

**Die Oxidative Cyclisierung als  
Schlüsselschritt zum Aufbau des Kernelements  
im Grundgerüst der Zaragozasäuren**

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften  
Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie  
der Universität Hamburg

Dissertation

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

vorgelegt von  
M. Sc. Denise Oetzmann

Hamburg 2020



**1. Gutachter:** Prof. Dr. Christian B. W. Stark

**2. Gutachter:** Prof. Dr. Joachim Thiem

**Tag der Disputation:** 16.10.2020

**Tag der Druckfreigabe:** 30.10.2020

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2016 bis Dezember 2019 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Christian B. W. Stark am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

*„Nichts ist vergleichbar mit dem guten Gefühl, an einen vertrauten Ort zurückzukehren und zu merken, wie sehr man sich verändert hat.“*

Nelson Mandela (1918-2013)

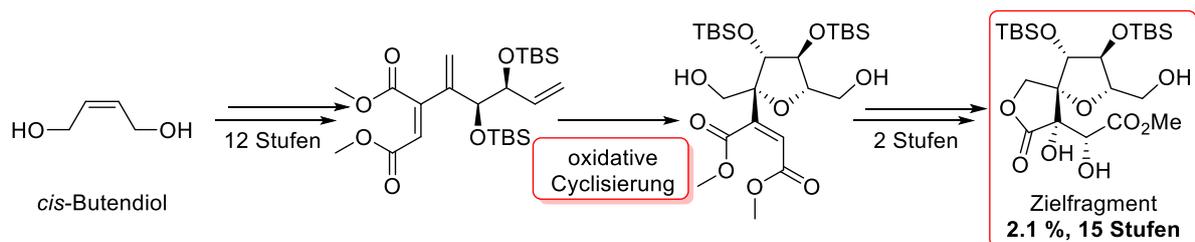


## Kurzfassung

Im Rahmen dieser Dissertation gelang die Anwendung einer NMO-vermittelten Methode, die bereits zuvor in der Masterarbeit entwickelt wurde, zur Synthese von Carbonaten aus 1,2-Diolen mit Hexachloraceton. Hierzu wurde die Substratbandbreite von 1,2-Diolen untersucht. Mit der entwickelten Methode konnten Carbonate mit guten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 50 – 94 % synthetisiert werden (15 Beispiele). Durch mechanistische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Reaktion über zwei Stufen erfolgt und als Zwischenprodukt Trichloracetate entstehen.

Der zweite und der dritte Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der oxidativen Cyclisierung. Die oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen stellt einen weit verbreiteten Zugang zu 2,5-disubstituierten THF-Strukturmotiven dar. Im zweiten Teil wurde untersucht, ob sich die oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen auch auf Macrocyclen anwenden lässt. Hierzu wurden verschiedene Varianten der oxidativen Cyclisierung sowie die biomimetische Cyclisierung von Epoxiden untersucht. Allerdings konnten lediglich Dihydroxylierungsprodukte und weitere Oxidationsprodukte erhalten werden. Es kann vermutet werden, dass durch die Ringspannung sich die reaktiven Zentren nicht nahe genug kommen und dadurch keine oxidative Cyclisierung stattfinden kann.

Im Hauptteil der Dissertation wurden Untersuchungen zur Synthese des Grundgerüsts der Zaragozasäuren durchgeführt. Ziel war aufgrund des großen synthetischen Anspruches des Grundgerüsts die Darstellung des Vorläufermoleküls, welches einen 2,5-disubstituierten THF-Ring als Strukturmotiv besitzt. Die erste Syntheseroute startete von L-Ascorbinsäure. Da diese nicht zum Ziel führte, wurde eine zweite Syntheseroute ausgehend von *cis*-Butendiol entwickelt. Es gelang die erfolgreiche Synthese des Zielfragments über 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2.1 %. Neben der oxidativen Cyclisierung des Triens wurde auch erfolgreich eine Kreuzkupplung sowie eine Methylierung als Schlüsselschritte in der Synthese etabliert.



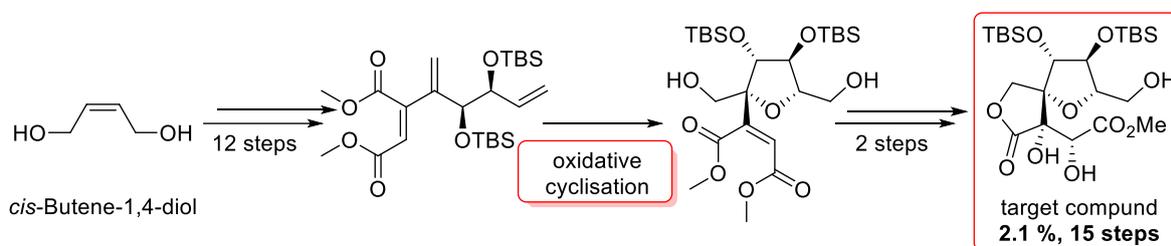
Schema zur Synthese des Zielfragments.

## Abstract

In the context of this dissertation, the application of an NMO-mediated method, which was already developed during the master thesis before, was successfully applied to the synthesis of carbonates from 1,2-diols with hexachloroacetone. The substrate range of 1,2-diols was investigated. With the developed method carbonates with good to very good yields between 50 – 94 % could be synthesized (15 examples). Studies into the mechanism of this transformation have shown that the reaction proceeds in two steps and produces trichloroacetates as intermediate products.

The second and the third part of this dissertation dealt with oxidative cyclizations. The oxidative cyclization of 1,5-dienes represents a widespread approach to 2,5-disubstituted THF structural motifs. In the second part it was investigated whether the oxidative cyclization of 1,5-dienes can also be applied to macrocycles. Different variants of oxidative cyclization and biomimetic cyclization of epoxides were investigated. However, only dihydroxylation products and other oxidation products could be obtained. It can be assumed that due to the ring tension the reactive centres do not come close enough to each other and therefore no oxidative cyclization can take place.

The main part of the dissertation dealt with the synthesis of the core structure of the zaragozic acids. Due to the high synthetic demand of the core structure, the aim was the synthesis of the shown precursor molecule with the 2,5-disubstituted THF structure motif as target compound. The first synthesis route started from L-ascorbic acid. Since this did not lead to the target compound, a new synthesis route was developed starting from *cis*-Butene-1,4-diol. The target fragment was synthesized over 15 steps with a total yield of 2.1 %. In addition to the oxidative cyclization of the triene, cross-coupling-step and methenylation-step were successfully established as key steps in the synthesis.



Scheme for the synthesis of the target fragment.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Zaragozasäuren und ihre medizinisch-chemische Bedeutung.....	1
1.1.1	Entdeckung und Isolierung der Zaragozasäuren .....	2
1.1.2	Struktur, Nomenklatur und Diversität der Zaragozasäuren .....	3
1.1.3	Biosynthese von Zaragozasäure A.....	7
1.1.4	Biologische Rolle der Zaragozasäuren .....	11
1.1.5	Totalsynthesen der Zaragozasäuren .....	16
1.2	Oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen zum Aufbau von 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen .....	24
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>30</b>
3.1	NMO-vermittelte Carbonat-Schützung von 1,2-Diolen .....	30
3.1.1	Kenntnisstand .....	30
3.1.2	Anwendung der NMO-Methode auf diverse Substrate.....	33
3.1.3	Mechanistische Untersuchungen.....	40
3.1.4	Vergleich der NMO-Methode mit CDI .....	48
3.2	Oxidative Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen.....	50
3.2.1	Untersuchungen zur Ruthenium-katalysierten direkten oxidativen Cyclisierung macrocyclischer 1,5-Diene .....	52
3.2.2	Untersuchungen zur Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung.....	55
3.2.3	Untersuchungen weiterer Dihydroxylierungsvarianten.....	58
3.2.4	Untersuchungen zur THF-Synthese von Macrocyclen <i>via</i> biomimetischer Epoxid-Cyclisierung.....	60
3.3	Synthese des Kernfragments zum Aufbau des Grundgerüsts der Zaragozasäuren.....	66
3.3.1	Synthese des Enoltriflats ausgehend von L-Ascorbinsäure .....	66
3.3.2	Synthese des Enoltriflats ausgehend von <i>cis</i> -Butendiol.....	74
3.3.3	Erster Schlüsselschritt: Kreuzkupplung .....	83
3.3.4	Zweiter Schlüsselschritt: Olefinierung.....	96
3.3.5	Dritter Schlüsselschritt: Oxidative Cyclisierung.....	108
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>117</b>
4.1	Zusammenfassung.....	117
4.1.1	NMO-vermittelte Carbonat-Synthese von 1,2-Diolen .....	117
4.1.2	Oxidative Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen.....	119

4.1.3	Synthese des Kernfragments der Zaragozasäuren .....	121
4.2	Ausblick.....	125
4.2.1	NMO-vermittelte Carbonat-Synthese von 1,2-Diolen .....	125
4.2.2	Oxidative Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen.....	126
4.2.3	Synthese des Kernfragments der Zaragozasäuren .....	127
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>129</b>
5.1	Allgemeines.....	129
5.2	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte .....	129
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	131
5.4	Synthese von Reagenzien.....	132
5.5	Synthesevorschriften und analytische Daten .....	138
5.5.1	Synthesen zur NMO-vermittelten Darstellung von Carbonaten.....	138
5.5.2	Synthesen zur oxidativen Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen.....	159
5.5.3	Synthesen des Kernfragments der Zaragozasäuren .....	169
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>203</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>218</b>
7.1	Gefahrstoffverzeichnis.....	218
7.2	Eidesstaatliche Versicherung .....	224
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>225</b>

## Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$	optischer Drehwert
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ACP	Acyl-Carrier-Protein
AT	Acyltransferase
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
borsm	<i>based on recovered starting material</i>
<i>c</i>	Konzentration
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CoA	Coenzym A
CSA	Camphersulfonsäure
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Tag
Da	Dalton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dest.	destilliert
DH	Dehydratase
(DHQ) <sub>2</sub> -PHAL	Hydroquinolin-1,4-phthalazindiyl-diether
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i>

ee	<i>enantiomeric excess</i>
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	Äquivalent
ER	Enoyltransferase
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
EWG	elektronenziehende Gruppe
<i>et al.</i>	<i>et alia</i>
FPP	Farnesylpyrophosphat
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRPKS	<i>highly reducing polyketide synthase</i>
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
KR	Ketoreduktase
KS	Ketoacyl-Synthase
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
M	Molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
MT	Methyltransferase
n. b.	nicht bestimmt
NfF	Nonafluorbutansulfonylfluorid

NOESY	<i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
NMO	<i>N-Methylmorpholin-N-Oxid</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
PE	Petrolether
PG	<i>protecting group</i>
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
pK <sub>s</sub>	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i>
PSPP	Presqualenpyrophosphat
quant.	quantitativ
R	Rest
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SAM	S-Adenosylmethionin
SG	Schutzgruppe
SL	Stammlösung
Smp	Schmelzpunkt
SQTKS	Squalestatin Tetraketide Synthase
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	Temperatur
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran

TPAP	Tetrabutylammoniumperruthenat
Tr	Trityl
UV	ultraviolett
vgl.	vergleiche
WHO	<i>World Health Organisation</i>

# 1 Einleitung

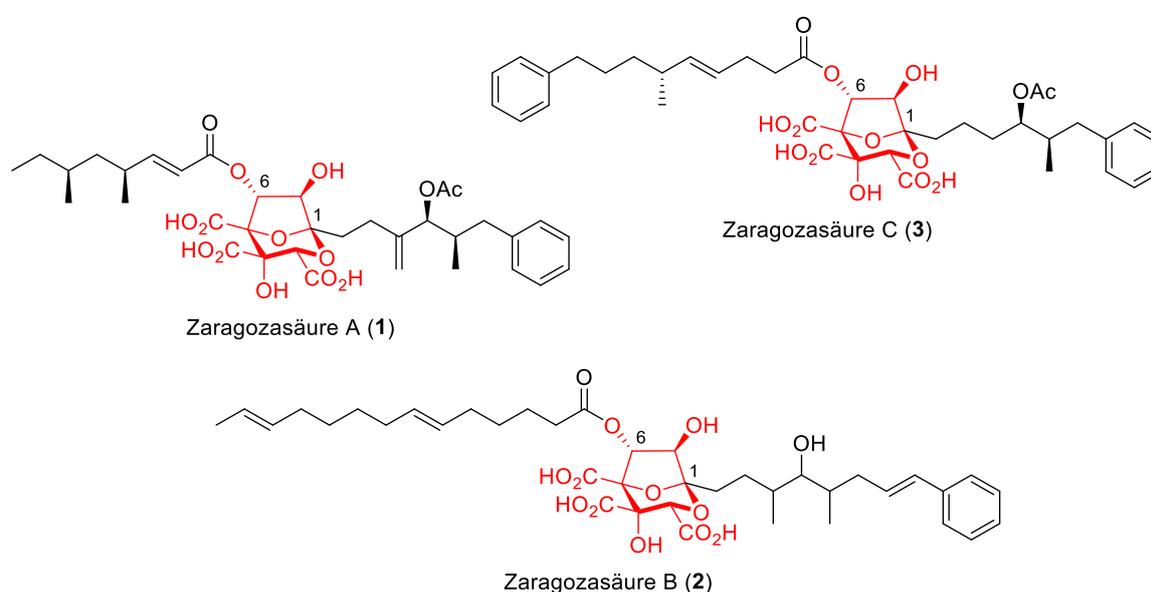
## 1.1 Zaragozasäuren und ihre medizinisch-chemische Bedeutung

In den Industrieländern ist der überwiegende Anteil der Todesursache der Menschen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen. Weltweit sind im Jahre 2016 geschätzte 17.9 Millionen Menschen daran gestorben und somit für ca. 31 % aller Todesfälle verantwortlich. Den meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann durch Verringerung von verhaltensbedingten Risikofaktoren, wie Rauchen, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel und Fettleibigkeit vorgebeugt werden.<sup>[1]</sup> Die Auswirkungen von verhaltensbedingten Risikofaktoren können unter anderem zu einem erhöhten Blutdruck, einem erhöhten Blutzuckerspiegel oder einem erhöhten Cholesterinspiegel im Blut führen. In einer richtungsweisenden Zehn-Jahres-Studie von 1984 des LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM<sup>[2]</sup> wurde erkannt, dass der Cholesterinspiegel mit der Inzidenz tödlicher Herzerkrankungen korreliert: die Senkung des Cholesterinspiegels führte zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl an tödlichen Herzerkrankungen. Weiter zeigte sich, dass ein erhöhter Cholesterinspiegelwert ein Hauptrisikofaktor für Herzkrankheiten darstellt.<sup>[3]</sup>

Die Bereitstellung von Cholesterin im Körper erfolgt auf zwei Wegen: zum einen durch Aufnahme über die Nahrung, zum anderen deckt der menschliche Körper selbst zur Hälfte seinen Bedarf an Cholesterin durch endogene Biosynthese.<sup>[4]</sup> Die Entdeckung der Cholesterinbiosynthese geht auf BLOCH und LYNEN zurück, wofür sie 1964 mit dem Nobelpreis in Physiologie/Medizin ausgezeichnet wurden.<sup>[5]</sup> Durch das Verständnis über die Cholesterinbiosynthese ist der Grundstein für die Entwicklung von therapeutischen Wirkstoffen zur Senkung des Cholesterinspiegels gelegt worden. Die Hemmung der Cholesterin-Biosynthese stellt einen wichtigen therapeutischen Ansatz dar<sup>[6]</sup> und führte zur Entwicklung von Cholesterinsenker wie Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin. Diese Arzneistoffe zählen zu den Statinen. Ihre cholesterinsenkende Wirkung beruht auf der Inhibierung des an der Cholesterin-Biosynthese beteiligten Enzyms HMG-CoA-Reduktase. Um weitere wirksame Medikamente zur Cholesterinsenkung entwickeln zu können, sind viele Pharmaunternehmen auf der Suchen nach weiteren Hemmstoffen. Diese Untersuchungen führten Anfang der 1990er Jahren zur Isolierung einer faszinierenden Klasse von Naturstoffen, den Zaragozasäuren.<sup>[3,7]</sup>

Die Zaragozasäuren, auch Squalostatine genannt, umfassen eine Familie von Polyketid-Naturstoffen aus natürlich vorkommenden Pilzmetaboliten. Sie stellen eine interessante und wichtige Naturstoffklasse aufgrund ihrer außerordentlich hohen biologischen Aktivität gegenüber der Squalensynthese dar.<sup>[8-11]</sup> Alle Mitglieder dieser Familie weisen eine pikomolare Hemmung gegenüber der Squalensynthese von Säugetieren auf. Dieses Enzym

ist verantwortlich für den ersten Schritt in der Biosynthese von Cholesterin.<sup>[12–15]</sup> Durch die hemmende Eigenschaft gegenüber der Squalensynthese werden die Zaragozasäuren als vielversprechende Leitverbindungen für die Entwicklung von cholesterinsenkenden Medikamenten angesehen.<sup>[16]</sup> Dies ist auf ihre Struktur zurückzuführen. Alle Gruppenmitglieder der Zaragozasäuren weisen das gleiche bicyclische Grundgerüst auf (**Abbildung 1.1**). Sie unterscheiden sich ausschließlich in ihren C1-Alkyl- und ihrer C6-Acylseitenketten.<sup>[17]</sup> Die strukturellen und stereochemischen Komplexitäten dieser Verbindung, gekoppelt mit ihrer potenziellen Verwendung als therapeutisches Mittel zur Behandlung von Hypercholesterinämie, macht die Zaragozasäuren zu wichtigen Zielen für die chemische Synthese.<sup>[18,19]</sup>



**Abbildung 1.1:** Eine Auswahl an Zaragozasäuren: Zaragozasäure A (1), B (2) und C (3). Das 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüst ist in rot dargestellt.

### 1.1.1 Entdeckung und Isolierung der Zaragozasäuren

Die Zaragozasäuren wurden in den Jahren 1991 und 1992 unabhängig von verschiedenen Wissenschaftlern der Unternehmen MERCK<sup>[8,11,20]</sup> und GLAXO<sup>[9,12,17]</sup> isoliert. Die Gruppe um MERCK gab den neuen Verbindungen den Namen Zaragozasäuren. Sie benannten sie nach der spanischen Stadt Zaragoza, wo sie die neuartigen Metabolite zum ersten Mal in Pilzkulturen entdeckten. Die Mitarbeiter von GLAXO verwendeten stattdessen synonym für diese neue Naturstoffklasse den Namen Squalestatine, nach ihrer Eigenschaft, die Squalensynthese zu inhibieren.<sup>[3,7]</sup>

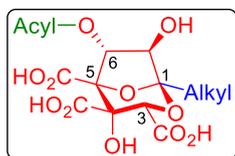
Innerhalb weniger Monate entdeckten die MERCK-Wissenschaftler verschiedene Pilzarten, die Gärungs-Produkte produzieren. Diese Metabolite inhibieren spezifisch die Squalensynthese. Sie isolierten die Zaragozasäure A (1) aus einer nicht identifizierten

sterilen Pilzkultur, die sie aus einer Wasserprobe des Jalón-Flusses in der Provinz Zaragoza entnahmen. Das gleiche Hauptprodukt **1** wurde auch aus zwei *Sporormiella intermedia*-Pilzstämmen isoliert. Einer der Pilzstämmen wurde weiter nach aktiven Komponenten untersucht. Dies führte zur Entdeckung der Zaragozaasäuren B (**2**) und C (**3**). Die Isolierung dieser drei Verbindungen markierte die Entdeckung einer neuartigen Naturstoffklasse, die der Zaragozaasäuren.

Fast zeitgleich entdeckten Forscher von GLAXO aktive Metaboliten, aus einer *Phorma*-Pilzart stammend, mit inhibierenden Eigenschaften gegenüber der Squalensynthese. Sie konnten drei Verbindungen charakterisieren und nannten sie zunächst Squalestatin I, II und III. Squalestatin I ist identisch mit Zaragozaasäure A (**1**). Squalestatin II entspricht der 4'-Deacetyl-Zaragozaasäure A und Squalestatin III der 6-Deacyl Zaragozaasäure A.<sup>[3,21,22]</sup> Eine Vielzahl von weiteren Zaragozaasäuren wurden daraufhin von MERCK und GLAXO isoliert.

### 1.1.2 Struktur, Nomenklatur und Diversität der Zaragozaasäuren

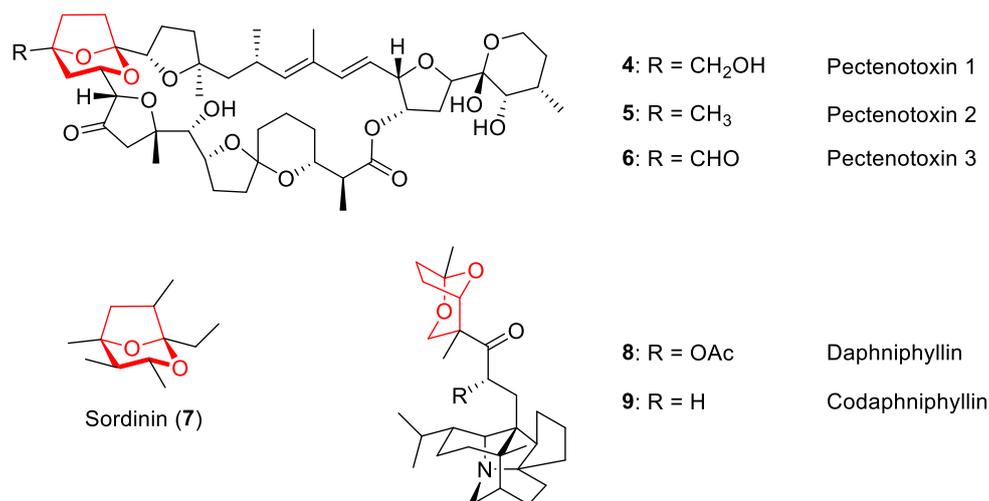
Das bemerkenswerteste Merkmal der Zaragozaasäuren ist ihre extrem hydrophile Kernstruktur. Diese Hydrophilie ist maßgeblich ein Resultat der drei Carboxylgruppen an C3, C4 und C5-Position und der drei Hydroxygruppe an C4, C6 und C7-Position (**Abbildung 1.2**).<sup>[7]</sup>



**Abbildung 1.2:** Struktureller Aufbau der Zaragozaasäuren. In rot ist das Grundgerüst, in grün die C6-Acyl- und in blau die C1-Alkylseitenkette dargestellt.

