mmol) in einem trockenen Polyethylenvial gibt man bei 0 °C HF·Pyridin (0.5 ml). Nach 10 min wird das Eisbad entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Sobald DC-Kontrolle

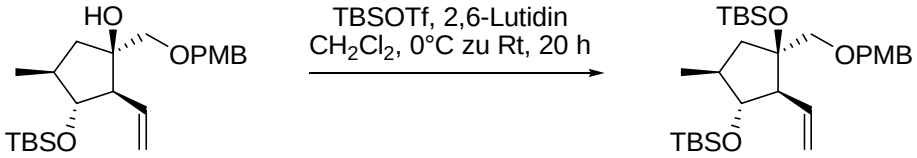
den Verbrauch des Startmaterials anzeigt, wird die Reaktion mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-lösung neutralisiert (Gasentwicklung!). Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Heptan/Essigester 3/1) erhält man das Diol (74 mg, 0.25 mmol, 95%) als farbloses Öl.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.28 (dd^{AB}, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 9.3 Hz, 1 H), 1.58-1.75 (m, 1 H), 1.82 (br.s, 1 H), 2.02-2.16 (m, 2 H), 2.22 (br.s, 1 H), 3.20 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.24 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.60 (dd, J_1 = J_2 = 9.3 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.36 (d^{AB}, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.40 (d^{AB}, J = 12.0 Hz, 1 H), 5.04-5.18 (m, 2 H), 5.84 (ddd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 10.4 Hz, J_3 = 8.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

Zu einer Lösung des Diols (89.9 mg, 0.308 mmol) in THF (5 ml, 16 ml/mmol) gibt man PPh_3 (210 mg, 0.799 mmol, 2.6 eq.) und Benzoesäure (95 mg, 0.775 mmol, 2.52 eq.) bei Raumtemperatur. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylazodicarboxylat DIAD (165 mg, 0.789 mmol, 2.5 eq.). Das Eisbad wird durch ein Ölbad ersetzt, und die Reaktionsmischung für 3 h auf 85 °C erhitzt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung und CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1 zu 5/1) erhält man das Benzoat **125** (110 mg, 0.277 mmol, 90%) als farbloses Öl.

R_f **125** 0.55 (Heptan/Ethylacetat 1/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.76 (dd^{AB}, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 11.0 Hz, 1 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 2.32 (dd^{AB}, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 3.34 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.38 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.48 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.53 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 5.06-5.17 (m, 2 H), 5.56 (dd, J_1 = J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 5.87 (ddd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 10.6 Hz, J_3 = 8.6 Hz, 1 H), 6.86-6.92 (m, 2 H), 7.23-7.27 (m, 2 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.52-7.60 (m, 1 H), 8.05-8.10 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5 (CH_3), 37.3 (CH), 44.6 (CH_2), 54.6 (CH oder CH_3), 55.3 (CH oder CH_3), 73.1 (CH_2), 75.5 (CH_2), 80.9 (C), 81.6 (CH), 113.8 (2 × CH=), 119.2 (CH_2=), 128.5-133.6 (komplexes Signalmuster), 159.3 (C=), 166.1 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1510, 1710, 2850-2960, 3510 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{24}H_{28}O_5$: C, 72.70; H 7.12; gefunden: C, 72.83; H, 7.28.

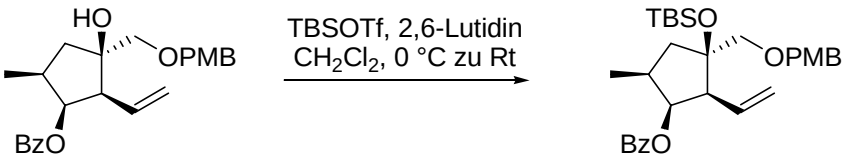


121 **79a** (94%)

Bissilylether 79a: Zu einer Lösung von PMB-Alkohol **121** (3.06 g, 7.53 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (45 ml, 6 ml/mmol) gibt man 2,6-Lutidin (1.93 ml, 16.56 mmol, 2.2 eq.) und frisch hergestelltes TBSOTf (2.25 ml, 9.79 mmol, 1.3 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättiger wässriger NH_4Cl-Lösung abgebrochen. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 10/1) erhält man den Bissilylether **79a** (3.69 g, 7.08 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f **79a** 0.63 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.00 (s, 6 H), 0.04 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.87 (s, 18 H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.30 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1 H), 17.0-1.85 (m, 1 H), 2.21-2.37 (m, 2 H), 3.21 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.25 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.36 (d^{AB}, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.46 (d^{AB}, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.02 (ddd, J_1 = 19.6 Hz, J_2 = 13.7 Hz, J_3 = 2.5 Hz, 2 H), 5.82 (ddd, J_1 = 17.0 Hz, $J_2 = J_3$ = 9.9 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.4 (CH_3), –2.5 (2 × CH_3), 18.1 (C), 18.5 (C), 19.1 (CH_3), 26.0 (6 × CH_3), 39.7 (CH), 42.6 (CH_2), 55.2 (CH oder CH_3), 60.4 (CH oder CH_3), 72.8 (CH_2), 75.0 (CH_2), 81.9 (C), 83.2 (CH), 113.7 (2 × CH=), 117.7 (CH_2=), 129.1 (2 × CH_3), 130.5 (C=), 137.3 (CH=), 159.1 (C=); IR (KBr-Film) ν 775, 835, 1040, 1120, 1250, 1510, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{29}H_{52}O_4Si_2$: C, 66.87; H 10.06; gefunden: C, 66.89; H, 9.72; $[\alpha]^{25}_D$ +4.2 (c 0.94, $CHCl_3$).



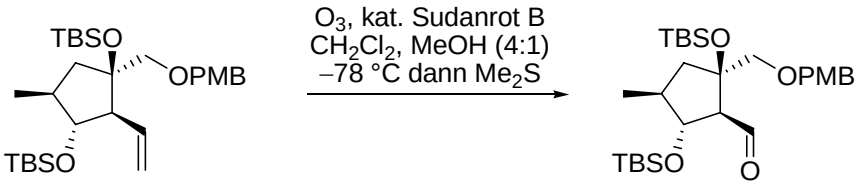
125 **125a** (92%)

Benzoat 125a: Zu einer Lösung von Benzoat **125** (325 mg, 0.82 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (4 ml, 5 ml/mmol) gibt man 2,6-Lutidin (0.2 ml, 1.64 mmol, 2 eq.) und frisch hergestelltes TBSOTf (2.85 ml, 1.23 mmol, 1.5 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion bei Raumtemperatur

für 20 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättiger wässriger NH_4Cl-Lösung abgebrochen. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man das Benzoat **125a** (385 mg, 0.75 mmol, 92%) als farbloses Öl.

R_f **125a** 0.55 (Heptan/Ethylacetat 1/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.76 (dd^{AB}, $J_1 = J_2$ = 12.0 Hz, 1 H), 2.07-2.23 (m, 1 H), 2.29 (dd^{AB}, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J_1 = 8.9 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 3.25 (d^{AB}, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.31 (d^{AB}, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.42 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.47 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.87-5.00 (m, 2 H), 5.46 (dd, $J_1 = J_2$ = 4.2 Hz, 1 H), 5.86 (ddd, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 9.1 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.20-7.26 (m, 2 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.48-7.56 (m, 1 H), 8.05-8.10 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) –2.2 (CH_3), –2.1 (CH_3), 14.4 (CH_3), 18.4 (C), 25.9 (3 × CH_3), 37.8 (CH), 45.9 (CH_2), 55.2 (CH oder CH_3), 55.7 (CH oder CH_3), 72.9 (CH_2), 75.3 (CH_2), 81.8 (CH), 83.4 (C), 113.8 (2 × CH=), 117.1 (CH_2=), 128.2 (2 × CH=), 129.2 (2 × CH=), 129.8 (2 × CH=), 130.3 (C=), 130.5 (C=), 132.7 (CH=), 134.3 (CH=), 159.2 (C=), 166.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1250, 1270, 1720, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{30}H_{42}O_5Si$: C, 70.55; H 8.29; gefunden: C, 70.24; H, 8.25; $[\alpha]^{25}_D$ +49.1 (c 1.03, $CHCl_3$).

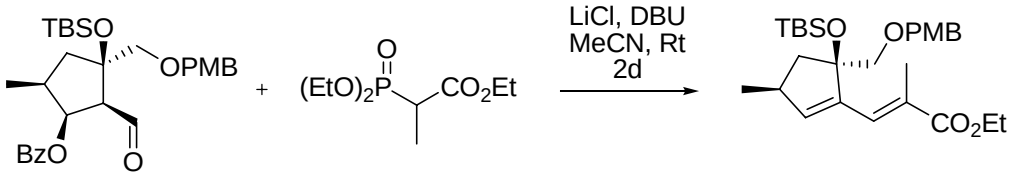


79a **78a** (82%)

Aldehyd 78a: Bissilylether **79a** (3.69 g, 7.08 mmol) wird in einer 4:1 Mischung von CH_2Cl_2 (70 ml, 10 ml/mmol) und MeOH (18 ml, 2.5 ml/mmol) in einem 2-Halskolben gelöst. Man gibt einen kleinen Kristall Sudanrot B dazu und kühlt die himbeerfarbene Lösung mit einem Trockeneisbad auf –78 °C. Ozongas wird bei –78 °C durch die Lösung geleitet bis die rote Farbe verschwindet. Anschließend leitet man Stickstoffgas für 5 min ein, gefolgt von der Zugabe von Dimethylsulfid (7 ml, 1 ml/mmol) bei –78 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält den Aldehyd **78a** (3.04 g, 5.81 mmol, 82%) als farbloses Öl.

R_f **78a** 0.43 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.09 (s, 3 H), –0.07 (s, 3 H), –0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.73 (s, 9 H), 0.75 (s, 9 H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.24 (dd^{AB}, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 11.2 Hz, 1 H), 1.60-1.75 (m, 1 H), 2.08 (dd^{AB}, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1 H), 2.57 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1 H), 3.32 (d^{AB}, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.38 (d^{AB}, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.15 (dd, J_1 = J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 9.64 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.5 (CH_3), –4.4 (CH_3), –2.8 (CH_3), –2.6 (CH_3), 17.6 (CH_3), 17.9 (C), 18.2 (C), 25.7 (3 × CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 40.3 (CH), 43.9 (CH_2), 55.3 (CH oder CH_3), 66.6 (CH oder CH_3), 72.9 (CH_2), 77.0 (CH_2), 77.6 (CH), 83.0 (C), 113.7 (2 × CH=), 129.2 (2 × CH=), 130.0 (C=), 159.2 (C=), 202.4 (C=O); IR (KBr-Film) ν 780, 835, 1090, 1250, 1510, 1720, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{28}H_{50}O_5Si_2$: C, 64.32; H 9.64; gefunden: C, 64.56; H, 9.67; $[\alpha]^{25}_D$ +36.6 (c 1.28, $CHCl_3$).



126a **123** **124** (34%)

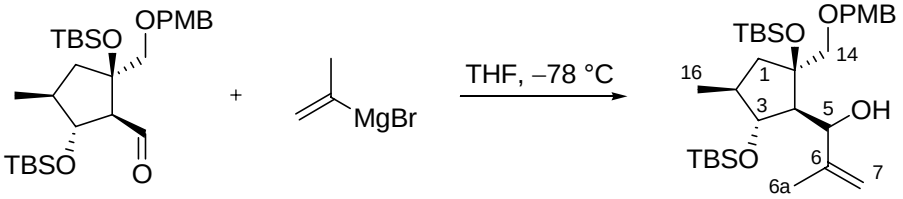
Dien 124: Zu einer Lösung von Phosphonat **123** (53 mg, 0.64 mmol, 3.75 eq.) in Acetonitril (3 ml, 17 ml/mmol) gibt man Lithiumchlorid (8.7 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.). Nachdem sich das Lithiumchlorid gelöst hat, gibt man DBU (26 µl, 0.17 mmol, 1 eq.) hinzu und rührt für 30 min. Anschließend wird der rohe Aldehyd **126a**[335] (88 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) mit 3 ml Acetonitril in die Lösung gespült, und für 2 Tage gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung und Verdünnung mit CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1) erhält man das Dien **124** (28 mg, 0.06 mmol, 34%) als farbloses Öl.

R_f **124** 0.35 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.79 (s, 9 H), 1.05 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.40 (dd^{AB}, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 2.44 (dd^{AB}, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1 H), 2.62-2.72 (m, 1 H), 3.25 (d^{AB}, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.32 (d^{AB}, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.05-4.24 (m, 2 H), 4.34 (d^{AB}, J_1 = 11.7 Hz, 1 H), 4.40 (d^{AB}, J_1 =

[335] Herstellung analog zu Aldehyd **78a**, allerdings keine Reinigung durch Säulenchromatographie, sondern Einsatz als Rohprodukt

11.7 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.75-6.82 (m, 2 H), 7.11-7.17 (m, 3 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) –2.8 (CH_3), –2.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.8 (CH_3), 18.2 (C), 21.0 (CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 37.9 (CH_3), 45.1 (CH_2), 55.2 (CH_3), 60.5 (CH_2), 73.1 (CH_2), 75.8 (CH_2), 87.8 (C), 113.6 (2 × CH=), 128.9 (2 × CH=), 129.6 (C=), 130.7 (C=), 131.8 (CH=), 141.1 (CH=), 142.1 (C=), 159.0 (C=), 168.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 775, 830, 1040, 1110, 1250, 1510, 1700, 2850, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{27}H_{42}O_5Si$: C, 68.31; H 8.92; gefunden: C, 67.98; H, 8.78; $[\alpha]^{25}_D$ –43.3 (c 1.25, $CHCl_3$).



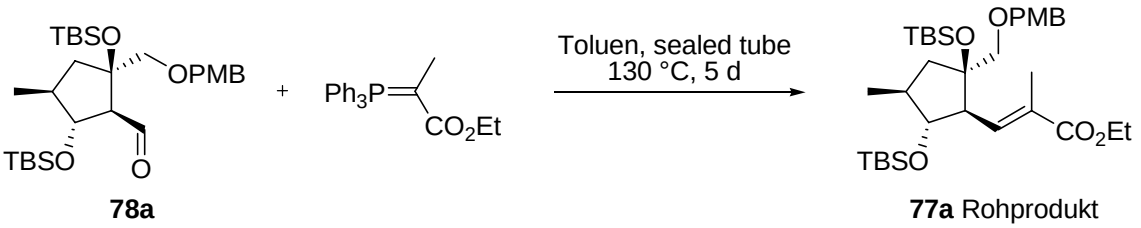
78a **132** (87%)

Allylalkohol 132: Zu einer Lösung von Aldehyd **78a** (280 mg, 0.54 mmol, 1 eq.) in THF (6 ml, 11 ml/mmol) gibt man bei –78 °C tropfenweise eine Isopropenylmagnesiumbromid-Lösung (10.7 ml, 5.36 mmol, 0.5 M in THF, 10 eq.). Man entfernt das Eisbad und rührt 20 min bei Raumtemperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung und Verdünnung mit CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1) erhält man den Allylalkohol **132** (263 mg, 0.47 mmol, 87%) als farbloses Öl.

R_f **132** 0.59 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.03 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.08 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.10 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.82 (s, TBS-3 × CH_3, 9 H); 0.88 (s, TBS-3 × CH_3, 9 H); 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.32 (dd^{AB}, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.61-1.72 (m, 2-CH, 1 H), 1.70 (s, 6a-CH_3, 3 H), 1.98 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 4-CH, 1 H), 2.25 (dd^{AB}, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 3.07 (br.s, -OH, 1 H), 3.34 (d^{AB}, J = 9.5 Hz, 14-CH_2, 1 H), 3.41 (d^{AB}, J = 9.5 Hz, 14-CH_2, 1 H), 3.80 (s, -OCH_3, 3 H), 3.98 (dd, J_1 = J_2 = 6.0 Hz, 3-CH, 1 H), 4.38 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, Ar-CH_2, 1 H), 4.42 (s, 5-CH, 1 H), 4.48 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, Ar-CH_2, 1 H), 4.87 (s, 7-CH_2, 1 H), 5.12 (s, 7-CH_2, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, Ar-2 × CH=, 2 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, Ar-2 × CH=, 2 H); ^{13}C NMR (125.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.5 (TBS-CH$_3$), –3.7 (TBS-CH$_3$), –2.7 (TBS-CH$_3$), –2.5 (TBS-CH$_3$), 18.0 (TBS-C), 18.4 (TBS-C), 19.0 (16-CH$_3$), 20.0 (6a-CH$_3$), 25.9 (TBS-3 × CH$_3$), 26.1 (TBS-3 × CH$_3$), 39.7 (2-CH), 44.5 (1-CH$_2$), 55.2 (Ar-OCH$_3$), 56.4 (4-CH),

72.7 (Ar-*C*H$_2$), 73.0 (5-*C*H), 75.4 (14-*C*H$_2$), 80.1 (3-*C*H), 83.2 (15-*C*), 111.1 (7-*C*H$_2$=), 113.6 (Ar-2 × CH=), 129.2 (Ar-2 × CH=), 130.1 (6-*C*=), 145.3 (Ar-*C*=), 159.1 (Ar-*C*=); Elementaranalyse für $C_{31}H_{56}O_5Si_2$: C, 65.91; H 9.99; gefunden: C, 66.11; H, 9.93; IR (KBr-Film) ν 770, 830, 1080, 1250, 1510, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; $[\alpha]^{25}_D$ +0.1 (c 1.01, $CHCl_3$).

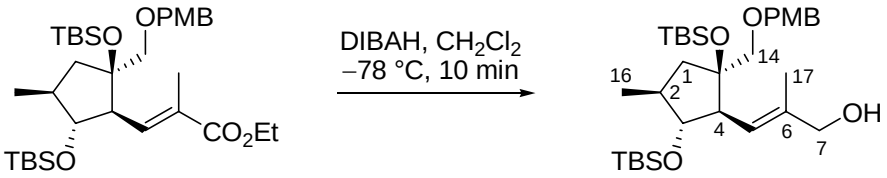


78a **77a** Rohprodukt

Olefin 77a: Zu einer Lösung von Aldehyd **78a** (803 mg, 1.54 mmol, 1 eq.) in Toluen (15 ml, 10 ml/mmol) in einem sealed tube gibt man (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenyl-phosphoran (1.11 g, 3.07 mmol, 2 eq.) bei Raumtemperatur. Das sealed tube wird mit einer Teflonkappe gasdicht verschlossen, und für 5 Tage im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur T = 130 °C). Das Toluen wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Heptan/Essigester 10/1 aufgenommen und durch eine 1 cm dicke Schicht Celite filtriert. Die Lösung wird erneut eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält das Olefin **77a** im Gemisch mit einem unabtrennbaren Nebenprodukt (Gesamtmasse: 797 mg). Dieses Gemisch wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt. Eine saubere Fraktion des Olefins **77a** konnte isoliert werden.

R_f **77a** 0.40 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.16 (s, 3 H), –0.07 (s, 3 H), –0.05 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 0.81 (s, 9 H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.26 (dd^{AB}, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1 H), 1.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 1.70-1.89 (m, 1 H), 2.31 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 10.2 Hz, 1 H), 2.74 (dd, J_1 = 10.7 Hz, J_2 = 9.7 Hz, 1 H), 3.08 (d^{AB}, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.14 (d^{AB}, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.77 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.1 Hz, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.30 (d^{AB}, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 4.35 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 6.78-6.85 (m, 3 H), 7.13-7.19 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.4 (CH_3), –4.2 (CH_3), –2.4 (2 × CH_3), 12.9 (CH_3), 14.2 (CH_3), 17.9 (C), 18.4 (C), 18.9 (CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 40.3 (CH), 42.9 (CH_2), 54.6 (CH oder CH_3), 55.2 (CH oder CH_3), 60.2 (CH_2), 73.0 (CH_2), 74.8 (CH_2), 83.0 (C), 83.9 (CH), 113.7 (2 × CH=), 129.2 (2 × CH=), 129.6 (C=), 130.2 (C=), 141.8 (CH=), 159.1 (C=), 168.0 (C=O); IR (KBr-Film) ν 775, 835, 1110, 1250, 1510, 1710, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{33}H_{58}O_6Si_2$: C, 65.30; H 9.63; gefunden: C, 65.21; H, 9.65; $[\alpha]^{25}_D$ +2.6 (c 1.55, $CHCl_3$).

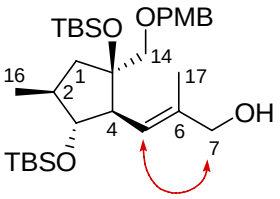


77a **122**
(75% zwei Stufen von **78a**)

Allylalkohol 122: Zu einer Lösung des verunreinigten Olefins **77a** (774 mg, angenommene 100% **77a** ≡ 1.53 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (15 ml, 10 ml/mmol) gibt man DIBAH (4.6 ml, 4.6 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 3 eq.) bei –78 °C. Nach 30 min bricht man die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Methanol und gesättigter wässriger Rochellesalz-Lösung ab, und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man den Allylalkohol **122** (650 mg, 1.15 mmol, 75% zwei Stufen) als farbloses Öl.

R_f **122** 0.37 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

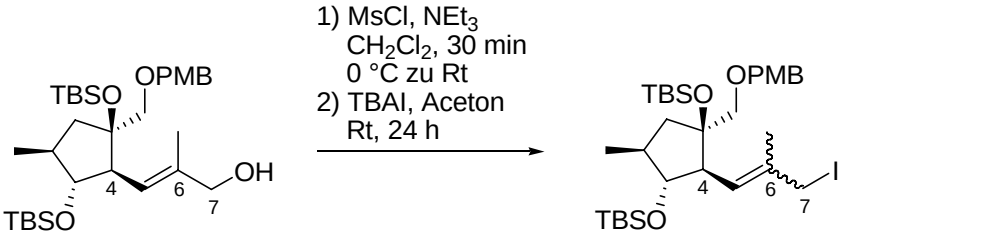
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ –0.06 (s, TBS-CH_3, 3 H), –0.01 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.02 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.06 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.84 (s, TBS- 3 × CH_3, 9 H), 0.86 (s, TBS- 3 × CH_3, 9 H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.29 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.65 (s, 17-CH_3, 3 H), 1.75-1.85 (m, 2-CH, 1 H), 2.34 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 2.65 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.9 Hz, 4-CH, 1 H), 3.17 (d^{AB}, J = 8.7 Hz, 14-CH_2, 1 H), 3.20 (d^{AB}, J = 8.7 Hz, 14-CH_2, 1 H), 3.71 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.8 Hz, 3-CH, 1 H), 3.80 (s, -OCH_3, 3 H), 4.01 (s, 7-CH_2, 2 H), 4.36 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, -O-CH_2-Ar-OCH$_3$, 1 H), 4.42 (d^{AB}, J = 11.5 Hz, -O-CH_2-Ar-OCH$_3$, 1 H), 5.49 (d, J = 10.1 Hz, 5-CH, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, -OPMB, 2 H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, -OPMB, 2 H), keine -OH Resonanz beobachtet; ^{13}C NMR (126.0 MHz, $CDCl_3$) δ –4.3 (TBS-CH$_3$), –4.0 (TBS-CH$_3$), –2.4 (2 × TBS-CH$_3$), 14.2 (17-CH$_3$), 17.9 (TBS-C), 18.4 (TBS-C), 19.0 (16-CH$_3$), 25.8 (3 × TBS-CH$_3$), 25.9 (3 × TBS-CH$_3$), 39.8 (2-CH), 42.7 (1-CH$_2$), 53.3 (4-CH), 55.2 (-Ar-OCH$_3$), 69.4 (7-CH$_2$), 72.9 (-O-CH$_2$-Ar-OCH$_3$), 74.9 (14-CH$_2$), 82.4 (15-C), 84.1 (3-CH), 113.6 (-OPMB- 2 × CH=), 125.4 (5-CH=), 129.1 (-OPMB- 2 × CH=), 130.4 (-OPMB-C=), 137.0 (6-C=), 159.0 (-OPMB-C=); IR (KBr-Film) ν 830, 1040, 1090, 1250, 1510, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{31}H_{56}O_5Si_2$: C, 65.91; H 9.99; gefunden: C, 66.06; H, 10.13; $[\alpha]^{30}_D$ +4.7 (c 1.6 , $CHCl_3$).



122

	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	1-H^{Re} (1.29 ppm)	5-CH (5.49 ppm)	1-H^{Re} und -CH=C(CH_3)- sind *cis*
2	4-CH (2.65 ppm)	2-CH (1.75-1.85 ppm)	4-H und 2-H sind *cis*
3	4-CH (2.65 ppm)	1-H^{Si} (2.34 ppm)	4-H und 1-H^{Si} sind *cis*
4	4-CH (2.65 ppm)	14-CH_2 (3.19 ppm)	4-H und 14-CH_2 sind *cis*
5	3-CH (3.71 ppm)	1-H^{Re} (1.29 ppm)	3-H und 1-H^{Re} sind *cis*
6	5-CH (5.49 ppm)	7-CH_2 (4.01 ppm)	(5*E*)

Tabelle 29 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von **122** (im Bild sind nur die Kreuzpeaks angegeben, die zum Beweis der Doppelbindungskonfiguration (5*E*) wichtig sind).

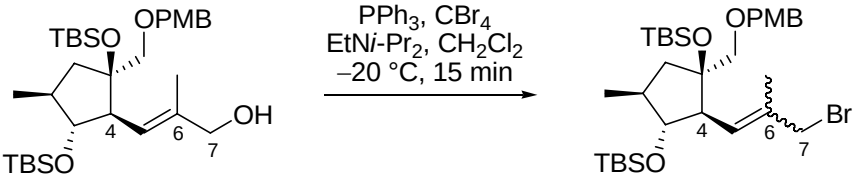


122 **76b** (85%)
1.5 : 1 Doppelbindungsisomeren

Allyliodid 76b: Zu einer Lösung von Allylalkohol **122** (150 mg, 0.266 mmol, 1 eq.) und Triethylamin (48 µl, 0.345 mmol, 1.3 eq.) in CH_2Cl_2 (2.7 ml, 10 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Methansulfonsäurechlorid (25 µl, 0.318 mmol, 1.2 eq.). Man entfernt das Eisbad und rührt für 30 min. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohmesylat wird in Aceton (3 ml, 11 ml/mmol) gelöst und Tetrabutylammoniumiodid TBAI (98 mg, 0.266 mmol, 1 eq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, danach mit Wasser gequencht und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1) erhält man das Allyliodid **76b** (152 mg, 0.225 mmol, 85% zwei Stufen) als ein 1.5:1 Doppelbindungsisomerengemisch.

R_f **76b** 0.56 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einem 1.5:1 Doppelbindungsisomerengemisch δ –0.08-0.04 (m, 24 H), 0.82 (s, 9 + 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3 + 3 H), 1.20-1.30 (m, 1 + 1 H), 1.69 (d, J = 1.3 Hz, 3 H^{Minder}), 1. 73 (d, J = 1.0 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.68-1.85 (m, 1 + 1 H), 2.33 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1 + 1 H), 2.58 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.7 Hz, 1 H^{Haupt}), 2.62 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.7 Hz, 1 H^{Minder}), 3.10-3.20 (m, 2 + 2 H), 3.70 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.8 Hz, 1 + 1 H), 3.79 (s, 3 + 3 H), 3.88 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H^{Haupt}), 3.99 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H^{Haupt}), 3.99 (s, 2 H^{Minder}), 4.32-4.43 (m, 2 + 2 H), 5.58 (d, J = 10.4 Hz, 1 H^{Minder}), 5.72 (d, J = 10.1 Hz, 1 H^{Haupt}), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 + 2 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2 + 2 H); (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einem 1.5:1 Doppelbindungsisomerengemisch δ –4.2 (1 + 1 CH_3), –4.0 (1 + 1 CH_3), –2.4 (2 + 2 CH_3), 14.7 (CH_3^{Minder}), 15.9 (CH_3^{Haupt}), 17.9 (1 + 1 C), 18.4 (1 + 1 C), 19.0 (1 + 1 CH_3), 25.9 (6 × CH_3^{Haupt}), 26.0 (6 × CH_3^{Minder}), 39.9 (1 + 1 CH), 42.7 (1 + 1 CH_2), 52.6 (1 + 1 CH_2), 52.6 (CH^{Minder} oder CH_3^{Minder}), 53.7 (CH^{Haupt} oder CH_3^{Haupt}), 55.3 (1 + 1 CH oder CH_3), 72.9 (1 + 1 CH_2), 74.6 (CH_2^{Haupt}), 74.7 (CH_2^{Minder}), 82.7 (C^{Minder}), 82.9 (C^{Haupt}), 83.7 (CH^{Haupt}), 83.9 (CH^{Minder}), 113.7 (2 + 2 CH=), 129.1 (2 × $CH=^{Minder}$), 129.2 (2 × $CH=^{Haupt}$), 129.7 ($CH=^{Haupt}$), 130.2 ($CH=^{Minder}$), 130.3 ($C=^{Minder}$), 133.6 (1 + 1 C=), 134.8 ($C=^{Haupt}$), 159.1 (1 + 1 C=); es wurden keine weiteren analytischen Daten ermittelt.



122

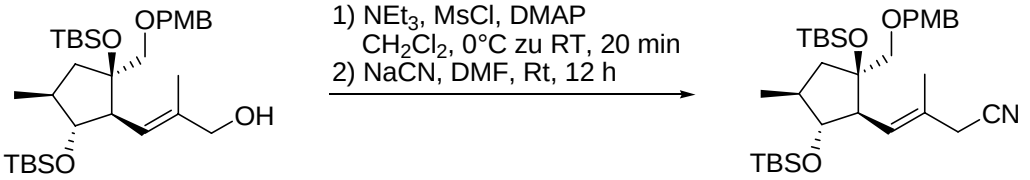
76c (93%)
Doppelbindungsisomere
von 8:1 bis 2.5:1

Allylbromid 76c: Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (174 mg, 0.66 mmol, 3 eq.) und EtN*i*-Pr_2 (0.19 ml, 1.1 mmol, 5 eq.) in CH_2Cl_2 (3 ml, 14 ml/mmol) gibt man Tetrabromkohlenstoff (220 mg, 0.66 mmol, 3 eq.) bei –20 °C. Man rührt 15 min bei dieser Temperatur und tropft dann eine Lösung von Allylalkohol **122** (125 mg, 0.22 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml, 9 ml/mmol) bei derselben Temperatur zu. Nach 15 min bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1) erhält man Allylbromid **76c**

(128 mg, 0.20 mmol, 93%) als Doppelbindungsisomerengemisch schwankender Zusammensetzung.

R_f **76c** 0.7 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) eines 8:1 Doppelbindungsisomerengemisches, bis auf die Signale bei 1.66 ppm und 5.55 ppm wurden nur die Signale des Hauptdiastereomeres angegeben δ –0.10 (s, 3 H), –0.06 (s, 3 H), –0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.79 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1 H), 1.66 (d, J = 1.2 Hz, 3 H^{Minder}), 1.68 (d, J = 1.2 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.68-1.85 (m, 1 H), 2.30 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J_1 = J_2 = 9.9 Hz, 1 H), 3.10 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.15 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J_1 = J_2 = 9.4 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.91 (d^{AB}, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.96 (d^{AB}, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.32 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 H), 4.38 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 10.1 Hz, 1H^{Minder}), 5.62 (d, J = 10.1 Hz, 1H^{Haupt}), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) eines 8:1 Doppelbindungsisomerengemisches, bis auf einige ausgewählte, wurden nur die Signale des Hauptdiastereomeres angegeben δ –4.2 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.4 (2 × CH_3), 14.7 (CH_3^{Minder}), 15.2 (CH_3^{Haupt}), 17.9 (C), 18.4 (C), 19.0 (CH_3), 25.9 (3 ×CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 40.0 (CH), 41.8 (CH_2), 42.7 (CH_2), 53.7(CH^{Minder} oder CH_3^{Minder}), 53.9 (CH^{Haupt} oder CH_3^{Haupt}), 55.2 (CH oder CH_3), 72.9 (CH_2), 74.6 (CH_2), 82.7 (C^{Minder}), 82.8 (C^{Haupt}), 83.8 (CH), 113.7 (2 × CH=), 129.2 (2 × CH=), 130.2 ($CH^{=Minder}$), 130.3 (CH=), 131.0($CH^{=Haupt}$), 133.6($C^{=Minder}$), 133.9 ($C^{=Haupt}$), 159.1 (C=); IR (KBr-Film) ν 775, 835, 1250, 1510, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{31}H_{55}BrO_4Si_2$: C, 59.3; H, 8.83; gefunden: C, 59.44; H, 8.68.



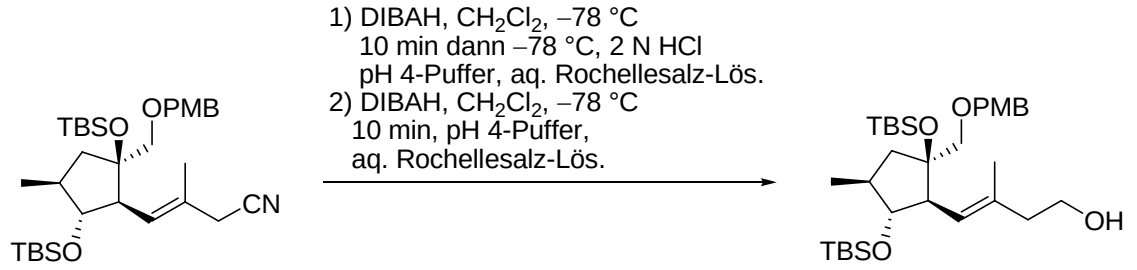
122 **143** (86% zwei Stufen)

Nitril 143: Zu einer Lösung von Alkohol **122** (485 mg, 0.86 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (8 ml, 10 ml/mmol) gibt man Triethylamin (0.17 ml, 1.2 mmol, 1 eq.) und DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 0.2 eq.). Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und MsCl (80 µl, 1.03 mmol, 1 eq.) wird bei 0 °C zugetropft. Das Eisbad wird entfernt, und die Reaktion für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohmesylat wird in DMF

(8 ml, 10 ml/mmol) gelöst und Natriumcyanid (126 mg, 2.58 mmol, 3 eq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht gerührt, danach mit Wasser gequencht und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 100/1 zu 50/1) erhält man das Nitril **143** (425 mg, 0.74 mmol, 86% zwei Stufen) als farbloses Öl.

R_f **143** 0.41 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.11 (s, 3 H), –0.06 (s, 3 H), –0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 0.81 (s, 9 H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1 H), 1.64 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.60-1.82 (m, 1 H), 2.28 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J_1 = J_2 = 9.9 Hz, 1 H), 2.96 (d, J = 1.0 Hz, 2 H); 3.12 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.17 (d^{AB}, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J_1 = J_2 = 8.9 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.34 (d^{AB}, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.40 (d^{AB}, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.52 (dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 1.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –2.4 (CH_3), –2.3 (CH_3), 16.6 (CH_3), 17.9 (C), 18.4 (C), 18.9 (CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 27.6 (CH_2), 39.9 (CH), 42.7 (CH_2), 53.8 (CH oder CH_3), 55.2 (CH oder CH_3), 72.9 (CH_2), 74.7 (CH_2), 82.3 (C), 83.8 (CH), 113.7 (2 × CH=), 117.4 (C≡N), 126.3 (C=), 129.2 (2 × CH=), 129.3 (CH=), 130.3 (C≡N), 159.2 (C=); IR (KBr-Film) ν 770, 830, 1040, 1090, 1250, 1510, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{32}H_{55}NO_4Si_2$: C, 66.96; H, 9.66; N, 2.44; gefunden: C, 67.11; H, 9.70; N, 2.48; $[\alpha]^{30}_D$ +5.8 (c 0.98, $CHCl_3$).