Die in rot dargestellte Kernstruktur wird systematisch auch als 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-4,6,7-trihydroxy-3,4,5-tricarboxysäure-Grundgerüst bezeichnet. Das Grundgerüst besitzt insgesamt sechs stereogene Zentren, wovon die benachbarten C4 und C5-Kohlenstoffatome vollständig substituierte Kohlenstoffatome darstellen. Unterschiede treten lediglich durch Variationen in den lipophilen C1-Alkyl- und C6-Acylseitenketten auf.<sup>[23–25]</sup>

2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst ist die systematische Bezeichnung für den Grundkörper des Bicyclus ohne Carboxy- und Hydroxygruppen. Diese Struktur ist kein unbekanntes Strukturmotiv in Naturstoffen, dennoch relativ ungewöhnlich. Es sind nur einige wenige Vertreter bekannt. Einige Beispiele sind in **Abbildung 1.3** zusammengefasst.

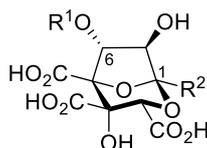


**Abbildung 1.3:** Auswahl an Naturstoffen mit einem 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Bicyclus.

Das 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst ist unter anderem in einer Klasse von Polyether-Lactonen vorzufinden, die als Pectenotoxine (Pectenotoxin 1 (**4**), Pectenotoxin 2 (**5**) und Pectenotoxin 3 (**6**))<sup>[26,27]</sup> bezeichnet werden. Diese Toxine sind verantwortlich für die diarrhäische Schalentiervergiftung (*diarrhetic shellfish poisoning*, DSP). Ein weiteres Beispiel ist das Pheromon Sordinin (**7**), welches vom Bananen-Rüsselkäfer *Cosmopolites sordidus* produziert wird.<sup>[28]</sup> Und auch eine Vielzahl von *Daphniphyllum* Alkaloiden weisen diesen Bicyclus auf. Hier am Beispiel von Daphniphylline (**8**) und Codaphniphyllin (**9**) gezeigt.<sup>[29,30]</sup>

Ausgehend von der Pilzkultur *Phorma* isolierten die Forscher von GLAXO neben den drei zuvor erwähnten Verbindungen 24 weitere Squalestatine. Aufgrund der hohen Anzahl an strukturell ähnlichen Verbindungen wurde anstelle der vorherigen Nummerierung in römischen Ziffern eine zweistellige Nomenklatur aus einem Buchstaben und der Zahl, die mit der Struktur der Seitenketten korreliert, entwickelt (**Tabelle 1.1**).<sup>[3]</sup>

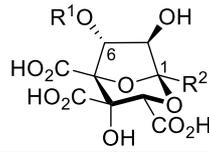
**Tabelle 1.1:** Systematische Nomenklatur der Squalestatine (isoliert aus *Phoma*).



Eintrag	R <sup>1</sup>	Code	R <sup>2</sup>	Code
1	H	H		1
2		S		2
3		T		3
4		U		4
5		V		5
6		W		6
7		X		7
8		Y		8
9				9

Verbindungen folgender Kombinationen wurden beobachtet: S1, H1, S2, H2, H5, H6, H7, H9, S3, S4, S5, S8, T1, U1, U2, V1a, V1b, V2, W1, W2, X1, Y1. Darüber hinaus wurden fünf Desoxysqualestatine beobachtet, die in der C6 oder C7-Position keine Sauerstofffunktion aufweisen. Dazu zählen 6-Desoxy-H1, 6-Desoxy-H5, 7-Desoxy-H5, 7-Desoxy-S1, 7-Desoxy-H5. Mit Ausnahme von diesen fünf Desoxy-Verbindungen weisen alle anderen 22 Squalestatine das gleiche 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-4,6,7-trihydroxy-3,4,5-tricarboxy-säure-Grundgerüst auf. Das gilt auch für die von MERCK entdeckten Zaragoza-säure-Verbindungen (**Tabelle 1.2**). Ihre Nomenklatur erfolgte in alphabetischer Reihenfolge.<sup>[3,22]</sup> Es sei noch einmal vermerkt, dass Zaragoza-säure A (1) und Squalestatin S1 (1) die identische Verbindung sind.

**Tabelle 1.2:** Übersicht zu den Zaragoza säuren.



Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Name
1			A
2			B
3			C
4			D
5			D <sub>2</sub>
6			E
7			F

Alle Pilze, die die Zaragoza säuren produzieren, gehören zur Gruppe der Schlauchpilze, auch als *Ascomycota* bekannt.<sup>[31]</sup> Während GLAXO ausschließlich den Pilz *Phorma* nach aktiven Verbindungen untersuchte, screente die MERCK-Forschungsgruppe eine größere Vielfalt von Pilzen aus ganz unterschiedlichen Ökosystemen in unterschiedlichen Ländern auf unterschiedlichen Kontinenten. Dabei entdeckten sie, dass mindestens elf verschiedene Taxa von Pilzen die Zaragoza säuren produzieren. Zaragoza säure A (**1**) ist die am meisten verbreitete Zaragoza säure in den unterschiedlichen Pilztaxa. Weiter fanden sie heraus, dass häufig bei mehreren Stämmen einer Pilzart die gleiche Zaragoza säure als Hauptkomponente beobachtet werden konnte. Zum Beispiel zeigten alle untersuchten Stämme von *Sporormiella intermedia*<sup>[31]</sup> aus unterschiedlichen ökologischen Standorten auf der ganzen Welt, dass diese Pilzart hauptsächlich die Zaragoza säure B (**2**) produziert, während Zaragoza säure C (**3**) hauptsächlich aus der Pilzart *Leptodontidium elatius*<sup>[10]</sup> und Zaragoza säuren D und D<sub>2</sub> aus der Pilzart *Amauroascus niger*<sup>[11]</sup> isoliert werden. Die strukturelle Vielfalt der Seitenketten der Zaragoza säuren ist größer als die der Squalestatine. Dies ist sehr wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Herkünfte der Zaragoza säuren zurückzuführen.<sup>[3]</sup>

### 1.1.3 Biosynthese von Zaragozasäure A

Die Kenntnis über die biosynthetischen Vorläufer der Zaragozasäuren ist von großem Interesse, um neue strukturell ähnliche Analoga durch gezielte biosynthetische Techniken zu erzeugen<sup>[32]</sup> und somit potentielle Wirkstoffe entwickeln zu können.<sup>[33,34]</sup>

Der Biosyntheseweg zum Aufbau von Polyketiden erfolgt im Allgemeinen durch eine schrittweise Kettenverlängerungen. Die Kettenverlängerung wird durch sogenannte Polyketid-Synthasen durchgeführt. Sie bauen durch sukzessive Kondensation aus Coenzym A (CoA)-Thioestern das Polyketid-Grundgerüst auf. CoA-gebundene aktivierte Acetyl-einheiten, auch als Acetyl-CoA bezeichnet, dienen meist als Initiator-molekül für die Polyketid-Biosynthese. Zur Kettenverlängerung werden neben Acetyl-CoA zudem Malonat- (C<sub>3</sub>-Einheit), Propionat- (C<sub>3</sub>-Einheit) und Butyrat- (C<sub>4</sub>-Einheit) CoA-gebundene Bausteine eingesetzt. Methyl- und Ethylmalonat dienen ebenfalls als Bausteine zur Kettenverlängerung, wodurch Kettenverzweigungen im Molekül auftreten. Auch die Prenylierung ist als Modifikation möglich. Des Weiteren können unter anderem auch Oxygenierung, Hydrierung, sowie Dehydratisierung als Modifikationen auftreten.<sup>[35–37]</sup>

Alle bislang beschriebenen Zaragozasäuren weisen als Grundgerüst den gleichen Bicyclus auf. Unterschiede ergeben sich durch Variation beider Seitenketten. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Biosynthese des bicyclischen Kerns der Zaragozasäuren unabhängig von der produzierenden Pilzart gleich ist.<sup>[22]</sup> Nachfolgend ist die Biosynthese der Zaragozasäuren am Beispiel der Zaragozasäure A (**1**) dargestellt, da diese Biosynthese die am besten untersuchte Biosynthese der Zaragozasäuren ist.

Bereits Anfang der 1990er konnten sowohl RUDD *et al.*<sup>[38]</sup> als auch BYRNE *et al.*<sup>[32]</sup> durch Fütterungsexperimente zeigen, dass die Zaragozasäure A (**1**) formal aus zehn Acetat-Einheiten, vier Methylgruppen, welche vom Methyl-donor S-Adenosylmethionin (SAM) übertragen werden, und einer Benzoesäure-Einheit besteht. Die verbleibenden Kohlenstoffatome lassen sich vom C<sub>4</sub>-Baustein Oxalessigsäure (**10**) ableiten. Weiter konnte durch Sauerstoff-Isotopenmarkierung gezeigt werden, dass fünf Sauerstoffatome aus Luftsauerstoff stammen (**Abbildung 1.4**, die Isotopenmarkierung ist in blau gekennzeichnet).<sup>[32]</sup>

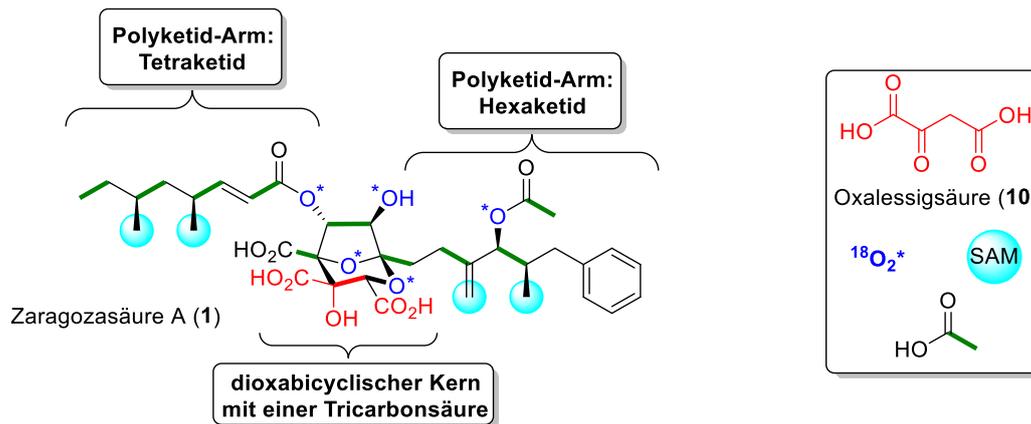
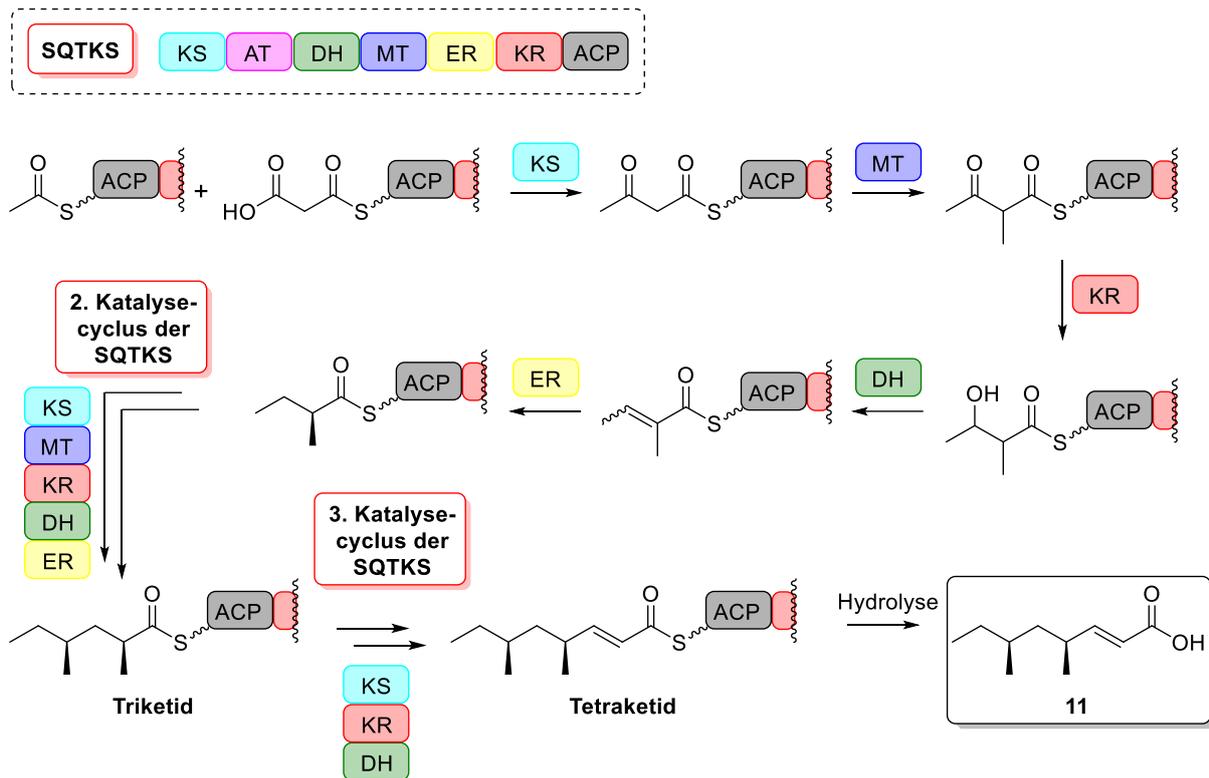


Abbildung 1.4: Biogenetischer Ursprung der Zaragozasäure A (1).

Die Biosynthese der Zaragozasäure A (1) umfasst die Synthese von zwei Polyketid-Ketten, bestehend aus einem Hexaketid und einem Tetraketid. Das Hexaketid wird ausgehend von Benzoesäure als Startbaustein aufgebaut, während das Tetraketid von einer Acetateinheit initiiert wird.<sup>[39–42]</sup>

COX *et al.* haben gezeigt, dass der Aufbau der Tetraketid-Seitenkette durch eine iterative *highly reducing* Polyketid-Synthese (HRPKS)<sup>[43]</sup> namens Squalestatin-Tetraketid-Synthese (SQTKS) erfolgt. Sie konnten außerdem zeigen, dass erst im letzten Schritt der Biosynthese die enzymatische Veresterung des Tetraketids 11 mit dem Kern erfolgt.<sup>[40]</sup>

Polyketidsynthasen (PKS) lassen sich generell in zwei Gruppen unterteilen: Typ-I-Systeme und Typ-II-Systeme. Typ-I-PKS bestehen aus sehr großen multifunktionellen Domänen, in denen die Polyketid-Biosynthese stattfindet. Typ-II-PKS bestehen aus einzelnen Proteinen.<sup>[37,44,45]</sup> Die SQTKS zählt zum Typ-I-System, in denen mehrere katalytische Domänen kovalent zu einem Megakomplex von ca. 284.4 kDa verknüpft sind. Die SQTKS besteht aus folgenden Domänen: einem Acyl-Carrier-Protein (ACP), welches über einen Thioester die heranwachsende Polyketidkette bindet, und eine Ketoacyl-Synthase (KS). Diese Domäne katalysiert die Kettenverlängerung durch eine CLAISEN-Kondensation. Es verwendet typischerweise Malonyl-ACP als Kohlenstoffquelle, um eine ACP-gebundene Acyl-Spezies zu verlängern. Dies führt zur Bildung von ACP-gebundenen  $\beta$ -Ketoacyl-Spezies. Eine weitere Domäne stellt die Acyltransferase (AT) da. Sie überträgt die Acetyl-Starteinheiten und den Malonyl-Verlängerungsbaustein vom CoA auf die PKS. Weiter enthält die SQTKS eine Ketoreduktase (KR) und eine Dehydratase (DH), wobei letztere Wasser unter Ausbildung einer Doppelbindung entfernt. Darüber hinaus enthält die SQTKS noch eine Enoyl-Reduktase (ER) und eine Methyltransferase (MT). Letztgenanntes Enzym transferiert einer Methylgruppe von SAM auf die Polyketidkette (**Schema 1.1**).<sup>[39,43,46]</sup>



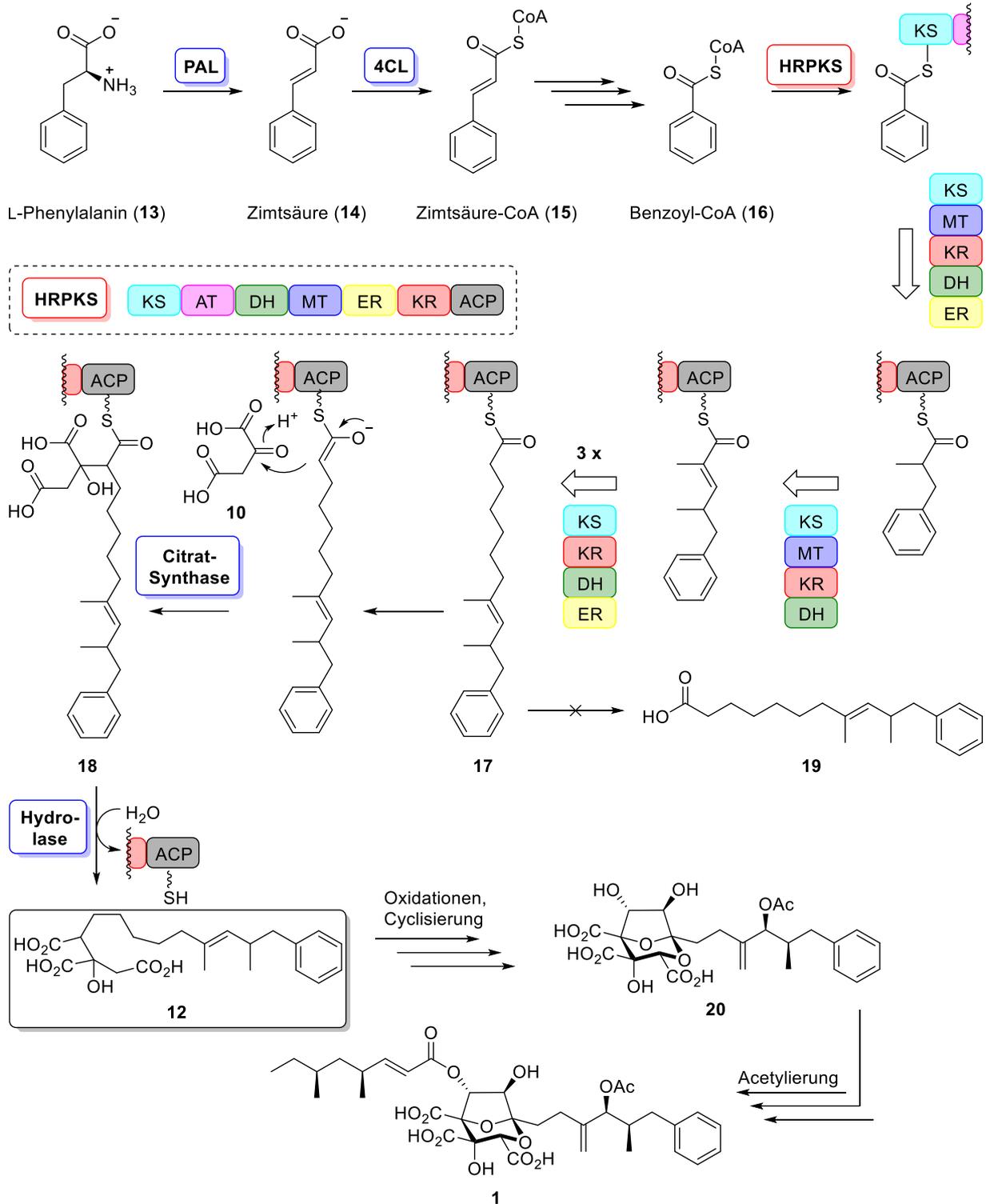
**Schema 1.1:** Schematische Darstellung der Biosynthese des Tetraketids **11** nach Cox *et al.*<sup>[43]</sup> Abkürzungen: SQTKS = Squalen-Tetraketid-Synthase; KS = Ketoacylsynthase; AT = Acyltransferase; DH = Dehydratase, MT = Methyltransferase; ER = Enoylreduktase; KR = Ketoreduktase; ACP = Acyl-Carrier-Protein.

TANG *et al.*<sup>[47]</sup> untersuchten die Biosynthese der zweiten Polyketid-Seitenkette. 2017 postulierten sie einen Mechanismus für die Biosynthese der Hexaketid-Seitenkette. Dieser ist in **Schema 1.2** dargestellt. Der postulierte Mechanismus beruht auf der Isolierung und Identifizierung der durch eine Oxalacetat-Erweiterung entstandenen Tricarbonsäure **12**.

Der sukzessive Aufbau der Polyketidkette wird durch eine HRPKS katalysiert, welche bislang noch nicht vollständig charakterisiert wurde. Die Domänen der HRPKS ähneln aber sehr der SQTKS. Die Biosynthese des Hexaketids startet mit einer Benzoesäure-Einheit. Dies ist eine relativ ungewöhnliche Starteinheit für mykotische HRPKSs.<sup>[47]</sup> Auch wenn neben Acetat-Startereinheiten bereits Propionat als Starteinheit beobachtet wurde, ist die Verwendung von Benzoesäure als Starteinheiten eher in bakteriellen PKS-Biosynthesewegen vorzufinden.<sup>[48,49]</sup>

TANG *et al.* identifizierten im Pilzstamm *Curvularia lunata*, welcher die Zaragozasäure A (**1**) produziert, ein Gen-Cluster, der für die Biosynthese des Polyketids Zaragozasäure A (**1**) verantwortlich ist. Folgende Enzyme konnten bestimmt werden: HRPKS, Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL), 4-Cumarat: CoA-Ligase (4CL). Die beiden letztgenannten Enzyme sind an der Umwandlung von Phenylalanin in Benzoyl-CoA beteiligt. Weitere Enzyme sind die Citrat-Synthase, welche notwendig für die Verknüpfung von Oxalacetat zur Tricarbonsäure **12** ist, und eine Hydrolase. Dieses Enzym ist für die Produktfreigabe von **12** verantwortlich.

# EINLEITUNG



**Schema 1.2:** Postulierte Biosynthese der Hexaketid-Seitenkette und der Tricarbonsäure **12** nach TANG *et al.*<sup>[47]</sup>

Abkürzungen: PAL = Phenylalanin-Ammoniak-Lyase; 4CL = 4-Cumarat: CoA-Ligase; HRPKS = *highly reducing* Polyketid-Synthase; KS = Ketoacylsynthase; AT = Acetyltransferase; DH = Dehydratase, MT = Methyltransferase; ER = Enoylreduktase; KR = Ketoreduktase; ACP = Acyl-Carrier-Protein.

Die Benzoylstarteinheit wird ausgehend von L-Phenylalanin (**13**) erzeugt. Fütterungsexperimente mit  $d_8$ -Phenylalanin (**13**) zeigten, dass durch die PAL die Reaktion von L-Phenylalanin (**13**) zu Zimtsäure (**14**) unter Freisetzung von Ammoniak katalysiert wird.

Anschließend folgt die Veresterung zu Zimtsäure-CoA (**15**) unter Einsatz der 4CL.<sup>[47]</sup> Aus anderen Pflanzen- und Pilzsystemen ist bekannt, dass Zimtsäure-CoA (**15**) anschließend über drei weitere Stufen (Hydratisierung, Oxidation und Retro-CLAISEN-Kondensation) in Benzoyl-CoA (**16**) umgewandelt wird.<sup>[50]</sup> Es wurde gezeigt, dass die Citrat-Synthase essenziell für die Biosynthese ist: Nach Abschluss der Polyketidsynthese durch die HRPKS führt dies zur Verbindung (**17**). Durch die Citrat-Synthase erfolgt anschließend die Umsetzung mit Oxalacetat (**10**), wodurch Verbindung **18** erhalten wird. Die Hydrolyse des Produkts erfolgt durch die Hydrolase und führt zur Tricarbonsäure **12**. Diese Zwischenstufe konnte von TANG und Mitarbeitern isoliert und identifiziert werden. Die direkte Freigabe des Intermediats **17** zum Polyketid **19** konnte stattdessen nicht beobachtet werden. Die Kombination der Citrat-Synthase und der Hydrolase stellt von daher einen hochgradig kontrollierten Modus der Produktfreigabe aus der HRPKS dar. Ausgehend von der Tricarbonsäure **12** müssen weitere Reaktionen, wie Oxidation und Cyclisierung, erfolgen, um zur bicyclischen Verbindung **20** zu gelangen. Diese Schritte wurden bislang noch nicht näher untersucht.<sup>[47]</sup> Im letzten Schritt erfolgt dann die Acetylierung der Tetraketidseitenkette **11**. Zunächst wird vermutlich durch eine CoA-Ligase die Bildung zum Tetraketid-CoA katalysiert und anschließend erfolgt die Knüpfung an Verbindung **20**, was letzten Endes in der Bildung der Zaragozaasäure A (**1**) resultiert.<sup>[40]</sup>

#### 1.1.4 Biologische Rolle der Zaragozaasäuren

Die biologische Aktivität der Zaragozaasäuren kann nach ihrer Eigenschaft in drei Gruppierungen gegliedert werden:

- Inhibitor der Farnesyl-Transferase
- Einsatz als Antimykotika
- Inhibitor der Squalensynthase<sup>[3]</sup>

Zaragozaasäuren weisen inhibierende Eigenschaften gegenüber der Farnesyl-Transferase (FPP-Transferase) auf.<sup>[11,51]</sup> Die FPP-Transferase katalysiert die Übertragung eines Farnesylrestes von Farnesylpyrophosphat (FPP, **21**) auf Proteine.<sup>[52]</sup>

Katalysiert von der FPP-Transferase wird die Farnesylgruppe von FPP (**21**) auf einen Cysteinrest des Ras-Proteins unter Ausbildung einer Thioetherbindung übertragen.<sup>[53]</sup> Ras-Proteine sind an der Regulierung der Zellproliferation und Differenzierung beteiligt.<sup>[54]</sup> Bei der Tumorentstehung spielen häufig posttranslationale Modifikationen von Ras-Proteinen eine wichtige Rolle. Dies macht Inhibitoren der FPP-Transferase zu bedeutsamen Zielen in der medizinischen Forschung auf Suche nach potenziellen Antitumor-Wirkstoffen.<sup>[16]</sup>

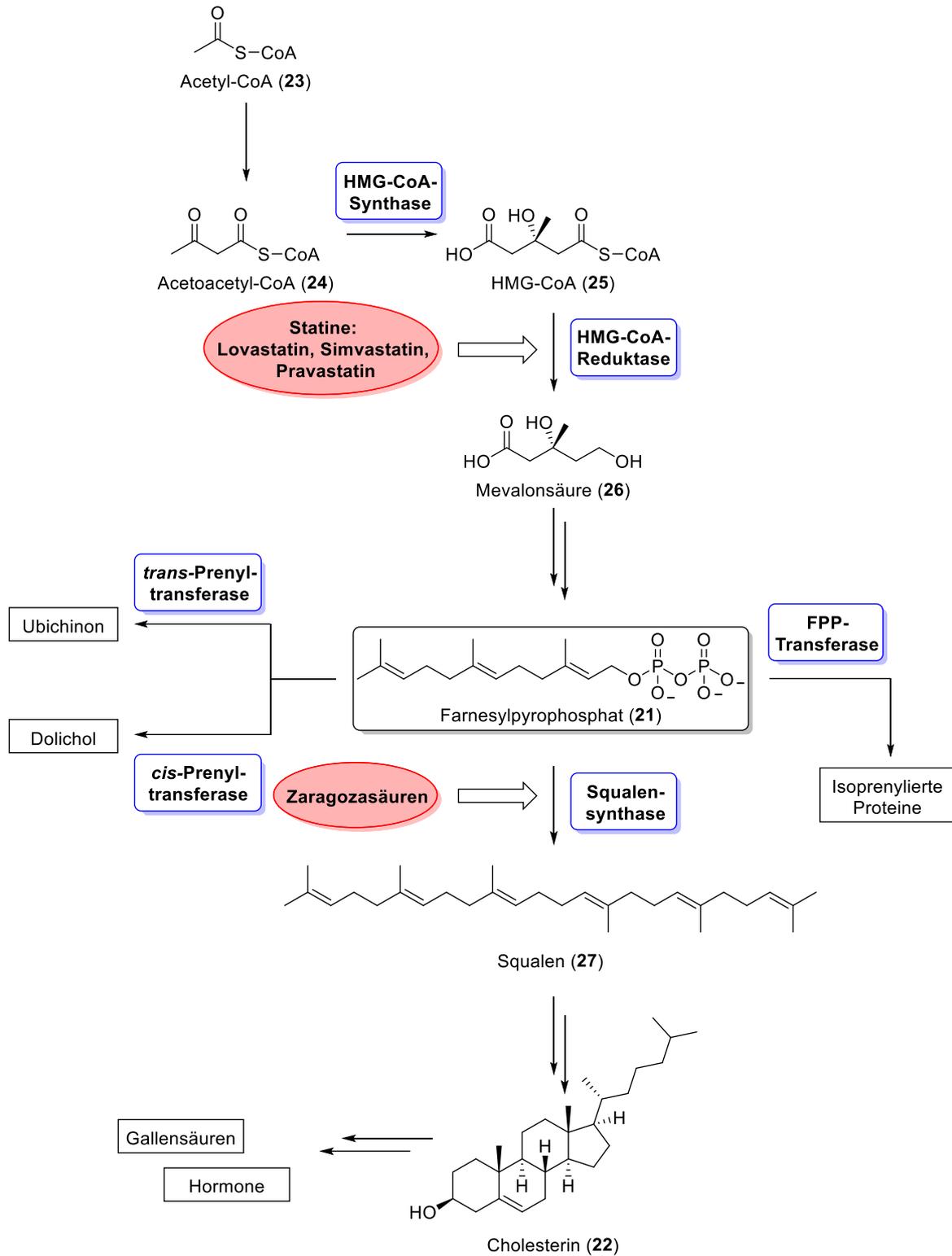
Die antifungale Aktivität der Zaragozasäuren und ihr potenzieller Einsatz als Wirkstoff zur Senkung des Cholesterinspiegels beruht auf der Eigenschaft als Inhibitor der Squalensynthese.<sup>[3]</sup> Die Hemmung der von Säugetieren abstammenden Squalensynthese stellt die bedeutendste und am meisten untersuchte Eigenschaft der Zaragozasäuren dar und wird deshalb im nächsten Abschnitt separat behandelt.

#### 1.1.4.1 Cholesterin-Biosynthese

Zaragozasäuren sind aufgrund der Hemmung der Squalensynthese im pikomolaren Bereich eine interessante Naturstoffklasse für die Wirkstoffentwicklung von cholesterinsenkenden Arzneimitteln. Um ihre Wirkungsweise zu verstehen, ist das Verständnis der Cholesterinbiosynthese wichtig. Die Biosynthese von Cholesterin (**22**) ist vereinfacht in **Schema 1.3** dargestellt. Sie startet, wie viele katabolische Wege, mit Acetyl-CoA (**23**). Durch eine Kondensationsreaktion mit einem zweiten Molekül Acetyl-CoA (**23**) entsteht Acetoacetyl-CoA (**24**). Ein drittes Molekül Acetyl-CoA (**23**) ist notwendig für die Reaktion zu Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA, **25**). Diese Reaktion wird durch das Enzym HMG-CoA-Synthase katalysiert. Anschließend reduziert die HMG-CoA-Reduktase Verbindung **25** zu Mevalonsäure (**26**). Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Cholesterin-Biosynthese. Die HMG-CoA-Reduktase ist das wichtigste regulatorische Enzym in der gesamten Biosynthese von Cholesterin. Nach einigen weiteren Schritten wird Mevalonsäure (**26**) in FPP (**21**) umgewandelt. FPP (**21**) ist ein wichtiges Intermediat nicht nur für die Biosynthese von Cholesterin (**22**). Es spielt auch eine entscheidende Rolle in der Bildung von Ubichinon und Dolichol. Außerdem ist FPP (**21**) essenziell für die posttranslationale Modifikation von Proteinen.<sup>[55]</sup>

Der erste Schritt in Richtung Cholesterin (**22**), ausgehend von FPP (**21**), wird von der Squalensynthase katalysiert. Das Enzym katalysiert die Dimerisierung von zwei FPP-Molekülen (**21**) zu Squalen (**27**). Anschließend erfolgen eine Reihe von weiteren katalytischen Reaktionsschritten. Diese führen zur Bildung von Cholesterin (**22**). Cholesterin (**22**) selber stellt eine wichtige Zwischenverbindung für die Biosynthese von weiteren Sterolen, wie zum Beispiel Steroidhormonen oder Gallensäuren, dar.<sup>[3]</sup>

# EINLEITUNG



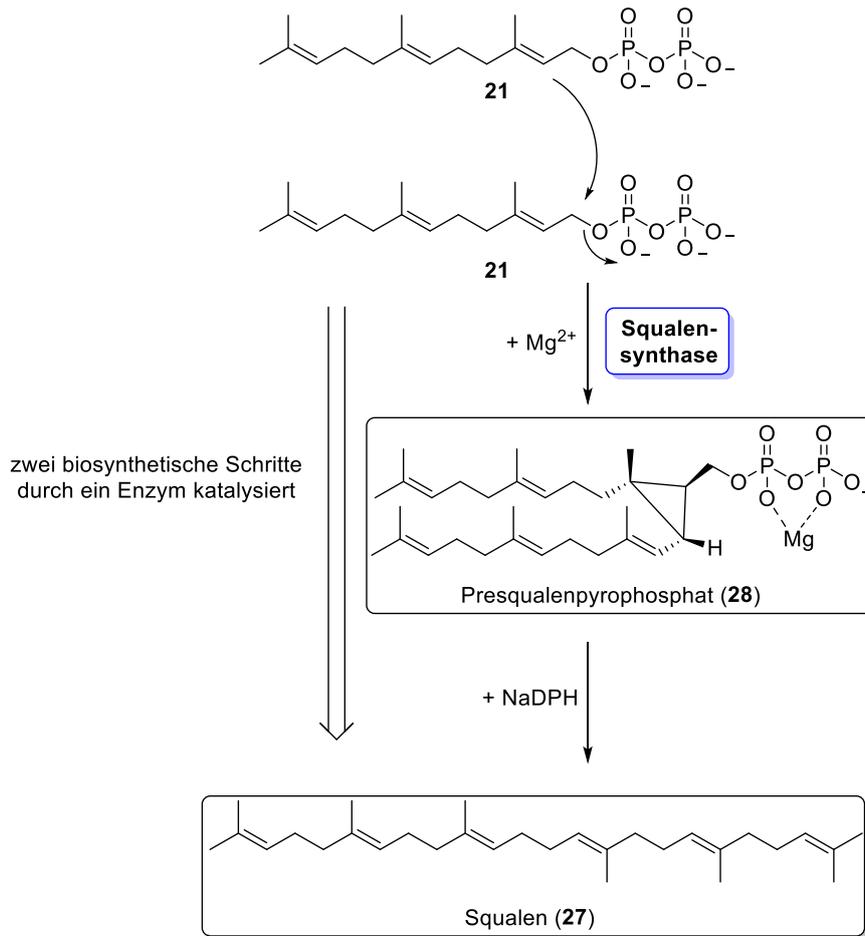
**Schema 1.3:** Vereinfachte Biosynthese von Cholesterin (22). Abkürzungen: HMG = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl, FFP = Farnesylpyrophosphat.

### 1.1.4.2 Wirkungsweise der Zaragozasäuren in der Cholesterin-Biosynthese

Die Hemmung bzw. Reduktion der Cholesterin-Biosynthese führt zur Senkung des Cholesterinspiegels. Um dies zu bewerkstelligen, kann prinzipiell jedes Enzym, welches an der Biosynthese von Cholesterin (**21**) beteiligt ist, inhibiert werden. Hierbei zeigt sich, dass die Inhibierung der Enzyme, wie zum Beispiel die HMG-CoA-Synthase,<sup>[56]</sup> die Diphosphomevalonat-Decarboxylase<sup>[57]</sup> und die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase<sup>[58]</sup> eher mäßig effektiv erfolgt. Stattdessen ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase deutlich effektiver und führte zur Medikamentenentwicklung von Statinen. Ihre Wirkung beruht auf ihrer kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase<sup>[59]</sup> und hat eine Verringerung des FPP-Niveaus zur Folge. Eine Reduktion von FPP (**21**) übt hauptsächlich einen Effekt auf die Squalensynthese aus und weniger auf andere Enzyme, wie der FPP-Transferase oder Prenyltransferasen, die ebenfalls FPP (**21**) umsetzen. Dies beruht auf der höheren Affinität der Enzyme zu FPP (**21**). Folglich wirkt sich eine Senkung des FPP-Niveaus hauptsächlich auf den Cholesterin-Biosyntheseweg aus, nicht auf die anderen Pfade, was zu relativ geringen Nebenwirkungen führt.<sup>[3]</sup>

Dennoch zeigte sich in Einzelfällen bei Untersuchungen Anfang 1990 von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, dass eine verringerte FPP-Konzentration auch die Reduktion der Ubichinon-Konzentration zur Folge haben kann.<sup>[60,61]</sup> Spätere Untersuchungen ergaben, dass die Hauptnebenwirkungen von Statinen Muskelbeschwerden und ein erhöhtes Risiko für Diabetes sind. Dies ist auf die verminderte Produktion von Ubichinon zurückzuführen, welches unter anderem für die Muskelfunktion als auch für die Zuckerregulation wichtig ist.<sup>[62,63]</sup>

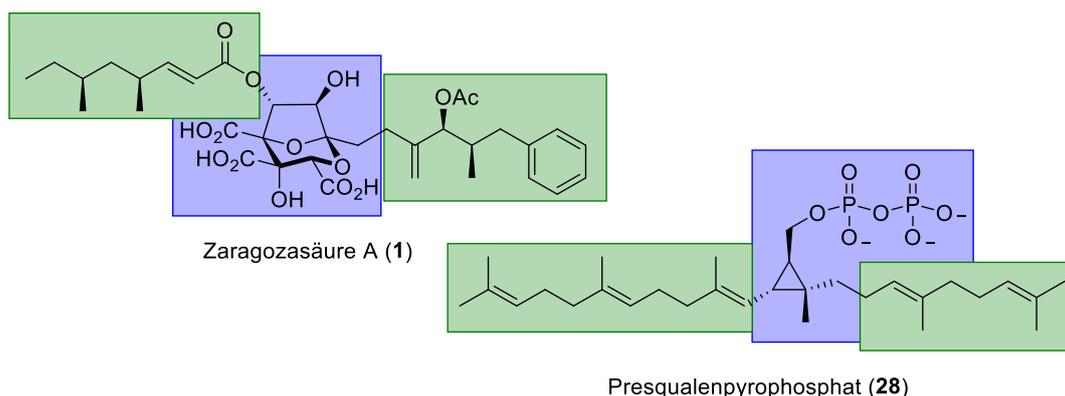
Um die Biosynthese anderer Endprodukte, welche ausgehend von FPP (**21**) aufgebaut werden, nicht zu beeinträchtigen, ist die Entwicklung von Inhibitoren, welche an einem späteren Zeitpunkt in der Biosynthese von Cholesterin (**22**) eingreifen, von großem Interesse für die medizinische Forschung. Einen neueren Ansatz stellt deshalb die Hemmung der Squalensynthese dar. Dies führte Anfang der 90er Jahre zu der Entdeckung der Zaragozasäuren.<sup>[55]</sup> In der Biosynthese von Cholesterin (**22**) verknüpft die Squalensynthese in zwei Stufen zwei FPP-Moleküle (**21**) über Presqualenpyrophosphat (PSPP, **28**) als Zwischenintermediat zu Squalen (**27**) (**Schema 1.4**).<sup>[64,65]</sup>



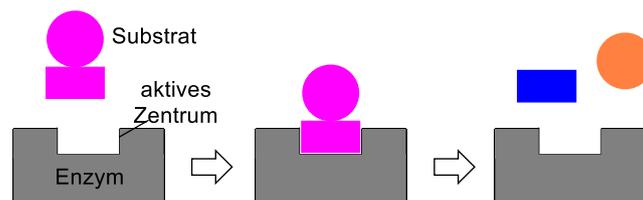
**Schema 1.4:** Schematische Darstellung der Zweistufen-Synthese von Squalen (27) aus FFP (21) über Presqualenpyrophosphat (28) katalysiert durch die Squalensynthase.

Die Zaragozasäuren und PSPP (28) weisen strukturelle Ähnlichkeiten auf (**Abbildung 1.5**, oben). Beide besitzen einen polaren Kern, der von zwei lipophilen Seitenketten flankiert wird. Es wird angenommen, dass Zaragozasäuren die Squalensynthase mittels kompetitiver Hemmung durch Nachahmung des PSPP-Substrats inhibieren.<sup>[8,10,11]</sup> Bei der kompetitiven Hemmung<sup>[66]</sup> konkurrieren Substrat und Inhibitor um das aktive Zentrum des Enzyms. Durch die Bindung des Inhibitors wird das Substrat verdrängt und kann folglich nicht weiter umgesetzt werden (**Abbildung 1.5**, unten).

HASUMI *et al.*<sup>[14]</sup> konnten anhand von Zaragozasäure A (1) zeigen, dass Inhibitor 1 in der Lage ist, beide Reaktionsschritte der Squalensynthase zu hemmen, das heißt sowohl die Synthese zu PSPP (28) als auch die Umsetzung von PSPP (28) zu Squalen (27).



Umsetzung des Substrats:



Kompetitive Hemmung:

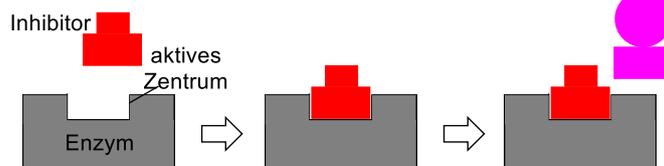


Abbildung 1.5: Strukturelle Ähnlichkeit der Zaragozasäuren am Beispiel von Zaragozasäure A (1) und PSPP (28). In grün sind die lipophilen Seitenketten und in blau der hydrophile Kern dargestellt (oben). Mechanismus der kompetitiven Hemmung (unten).

### 1.1.5 Totalsynthesen der Zaragozasäuren

Relativ schnell nach der Isolierung und Charakterisierung der Zaragozasäuren durch die Firmen MERCK und GLAXO Anfang der 1990er erfolgten die ersten Totalsynthesen. Bereits Ende 1994 wurden die ersten Totalsynthesen von CARREIRA *et al.* (Zaragozasäure C (3)),<sup>[18,19]</sup> NICOLAOU *et al.*<sup>[67–69]</sup> (Zaragozasäure A (1)) und EVANS *et al.*<sup>[70]</sup> (Zaragozasäure C (3)) veröffentlicht. Seither erfolgten bis zur Jahrtausendwende weitere Totalsynthesen der Zaragozasäuren durch HEATHCOCK *et al.*,<sup>[71,72]</sup> HASHIMOTO *et al.*,<sup>[16,24]</sup> ARMSTRONG *et al.*<sup>[73,74]</sup> und TOMOOKA *et al.*<sup>[23]</sup>

Alle Ansätze haben gemeinsam, dass der Bicyclus über interne Ketalisierung generiert wird und als letzter Schritt die Verknüpfung mit der C6-Acylseitenkette erfolgt. Eine Ausnahme stellt die Totalsynthese von HEATHCOCK *et al.* dar. Sie realisierten den Aufbau der C1-Alkyl-Seitenkette als letztes nach der Ketalisierung.

Eine modernere Variante stellt eine zweite Totalsynthese von HASHIMOTO *et al.*<sup>[75]</sup> aus dem Jahr 2006 dar. Dies ist die erste bekannte Totalsynthese, bei der der Aufbau des Bicyclus

nicht über eine interne Ketalisierungsreaktion abläuft, sondern über eine Carbonyl-Ylid-Cycloaddition aufgebaut wird.