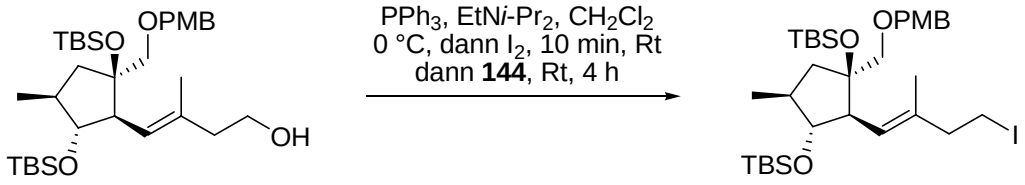
143 **144** (89% zwei Stufen)

Homoallylalkohol 144: Zu einer Lösung von Nitril **143** (1.59 g, 2.77 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (15 ml, 5 ml/mmol) gibt man DIBAH (3.6 ml, 3.6 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 1.3 eq) bei –78 °C. Nach 5 min wird das Trockeneisbad entfernt, und die Reaktion für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird erneut auf –78 ° gekühlt und durch Zugabe von 2 N HCl abgebrochen. Das Trockeneisbad wird entfernt und wässrige pH 4-Pufferlösung sowie gesättigte wässrige Rochellesalz-Lösung zugegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden

separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rohaldehyd wird in CH_2Cl_2 (15 ml, 5 ml/mmol) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Nach Zugabe von DIBAH (5.54 ml, 5.54 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 2 eq.) bei –78 °C wird 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Eisbad entfernt und weitere 5 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von wässriger pH 4-Pufferlösung und gesättigter wässriger Rochellesalz-Lösung. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur, werden die Phasen separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1 zu 20/1) erhält man den Homoallylalkohol **144** (1.42 g, 2.45 mmol, 89% zwei Stufen) als farbloses Öl.

R **144** 0.45 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.10 (s, 3 H), –0.06 (s, 3 H), –0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.79 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (dd^{AB}, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 1 H), 1.54 (d, J = 1.2 Hz, 3 H), 1.65-1.81 (m, 1 H), 2.17-2.27 (m, 3 H), 2.56 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.9 Hz, 1 H), 3.13 (s, 2 H), 3.50-3.70 (m, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.33 (s, 2 H), 5.26 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), keine -OH Resonanz beobachtet; ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –2.4 (2 × CH_3), 16.6 (CH_3), 18.0 (C), 18.4 (C), 19.0 (CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 39.7 (CH), 42.8 (CH_2), 43.0 (CH_2), 54.2 (CH oder CH_3), 55.2 (CH oder CH_3), 59.9 (CH_2), 73.0 (CH_2), 75.4 (CH_2), 82.3 (C), 83.9 (CH), 113.6 (2 × CH=), 127.2 (CH=), 129.4 (2 × CH=), 130.2 (C=), 133.3 (C=), 159.1 (C=); IR (KBr-Film) ν 770, 1250, 1510, 2860, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{32}H_{58}O_5Si_2$: C, 66.38; H 10.10; gefunden: C, 66.45; H, 10.01; $[\alpha]^{30}_D$ +0.8 (c 1.79, $CHCl_3$).



144 **140** (90%)

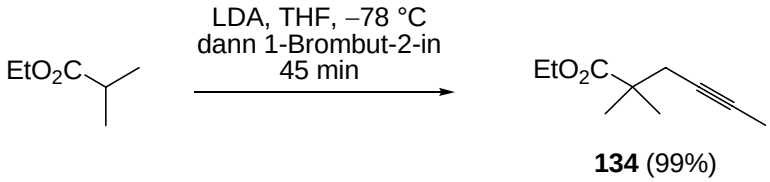
Homoallyliodid 140: Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (204 mg, 1.04 mmol, 4 eq.) und EtN*i*-Pr_2 (0.3 ml, 1.73 mmol, 6.7 eq.) in CH_2Cl_2 (3 ml, 11 ml/mmol) gibt man Iod (197 mg, 1.04 mmol, 4 eq.) bei 0 °C zu. Man rührt 10 min bei 0 °C und tropft dann eine Lösung von Homoallylalkohol **144** (150 mg, 0.26 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml, 8 ml/mmol) bei derselben Temperatur zu. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion solange bei Raumtemperatur gerührt,

bis DC-Kontrolle den Verbrauch des Startmaterials anzeigt (ca. 2-4 h). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Wasser und verdünnen mit CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan aufgenommen und durch eine 1 cm dicke Schicht Celite filtriert. Die Lösung wird erneut eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält das Homoallyliodid **140** (162 mg, 0.23 mmol, 90%) als farbloses Öl.

R_f **140** 0.5 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.09 (s, 3 H), –0.01 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1 H), 1.57 (d, J = 1.1 Hz, 3 H), 1.72-1.85 (m, 1 H), 2.34 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 10.7 Hz, 1 H), 2.55 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 2.61 (dd, J_1 = J_2 = 9.9 Hz, 1 H), 3.10-3.30 (m, 4 H), 3.71 (dd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.35 (d^{AB}, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.41 (d^{AB}, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.28 (dd, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.2 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.4 (CH_3), –2.2 (CH_3), 4.8 (CH_2), 16.0 (CH_3), 18.0 (C), 18.5 (C), 19.3 (CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 39.7 (CH), 42.4 (CH_2), 44.4 (CH_2), 53.7 (CH oder CH_3), 55.3 (CH oder CH_3), 72.9 (CH_2), 74.7 (CH_2), 82.6 (C), 84.0 (CH), 113.6 (2 × CH=), 126.6 (CH=), 129.2 (2 × CH=), 130.5 (C=), 136.0 (C=), 159.1 (C=); IR (KBr-Film) ν 780, 830, 1250, 1510, 2850, 2930, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{32}H_{57}IO_4Si_2$: C, 55.79; H 8.34; gefunden: C, 56.06; H, 8.49; $[\alpha]^{25}_D$ –1.7 (c 1.5, $CHCl_3$).

8.3.2 Synthese der C9-C13 Fragmente und der Vinyliodide



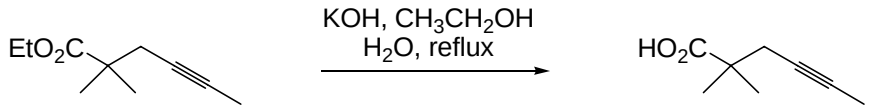
134 (99%)

Ethylester 134:[179] Eine Lösung von Lithiumdiisopropylamid in THF (15 ml, 0.4 ml/mmol 1-Brombut-2-in) wird bei –78 °C aus Diisopropylamin (7.42 ml, 52.63 mmol, 1.4 eq.) und *n*-BuLi (18 ml, 2.3 M in Hexan, 41.35 mmol, 1.1 eq.)) hergestellt. Isobuttersäureethylester (5.8 ml, 43.23 mmol, 1.15 eq.) wird in THF (15 ml, 0.4 ml/mmol 1-Brombut-2-in) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Die LDA Lösung wird mit Hilfe einer Überführungskanüle bei –78 °C in die

Esterlösung überführt, und anschließend rührt man 10 min bei –78 °C. 1-Brombut-2-in (3.4 ml, 37.6 mmol, 1 eq.) wird unverdünnt zu dem Esterenolat gegeben und anschliessend 45 min bei –78 °C gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt mit gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Pentan zu Pentan/Et_2O 10/1) erhält man den Ethylester **134** (6.3 g, 37.59 mmol, 99%) als farbloses Öl.

R_f **134** 0.53 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (s, 6 H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.68 (t, J = 2.6 Hz, 3 H), 2.27 (q, J = 2.5 Hz, 2 H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 3.4 (CH_3), 14.1 (CH_3), 24.5 (2 × CH_3), 30.0 (CH_2), 42.2 (C), 60.5 (CH_2), 75.6 (C), 77.6 (C), 176.9 (C=O); IR (KBr-Film) 1130, 1730, 2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{10}H_{16}O_2$: berechnet, C, 71.39; H, 9.59, gefunden: C, 71.03.76; H, 9.65.

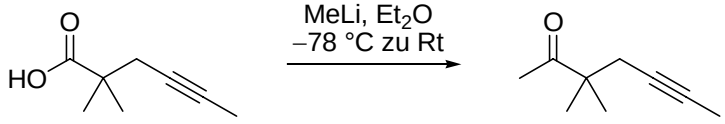


134 **133** (92%)

Säure 133:[179] Zu einer Lösung von Ethylester **134** (1 g, 5.94 mmol, 1 eq.) in einer 1:1 Mischung von Ethanol (20 ml, 3.3 ml/mmol) und Wasser (20 ml, 3.3 ml/mmol) gibt man Kaliumhydroxid (667 mg, 11.9 mmol, 2 eq.). Die Reaktionsmischung wird 5 h refluxiert, und anschließend entfernt man den größten Teil des Ethanols am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird unter Eisbadkühlung mit konz. Salzsäure tropfenweise auf pH 3 angesäuert. Man verdünnt mit CH_2Cl_2 und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 5/1 zu 1:2) erhält man die Säure **133** (768 mg, 5.48 mmol, 92%) als farbloses Öl.

R_f **133** 0.3 (Heptan/Ethylacetat 2/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (s, 6 H), 1.69 (t, J = 2.4 Hz, 3 H), 2.30 (q, J = 2.5 Hz, 2 H).

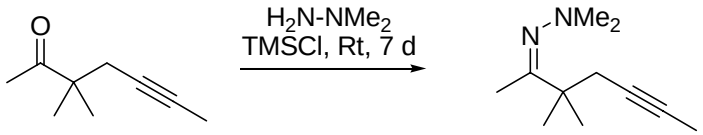


133 **75** (83%)

Methylketon 75: Zu einer Lösung von Säure **133** (200 mg, 1.43 mmol, 1 eq.) in Diethylether (5 ml, 3.5 ml/mmol) wird bei –78 °C tropfenweise eine etherische Lösung von Methyllithium (1.87 ml, 3 mmol, 1.6 M in Et_2O, 2.1 eq.) zugegeben. Nach 1 h entfernt man das Eisbad und refluxiert die Reaktionsmischung für 1 h. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Wasser. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit Diethethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt[336]. Säulenchromatographie (Pentan/Et_2O 20/1) liefert das Keton **75** (im Gemisch mit Diethylether, aus ^{1}H NMR Ausbeute 83%).

R_f **75** 0.5 (Heptan/Ethylacetat 2/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.18 (s, 6 H), 1.76 (t, J = 2.6 Hz, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.31 (q, J = 2.5 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) 3.4 (CH_3), 24.0 (2 × CH_3), 25.3 (CH_3), 29.3 (CH_2), 47.6 (C), 75.6 (C), 77.9 (C), 212.6 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1710, 2920, 2970; Elementaranalyse für $C_9H_{14}O$: C, 78.21; H 10.21, gefunden: C, 78.18; H, 10.33.



75 **136** (75%)

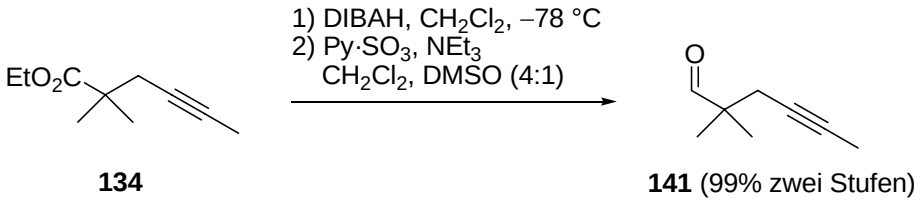
Hydrazon 136: Zu einer Lösung von Methylketon **75** (152 mg, 1.1 mmol, 1 eq.) in *N*,*N*-dimethylhydrazin (2.5 ml) gibt man bei 0 °C TMSCl (95 µl, 1.2 mmol, 1.1 eq.). Man entfernt das Eisbad und rührt für 7 d bei Raumtemperatur (Reaktionszeit nicht optimiert). Das überschüssige Hydrazin wird abdestilliert. Der Rückstand wird mit wässriger pH 7-Pufferlösung versetzt und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt[337]. Säulenchromatographie (Pentan/Et_2O 2/1) liefert das Hydrazon **136** (im Gemisch mit Diethylether, aus ^{1}H NMR Ausbeute 75%).

R_f **136** 0.45 (Heptan/Ethylacetat 2/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (s, 6 H), 1.74 (t, J = 2.5 Hz, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.27 (q, J = 2.5 Hz, 2 H), 2.40 (s, 6 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 3.4 (CH_3), 12.7 (CH_3), 25.3 (2 × CH_3), 30.7 (CH_2), 41.3 (C), 47.0 (2 × CH_3), 77.0 (C), 77.4 (C), 170.4 (C=N); IR (KBr-Film) 730,

[336] Beim Einengen der Lösung sollte nur ein Vakuum von 250 mbar bei einer Badtemperatur von 40 °C verwendet werden, da **75** relativ leicht flüchtig ist.
[337] Beim Einengen der Lösung sollte nur ein Vakuum von 20 mbar bei einer Badtemperatur von 40 °C verwendet werden, da **93** relativ leicht flüchtig ist.

1120, 1470, 1620, 2860, 2950 cm^{-1}, aufgrund des Gehaltes an Diethylether wurde keine Elementaranalyse angefertigt.

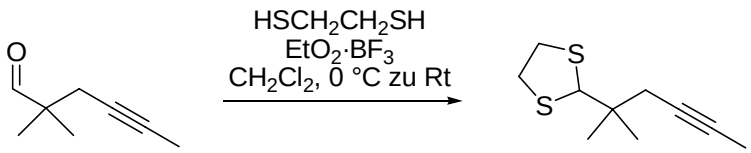


134 **141** (99% zwei Stufen)

Aldehyd 141: Zu einer Lösung von Ethylester **134** (1.05 g, 6.22 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (18.5 ml, 3 ml/mmol) gibt man bei −78 °C DIBAH (18.7 ml, 18.7 mmol, 1M in CH_2Cl_2, 3 eq.). Nach 5 min bricht man die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Methanol und gesättigter wässriger Rochellesalz Lösung ab, entfernt das Eisbad und rührt für 1 h bei Raumtemperatur. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in einer 4:1 Mischung von CH_2Cl_2 (20 ml, 3.2 ml/mmol) und DMSO (5 ml, 0.8 ml/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschliessend gibt man Triethylamin (3.5 ml, 24.9 mmol, 4 eq.) und $Py{\cdot}SO_3$-Komplex (1.98 g, 12.44 mmol, 2 eq.) bei 0 °C zu. Nach 10 min wird das Eisbad entfernt und die Reaktion solange bei Raumtemperatur gerührt, bis DC-Kontrolle den vollständigen Verbrauch des Startmaterials anzeigt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Wasser. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt[338]. Säulenchromatographie (Pentan/Et_2O 100/1 zu 10/1) liefert den Aldehyd **141** (770 mg, 6.21 mmol, 99%) als farbloses Öl.

R_f **141** 0.41 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (s, 6 H), 1.77 (t, J = 2.6 Hz, 3 H), 2.28 (q, J = 2.5 Hz, 2 H), 9.53 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 3.4 (CH_3), 21.2 (2 × CH_3), 27.2 (CH_2), 45.6 (C), 74.6 (C), 78.4 (C), 205.2 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1700, 2920, 2980 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_8H_{12}O$: berechnet, C, 77.38; H, 9.74; gefunden: C, 77.00; H, 9.45.



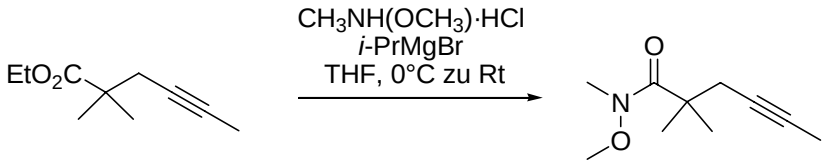
141 **142** (37%)

[338] Beim Einengen der Lösung sollte nur ein Vakuum von 100 mbar bei einer Badtemperatur von 40 °C verwendet werden, da **141** relativ leicht flüchtig ist.

Dithian 142: Zu einer Lösung von Aldehyd **141** (770 mg, 6.22 mmol, 1 eq.) und Ethan-1,2-dithiol (0.78 ml, 9.33 mmol, 1.5 eq.) in CH_2Cl_2 (34 ml, 5.5 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (1.1 ml, 8.71 mmol, 1.4 eq.). Man entfernt das Eisbad und rührt für 30 min bei Raumtemperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 50/1) liefert das Dithian **141**[339] (465 mg, 2.32 mmol, 37%) als farbloses, geruchsintensives Öl.

R_f **142** 0.6 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (s, 6 H), 1.79 (t, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 2.23 (q, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 3.16 (s, 4 H), 4.75 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 3.5 (CH_3), 24.4 (2 × CH_3), 31.3 (CH_2), 39.1 (2 × CH_2), 39.6 (C), 64.1 (CH), 76.0 (C), 77.9 (C); IR (KBr-Film) ν 1360, 1380, 1460, 2920, 2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{10}H_{16}S_2$: C, 59.94; H, 8.05; S, 32.01; gefunden: C, 60.08; H, 7.88; S, 31.79.



134 **145** (77%)

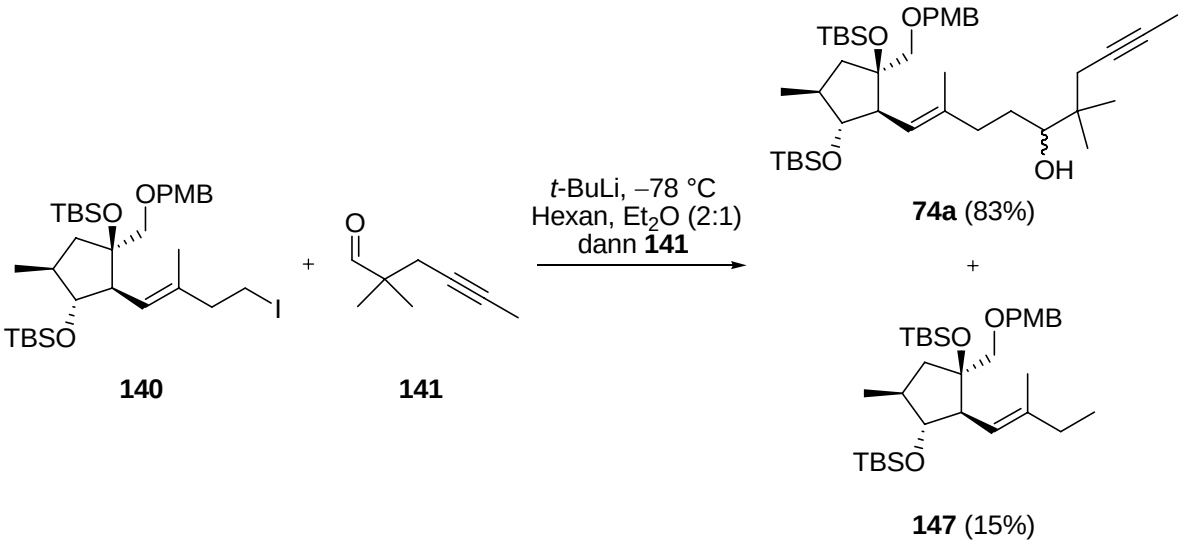
Weinrebamid 145: Zu einer Lösung von Ethylester **134** (168 mg, 1 mmol, 1 eq.) und *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (488 mg, 5 mmol, 5 eq.) in THF (4 ml, 4 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Isopropylmagnesiumbromid (4.6 ml, 9.2 mmol, 2 M in THF, 9.2 eq.). Nach 10 min entfernt man das Eisbad und rührt für 45 min bei Raumtemperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung und Verdünnung mit CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 10/1) liefert das Weinrebamid **145** (142 mg, 0.77 mmol, 77%) als farbloses Öl.

R_f **145** 0.4 (Heptan/Ethylacetat 2/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (s, 6 H), 1.68 (t, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 2.38 (q, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 3.5 (CH_3), 24.5 (2 × CH_3), 29.7 (CH_2), 33.7 (CH_3), 43.1 (C), 60.6 (CH_3), 76.2 (C), 77.6 (C), 177.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1000,

[339] Die Säule sollte so kurz wie möglich gehalten werden, da **142** sich auf Kieselgel langsam zersetzt.

1650, 2920, 2970 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{10}H_{17}NO_2$: C, 65.54; H 9.35; N 7.64; gefunden: C, 65.54; H, 9.43; N, 7.72.



Alkinol 74a:[340] Homoallyliodid **140** (405 mg, 0.59 mmol, 1 eq.) wird in einer 2:1 Mischung von Hexan (10 ml, 17 ml/mmol) und Diethylether (6.5 ml, 11 ml/mmol) gelöst und mit einem Trockeneisbad auf −78 °C gekühlt. Separat wird der Aldehyd **141** (146 mg, 1.18 mmol, 2 eq.) in Hexan (1 ml, 0.8 ml/mmol Aldehyd) gelöst und ebenfalls auf −78 °C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung des Homoallyliodids **140** gibt man *t*-BuLi (0.96 ml, 1.29 mmol, 1.35 M in Pentan, 2.2 eq.) gefolgt von der sofortigen Zugabe der vorgekühlten Lösung des Aldehydes **141**. Man rührt 5 min und bricht die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2, separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 20/1) gereinigt. Man erhält Alkinol **74a** (336.9 mg, 0.49 mmol, 83%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) und das Nebenprodukt **147** (50 mg, 0.09 mmol, 15%).

R_f **74a** 0.29 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

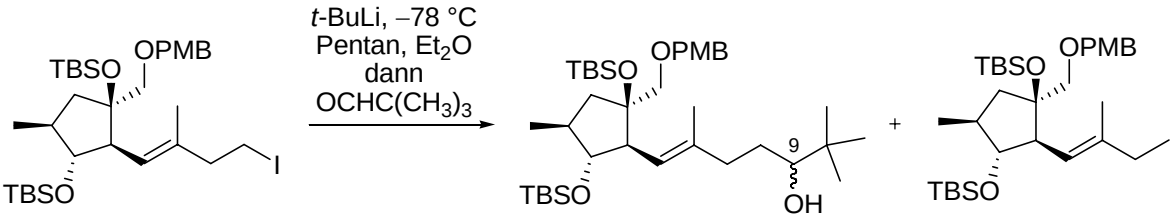
R_f **147** 0.55 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

74a: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.04 (s, 3 + 3 H), 0.00 (s, 3 + 3 H), 0.03 (s, 3 + 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 + 9 H), 0.88 (s, 9 + 9 H), 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.24-1.33 (m, 1 + 1 H), 1.38-1.48 (m, 1 + 1 H), 1.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H), 1.62 (d,

[340] Der hier beschrieben Ansatz führte einmalig zu einer Ausbeute von 83%. Für eine detailierte Diskussion siehe Kapitel 5.2.

J = 1.0 Hz, 3 H), 1.63-1.80 (m, 1 + 1 H), 1.80 (q, *J* = 2.5 Hz, 3 + 3 H), 1.97-2.40 (komplexes m, 6 + 6 H), 2.61 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.7 Hz, 1 H), 2.62 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.9 Hz, 1 H), 3.13-3.22 (m, 2 + 2 H), 3.35-3.45 (m, 1 + 1 H), 3.65-3.75 (m, 1 + 1 H), 3.82 (s, 3 + 3 H), 4.34-4.45 (m, 2 + 2 H), 5.26 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 5.28 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 + 2 H), 7.22-7.27 (m, 2 + 2 H), keine -OH Resonanz beobachtet; ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.2 (1 + 1 CH_3), –4.1 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.4 (2 + 2 CH_3), 3.50 (1 + 1 CH_3), 17.0 (CH_3), 17.1 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 19.1 (CH_3), 19.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.4 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.8 (CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 26.0 (3 + 3 CH_3), 29.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.7 (CH_2), 37.2 (CH_2), 38.0 (1 + 1 C), 38.1 (CH_2), 39.6 (CH), 39.7 (CH), 42.5 (CH_2), 42.7 (CH_2), 53.6 (CH oder CH_3), 53.7 (CH oder CH_3), 55.3 (1 + 1 CH oder CH_3), 72.9 (1 + 1 CH_2), 75.0 (CH_2), 75.1 (CH_2), 77.5 (1 + 1 C), 77.0 (1 + 1 C), 77.8 (CH), 78.7 (CH), 82.5 (1 + 1 C), 84.1 (CH), 84.2 (CH), 113.6 (2 + 2 CH=), 123.5 (CH=), 123.7 (CH=), 129.1 (2 × CH=), 129.2 (2 × CH=), 130.5 (1 + 1 C=), 137.3 (C=), 137.8 (C=), 159.1 (1 + 1 C=); IR (KBr-Film) ν 830, 1250, 1510, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{40}H_{70}O_5Si_2$: berechnet, C, 69.92; H, 10.27; gefunden: C, 69.75; H, 10.27.

147: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.08 (s, 3 H), –0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.25 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1 H), 1.56 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 1.69-1.85 (m, 1 H), 1.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.32 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 10.6 Hz, 1 H), 2.58 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.9 Hz, 1 H), 3.13 (d^{AB}, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.18 (d^{AB}, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.33 (d^{AB}, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.40 (d^{AB}, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –2.4 (2 × CH_3), 12.4 (CH_3), 16.9 (CH_3), 18.0 (C), 18.5 (C), 19.3 (CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 32.6 (CH_2), 39.6 (CH), 42.6 (CH_2), 53.5 (CH oder CH_3), 55.2 (CH oder CH_3), 72.9 (CH_2), 74.8 (CH_2), 82.7 (C), 84.3 (CH), 113.6 (2 × CH=), 122.0 (CH=), 129.1 (2 × CH=), 130.6 (C=), 138.8 (C=), 159.0 (C=); IR (KBr-Film) ν 1100, 1250, 2850, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{32}H_{58}O_4Si_2$: C, 68.27; H 10.38; gefunden: C, 68.36; H, 10.31; es wurde kein Drehwert ermittelt.



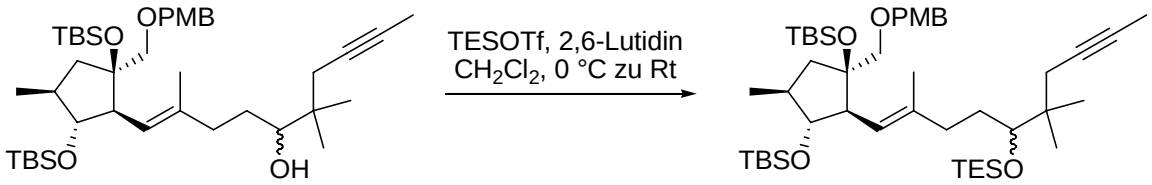
140 **148** (31%) **147** (67%)

Alkohol 148: Homoallyliodid **140** (50 mg, 0.07 mmol, 1 eq.) wird in Diethylether (1 ml, 14 ml/mmol) gelöst und mit einem Trockeneisbad auf –78 °C gekühlt. Separat wird frisch destillierter Pivalinaldehyd (12.5 mg, 0.145 mmol, 2 eq.) in Diethylether (1 ml, 7 ml/mmol Aldehyd) gelöst und ebenfalls auf –78 °C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung des Homoallyliodids **140** gibt man *t*-BuLi (0.1 ml, 0.15 mmol, 1.5 M in Pentan, 2.05 eq.) gefolgt von der sofortigen Zugabe der vorgekühlten Lösung des Aldehydes. Man rührt 5 min und bricht die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2, separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 20/1) gereinigt. Man erhält Alkohol **148** (14.7 mg, 0.022 mmol, 31%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) und **147** (27.4 mg, 0.049 mmol, 67%).

R_f **148** 0.26 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 1/1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.05 (s, 3 H), –0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 + 3 H), 0.03 (s, 3 + 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 + 9 H), 0.88 (s, 9 + 9 H), 0.91 (s, 9 + 9 H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.25-1.45 (m, 2 + 2 H), 1.59 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.62 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.60-1.83 (m, 2 + 2 H), 1.95-2.12 (m, 2 + 2 H), 2.20-2.41 (m, 2 + 2 H), 2.62 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.9 Hz, 1 H), 2.62 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.9 Hz, 1 H), 3.13-3.23 (m, 3 + 3 H), 3.69 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.6 Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 + 3 H), 4.34-4.45 (m, 2 + 2 H), 5.23-5.30 (m, 1 + 1 H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2 + 2 H), 7.22-7.28 (m, 2 + 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1/1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.3 (1 + 1 CH_3), –4.1 (CH_3), –4.1 (CH_3), –2.4 (1 + 1 CH_3), –2.4 (CH_3), –2.4 (CH_3), 16.9 (CH_3), 17.1 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 19.1 (CH_3), 19.2 (CH_3), 25.7 (3 + 3 CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 29.7 (1 + 1 CH_2), 34.9 (C), 35.0 (C), 37.2 (CH_2), 38.1 (CH_2), 39.6 (CH), 39.7 (CH), 42.4 (CH_2), 42.7 (CH_2), 53.6 (1 + 1 CH oder CH_3), 55.2 (1 + 1 CH oder CH_3), 72.8 (CH_2), 72.9 (CH_2), 74.9 (CH_2), 75.1 (CH_2), 79.3 (CH), 80.5 (CH), 82.5 (C), 82.5 (C), 84.1 (CH), 84.2 (CH), 113.6 (2 × CH=), 113.6 (2 × CH=), 123.6 (CH=), 123.6 (CH=), 129.1 (2 × CH=), 129.2 (2 × CH=), 130.4 (C=), 130.5 (C=), 137.2

(C=), 137.8 (C=), 159.0 (1 + 1 C=); IR (KBr-Film) ν 1250, 1450, 1500, 2850, 2930, 2950 cm^{-1}, es wurde keine Elementaranalyse angefertigt.



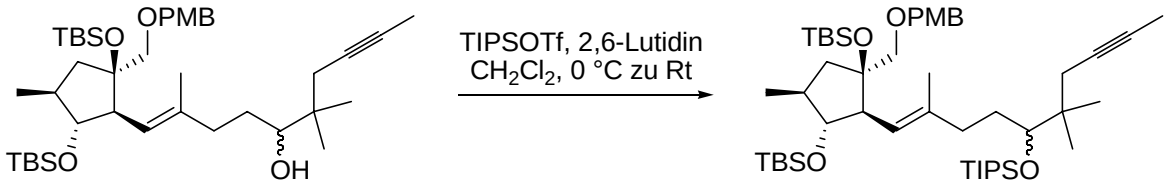
74a **74b** (96%)

TES-Alkin 74b: Zu einer Lösung von Alkinol **74a** (40 mg, 0.058 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (1 ml, 17 ml/mmol) gibt man 2,6-Lutidin (27 µl, 0.232 mmol, 4 eq.) und TESOTf (17 µl, 0.076 mmol, 1.3 eq.) bei 0 °C. Man entfernt das Eisbad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2, separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält das TES-Alkin **74b** (44.4 mg, 0.055 mmol, 96%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) als farbloses Öl.

R_f **74b** 0.60 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.07 (s, 3 + 3 H), –0.04 (s, 3 + 3 H), 0.00 (s, 3 + 3 H), 0.02 (s, 3 + 3 H), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6 + 6 H), 0.82 (s, 9 + 9 H), 0.84 (s, 9 + 9 H), 0.88 (s, 3 + 3 H), 0.89(s, 3 + 3 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 + 9 H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3 + 3 H), 1.24 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1 + 1 H), 1.20-1.43 (m, 1 + 1 H), 1.56 (br.s, 3 + 3 H), 1.77 (t, J = 2.3 Hz, 3 + 3 H), 1.73-2.30 (komplexes m, 6 + 6 H), 2.32 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 10.5 Hz, 1 + 1 H), 2.57 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.9 Hz, 1 + 1 H), 3.13 (d^{AB}, J = 8.6 Hz, 1 + 1 H), 3.17 (d^{AB}, J = 8.5 Hz, 1 + 1 H), 3.45 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.3 Hz, 1 H), 3.46 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.68 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.9 Hz, 1 + 1 H), 3.78 (s, 3 + 3 H), 4.33 (d^{AB}, J = 11.5 Hz, 1 + 1 H), 4.40 (d^{AB}, J = 11.5 Hz, 1 + 1 H), 5.19 (d, J = 10.2 Hz, 1 + 1 H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 + 2 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2 + 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.2 (1 + 1 CH_3), –4.1 (1 + 1 CH_3), –2.4 (2 + 2 CH_3), 3.5 (1 + 1 CH_3), 5.7 (3 + 3 CH_2), 7.2 (3 + 3 CH_3), 17.1 (CH_3), 17.3 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 19.2 (1 + 1 CH_3), 22.4 (1 + 1 CH_3), 23.6 (CH_3), 23.7 (CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 26.0 (3 + 3 CH_3), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.5 (CH_2), 38.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.9 (1 + 1 C), 39.7 (1 + 1 CH), 42.7 (1 + 1 CH_2), 53.6 (1 + 1 CH oder CH_3), 55.2 (1 + 1 CH oder CH_3), 72.9 (1 + 1 CH_2), 74.9 (1 + 1 CH_2), 79.2 (CH), 79.4 (CH), 82.7 (1 + 1 C), 84.4 (1 + 1 CH), 113.7 (2 + 2 CH=), 123.0 (CH=), 123.2 (CH=), 129.1 (2 + 2 CH=), 130.6 (1 + 1 C=), 137.6 (C=),

137.7 (C=), 159.1 (1 + 1 C=), keine Alkin Resonanz detektierbar (2 + 2 C); IR (KBr-Film) ν 1100, 1250, 2850, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{46}H_{84}O_5Si_3$: berechnet, C, 68.94; H 10.56, gefunden: C, 68.55; H, 10.77.



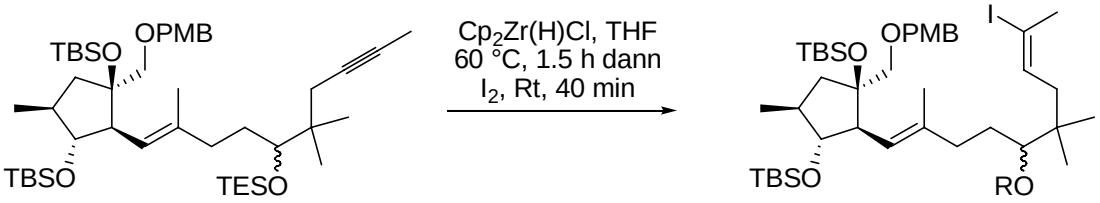
74a **74c** (88%)

TIPS-Alkin 74c: Zu einer Lösung von Alkinol **74a** (130 mg, 0.189 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml, 10 ml/mmol) gibt man 2,6-Lutidin (0.36 ml, 3.03 mmol, 16 eq.) und TIPSOTf (0.39 ml, 1.51 mmol, 8 eq.) bei 0 °C. Man entfernt das Eisbad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2, separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält das TIPS-Alkin **74c** (140 mg, 0.166 mmol, 88%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) als farbloses Öl.

R_f **74c** 0.60 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.07 (s, 3 + 3 H), –0.04 (s, 3 + 3 H), 0.00 (s, 3 + 3 H), 0.03 (s, 3 + 3 H), 0.82 (s, 9 + 9 H), 0.85 (s, 9 + 9 H), 0.91 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.01-1.10 (m, 24 + 24 H), 1.20-1.30 (m, 1 + 1 H), 1.36-1.58 (m, 1 + 1 H), 1.56 (s, 3 + 3 H), 1.77 (t, J = 2.2 Hz, 3 + 3 H), 1.86-2.37 (komplexes m, 7 + 7 H), 2.57 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.8 Hz, 1 + 1 H), 3.12 (d^{AB}, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.13 (d^{AB}, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.17 (d^{AB}, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.17 (d^{AB}, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1 H), 3.63-3.72 (m, 2 + 1 H), 3.79 (s, 3 + 3 H), 4.33 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 + 1 H), 4.40 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 + 1 H), 5.19 (d, J = 10.0 Hz, 1 + 1 H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 + 2 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2 + 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.3 (CH_3), –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –4.0 (CH_3) , –2.4 (2 + 2 CH_3), 3.5 (1 + 1 CH_3), 13.6 (3 × CH), 13.7 (3 × CH), 17.1 (CH_3), 17.3 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.5 (6 + 6 CH_3 und 1 + 1 C), 19.3 (1 + 1 CH_3), 22.4 (CH_3), 22.6 (CH_3), 23.5 (CH_3), 23.7 (CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 26.0 (3 + 3 CH_3), 29.5 (CH_2), 29.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.4 (CH_2), 38.3 (CH_2), 39.0 (CH_2), 39.6 (1 + 1 CH und 1 + 1 C), 42.5 (1 + 1 CH_2), 53.6 (1 + 1 CH oder CH_3), 55.2 (1 + 1 CH oder CH_3),

72.9 (1 + 1 CH_2), 74.8 (CH_2), 74.9 (CH_2), 79.5 (CH), 79.9 (CH), 82.7 (1 + 1 C), 84.3 (1 + 1 CH), 113.6 (2 + 2 CH=), 122.8 (CH=), 123.2 (CH=), 129.1 (2 + 2 CH=), 130.5 (1 + 1 C=), 137.5 (C=), 137.7 (C=), 159.1 (1 + 1 C=), keine Alkin Resonanz detektierbar (2 + 2 C); IR (KBr-Film) ν 1100, 1250, 1450, 1500, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{49}H_{90}O_5Si_3$: berechnet, C, 69.77; H, 10.75; gefunden: C, 69.77; H, 10.95.



74b

150a: R = TES (69%)
150b: R = H (22%)

Vinyliodide 150a und **150b**:[341] Zu einer Lösung von TES-Alkin **74b** (138 mg, 0.172 mmol, 1 eq.) in THF (2 ml, 12 ml/mmol) in einem sealed tube gibt man Bis-(η^5-cyclopentadienyl)-hydrido-zirkonchlorid (222 mg, 0.86 mmol, 5 eq.) bei Raumtemperatur. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen ist, wird das sealed tube mit einer Teflonkappe gasdicht verschlossen, und für 1.5 h im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur T = 60 °C).

R_f Zirkonocen 0.72 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

Anschliessend wird die dunkelviolette Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und man gibt Iod (109 mg, 0.43 mmol, 2.5 eq.) hinzu. Es findet eine Gasentwicklung statt und die Lösung färbt sich gelblich, später bräunlich. Nachdem DC-Kontrolle den Verbrauch des Zirkonocenes anzeigt, bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2, separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält Vinyliodid **150a** (110 mg, 0.118 mmol, 69%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) als farbloses Öl, sowie das entschützte Vinyliodid **150b** (30.8 mg, 0.038 mmol, 22%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) als farbloses Öl.

R_f **150a** 0.68 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

R_f **150b** 0.50 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

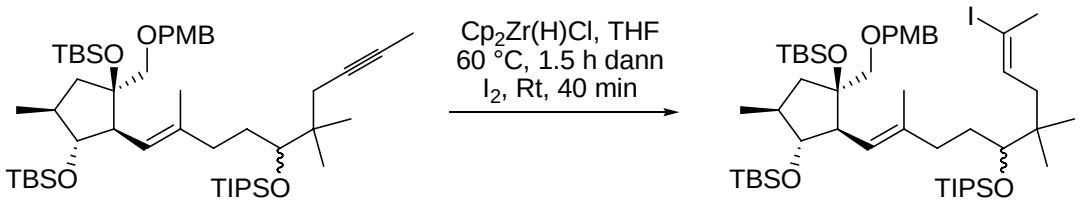
150a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.05 (s, 3 + 3 H), –0.02 (s, 3 + 3 H), 0.02 (s, 3 + 3 H), 0.05 (s, 3 + 3 H), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.63 (q, J

[341] Das Verhältnis von **150a** zu **150b** schwankt. In einem zweiten Versuch wurden 22% **150a** und 68% **150b** isoliert.

= 7.9 Hz, 6 H), 0.82 (s, 3 + 3 H), 0.83 (s, 3 + 3 H), 0.84 (s, 9 + 9 H), 0.87 (s, 9 + 9 H), 0.98 (t, J = 7.9 Hz, 9 + 9 H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 + 3 H), 1.24-1.30 (m, 1 + 1 H), 1.35-1.46 (m, 1 + 1 H), 1.58 (d, J = 1.8 Hz, 3 + 3 H), 1.58-1.69 (m, 1 + 1 H), 1.73-1.88 (m, 2 + 2 H), 1.98 (d, J = 8.0 Hz, 2 + 2 H), 2.18-2.28 (m, 1 + 1 H), 2.31-2.37 (m, 1 + 1 H), 2.36 (s, 3 + 3 H), 2.60 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.8 Hz, 1 + 1 H), 3.13-3.22 (m, 2 + 2 H), 3.26-3.32 (m, 1 + 1 H), 3.70 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.9 Hz, 1 + 1 H), 3.80 (s, 3 + 3 H), 4.36 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 + 1 H), 4.42 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 + 1 H), 5.21 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 3.1 Hz, 1 + 1 H), 6.21-6.26 (m, 1 + 1 H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 + 2 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 + 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.2 (CH_3), –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.4 (2 × CH_3), –2.4 (2 × CH_3), 5.7 (3 + 3 CH_2), 7.2 (3 + 3 CH_2), 17.1 (CH_3), 17.3 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 19.3 (1 + 1 CH_3), 23.0 (CH_3), 23.0 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.8 (CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 26.0 (3 + 3 CH_3), 27.6 (1 + 1 CH_3), 31.2 (CH_2), 31.4 (CH_2), 38.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.9 (CH_2), 38.9 (CH_2), 39.5 (C), 39.5 (C), 39.6 (1 + 1 CH), 42.5 (1 + 1 CH_2), 53.5 (CH oder CH_3), 53.5 (CH oder CH_3), 55.2 (1 + 1 CH oder CH_3), 72.8 (1 + 1 CH_2), 74.8 (CH_2), 74.8 (CH_2), 80.9 (CH), 81.1 (CH), 82.6 (C), 82.6 (C), 84.3 (1 + 1 CH), 94.4 (1 + 1 C=), 113.6 (2 + 2 CH=), 122.9 (CH=), 123.2 (CH=), 129.1 (2 + 2 CH=), 130.5 (1 + 1 C), 137.4 (C=), 137.5 (C=), 138.8 (CH=), 138.9 (CH=), 159.0 (1 + 1 C); IR (KBr-Film) ν 1500, 2900 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{46}H_{85}IO_5Si_3$: berechnet, C, 59.45; H 9.22; gefunden: C, 59.61; H, 9.29.

150b: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.07 (s, 3 + 3 H), –0.02 (s, 3 + 3 H), 0.01 (s, 3 + 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 + 9 H), 0.85-0.87 (m, 15 + 15 H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.23-1.30 (m, 1 + 1 H), 1.32-1.45 (m, 1 + 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.70-1.82 (m, 1 + 1 H), 1.93-2.11 (m, 3 + 3 H), 2.20-2.37 (m, 4 + 4 H), 2.37 (s, 3 + 3 H), 2.59 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 =7.3 Hz, 1 H), 2.61 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 =7.3 Hz, 1 H), 3.12-3.27 (m, 3 + 3 H), 3.63-3.72 (m, 1 + 1 H), 3.80 (s, 3 + 3 H), 4.34-4.43 (m, 2 + 2 H), 5.22-5.29 (m, 1 + 1 H), 6.20-6.27 (m, 1 + 1 H), 6.84-6.88 (m, 2 + 2 H), 7.20-7.24 (m, 2 + 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.2 (1 + 1 CH_3), –4.1 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.5 (CH_3), –2.4 (1 + 1 CH_3), –2.3 (CH_3), 16.9 (CH_3), 17.0 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 19.1 (CH_3), 19.2 (CH_3), 22.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 23.2 (CH_3), 23.3 (CH_3), 25.8 (3 + 3 CH_3), 26.0 (3 + 3 CH_3), 27.7 (1 + 1 CH_3), 28.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 38.3 (CH_2), 38.5 (C), 38.6 (C), 39.4 (CH_2), 39.5 (CH_2), 39.6 (CH), 39.7 (CH), 42.5 (CH_2), 42.7 (CH_2), 53.6 (CH oder CH_3), 53.7 (CH oder CH_3), 55.2 (1 + 1 CH oder CH_3), 72.9 (CH_2), 72.9 (CH_2), 75.0 (CH_2), 75.1 (CH_2), 77.8 (CH), 79.1 (CH), 82.4 (C), 82.5 (C), 84.1 (CH), 84.1 (CH), 94.9 (C=), 95.0 (C=), 113.6 (2 × CH=), 113.6 (2 × CH=), 123.8 (CH=), 124.0 (CH=), 129.1 (2 × CH=), 129.3 (2 × CH=), 130.4 (1 + 1 C=), 137.0 (C=), 137.7

(C=), 138.2 (CH=), 138.4 (CH=), 159.0 (1 + 1 C=); IR (KBr-Film) ν 1250, 1500, 2850-2900 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{40}H_{71}IO_5Si_2$: berechnet, C, 58.94; H 8.78; gefunden: C, 58.99; H, 8.85.



74c **150c** (97%)

Vinyliodid 150c: Zu einer Lösung von TIPS-Alkin **74c** (103 mg, 0.122 mmol, 1 eq.) in THF (5 ml, 41 ml/mmol) in einem sealed tube gibt man Bis-(η^5-cyclopentadienyl)-hydrido-zirkonchlorid (158 mg, 0.61 mmol, 5 eq.) bei Raumtemperatur. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen ist, wird das sealed tube mit einer Teflonkappe gasdicht verschlossen, und für 1.5 h im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur T = 60 °C).

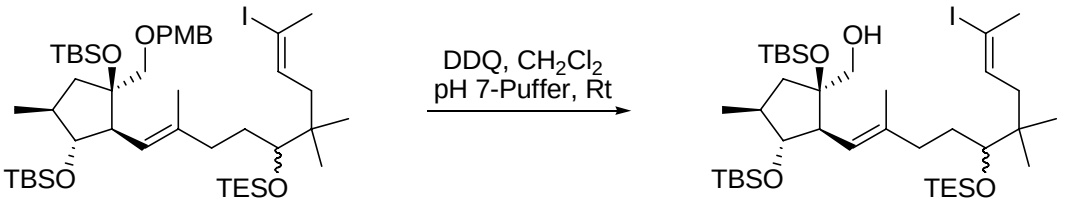
R_f Zirkonocen 0.4 (Heptan/Ethylacetat 10/1).

Anschliessend wird die dunkelviolette Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und man gibt Iod (47 mg, 0.184 mmol, 1.5 eq.) hinzu. Es findet eine Gasentwicklung statt und die Lösung färbt sich gelblich, später bräunlich. Nachdem DC-Kontrolle den Verbrauch des Zirkonocenes anzeigt, bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2, separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält Vinyliodid **150c** (115 mg, 0.119 mmol, 97%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) als farbloses Öl.

R_f **150c** 0.5 (Heptan/Ethylacetat 10/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.06 (s, 3 + 3 H), –0.03 (s, 3 + 3 H), 0.01 (s, 3 + 3 H), 0.04 (s, 3 + 3 H), 0.82-0.88 (m, 24 + 24 H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.09 (br.s, 21 + 21 H), 1.23-1.33 (m, 1 + 1 H), 1.44-1.54 (m, 1 + 1 H), 1.57 (s, 3 + 3 H), 1.65-1.82 (m, 2 + 2 H), 1.86-1.98 (m, 1 + 1 H), 1.98-2.10 (m, 1 + 1 H), 2.18-2.27 (m, 1 + 1 H), 2.29-2.36 (m, 1 + 1 H), 2.35 (s, 3 + 3 H), 2.59 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.8 Hz, 1 + 1 H), 3.12-3.21 (m, 2 + 2 H), 3.42-3.50 (m, 1 + 1 H), 3.69 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.8 Hz, 1 + 1 H), 3.80 (s, 3 + 3 H), 4.34 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 + 1 H), 4.40 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 H), 4.41 (d^{AB}, J = 11.4 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 9.1 Hz, 1 + 1 H), 6.23 (t, J = 7.7 Hz, 1 + 1 Hz), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2 + 2 H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2 +

2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.2 (CH_3), –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.4 (1 + 1 CH_3), –2.4 (1 + 1 CH_3), 13.7 (3 × CH), 14.1 (3 × CH), 17.1 (CH_3), 17.3 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 18.5 (6 + 6 CH_3), 19.3 (1 + 1 CH_3), 22.7 (CH_3), 22.8 (CH_3), 23.7 (1 + 1 CH_3), 25.9 (6 × CH_3), 26.0 (6 × CH_3), 27.7 (1 + 1 CH_3), 31.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 38.5 (1 + 1 CH_2), 38.9 (CH_2), 39.1 (CH_2), 39.6 (1 + 1 CH), 40.2 (C), 40.3 (C), 42.5 (1 + 1 CH_2), 53.5 (CH oder CH_3), 53.6 (CH oder CH_3), 55.2 (1 + 1 CH oder CH_3), 72.9 (1 + 1 CH_2), 74.8 (CH_2), 74.8 (CH_2), 81.1 (CH), 81.5 (CH), 82.6 (1 +1 C), 84.3 (1 + 1 CH), 94.5 (1 + 1 C=), 113.6 (2 + 2 CH=), 123.0 (CH=), 123.2 (CH=), 129.1 (2 + 2 CH=), 130.5 (1 + 1 C=), 137.5 (1 + 1 C=), 138.9 (1 + 1 CH=), 159.0 (1 + 1 C=); IR (KBr-Film) ν 1100, 1500, 2850-2900 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{49}H_{91}IO_5Si_3$: berechnet, C, 60.58; H 9.44; gefunden: C, 60.27; H, 9.75.



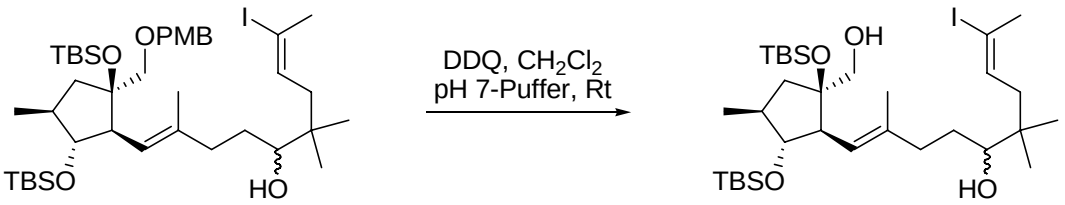
150a **150d** (81% aus ^{1}H NMR)

Alkohol 150d: Zu einer Lösung des Vinyliodids **150a** (110 mg, 0.118 mmol, 1 eq.) in einer Mischung aus CH_2Cl_2 (1 ml, 8.5 ml/mmol) und wässriger pH 7-Pufferlösung (0.1 ml, 0.85 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur DDQ (40.3 mg, 0.178 mmol, 1.5 eq.). Nach 1 h rühren bei Raumtemperatur bricht man die Reaktion durch Zugabe einer Spatelspitze $MgSO_4$ ab, und verdünnt mit CH_2Cl_2. Die entstehende Suspension wird durch eine 1 cm dicke Schicht von Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 20/1) gereinigt. Man erhält Alkohol **150d** im Gemisch mit *p*-Methoxybenzaldehyd (gesamt: 78 mg, laut ^{1}H NMR sind davon 77 mg **150d** (0.095 mmol, 81%) und 1 mg *p*-Methoxybenzaldehyd).

R_f **150d** 0.33 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren, verunreinigt mit *p*-Methoxybenzaldehyd δ –0.05 (3 + 3 CH_3), 0.02 (3 + 3 CH_3), 0.07 (3 + 3 CH_3), 0.10 (3 + 3 CH_3), 0.61 (q, J = 8.0 Hz, 6 + 6 H), 0.81-0.83 (m, 6 + 6 H), 0.84 (s, 9 + 9 H), 0.88 (s, 9 + 9 H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9 + 9 H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.32 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.1 Hz, 1 + 1 H), 1.35-1.45 (m, 1 + 1 H), 1.64 (s, 3 + 3 H), 1.60-1.85 (m, 3 + 3 H), 1.97 (d, J = 7.9 Hz, 2 + 2 H), 2.10 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 9.5 Hz, 1 + 1 H), 2.20-2.28 (m, 1 + 1 H), 2.35 (s, 3 + 3 H), 2.52-

2.58 (m, 1 + 1 H), 3.25-3.31 (m, 1 + 1 H), 3.43 (s, 2 + 2 H), 3.57-3.62 (m, 1 + 1 H), 5.19-5.25 (m, 1 + 1 H), 6.19-6.25 (m, 1 + 1 H), keine OH-Resonanz detektiert, Signale vom *p*-Methoxybenzylaldehyd bei: 3.88 (s, 3 H), 7.00 (d, 2 H), 7.83 (d, 2 H), 9.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren, verunreinigt mit *p*-Methoxybenzaldehyd δ –4.2 (CH_3), –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.3 (1 + 1 CH_3), –2.2 (1 + 1 CH_3), 5.7 (3 × CH_2), 5.7 (3 × CH_2), 7.2 (3 + 3 CH_3), 17.0 (CH_3), 17.2 (CH_3), 18.0 (1 + 1 C), 18.4 (1 + 1 C), 18.7 (1 + 1 CH_3), 23.0 (CH_3), 23.1 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.8 (CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 27.6 (1 + 1 CH_3), 31.1 (CH_2), 31.3 (CH_2), 38.4 (CH_2), 38.8 (CH_2), 38.9 (CH_2), 38.9 (CH_2), 39.5 (1 + 1 C), 39.9 (1 + 1 CH), 42.2 (CH_2), 42.3 (CH_2), 54.3 (1 + 1 CH), 70.2 (1 + 1 CH_2), 80.9 (CH), 81.1 (CH), 82.7 (C), 82.7 (C), 84.1 (CH), 84.2 (CH), 94.4 (C=), 94.4 (C=), 123.6 (CH=), 123.8 (CH=), 137.7 (C=), 137.8 (C=), 138.8 (CH=), 138.8 (CH=); aufgrund der Verunreinigung wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



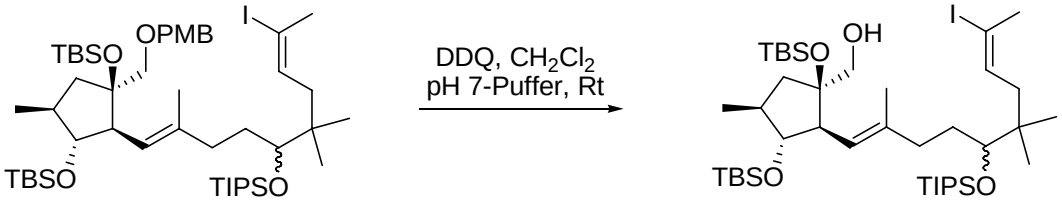
150b **150e** (84%)

Diol 150e: Zu einer Lösung des Vinyliodids **150b** (105 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) in einer Mischung aus CH_2Cl_2 (2 ml, 15 ml/mmol) und wässriger pH 7-Pufferlösung (0.1 ml, 0.8 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur DDQ (38.2 mg, 0.168 mmol, 1.3 eq.). Nach 4 h rühren bei Raumtemperatur bricht man die Reaktion durch Zugabe einer Spatelspitze $MgSO_4$ ab, und verdünnt mit CH_2Cl_2. Die entstehende Suspension wird durch eine 1 cm dicke Schicht von Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 20/1 zu 5/1) gereinigt. Man erhält Diol **150e** (75.6 mg, 0.109 mmol, 84%) als farbloses Öl.

R_f **150e** 0.57 (Heptan/Ethylacetat 2/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.06 (s, 3 + 3 H), 0.02 (s, 3 + 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 + 3H), 0.83-0.90 (m, 24 + 24 H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.30-1.45 (m, 2 + 2 H), 1.58-1.65 (m, 1 + 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.72-1.82 (m, 2 + 2 H), 1.91-2.00 (m, 1 + 1 H), 2.00-2.13 (m, 2 + 2 H), 2.20-2.30 (m, 1 + 1 H), 2.37 (s, 3 + 3 H), 2.56 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.6 Hz, 1 + 1 H), 3.17-3.25 (m, 1 + 1 H), 3.40-3.47 (m, 2 + 2 H), 3.56-3.64 (m, 1 + 1 H), 5.25-5.31 (m, 1 + 1 H), 6.20-6.25 (m, 1 + 1 H), keine OH-Resonanz detektierbar; ^{13}C NMR (125.5 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung

von C9-Diastereomeren δ –4.3 (1 + 1 CH_3), –4.1 (CH_3), –4.1 (CH_3), –2.3 (CH_3), –2.3 (CH_3), –2.2 (CH_3), –2.1 (CH_3), 16.9 (1 + 1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 18.6 (CH_3), 18.7 (CH_3), 22.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 23.2 (CH_3), 23.3 (CH_3), 25.8 (3 + 3 CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 27.7 (1 + 1 CH_3), 29.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 37.4 (1 + 1 CH_2), 38.5 (1 + 1 C), 38.7 (CH_2), 39.5 (CH_2), 39.9 (1 + 1 CH), 42.2 (CH_2), 42.3 (CH_2), 54.3 (CH), 54.4 (CH), 70.1 (CH_2), 70.4 (CH_2), 77.8 (CH), 79.2 (CH), 82.6 (1 + 1 C), 83.9 (CH), 84.0 (CH), 94.9 (C=), 95.0 (C=), 124.3 (CH=), 124.4 (CH=), 137.2 (C=), 137.7 (C=), 138.2 (CH=), 138.3 (CH=); IR (KBr-Film) ν 770, 835, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{32}H_{63}IO_4Si_2$: berechnet, C, 55.31; H 9.14; gefunden: C, 55.45; H, 9.22.



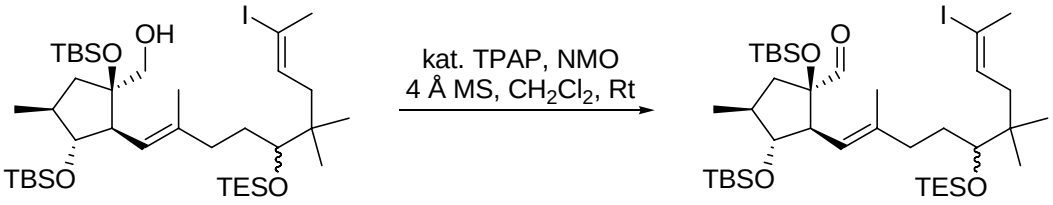
150c **150f** (93% aus ^{1}H NMR)

Alkohol 150f: Zu einer Lösung des Vinyliodids **150c** (163 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) in einer Mischung aus CH_2Cl_2 (2 ml, 12 ml/mmol) und wässriger pH 7-Pufferlösung (0.1 ml, 0.6 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur DDQ (57 mg, 0.25 mmol, 1.5 eq.). Nach 1 h rühren bei Raumtemperatur bricht man die Reaktion durch Zugabe einer Spatelspitze $MgSO_4$ ab, und verdünnt mit CH_2Cl_2. Die entstehende Suspension wird durch eine 1 cm dicke Schicht von Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 20/1) gereinigt. Man erhält Alkohol **150f** im Gemisch mit *p*-Methoxybenzaldehyd (gesamt: 147.7 mg, laut ^{1}H NMR sind davon 135.1 mg **150f** (0.158 mmol, 93%) und 12.6 mg *p*-Methoxybenzaldehyd).

R_f **150f** 0.59 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren, verunreinigt mit *p*-Methoxybenzaldehyd δ –0.16 (3 + 3 CH_3), –0.08 (3 + 3 CH_3), –0.04 (3 + 3 CH_3), 0.00 (3 + 3 CH_3), 0.72-0.79 (m, 24 + 24 H), 0.93-1.00 (m, 24 + 24 H), 1.22 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 9.1 Hz, 1 + 1 H), 1.25-1.45 (m, 1 + 1 H), 1.53 (s, 3 + 3 H), 1.50-1.90 (m, 3 + 3 H), 1.92 (d, J = 6.5 Hz, 2 + 2 H), 1.99 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1 + 1 H), 2.07-2.22 (m, 1 + 1 H), 2.25 (s, 3 + 3 H), 2.45 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.7 Hz, 1 + 1 H), 3.30-3.40 (m, 3 + 3 H), 3.45-3.53 (m, 1 + 1 H), 5.07-5.14 (m, 1 + 1 H), 6.08-6.16 (m, 1 + 1 H), keine OH-Resonanz detektiert, Signale vom *p*-

Methoxybenzylaldehyd bei: 3.78 (s, 3 H), 6.90 (d, 2 H), 7.73 (d, 2 H), 9.78 (s, 1H); aufgrund der Verunreinigung wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



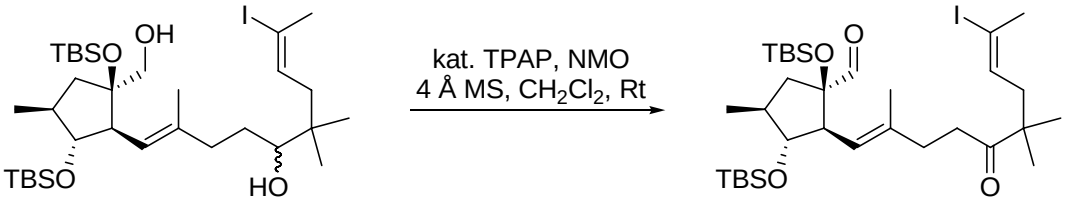
150d **73c** (82%)

Aldehyd 73c: Zu einer Lösung des mit *p*-Methoxybenzaldehyd verunreinigten Alkohols **150d** (gesamt: 19.2 mg, davon laut ^{1}H NMR 18.7 mg **150d**, 0.023 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml, 85 ml/mmol) gibt man *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (7 mg, 0.059 mmol, 2.5 eq.) sowie 50 mg 4 Å Molsieb und lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren. Zu dem Gemisch gibt man TPAP (1 mg, 0.0023 mmol, 0.1 eq.) und lässt bei Raumtemperatur rühren, bis DC-Kontrolle den Verbrauch des Startmaterials anzeigt. Nach Zugabe von CH_2Cl_2 filtriert man durch eine 1 cm dicke Schicht Celite und versetzt das Filtrat mit gesättigter wässriger Na_2SO_3-Lösung. Man separiert die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält den Aldehyd **73c** (15 mg, 0.019 mmol, 82%, 1:1 C9-Diastereomerengemisch) als farbloses Öl.

R_f **73c** 0.60 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.04 (s, 3 + 3 H), 0.03 (s, 3 + 3 H), 0.05 (s, 3 + 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.61 (q, J = 7.9 Hz, 6 + 6 H), 0.80-0.82 (m, 6 + 6 H), 0.84 (s, 9 + 9 H), 0.91 (s, 9 + 9 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 + 9 H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 + 3 H), 1.22-1.28 (m, 1 + 1 H), 1.32-1.42 (m, 1 + 1 H), 1.54-1.55 (m, 3 + 3 H), 1.55-1.63 (m, 1 + 1 H), 1.75-1.94 (m, 2 + 2 H), 1.96 (d, J = 7.9 Hz, 2 + 2 H), 2.16-2.26 (m, 1 + 1 H), 2.35 (s, 3 + 3 H), 2.52 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 10.3 Hz, 1 H), 2.53 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 10.3 Hz, 1 H), 2.76 (dd, J_1 = J_2 = 9.6 Hz, 1 H), 2.76 (dd, J_1 = J_2 = 9.6 Hz, 1 H), 3.24-3.30 (m, 1 + 1 H), 3.71 (dd, J_1 = J_2 = 9.0 Hz, 1 + 1 H), 5.15-5.20 (m, 1 + 1 H), 6.19-6.24 (m, 1 + 1 H), 9.41 (s, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.2 (CH_3), –4.2 (CH_3), –4.1 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.8 (CH_3), –2.8 (CH_3), –2.6 (1 + 1 CH_3), 5.7 (3 + 3 CH_2), 7.2 (3 + 3 CH_3), 17.0 (CH_3), 17.4 (CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.5 (1 + 1 C), 18.7 (CH_3), 18.8 (CH_3), 23.0 (CH_3), 23.0 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.8 (CH_3), 25.8 (3 + 3 CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 27.6 (1 + 1 CH_3), 31.0 (CH_2), 31.1 (CH_2), 38.2 (CH_2), 38.2 (CH_2), 38.9 (CH_2), 38.9 (CH_2), 39.5 (1 + 1

C), 40.0 (1 + 1 CH), 40.6 (1 + 1 CH_2), 53.9 (1 + 1 CH), 80.9 (CH), 81.0 (CH), 83.9 (1 + 1 CH), 87.3 (1 + 1 C), 94.4 (1 + 1 C=), 120.7 (CH=), 121.0 (CH=), 138.6 (C=), 138.7 (C=), 138.8 (CH=), 138.8 (CH=), 202.4 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 770, 835, 1700, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{38}H_{75}IO_4Si_3$: berechnet, C, 56.54; H 9.37; gefunden: C, 56.25; H, 9.22.

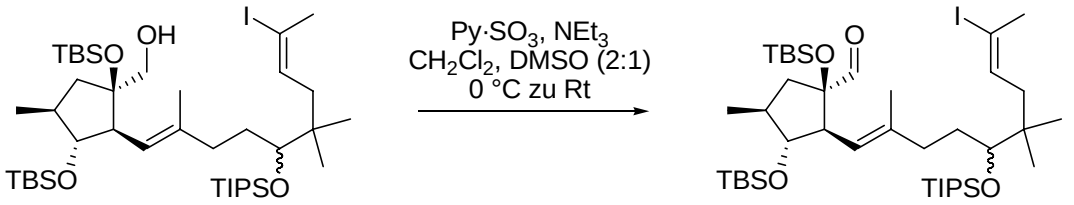


150e **73a** (61%)

Aldehyd 73a: Zu einer Lösung von Diol **150e** (15 mg, 0.022 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml, 90 ml/mmol) gibt man *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (12.6 mg, 0.108 mmol, 5 eq.) sowie 100 mg 4 Å Molsieb und lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren. Zu dem Gemisch gibt man TPAP (5 mg, 0.014 mmol, 0.66 eq.) und lässt bei Raumtemperatur rühren, bis DC-Kontrolle den Verbrauch des Startmaterials, sowie der zunächst gebildeten monooxidierten Verbindung anzeigt. Nach Zugabe von CH_2Cl_2 filtriert man durch eine 1 cm dicke Schicht Celite und versetzt das Filtrat mit gesättigter wässriger Na_2SO_3-Lösung. Man separiert die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 10/1) gereinigt. Man erhält den Aldehyd **73a** (9 mg, 0.013 mmol, 61%) als farbloses Öl.

R_f **73a** 0.45 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ –0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 1.07-1.12 (m, 9 H), 1.25 (dd^{AB}, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 1.45-1.52 (m, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 2.14-2.24 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.48-2.56 (m, 3 H), 2.76 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.6 Hz, 1 H), 3.70 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.0 Hz, 1 H), 5.19 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1 H), 6.02-6.08 (m, 1 H), 9.40 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –4.2 (CH_3), –4.0 (CH_3), –2.7 (CH_3), –2.6 (CH_3), 17.1 (CH_3),17.9 (C), 18.6 (C),18.7 (CH_3), 24.0 (2 × CH_3), 25.8 (3 × CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 27.7 (CH_3), 33.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 39.8 (CH_2), 40.1 (CH), 40.6 (CH_2), 47.7 (C), 53.7 (CH), 83.8 (CH), 87.2 (C), 96.9 (C=), 121.6 (CH=), 136.8 (CH=), 137.4 (C=), 202.1 (HC=O), 214.2 (C=O); IR (KBr-Film) ν 770, 835, 1700, 1730, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{32}H_{59}IO_4Si_2$: berechnet, C, 55.63; H 8.61; gefunden: C, 55.75; H, 8.78.



150f **73b**
(50% zwei Stufen von **150c**)

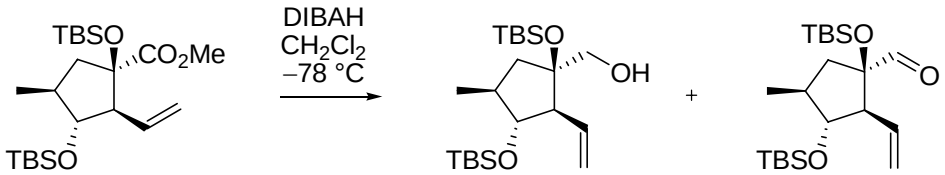
Aldehyd 73b: Zu einer Lösung des mit *p*-Methoxybenzaldehyd verunreinigten Alkohols **150f** (51 mg, 0.06 mmol, 1 eq.) in einer Mischung aus CH_2Cl_2 (1 ml, 17 ml/mmol) und DMSO (1.5 ml, 25 ml/mmol) gibt man Triethylamin (0. 58 ml, 4.16 mmol, 70 eq.). Man kühlt auf 0 °C und gibt Py·SO_3-Komplex (339 mg, 2.13 mmol, 35 eq.) bei 0 °C zu. Nach 10 min wird das Eisbad entfernt und die Reaktion für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Wasser. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 20/1) liefert den Aldehyd **73b** (28.2 mg, 0.033 mmol, 50% zwei Stufen von **150c**, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren) als farbloses Öl.