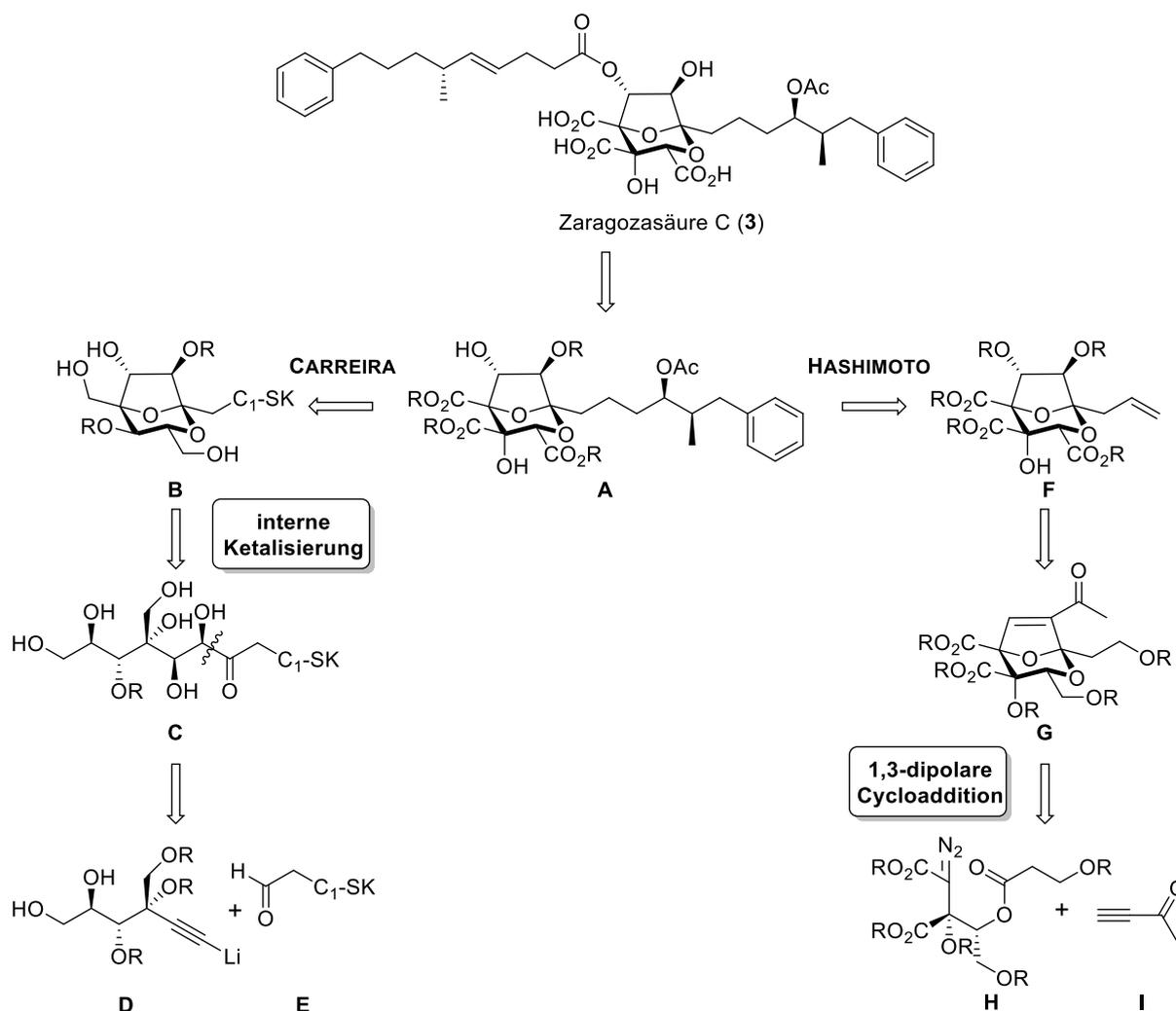
Auch nach der Jahrtausendwende blieb die Totalsynthese der Zaragozasäuren interessant. Weitere Totalsynthesen wurden von JOHNSON *et al.*<sup>[76]</sup>, METZ *et al.*<sup>[77,78]</sup> und INOUE *et al.*<sup>[79]</sup> entwickelt. Insbesondere letztgenannte Totalsynthese aus dem Jahre 2017 bietet einen bemerkenswerten Zugang zur Zaragozasäure **C** (**3**) durch photochemische C(sp<sup>3</sup>)-H-Acylierung.

Aufgrund der komplexen Struktur der Zaragozasäuren und ihrer potenziellen Anwendung sind viele Strategien zur Synthese entwickelt worden. Insgesamt haben über 30 Arbeitsgruppen signifikante Beiträge zur Literatur über die Synthese dieser Naturstoffklasse geleistet.<sup>[80]</sup> Bis heute wurden elf Totalsynthesen entwickelt. Neben der Totalsynthesen der Zaragozasäuren rückt auch die Totalsynthese der Desoxy-Analoga in den Fokus, welche erstmals von MARTIN *et al.*<sup>[81,82]</sup> synthetisiert wurden. Darüber hinaus wurden auch Formalsynthesen der Zaragozasäuren unter anderem von HALCOMB *et al.*<sup>[83]</sup> und RIZZACASA *et al.*<sup>[84]</sup> sowie Modellsysteme<sup>[85,86]</sup> zur Synthese des Grundgerüsts entwickelt.

### 1.1.5.1 Retrosyntheseschema ausgewählter Totalsynthesen von Zaragozasäure **C**

Aufgrund der Vielzahl an entwickelten Strategien und Methoden sind im Folgenden zwei ausgewählte Totalsynthesen gezeigt. Zum einen wird die Totalsynthese von CARREIRA *et al.* vorgestellt, da sie eine der ersten publizierten Totalsynthesen überhaupt darstellt und der Aufbau des Bicyclus über eine klassische interne Ketalisierung verläuft. Zum anderen wird die Totalsynthese von HASHIMOTO *et al.* vorgestellt, da sie eine der wenigen Beispiele ist, bei dem der Aufbau des Bicyclus nicht über eine Ketalisierung verläuft. In **Schema 1.5** sind beide Retrosyntheseschemata zur Zaragozasäure **C** (**3**) gegenübergestellt. In beiden Fällen erfolgt die Acylierung der C6-Acylseitenkette als letzter Schritt, sodass beide vom Vorläufer **A** ausgehen. CARREIRA gelangte durch eine interne Ketalisierung zum Dioxabicyclo[3.2.1]-octan-Grundgerüst. Die Einführung der drei Carboxylgruppen erfolgt nach dem Aufbau des Bicyclus. Somit lässt sich das Grundgerüst **A** vom Tetrol **B** ableiten. Verbindung **B** ist wiederum zugänglich vom acyclischen Vorläufer **C**. Die Spaltung der C1-C7-Bindung führt zu den beiden Bausteinen **D** und **E**. Die Einführung der C1-Alkylseitenkette erfolgt somit zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Totalsynthese. Im Gegensatz dazu plante HASHIMOTO die C1-Alkylseitenkette erst spät in der Synthese aufzubauen. Die Einführung der C1-Seitenkette erfolgte über eine Metathese von Verbindung **F** und vorheriger Oxidation und Olefinierung von **G**. Die bicyclische Verbindung **G** ist zugänglich mittels einer 1,3-dipolaren Cycloaddition

aus einem cyclischen Carbonylylid, welches *in situ* aus dem  $\alpha$ -Diazoester **H** in Anwesenheit eines Rhodium(II)-Katalysators hergestellt wird. Im Unterschied zur Synthese von CARREIRA sind bereits zwei von drei Carboxylgruppen im Vorläufer-Molekül **H** enthalten und werden vor der Bildung des Bicyclus eingeführt.

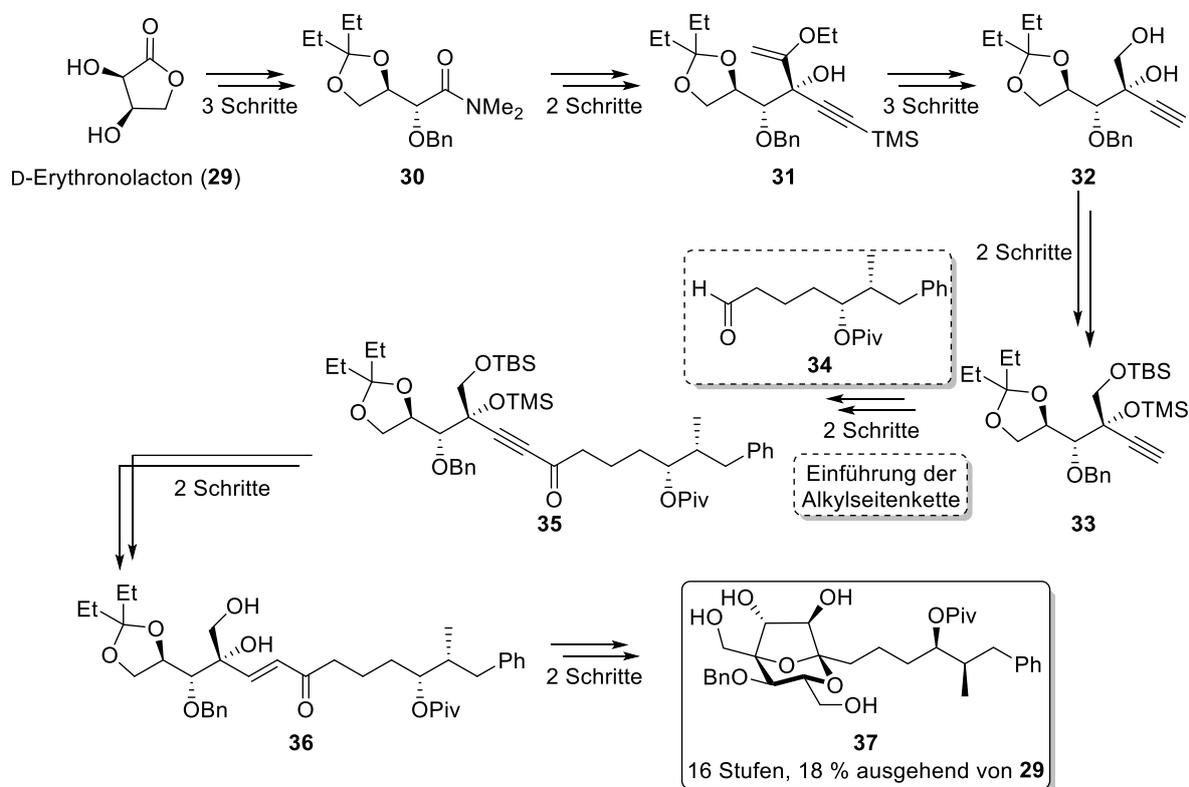


**Schema 1.5:** Retrosynthetische Ansätze zur Synthese der Zaragozasäure **C (3)** von CARREIRA *et al.*<sup>[18]</sup> und HASHIMOTO *et al.*<sup>[75]</sup>

### 1.1.5.2 Totalsynthese von Zaragozasäure **C** nach CARREIRA

Die Totalsynthese von Zaragozasäure **C (3)** nach CARREIRA *et al.*<sup>[18]</sup> ist in den **Schemata 1.6** und **1.7** dargestellt. Die Synthese startet ausgehend von D-Erythronolacton (**29**). Von Verbindung **29** gelangt man über drei Stufen zum geschützten Amid **30**. Eine Besonderheit der Synthese ist die Überführung des Amids **30** in den Alkohol **31** durch zwei aufeinander folgende Carbanion-Additionen. Die Reaktion des Amids **30** mit 1-Ethoxyvinylolithium liefert intermediär ein Keton. Das Keton wird im darauffolgenden Schritt durch die chelatkontrollierte Zugabe von  $\text{TMSC}\equiv\text{CMgBr}$  stereoselektiv in Alkohol **31** (*d.r.* 20:1) überführt. Die

Spaltung des Vinylethers **31** via Ozonolyse, Reduktion des Esters mit Natriumborhydrid und Alkylsilylierung unter basischen Reaktionsbedingungen führt zum Diol **32**.

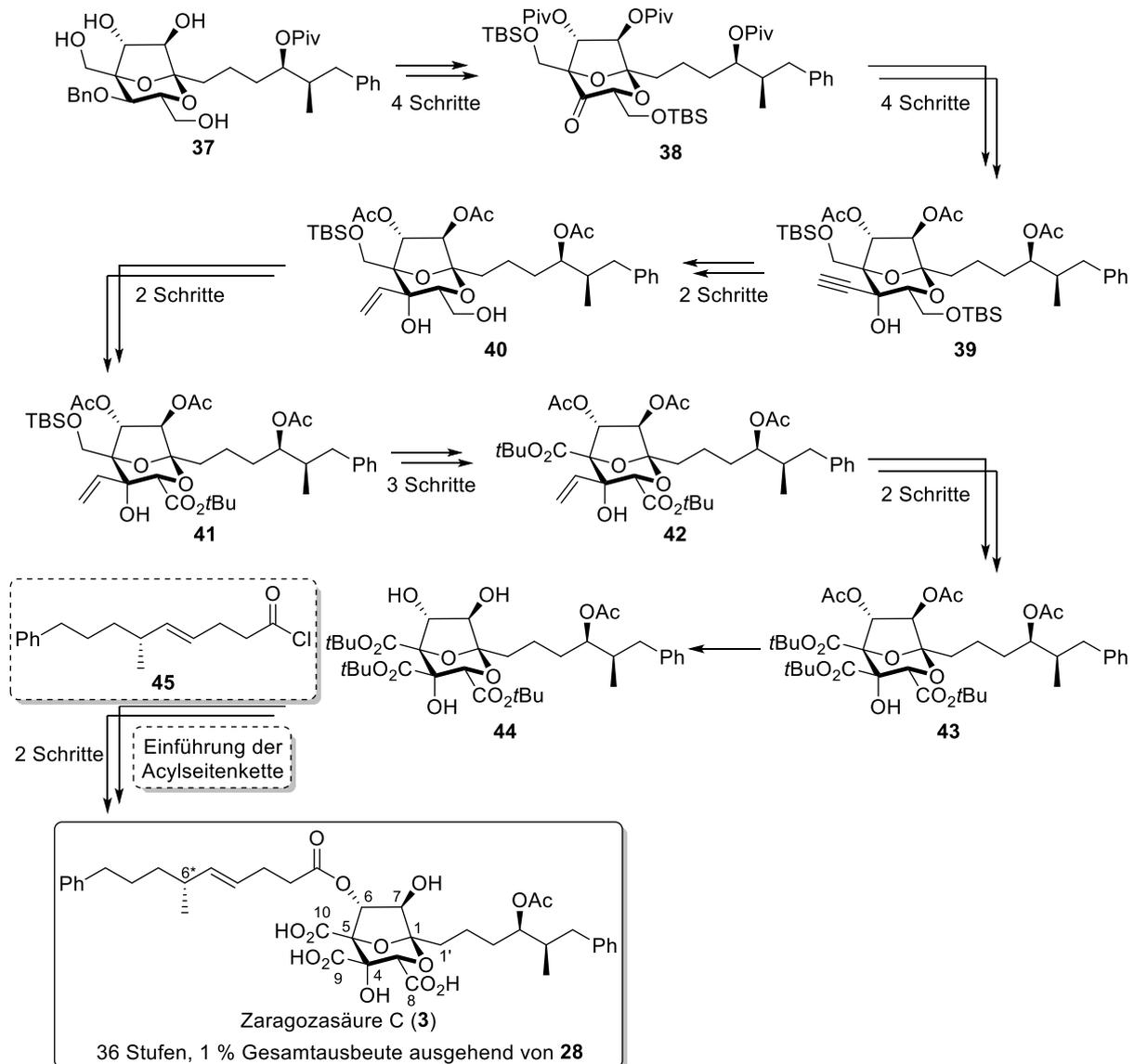


**Schema 1.6:** Teil 1 der Totalsynthese von Zaragozaasäure C (**3**) nach CARREIRA *et al.* Abkürzungen: TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; Bn = Benzyl; Piv = Pivaloyl.

Die anschließende Schützung der primären und tertiären Hydroxygruppe führt zu Verbindung **33**. Die Einführung der Seitenkette an C1 erfolgt in zwei Schritten durch die Kupplung von Verbindung **33** mit Aldehyd **34** und anschließender Oxidation zum Alkinon **35**. Nach selektiver Reduktion zum *trans*-Enon und anschließender Entschützung wird das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **36** erhalten. Die zwei noch fehlenden stereogenen Zentren werden im Anschluss durch eine SHARPLESS-Dihydroxylierung aufgebaut, und das Dihydroxylierungsprodukt cyclisiert im darauffolgenden Reaktionsschritt unter sauren Reaktionsbedingungen zum Acetal **37**.

Um das fehlende stereogene Zentrum am C4-Kohlenstoff aufzubauen, erfolgt die Umsetzung von Verbindung **37** zum Keton **38** (**Schema 1.7**). Die Addition von  $\text{TMSC}\equiv\text{CLi}$  an die Carbonylfunktion und Austausch der Pivaloyl- in Acetat-Schutzgruppen führt zum Alkohol **39**. Anschließende Reduktion der Dreifachbindung liefert Alken **40**. Im darauffolgenden Schritt erfolgt die Oxidation des primären Alkohols am C8-Kohlenstoffatom über eine Zweistufen-Sequenz. Die Zweistufensynthese führt über eine DESS-MARTIN-Oxidation zum entsprechenden Aldehyd, gefolgt von einer PINNICK-LINDGREN-Oxidation mit anschließender Veresterung durch *N,N*-Diisopropyl-*O-tert*-butylisoharnstoff zum geschützten *tert*-Butylester

41. Nach Entschützung des Silylethers an der C10-Position zum primären Alkohol erfolgt die gleiche Zweistufen-Oxidationssequenz mit Veresterung zum Bis(*tert*-butyl)ester **42**. Die dritte Carboxylgruppe wird durch Ozonolyse und anschließender Oxidation zu Verbindung **43** gebildet.



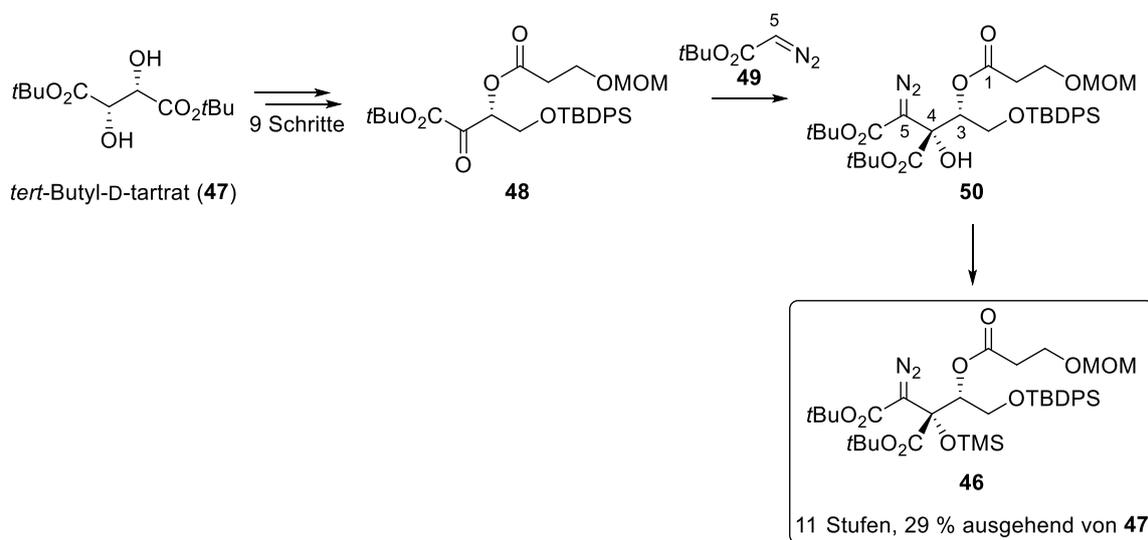
Schema 1.7: Teil 2 der Totalsynthese von Zaragoza säure C (**3**) nach CARREIRA *et al.*

Anschließend erfolgt eine selektive Hydrolyse des Triacetats **43** zum Monoacetat **44**. Den letzten Schritt stellt die Einführung der Acylseitenkette dar. Die Kupplung von Verbindung **44** mit dem Säurechlorid **45** liefert eine 1:3-Mischung von C6- und C7-acetylierten Produkten zu Gunsten des unerwünschten C7-Isomers. Die anschließende säurekatalysierte Entschützung des Triesters führt zur Zaragoza säure C (**3**) mit einer Gesamtausbeute von 1 % über 36 Stufen.<sup>[18]</sup>

Die schlechte Ausbeute des Kupplungsschritts aufgrund der Regioisomere konnte bereits ein Jahr später von CARREIRA verbessert werden. Ausgehend von Verbindung **44** führt die Schützung durch Di-*tert*-Butyldicarbonat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) unter Einsatz von 4-Pyrrolidinopyridin regioselektiv zum C7-Boc-geschützten Produkt. Im darauffolgenden Schritt folgt die Einführung der C6-Acylseitenkette. Anstelle des Carbonsäurechlorids **45** wird die entsprechende Carbonsäure verwendet. Nach anschließender Boc-Entschützung und Verseifung der Carbonsäureester wird Zaragozasäure C (**3**) erhalten.<sup>[19]</sup>

### 1.1.5.3 Totalsynthese von Zaragozasäure C nach HASHIMOTO

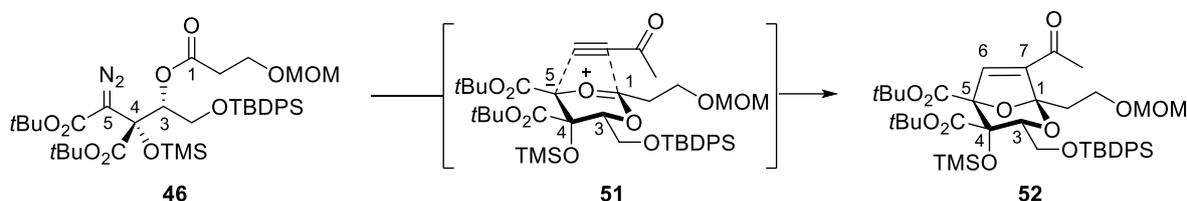
Der Schlüsselschritt bei der Synthese nach HASHIMOTO *et al.* ist die Synthese des Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüsts über eine 1,3-dipolare Cycloaddition ausgehend vom  $\alpha$ -Diazoester **46**. Die Synthese des  $\alpha$ -Diazoesters **46** startet ausgehend von *tert*-Butyl-D-tartrat (**47**). Nach neun Reaktionsschritten wird der  $\alpha$ -Ketoester **48** erhalten (**Schema 1.8**). Im nächsten Schritt erfolgt die Einführung von *tert*-Butyldiazoacetat **49** zum  $\alpha$ -Diazoesters **50**. Die Stereokontrolle am quartären C4-Atom war hierbei anspruchsvoll, konnte aber durch die geeignete Wahl an Reagenzien (NaHMDS, Dichlormethan/THF = 20:1) zu Gunsten des gewünschten Anti-FELKIN-Produkts **50** mit einem Verhältnis von 8:1 gelöst werden. Nach chromatographischer Trennung der Diastereomere erfolgt die Synthese des Silylethers **46** und führt damit zur Vorläuferverbindung der Tandem-Carbonyl-Ylid-Bildung/1,3-dipolare Cycloaddition-Sequenz.