R_f **73b** 0.7 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –0.05 (s, TBS-CH_3, 3 + 3 H), 0.03 (s, TBS-CH_3, 3 + 3 H), 0.05 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.05 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.06 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.07 (s, TBS-CH_3, 3 H), 0.84 (s, TBS-CH_3, 9 + 9 H, und 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 + 3 H), 0.85 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 + 3 H), 0.90 (s, TBS-CH_3, 9 + 9 H), 1.06-1.11 (m, TIPS-CH_3, 18 + 18 H, und TIPS-C*H*, 3 + 3 H, und 16-CH_3, 3 + 3 H), 1.19-1.32 (m, 1-CH_2, 1 + 1 H), 1.40-1.52 (m, 8-CH_2, 1 + 1 H), 1.54 (s, 17-CH_3, 3 + 3 H), 1.62-1.73 (m, 8-CH_2, 1 + 1 H), 1.83-1.93 (m, 2-C*H*, 1 + 1 H, und 7-CH_2, 1 + 1 H), 1.97-2.08 (m, 11-CH_2, 2 + 2 H), 2.18-2.28 (m, 7-CH_2, 1 + 1 H), 2.35 (s, 20-CH_3, 3 + 3 H), 2.51 (dd^{AB}, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1-CH_2, 1 H), 2.54 (dd^{AB}, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1-CH_2, 1 H), 2.75 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 4.9 Hz, 4-C*H*, 1 H), 2.77 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 4.9 Hz, 4-C*H*, 1 H), 3.42 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 9-C*H*, 1 H), 3.46 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 9-C*H*, 1 H), 3.70 (dd, J_1 = J_2 = 8.8 Hz, 3-C*H*, 1 + 1 H), 5.17 (dd, J_1 = J_2 = 9.1 Hz, 5-C*H*=, 1 + 1 H), 6.20-6.25 (m, 12-C*H*=, 1 + 1 H), 9.41 (s, 14-*H*C=O, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (125.5 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren δ –4.3 (TBS-*C*H_3), –4.2 (TBS-*C*H_3), –4.1 (TBS-*C*H_3), –4.0 (TBS-*C*H_3), –2.8 (TBS-*C*H_3), –2.8 (TBS-*C*H_3), –2.6 (TBS-*C*H_3), –2.6 (TBS-*C*H_3), 13.7 (3 × TIPS-*C*H), 13.8 (3 × TIPS-*C*H), 16.9 (17-*C*H_3), 17.3 (17-*C*H_3), 17.9 (1 + 1 TBS-*C*), 18.5 (1 + 1 TBS-*C*, und 6 + 6 TIPS-*C*H_3), 18.7 (16-*C*H_3), 18.8 (16-*C*H_3), 22.7 (18-*C*H_3 oder 19-*C*H_3), 22.7 (18-*C*H_3 oder 19-*C*H_3), 23.6 (18-*C*H_3 oder 19-*C*H_3), 23.7 (18-*C*H_3 oder 19-*C*H_3), 25.8 (3 × TBS-*C*H_3), 25.8 (3 × TBS-*C*H_3), 25.9 (3 × TBS-*C*H_3), 25.9

(3 × TBS-*C*H$_3$), 27.6 (20-*C*H$_3$), 27.7 (20-*C*H$_3$), 31.8 (8-*C*H$_2$), 32.0 (8-*C*H$_2$), 38.4 (7-*C*H$_2$), 38.9 (7-*C*H$_2$), 39.0 (11-*C*H$_2$), 39.0 (11-*C*H$_2$), 40.0 (1 + 1 2-*C*H), 40.2 (10-*C*), 40.3 (10-*C*), 40.5 (1-*C*H$_2$), 40.6 (1-*C*H$_2$), 53.9 (4-*C*H), 53.9 (4-*C*H), 81.2 (9-*C*H), 81.5 (9-*C*H), 83.9 (1 + 1 *C*H), 87.3 (1 + 1 15-*C*), 94.5 (1 + 1 13-*C*=), 120.8 (5-*C*H=), 121.1 (5-*C*H=), 138.4 (6-*C*=), 138.6 (6-*C*=), 138.8 (1 + 1 12-*C*H=), 202.3 (14-H*C*=O), 202.4 (14-H*C*=O); IR (KBr-Film) ν 770, 835, 1700, 1740, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{41}H_{81}IO_4Si_3$: berechnet, C, 57.99; H 9.61; gefunden: C, 58.34; H, 9.36.

8.3.3 Substrate für Studien zur intermolekularen nucleophilen Addition an C14



112 **157** (79%) **153** (20%)

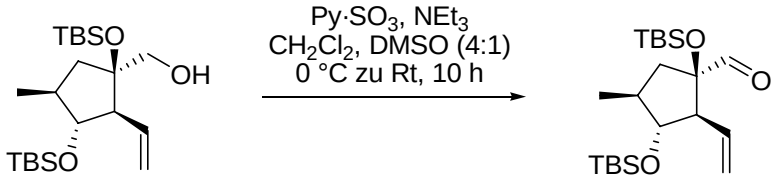
Alkohol 157: Zu einer Lösung von Methylester **112** (4.88 g, 11.4 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (11.4 ml, 1 ml/mmol) gibt man DIBAH (25.1 ml, 25.1 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 2.2 eq.) bei –78 °C. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von 50 ml Methanol und 50 ml gesättigter Rochelle-Salzlösung abgebrochen und für eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 100/1 zu 50/1) erhält man Alkohol **157** (3.59 g, 8.95 mmol, 79%) und Aldehyd **153** (919 mg, 2.3 mmol, 20%) als farblose Öle.

R_f**157** 0.6 (Heptan/Ethylacetat 3/1)

R_f**153** 0.7 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

157: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.09 (s, 3 H), –0.05 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 0.80 (s, 9 H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.26 (dd^{AB}, J_1 = 13.7 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1 H), 1.58 (br. s, 1 H), 1.59-1.75 (m, 1 H), 2.01 (dd^{AB}, J_1 = 13.7 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1 H), 2.19 (dd, J_1 = J_2 = 9.3 Hz, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 3.56 (dd, J_1 = J_2 = 8.8 Hz, 1 H), 4.94-5.03 (m, 2 H), 5.74 (ddd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 9.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.4 (CH_3), –2.3 (CH_3), –2.2 (CH_3), 18.0 (C), 18.5 (C), 18.5 (CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 26.0 (3 × CH_3), 40.1

(CH), 42.2 (CH_2), 60.8 (CH), 70.0 (CH_2), 82.3 (C), 83.1 (CH), 117.7 (CH_2=), 137.9 (CH=); Elementaranalyse für $C_{21}H_{44}O_3Si_2$: C, 62.94; H, 11.07; gefunden: C, 62.74; H, 11.05; es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz bestimmt.

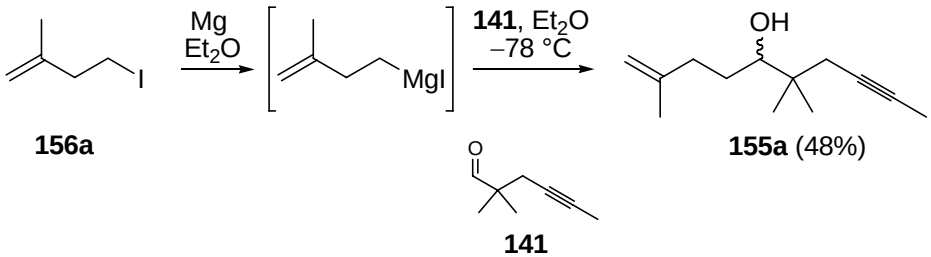


157 **153** (59%)

Aldehyd 153: Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol **157** (1 g, 2.5 mmol, 1 eq.) in einer 1:4 Mischung von DMSO (4.5 ml, 1.8 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (18 ml, 7.2 ml/mmol) gibt man Triethylamin (6.95 ml, 49.9 mmol, 20 eq.) und SO_3·Pyridin Komplex (3.97 g, 25 mmol, 10 eq.). Nach 10 min entfernt man das Eisbad und lässt den Ansatz bei Raumtemperatur für 10 h rühren. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Heptan/Essigester 100/1 zu 50/1) erhält man Aldehyd **153** (582 mg, 1.46 mmol, 59%) als farbloses Öl.

R_f **153** 0.7 (Heptan/Ethylacetat 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.07 (s, 3 H), –0.02 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.21 (dd^{AB}, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 8.6 Hz, 1 H), 1.72-1.90 (m, 1 H), 2.40 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.4 Hz, 1 H), 2.46 (dd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.0 Hz, 1 H), 4.93-5.06 (m, 2 H), 5.72 (ddd, J_1 = 17.2 Hz, $J_2 = J_3$ = 9.8 Hz, 1 H), 9.37 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.4 (CH_3), –2.8 (CH_3), –2.7 (CH_3), 18.0 (C), 18.5 (C), 18.6 (CH_3), 25.9 (6 × CH_3), 40.2 (CH), 40.4 (CH_2), 60.3 (CH), 82.8 (CH), 86.7 (C), 118.8 (CH_2=), 134.8 (CH=), 201.9 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1250, 1750, 2850, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{21}H_{42}O_3Si_2$: C, 63.26; H, 10.62; gefunden: C, 63.38; H, 10.79.



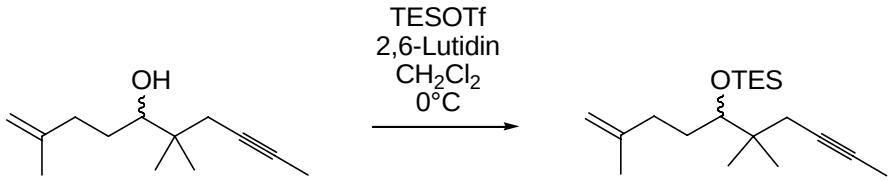
156a **155a** (48%)

141

Alkohol 155a: In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler wird eine Lösung von Iodid **156a** (3.38 g, 20 mmol, 2.06 eq.) in Et_2O (20 ml, 1 ml/mmol) mit Magnesiumspänen (486 mg, 20 mmol, 1 eq.) versetzt. Nachdem die Grignard-Reaktion angesprungen ist, rührt man bis die exotherme Reaktion beendet ist. Sollte die Reaktion nicht anspringen, gibt man einen kleinen Kristall Iod in die Lösung. Der Beginn der Reaktion macht sich durch eine auftretende Trübung bemerkbar. Sollte die exotherme Reaktion zu heftig werden, kühlt man kurz mit einem Wasserbad. In einem separaten Kolben wird Aldehyd **141** (1.2 g, 9.7 mmol, 1 eq.) in Et_2O (10 ml, 1 ml/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung von **141** wird anschließend mit dem Grignard-Reagenz von **156a** bei 0 °C versetzt. Das Trockeneisbad wird entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 5/1) liefert Alkohol **155a** (902 mg, 4.6 mmol, 48%) als farbloses Öl.

R_f **155a** 0.23 (Heptan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.41 (dddd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 10.6 Hz, J_3 = 9.2 Hz, J_4 = 5.2 Hz, 1 H), 1.65 (dddd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, J_3 = 6.7 Hz, J_4 = 1.8 Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.78 (t, J = 2.6 Hz, 3 H), 2.01-2.11 (m, 2 H), 2.18 (qd^{AB}, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1 H), 2.28 (dq^{AB}, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 3.42 (dd, J_1 = 10.7 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H), keine -OH Resonanz detektiert; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 3.5 (CH_3), 22.4 (CH_3), 22.5 (CH_3), 23.8 (CH_3), 29.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 35.1 (CH_2), 37.9 (C), 76.8 (C), 77.6 (CH), 77.8 (C), 110.1 (=CH_2), 146.1 (C=); IR (KBr-Film) 1650, 2950, 3450 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{13}H_{22}O$: C, 80.35; H 11.41; gefunden: C, 80.42; H, 11.69.



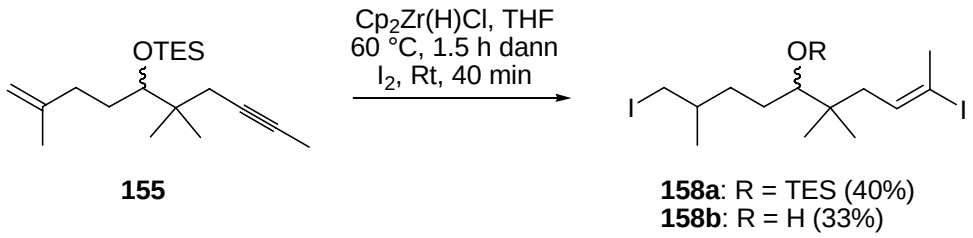
155a **155** (86%)

Silylether 155: Zu einer Lösung von Alkohol **155a** (294 mg, 1.51 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (1.5 ml, 1 ml/mmol) gibt man bei 0 °C 2,6-Lutidin (0.7 ml, 6.05 mmol, 4 eq.) und TESOTf (0.38 ml, 1.66 mmol, 1.1 eq.) und rührt für 30 min. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$

getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) liefert Silylether **155** (399 mg, 1.3 mmol, 86%) als farbloses Öl.

R_f **155** 0.6 (Heptan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.63 (q, J = 8.0 Hz, 6 H), 0.90 (s, 6 H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.40 (dddd^{AB}, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 11.5 Hz, J_3 = 8.2 Hz, J_4 = 4.9 Hz, 1 H), 1.64 (dddd^{AB}, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 11.6 Hz, J_3 = 5.3 Hz, J_4 = 2.6 Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.78 (t, J = 2.5 Hz, 3 H), 1.86-2.25 (m, 4 H), 3.50 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1 H), 4.65-4.70 (m, 2 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



155

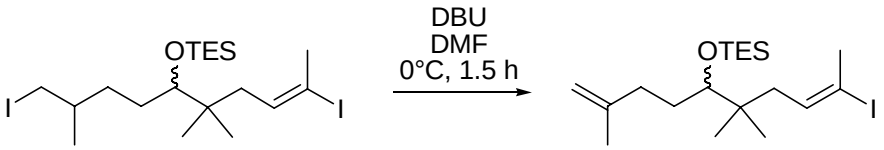
158a: R = TES (40%)
158b: R = H (33%)

Diiodid 158a: Zu einer Lösung von Alkin **155** (850 mg, 2.75 mmol, 1 eq.) in THF (15 ml, 5.5 ml/mmol) in einem sealed tube gibt man Bis-(η^5-cyclopentadienyl)-hydrido-zirkonchlorid (1.95 g, 7.57 mmol, 2.75 eq.) bei Raumtemperatur. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen ist, wird das sealed tube mit einer Teflonkappe gasdicht verschlossen, und für 1.5 h im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur T = 60 °C). Anschliessend wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und man gibt Iod (2.1 g, 8.26 mmol, 3 eq.) hinzu. Es findet eine Gasentwicklung statt und die Lösung färbt sich gelblich, später bräunlich. Nachdem DC-Kontrolle den Verbrauch des Zirkonocenes anzeigt, bricht man die Reaktion durch Zugabe von Pentan ab. Die Suspension wird durch eine 1 cm dicke Schicht Celite filtriert, danach gibt man gesättigte wässrige $NaHCO_3$-Lösung zu. Man separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 10/1) gereinigt. Man erhält Diiodid **158a** (629 mg, 1.11 mmol, 40%) und das entschützte Diiodid **158b** (411 mg, 0.91 mmol, 33%) als farblose Öle.

R_f **158a** 0.7 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

R_f **158b** 0.18 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

158a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.61 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.82 (s, 6 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 0.98 (d, J = 9.1 Hz, 3 H), 1.10-1.60 (m, 5 H), 1.97 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 3.12-3.29 (m, 3 H), 6.21 (t, J = 8.0 Hz, 1 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



158a **154** (61%)

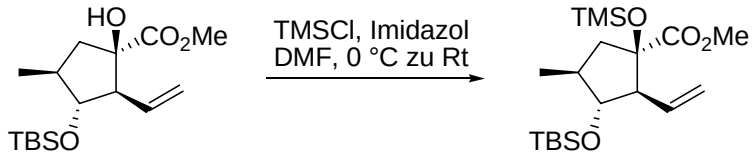
Vinyliodid 154: Zu einer Lösung von Diiodid **158a** (619 mg, 1.1 mmol, 1 eq.) in DMF (2 ml, 2 ml/mmol) gibt man DBU (0.82 ml, 5.48 mmol, 5 eq.) bei 0 °C. Nachdem DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (ca. 1.5 h), bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung und CH_2Cl_2 ab. Man separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Heptan zu Heptan/Essigester 50/1) gereinigt. Man erhält Vinyliodid **154** (293 mg, 0.67 mmol, 61%) als farbloses Öl.

R_f **154** 0.74 (Heptan/Ethylacetat 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.83 (s, 6 H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.42 (dddd^{AB}, J_1 = 13.3 Hz, J_2 =11.6 Hz, J_3 = 8.2 Hz, J_4 = 4.8 Hz, 1 H), 1.64 (dddd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 11.6 Hz, J_3 = 5.3 Hz, J_4 = 2.3 Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.91 (ddd^{AB}, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 11.7 Hz, J_3 = 5.4 Hz, 1 H), 1.98 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.18 (ddd^{AB}, J_1 = 15.4 Hz, J_2 = 11.8 Hz, J_3 = 4.7 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 3.30 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.70 (s, 1H), 6.19-6.24 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 5.6 (3 × CH_2), 7.2 (3 × CH_3), 22.7 (CH_3), 23.0 (CH_3), 23.7 (CH_3), 27.6 (CH_3), 30.9 (CH_2), 35.8 (CH_2), 38.7 (CH_2), 39.4 (C), 80.4 (CH), 94.7 (C=), 109.6 (CH_2=), 138.6 (CH=), 146.3 (C=); IR (KBr-Film) ν 1100, 2900, 2950 cm^{-1}; ; Elementaranalyse für $C_{19}H_{37}IOSi$: C, 52.28; H 8.54; gefunden: C, 52.61; H, 8.69.

8.4 Untersuchungen zur Ringschlußmetathese

8.4.1 Substratsynthese

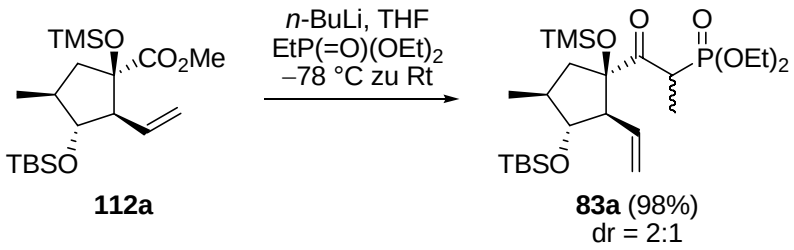


(4*S*,15*R*)-**86e** **112a** (99%)

Bissilylether 112a: Zu einer Lösung von Cyclopentan (4*S*,15*R*)-**86e** (2 g, 6.36 mmol, 1 eq.) in DMF (6.4 ml, 1 ml/mmol) gibt man Imidazol (1.08 g, 15.9 mmol, 2.5 eq.) und TMSCl (1 ml, 12.72 mmol, 2 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnen mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Bissilylether **112a** (2.45 g, 6.32 mmol, 99%) als farbloses Öl.

R_f **112a** 0.75 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.12 (s, 3 H), –0.08 (s, 3 H), 0.00 (s, 9 H), 0.75 (s, 9 H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.28 (dd^{AB}, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 1 H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 2.46-2.56 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.58 (dd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1 H), 4.86-4.97 (m, 2 H), 5.65 (ddd, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 9.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.5 (CH_3), 1.9 (3 × CH_3), 18.0 (C), 19.5 (CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 39.9 (CH), 44.9 (CH_2), 51.9 (CH_3), 62.8 (CH), 83.4 (CH), 83.8 (C), 118.3 (CH_2=), 135.3 (CH=), 175.1 (C=O); IR (KBr-Film) ν 840, 1250, 1750, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{19}H_{38}O_4Si_2$: berechnet, C, 59.02; H, 9.91; gefunden: C, 59.01; H, 9.71; $[\alpha]^{25}_D$ –11.9 (c 2.3, $CHCl_3$).



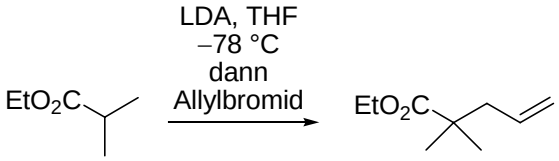
112a **83a** (98%) dr = 2:1

Phosphonat 83a: Diethyl-ethylphosphonat (6.7 ml, 41.2 mmol, 4 eq.) wird in THF (120 ml, 2.9 ml/mmol) gelöst und anschließend mit *n*-BuLi (19.1 ml, 2.05 M in Hexan, 39.14 mmol, 3.8 eq.) bei –78 °C versetzt. Bissilylether **112a** (3.99 g, 10.3 mmol, 1 eq.) wird in THF (20 ml, 1.9 ml/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung des lithiierten Phosphonats wird mit Hilfe einer Überführungskanüle bei 0 °C tropfenweise zu der Lösung von **112a** gegeben. Nachdem DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (0.5-1 h), gibt man zu der Reaktionsmischung gesättigte wässrige NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 5/1)

liefert Phosphonat **83a** (5.36 g, 10.3 mmol, 99%, 2:1 Mischung von Diastereomeren) als farbloses Öl.

R_f**83a** 0.6 (Hexan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Mischung von Diastereomeren δ –0.05 (s, 3 H^{Minder}), –0.04 (s, 3 H^{Haupt}), 0.00 (s, 3 H^{Minder}), 0.01 (s, 3 H^{Haupt}) 0.10 (s, 6 + 6 H), 0.18 (s, 3 + 3 H), 0.82 (s, 9 H^{Minder}), 0.83 (s, 9 H^{Haupt}), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 H^{Minder}), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.24-1.34 (m, 10 + 9 H), 1.40 (dd^{AB}, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 10.7 Hz, 1 H^{Minder}), 1.80-1.96 (m, 1 + 1 H), 2.48 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, 1 H^{Haupt}), 2.50 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, 1 H^{Minder}), 2.55 (dd^{AB}, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1 H^{Minder}), 2.89 (dd^{AB}, J_1 = 14.5 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 1 H^{Haupt}), 3.49 (dq, J_1 = 18.7 Hz, J_2 = 7.1 Hz, 1 H^{Haupt}), 3.55 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, 1 H^{Minder}), 3.63 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.6 Hz, 1 H^{Haupt}), 3.82 (dq, J_1 = 19.5 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1 H^{Minder}), 4.02-4.19 (m, 4 + 4 H), 4.96-5.09 (m, 2 + 2 H), 5.65-5.75 (m, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Mischung von Diastereomeren δ –4.1 (CH_3^{Haupt}), –4.0 (CH_3^{Minder}), –3.4 (CH_3^{Haupt}), –3.3 (CH_3^{Minder}), 2.3 (3 × CH_3^{Haupt}), 2.4 (3 × CH_3^{Minder}), 13.5 (CH_3^{Minder}), 13.6 (CH_3^{Haupt}), 16.4 (CH_3^{Haupt}), 16.4 (CH_3^{Minder}), 17.7 (CH_3^{Minder}), 18.0 (1 + 1 C), 19.0 (CH_3^{Haupt}), 25.9 (3 + 3 CH_3), 38.5 (CH^{Minder} oder CH_3^{Minder}), 39.2 (CH^{Haupt} oder CH_3^{Haupt}), 39.6 (CH^{Minder} oder CH_3^{Minder}), 40.3 (CH^{Haupt} oder CH_3^{Haupt}), 40.6 (CH^{Haupt} oder CH_3^{Haupt}), 40.8 (CH^{Minder} oder CH_3^{Minder}), 42.0 (CH_2^{Haupt}), 42.9 (CH_2^{Minder}), 60.8 (CH^{Haupt}), 61.5 (CH^{Minder}), 62.1 (CH_2^{Minder}), 62.2 (CH_2^{Haupt}), 62.4 (CH_2^{Minder}), 62.8 (CH_2^{Haupt}), 82.3 (CH^{Minder}), 83.2 (CH^{Haupt}), 87.9 (C^{Minder}), 89.1 (C^{Haupt}), 118.7 ($CH_2{=}^{Minder}$), 119.0 ($CH_2{=}^{Haupt}$), 135.3 ($CH{=}^{Haupt}$), 135.4 ($CH{=}^{Minder}$), 206.5 ($C{=}O^{Haupt}$), 210.6 ($C{=}O^{Minder}$); IR (KBr-Film) ν 835, 1025, 1250, 1715, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse von $C_{24}H_{49}O_6PSi_2$: berechnet, C, 55.35; H, 9.48; gefunden: C, 55.41; H, 9.47.



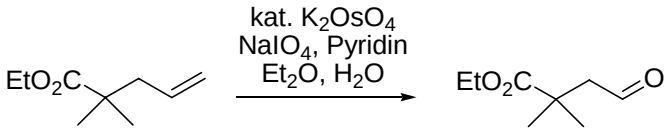
163 (76%)

Ethylester 163: Zu einer Lösung von LDA [bei –78 °C *in situ* hergestellt aus Diisopropylamin (4 ml, 28 mmol, 1.4 eq.) und *n*-BuLi (9.6 ml , 2.3 M in Hexan, 22 mol, 1.1 eq.)] in THF (20 ml, 1 ml/mmol) gibt man Isobuttersäureethylester (3.1 ml, 23 mmol, 1.15 eq.) bei –78 °C. Man rührt 20 min bei –78 °C und gibt anschließend Allylbromid (1.75 ml, 20 mmol, 1 eq.) tropfenweise zu der Lösung. Man rührt 30 min bei dieser Temperatur. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase

dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Destillation (20 mbar, Sdp: 45 °C, Badtemperatur: 75 °C) ergibt **163** (2.39 g, 15.3 mmol, 76%) als eine farblose Flüssigkeit.

R_f **163** 0.56 (Hexan/Essigester 5/1, Anfärben mit $KMnO_4$-Anfärbereagenz).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 (s, 6 H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 5.00-5.06 (m, 2 H), 5.67-5.77 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2 (CH_3), 24.8 (2 × CH_3), 42.1 (C), 44.7 (CH_2), 60.3 (CH_2), 117.8 (CH_2=), 134.3 (CH=), 177.5 (C=O).

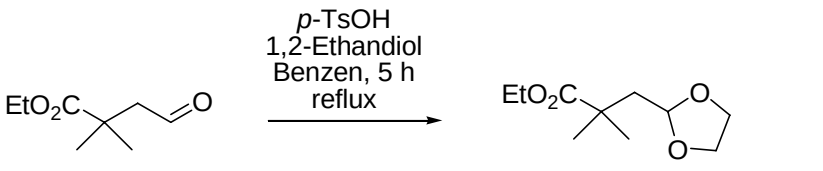


163 **164**

Aldehyd 164: Zu einer Lösung von Ethylester **163** (1.11 g, 7.12 mmol, 1 eq.) in Diethylether (10 ml, 1.4 ml/mmol) und Wasser (7.5 ml, 1 ml/mmol), gibt man bei 0 °C Kaliumosmat (131 mg, 0.036 mmol, 0.05 eq.), Pyridin (0.64 ml, 7.84 mmol, 1.1 eq.) und Natriumperiodat (4.57 g, 21.37 mmol, 3 eq.). Nach 5 h bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung ab. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt (p = 300 mbar, T = 40 °C). Säulenchromatographie (Pentan zu Et_2O) liefert Aldehyd **164** im Gemisch mit Diethylether (Gesamtmasse 1.05 g). Das Gemisch wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

R_f **164** 0.3 (Hexan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.28 (s, 6 H), 2.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 9.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H).



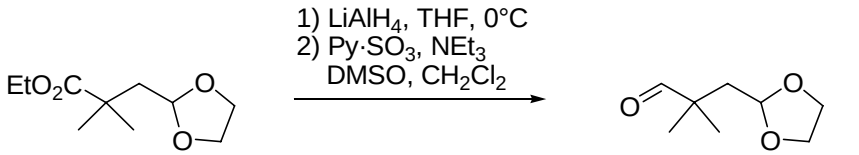
164 **164a**
(61% zwei Stufen von **163**)

Dioxolan 164a: Zu einer Lösung des kontaminierten Aldehyds **164** (1.05 g, Annahme 100%, entspricht 6.6 mmol) in Benzen (10 ml) gibt man katalytische Mengen *p*-TsOH (63 mg, 0.33

mmol, 0.05 eq.) und 1,2-Ethandiol (0.41 ml, 7.3 mmol, 1.1 eq.). Diese Lösung wird in einer Wasserabscheideapparatur über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält Dioxolan **164a** (873 mg, 4.32 mmol, 61 % zwei Stufen).

R_f **164a** 0.3 (Hexan/Essigester 1/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (s, 6 H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 3.70-3.85 (m, 2 H), 3.85-3.95 (m, 2 H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.90 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



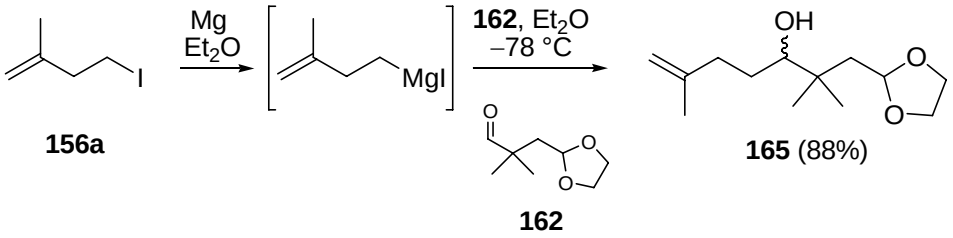
164a **162** (65% zwei Stufen)

Aldehyd 162: Zu einer Lösung von **164a** (3.44 g, 17 mmol, 1 eq.) in THF (34 ml, 2 ml/mmol) gibt man $LiAlH_4$ (645 mg, 17 mmol, 1 eq.) bei 0 °C. Nach 15 min bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $(NH_4)_2SO_4$-Lösung ab. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt Der Rückstand wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Zu einer Lösung des Rohproduktes (17 mmol, 1 eq.) in einer 1/2 Mischung von DMSO (8 ml, 0.5 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (17 ml, 1 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Triethylamin (9.5 ml, 67.9 mmol, 4 eq.) und Py·SO_3 Komplex (5.4 g, 33.9 mmol, 2 eq.). Nach 10 min wird das Eisbad entfernt, und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Rohproduktes anzeigt (4 h). Anschließend verdünnt man den Ansatz mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1) liefert Aldehyd **162** (1.76 g, 11.1 mmol, 65% zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit.

R_f **162** 0.63 (Hexan/Essigester 1/2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (s, 6 H), 1.89 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 3.76-3.95 (m, 4 H), 4.89 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



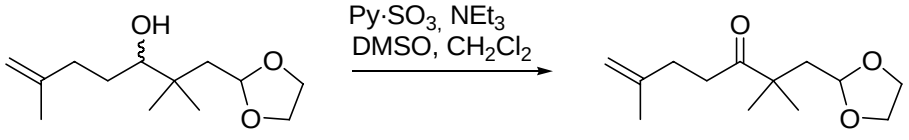
156a **165** (88%)

162

Alkohol 165: In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler wird eine Lösung von Iodid **156a** (6.76 g, 40 mmol, 3.6 eq.) in Et_2O (30 ml, 0.75 ml/mmol) mit Magnesiumspänen (811 mg, 33.4 mmol, 3 eq.) versetzt. Nachdem die Grignard-Reaktion angesprungen ist, rührt man bis die exotherme Reaktion beendet ist. Sollte die Reaktion nicht anspringen, gibt man einen kleinen Kristall Iod in die Lösung. Der Beginn der Reaktion macht sich durch eine auftretende Trübung bemerkbar. Sollte die exotherme Reaktion zu heftig werden, kühlt man kurz mit einem Wasserbad. In einem separaten Kolben wird Aldehyd **162** (1.76 g, 11.1 mmol, 1 eq.) in Et_2O (33 ml, 3 ml/mmol) gelöst und auf −78 °C gekühlt. Die Lösung von **162** wird anschließend mit dem Grignard-Reagenz von **156a** bei −78 °C versetzt. Das Trockeneisbad wird entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 50/1) liefert Alkohol **165** (2.23 g, 9.8 mmol, 88%) als farbloses Öl.

R_f **165** 0.66 (Hexan/Essigester 1/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.36-1.50 (m, 1 H), 1.54-1.64 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.77-1.86 (m, 1 H), 1.98-2.10 (m, 1 H), 2.25-2.37 (m, 1 H), 2.82-2.87 (br. S, 1 H), 3.25-3.35 (m, 1 H), 3.78-3.90 (m, 2 H), 3.92-4.02 (m, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 4.95 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.9 Hz, 1 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



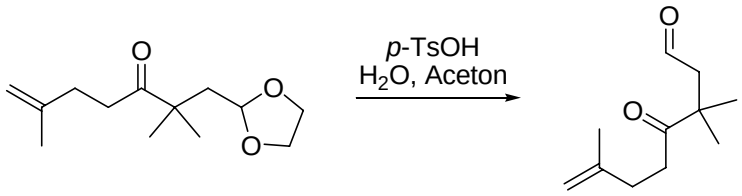
165 **161a** (21%)
(52% **165** reisoliert)

Keton 161a: Zu einer Lösung des Alkohols **165** (1.23 g, 5.27 mmol, 1 eq.) in einer 1:2 Mischung von DMSO (2.5 ml, 0.5 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (5 ml, 1 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Triethylamin (2.95 ml, 21.1 mmol, 4 eq.) und Py·SO_3 Komplex (1.68 g, 10.54 mmol, 2 eq.). Nach 10 min wird

das Eisbad entfernt, und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnt man den Ansatz mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1) liefert Keton **161a** (252 mg, 1.11 mmol, 21%) als farblose Flüssigkeit, sowie reisoliertes Startmaterial **165** (638 mg, 52%).

R_f **161a** 0.33 (Hexan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (s, 6 H), 1.72 (s, 3 H), 1.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 2.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 3.74-3.80 (m, 2 H), 3.85-3.90 (m, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.

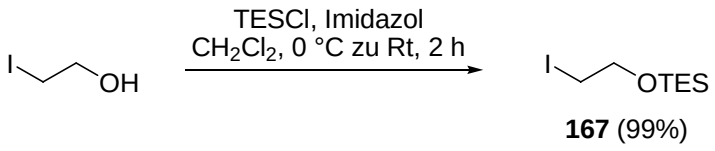


161a **161** (92%)

Aldehyd 161: Zu einer Lösung von Keton **161a** (250 mg, 1.11 mmol, 1 eq.) in Aceton (10 ml, 1 ml/mmol) und Wasser (10 ml, 1 ml/mmol) gibt man *p*-TsOH (211 mg, 1.11 mmol, 1 eq.) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur, anschließend verdünnt man mit CH_2Cl_2. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 50/1) liefert Aldehyd **161** (186 mg, 1.02 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit.

R_f **161** 0.65 (Hexan/Essigester 1/1).

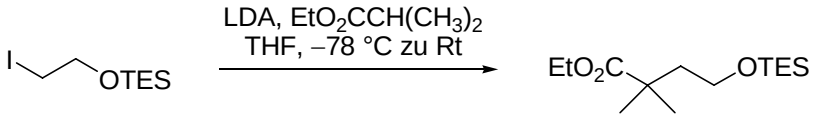
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (s, 6 H), 1.72 (s, 3 H), 2.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.64 (d, *J* = 1.3 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 9.68 (t, *J* = 1.3 Hz, 1 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



167 (99%)

Iodid 167:[260] Zu einer Lösung von 2-Iodethanol (8.6 g, 50 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (50 ml, 1 ml/mmol) gibt man Imidazol (4.1 g, 60 mmol, 1.2 eq.) und TESCl (8.9 ml, 52.5 mmol, 1.05 eq.) bei 0 °C. Die Lösung wird anschließend bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1) liefert Iodid **167** (14.3 g, 50 mmol, 99%) als farbloses Öl.

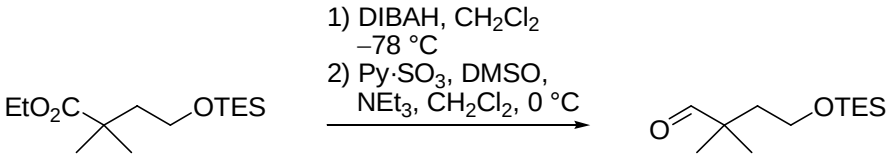
R_f **167** 0.85 (Hexan/Essigester 10/1, Anfärben mit $KMnO_4$-Anfärbereagenz). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.41 (q, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 0.76 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H), 3.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H).



167 **168** (99%)

Ester 168: Zu einer Lösung von LDA [bei −78 °C *in situ* hergestellt aus Diisopropylamin (10 ml, 70 mmol, 1.4 eq.) und *n*-BuLi (25 ml , 2.18 M in Hexan, 55 mol, 1.1 eq.)] in THF (100 ml, 2 ml/mmol) gibt man Isobuttersäureethylester (9.4 ml, 70 mmol, 1.4 eq.) bei −78 °C. Man rührt 20 min bei −78 °C und gibt anschließend eine Lösung von Iodid **167** (14.3 g, 50 mmol, 1 eq.) in THF (20 ml, 0.4 ml/mmol) tropfenweise dazu. Das Trockeneisbad wird entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (Iodid **167** ist UV-aktiv). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 100/1) liefert Ester **168** (13.72 g, 50 mmol, 99%) als eine farblose Flüssigkeit.

R_f **168** 0.75 (Hexan/Essigester 10/1, Anfärben mit $KMnO_4$-Anfärbereagenz). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.46 (q, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 0.83 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H), 1.07 (s, 6 H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (125.5 MHz, $CDCl_3$) δ 4.3 (3 × CH_2), 6.7 (3 × CH_3), 14.1 (CH_3), 25.4 (2 × CH_3), 40.5 (C), 42.9 (CH_2), 59.6 (CH_2), 60.2 (CH_2), 177.6 (C=O); IR (KBr-Film) ν 725, 1100, 1150, 1750, 2880, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{14}H_{30}O_3Si$: berechnet, C, 61.26; H, 11.02; gefunden: C, 61.43; H, 11.14.



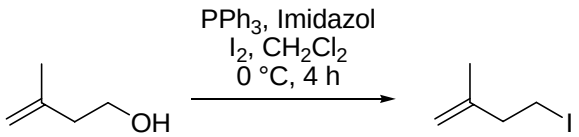
168 **85a** (80% zwei Stufen)

Aldehyd 85a: Zu einer Lösung von Ester **168** (1.5 g, 5.47 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (5.5 ml, 1 ml/mmol) gibt man bei −78 °C DIBAH (12 ml, 12 mmol, 1 M in CH_2Cl_2, 2.2 eq.). Die Reaktion wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann durch vorsichtige Zugabe von 30 ml Methanol und 60 ml gesättigter wässriger Rochelle-Salz Lösung abgebrochen. Die Mischung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Das Rohprodukt wird in der nächsten Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Zu einer Lösung des Rohproduktes (5.47 mmol, 1 eq.) in einer 1/2 Mischung von DMSO (3 ml, 0.55 ml/mmol) und CH_2Cl_2 (6 ml, 1.1 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Triethylamin (3.05 ml, 21.88 mmol, 4 eq.) und Py·SO_3 Komplex (1.74 g, 10.94 mmol, 2 eq.). Nach 10 min wird das Eisbad entfernt, und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Rohproduktes anzeigt (1-4 h). Anschließend verdünnt man den Ansatz mit Wasser. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 100/1 zu 20/1) liefert Aldehyd **85a** (1.01 g, 4.38 mmol, 80% zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit.

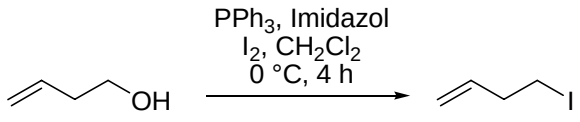
R_f **85** 0.63 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.46 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.83 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 0.96 (s, 6 H), 1.65 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 9.26 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 4.2 (3 × CH_2), 6.7 (3 × CH_3), 21.5 (2 × CH_3), 41.0 (CH_2), 44.4 (C), 58.8 (CH_2), 205.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1730, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{12}H_{26}O_2Si$: berechnet, C, 62.55; H, 11.37; gefunden: C, 62.71, H, 11.48.



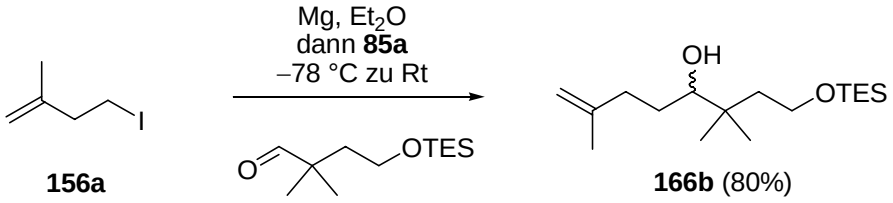
156a (82%)

Iodid 156a:[249] Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (22.03 g, 84 mmol, 1.05 eq.) und Imidazol (5.72 g, 84 mmol, 1.05 eq.) in CH_2Cl_2 (200 ml, 2.5 ml/mmol Alkohol) gibt man bei 0 °C portionsweise Iod (21.32 g, 84 mmol, 1.05 eq.)(Exotherme Reaktion!!). Man rührt 15 min und gibt anschließend 3-Methyl-3-buten-1ol (8.11 ml, 80 mmol, 1 eq.) bei 0 °C tropfenweise zu (Exotherme Reaktion!!). Das Eisbad wird entfernt und die orange Suspension für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt den größten Teil des CH_2Cl_2 am Rotationsverdampfer (880 mbar, 40 °C) und verdünnt den entstehenden orangen Rückstand mit 400 ml Pentan. Diese Suspension filtriert man durch eine 1 cm dicke Schicht Celite und spült dreimal mit Pentan nach. Den größten Teil der Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer (880 mbar, 40 °C) und destilliert den Rückstand anschließend (45 °C, 15-30 mbar, Badtemperatur 75 °C). Man erhält Iodid **156a** (12.78 g, 65.6 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73 (s, 3 H), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 4.75 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H).



156b (63%)

Iodid 156b:[308] Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (11.01 g, 42 mmol, 1.05 eq.) und Imidazol (2.86 g, 42 mmol, 1.05 eq.) in CH_2Cl_2 (100 ml, 2.5 ml/mmol Alkohol) gibt man bei 0 °C portionsweise Iod (10.66 g, 42 mmol, 1.05 eq.)(Exotherme Reaktion!!). Man rührt 15 min und gibt anschließend 3-Buten-1-ol (3.48 ml, 40 mmol, 1 eq.) bei 0 °C tropfenweise zu (Exotherme Reaktion!!). Das Eisbad wird entfernt und die orange Suspension für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt den größten Teil des CH_2Cl_2 am Rotationsverdampfer (880 mbar, 40 °C, **156b** ist leicht flüchtig!!) und verdünnt den entstehenden orangen Rückstand mit 400 ml Pentan. Diese Suspension filtriert man durch eine 1 cm dicke Schicht Celite und spült dreimal mit Pentan nach. Den größten Teil der Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer (880 mbar, 40 °C) und destilliert den Rückstand anschließend (25 °C, 15-30 mbar, Badtemperatur 50 °C). Man erhält Iodid **156b** (4.6 g, 25.3 mmol, 63%) als farblose Flüssigkeit.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.07-5.15 (m, 2 H), 5.68-5.82 (m, 1 H).

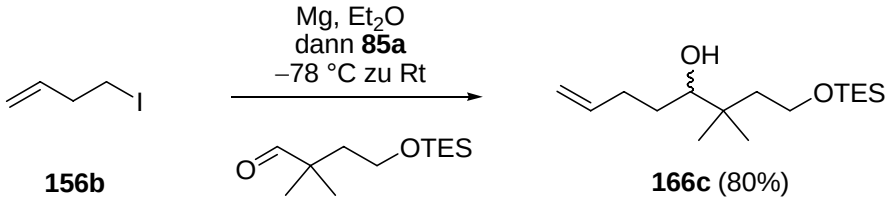


156a **85a** **166b** (80%)

Alkohol 166b: In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler wird eine Lösung von Iodid **156a** (6.8 g, 34.69 mmol, 5.8 eq.) in Et_2O (30 ml, 0.9 ml/mmol) mit Magnesiumspänen (656 mg, 27 mmol, 4.5 eq.) versetzt. Nachdem die Grignard-Reaktion angesprungen ist, rührt man bis die exotherme Reaktion beendet ist. Sollte die Reaktion nicht anspringen, gibt man einen kleinen Kristall Iod in die Lösung. Der Beginn der Reaktion macht sich durch eine auftretende Trübung bemerkbar. Sollte die exotherme Reaktion zu heftig werden, kühlt man kurz mit einem Wasserbad. In einem separaten Kolben wird Aldehyd **85a** (1.39 g, 6 mmol, 1 eq.) in Et_2O (30 ml, 5 ml/mmol) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Die Lösung von **85a** wird anschließend mit dem Grignard-Reagenz von **156a** bei –78 °C versetzt. Das Trockeneisbad wird entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Alkohol **166b** (1.44 g, 4.79 mmol, 80%) als farbloses Öl.

R_f **166b** 0.58 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.61 (q, J = 7.8 Hz, 6 H), 0.87 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.29 (ddd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 5.2 Hz, J_3 = 3.2 Hz, 1 H), 1.38-1.50 (m, 1 H), 1.52-1.65 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.72-1.85 (m, 1 H), 1.98-2.10 (m, 1 H), 2.32 (ddd^{AB}, J_1 = 14.6 Hz, J_2 = 9.8 Hz, J_3 = 4.9 Hz, 1 H), 3.24 (ddd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 5.6 Hz, J_3 = 1.4 Hz, 1 H), 3.53-3.78 (m, 3 H), 4.70 (s, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 4.2 (3 × CH_2), 6.7 (3 × CH_3), 22.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.6 (CH_3), 29.2 (CH_2), 35.4 (CH_2), 37.6 (C), 42.3 (CH_2), 59.4 (CH_2), 76.9 (CH), 109.7 (CH_2=), 146.5 (C=); IR (KBr-Film) ν 1100, 2880-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{17}H_{36}O_2Si$: berechnet, C, 67.94; H, 12.07; gefunden: C, 67.70; H, 12.16.

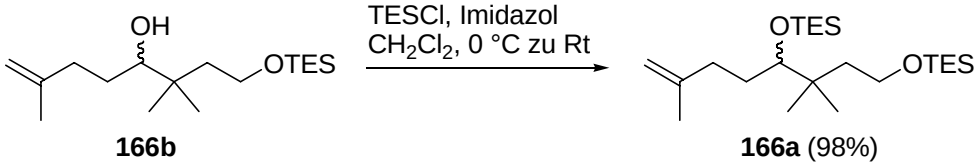


156b **85a** **166c** (80%)

Alkohol 166c: In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler wird eine Lösung von Iodid **156b** (4.59 g, 25.23 mmol, 1.7 eq.) in Et_2O (30 ml, 1.2 ml/mmol) mit Magnesiumspänen (816 mg, 33.6 mmol, 2 eq.) versetzt. Nachdem die Grignard-Reaktion angesprungen ist, rührt man bis die exotherme Reaktion beendet ist. Sollte die Reaktion nicht anspringen, gibt man einen kleinen Kristall Iod in die Lösung. Der Beginn der Reaktion macht sich durch eine auftretende Trübung bemerkbar. Sollte die exotherme Reaktion zu heftig werden, kühlt man kurz mit einem Wasserbad. In einem separaten Kolben wird Aldehyd **85a** (3.42 g, 14.84 mmol, 1 eq.) in Et_2O (30 ml, 2 ml/mmol) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Die Lösung von **85a** wird anschließend mit dem Grignard-Reagenz von **156b** bei –78 °C versetzt. Das Trockeneisbad wird entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Alkohol **166c** (3.03 g, 10.56 mmol, 71%) als farbloses Öl.

R_f **166c** 0.56 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.61 (q, J = 7.8 Hz, 6 H), 0.86 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.28 (ddd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 5.2 Hz, J_3 = 3.0 Hz, 1 H), 1.35-1.58 (m, 2 H), 1.73-1.84 (m, 1 H), 2.07 (dq^{AB}, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1 H), 2.28-2.43 (m, 1 H), 3.25 (ddd^{AB}, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 5.9 Hz, J_3 = 2.0 Hz, 1 H), 3.56-3.77 (m, 3 H), 4.90-5.07 (m, 2 H), 5.76-5.92 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 4.2 (3 × CH_2), 6.7 (3 × CH_3), 24.1 (CH_3), 24.6 (CH_3), 30.5 (CH_2), 31.4 (CH_2), 37.5 (C), 42.4 (CH_2), 59.4 (CH_2), 76.6 (CH), 114.3 (CH_2=), 139.3 (CH=); IR (KBr-Film) ν 1100, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{16}H_{34}O_2Si$: berechnet, C, 67.07; H, 11.96; gefunden: C, 67.12; H, 12.03.

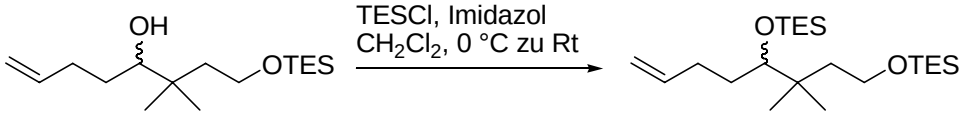


166b **166a** (98%)

Bissilylether 166a: Zu einer Lösung von Alkohol **166b** (1.44 g, 4.79 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (5 ml, 1 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Imidazol (652 mg, 9.58 mmol, 2 eq.) und TESCl (0.89 ml, 5.27 mmol, 1.1 eq.). Das Eisbad wird entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Bissilylether **166a** (1.94 g, 4.68 mmol, 98%) als farbloses Öl.

R_f **166a** 0.88 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.59 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.86 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.34-1.74 (m, 4 H), 1.72 (s, 3 H), 1.85-1.97 (m, 1 H), 2.13-2.25 (m, 1 H), 3.27 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 3.58-3.77 (m, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 4.4 (3 × CH_2), 5.7 (3 × CH_2), 6.8 (3 × CH_3), 7.1 (3 × CH_3), 22.6 (CH_3), 23.9 (CH_3), 24.9 (CH_3), 31.1 (CH_2), 35.9 (CH_2), 37.7 (C), 40.9 (CH_2), 59.8 (CH_2), 81.0 (CH), 109.5 (CH_2=), 146.4 (C); IR (KBr-Film) ν 1100, 2880-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{23}H_{50}O_2Si_2$: berechnet, C, 66.60; H, 12.15; gefunden: C, 66.82; H, 12.24.



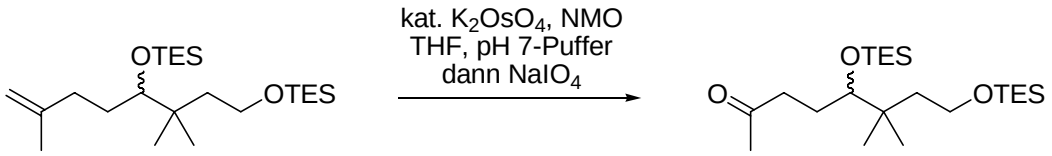
166c **166d** (95%)

Bissilylether 166d: Zu einer Lösung von Alkohol **166c** (1.01 g, 3.52 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (3.5 ml, 1 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Imidazol (480 mg, 7.04 mmol, 2 eq.) und TESCl (0.72 ml, 4.22 mmol, 1.2 eq.). Das Eisbad wird entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Bissilylether **166d** (1.33 g, 3.33 mmol, 95%) als farbloses Öl.

R_f **166d** 0.88 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.58 (q, J = 8.0 Hz, 6 H), 0.61 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.85 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.35-1.49 (m, 2 H), 1.56-1.65 (m, 2 H), 1.92-2.01 (m, 1 H), 2.18-2.27 (m, 1 H), 3.27 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 3.59-3.74

(m, 2 H), 4.94 (dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1 H), 5.00 (ddd, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 3.3 Hz, J_3 = 1.6 Hz, 1H), 5.80 (ddt, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 6.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 4.4 (3 × CH_2), 5.7 (3 × CH_2), 6.8 (3 × CH_3), 7.1 (3 × CH_3), 23.8 (CH_3), 24.9 (CH_3), 31.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 37.6 (C), 41.0 (CH_2), 59.8 (CH_2), 80.5 (CH), 114.3 (CH_2=), 139.0 (CH=); IR (KBr-Film) ν 1100, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{22}H_{48}O_2Si_2$: berechnet, C, 65.93; H, 12.07; gefunden: C, 65.75; H, 12.15.



166a **213** (98%)

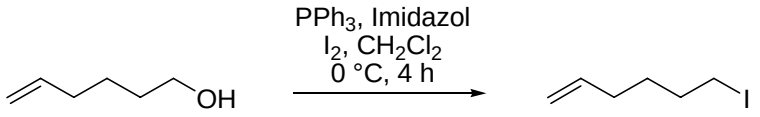
Keton 213: Zu einer Lösung von Bissilylether **166a** (100 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in einer 4/1 Emulsion von THF (4 ml, 16 ml/mmol) und wässriger pH 7-Pufferlösung (1 ml, 4 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (71 mg, 0.6 mmol, 2.5 eq.) und K_2OsO_4 (8.9 mg, 0.024 mmol, 0.1 eq.). Man rührt bei Raumtemperatur bis DC-Kontrolle den vollständigen Verbrauch des Startmaterials anzeigt. Anschließend kühlt man die Suspension auf 0 °C und gibt $NaIO_4$ (206 mg, 0.96 mmol, 4 eq.) hinzu. Man entfernt das Eisbad und rührt solange, bis DC-Kontrolle den Verbrauch des vorher gebildeten Diols [R_f Diol: 0.48 (Hexan/Essigester 2/1), grüner Spot mit Anisaldehyd-Anfärbereagenz] anzeigt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Keton **213** (98 mg, 0.236 mmol, 98%)[342] als farbloses Öl.

R_f **213** 0.91 (Hexan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.57 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.60 (q, J = 7.8 Hz, 6 H), 0.86 (s, 6 H), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.41-1.65 (m, 3 H), 1.79-1.92 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.32-2.45 (m, 1 H), 2.58 (ddd^{AB}, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 5.2 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1 H), 3.58-3.74 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 4.5 (3 × CH_2), 5.7 (3 × CH_2), 6.8 (3 × CH_3), 7.1 (3 × CH_3), 23.8 (CH_3), 24.7 (CH_3); 26.4 (CH_2), 29.9 (CH_3), 37.7 (C), 40.9 (CH_2), 41.5 (CH_2), 59.7 (CH_2), 80.1 (CH); IR (KBr-Film) ν 1100, 1700, 2900, 2950

[342] Ein größerer Ansatz (10 mmol **166a**, 2.5 eq. NMO, 2 eq. $NaIO_4$) lieferte mit nur 0.01 eq. K_2OsO_4 eine Ausbeute an **213** von 85%.

cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{22}H_{48}O_3Si_2$: berechnet, C, 63.40; H, 11.61; gefunden: C, 63.68, H, 11.77.

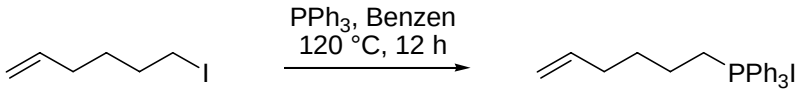


214 (96%)

Iodid 214: Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (3.14 g, 12 mmol, 1.2 eq.) und Imidazol (816 mg, 12 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (20 ml, 2 ml/mmol Alkohol) gibt man bei 0 °C portionsweise Iod (3.04 g, 12 mmol, 1.2 eq.)(exotherme Reaktion!). Man rührt 15 min und gibt anschließend 5-Hexen-1-ol (1 g, 10 mmol, 1 eq.) bei 0 °C tropfenweise zu (exotherme Reaktion!). Das Eisbad wird entfernt und die orange Suspension für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt den größten Teil des CH_2Cl_2 am Rotationsverdampfer (600 mbar, 40 °C) und verdünnt den entstehenden orange-braunen Rückstand mit 400 ml Pentan. Diese Suspension filtriert man durch eine 1 cm dicke Schicht Celite und spült dreimal mit Pentan nach. Den größten Teil der Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer (100 mbar, 40 °C). Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Pentan zu Pentan/Diethylether 50/1) gereinigt. Man erhält Iodid **214** (2.02 g, 9.6 mmol, 96%) als farblose Flüssigkeit.

R_f **214** 0.80 (Hexan/Essigester 20/1, Anfärben mit $KMnO_4$-Anfärbereagenz).

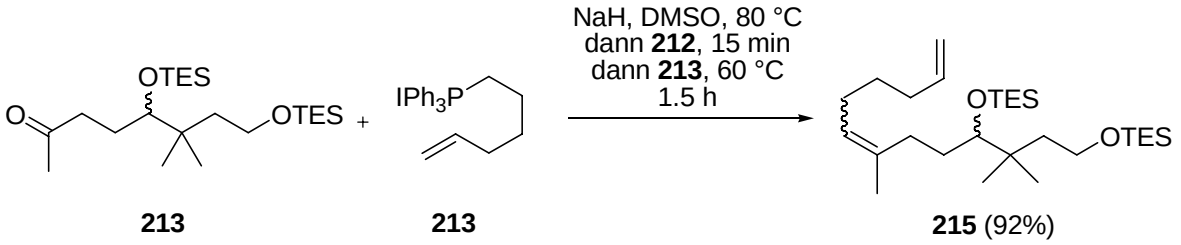
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44-1.55 (m, 2 H), 1.83 (tt, $J_1 = J_2 = 7.3$ Hz, 2 H), 2.03-2.12 (m, 2 H), 3.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.93-5.05 (m, 2 H), 5.78 (ddt, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1 H).



214 **212** (87%)

Wittigsalz 212: In einem sealed tube löst man Iodid **214** (2.98 g, 14.18 mmol, 1 eq.) und Triphenylphosphin (3.53 g, 13.48 mmol, 0.95 eq.) in Benzen (15 ml, 1 ml/mmol). Die klare Lösung wird für 12 h in einem Ölbad erhitzt (120 °C Badtemperatur). Der entstehende Feststoff wird abfiltriert und mit wenig Benzen gewaschen. Man erhält Wittigsalz **212** (5.8 g, 12.3 mmol, 87%) als weißen Feststoff.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57-1.67 (m, 2 H), 1.76 (tt, $J_1 = J_2 = 7.4$ Hz, 2 H), 2.06 (dt, $J_1 = J_2 = 6.9$ Hz, 2 H), 3.63-3.71 (m, 2 H), 4.86 (d^{AB}, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.91 (d^{AB}, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 5.65 (ddt, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 6 H), 7.76-7.83 (m, 9 H).

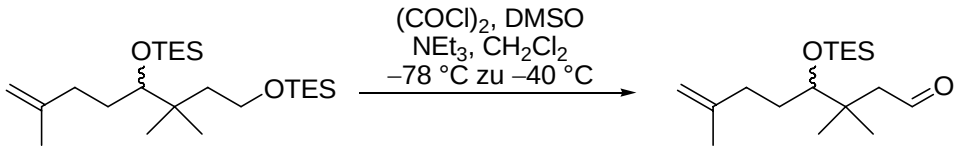


213 **213** **215** (92%)

Bissilylether 215: Man gibt Natriumhydrid (107 mg einer 60%igen Suspension in Paraffinöl, 2.67 mmol, 1.6 eq.) in DMSO (5 ml, 3 ml/mmol) und erhitzt auf 80 °C bis keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Diese Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und man gibt das Wittigsalz **213** (1.34 g, 2.84 mmol, 1.7 eq.) hinzu. Eine tief orange-rote Lösung ist das Resultat. Anschließend spült man Keton **213** (696 mg, 1.67 mmol, 1 eq.) mit 5 ml DMSO zu der Reaktionslösung und erhitzt für 1.5 h auf 60 °C. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 50/1) liefert Bissilylether **215** (742 mg, 1.53 mmol, 92%, 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren) als farbloses Öl.

R_f **215** 0.75 (Hexan/Essigester 20/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren δ 0.53-0.67 (m, 12 + 12 H), 0.86 (s, 3 + 3 H), 0.87 (s, 3 + 3 H), 0.91-1.01 (m, 18 + 18 H), 1.30-1.68 (komplexes m, 6 + 6 + 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.80-2.25 (komplexes m, 6 + 6 H), 3.20-3.30 (m, 1 + 1 H), 3.57-3.77 (m, 2 + 2 H), 4.90-5.05 (m, 2 + 2 H), 5.10 (t, J= 7.1 Hz, 1 + 1 H), 5.73-5.89 (m, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)) von einer 2/1 Mischung von Doppelbindungsisomeren δ 4.5 (3 + 3 CH_2), 5.7 (3 + 3 CH_2), 6.8 (3 + 3 CH_3), 7.2 (3 + 3 CH_3), 23.5 (1 + 1 CH_3), 23.9 (1 + 1 CH_3), 24.4 (CH_3^{Minder}), 24.9 (CH_3^{Haupt}), 27.3 (1 + 1 CH_2), 29.1 (CH_2^{Minder}), 29.4 (CH_2^{Haupt}), 30.6 (1 + 1 CH_2), 31.5 (CH_2^{Haupt}), 31.7 (CH_2^{Minder}), 33.4 (1 + 1 CH_2), 37.8 (C^{Haupt}), 37.9 (C^{Minder}), 41.0 (1 + 1 CH_2), 59.9 (1 + 1 CH_2), 81.1 (CH^{Minder}), 81.7 (CH^{Haupt}), 114.3 (1 + 1 CH_2=), 124.2 ($CH^{=Minder}$), 124.8 ($CH^{=Haupt}$), 135.6 ($C^{=Minder}$), 135.8 ($C^{=Haupt}$), 138.9 (1 + 1 CH=); IR (KBr-Film) ν 1100, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{28}H_{58}O_2Si_2$: berechnet, C, 69.64; H, 12.11; gefunden: C, 69.73, H, 12.19.



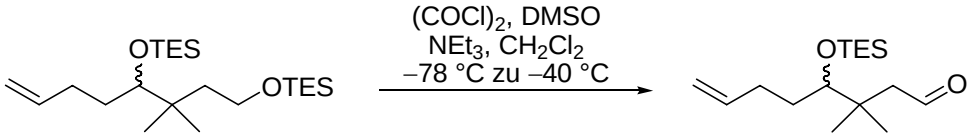
166a **84a** (98%)

Aldehyd 84a: Oxalylchlorid (1.25 ml, 14.32 mmol, 4 eq.) wird in CH_2Cl_2 (20 ml, 1.4 ml/mmol Oxalylchlorid) gelöst und auf −78 °C gekühlt. Eine Lösung von DMSO (2.03 ml, 28.64 mmol, 8 eq.) und CH_2Cl_2 (3 ml, 0.1 ml/mmol DMSO) wird bei −78 °C zugetropft (Gasentwicklung!!). Man rührt 15 min bei −78 °C und gibt anschließend eine Lösung von Bissilylether **166a** (1.49 g, 3.58 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (3.6 ml, 1 ml/mmol) tropfenweise zu. Die Reaktion wird auf –40 °C erwärmt (durch Entfernen des Trockeneisbades und verfolgen des Temperaturverlaufes mit Hilfe eines Innenthermometers), danach wird erneut auf −78 °C gekühlt. Triethylamin (7.5 ml, 53.7 mmol, 15 eq.) wird bei −78 °C zugegeben, das Eisbad entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Triethylamin 50/1)[343] liefert Aldehyd **84a** (1.04 g, 3.50 mmol, 98%) als gelbes Öl.

R_f **84a** 0.47 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.62 (q, J = 7.8 Hz, 6 H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.00 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.39-1.52 (m, 1 H), 1.64-1.77 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.12-2.25 (m, 2 H), 2.41 (dd^{AB}, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1 H), 3.36 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 9.84 (t, J = 3.2 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 5.6 (3 × CH_2), 7.1 (3 × CH_3), 22.6 (CH_3), 24.8 (CH_3), 25.4 (CH_3), 31.3 (CH_2), 35.7 (CH_2), 39.7 (C), 51.7 (CH_2), 80.6 (CH), 109.9 (CH_2=), 145.8 (C=), 203.5 (C); IR (KBr-Film) ν 1720, 2850-2950cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{17}H_{34}O_2Si$: berechnet, C, 68.39; H, 11.48; gefunden: C, 68.45; H, 11.51.

[343] Die Aldehyde **84a-c** sind nicht säulenstabil. Erst ein Zusatz von Triethylamin ermöglicht ihre säulenchromatographische Reinigung. Nach der Reinigung kristallisierte in manchen Fällen ein weißer Feststoff in der Aldehydlösung aus. Dieser wurde durch Filtration durch eine mit Watte gefüllte Stummelsäule entfernt.

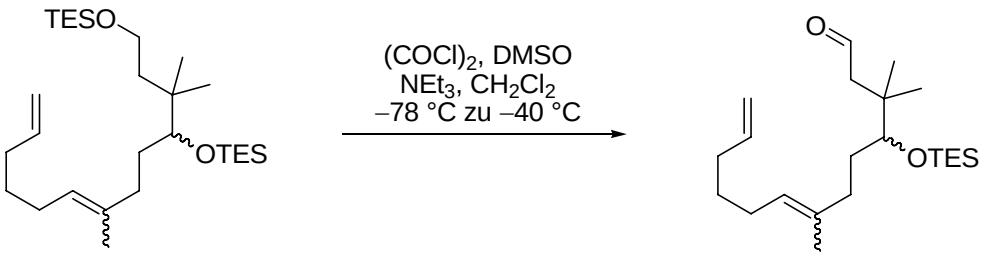


166d **84b** (95%)

Aldehyd 84b: Oxalylchlorid (2.04 ml, 23.36 mmol, 4 eq.) wird in CH_2Cl_2 (20 ml, 0.85 ml/mmol Oxalylchlorid) gelöst und auf −78 °C gekühlt. Eine Lösung von DMSO (3.32 ml, 46.73 mmol, 8 eq.) in CH_2Cl_2 (4.6 ml, 0.1 ml/mmol DMSO) wird bei −78 °C zugetropft (Gasentwicklung!!). Man rührt 15 min bei −78 °C und gibt anschließend eine Lösung von Bissilylether **166d** (2.34 g, 5.84 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (5.8 ml, 1 ml/mmol) tropfenweise zu. Die Reaktion wird auf –40 °C erwärmt (durch Entfernen des Trockeneisbades und verfolgen des Temperaturverlaufes mit Hilfe eines Innenthermometers), danach wird erneut auf −78 °C gekühlt. Triethylamin (12.2 ml, 87.6 mmol, 15 eq.) wird bei −78 °C zugegeben, das Eisbad entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Triethylamin 50/1)[343] liefert Aldehyd **84b** (1.58 g, 5.54 mmol, 95%) als gelbes Öl.

R_f **84b** 0.47 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.58 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 9 H), 0.95 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.32-1.46 (m, 1 H), 1.54-1.68 (m, 1 H), 1.85-2.03 (m, 1 H), 2.10 (dd^{AB}, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 2.13-2.23 (m, 1 H), 2.35 (dd^{AB}, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1 H), 4.88-5.01 (m, 2 H), 5.74 (m, 1 H), 9.78 (t, J = 3.2 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 5.4 (3 × CH_2), 6.9 (3 × CH_3), 24.6 (CH_3), 25.2 (CH_3), 31.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 39.5 (C), 51.7 (CH_2), 80.1 (CH), 114.6 (CH_2=), 138.4 (CH=), 203.0 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1720, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{16}H_{32}O_2Si$: berechnet, C, 67.54; H, 11.34; gefunden: C, 67.67; H, 11.44.

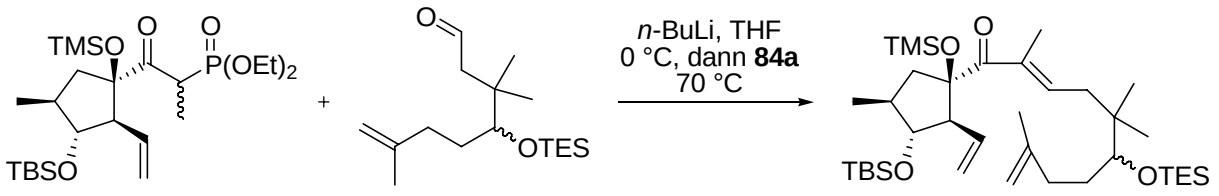


215 **84c** (95%)

Aldehyd 84c: Oxalylchlorid (1.06 ml, 12.16 mmol, 4 eq.) wird in CH_2Cl_2 (12 ml, 1 ml/mmol Oxalylchlorid) gelöst und auf −78 °C gekühlt. Eine Lösung von DMSO (1.73 ml, 24.32 mmol, 8 eq.) in CH_2Cl_2 (3 ml, 0.1 ml/mmol DMSO) wird bei −78 °C zugetropft (Gasentwicklung!). Man rührt 15 min bei −78 °C und gibt anschließend eine Lösung von Bissilylether **215** (1.47 g, 3.04 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (6 ml, 2 ml/mmol) tropfenweise zu. Die Reaktion wird auf −40 °C erwärmt (durch Entfernen des Trockeneisbades und Verfolgen des Temperaturverlaufes mit Hilfe eines Innenthermometers), danach wird erneut auf −78 °C gekühlt. Triethylamin (6.36 ml, 45.6 mmol, 15 eq.) wird bei −78 °C zugegeben, das Eisbad entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Triethylamin 100/1) liefert Aldehyd **84c** (1.07 g, 2.91 mmol, 95%, 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren) als gelbes Öl.

R_f **84c** 0.57 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren δ 0.62 (q, J = 7.7 Hz, 6 H^{Minder}), 0.64 (q, J = 7.8 Hz, 6 H^{Haupt}), 0.91-1.03 (m, 12 + 12 H), 1.08 (s, 3 H^{Minder}), 1.09 (s, 3 H^{Haupt}), 1.32-1.47 (m, 3 + 3 H), 1.53-1.68 (m, 1 + 1 H), 1.58 (s, 3 H^{Minder}), 1.68 (s, 3 H^{Haupt}), 1.81-2.30 (komplexes m, 7 + 7 H), 2.36-2.45 (m, 1 + 1H), 3.31-3.38 (m, 1 + 1 H), 4.90-5.04 (m, 2 + 2 H), 5.08-5.17 (m, 1 + 1 H), 5.73-5.88 (m, 1 + 1 H), 9.83 (t, J = 3.2 Hz, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)) von 2/1 einer Mischung von Doppelbindungsisomeren δ 4.3 (3 × CH_2^{Minder}), 5.6 (3 × CH_2^{Haupt}), 6.7 (3 × CH_3^{Minder}), 7.1 (3 × CH_3^{Haupt}), 23.4 (1 + 1 CH_3), 24.6 (CH_3^{Minder}), 24.7 (CH_3^{Haupt}), 25.4 (1 + 1 CH_3), 27.3 (CH_2^{Haupt}), 27.4 (CH_2^{Minder}), 29.0 (CH_2^{Minder}), 29.3 (CH_2^{Haupt}), 30.5 (1 + 1 CH_2), 31.7 (1 + 1 CH_2), 33.4 (1 + 1 CH_2), 39.7 (1 + 1 C), 51.7 (1 + 1 CH_2), 80.7 (CH^{Minder}), 81.3 (CH^{Haupt}), 114.4 (1 + 1 CH_2=), 124.6 ($CH=^{Minder}$), 125.2 ($CH=^{Haupt}$), 135.0 ($C=^{minder}$), 135.1 ($C=^{Haupt}$), 138.8 ($CH=^{Haupt}$), 138.9 ($CH=^{Minder}$), 203.3 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1700, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{22}H_{42}O_2Si$: berechnet, C, 72.07; H, 11.55; gefunden: C, 71.97, H, 11.68.