**Schema 1.8:** Teil 1 der Totalsynthese von Zaragozasäure C (**3**) nach HASHIMOTO *et al.* Abkürzungen: MOM = Methoxymethyl; TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

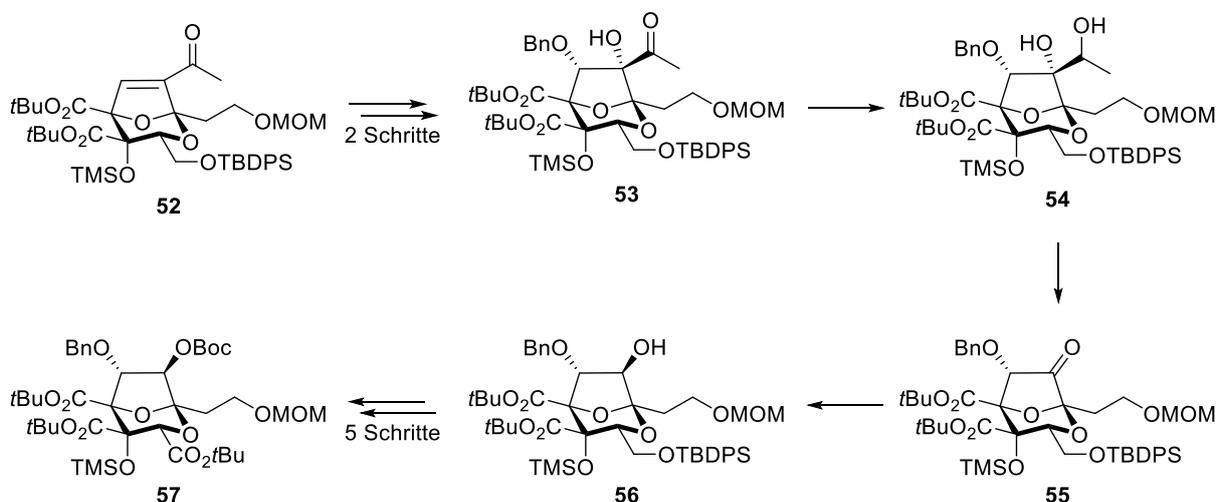
Im nächsten Schritt erfolgt der Aufbau des Bicyclus (**Schema 1.9**): Unter Einsatz von Rhodium(II)-acetat als Katalysator erfolgte *in situ* zunächst die Bildung des Carbonyl-Ylids

**51.** Nach anschließender Addition von 3-Butin-2-on wurde die bicyclische Verbindung **52** isoliert. Produkt **52** wird als einziges Isomer mit einer Ausbeute von 72 % erhalten.



**Schema 1.9:** Teil 2 der Totalsynthese von Zaragozaasäure C (**3**) nach HASHIMOTO *et al.* Schlüsselsequenz zum Aufbau des Bicyclus über eine 1,3-dipolare Cycloaddition.

Die Funktionalisierung des Bicyclus ist in **Schema 1.10** dargestellt. Ausgehend vom Cycloadditionsprodukt **52** erfolgt als erstes die Einführung der *trans*-Hydroxygruppen in C6 und C7-Position. Dazu wird die Doppelbindung des Enons **52** dihydroxyliert und die C6-Hydroxygruppe selektiv Benzyl-geschützt. Die Acetylgruppe in Verbindung **53** wird anschließend über zwei Stufen entfernt. Reduktion des Methylketons mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) und oxidative Spaltung des Diols **54** mit Blei(IV)-acetat führten zu Keton **55**. Die stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe kann durch Einsatz von DIBAL-H in Kombination mit Zinkchlorid erreicht werden.

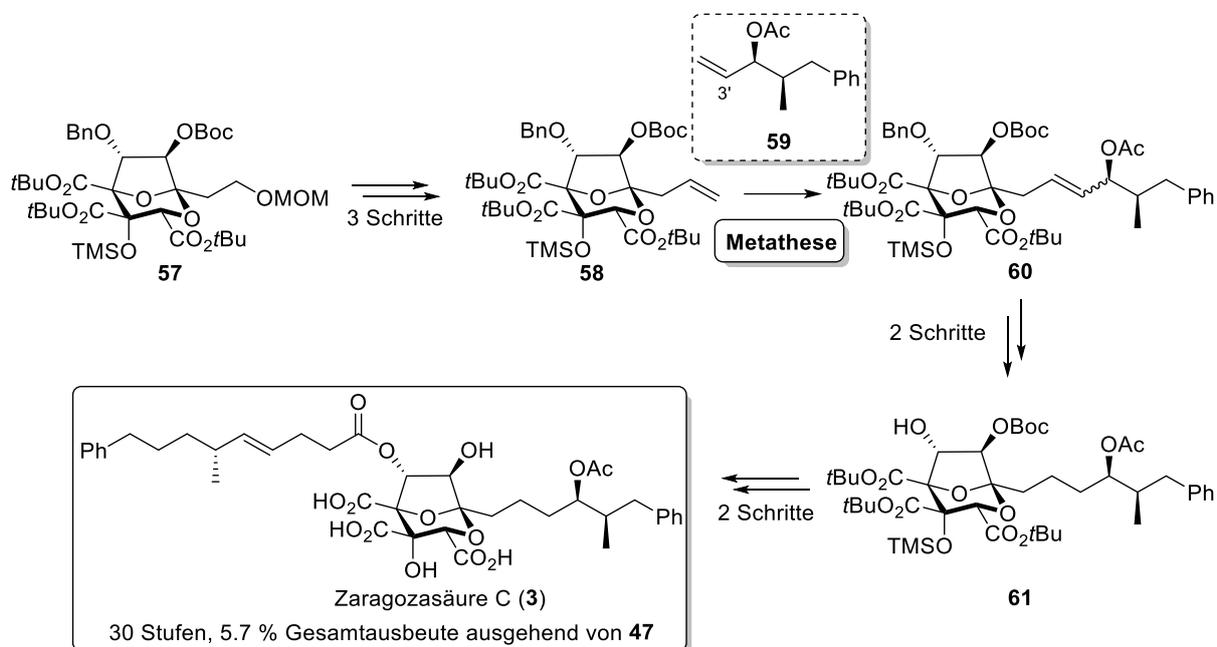


**Schema 1.10:** Teil 3 der Totalsynthese von Zaragozaasäure C (**3**) nach HASHIMOTO *et al.*

Der Alkohol **56** wird im nächsten Schritt Boc-geschützt. Anschließend erfolgt die Oxidation zur Carbonsäure in C3-Position. Hierzu wird die gleiche Zweistufen-Sequenz, wie bereits zuvor von CARREIRA beschrieben, über DESS-MARTIN-Reagenz und Natriumchlorit gewählt. Nach Schützung der Carbonsäure wird Verbindung **57** erhalten.

Als letzte Schritte erfolgen die Einführungen der Seitenketten. Zunächst wird die C1-Seitenkette aufgebaut (**Schema 1.11**). Entschützung, Oxidation des entstehenden Alkohols und WITTIG-Reaktion führen zum Alken **58**. Die Umsetzung von Alken **58** mit Alken **59** *via*

Metathesereaktion führt zu Intermediat **60**. Nach Hydrierung der Doppelbindung und Entschützung der C6-Hydroxygruppe wird Verbindung **61** erhalten. Die C6-Acylkette wird wie bei CARREIRA durch die entsprechende Carbonsäure eingeführt und die anschließende Entschützung führt zur Zaragozaasäure C (**3**).

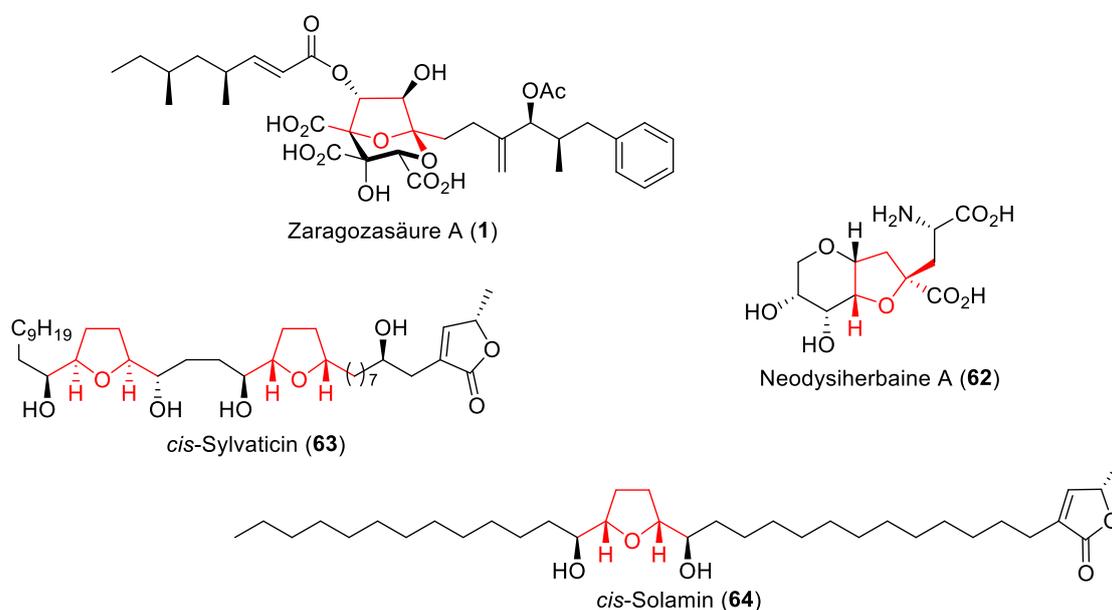


**Schema 1.11:** Teil 4 der Totalsynthese von Zaragozaasäure C (**3**) nach HASHIMOTO *et al.* Einführung der beiden Seitenketten.

Zaragozaasäure C (**3**) wurde ausgehend von *tert*-Butyl-D-tartrat (**47**) über 30 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.7 % synthetisiert. Die Methode nach HASHIMOTO bietet den Vorteil, dass durch die späte Einführung beider Seitenketten nicht nur der Zugang zur Zaragozaasäure C (**3**) möglich ist, sondern diese Methode auch den Zugang zu weiteren Zaragozaasäuren liefert. HASHIMOTO *et al.* konnten dies am Beispiel von Zaragozaasäure A (**1**) zeigen. Sie konnten Zaragozaasäure A (**1**) mit der vorgestellten Methode über 37 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.5 % darstellen.<sup>[75]</sup>

## 1.2 Oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen zum Aufbau von 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen

2,5-disubstituierte Tetrahydrofurane (THFs) sind ein häufiges Strukturmotiv in diversen Naturstoffen. Zur Synthese von 2,5-disubstituierten THFs sind eine Reihe von Möglichkeiten bekannt.<sup>[87–90]</sup> Eine sehr effiziente Methode zur Darstellung von THFs ist die direkte oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen.<sup>[91,92]</sup> In **Abbildung 1.6** sind einige Naturstoff-Beispiele gezeigt, deren THF-Strukturmotiv mittels oxidativer Cyclisierung von 1,5-Dienen aufgebaut werden kann.



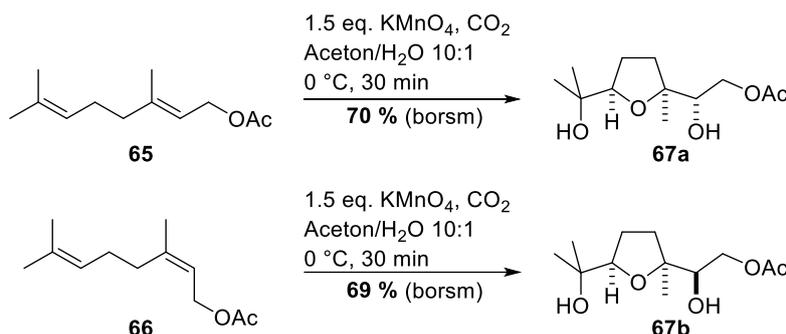
**Abbildung 1.6:** Ausgewählte Beispiele für Naturstoffe mit einem 2,5-disubstituierten THF-Strukturmotiv.

Die THF-Struktureinheit von Neodysiherbaine A (**62**) nach LYGO *et al.*<sup>[93]</sup> wird unter Anwendung eines Ruthenium(VIII)-Katalysators aufgebaut. In der Synthese von *cis*-Sylvaticin (**63**) nach BROWN *et al.*<sup>[94]</sup> werden beide THF-Motive durch eine Kaliumpermanganat-vermittelte oxidative Cyclisierung eingeführt. Für die Synthese von *cis*-Solamin (**64**) sind eine Reihe von Totalsynthesen bekannt. Die Synthese nach STARK *et al.*<sup>[95]</sup> ist ein Beispiel für den Aufbau der THF-Struktureinheit mittels oxidativer Cyclisierung aus einer 1,5-Dien-Vorläuferverbindung. Auch die Zaragozasäuren weisen ein 2,5-THF-Strukturmotiv auf. Bislang wurde noch keine Syntheseroute über eine oxidative Cyclisierung publiziert, sodass sich daraus ein neuartiger Zugang bieten könnte.

Bei der metallkatalysierten direkten oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen handelt es sich um eine *cis*-selektive Methode zur Herstellung von 1,5-disubstituierten THFs, bei der in einem Schritt bis zu vier neue Stereozentren diastereoselektiv aufgebaut werden können. Als

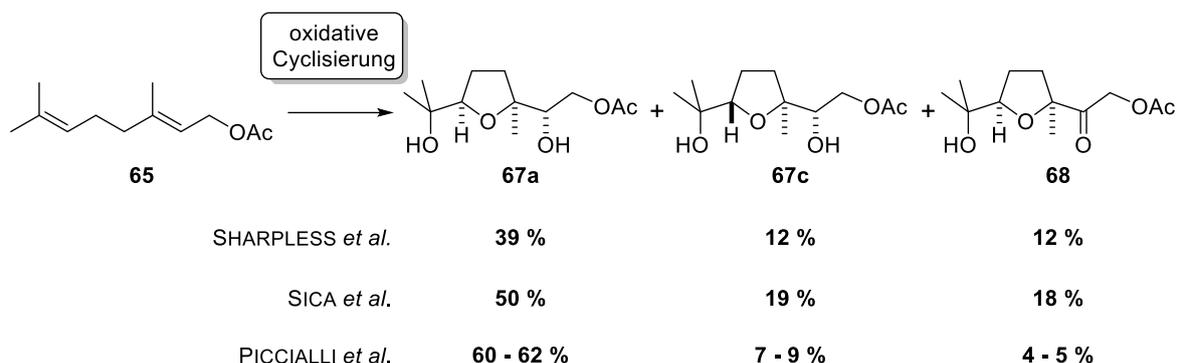
Metall-oxo-Komplexe für die Cyclisierung haben sich Permanganat, Osmiumtetroxid und Rutheniumtetroxid etabliert.<sup>[87]</sup>

Die Untersuchungen zur oxidativen Cyclisierungen wurden erstmalig 1965 durch KLEIN und ROJAHN beschrieben. Sie untersuchten die Kaliumpermanganat-vermittelte Oxidation von Geranyl- (**65**) und Nerylacetat (**66**). Als Produkte erwarteten sie die entsprechenden Dihydroxylierungsprodukte, stattdessen erhielten sie durch oxidative Cyclisierung gebildete 2,5-disubstituierte *cis*-THFs **67a** und **67b** (Schema 1.12).<sup>[96]</sup>



**Schema 1.12:** Kaliumpermanganat-vermittelte Oxidation von Geranyl- (**65**) und Nerylacetat (**66**) nach KLEIN und ROJAHN.<sup>[96]</sup>

Erst im Jahre 1979 folgten weitere Arbeiten durch BALDWIN *et al.*<sup>[97]</sup> und WALBA *et al.*<sup>[98]</sup> auf diesem Gebiet. 1981 entdeckten SHARPLESS und Mitarbeiter, dass auch Rutheniumtetroxid in der Lage ist, die oxidative Cyclisierungsreaktion zu vermitteln. Bei der Untersuchung zur oxidativen Spaltung von Olefinen zu Carbonsäuren mittels katalytischer Mengen Ruthenium(III)-chlorids, welches *in situ* durch Verwendung von Natriumperodat als Co-Oxidans zu Rutheniumtetroxid oxidiert wird, stellten sie fest, dass bei der Verwendung von Geranyl- (**65**) und Nerylacetat (**66**) anstelle der gewünschten Spaltungsprodukte ebenfalls die Cyclisierungsprodukte **67a** und **67b** erhalten werden.<sup>[99]</sup> Bei dieser beobachteten Nebenreaktion war die Diastereoselektivität bezüglich der Konfiguration des THF-Rings jedoch gering. Neben den *cis*-THFs wurden auch die entsprechenden *trans*-THFs isoliert sowie das Überoxidationsprodukt **68**. Eine Verbesserung der Ausbeuten und Diastereoselektivitäten gelangen 2001 sowohl SICA *et al.*<sup>[100]</sup> als auch PICCIALI *et al.*<sup>[101]</sup> durch Änderung des Lösungsmittelsystems und Austausch von Tetrachlorkohlenstoff durch Ethylacetat (**Schema 1.13**). Allerdings wurde immer noch ein zweiphasiges Lösungsmittelsystem verwendet. Die gute Wasserlöslichkeit der Produkte wirkt sich daher nachteilig auf die isolierten Ausbeuten aus.



**Schema 1.13:** Oxidative Cyclisierung von Geranylacetat (**65**) nach:

SHARPLESS (Bedingungen: 2.2 mol%  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 3.1 eq.,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} = 2:2:3$ , 0 °C, 15 min),

SICA (Bedingungen: 5.0 mol%  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 2.5 eq.,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{EtOAc}/\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O} = 2:1:1$ , 25 °C, 3 min)

und PICCIALLI (Bedingungen: 4.0 mol%  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 4.0 eq.,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{EtOAc}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} = 3:3:1$ , 0 °C, 4 min).

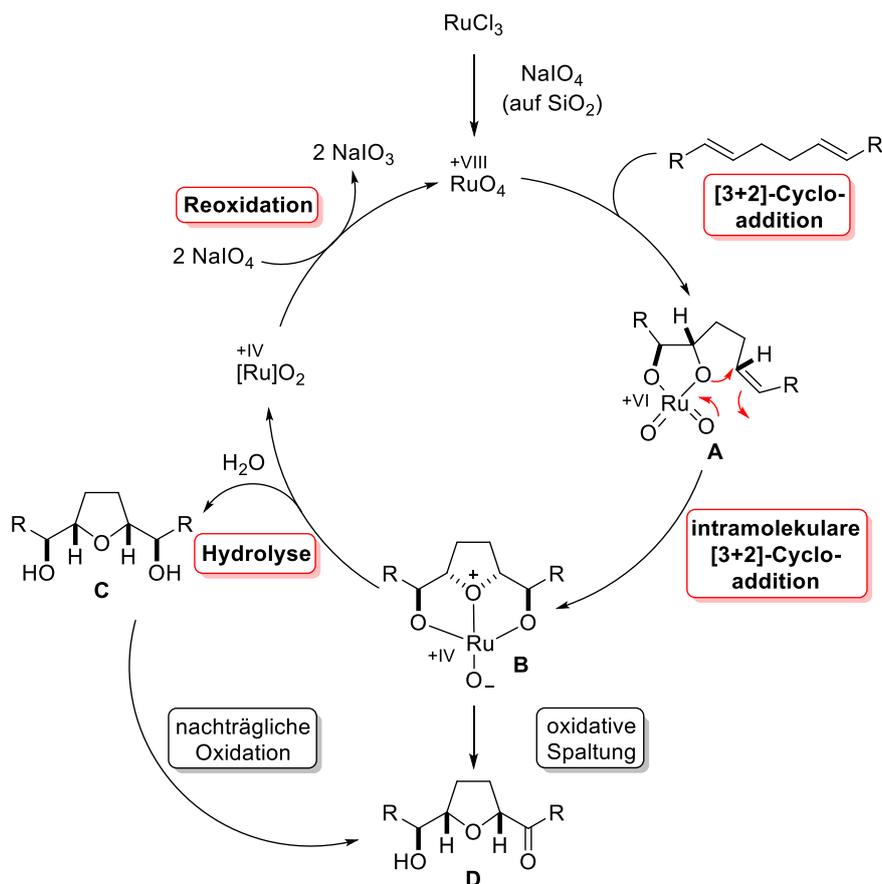
Erstmals 1998 wurde ebenfalls durch PICCIALLI *et al.* gezeigt, dass auch Osmiumtetroxid in der Lage ist, die oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen zu katalysieren.<sup>[102]</sup> Diese Methode wurde 2003 von DONHOE und Mitarbeiter durch den Einsatz von Trimethylaminoxid als Co-Oxidans unter stark sauren Reaktionsbedingungen weiter verbessert.<sup>[103]</sup>

2005 wurde von STARK *et al.*<sup>[91]</sup> eine deutlich effizientere Methode zur oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen hinsichtlich Ausbeute und Diastereoselektivität entwickelt. Die entwickelte Methode liefert unter Verwendung von 0.2 mol% Ruthenium(III)-chlorid als Präkatalysator und 2.2 Äquivalenten Natriumperodat auf feuchtem Kieselgel als Co-Oxidans die Cyclisierungsprodukte in exzellenten Ausbeuten von bis zu 98 % und sehr guten Diastereoselektivitäten von < 95:5 (**Schema 1.14**). Diese exzellenten Ausbeuten lassen sich durch die Verwendung des Co-Oxidans erklären. Durch das festphasengestützte Natriumperodat kann auf Wasser als Lösungsmittel verzichtet werden, und ein zweiphasiges Lösungsmittelsystem ist nicht mehr notwendig.