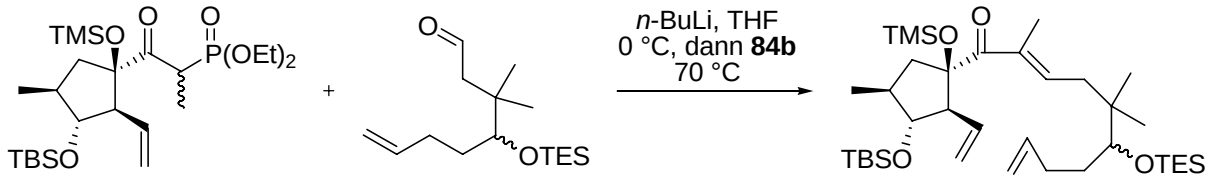


83a **84a** **82b** (70%)

Trien 82b: Das Phosphonat **83a** (1.47 g, 2.83 mmol, 1.5 eq.) wird in einem sealed tube in THF (14 ml, 5 ml/mmol) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (1.26 ml, 2.1 M in Hexan, 2.64 mmol, 1.4 eq.) tropfenweise zugegeben. Nachdem man die gelbe Lösung für 5 min bei 0 °C gerührt hat, gibt man eine Lösung des Aldehyds **84a** (563 mg, 1.89 mmol, 1 eq.) in THF (3.8 ml, 2 ml/mmol) hinzu. Anschließend wird das verschlossene sealed tube für 12 h im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur 70 °C). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 1/1) liefert Trien **82b** (885 mg, 1.33 mmol, 70%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren) als gelbes Öl, und rückisoliertes Phosphonat **83a** (656 mg, 1.26 mmol, 45% bezüglich der eingesetzten Menge an **83a**).

R_f **82b** 0.88 (Hexan/Essigester 10/1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –0.07 (s, 3 + 3 H), –0.02 (s, 3 + 3 H), 0.00 (s, 9 + 9 H), 0.57 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.59 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.78 (s, 3 + 3 H), 0.80 (s, 9 + 9 H), 0.84 (s, 3 + 3 H), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 9 + 9 H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.23-1.34 (m, 1 + 1 H), 1.37-1.50 (m, 1 + 1 H), 1.55-1.68 (m, 1 + 1 H), 1.69 (s, 3 + 3 H), 1.72 (s, 3 + 3 H), 1.80-1.96 (m, 2 + 2 H), 2.00-2.23 (m, 3 + 3 H), 2.44 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.8 Hz, 1 + 1 H), 2.69 (dd^{AB}, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1 + 1 H), 3.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.28 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.45 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.5 Hz, 1 + 1 H), 4.64 (s, 1 + 1 H), 4.67 (s, 1 + 1 H), 4.94 (d, J = 17.3 Hz, 1 + 1 H), 5.10 (dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1 + 1 H), 5.77-5.92 (m, 1 + 1 H), 6.80 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.5 Hz, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –4.0 (1 + 1 CH_3), –3.3 (1 + 1 CH_3), 1.9 (3 + 3 CH_3), 5.7 (3 + 3 CH_2), 7.2 (3 + 3 CH_3), 13.0 (1 + 1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.0 (1 + 1 CH_3), 22.6 (1 + 1 CH_3), 22.8 (1 + 1 CH_3), 23.8 (1 + 1 CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 31.1 (1 + 1 CH_2), 35.9 (1 + 1 CH_2), 37.3 (CH_2), 37.5 (CH_2), 39.6 (1 + 1 C), 40.6 (1 + 1 CH), 45.4 (1 + 1 CH_2), 62.5 (1 + 1 CH), 81.1 (CH), 81.2 (CH), 83.8 (1 + 1 CH), 86.9 (1 + 1 C), 109.7 (1 + 1 CH_2=), 118.6 (1 + 1 CH_2=), 134.3 (1 + 1 C=), 136.3 (1 + 1 CH=), 142.3 (1 + 1 CH=), 146.2 (1 + 1 C=), 204.7 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 840, 1250, 1660, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{37}H_{72}O_4Si_3$: berechnet, C, 66.80; H, 10.91; gefunden: C, 66.88; H, 10.83.

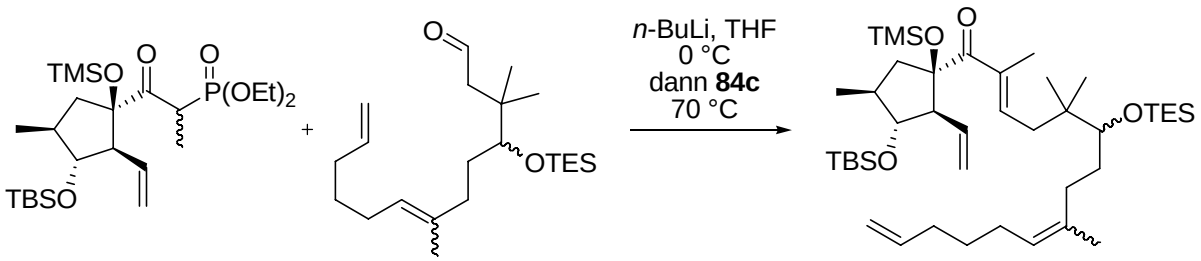


83a **84b** **192a** (58%)

Trien 192a: Das Phosphonat **83a** (918 mg, 1.76 mmol, 2 eq.) wird in einem sealed tube in THF (5 ml, 2.8 ml/mmol) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (0.74 ml, 2.1 M in Hexan, 1.54 mmol, 1.75 eq.) tropfenweise zugegeben. Nachdem man die gelbe Lösung für 5 min bei 0 °C gerührt hat, gibt man eine Lösung des Aldehyds **84b** (251 mg, 0.88 mmol, 1 eq.) in THF (1.8 ml, 2 ml/mmol) hinzu. Anschließend wird das verschlossene sealed tube für 12 h im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur 70 °C). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 1/1) liefert Trien **192a** (335 mg, 0.51 mmol, 58%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren) als gelbes Öl, und rückisoliertes Phosphonat **83a** (583 mg, 1.12 mmol, 63% bezüglich der eingesetzten Menge an **83a**).

R_f **192a** 0.89 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –0.04 (s, 3 + 3 H), 0.01 (s, 3 + 3 H), 0.02 (s, 9 H), 0.03 (s, 9 H), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.63 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.80 (s, 3 + 3 H), 0.83 (s, 9 + 9 H), 0.85 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 9 H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.32 (dd^{AB}, $J_1 = J_2$ = 12.2 Hz, 1 + 1 H), 1.37-1.46 (m, 1 + 1 H), 1.56-1.65 (m, 1 + 1 H), 1.74 (s, 3 + 3 H), 1.85-2.03 (m, 2 + 2 H), 2.08-2.28 (m, 3 + 3 H), 2.47 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.6 Hz, 1 + 1 H), 2.71 (dd^{AB}, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1 + 1 H), 3.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.48 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.5 Hz, 1 + 1 H), 4.93-5.04 (m, 3 + 3 H), 5.13 (dd, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1 + 1 H), 5.76-5.91 (m, 2 + 2 H), 6.80-6.85 (m, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –4.0 (1 + 1 CH_3), –3.3 (1 + 1 CH_3), 1.9 (3 + 3 CH_3), 5.7 (3 + 3 CH_2), 7.2 (3 + 3 CH_3), 13.0 (1 + 1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.0 (1 + 1 CH_3), 22.6 (CH_3), 22.8 (CH_3), 23.8 (1 + 1 CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 31.7 (1 + 1 CH_2), 32.1 (1 + 1 CH_2), 37.3 (CH_2), 37.4 (CH_2), 39.6 (1 + 1 C), 40.6 (1 + 1 CH), 45.4 (1 + 1 CH_2), 62.5 (1 + 1 CH), 80.7 (CH), 80.8 (CH), 83.8 (1 + 1 CH), 86.9 (1 + 1 C), 114.5 (1 + 1 CH_2=), 118.6 (1 + 1 CH_2=), 134.3 (1 + 1 C=), 136.3 (1 + 1 CH=), 138.9 (1 + 1 CH=), 142.3 (1 + 1 CH=), 204.7 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1250, 1660, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{36}H_{70}O_4Si_3$: berechnet, C, 66.40; H, 10.83; gefunden: C, 66.54; H, 10.86.



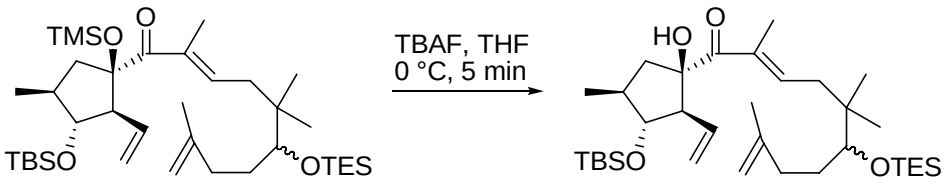
83a **84c** **211a** (77%)

Trien 211a: Das Phosphonat **83a** (2.16 g, 4.14 mmol, 2 eq.) wird in einem sealed tube in THF (8 ml, 2 ml/mmol) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (1.5 ml, 2.4 M in Hexan, 3.62 mmol, 1.75 eq.) tropfenweise zugegeben. Nachdem man die gelbe Lösung für 5 min bei 0 °C gerührt hat, gibt man eine Lösung des Aldehyds **84c** (759 mg, 2.07 mmol, 1 eq.) in THF (4 ml, 2 ml/mmol) hinzu. Anschließend wird das verschlossene sealed tube für 12 h im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur 70 °C). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 1/1) liefert Trien **211a** (1.17 g, 1.60 mmol, 74%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren und 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren) als gelbes Öl, , und rückisoliertes Phosphonat **83a** (539 mg, 1.03 mmol, 25% bezüglich der eingesetzten Menge an **83a**).

R_f **211a** 0.93 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Diastereomerenmischung und einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung. Aufgrund der Komplexität der Signale werden nur charakteristische Peaks, ohne die Anzahl der beteiligten Wasserstoffatome angegeben. Die Summe der angegebenen Wasserstoffatome entspricht somit nicht der erforderlichen Anzahl von 4 × 80 = 320 Wasserstoffatomen. Die angegebenen Integralhöhen beziehen sich auf die Integralhöhe des Signals bei 6.80-6.86 ppm (1 H) δ –0.04 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), 0.02-0.04 (m, 9 H), 0.60-0.67 (m, 6 H), 0.79-0.81 (m, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.85-0.87 (m, 3 H), 0.92-1.00 (m, 9 H), 1.01-10.4 (zentr. m, 3 H), 1.23-2.23 (komplexes m, 20 H), 2.45-2.50 (zentr. m, 1 H), 2.68-2.75 (zentr. m, 1 H), 3.21-3.32 (m, 1 H), 3.45-3.50 (zentr. m, 1 H), 4.90-5.02 (m, 3 H), 5.08-5.15 (m, 2 H), 5.75-5.92 (m, 2 H), 6.80-6.86 (zentr. m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Diastereomerenmischung und einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung. Aufgrund der Komplexität der Signale werden nur charakteristische Peaks, ohne die Anzahl der beteiligten Kohlenstoffatome angegeben. Die Summe der angegebenen Kohlenstoffatome entspricht somit nicht der erforderlichen Anzahl von 4 × 42 = 164 Kohlenstoffatomen. δ –4.0 (CH_3), –3.3 (CH_3),

1.9 (CH_3), 1.9 (CH_3), 4.4 (CH_2), 5.7 (CH_2), 6.8 (CH_3), 7.2 (CH_3), 13.0 (CH_3), 17.9 (C), 18.0 (CH_3), 22.6 (CH_3), 22.8 (CH_3), 23.5 (CH_3), 23.8 (CH_3), 25.9 (CH_3), 27.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.5 (CH_2), 33.4 (CH_2), 37.3 (CH_2), 37.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 39.7 (C), 39.7 (C), 40.6 (CH), 40.6 (CH), 45.4 (CH_2), 45.4 (CH_2), 62.5 (CH), 81.2 (CH), 81.3 (CH), 81.7 (CH), 81.8 (CH), 83.7 (CH), 86.9 (C), 86.9 (C), 114.3 (CH_2=), 114.4 (CH_2=), 118.6 (CH_2=), 118.6 (CH_2=), 124.3 (CH=), 124.9 (CH=), 134.2 (C=), 134.3 (C=), 135.7 (C=), 136.3 (CH=), 136.3 (CH=), 138.9 (CH=), 139.0 (CH=), 142.4 (CH=), 142.4 (CH=), 204.6 (C=O), 204.6 (C=O); IR (KBr-Film) ν 840, 1250, 1700, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{42}H_{80}O_4Si_3$: berechnet, C, 68.79; H, 11.00; gefunden: C, 68.85; H, 11.00.



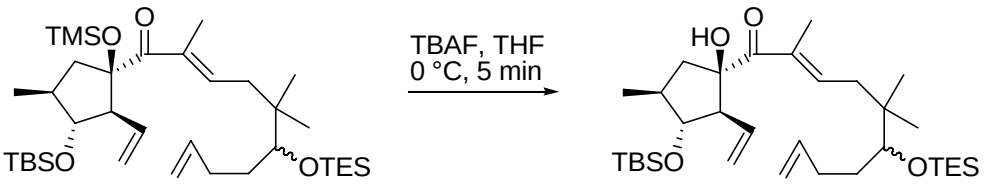
82b **82c** (97%)

Alkohol 82c: Zu einer Lösung von Trien **82b** (72.9 mg, 0.109 mmol, 1 eq.) in THF (2 ml, 18 ml/mmol) gibt man bei 0 °C eine Lösung von TBAF in THF (0.11 ml, 0.11 mmol, 1 M in THF, 1 eq.). Man rührt 5 min bei 0 °C und bricht die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Alkohol **82c** (62.9 mg, 0.106 mmol, 97%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren) als ein gelbes Öl.

R_f **82** 0.48 (Hexan/Essigester 20/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –0.02 (s, 3 + 3 H), 0.05 (s, 3 + 3 H), 0.63 (q, J = 7.8 Hz, 6 + 6 H), 0.85 (s, 9 + 9 H), 0.89 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9 + 9 H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.42-1.52 (m, 1 + 1 H), 1.58 (dd^{AB}, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1 + 1 H), 1.65-1.72 (m, 1 + 1 H), 1.72 (s, 3 + 3 H), 1.82 (s, 3 + 3 H), 1.88-1.97 (m, 1 + 1 H), 2.00-2.10 (m, 1 + 1 H), 2.16-2.33 (m, 3 + 3 H), 2.70 (dd^{AB}, J_1 = 14.6 Hz, J_2 = 10.1 Hz, 1 + 1 H), 2.84 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, 1 + 1 H), 3.36 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J_1 = 6.2 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.2 Hz, 1 + 1 H), 4.20 (br. s, 1 H), 4.21 (br. s, 1 H), 4.68 (s, 1 + 1 H), 4.71 (s, 1 + 1 H), 4.90 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, $J_2 = J_3$ = 1.9 Hz, 1 + 1 H), 5.07 (ddd, J_1 = 10.3 Hz, $J_2 = J_3$ = 1.3 Hz, 1 + 1 H), 5.68-5.78 (m, 1 + 1

H), 6.79-6.84 (m, 1 +1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –4.0 (1 + 1 CH_3), –3.4 (1 + 1 CH_3), 5.7 (3 + 3 CH_2), 7.2 (3 + 3 CH_3), 13.1 (1 + 1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.4 (1 + 1 CH_3), 22.6 (1 + 1 CH_3), 23.4 (1 + 1 CH_3), 23.9 (1 + 1 CH_3), 25.9 (3 + 3 CH_3), 31.2 (1 + 1 CH_2), 35.9 (1 + 1 CH_2), 37.5 (1 + 1 CH_2), 39.9 (1 + 1 C), 40.5 (1 + 1 CH), 45.3 (1 + 1 CH_2), 63.6 (1 + 1 CH), 80.5 (CH), 80.6 (CH), 82.5 (1 + 1 CH), 84.2 (1 + 1 C), 109.8 (1 + 1 CH_2=), 119.3 (1 + 1 CH_2=), 133.7 (1 + 1 C=), 134.8 (1 + 1 CH=), 141.9 (CH=), 142.0 (CH=), 146.0 (1 + 1 C=), 203.5 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1250, 1650, 2880-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{34}H_{64}O_4Si_2$: berechnet, C, 68.86; H, 10.88; gefunden: C, 69.00; H, 10.99.



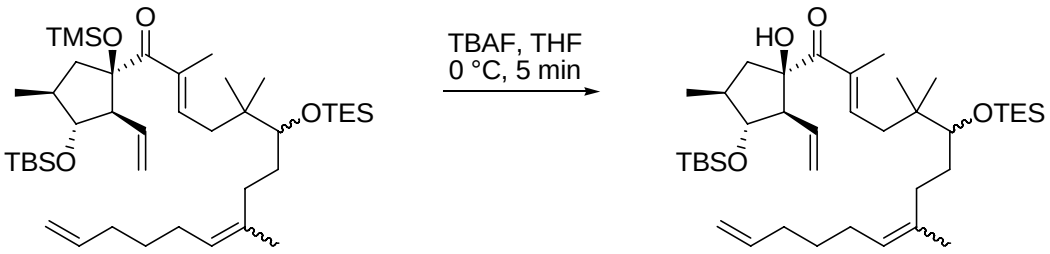
192a **192b** (91%)

Alkohol 192b: Zu einer Lösung von Trien **192a** (1.7 g, 2.6 mmol, 1 eq.) in THF (13 ml, 5 ml/mmol) gibt man bei 0 °C eine Lösung von TBAF in THF (2.6 ml, 2.6 mmol, 1 M in THF, 1 eq.). Man rührt 5 min bei 0 °C und bricht die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Alkohol **192b** (1.37 g, 2.36 mmol, 91%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren) als ein gelbes Öl.

R_f **192b** 0.50 (Hexan/Essigester 20/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –0.02 (s, 3 + 3 H), 0.05 (s, 3 + 3 H), 0.63 (q, J = 7.7 Hz, 6 + 6 H), 0.85 (s, 9 + 9 H), 0.89 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.97 (t, J = 8.0 Hz, 9 + 9 H), 1.14 (d, J = 5.6 Hz, 3 + 3 H), 1.40-1.49 (m, 1 + 1 H), 1.57 (dd^{AB}, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1 + 1 H), 1.60-1.67 (m, 1 + 1 H), 1.81 (s, 3 + 3 H), 1.95-2.09 (m, 2 + 2 H), 2.20-2.32 (m, 3 + 3 H), 2.70 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 10.1 Hz, 1 + 1 H), 2.84 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, 1 + 1 H), 3.38 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.0 Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J_1 = J_2$ = 8.1 Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.2 Hz, 1 + 1 H), 4.21 (br. s, 1 + 1 H), 4.87-5.08 (m, 4 + 4 H), 5.67-5.84 (m, 2 + 2 H), 6.78-6.83 (m, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –4.0 (1 + 1 CH_3), –3.4 (1 + 1 CH_3), 5.7 (3 + 3 CH_2), 7.1 (3 + 3 CH_3), 13.0 (1 +

1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.4 (1 + 1 CH_3), 23.4 (1 + 1 CH_3), 23.9 (1 + 1 CH_3), 25.8 (3 + 3 CH_3), 31.7 (1 + 1 CH_2), 32.3 (1 + 1 CH_2), 37.5 (1 + 1 CH_2), 39.9 (1 + 1 C), 40.5 (1 + 1 CH), 45.3 (1 + 1 CH_2), 63.6 (1 + 1 CH), 80.1 (CH), 80.2 (CH), 82.5 (1 + 1 CH), 84.2 (1 + 1 C), 114.6 (1 + 1 CH_2=), 119.2 (1 + 1 CH_2=), 133.6 (C=), 133.7 (C=), 134.8 (1 + 1 CH=), 138.6 (1 + 1 CH=), 141.9 (1 + 1 CH=), 203.5 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1650, 2880-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse von $C_{33}H_{62}O_4Si_2$: berechnet, C, 68.45; H, 10.79; gefunden: C, 68.59; H, 10.84.



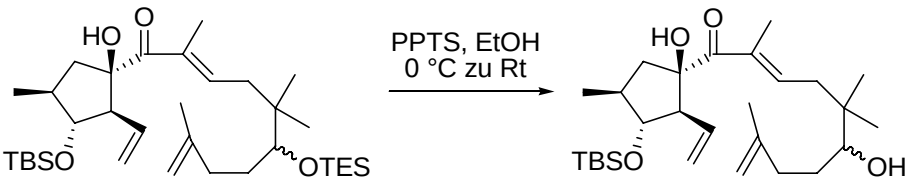
211a (77%) **211b** (90%)

Alkohol 211b: Zu einer Lösung von Trien **211a** (1.32 g, 1.8 mmol, 1 eq.) in THF (18 ml, 10 ml/mmol) gibt man bei 0 °C eine Lösung von TBAF in THF (1.8 ml, 1.8 mmol, 1 M in THF, 1 eq.). Man rührt 5 min bei 0 °C und bricht die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 separiert man die Phasen, und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Alkohol **211b** (1.07 g, 1.62 mmol, 90%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren und 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren) als ein gelbes Öl.

R_f **211b** 0.50 (Hexan/Essigester 20/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Diastereomerenmischung und einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung. Aufgrund der Komplexität der Signale werden nur charakteristische Peaks, ohne die Anzahl der beteiligten Wasserstoffatome angegeben. Die Summe der angegebenen Wasserstoffatome entspricht somit nicht der erforderlichen Anzahl von 4 × 72 = 288 Wasserstoffatomen .Die angegebenen Integralhöhen beziehen sich auf die Integralhöhe des Signals bei 6.79-6.85 ppm (1 H) δ –0.02 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.60-0.67 (zentr. m, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 0.85-1.00 (m, 15 H), 1.12-1.16 (zentr. m, 3 H), 1.30-1.43 (m, 2 H), 1.55-2.30 (komplexes m, 18 H), 2.70 (dd^{AB}, J_1 =14.8 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1 H), 2.84 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.5 Hz, 1 H), 3.30-3.40 (m, 1 H), 3.82 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.2 Hz, 1 H), 4.18-4.24 (m, 1 H), 4.87-5.15 (m, 5 H), 5.67-5.85 (m, 2 H), 6.79-6.85 (zentr. m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Diastereomerenmischung und einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung. Aufgrund der

Komplexität der Signale werden nur charakteristische Peaks, ohne die Anzahl der beteiligten Kohlenstoffatome angegeben. Die Summe der angegebenen Kohlenstoffatome entspricht somit nicht der erforderlichen Anzahl von 4 × 39 = 156 Kohlenstoffatomen. δ –4.0 (CH_3), –3.4 (CH_3), 5.6 (CH_2), 5.7 (CH_2), 7.1 (CH_3), 7.2 (CH_3), 13.1 (CH_3), 13.1 (CH_3), 17.9 (C), 18.4 (CH_3), 23.3 (CH_3), 23.4 (CH_3), 23.4 (CH_3), 23.5 (CH_3), 23.9 (CH_3), 25.9 (CH_3), 27.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.7 (CH_2), 33.4 (CH_2), 33.4 (CH_2), 37.4 (CH_2), 37.4 (CH_2), 39.7 (C), 40.0 (C), 40.6 (CH), 45.3 (CH_2), 63.5 (CH), 63.6 (CH), 80.7 (CH), 80.7 (CH), 81.2 (CH), 81.3 (CH), 82.5 (CH), 84.2 (C), 114.3 (CH_2=), 114.4 (CH_2=), 119.3 (CH_2=), 124.4 (CH=), 125.0 (CH=), 125.1 (CH=), 133.6 (C=), 133.7 (C=), 134.8 (CH=), 135.3 (C=), 135.5 (C=), 138.9 (CH=), 139.0 (CH=), 142.0 (CH=), 142.0 (CH=), 203.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1640, 1720, 2900, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{39}H_{72}O_4Si_2$: berechnet, C, 70.85; H, 10.98; gefunden: C, 70.90, H, 10.92.



82c **82d** (68%)

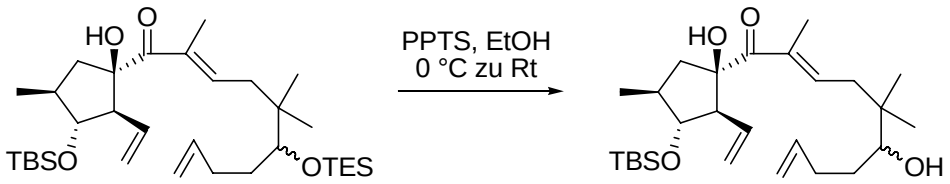
Diol 82d: Zu einer Lösung von Alkohol **82c** (715 mg, 1.2 mmol, 1 eq.) in EtOH (20 ml, 16.6 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Pyridinium-*p*-Toluensulfonat (PPTS, 1.51 g, 6.03 mmol, 5 eq.). Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle den nahezu vollständigen Verbrauch des Startmaterials anzeigt (~5 h). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Diol **82d** (388 mg, 0.81 mmol, 68%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren) als farbloses Öl.

Eine zweite Fraktion die Startmaterial **82c** im Gemisch mit einem unidentifizierten Nebenprodukt enthält wird ebenfalls isoliert (15 Gew.%).

R_f **82d** 0.43 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –0.03 (s, 3 + 3 H), 0.04 (s, 3 + 3 H), 0.84 (s, 9 + 9 H), 0.95 (s, 6 + 6 H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.44 (dtdd, J_1 = 16.3 Hz, J_2 = 8.3 Hz, J_3 = 5.6 Hz, J_4 = 2.5 Hz, 1 + 1 H), 1.55 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 9.7 Hz, 1

+ 1 H), 1.65-1.72 (m, 2 + 2 H), 1.72 (s, 3 + 3 H), 1.81 (s, 3 + 3 H), 2.01-2.12 (m, 2 + 2 H), 2.16-2.29 (m, 2 + 2 H), 2.31-2.42 (m, 1 + 1 H), 2.69 (dd^{AB}, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 10.1 Hz, 1 + 1 H), 2.86 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, 1 + 1 H), 3.29 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 3.30 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.2 Hz, 1 + 1 H), 4.21 (s, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.73 (br. s, 2 + 2 H), 4.89 (dd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1 + 1 H), 5.05 (dd, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 + 1 H), 5.71 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.1 Hz, J_3 = 9.2 Hz, 1 + 1 H), 6.85 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.6 Hz, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –4.0 (1 + 1 CH_3), –3.4 (1 + 1 CH_3), 13.0 (1 + 1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.4 (1 + 1 CH_3), 22.4 (1 + 1 CH_3), 23.0 (1 + 1 CH_3), 23.9 (1 + 1 CH_3), 25.8 (3 + 3 CH_3), 29.1 (1 + 1 CH_2), 35.2 (1 + 1 CH_2), 38.0 (CH_2), 38.2 (CH_2), 39.1 (1 + 1 C), 40.4 (1 + 1 CH), 45.3 (1 + 1 CH_2), 63.4 (1 + 1 CH), 78.5 (1 + 1 CH), 82.5 (1 + 1 CH), 84.2 (1 + 1 C), 110.6 (1 + 1 CH_2=), 119.2 (1 + 1 CH_2=), 133.4 (1 + 1 C=), 134.8 (1 + 1 CH=), 141.6 (1 + 1 CH=), 145.7 (1 + 1 C=), 203.7 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1650, 2860-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{28}H_{50}O_4Si$: berechnet, C, 70.24; H, 10.53; gefunden: C, 69.88; H, 10.68.



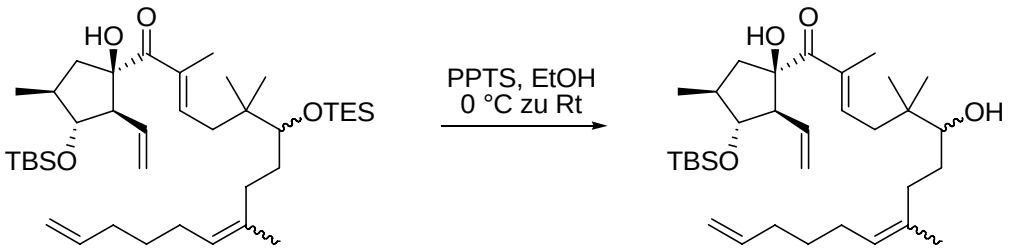
192b **192c** (68%)

Diol 192c: Zu einer Lösung von Alkohol **192b** (1.35 g, 2.33 mmol, 1 eq.) in EtOH (12 ml, 5 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Pyridinium-*p*-Toluensulfonat (PPTS, 1.76 g, 7.0 mmol, 3 eq.). Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle den nahezu vollständigen Verbrauch des Startmaterials anzeigt (~5 h). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Diol **192c** (736 mg, 1.58 mmol, 68%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren) als farbloses Öl. Eine zweite Fraktion die Startmaterial **192b** im Gemisch mit einem unidentifizierten Nebenprodukt enthält wird ebenfalls isoliert (10 Gew.%).

R_f **192c** 0.41 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –0.02 (s, 3 + 3 H), 0.05 (s, 3 + 3 H), 0.85 (s, 9 + 9 H), 0.94 (s, 3 + 3 H), 0.95 (s, 3 + 3 H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3

H), 1.38-1.47 (m, 1 + 1 H), 1.56 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 9.7 Hz, 1 + 1 H), 1.58-1.68 (m, 2 + 2 H), 1.82 (s, 3 + 3 H), 2.01-2.43 (m, 5 + 5 H), 2.70 (dd^{AB}, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 10.1 Hz, 1 + 1 H), 2.86 (ddd, J_1 = 2.3 Hz, J_2 = J_3 = 9.4 Hz, 1 + 1 H), 3.32 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 3.32 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J_1 = J_2 = 9.2 Hz, 1 + 1 H), 4.21 (br. s, 1 H), 4.22 (br. s, 1 H), 4.90 (d, J = 17.3 Hz, 1 + 1 H), 4.99 (d, J = 10.2 Hz, 1 + 1 H), 5.04-5.10 (m, 2 + 2 H), 5.72 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.0Hz, J_3 = 9.3Hz, 1 + 1 H), 5.78-5.88 (m, 1 + 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Mischung von Diastereomeren δ –4.0 (1 + 1 CH_3), –3.4 (1 + 1 CH_3), 13.0 (1 + 1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.4 (1 + 1 CH_3), 23.0 (1 + 1 CH_3), 23.9 (1 + 1 CH_3), 25.8 (3 + 3 CH_3), 30.6 (1 + 1 CH_2), 31.2 (1 + 1 CH_2), 38.0 (CH_2), 38.2 (CH_2), 39.1 (1 + 1 C), 40.4 (1 + 1 CH), 45.3 (1 + 1 CH_2), 63.4 (1 + 1 CH), 78.3 (1 + 1 CH), 82.5 (1 + 1 CH), 84.3 (1 + 1 C), 115.2 (1 + 1 CH_2=), 119.2 (1 + 1 CH_2=), 133.5 (1 + 1 C=), 134.8 (1 + 1 CH=), 138.4 (1 + 1 CH=), 141.5 (1 + 1 CH=), 203.7 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1050, 1120, 1250, 1650, 2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{27}H_{48}O_4Si$: berechnet, C, 69.78; H, 10.41; gefunden: C, 68.82; H, 10.62.



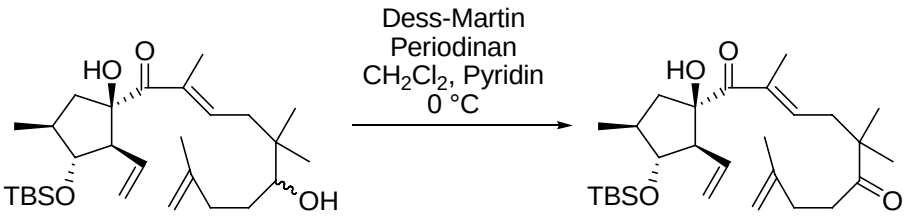
211b **211c** (62%)

Diol 211c: Zu einer Lösung von Alkohol **211b** (226 mg, 0.342 mmol, 1 eq.) in EtOH (5 ml, 15 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Pyridinium-*p*-Toluensulfonat (PPTS, 430 mg, 1.71 mmol, 5 eq.). Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle den nahezu vollständigen Verbrauch des Startmaterials anzeigt (~5 h). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugab von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert Diol **211c** (116 mg, 0.21 mmol, 62%, 1:1 Mischung von C9-Diastereomeren und 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren) als farbloses Öl.

Eine zweite Fraktion die Startmaterial **211b** im Gemisch mit einem unidentifizierten Nebenprodukt enthält wird ebenfalls isoliert (19 Gew%).

R_f **211c** 0.25 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Diastereomerenmischung und einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung. Aufgrund der Komplexität der Signale werden nur charakteristische Peaks, ohne die Anzahl der beteiligten Wasserstoffatome angegeben. Die Summe der angegebenen Wasserstoffatome entspricht somit nicht der erforderlichen Anzahl von 4 × 58 = 232 Wasserstoffatomen .Die angegebenen Integralhöhen beziehen sich auf die Integralhöhe des Signals bei 6.82-6.88 ppm (1 H) δ –0.02 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), 0.92-0.96 (m, 6 H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.33-1.45 (m, 3 H), 1.56 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.96-2.13 (komplexes m, 7 H), 2.15-2.26 (m, 2 H), 2.30-2.41 (m, 1 H), 2.66-2.73 (m, 1 H), 2.86 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.5 Hz, 1 H), 3.22-3.30 (m, 1 H), 3.81 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.1 Hz, 1 H), 4.15-4.25 (m, 1 H), 4.87-5.08 (m, 4 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 5.67-5.85 (m, 2 H), 6.82-6.88 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 1:1 Diastereomerenmischung und einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung. Aufgrund der Komplexität der Signale werden nur charakteristische Peaks, ohne die Anzahl der beteiligten Kohlenstoffatome angegeben. Die Summe der angegebenen Kohlenstoffatome entspricht somit nicht der erforderlichen Anzahl von 4 × 33 = 132 Kohlenstoffatomen. δ –4.0 (CH_3), –3.4 (CH_3), 13.0 (CH_3), 13.0 (CH_3), 15.9 (CH_3), 17.9 (C), 18.4 (CH_3), 23.0 (CH_3), 23.4 (CH_3), 23.9 (CH_3), 23.9 (CH_3), 25.9 (CH_3), 27.2 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.4 (CH_2), 37.3 (CH_2), 37.3 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.0 (CH_2), 38.1 (CH_2), 39.1 (C), 39.1 (C), 40.4 (CH), 45.3 (CH_2), 63.3 (CH), 63.4 (CH), 63.5 (CH), 78.9 (CH), 79.0 (CH), 82.5 (CH), 84.3 (C), 114.4 (CH_2=), 119.2 (CH_2=), 125.3 (CH=), 125.3 (CH=), 126.0 (CH=), 133.4 (C=), 133.5 (C=), 134.8 (CH=), 134.9 (CH=), 135.0 (C=), 135.2 (C=), 138.8 (CH=), 141.6 (CH=), 141.6 (CH=), 141.8 (CH=), 203.7 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1120, 1250, 1640, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{33}H_{58}O_4Si$: berechnet, C, 72.47; H, 10.69; gefunden: C, 72.23; H, 10.62.