**Schema 1.14:** Rutheniumtetroxid-katalysierte oxidative Cyclisierung nach STARK *et al.*<sup>[91]</sup>

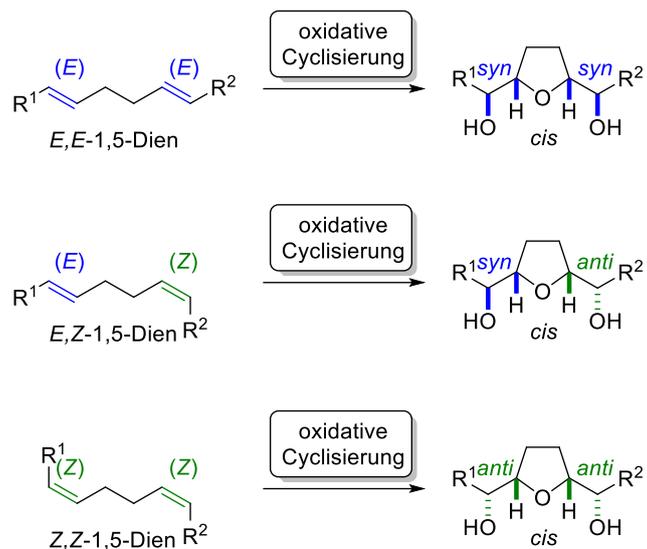
In **Schema 1.15** ist der vorgeschlagene Mechanismus der Rutheniumtetroxid-katalysierten oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen nach STARK *et al.* dargestellt.<sup>[91]</sup> Zunächst erfolgt die Oxidation des Präkatalysators Ruthenium(III)-chlorid zu Rutheniumtetroxid durch das Co-Oxidans. Eine [3+2]-Cycloaddition des Katalysators an eine Doppelbindung des 1,5-Diens führt zur Ausbildung des Ruthenium(VI)-Esters **A**. Gefolgt von einer schnellen intramolekularen [3+2]-Cycloaddition wird der Ruthenium(IV)-Diester **B** gebildet.<sup>[91]</sup> DFT-Rechnungen zeigten, dass aufgrund von ungünstigen Ru-O- und C-O-Bindungslängen in Intermediat **B** die Bildung des *trans*-THFs ungünstiger ist.<sup>[104]</sup>



**Schema 1.15:** Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus der Rutheniumtetroxid-vermittelten oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen nach STARK *et al.*<sup>[91]</sup>

Durch Hydrolyse wird das Produkt **C** freigesetzt. Die entstehende Ruthenium(IV)-Spezies wird anschließend durch Natriumperodat erneut zu Rutheniumtetroxid reoxidiert. Sowohl eine Überoxidation des Produkts **C** als auch die oxidative Spaltung des Ruthenium(IV)-Diesters **B** kann zur Nebenproduktbildung von Verbindung **D** führen.<sup>[91]</sup>

Die relative Stereochemie der THF-Produkte bei der oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen ist abhängig von deren Doppelbindungsgeometrie. (*E*)-konfigurierte 1,5-Diene liefern eine *syn*-Anordnung, (*Z*)-konfigurierte 1,5-Diene liefern eine *anti*-Anordnung und (*E,Z*)-konfigurierte 1,5-Diene liefern eine *syn,anti*-Anordnung der Hydroxygruppen relativ zum Substituenten an C-2 und C-5 des THF-Rings (**Schema 1.16**).<sup>[92]</sup>



**Schema 1.16:** Strukturbeziehung der Doppelbindungsgeometrie in 1,5-Dienen und der relativen Stereochemie in den THF-Diolen.

## 2 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit ist in drei Themenkomplexe gegliedert. Der erste Teil der Arbeit baut auf den bisherigen Ergebnissen der Arbeitsgruppe zum Thema der NMO-vermittelten Methode zur Carbonat-Schützung von 1,2-Diolen auf. Bereits in der Masterarbeit<sup>[105]</sup> erfolgte die Entwicklung und Optimierung dieser Methode. Sie soll nun im Hinblick auf ihre Substratbandbreite getestet werden.

Im zweiten Projekt erfolgte die Untersuchung zur oxidativen Cyclisierung von macrocyclischen 1,5-Dienen. Die oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen stellt eine weit verbreitete Methode zur Darstellung von 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen dar. Im Fokus stand die Untersuchung von 12-gliedrigen Makrocyclen mit einem 1,5-Dienabstand hinsichtlich ihrer Eignung als Substrat in oxidativen Cyclisierungen.

Der dritte Teil der Arbeit beschäftigte sich mit der Darstellung des Grundgerüsts **69** der Zaragozasäuren. Dieses lässt sich von der allgemeinen Struktur der Zaragozasäuren ableiten. Aufgrund des großen synthetischen Anspruches war das Ziel die Synthese des Kernfragments **70** (Schema 2.1).



**Schema 2.1:** Schematische Darstellung des Tetrahydrofuran-Strukturmotivs (in rot) als Zielverbindung **70**.

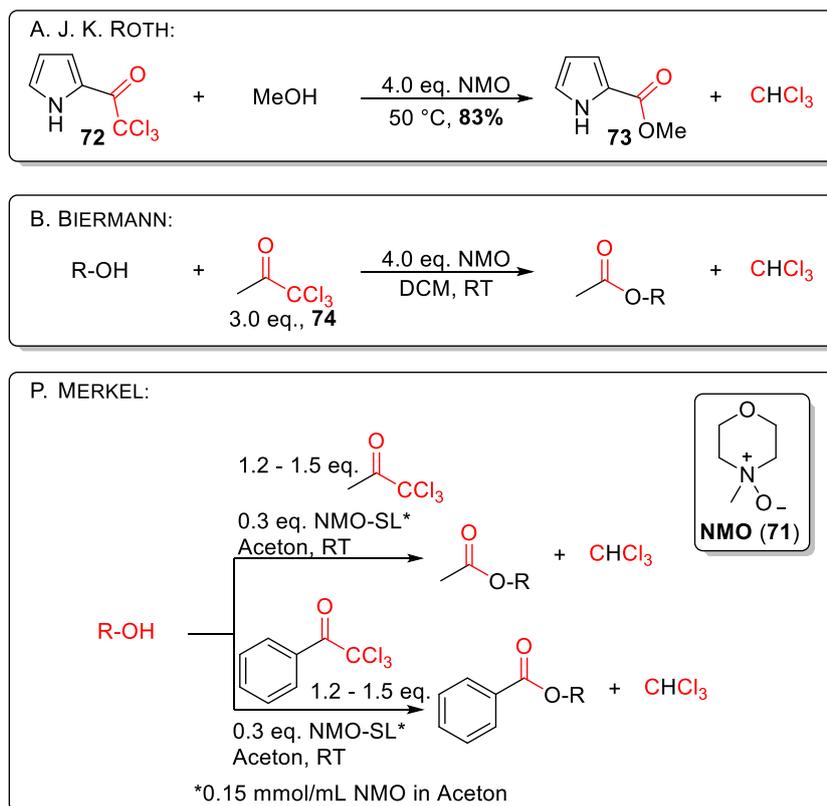
Die Synthese sollte über drei Schlüsselschritte zur Zielverbindung **70** führen: Einer Kreuzkupplung zur Kettenverlängerung, einer Methylierung und einer oxidativen Cyclisierung nach STARK *et al.*<sup>[91]</sup> zum Aufbau des Tetrahydrofuran-Strukturmotivs.

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 NMO-vermittelte Carbonat-Schätzung von 1,2-Diolen

#### 3.1.1 Kenntnisstand

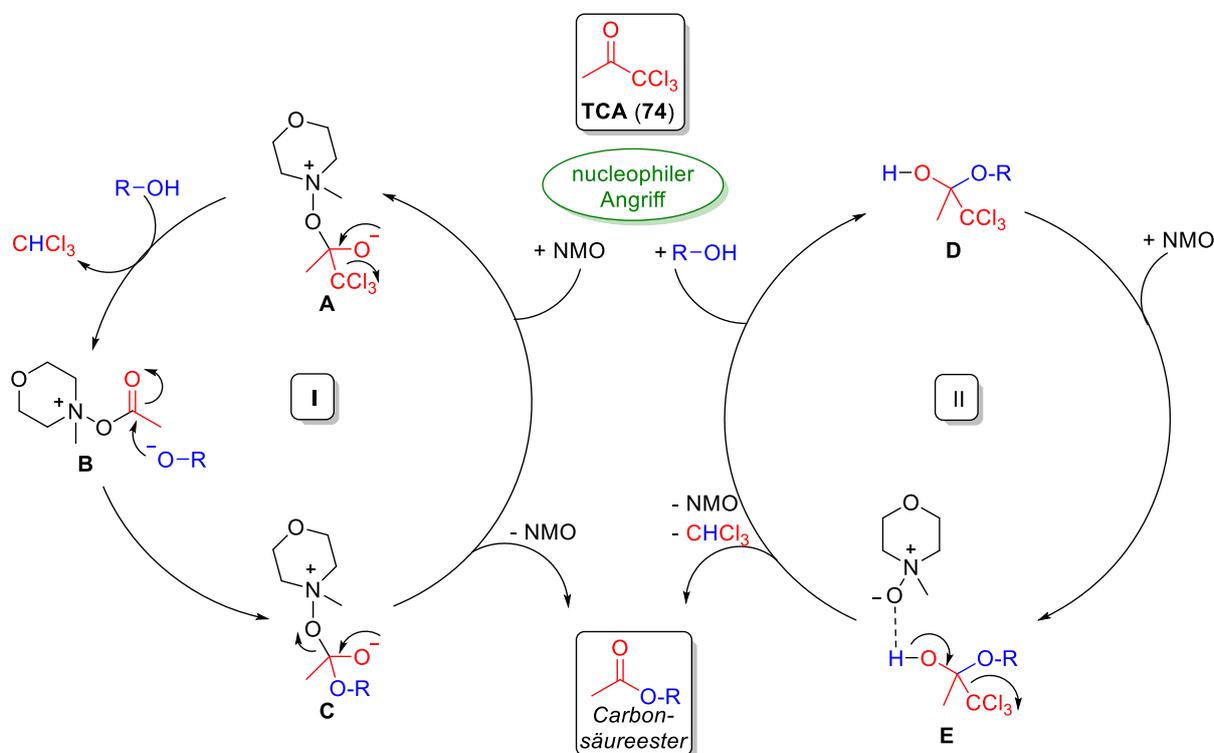
Die Umsetzung von Alkoholen mit Trichlormethylketonen führt mittels *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO, **71**) als Aktivator zu geschützten Alkoholen. Dies wurde im Arbeitskreis STARK als erstes in der Dissertation von A. J. K. ROTH<sup>[106]</sup> am Beispiel von 2-Pyrrolyltrichlormethylketon (**72**) zu Verbindung **73** beobachtet und näher von B. BIERMANN<sup>[107]</sup> und P. MERKEL<sup>[108]</sup> untersucht. Hierbei konnte durch P. MERKEL eine NMO-katalysierte Methode sowohl zur Acetylierung mit 1,1,1-Trichloraceton (TCA, **74**) als auch zur Benzoylierung mit 2,2,2-Trichloracetophenon (TCAP) entwickelt werden (**Schema 3.1**).



**Schema 3.1:** Schematische Übersicht zu den NMO-vermittelten Reaktionen von Trichlormethylketonen.<sup>[106–108]</sup>

Auch konnte in der Dissertation von L. C. A. CARSTENSEN<sup>[109]</sup> gezeigt werden, dass die Umsetzung von Aminoalkoholen mit Hexachloraceton (HCA, **75**) und NMO (**71**) als Aktivator zu 1,3-Oxazolidin-2-onen führt.

Für die NMO-vermittelte Umsetzung von Alkoholen mit Trichlormethylketonen lassen sich zwei mögliche Reaktionsmechanismen postulieren. Beide möglichen Reaktionsmechanismen sind anhand von TCA (**74**) als Trichlormethylketon in **Schema 3.2** zusammengefasst.<sup>[106]</sup>



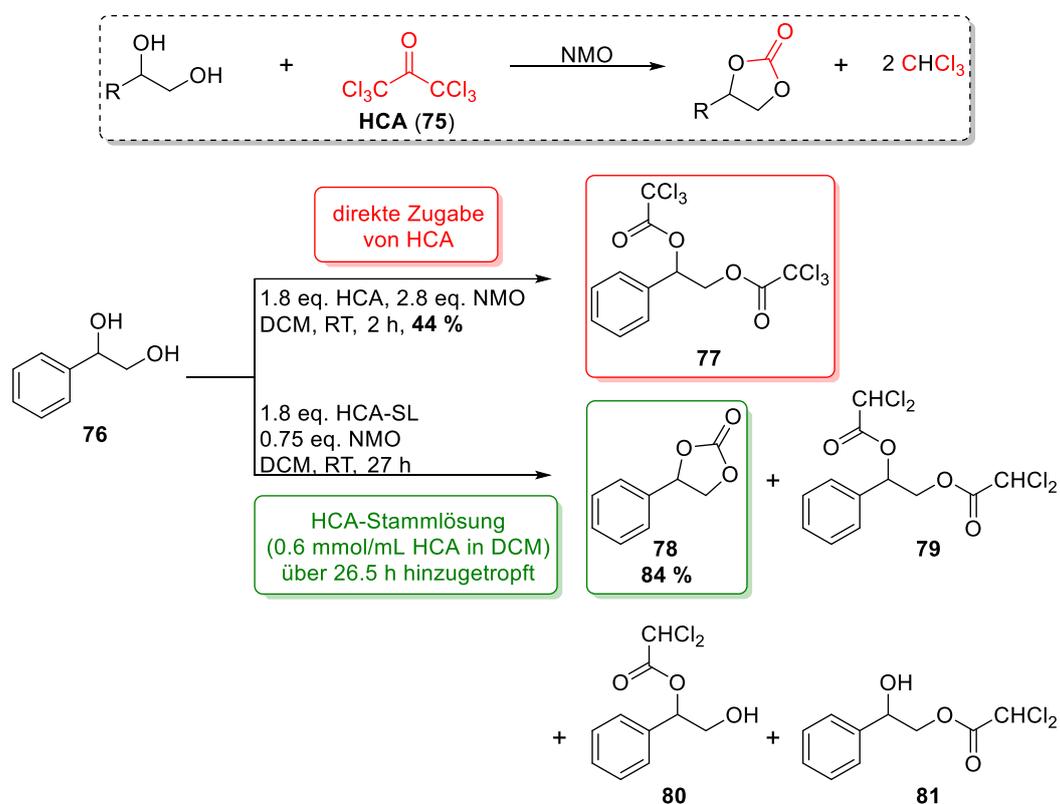
**Schema 3.2:** Postulierung der beiden möglichen Reaktionsmechanismen nach A. J. K. ROTH.<sup>[106]</sup>

Variante **I** verläuft über eine tetraedrische Zwischenstufe **A**, die durch die nucleophile Addition von NMO an TCA entsteht. Durch die Eliminierung des  $\text{CCl}_3^-$ -Anions entsteht der Aktivester **B**. Die Deprotonierung des Alkohols durch das freiwerdende  $\text{CCl}_3^-$ -Anion führt zum nucleophilen Angriff des Alkoholats an den Aktivester **B**. Es entsteht erneut eine tetraedrische Zwischenstufe **C**, welche nach Eliminierung von NMO zum gewünschten Carbonsäureester führt.

Variante **II** führt über eine nucleophile Addition des Alkohols R-OH an TCA zur tetraedrischen Zwischenstufe **D**, welche über eine Wasserstoffbrückenbindung des NMOs (siehe Verbindung **E**) stabilisiert wird. Die anschließende Eliminierung des  $\text{CCl}_3^-$ -Anions führt zur Bildung des Carbonsäureesters.

Als Erweiterung zu diesem Thema wurde in der Masterarbeit<sup>[105]</sup> erstmals die NMO-vermittelte Carbonat-Schützung von vicinalen Diolen mit HCA (**75**) untersucht. Das eingesetzte HCA (**75**) dient als Carbonylquelle für die Reaktion (**Schema 3.3**, oben). Als Testsubstrat für Untersuchungen wurde *rac*-1-Phenylethan-1,2-diol (**76**) verwendet. Es

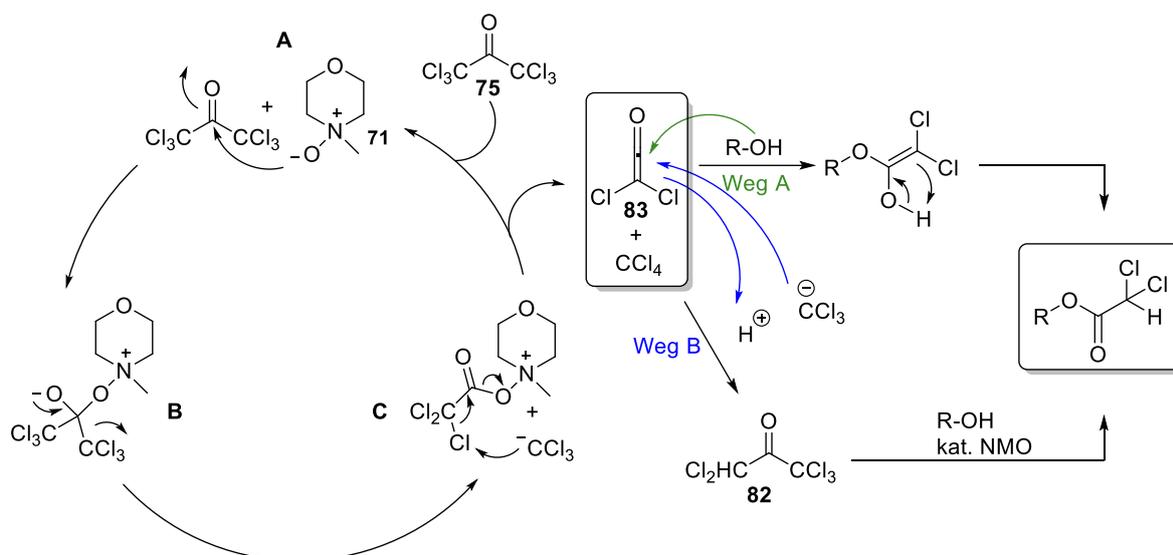
wurde beobachtet, dass durch die direkte Zugabe von HCA (**75**) zur Reaktionslösung (bestehend aus Diol **76** und NMO (**71**) (gelöst in Dichlormethan) ausschließlich das bis-trichloracetylierte Produkt **77** anstelle des gewünschten Carbonats **78** mit einer Ausbeute von 44 % isoliert werden kann. Daraufhin wurden die Reaktionsbedingungen so verändert, dass HCA (**75**) zuerst in Dichlormethan gelöst wurde und anschließend langsam über einen Zeitraum von 26.5 Stunden zur Reaktionslösung hinzugegeben wurde. Die Verwendung von 1.8 Äquivalenten HCA (**75**) und 0.75 Äquivalenten NMO (**71**) stellten sich als die besten Reaktionsbedingungen heraus. Das gewünschte Carbonat **78** konnte mit einer Ausbeute von 84 % synthetisiert werden.



**Schema 3.3:** Die direkte Zugabe von HCA (**75**) führt zum bis-trichloracetylierten Produkt **77**, während die Zugabe von HCA (**75**) gelöst in DCM (c 0.6 mmol/mL) über einen Zeitraum von 26.5 h zum gewünschten Carbonat **78** führt.

Neben dem Carbonat **78** konnten allerdings auch die dichloracetylierten Verbindungen **79-81** als Nebenprodukte isoliert werden. Die Entstehung der dichloracetylierten Nebenprodukte scheint zunächst etwas ungewöhnlich zu sein, da allenfalls trichloracetylierte Nebenprodukte wie Verbindung **77** zu erwarten wären. Die Nebenproduktbildung lässt sich allerdings über einen möglichen Ketenmechanismus wie in **Schema 3.4** erklären. Anhand der möglichen Reaktionswege A und B wird ersichtlich, dass dazu Tetrachlorkohlenstoff frei werden muss. In der Masterarbeit konnte mittels GC-MS-Experimenten *in situ* die Entstehung von Tetrachlorkohlenstoff bei der NMO-vermittelten Umsetzung des Testsystems 1-Phenylethan-

1,2-diol (**76**) mit HCA (**75**) beobachtet werden. Die Entstehung der Nebenprodukte führt nach Reaktionsweg B über Pentachloraceton (**82**). NMR-spektroskopisch konnte bei der Umsetzung von Benzylalkohol mit NMO (**71**) und HCA (**75**) nachgewiesen werden, dass Pentachloraceton (**82**) *in situ* entsteht. Ferner konnte mittels GC-MS-Experimenten gezeigt werden, dass sich HCA (**75**) in Dichlormethan in Anwesenheit von NMO (**71**) langsam zu Pentachloraceton (**82**) und Tetrachlorkohlenstoff zersetzt.



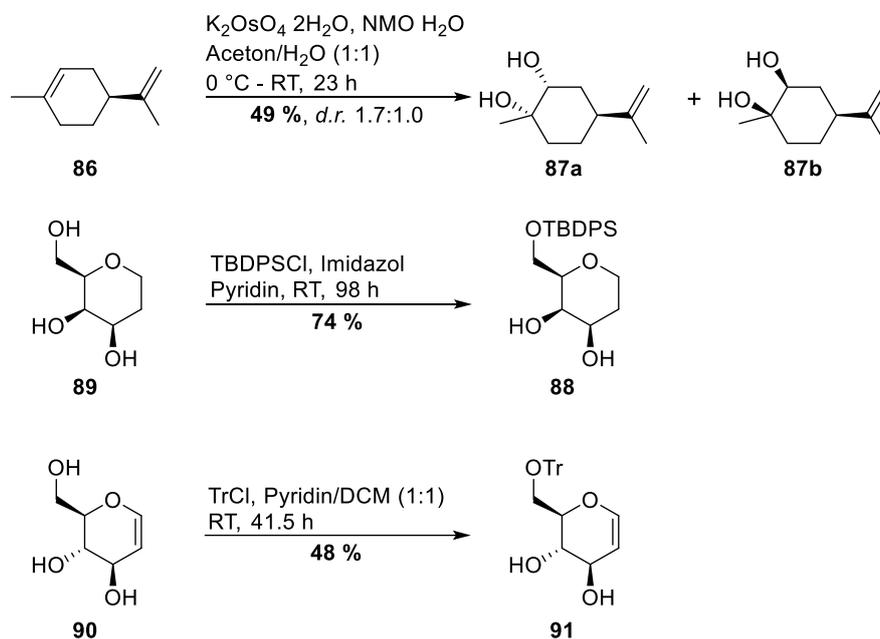
**Schema 3.4:** Postulierung der beiden möglichen Reaktionsmechanismen für die Entstehung der Nebenprodukte bei der NMO-vermittelten Carbonat-Schutzung.<sup>[105]</sup>

In **Schema 3.4** ist gezeigt, wie Dichlorketen (**83**) und Tetrachlorkohlenstoff ausgehend vom Aktivester **C** entstehen. Über Reaktionsweg A entsteht das dichloracetylierte Nebenprodukt durch die anschließende direkte nucleophile Addition des Alkohols R-OH an das Keten **83**. Über Reaktionsweg B entsteht das Nebenprodukt über zwei Stufen. Durch den nucleophilen Angriff des  $\text{CCl}_3^-$ -Anions an das Keten **83** entsteht zunächst das NMR-spektroskopisch nachgewiesene Pentachloraceton (**82**). Im zweiten Schritt erfolgt dann der nucleophile Angriff des Alkohols R-OH und führt in Anwesenheit von NMO zum dichloracetylierten Produkt.