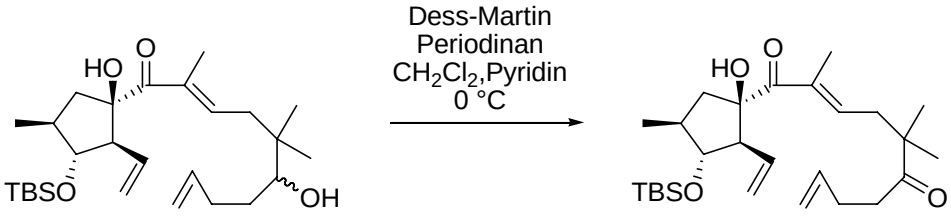
82d **82f** (78%)

Keton 82f: Zu einer Lösung von Diol **82d** (263.8 mg, 0.55 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (16 ml, 29 ml/mmol) und Pyridin (8 ml, 14.5 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Dess-Martin Periodinan (486 mg,

1.1 mmol, 2 eq.).[344] Man rührt bei dieser Temperatur bis DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (~40 min). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert Keton **82f** (203.7 mg, 0.427 mmol, 78%) als farbloses Öl.

R_f **82f** 0.44 (Hexan/Essigester 10/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.03 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.53 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 9.7 Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 0.9 Hz, 3 H), 1.91-2.03 (m, 1 H), 2.21-2.26 (m, 2 H), 2.47 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.59-2.66 (m, 3 H), 2.76 (dd, J_1 = J_2 = 9.3 Hz, 1 H), 3.79 (dd, J_1 = J_2 = 9.2 Hz, 1 H), 4.06 (br. s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.89 (dd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1 H), 5.70 (ddd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 9.0 Hz, 1 H), 6.56-6.60 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –4.0 (CH_3), –3.4 (CH_3), 13.1 (CH_3), 17.9 (C), 18.4 (CH_3), 22.7 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.6 (CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 31.4 (CH_2), 35.3 (CH_2), 38.5 (CH_2), 40.4 (CH), 45.1 (CH_2), 47.9 (C), 63.3 (CH), 82.4 (CH), 84.3 (C), 110.1 (CH_2=), 119.3 (CH_2=), 134.2 (C=), 134.7 (CH=), 139.6 (CH_2=), 144.7 (C=), 203.7 (C=O), 213.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1120, 1650, 1700, 2930-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{28}H_{48}O_4Si$: berechnet, C, 70.54; H, 10.15; gefunden: C, 70.82; H, 10.27; $[\alpha]^{25}_D$ +6.1 (c 2.05, $CHCl_3$).



192c **192d** (83%)

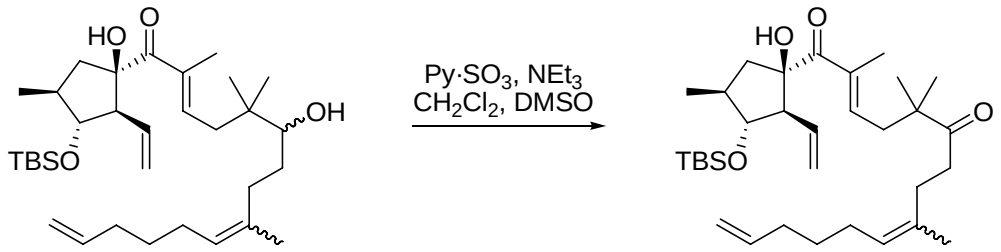
Keton 192d: Zu einer Lösung von Diol **192c** (727 mg, 1.56 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (8 ml, 5 ml/mmol) und Pyridin (4 ml, 2.6 ml/mmol) gibt man bei 0 °C Dess-Martin Periodinan[6] (1.33 g, 3.13 mmol, 2 eq.). Man rührt bei dieser Temperatur bis DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (~40 min). Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die

[344] Hergestellt nach: Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert Keton **192d** (599 mg, 1.3 mmol, 83%) als ein farbloses Öl.

R_f **192d** 0.63 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ –0.07 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.49 (dd^{AB}, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 9.7 Hz, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.84-2.00 (m, 1 H), 2.20-2.30 (m, 2 H), 2.42 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.53 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.59 (dd^{AB}, J_1 = 14.6 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 1 H), 2.71 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.2 Hz, 1 H), 4.03 (br. s, 1 H), 4.81-5.05 (m, 4 H), 5.59-5.81 (m, 2 H), 6.50-6.57 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ –4.0 (CH_3), –3.4 (CH_3), 13.1 (CH_3), 17.9 (CH_3), 18.4 (C), 24.4 (CH_3), 24.6 (CH_3), 25.9 (3 × CH_3), 27.8 (CH_2), 36.3 (CH_2), 38.5 (CH_2), 40.4 (CH), 45.1 (CH_2), 47.8 (C), 63.3 (CH), 82.4 (CH), 84.3 (C), 115.3 (CH_2=), 119.3 (CH_2=), 134.1 (C=), 134.7 (CH=), 137.2 (CH=), 139.6 (CH=), 203.7 (C=O), 213.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1120, 1250, 1640, 1700, 2930-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{27}H_{46}O_4Si$: berechnet C, 70.08; H, 10.02; gefunden: C, 70.14; H, 10.00; $[\alpha]^{25}_D$ +7.0 (c 2.3, $CHCl_3$).

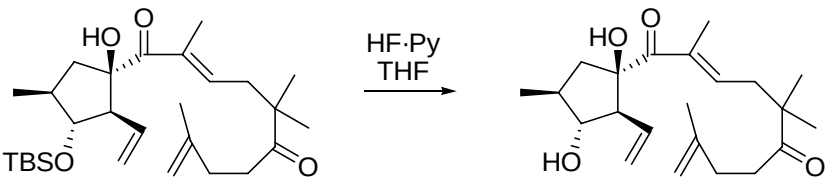


211c **211d** (57%)
(15% **211c** reisoliert)

Keton 211d: Zu einer Lösung von Diol **211c** (433 mg, 0.79 mmol, 1 eq.) in einer 2/1 Mischung von CH_2Cl_2 (8 ml, 10 ml/mmol) und DMSO (4 ml, 5 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur Triethylamin (1.1 ml, 7.9 mmol, 10 eq.). Man kühlt die klare Lösung auf 0 °C und gibt Py·SO_3-Komplex (630 mg, 3.96 mmol, 5 eq.) dazu. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion über Nacht gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Wasser. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Keton **211d** (245 mg, 0.45 mmol, 57% 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren) als ein farbloses Öl, sowie rückisoliertes Startmaterial **211c** (66 mg, 15%).

R_f **211d** 0.65 (Hexan/Essigester 5/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung δ –0.03 (s, 3 + 3 H), 0.03 (s, 3 + 3 H), 0.84 (s, 9 + 9 H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.18 (s, 3 + 3 H), 1.20 (3 + 3 H), 1.35-1.43 (m, 2 + 2 H), 1.52 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1 + 1 H), 1.57 (s, 3 H^{Minder}), 1.65 (d, J = 1.3 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.80 (s, 3 + 3 H), 1.93-2.05 (m, 5 + 5 H), 2.17-2.29 (m, 2 + 2 H), 2.45 (d, J = 7.3 Hz, 2 + 2 H), 2.47-2.57 (m, 2 + 2 H), 2.62 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 10.1 Hz, 1 + 1 H), 2.77 (dd, J_1 = J_2 = 9.1 Hz, 1 + 1 H), 3.78 (dd, J_1 = J_2 = 9.1 Hz, 1 + 1 H), 4.04 (s, 1 H^{Haupt}), 4.07 (s, 1 H^{Minder}), 4.86-5.15 (m, 5 + 5 H), 5.65-5.83 (m, 2 + 2 H), 6.56-6.61 (m, 1 + 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung δ –4.0 (1 + 1 CH_3), –3.4 (1 + 1 CH_3), 13.1 (1 + 1 CH_3), 16.1 (1 + 1 CH_3), 17.9 (1 + 1 C), 18.4 (1 + 1 CH_3), 23.2 (1 + 1 CH_3), 24.4 (CH_3^{Haupt}), 24.5 (CH_3^{Minder}), 25.8 (3 + 3 CH_3), 26.1 (1 + 1 CH_2), 27.2 (CH_2^{Haupt}), 27.3 (CH_2^{Minder}), 28.9 (CH_2^{Minder}), 29.1 (CH_2^{Haupt}), 33.3 (CH_2^{Haupt}), 33.5 (CH_2^{Minder}), 35.5 (CH_2^{Haupt}), 35.8 (CH_2^{Minder}), 38.4 (CH_2^{Haupt}), 38.5 (CH_2^{Minder}), 40.4 (1 + 1 CH), 45.1 (1 + 1 CH_2), 47.9 (C^{Haupt}), 48.0 (C^{Minder}), 63.2 (CH^{Haupt}), 63.3 (CH^{Minder}), 82.4 (1 + 1 CH), 84.3 (1 + 1 C), 114.4 ($CH_2{=}^{Minder}$), 114.4 ($CH_2{=}^{Haupt}$), 119.3 (1 + 1 CH_2=), 124.9 ($CH{=}^{Minder}$), 126.1 ($CH{=}^{Haupt}$), 133.9 ($C{=}^{Haupt}$), 133.9 ($C{=}^{Minder}$), 134.1 ($C{=}^{Minder}$), 134.2 ($C{=}^{Haupt}$), 134.7 (1 + 1 CH=), 138.8 ($CH{=}^{Haupt}$), 138.8 ($CH{=}^{Minder}$), 139.5 ($CH{=}^{Haupt}$), 139.7 ($CH{=}^{Minder}$), 203.7 ($C{=}O^{Haupt}$), 205.3 ($C{=}O^{Minder}$), 213.8 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1120, 1650, 1700, 2850-2950 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{33}H_{56}O_4Si$: berechnet C, 72.74; H, 10.36; gefunden: C, 72.64; H, 10.00.

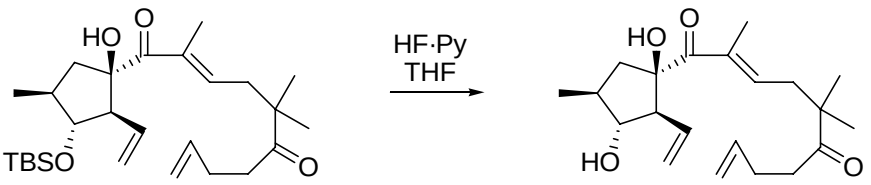


82f **82g** (99%)

Diol 82g: Das Keton **82f** (53 mg, 0.111 mmol, 1 eq.) wird in THF (3 ml, 27 ml/mmol) in einem Polyethylen-Vial gelöst. Man kühlt auf 0 °C und gibt Pyridin·Fluorwasserstoff-Komplex (1 ml, SIGMA-ALDRICH) dazu. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung für 75 min bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch langsame Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert Diol **82g** (40 mg, 0.11 mmol, 99%) als ein farbloses Öl.

R_f **82g** 0.26 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.58 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.94-2.04 (m, 1 H), 2.24 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.7 Hz, 2 H), 2.46 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.60-2.67 (m, 3 H), 2.80 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1 H), 3.76 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.6 Hz, 1 H), 3.93 (br. s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 5.04-5.09 (m, 1 H), 5.18 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1 H), 5.78 (ddd, J_1 = 17.8 Hz, J_2 = 10.4 Hz, J_3 = 8.3 Hz, 1 H), 6.58-6.62 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 13.0 (CH_3), 18.1 (CH_3), 22.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.7 (CH_3), 31.4 (CH_2), 35.4 (CH_2), 38.8 (CH_2), 39.6 (CH), 45.4 (CH_2), 48.0 (C), 62.2 (CH), 81.2 (CH), 83.9 (C), 110.1 (CH_2=), 119.6 (CH_2=), 133.9 (CH=), 134.1 (C=), 139.9 (CH=), 144.7 (C=), 203.4 (C=O), 213.8 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1100, 1650, 1700, 2930-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{22}H_{34}O_4$: berechnet, C, 72.89; H, 9.45; gefunden: C, 72.88; H, 9.54; $[\alpha]^{25}_D$ +3.1 (c 2.3, $CHCl_3$).



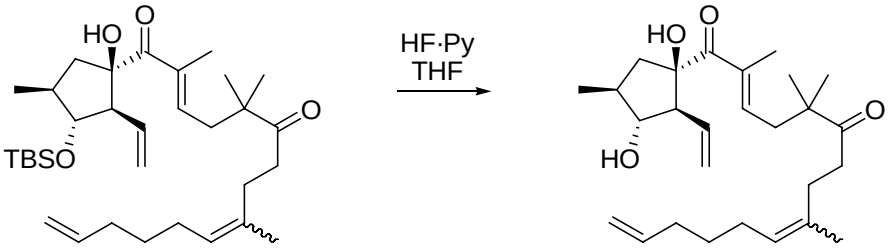
192d **192** (98%)

Diol 192: Das Keton **192d** (45 mg, 0.097 mmol, 1 eq.) wird in THF (3 ml, 30 ml/mmol) in einem Polyethylen-Vial gelöst. Man kühlt auf 0 °C und gibt Fluorwasserstoff·Pyridin (0.75 ml, SIGMA-ALDRICH) hinzu. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung für 75 min bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch langsame Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert Diol **192** (33.2 mg, 0.095 mmol, 98%) als ein farbloses Öl.

R_f **192** 0.20 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.21 (s, 6 H), 1.57 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 9.5 Hz, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.93-2.08 (m, 1 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 2.45 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.57 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 2 H), 2.64 (dd^{AB}, J_1 = 14.5 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1 H), 2.80 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1 H), 3.76 (dd, $J_1 = J_2$ = 9.6 Hz, 1 H), 3.94 (br. s, 1 H), 4.93-5.21 (m, 4 H), 5.71-5.85 (m, 2 H), 6.56-6.64 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 13.0 (CH_3), 18.1 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.6 (CH_3), 27.7 (CH_2), 36.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 39.6 (CH), 45.4 (CH_2), 47.8 (C), 62.1 (CH), 81.1 (CH), 83.9 (C), 115.3 (CH_2=), 119.5 (CH_2=), 133.9 (CH=), 134.1 (C=), 137.1

(CH=), 139.8 (CH=), 203.3 (C=O), 213.7 (C=O); IR (KBr-Film) ν 915, 1050, 1640, 1700, 2860-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{21}H_{32}O_4$: berechnet, C, 72.38; H, 9.26; gefunden: C, 72.30; H, 9.34; $[\alpha]^{25}_D$ +3.6 (c 3.3, $CHCl_3$).



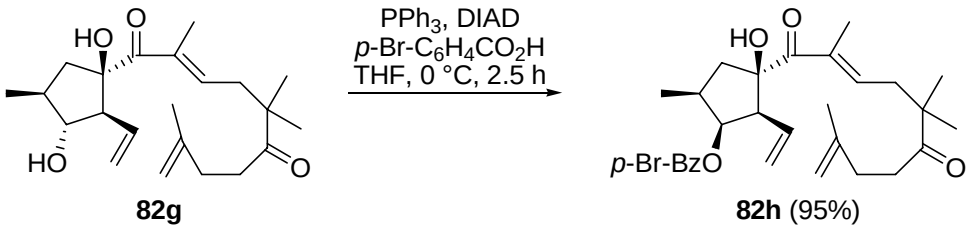
211d **211** (95%)

Diol 211: Das Keton **211d** (63 mg, 0.115 mmol, 1 eq.) wird in THF (2 ml, 17 ml/mmol) in einem Polyethylen-Vial gelöst. Man kühlt auf 0 °C und gibt Fluorwasserstoff·Pyridin (0.47 ml, SIGMA-ALDRICH) hinzu. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung für 75 min bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch langsame Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert Diol **211** (47 mg, 0.109 mmol, 95% 2:1 Mischung von Doppelbindungsisomeren) als ein farbloses Öl.

R_f **211** 0.40 (Hexan/Essigester 1/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung δ 1.17-1.20 (m, 9 + 9 H), 1.35-1.43 (m, 2 + 2 H), 1.57 (dd^{AB}, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1 + 1 H), 1.57 (s, 3 H^{Minder}), 1.65 (d, J = 1.0 Hz, 3 H^{Haupt}), 1.80 (s, 3 + 3 H), 1.90-2.05 (m, 5 + 5 H), 2.17-2.24 (m, 2 + 2 H), 2.45 (d, J = 7.3 Hz, 2 + 2 H), 2.48-2.57 (m, 2 + 2 H), 2.63 (dd^{AB}, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 10.1 Hz, 1 + 1 H), 2.77-2.83 (m, 1 + 1 H), 3.75 (dd, J_1 = J_2 = 9.6 Hz, 1 + 1 H), 3.93 (s, 1 H^{Haupt}), 3.95 (s, 1 H^{Minder}), 4.90-5.20 (m, 5 + 5 H), 5.73-5.83 (m, 2 + 2 H), 6.57-6.63 (m, 1 + 1 H), es wird nur eine –OH Resonanz detektiert; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung δ 13.0 (1 + 1 CH_3), 16.1 (CH_3^{Minder}), 18.1 (CH_3^{Haupt}), 23.2 (1 + 1 CH_3), 24.4 (CH_3^{Haupt}), 24.5 (CH_3^{Minder}), 24.5 (CH_3^{Haupt}), 24.6 (CH_3^{Minder}), 26.1 (1 + 1 CH_2), 27.2 (CH_2^{Haupt}), 27.3 (CH_2^{Minder}), 28.9 (CH_2^{Minder}), 29.1 (CH_2^{Haupt}), 33.3 (CH_2^{Haupt}), 33.5 (CH_2^{Minder}), 35.6 (CH_2^{Haupt}), 35.9 (CH_2^{Minder}), 38.6 (CH_2^{Haupt}), 38.7 (CH_2^{Minder}), 39.6 (1 + 1 CH_2), 45.4 (1 + 1 CH_2), 48.0 (C^{Haupt}), 48.0 (C^{Minder}), 62.1 (CH^{Haupt}), 62.2 (CH^{Minder}), 81.1 (CH^{Haupt}), 81.1 (CH^{Minder}), 83.9 (1 + 1 C), 114.4 ($CH_2{=}^{Minder}$), 114.4 ($CH_2{=}^{Haupt}$), 119.5 ($CH_2{=}^{Minder}$), 119.6

(CH_2=^{Haupt}), 125.0 (CH=^{Minder}), 126.2 (CH=^{Haupt}), 133.9 (C^{Haupt}), 133.9 (1 + 1 CH=), 133.9 (C^{Minder}), 134.1 (C^{Minder}), 134.1 (C^{Haupt}), 138.8 (CH=^{Haupt}), 138.8 (CH=^{Minder}), 139.9 (CH=^{Haupt}), 139.9 (CH=^{Minder}), 203.3 (C=O^{Haupt}), 203.4 (C=O^{Minder}), 214.2 (1 + 1 C=O); IR (KBr-Film) ν 1640, 1700, 2930, 2960, 3450 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{27}H_{42}O_4$: berechnet, C, 75.31; H, 9.83; gefunden: C, 75.23; H, 9.55.

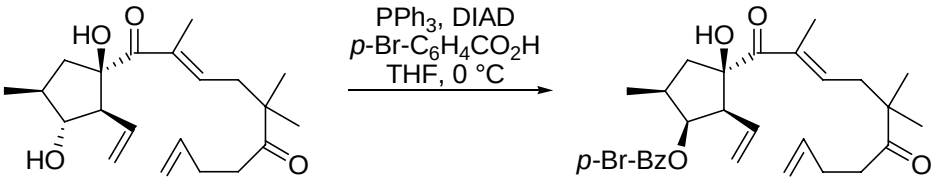


82g **82h** (95%)

Brombenzoat 82h: Zu einer Lösung von Diol **82g** (140.6 mg, 0.388 mmol, 1 eq.) in THF (2 ml, 5.2 ml/mmol) gibt man Triphenylphosphin (203.4 mg, 0.776 mmol, 2 eq.), 4-Brombenzoesäure (156 mg, 0.776 mmol, 2 eq.) und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD, 0.154 ml, 0.776 mmol, 2 eq.) bei 0 °C. Die Reaktion wird für 2.5 h bei 0 °C gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Brombenzoat **82h** (201 mg, 0.368 mmol, 95%) als ein farbloses Öl.

R_f **82h** 0.57 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.21 (s, 6 H), 1.71 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.91 (dd^{AB}, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 10.8 Hz, 1 H), 2.23 (dd, J_1 = J_2 = 7.5 Hz, 2 H), 2.33-2.45 (m, 1 H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.60 (dd^{AB}, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1 H), 2.62 (dd, J_1 = J_2 = 7.6 Hz, 2 H), 3.35 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1 H), 3.50 (br. s, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.98-5.10 (m, 2 H), 5.63 (dd, J_1 = J_2 = 4.0 Hz, 1 H), 5.71 (ddd, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 10.5 Hz, J_3 = 8.1 Hz, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 13.1 (CH_3), 14.4 (CH_3), 22.8 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.7 (CH_3), 31.4 (CH_2), 35.4 (CH_2), 38.1 (CH), 38.7 (CH_2), 48.0 (CH_2 und C), 57.0 (CH), 81.0 (CH), 87.6 (C), 110.0 (CH_2=), 119.7 (CH_2=), 128.2 (C=), 129.0 (C=), 131.3 (3 × CH=), 131.8 (2 × CH=), 134.7 (C=), 139.5 (CH=), 144.7 (C=), 165.4 (C=O), 203.6 (C=O), 213.8 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1270, 1590, 1650, 1700, 1720 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{29}H_{37}BrO_5$: berechnet, C, 63.85; H 6.84; gefunden: C, 63.65; H, 6.72; $[\alpha]^{25}_D$ +64 (c 1.29, $CHCl_3$).

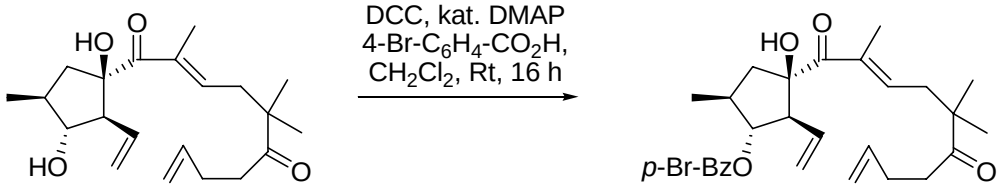


192 (3*S*)-**192e** (96%)

Brombenzoat (3*S*)-**192e**: Zu einer Lösung von Diol **192** (395 mg, 1.13 mmol, 1 eq.) in THF (5 ml, 5 ml/mmol) gibt man Triphenylphosphin (595 mg, 2.27 mmol, 2 eq.), 4-Brombenzoesäure (456 mg, 2.27 mmol, 2 eq.) und Diisopropylazodicarboxylat (0.45 ml, 2.27 mmol, 2 eq.) bei 0 °C. Die Reaktion wird für 3 h bei 0 °C gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Brombenzoat (3*S*)-**192e** (580 mg, 1.09 mmol, 96%) als ein farbloses Öl.

R_f (3*S*)-**192e** 0.48 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.91 (dd^{AB}, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 11.0 Hz, 1 H), 2.29 (dd, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 2 H), 2.36-2.44 (m, 1 H), 2.45 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 2 H), 2.57 (dd, J_1 = J_2 = 7.3 Hz, 2 H), 2.61 (dd^{AB}, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 4.94-4.97 (m, 1 H), 4.99-5.02 (m, 1 H), 5.03-5.05 (m, 1 H), 5.07-5.11 (m, 1 H), 5.63 (dd, J_1 = J_2 = 4.0 Hz, 1 H), 5.67-5.82 (m, 2 H), 6.60-6.65 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 13.1 (CH_3), 14.4 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.7 (CH_3), 27.8 (CH_2), 36.4 (CH_2), 38.2 (CH), 38.7 (CH_2), 47.8 (C), 48.0 (CH_2), 57.0 (CH), 81.0 (CH), 87.6 (C), 115.4 (CH_2=), 119.8 (CH_2=), 128.2 (C=), 129.0 (C=), 129.7 (CH=), 131.3 (2 × CH=), 131.9 (2 × CH=), 134.7 (C=), 137.2 (CH=), 139.5 (CH=), 165.4 (C=O), 203.7 (C=O), 213.6 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1270, 1590, 1640, 1700, 1720 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{28}H_{35}BrO_5$: berechnet, C, 63.28; H 6.64; gefunden: C, 63.54; H, 6.60; $[\alpha]^{30}_D$ +68.2 (c 1.97, $CHCl_3$).

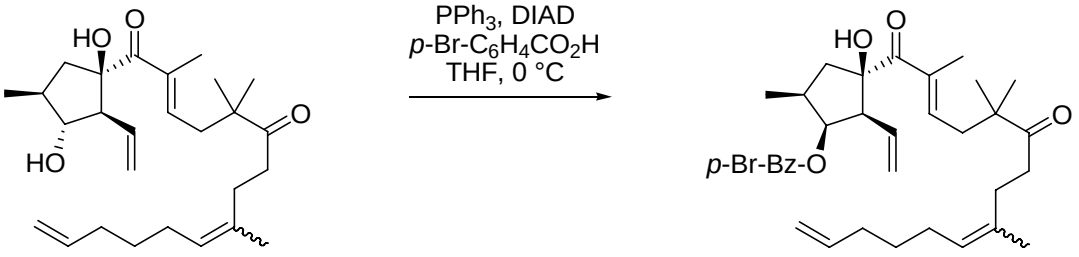


192 (3*R*)-**192e** (72%)

Brombenzoat (3*R*)-**192e**: Zu einer Lösung von DCC (71 mg, 0.344 mmol, 3 eq.), katalytischen Mengen DMAP (3 mg, 0.023 mmol, 0.2 eq.) und 4-Brombenzoesäure (58 mg, 0.287 mmol, 2.5 eq.) in CH_2Cl_2 (3 ml, 26 ml/mmol) gibt man bei 0 °C eine Lösung von Diol **192** (40 mg, 0.115 mmol, 1 eq.). Man entfernt das Eisbad und rührt für 16 h bei Raumtemperatur. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 filtriert man die Suspension durch eine 1 cm dicke Schicht Celite und wäscht mit CH_2Cl_2 nach. Das Filtrat wird eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) gereinigt. Man erhält Brombenzoat (3*R*)-**192e** (43.9 mg, 0.082 mmol, 72%) als ein farbloses Öl.

R_f (3*R*)-**192e** 0.50 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.23 (s, 6 H), 1.68 (dd^{AB}, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 2.26-2.36 (m, 3 H), 2.48 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.68 (dd^{AB}, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 10.3 Hz, 1 H), 3.27 (dd, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1 H), 3.64 (s, 1 H), 4.93-5.11 (m, 4 H), 5.39 (dd, J_1 = 9.7 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1 H), 5.71-5.86 (m, 2 H), 5.71-5.86 (m, 2 H), 6.66-6.73 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 13.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.6 (CH_3), 27.8 (CH_2), 36.4 (CH_2), 37.7 (CH), 38.8 (CH_2), 45.2 (CH_2), 47.9 (C), 59.0 (CH), 82.2 (CH), 84.4 (C), 115.4 (CH_2=), 119.7 (CH_2=), 128.0 (C=), 129.2 (C=), 131.2 (2 × CH=), 131.7 (2 × CH=), 132.9 (CH=), 134.5 (C=), 137.2 (CH=), 139.9 (CH=), 165.5 (C=O), 202.8 (C=O), 213.4 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1270, 1640, 1700, 1720, 2960, 3470 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{28}H_{35}BrO_5$: berechnet, C, 63.28; H 6.64; gefunden: C, 62.97; H, 6.25; es wurde kein Drehwert dieser Substanz bestimmt.



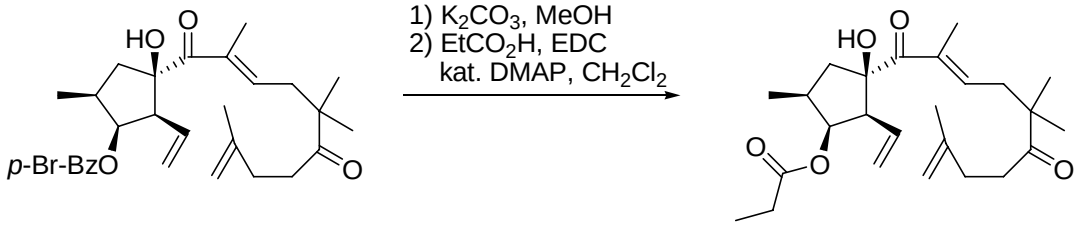
211 **211e** (68%)

Brombenzoat 211e: Zu einer Lösung von Diol **211** (30 mg, 0.07 mmol, 1 eq.) in THF (3 ml, 43 ml/mmol) gibt man Triphenylphosphin (55 mg, 0.21 mmol, 3 eq.), 4-Brombenzoesäure (42 mg, 0.21 mmol, 3 eq.) und Diisopropylazodicarboxylat (42 µl, 0.21 mmol, 3 eq.) bei 0 °C. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion wird für 1 h gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 20/1) liefert Brombenzoat **211e** (29 mg, 0.05 mmol, 68%) als ein farbloses Öl.

R_f **211e** 0.8 (Hexan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von einer 2:1 Doppelbindungsisomerenmischung δ 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 + 3 H), 1.21 (s, 6 + 6 H), 1.35-1.45 (m, 2 + 2 H), 1.58-1.68 (m, 1 + 1 H), 1.59 (s, 3 H^{Minder}), 1.67 (s, 3 H^{Haupt}), 1.84 (s, 3 + 3 H), 1.90-2.06 (m, 6 + 6 H), 2.18-2.28 (m, 3 + 3 H), 2.35-2.68 (m, 6 + 6 H), 3.33-3.40 (m, 1 + 1 H), 3.48 (s, 1 H^{Haupt}), 3.50 (s, 1 H^{Minder}), 4.89-5.20 (m, 5 + 5 H), 5.62-5.67 (m, 1 + 1 H), 5.69-5.86 (m, 2 + 2 H), 6.60-6.68 (m, 1 + 1 H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 + 2 H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 + 2 H); es wurden keine weiteren analytischen Daten dieser Substanz ermittelt.



82h **82i** (46% zwei Stufen)

Propansäureester 82i: Zu einer Lösung von Brombenzoat **82h** (108 mg, 0.199 mmol, 1 eq.) in MeOH (2 ml, 20 ml/mol) gibt man bei Raumtemperatur frisch gemörsertes Kaliumcarbonat (15.5 mg, 0.112 mmol, 0.56 eq.). Man rührt für 20 h bei Raumtemperatur und gibt anschließend gesättigte wässrige NH_4Cl-Lösung zu. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert 56.7 mg des gewünschten Diols **82** im Gemisch mit einem unidentifizierten, nicht abtrennbaren Nebenprodukt.

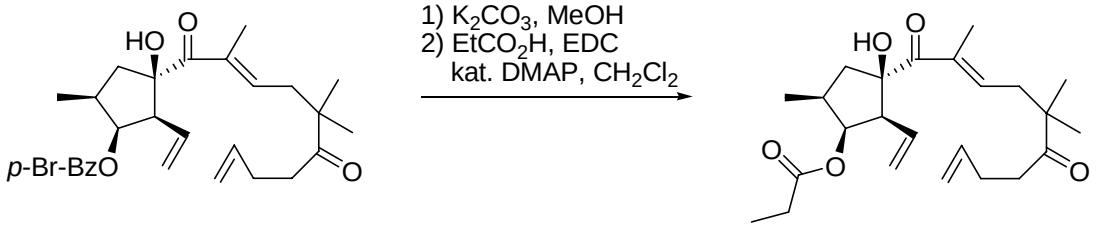
R_f **82** 0.30 (Hexan/Essigester 3/1).

Zu einer Lösung von *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N′*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, 442.6 mg, 2.3 mmol, 11.6 eq. bezüglich **82h**) und DMAP (9.4 mg, 0.077 mmol, 0.38 eq. bezüglich **82h**) in CH_2Cl_2 (2 ml, 10 ml/mmol bezüglich **82h**) gibt man bei 0 °C Propansäure (0.16 ml, 2.16 mmol, 10.8 eq. bezüglich **82h**). Dieses Gemisch wird für 5 min bei 0 °C gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung des kontaminierten Diols in CH_2Cl_2 (3 ml, 15 ml/mmol bezüglich **82h**) zu. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung.

Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Propansäureester **82i** (38.8 mg, 0.093 mmol, 46% zwei Stufen) als ein leicht gelbliches Öl.

R_f **82i** 0.60 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.75 (dd^{AB}, J_1 = 14.6 Hz, J_2 = 10.6 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 2.23 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.4 Hz, 2 H), 2.22-2.30 (m, 1 H), 2.40 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.44 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.52 (dd^{AB}, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1 H), 2.61 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.9 Hz, 2 H), 3.15 (br. s, 1 H), 3.31 (dd, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 5.04 (d, J = 17.5 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 5.45 (dd, $J_1 = J_2$ = 4.0 Hz, 1 H), 5.69 (ddd, J_1 = 17.9 Hz, J_2 = 10.5 Hz, J_3 = 7.7 Hz, 1 H), 6.64-6.69 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 9.4 (CH_3), 12.9 (CH_3), 14.3 (CH_3), 22.7 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.6 (CH_3), 27.6 (CH_2), 31.4 (CH_2), 35.4 (CH_2), 37.6 (CH), 38.7 (CH_2), 47.9 (C), 48.4 (CH_2), 55.9 (CH), 80.2 (CH), 88.0 (C), 110.0 (CH_2=), 119.4 (CH_2=), 131.3 (CH=), 135.0 (C=), 139.7 (CH=), 144.7 (C=), 173.7 (C=O), 203.1 (C=O), 213.9 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1180, 1650, 1700, 1735, 2870-2970 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{25}H_{38}O_5$: berechnet, C, 71.74; H, 9.15; gefunden: C, 71.95; H, 9.25; $[\alpha]^{22}_D$ +26.4 (c 1.9, $CHCl_3$).