### 3.1.2 Anwendung der NMO-Methode auf diverse Substrate

In der Masterarbeit konnte bereits gezeigt werden, dass neben dem Testsystem *rac*-1-Phenylethan-1,2-diol (**76**) auch höher substituierte Dirole wie das *rac*-1,1-disubstituierte vicinale 2-Phenylpropan-1,2-diol (**84**) und das *rac*-1,2-disubstituierte vicinale 1-Phenylpropan-1,2-diol (**85**) zu den entsprechenden Carbonaten umgesetzt werden konnten. Als nächstes sollte die Substratbandbreite der NMO-vermittelten Carbonat-Schutzung weiterer

1,2-Diole untersucht werden. Hierfür wurden zunächst einige nicht kommerziell erhältliche 1,2-Diole hergestellt, wie in **Schema 3.5** zusammengefasst.



**Schema 3.5:** Synthesen einiger 1,2-Diole für die NMO-vermittelte Carbonat-Schätzung.

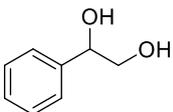
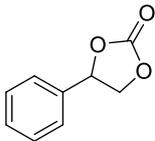
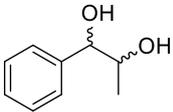
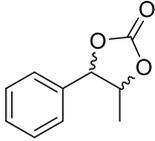
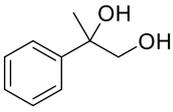
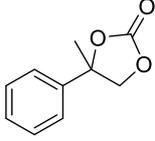
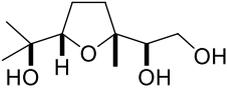
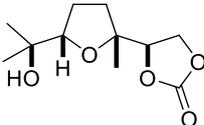
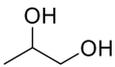
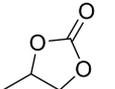
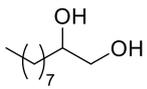
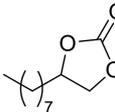
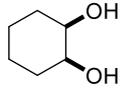
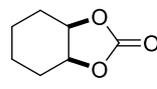
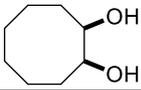
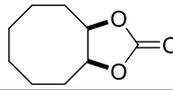
Das Dihydroxylierungsprodukt von (*S*)-Limonen (**86**) konnte als Diastereomengemisch **87a** und **87b** mit einer moderaten Ausbeute von 49 % und einem Diastereomerenverhältnis von 1.7:1.0 isoliert werden. Die interne Doppelbindung ist aufgrund des höheren Substitutionsgrades elektronenreicher und wird gegenüber der terminalen Doppelbindung bevorzugt dihydroxyliert.<sup>[110]</sup> Die mäßige Ausbeute kann dadurch erklärt werden, dass die Umsetzung des Edukts **86** nicht vollständig war und noch Startmaterial reisoliert werden konnte. Des Weiteren wurde ein Nebenprodukt isoliert, dessen Struktur nicht aufgeklärt werden konnte.

Das Diol **88** konnte ausgehend vom Triol **89** durch die Schätzung der primären Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCI) in einer guten Ausbeute von 74 % hergestellt werden. Das D-Glucal (**90**), welches sich von Glucose ableitet, wurde ebenfalls an der primären Hydroxygruppe geschützt. Das tritylgeschützte 3,4-Diol **91** wurde mit einer Ausbeute von 48 % erhalten. Ein Grund für die moderate Ausbeute war, dass die Umsetzung des Edukts **90** unter den gewählten Bedingungen nicht vollständig verlief.

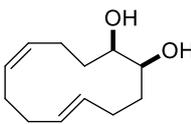
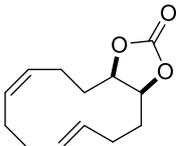
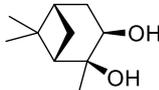
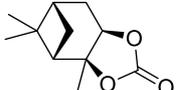
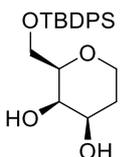
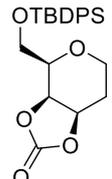
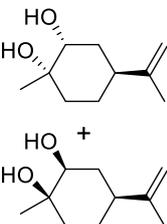
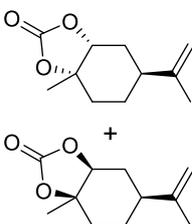
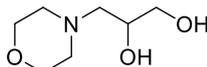
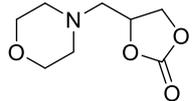
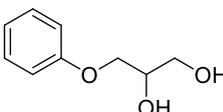
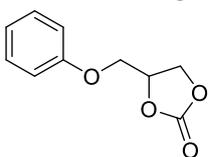
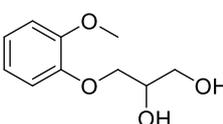
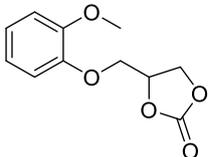
Das aus der Masterarbeit entwickelte Syntheseprotokoll zur Carbonat-Schätzung von 1,2-Diolen wurde nachfolgend auf verschiedene Substrate angewendet. In **Tabelle 3.1** sind die Ergebnisse der erfolgreich umgesetzten 1,2-Diole dargestellt.

Es konnten eine Vielzahl von unterschiedlich funktionalisierten 1,2-Diolen umgesetzt und mit guten bis sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Carbonate erhalten werden. Substrate aus Eintrag 1-4 wurden bereits in der Masterarbeit umgesetzt. Ihre Ausbeuten konnten im Vergleich zur Masterarbeit verbessert werden: So konnte die Ausbeute des Testsystems **78** von 84 % auf 86 % erhöht werden. Die Ausbeute des Carbonats **92** konnte leicht von 91 % auf 92 % gesteigert werden. Durch Produkt **92** konnte bereits in der Masterarbeit gezeigt werden, dass sowohl die Synthese von *cis*- als auch von *trans*-Carbonaten möglich ist. Die Ausbeute des Carbonats **93** konnte auf 88 % gesteigert werden und zeigte, dass die Schützung an einer tertiären Hydroxygruppe möglich ist. Auch die Umwandlung des THF-Derivats **94** in das Carbonat **95** konnte von 74 % auf 80 % verbessert werden.

**Tabelle 3.1:** Ergebnisse der NMO-vermittelten Carbonat-Synthese aus 1,2-Diolen.

Eintrag	Substrat	Verb.	Produkt	Verb.	Ausbeute [%]
1		<b>76</b>		<b>78</b>	<b>86</b> (MA: 84) <sup>b)</sup>
2		<b>85</b> ( <i>syn:anti</i> = 3:1)		<b>92</b> ( <i>cis:trans</i> = 3:1)	<b>92</b> (MA: 91) <sup>b)</sup>
3		<b>84</b>		<b>93</b>	<b>88</b> (MA: 84) <sup>b)</sup>
4		<b>94</b>		<b>95</b>	<b>80</b> (MA: 74) <sup>b)</sup>
5		<b>96</b>		<b>97</b>	<b>94</b>
6		<b>98</b>		<b>99</b>	<b>86</b>
7		<b>100</b>		<b>101</b>	<b>80</b>
8		<b>102</b>		<b>103</b>	<b>84</b>

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

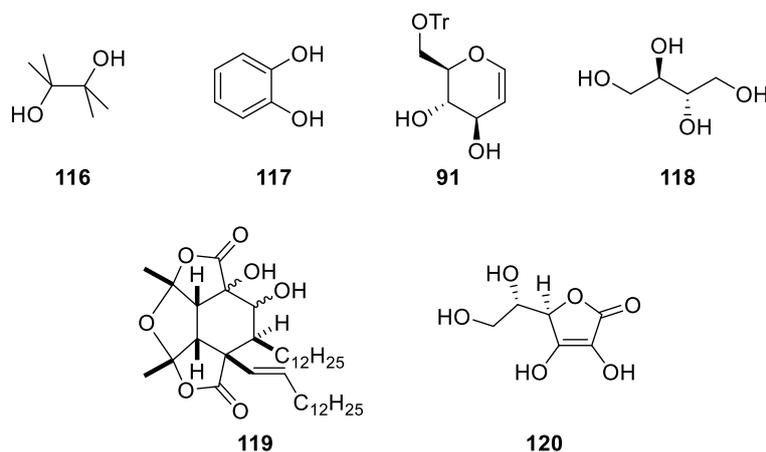
Eintrag	Substrat	Verb.	Produkt	Verb.	Ausbeute [%]
9		104		105	67
10		106		107	86
11		88		108	82
12		87 (d.r. 1.7:1.0)		109 (d.r. 5.0:1.0)	50
13		110		111	80
14		112		113	71
15		114		115	79

Alle Experimente wurden in ausgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ansatzgröße: 0.5 mmol des Substrats. <sup>a)</sup> 0.6 mmol/mL HCA in DCM. <sup>b)</sup> Erzielte Ausbeuten aus der Masterarbeit (MA).

Die beste Ausbeute wurde mit 94 % bei der Synthese von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on (**97**) erzielt (Eintrag 5). Aber auch das entsprechende längerkettige Carbonat **99** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 86 % synthetisiert werden. Neben den acyclischen Verbindungen ließen sich auch cyclische Verbindungen problemlos in die entsprechenden Carbonate überführen: *cis*-Cyclooctan-1,2-diol (**102**) konnte mit 84 % zum entsprechenden Carbonat **103** überführt werden. Auch aus dem olefinischen Macrocyclus **104** wurde das entsprechende Carbonat **105** mit einer Ausbeute von 67 % erhalten. *Cis*-Cyclohexan-1,2-diol (**100**) wurde mit einer Ausbeute von 80 % in das entsprechende Carbonat **101** überführt. Auch die cyclischen Monoterpene Pinandiol (**106**) und die Dihydroxylierungsprodukte von (*S*)-Limonen **87a** und **87b** konnte mit der Methode zu den entsprechenden Carbonaten umgesetzt werden. Beide Monoterpene-Verbindungen weisen jeweils eine sekundäre und

eine tertiäre Hydroxygruppe auf. Dies sind zwei weitere Beispiele dafür, dass sich sterisch gehinderte Hydroxygruppen mit dieser Methode umsetzen lassen. Das sterisch gehinderte Pinan-Carbonat **107** konnte sogar mit einer sehr guten Ausbeute von 86 % synthetisiert werden. Die Ausbeute des Carbonats **109** ist mit 50 % dagegen moderat ausgefallen. Bei der Umsetzung des Diols **87** wurde ein Diastereomergemisch im Verhältnis von 1.7:1.0 eingesetzt. Das Verhältnis des Diastereomergemisch des Produkts **109** betrug 5:1. Dieses Ergebnis zeigt, dass eines der beiden Diastereomere bevorzugt reagiert und ist der Grund für die moderate Ausbeute. Auch Amine werden bei dieser Methode toleriert, wie die Umsetzung des Morpholinderivats **110** zeigt. Und auch die Umsetzung der Phenylester **112** und **114** führte in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Carbonaten.

Neben den erfolgreich umgesetzten 1,2-Diolen gab es auch einige Substrate, die nicht zu Carbonaten umgesetzt werden konnten. Diese sind in **Abbildung 3.1** dargestellt.



**Abbildung 3.1:** Schematische Darstellung der Substrate, welche nicht mit der entwickelten NMO-Methode umgesetzt werden konnten.

Bei der NMO-vermittelten Reaktion mit Pinacol (**116**) konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Tertiäre Hydroxygruppen lassen sich in der Regel nur unter sehr harschen Reaktionsbedingungen umsetzen.<sup>[111,112]</sup> Das ist vermutlich der Grund, weshalb keine Umsetzung des Edukts **116** erfolgte. Auch die Reaktion von Catechol (**117**) unter diesen Bedingungen führte zu keiner Umsetzung. Catechol zählt zu den Phenolen. Phenole unterscheiden sich aufgrund der Mesomeriestabilisierung von aliphatischen und cyclischen Alkoholen insbesondere in ihrer Reaktivität. Die Hydroxyfunktion von Phenolen weisen niedrigere  $pK_S$ -Werte auf als Alkohole, weshalb sie zu den schwachen organischen Säuren zählen und sie sich leichter unter basischen Reaktionsbedingungen deprotonieren lassen. Bei der NMO-vermittelten Carbonatschätzung mit HCA (**75**) entsteht Chloroform. Dieses Nebenprodukt weist einen  $pK_S$ -Wert von 15.5 auf.<sup>[113]</sup> Die beiden  $pK_S$ -Werte für Catechol (**117**) liegen bei 9.24 und 13.0.<sup>[114]</sup> In **Schema 3.6** (oben) ist beispielhaft die

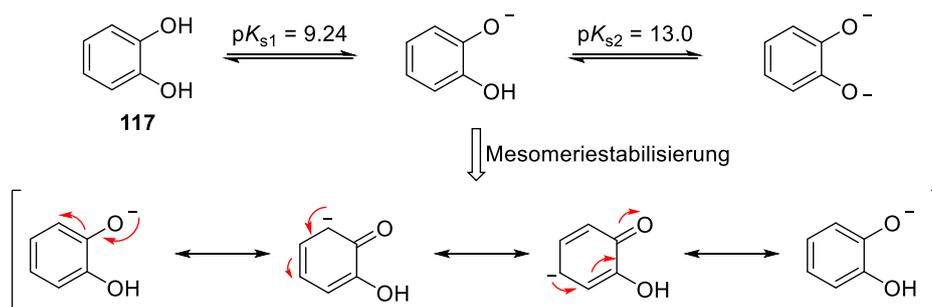
Mesomeriestabilisierung der negativen Ladung nach der einfachen Deprotonierung von Catechol (**117**) gezeigt. Vermutlich ist durch die Delokalisierung der negativen Ladung das Phenolat-Anion zu stark deaktiviert für den nucleophilen Angriff bei der NMO-vermittelten Methode zur Carbonat-Schätzung, weshalb keine Umsetzung beobachtet werden konnte.

Bei der Umsetzung des tritylgeschützten D-Glucals (**91**) konnte zwar eine Umsetzung beobachtet werden, welche jedoch nicht zum gewünschten Carbonat führte. Bereits in seiner Dissertation konnte P. MERKEL<sup>[108]</sup> zeigen, dass das D-Glucal (**90**) unter Anwendung seiner entwickelten NMO-Methode zur Acetylierung das zweifach acetylierte Produkt entsteht. Die Acetylierung trat in der C6- und in der allylischen C3-Position auf. Beim tritylgeschützten D-Glucal **91** ist die C6-Position bereits geschützt. Es kann vermutet werden, dass an der C3-Position trichloracetyliert wurde. Aufgrund der *anti*-Stellung der Hydroxygruppen zueinander ist aber ein Ringschluss unwahrscheinlich. Als Produkt würde ein *trans*-anellierter 5,6-Bicyclus entstehen, welcher schwierig zugänglich ist.

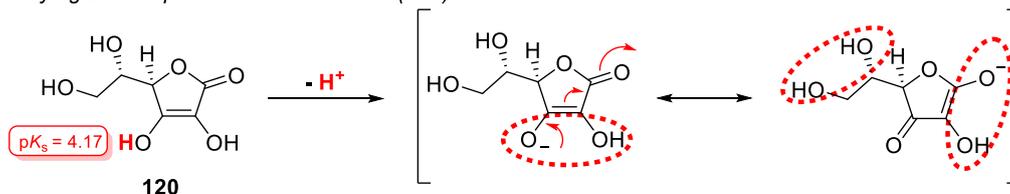
Bei der Umsetzung von Erythrit (**118**) konnte keine Produktbildung beobachtet werden aufgrund von Löslichkeitsproblemen des Edukts **118**. Auch die Reaktion des Paracaseolid-Derivats **119** führte zu keiner Umsetzung. Grund dafür ist wahrscheinlich die große sterische Hinderung des Moleküls **119**, welche auf die langen Alkylketten zurückzuführen ist.

Aufgrund der vinylogenen Hydroxyfunktion in C3-Position von L-Ascorbinsäure (**120**) sind drei verschiedene Stellen für die Bildung von Carbonaten denkbar (**Schema 3.6**, unten). Dies führte zu einem komplexen Produktgemisch, welches dünnschichtchromatographisch nachgewiesen wurde.

Deprotonierung und Mesomeriestabilisierung von Catechol (**117**):

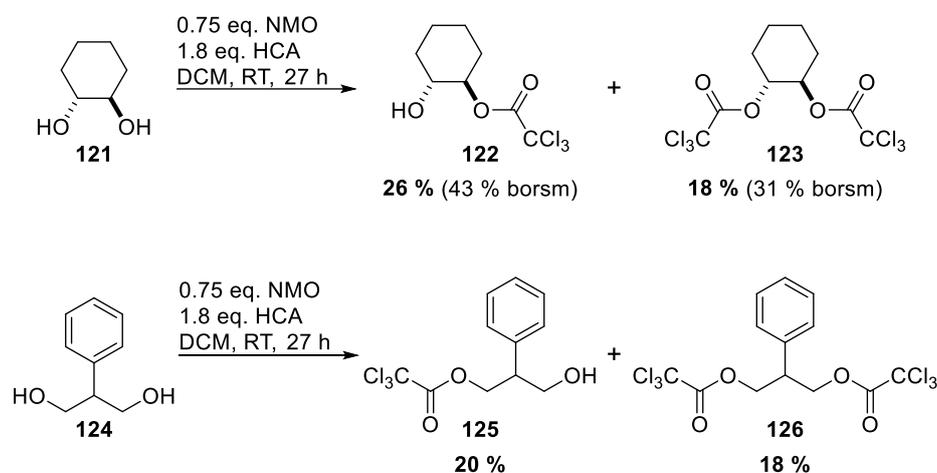


Vinylogie-Prinzip von L-Ascorbinsäure (**120**):



**Schema 3.6:** Mesomeriestabilisierung des einfach-deprotonierten Catechol-Anions (oben) und die möglichen Reaktionszentren von L-Ascorbinsäure (**120**) für die NMO-vermittelte Carbonat-Schätzung. Der erste  $pK_s$ -Wert der Ascorbinsäure (**120**) beträgt 4.17.<sup>[115]</sup>

Bei zwei weiteren Substraten wurden anstelle der Carbonatbildung die Synthese von trichloracetylierten Produkten beobachtet (**Schema 3.7**). Die NMO-vermittelte Reaktion von *trans*-Cyclohexan-1,2-diol (**121**) führte zum mono- **122** und zum bis-trichloracetyliertem Produkt **123** mit einer Ausbeute von 26 % und 18 %. Hierbei wurde 40 % des Startmaterials reisoliert. Außerdem konnten weitere Spots per Dünnschichtchromatographie nachgewiesenen werden. Hierbei handelt es sich vermutlich um die zuvor beschriebenen dichloracetylierten Nebenprodukte. Das keine gewünschte Carbonatbildung beobachtet werden konnte, ist ähnlich wie beim tritylgeschützten D-Glucal **91**, vermutlich darauf zurückzuführen, dass ein *trans*-annelierter 5,6-Bicyclus entstehen würde.

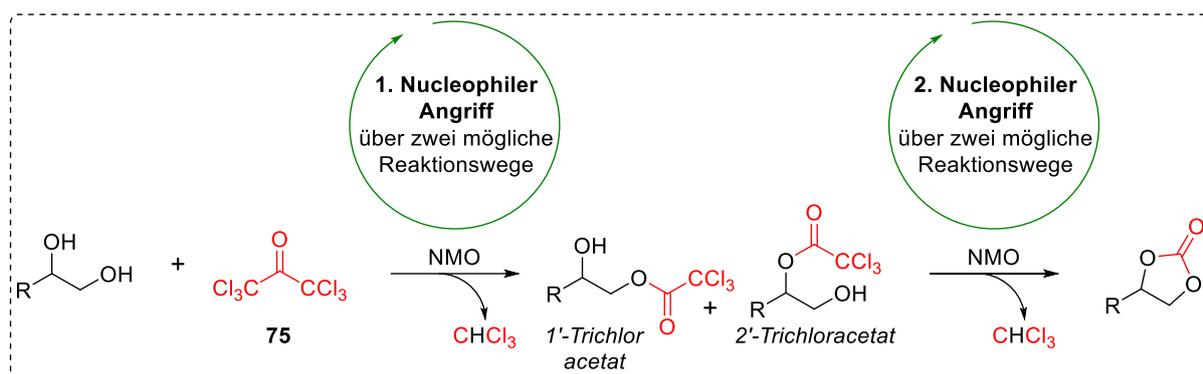


**Schema 3.7:** NMO-vermittelte Reaktion von 1,2-Diolen zu trichloracetylierten Produkten.

Die entwickelte Methode wurde auch auf ein 1,3-Diol angewendet. Dies würde bei einem erfolgreichen Ringschluss zu einem sechsgliedrigem Carbonatring führen. Die NMO-vermittelte Reaktion von 2-Phenylpropan-1,3-diol (**124**) lieferte mit 20 % Ausbeute das mono-trichloracetylierte Produkt **125** und mit 18 % das bis-trichloracetylierte Produkt **126**. Darüber hinaus wurden noch weitere Produkte beobachtet, die aber nicht näher charakterisiert wurden. Vermutlich handelt es sich auch hier um die dichloracetylierten Nebenprodukte. Es kann vermutet werden, dass die zweite Veresterung zum bis-Trichloroacetat **126** schneller als die Carbonatbildung ist, da HCA (**75**) gegenüber NMO (**71**) reaktiver ist als das Trichloroacetat **125**.

### 3.1.3 Mechanistische Untersuchungen

In **Kapitel 3.1.1** wurden bereits die zwei möglichen Reaktionswege für die Umsetzung von Alkoholen mit Trichlormethylketonen anhand von Trichloracetone beschrieben. Bei der NMO-vermittelten Reaktion von 1,2-Diolen mit dem bis-Trichlormethylketon Hexachloracetone (**75**) werden die gleichen beiden möglichen Reaktionswege angenommen. Hierbei erfolgt der nucleophile Angriff zweimal hintereinander mit der Ausbildung einer trichloracetylierten Verbindung als Zwischenstufe (**Schema 3.8**).