(3*S*)-**192e** **192f** (50% zwei Stufen)

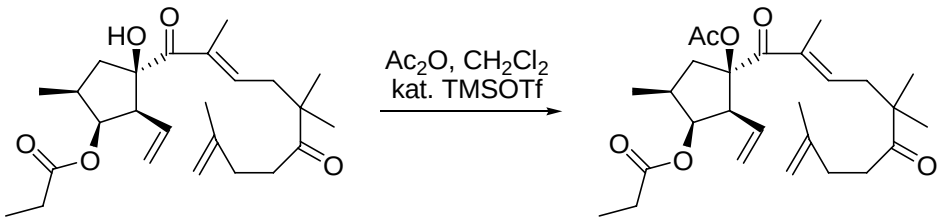
Propansäureester 192f: Zu einer Lösung von Brombenzoat (3*S*)-**192e** (73.9 mg, 0.139 mmol, 1 eq.) in MeOH (5 ml, 36 ml/mol) gibt man bei Raumtemperatur frisch gemörsertes Kaliumcarbonat (19.2 mg, 0.139 mmol, 1 eq.). Man rührt für 24 h bei Raumtemperatur und gibt anschließend gesättigte wässrige NH_4Cl-Lösung zu. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 10/1) liefert 38.3 mg des gewünschten Diols im Gemisch mit einem unidentifizierten, nicht abtrennbaren Nebenprodukt.

R_f Diol 0.35 (Hexan/Essigester 3/1).

Zu einer Lösung von *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N´*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, 189 mg, 0.985 mmol, 7 eq. bezüglich (3*S*)-**192e**) und DMAP (8 mg, 0.065 mmol, 0.47 eq. bezüglich (3*S*)-**192e**) in CH_2Cl_2 (2 ml, 14 ml/mmol bezüglich (3*S*)-**192e**) gibt man bei 0 °C Propansäure (0.071 ml, 0.82 mmol, 6 eq. bezüglich (3*S*)-**192e**). Dieses Gemisch wird für 5 min bei 0 °C gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung des kontaminierten Diols in CH_2Cl_2 (3 mL, 21 ml/mmol bezüglich (3*S*)-**192e**) zu. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Propansäureester **192f** (28.2 mg, 0.07 mmol, 50% zwei Stufen) als ein leicht gelbliches Öl.

R_f **192f** 0.40 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.75 (dd^{AB}, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 10.6 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 2.22-2.28 (m, 1 H), 2.28 (dd, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 2 H), 2.37-2.45 (m, 4 H), 2.49-2.58 (m, 3 H), 3.14 (s, 1 H), 3.32 (dd, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 4.92-4.97 (m, 1 H), 4.98-5.07 (m, 2 H), 5.10-5.14 (m, 1 H), 5.45 (dd, J_1 = J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 5.65-5.73 (m, 1 H), 5.73-5.82 (m, 1 H), 6.64-6.68 (m, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 9.4 (CH_3), 12.9 (CH_3), 14.3 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.5 (CH_3), 27.6 (CH_2), 27.8 (CH_2), 36.4 (CH_2), 37.6 (CH), 38.6 (CH_2), 47.8 (C), 48.4 (CH_2), 55.9 (CH), 80.2 (CH), 88.0 (C), 115.3 (CH_2=), 119.4 (CH_2=), 131.3 (CH=), 135.0 (C=), 137.3 (CH=), 139.7 (CH=), 173.7 (C=O), 203.1 (C=O), 213.7 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1180, 1640, 1660, 1700, 1730, 2880-2960 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{24}H_{36}O_5$: berechnet, C, 71.26; H 8.97; gefunden: C, 71.47; H, 9.11; $[\alpha]^{30}_D$ +28 (c 1.2, $CHCl_3$).



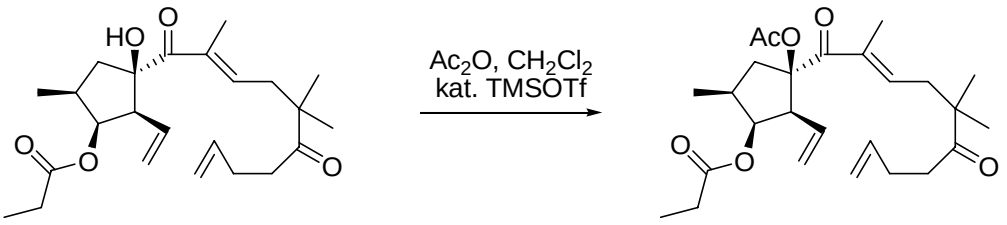
82i **82j** (56%)

Bisester 82j: Zu einer Lösung von Propansäureester **82i** (14.3 mg, 0.034 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml, 59 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur Acetanhydrid (0.1 ml, 1.058 mmol, 31 eq.) gefolgt von einem Mikrotropfen TMSOTf (1 M in CH_2Cl_2). Die Farbe der Lösung ändert sich von farblos zu leicht gelblich. Nach 10 min bricht man die Reaktion durch Zugabe von MeOH

und gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan zu Hexan/Essigester 5/1) liefert Bisester **82j** (8.8 mg, 0.019 mmol, 56%) als ein leicht gelbliches Öl.

R_f **82j** 0.45 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.65-1.73 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.20-2.44 (m, 7 H), 2.50-2.64 (m, 2 H), 2.91 (dd^{AB}, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1 H), 2.95-3.01 (br.m, 1 H), 4.65 (s^{AB}, 1 H), 4.73 (s^{AB}, 1 H), 5.06 (dd^{AB}, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 5.16 (dd^{AB}, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J_1 = J_2 = 4.4 Hz, 1 H), 5.88 (dt, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 1 H), 6.20-6.25 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 9.4 (CH_3), 12.7 (CH_3), 13.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 22.7 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.7 (CH_3), 27.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 35.1 (CH_2), 37.6 (CH), 38.4 (CH_2), 46.9 (CH_2), 47.6 (C), 56.3 (CH), 80.8 (CH), 91.6 (C), 110.1 (CH_2=), 120.4 (CH_2=), 131.8 (CH=), 135.2 (CH=), 135.6 (C=), 144.7 (C=), 170.3 (C=O), 173.6 (C=O), 201.9 (C=O), 213.5 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1240, 1670, 1700, 1740, 2870-2970 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{27}H_{40}O_6$: berechnet, C, 70.41; H, 8.75; gefunden: C, 70.26; H, 8.58; $[\alpha]^{25}_D$ –40 (c 0.40 , $CHCl_3$).



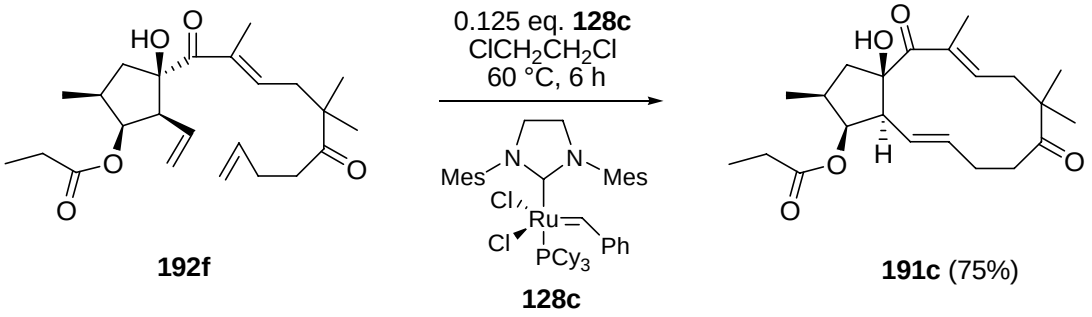
192f **192g** (90%)

Bisester 192g: Zu einer Lösung von Propansäureester **192f** (18.8 mg, 0.046 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml, 43 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur Acetanhydrid (0.1 ml, 1.058 mmol, 23 eq.) gefolgt von einem Mikrotropfen TMSOTf (1 M in CH_2Cl_2). Die Farbe der Lösung ändert sich von farblos zu leicht gelblich. Nach 10 min bricht man die Reaktion durch Zugabe von MeOH und gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1 zu 1/1) liefert Bisester **192g** (18.5 mg, 0.041 mmol, 90%) als ein leicht gelbliches Öl.

R_f **192g** 0.44 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.69 (dd^{AB}, $J_1 = J_2$ = 13.0 Hz, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.22-2.43 (m, 7 H), 2.46-2.58 (m, 2 H), 2.90 (dd^{AB}, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1 H), 2.98 (br. m, 1 H), 4.95-5.09 (m, 3 H), 5.16 (dd^{AB}, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 1 H), 5.32 (dd, $J_1 = J_2$ = 4.4 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 6.7 Hz, 1 H), 5.88 (dt, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1 H), 6.19-6.24 (m, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 9.3 (CH_3), 12.6 (CH_3), 13.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 24.3 (CH_3), 24.6 (CH_3), 27.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 36.0 (CH_2), 37.6 (CH), 38.4 (CH_2), 46.9 (CH_2), 47.5 (C), 56.3 (CH), 80.8 (CH), 91.6 (C), 115.3 (CH_2=), 120.4 (CH_2=), 131.8 (CH=), 135.2 (C=), 135.6 (CH=), 137.2 (CH=), 170.3 (C=O), 173.6 (C=O), 201.9 (C=O), 213.3 (C=O); IR (KBr-Film) ν 1250, 1640, 1670, 1700, 1740, 2900 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{26}H_{38}O_6$: berechnet, C, 69.93; H 8.58; gefunden: C, 70.18; H, 8.70; $[\alpha]^{25}_D$ −51 (c 0.55, $CHCl_3$).

8.4.2 Ringschlussmetathese und Veresterung bzw. Verseifung

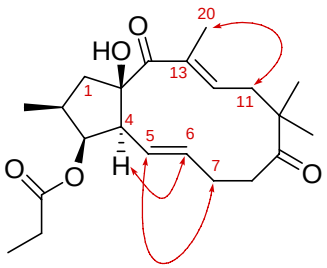


3-Propionyl-17-Norcharaciol (**191c**): Zu einer entgasten Lösung von Propansäureester **192f** (81.2 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) in $ClCH_2CH_2Cl$ (75 ml, 375 ml/mmol, 0.0026 M) gibt man den Grubbs-Katalysator **128c** (4 mg, 0.0047 mmol, 0.025 eq.) und erhitzt die leicht violette Lösung auf 60 °C. Der Katalysator **128c** (4 mg, 0.0047 mmol, 0.025 eq.) wird weitere viermal im Abstand von jeweils einer Stunde zugegeben. Sobald DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (6 h), wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1 zu 5/1) gereinigt. Man erhält 3-Propionyl-17-Norcharaciol **191c** (56.4 mg, 0.15 mmol, 75%) als gelb-braunen Schaum.

R_f **191c** 0.33 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.11 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.18 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 23-CH_3, 3 H), 1.41 (dd^{AB}, J_1 = 13.5 Hz, J_2 = 12.2 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.71 (s, 20-CH_3, 3 H), 2.07-2.20 (m, 2-CH, 1 H und 7-CH_2, 1 H

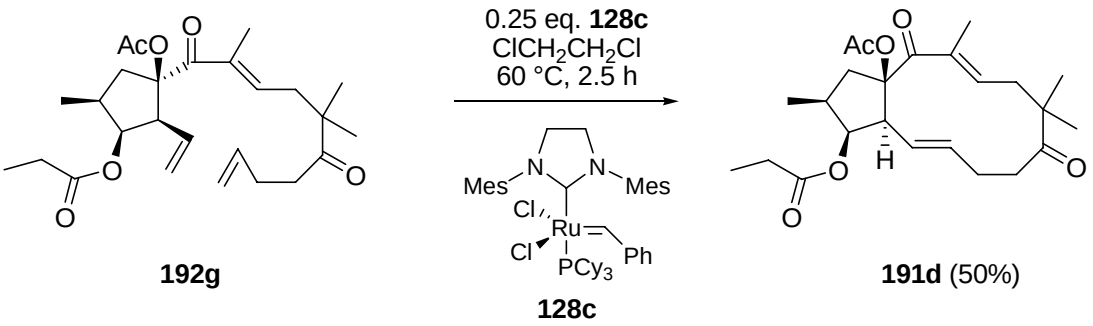
und 8-CH_2, 1 H), 2.29 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 4-CH, 1 H), 2.39-2.46 (m, 11-CH_2, 1 H und 22-CH_2, 2 H), 2.53 (dd^{AB}, J_1 = 17.6 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 11-CH_2, 1 H), 2.62-2.71 (m, 7-CH_2, 1 H), 2.73-2.81 (m, 8-CH_2, 1 H), 3.08 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 5.14 (ddd, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 10.6 Hz, J_3 = 4.0 Hz, 6-CH=, 1 H), 5.29 (dd, J_1 = J_2 = 3.5 Hz, 3-CH, 1 H), 5.42 (dd, J_1 = 15.3 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 5-CH=, 1 H), 6.85-6.89 (m, 12-CH=, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 9.4 (23-CH$_3$), 12.8 (20-CH$_3$), 14.0 (16-CH$_3$), 24.4 (18-CH$_3$ oder 19-CH$_3$), 25.0 (18-CH$_3$ oder 19-CH$_3$), 27.6 (7-CH$_2$ oder 22-CH$_2$), 27.6 (7-CH$_2$ oder 22-CH$_2$), 35.3 (8-CH$_2$), 38.3 (2-CH), 40.2 (11-CH$_2$), 48.0 (10-C), 48.5 (1-CH$_2$), 57.8 (4-CH), 82.0 (3-CH), 90.5 (15-C), 125.7 (5-CH=), 135.5 (6-CH=), 135.9 (13-C=), 145.2 (12-CH=), 173.6 (21-C=O), 201.4 (14-C=O), 215.2 (9-C=O); IR (KBr-Film) ν 1060, 1080, 1140, 1185, 1650, 1700, 1730, 2930, 2970 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{22}H_{32}O_5$: berechnet, C, 70.18; H 8.57; gefunden: C, 70.04; H, 8.23; $[\alpha]^{25}_D$ +36 (c 1.0, $CHCl_3$).



191c

Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	20-CH_3 (1.71 ppm)	11-H (2.53 ppm)	(12*E*)
2	4-H (2.29 ppm)	6-H (5.14 ppm) ($J^{5,6}$ = 15 Hz)	(5*E*)
3	5-H (5.42 ppm)	7-H (2.62-2.71 ppm)	(5*E*)
	Kein NOE Kreuzpeak zwischen		
4	5-H (5.42 ppm) und 6-H (5.14 ppm)		(5*E*)

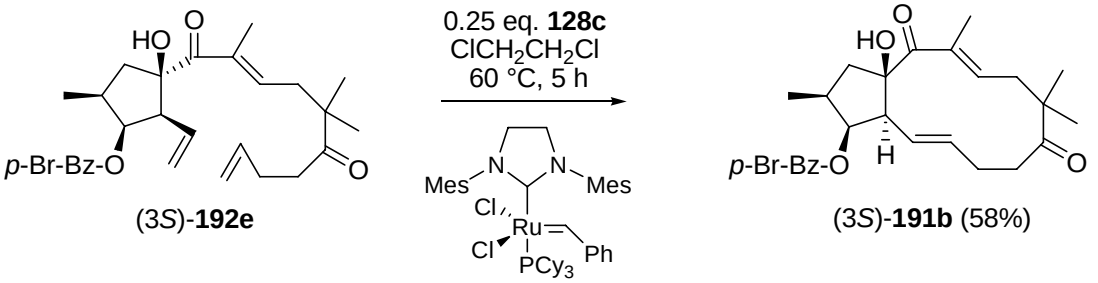
Tabelle 30 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von **191c**.



192g **128c** **191d** (50%)

(–)-15-Acetyl-3-Propionyl-17-Norcharaciol (**191d**): Zu einer entgasten Lösung von Propansäureester **192g** (19.5 mg, 0.044 mmol, 1 eq.) in $ClCH_2CH_2Cl$ (50 ml, 1150 ml/mmol, 0.0009 M) gibt man den Grubbs-Katalysator **128c** (1.8 mg, 0.0021 mmol, 0.05 eq.) und erhitzt die leicht violette Lösung auf 60 °C. Der Katalysator **128c** (1.8 mg, 0.0021 mmol, 0.05 eq.) wird weitere viermal im Abstand von jeweils einer halben Stunde zugegeben. Sobald DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (2.5 h), wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 5/1) gereinigt. Man erhält (–)-15-Acetyl-3-Propionyl-17-Norcharaciol (**191d**) (10 mg, 0.025 mmol, 55%) als gelb-braunen Schaum. Das isolierte Produkt hat in etwa eine Reinheit von 90%. Für die analytischen Daten siehe Seite 306.

R_f **191d** 0.33 (Hexan/Essigester 3/1).

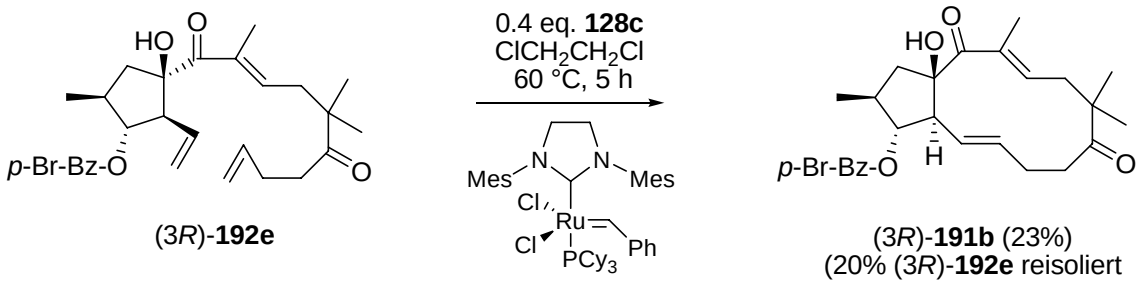


(3*S*)-Brombenzoyl-17-norcharaciol (3*S*)-**191b**: Zu einer entgasten Lösung von Brombenzoat (3*S*)-**192e** (32.5 mg, 0.061 mmol, 1 eq.) in $ClCH_2CH_2Cl$ (50 ml, 820 ml/mmol, 0.0012 M) gibt man den Grubbs-Katalysator **128c** (2.6 mg, 0.003 mmol, 0.05 eq.) und erhitzt die leicht violette Lösung auf 60 °C. Der Katalysator **128c** (2.6 mg, 0.003 mmol, 0.05 eq.) wird weitere viermal im Abstand von jeweils einer Stunde zugegeben. Sobald DC-Kontrolle den kompletten Verbrauch des Startmaterials anzeigt (5 h), wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1 zu 5/1) gereinigt. Man erhält (3*S*)-**191b** (17.8 mg, 0.035 mmol, 58%) als braunen Schaum.

R_f (3*S*)-**191b** 0.43 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) alle Signale sind stark verbreitert, vermutlich war die isolierte Substanz mit Resten des Katalysators kontaminiert δ 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.10 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.19 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.55-1.65 (m, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.74 (s, 20-CH_3, 3 H), 2.10-2.17 (m, 7-CH_2, 1 H und 8-CH_2, 1 H), 2.18-2.28 (m, 2-CH, 1 H), 2.39-2.47 (m, 4-CH, 1 H und 11-CH_2, 1 H), 2.49-2.56 (m, 11-CH_2, 1 H), 2.58-2.64 (m, 7-CH_2, 1 H), 2.73-2.83 (m, 8-CH_2, 1 H), 3.10 (dd^{AB}, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 5.14-5.22 (m, 6-

C*H*=, 1 H), 5.45-5.52 (m, 3-C*H*, 1 H und 5-C*H*=, 1 H), 6.81-6.86 (m, 12-C*H*=, 1 H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 4-Br-PhCO$_2$-C*H*=, 2 H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 4-Br-PhCO$_2$-C*H*=, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 12.9 (20-*C*H$_3$), 14.0 (16-*C*H$_3$), 24.4 (18-*C*H$_3$ oder 19-*C*H$_3$), 25.0 (18-*C*H$_3$ oder 19-*C*H$_3$), 27.7 (7-*C*H$_2$), 35.4 (8-*C*H$_2$), 38.8 (2-*C*H), 40.1 (11-*C*H$_2$),48.1 (10-*C*), 48.2 (1-*C*H$_2$), 57.8 (4-*C*H), 82.8 (3-*C*H), 89.9 (15-*C*), 125.5 (5-*C*H=), 128.3 (4-Br-PhCO$_2$-*C*=), 131.1 (4-Br-PhCO$_2$- 2 × *C*H=), 132.0 (4-Br-PhCO$_2$- 2 × *C*H=), 135.7 (13-*C*=), 135.9 (6-*C*H=), 144.3 (12-*C*H=), 165.2 (4-Br-Ph*C*O$_2$), 202.0 (14-*C*=O), 215.3 (9-*C*=O); aufgrund der offensichtlichen Verunreinigung der Substanz wurden keine weiteren analytischen Daten ermittelt.

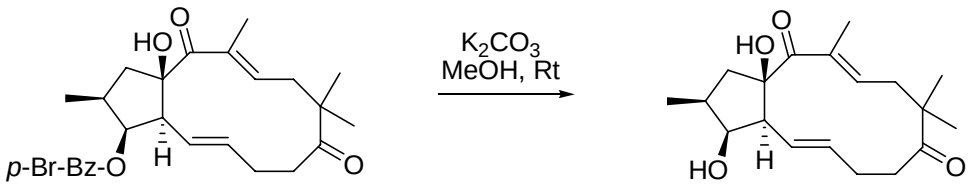


(3*R*)-Brombenzoyl-17-norcharaciol (3*R*)-**191b**: Zu einer entgasten Lösung von Brombenzoat (3*R*)-**192e** (15 mg, 0.028 mmol, 1 eq.) in $ClCH_2CH_2Cl$ (50 ml, 1770 ml/mmol, 0.00056 M) gibt man den Grubbs-Katalysator **128c** (2.4 mg, 0.0028 mmol, 0.1 eq.) und erhitzt die leicht violette Lösung auf 60 °C. Der Katalysator **128c** (2.4 mg, 0.0028 mmol, 0.1 eq.) wird weitere dreimal im Abstand von jeweils einer Stunde zugegeben. Nach 5 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1 zu 5/1) gereinigt. Man erhält (3*R*)-**191b** (3.4 mg, 0.0067 mmol, 24%) als braunen Schaum, sowie rückisoliertes Startmaterial (3*R*)-**192e** (3.1 mg, 21%).

R_f (3*R*)-**191b** 0.43 (Hexan/Essigester 3/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.29 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 10.7 Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 2.03-2.39 (komplexes m, 4 H), 2.40-2.54 (m, 2 H), 2.58-2.68 (m, 1 H), 2.70-2.78 (m, 1 H), 3.14 (dd^{AB}, J_1 = 13.6 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1 H), 5.13 (ddd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 10.6 Hz, J_3 = 4.5 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J_1 = J_2 = 9.6 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1 H), 6.74-6.79 (m, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H). Aufgrund der geringen Substanzmenge und der Verschmutzung der Substanz wurden keine weiteren analytischen Daten ermittelt.

Verseifung zu 191:

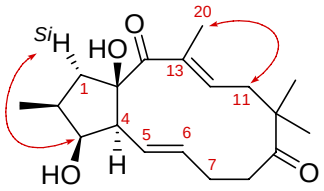


(3*S*)- **191b** **191** (60%)

17-Norcharaciol (**191**): Zu einer Lösung von Brombenzoat (3*S*)-**191b** (17.8 mg, 0.035 mmol, 1 eq.) in MeOH (3 ml, 86 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur frisch gemörsertes Kaliumcarbonat (5 mg, 0.036 mmol, 1 eq.) und rührt die Lösung für 48 h. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 20/1 zu 2/1) liefert **191** (6.8 mg, 0.021 mmol, 60%) als gelbes Öl.

R_f **191** 0.32 (Hexan/Essigester 2/1).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.15 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.18 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.50 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 11.0 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.72 (s, 20-CH_3, 3 H), 1.98-2.09 (m, 2-C*H*, 1 H), 2.11-2.22 (m, 4-C*H*, 1 H und 7-CH_2, 1 H und 8-CH_2, 1 H), 2.44 (ddd^{AB}, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 5.4 Hz, J_3 = 1.2 Hz, 11-CH_2, 1 H), 2.52 (dd^{AB}, J_1 =17.4 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 11-CH_2, 1 H), 2.70-2.77 (m, 7-CH_2, 1 H und 8-CH_2, 1 H), 3.04 (br. s, -O*H*, 1 H), 3.09 (dd^{AB}, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 3.97 (dd, J_1 = J_2 = 3.1 Hz, 3-C*H*, 1 H), 5.18 (ddd, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 9.9 Hz, J_3 = 4.7 Hz, 6-C*H*=, 1 H), 5.81 (dd, J_1 = 15.4 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 5-C*H*=, 1 H), 6.91-6.95 (m, 12-C*H*=, 1 H), es wurde nur eine –OH Resonanz beobachtet; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 12.9 (20-*C*H_3), 14.0 (16-*C*H_3), 24.7 (18-*C*H_3 oder 19-*C*H_3), 25.3 (18-*C*H_3 oder 19-*C*H_3), 27.2 (7-*C*H_2), 35.7 (8-*C*H_2), 38.9 (2-*C*H), 40.5 (11-*C*H_2), 48.0 (10-*C*), 48.1 (1-*C*H_2), 59.3 (4-*C*H), 81.3 (3-*C*H), 92.0 (15-*C*), 127.4 (6-*C*H=), 134.3 (5-*C*H=), 136.7 (13-*C*=), 144.8 (12-*C*H=), 202.1 (14-*C*=O), 215.3 (9-*C*=O); IR (KBr-Film) ν 1000, 1050, 1100, 1650, 1700, 2900, 3450 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{19}H_{28}O_4$: berechnet, C, 71.22; H 8.81; gefunden: C, 70.90; H, 8.64; $[\alpha]^{25}_D$ +21 (c 0.3, $CHCl_3$).

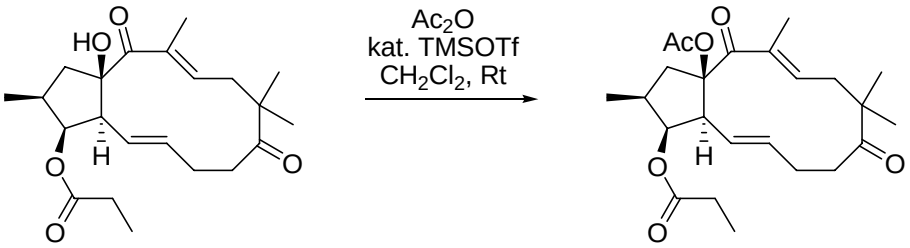


191

Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	20-CH_3, (1.72 ppm)	11-CH_2 (2.44 ppm und 2.52 ppm)	(12*E*)
2	1-H^{Si} 3.09 (ppm)	3-H (3.97 ppm)	1-H^{Si} und 3-H sind *cis*
	Kein NOE Kreuzpeak zwischen		
3	5-H (5.81 ppm) und 6-H (5.18 ppm)		(5*E*)

Tabelle 31 NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von **191**.

Veresterung von 15-OH am geschlossenen Cyclus:



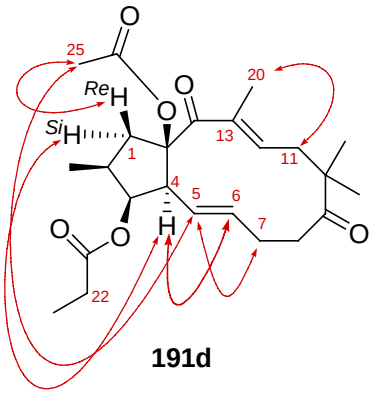
191c **191d** (99%)

(–)-15-Acetyl-3-propionyl-17-norcharaciol (**191d**): Zu einer Lösung von **191c** (30 mg, 0.079 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (1.2 ml, 15 ml/mmol) gibt man bei Raumtemperatur Acetanhydrid (0.1 ml, 1.058 mmol, 13.4 eq.), gefolgt von einem Mikrotropfen TMSOTf (1 M in CH_2Cl_2). Die Farbe der Lösung ändert sich von farblos zu schwach gelblich. Nach 10 min bricht man die Reaktion durch Zugabe von MeOH und gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung ab. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 werden die Phasen separiert, und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 10/1 zu 5/1) liefert **191d** (32.8 mg, 0.078 mmol, 99%) als gelbes Öl.

R_f **191d** 0.33 (Hexan/Essigester 3/1, Substrat und Produkt haben den gleichen R_f Wert).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 16-CH_3, 3 H), 1.03 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.18 (s, 18-CH_3 oder 19-CH_3, 3 H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 23-CH_3, 3 H), 1.47 (dd^{AB}, $J_1 = J_2$ = 13.2 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Re}), 1.69 (s, 20-CH_3, 3 H), 2.06 (s, 25-CH_3, 3 H), 2.10-2.22 (m, 2-CH, 1H

und 7-CH_2, 1 H und 8-CH_2, 1 H), 2.36 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 4-CH, 1 H), 2.41 (q, J = 7.7 Hz, 22-CH_2, 2 H), 2.43 (d, J = 8.6 Hz, 11-CH_2, 2 H), 2.66-2.74 (m, 7-CH_2, 1 H), 2.80-2.87 (m, 8-CH_2, 1 H), 3.21 (dd^{AB}, J_1 = 13.5 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1-CH_2, 1 H^{Si}), 5.16 (ddd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 10.8 Hz, J_3 = 3.8 Hz, 6-CH=, 1 H), 5.25 (dd, J_1 = J_2 = 3.7 Hz, 3-CH, 1 H), 5.54 (dd, J_1 = 15.4 Hz, J_2 = 9.9 Hz, 5-CH=, 1 H), 6.26-6.31 (m, 12-CH=, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 9.4 (23-CH$_3$), 12.1 (20-CH$_3$), 13.4 (16-CH$_3$), 21.4 (25-CH$_3$), 24.5 (18-CH$_3$ oder 19-CH$_3$), 24.8 (18-CH$_3$ oder 19-CH$_3$), 27.7 (22-CH$_2$), 28.0 (7-CH$_2$), 35.2 (8-CH$_2$), 38.5 (2-CH), 39.7 (11-CH$_2$), 46.3 (1-CH$_2$), 47.7 (10-C), 56.7 (4-CH), 80.7 (3-CH), 92.7 (15-C), 126.0 (5-CH$_2$=), 135.4 (13-C=), 135.9 (6-CH=), 140.4 (12-CH=), 170.3 (24-C=O), 173.8 (21-C=O), 198.8 (14-C=O), 215.1 (9-C=O); IR (KBr-Film) ν 1183, 1246, 1660, 1703, 1734 cm^{-1}; Elementaranalyse für $C_{24}H_{34}O_6$: berechnet, C, 68.87; H 8.19; gefunden: C, 68.60; H, 8.10; $[\alpha]^{25}_D$ −51.9 (c 1.35, $CHCl_3$).



191d

Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	20-CH_3 (1.69 ppm)	11-H (2.43 ppm)	(12*E*)
2	25-CH_3 (2.06 ppm)	5-H (5.54 ppm)	15-OAc und 5-CH sind *cis*
3	1-H^{Re} (1.47 ppm)	25-CH_3 (2.06 ppm)	15-OAc und 1-H^{Re} sind *cis*
4	5-H (5.54 ppm)	7-H (2.66-2.74) ppm	(5*E*)
5	4-H (2.36 ppm)	1-H^{Si} (3.21 ppm)	4-CH und 1-H^{Si} sind *cis*
6	4-H (2.36 ppm)	6-H (5.16 ppm)	(5*E*)

Tabelle 32 Ausgewählte NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz) Korrelationen von **191d**.

9 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström, 1/10 eines Nanometers
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
α	Drehwert
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
Bn	Benzyl
BOM	Benzyloxymethyl
Borsm	based on recovered starting material
Bz	Benzoyl
c	cyclo
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	*N*,*N*-Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
Δ	Wärmezufuhr
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-(*N*,*N*-Dimethylamino)pyridin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
DS	Diastereomer
EDC	*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N´*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid

ee	Enantiomerenüberschuss
El	Elektrophil
Et	Ethyl
epi	Epimeric
Fg	Funktionelle Gruppe
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunden
Hex	Hexyl
HMPT	*N*,*N*,*N*-Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
i	*iso*
IR	Infrarotspektroskopie
kat.	Katalytisch
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M, Me	Metall
MCPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
Ms	Methylsulfonyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektroskopie
MS	Molekularsieb
NCS	*N*-Chlorsuccinimid
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
Nic	Nicotinoyl
NMO	*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nu	Nucleophil
OTf	Triflat
p	*para*

PCC	Pyridinium Chlorochromat
PDC	Pyridinium Dichromat
PEP	Prolylendopeptidase
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
Prop	Propionyl
PG	Schutzgruppe
Piv	Pivaloyl
PMB	*para*-Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium-*p*-toluensulfonat
quant.	quantitativ
R	beliebiger Substituent
R_t	Retensionszeit
RCM	Ringschlussmetathese
reflux	Rückfluss
RI	Brechungsindex
RRCM	Relay-Ring-Closing-Metathesis
Rt	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat
TPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
p-TsOH	*para*-Toluensulfonsäure
Py	Pyridin

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

Helmboldt, H.; Köhler, D.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2006***, 8*, 1573-1576.

Helmboldt, H.; Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 289-292.

Danke!

Eine Arbeit wie diese ist die logische Fortsetzung des menschlichen Strebens nach Erkenntnis. Sie basiert auf Erfahrungen und Zusammenhängen die Forscher und Forscherinnen über Jahrhunderte gesammelt haben. Ich verneige mich tief vor deren Leistung.

In der heutigen Zeit ist solch eine Arbeit nicht ohne die Hilfe einer großen Zahl von Menschen zu bewerkstelligen. Mein Dank gilt dabei meinem Doktorvater Martin Hiersemann, dessen Diskussionen, Ratschläge und rigorose Situationsanalysen mich stetig vorantrieben.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Böhler, Frau Rudolph und Frau Dr. Gruner aus der NMR-Abteilung bedanken. Prompte Aufnahme der Spektren vereinfachte meine Studien enorm, ein freundliches Gespräch erleichterte den Laboralltag!
Großen Dank auch an Frau Peritz für die Vielzahl von Elementaranalysen, und Frau Rössler für die Aufnahme der Infrarotspektren. Herrn Dr. Bauer möchte ich für die Aufnahme von Massenspektren danken. Pia Schwab nahm eine Röntgenstrukturanalyse meiner einzigen kristallinen Substanz vor, Danke!
Ein ganz herzliches Dankeschön auch an alle anderen Angestellten der Universität Dresden, sowie der Mensa.

Was ist Arbeit ohne nette Kollegen? Nichts! Deshalb sei euch: Annett Pollex, Julia Rehbein, Marleen Körner, Daniel Köhler, Annika Becker, Lars Abraham und allen studentischen Hilfskräften für die schöne Zeit gedankt.
Ebenso möchte ich den Mitgliedern des AK Metz, sowie des AK Knölker für fruchtbare Diskussionen und die Möglichkeit zur Benutzung der Hochdruckpresse, der Mikrowelle, der Glove-Box und diverser technischer Geräte danken.

Versicherung

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

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von Herrn Prof. M. Hiersemann im Zeitraum von September 2002 bis April 2006 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden angefertigt.

Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden, vom 16.4.2003 an.

Dresden, den 24.4.2006 _____

Hannes Helmboldt