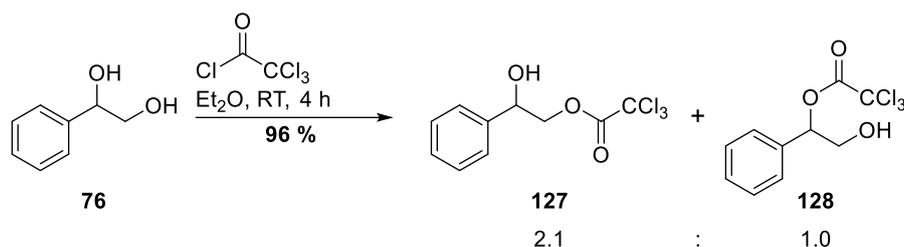


**Schema 3.8:** Mögliche Ringschlussbildung zum Carbonat unter Entstehung von trichloracetylierten Verbindungen als Zwischenstufe.

Der erste nucleophile Angriff kann sowohl ausgehend von der primären als auch von der sekundären Hydroxygruppe erfolgen und die entsprechenden Trichloracetate als Zwischenstufe bilden. Da die Reaktivität von primären Hydroxygruppen größer ist als von sekundären,<sup>[116]</sup> wird die Ausbildung des 1'-Trichloracetats als wahrscheinlicher angenommen bzw. tritt im Vergleich zum 2'-Trichloracetat vermehrt auf.

#### 3.1.3.1 Synthese der trichloracetylierten Zwischenstufe

Für die mechanistischen Untersuchungen wurde erneut, wie bereits in der Masterarbeit zuvor, *rac*-1-Phenylethan-1,2-diol (**76**) als Testsubstrat verwendet. Der aromatische Charakter ermöglicht eine dünnschichtchromatographische Reaktivitätsverfolgung unter UV-Licht. Außerdem handelt es sich um ein sterisch recht ungehindertes Substrat. Zunächst sollte das Testsystem **76** in 2-Hydroxy-2-phenylethyl-2,2,2-trichloracetat (**127**) überführt werden (**Schema 3.9**). Anschließend sollte gezeigt werden, dass in Anwesenheit von NMO das Trichloracetat **127** unter Ringbildung zum Carbonat **78** weiterreagiert.

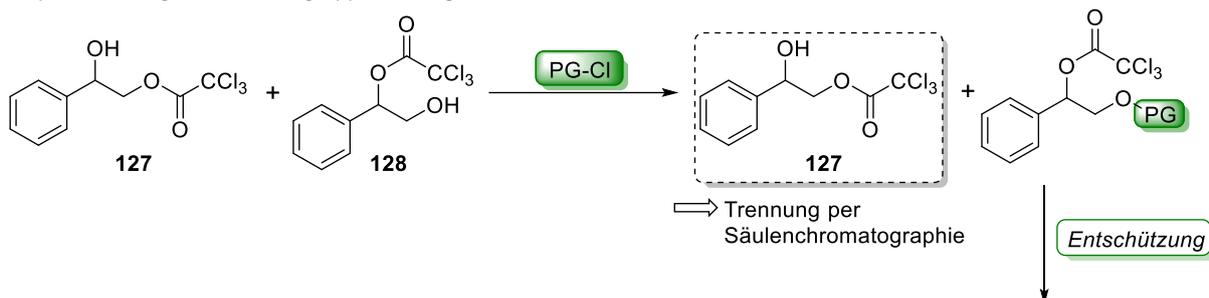


**Schema 3.9:** Darstellung der mono-trichloracetylierten Produkte **127** und **128**.

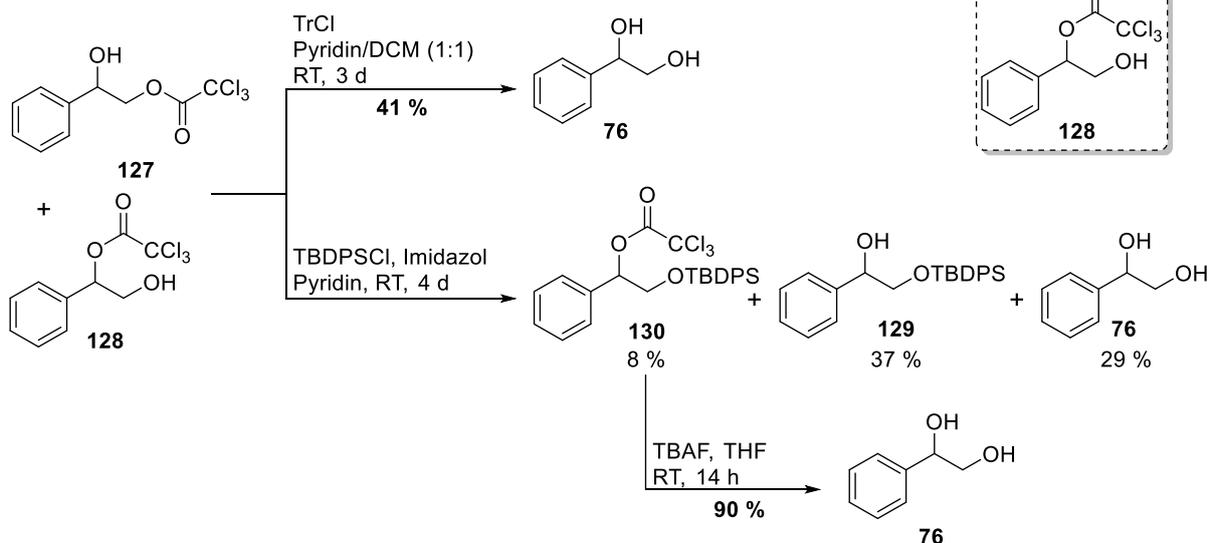
Bei der Umsetzung des Testdiols **76** mit Trichloroacetylchlorid konnte ein Regioisomerengemisch aus den mono-trichloracetylierten Produkten **127** und **128** mit einer exzellenten Ausbeute von 96 % erhalten werden. Zusätzlich wurden noch 2 % des zweifach trichloroacetylierten Diols **77** isoliert. Das Regioisomerengemisch konnte aufgrund identischer  $R_f$ -Werte in verschiedenen Eluenten-Gemischen säulenchromatographisch nicht getrennt werden.

Nachfolgend sollten zunächst die Konstitutionsisomere voneinander getrennt werden, damit anschließend eine getrennte mechanistische Untersuchung der Trichloroacetate **127** und **128** erfolgen konnte. Die Trennung der Konstitutionsisomere sollte mittels einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie<sup>[117]</sup> erfolgen. Durch die Wahl einer sperrigen Schutzgruppe (PG) können selektiv primäre Hydroxygruppen gegenüber sekundären geschützt werden. In **Schema 3.10** (oben) ist gezeigt, dass durch die anschließliche Schützung der primären Hydroxygruppe das 1'-Trichloroacetat **127** nach säulenchromatographischer Trennung als unverändert vorliegende Substanz erhalten werden kann. Die nachfolgende Entschützung der primären Hydroxygruppe des geschützten Isomers würde das gewünschte 2'-Trichloroacetat **128** liefern.

Geplante orthogonale Schutzgruppenstrategie:



Durchgeführte Schutzgruppen-Synthesen:



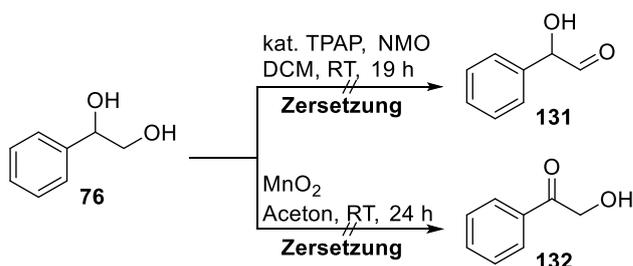
**Schema 3.10:** Schematische Darstellung der geplanten orthogonalen Schutzgruppenstrategie (oben) und die durchgeführten Schützungen des Regioisomergemisches (unten).

Als sperrige Schutzgruppen zur selektiven Schützung von primären Hydroxygruppe können unter anderem Trityl-<sup>[118]</sup> und auch TBDPS-Schutzgruppen<sup>[119]</sup> eingesetzt werden. Der Versuch der Schutzgruppeneinführung ist in **Schema 3.10** (unten) dargestellt. Die Einführung der Tritylschutzgruppe durch Tritylchlorid im Unterschuss in Pyridin/DCM (1:1) als Lösungsmittelgemisch führte zur Zersetzung der Verbindung. Hierbei konnten lediglich 41 % des *rac*-1-Phenylethan-1,2-diols (**76**) isoliert werden. Auch die Umsetzung der Konstitutionsisomere **127** und **128** mit 0.5 Äquivalenten TBDPSCI führte zu einem komplexen Produktgemisch, bei dem erneut 29 % des 1-Phenylethan-1,2-diols (**76**) isoliert wurde. Außerdem wurde das mono-TBDPS-geschützte Diol **129** mit 37 % Ausbeute und das zweifach geschützte Diol **130** mit 8 % Ausbeute erhalten. Beim doppeltgeschützten Diol **130** wurde anschließend versucht, selektiv die TBDPS-Schutzgruppe durch Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abzuspalten. Aber auch hier konnte lediglich *rac*-1-Phenylethan-1,2-diol (**76**) reisoliert werden. Es scheint, als wären die Trichloroacetylverbindungen unter den basischen Bedingungen nicht stabil, was zur Zersetzung des Regioisomergemisches **127** und **128** führte. Um das zu überprüfen, wurde das Regioisomergemisch **127** und **128** für mehrere Tage bei Raumtemperatur in Pyridin

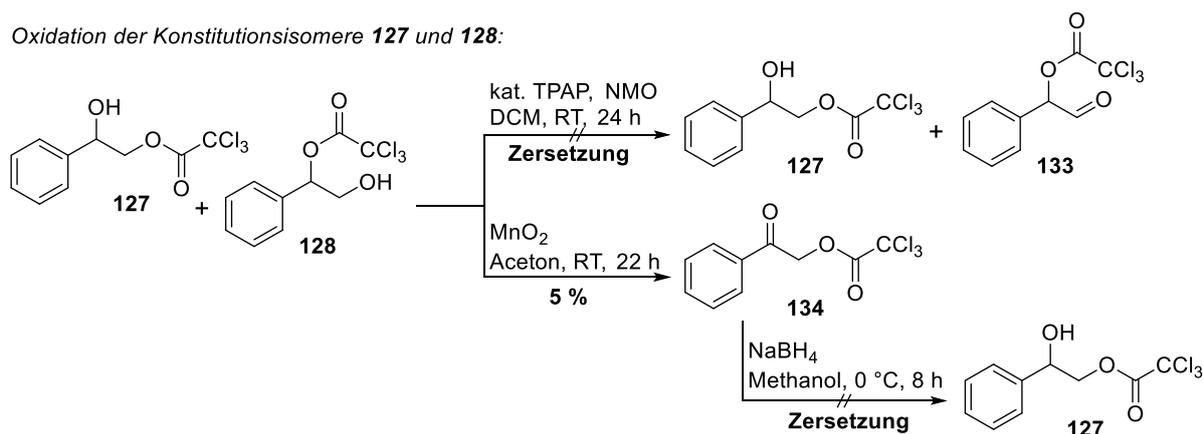
gerührt. Hierbei konnte eine langsame Zersetzung zu Phenylethan-1,2-diol (**76**) beobachtet werden. Dies ist verwunderlich, da sich Trichloracetylgruppen üblicherweise mit Trichloracetylchlorid in Pyridin in Alkohole einführen lassen.<sup>[120]</sup> Eventuell führt die Anwesenheit der benachbarten Hydroxygruppe zu einer erhöhten Instabilität der Trichloracetat-Verbindungen.

Eine weitere Variante zur Trennung der Regioisomere sollte per Derivatisierung erfolgen. Die Derivatisierung sollte durch die selektive Oxidation jeweils einer der beiden Hydroxygruppen erfolgen. Als Oxidationsmittel wurden Mangandioxid und Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) gewählt. Mangandioxid ist für die selektive Oxidation von benzylicchen Hydroxygruppen geeignet. Über diese Methode lassen sich selektiv sekundäre benzyliche Hydroxygruppen in Anwesenheit von primären Hydroxygruppen oxidieren.<sup>[121–123]</sup> Dagegen lassen sich primäre Alkohole in der Gegenwart von TPAP leichter oxidieren als sekundäre.<sup>[124,125]</sup> In **Schema 3.11** sind die Versuche zur Oxidation am Testsubstrat **76** und am Regioisomerengemisch zusammengefasst.

Oxidation des Testsubstrats **76**:



Oxidation der Konstitutionsisomere **127** und **128**:



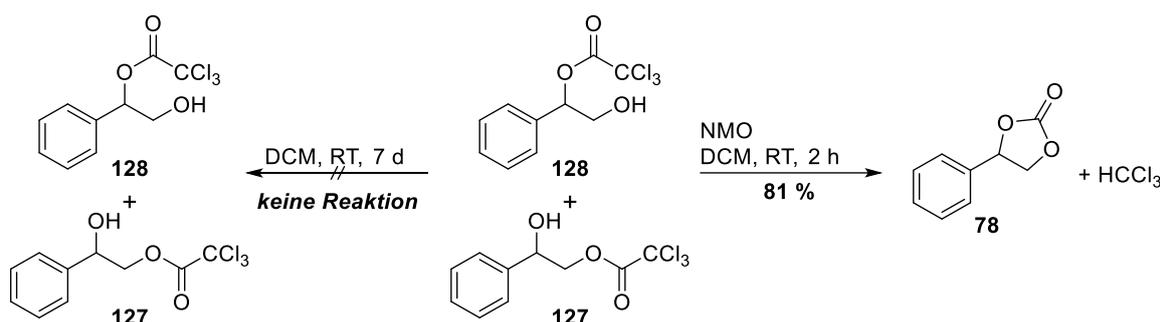
**Schema 3.11:** Zusammenfassung der Derivatisierungs-Ergebnisse durch die selektive Oxidation.

Die selektiven Oxidationen des Testsubstrats **76** durch TPAP und Mangandioxid führten in beiden Fällen zur Zersetzung des Moleküls. Auch bei der selektiven Oxidation der Trichloracetate **127** und **128** durch TPAP konnte lediglich eine Zersetzung beobachtet

werden. Ausschließlich bei der Oxidation der Konstitutionsisomere mit Mangandioxid konnte mit 5 % Ausbeute das gewünschte Oxidationsprodukt **134** isoliert werden. Überwiegend wurde aber auch hier eine Zersetzung beobachtet. Das Oxidationsprodukt **134** sollte durch Natriumborhydrid als mildes Reduktionsmittel zum gewünschten 1'-Trichloracetat **127** reduziert werden. Aber auch hier konnte lediglich eine Zersetzung beobachtet werden.

### 3.1.3.2 Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

Da die Trennung durch Derivatisierung der Regioisomere **127** und **128** aufgrund ihrer Instabilität unter diversen Reaktionsbedingungen nicht möglich war, wurde für die nachfolgende Untersuchung zum Reaktionsmechanismus das Konstitutionsisomeren-gemisch **127** und **128** verwendet. Die Nachweisreaktion, dass es sich bei den Trichloracetaten **127** und **128** um die Zwischenstufen bei der NMO-vermittelten Carbonat-Schätzung handelt, ist in **Schema 3.12** zu sehen. Nur in Anwesenheit von NMO erfolgt aus den Trichloracetaten **127** und **128** die Bildung des Carbonats **78**.

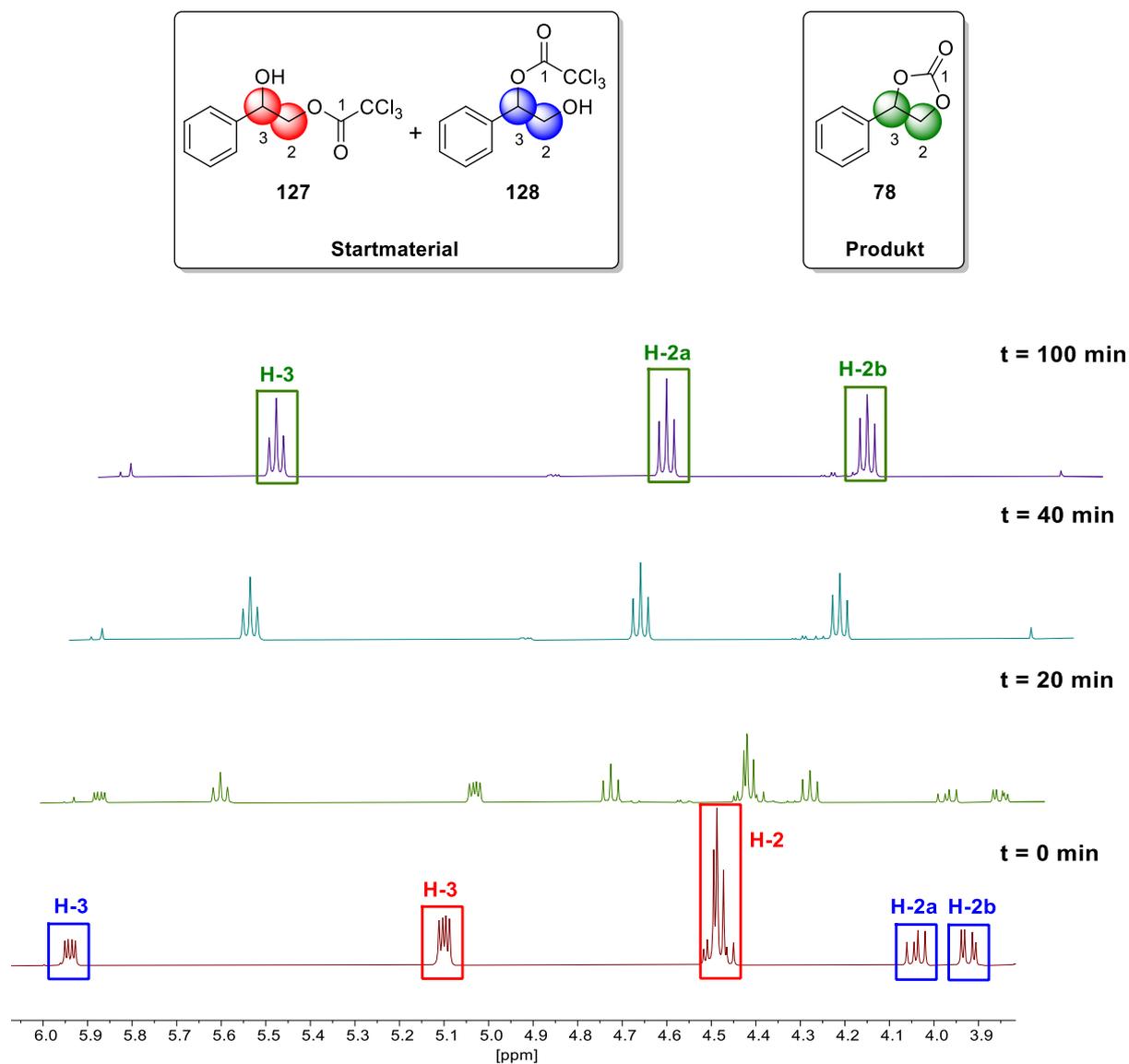


**Schema 3.12:** Nachweisreaktion zur NMO-vermittelten Carbonat-Schätzung von 1,2-Diolen am Beispiel der Trichloracetate **127** und **128**.

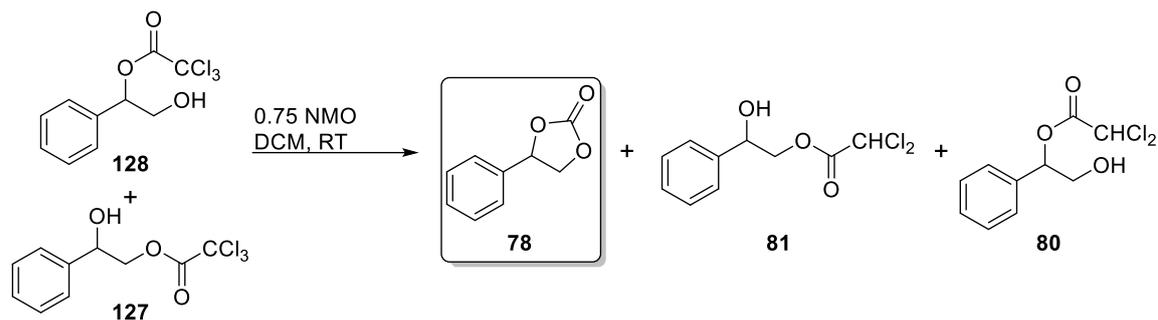
Das Regioisomeren-gemisch **127** und **128** wurde zunächst für mehrere Tage in Dichlormethan gerührt. Hierbei wurde, wie zu erwarten war, keine Umsetzung beobachtet. Nachdem anschließend 0.75 Äquivalente NMO zur Reaktionslösung hinzugefügt wurden, konnte die Umsetzung zum Carbonat **78** festgestellt werden. Das Carbonat **78** wurde mit einer Ausbeute von 81 % isoliert. Es konnte gezeigt werden, dass beide Trichloracetate zum Produkt führen.

Mittels NMR-spektroskopischer Reaktionsverfolgung (**Abbildung 3.2**) sollte abschließend überprüft werden, welches der beiden Trichloracetate **127** oder **128** schneller unter Einsatz von NMO zum Carbonat reagiert. Aufgrund der freien primären Hydroxygruppe des 2'-Trichloracetats **128** wird vermutet, dass diese Verbindung schneller reagiert als das 1'-Trichloracetat **127**.

Die Bestimmung der Ausbeuten erfolgte mittels 1,4-Dimethoxybenzol als internem Standard. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3.2** zusammengefasst. Zum Zeitpunkt 0 (das heißt vor der Zugabe von NMO) wurde die erste Probe aus der Reaktionslösung entnommen, sowie nach 20, 40 und 100 Minuten. Die anschließende Säulenfiltration mit Ethylacetat als Elutionsmittel führte zum Reaktionsabbruch, und die entsprechenden  $^1\text{H-NMR}$ s wurden vermessen.



**Abbildung 3.2:** Ausschnitt der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vom Reaktionsverlauf der NMO-vermittelten Carbonat-Schützung.

**Tabelle 3.2:** Ergebnisse der Reaktionsverfolgung.

 Verhältnis von **127:128** = 2.1:1.0

Eintrag	Probenentnahme [min]	Menge von <b>127</b> [%]	Menge von <b>128</b> [%]	Ausbeute von <b>78</b> [%]	Ausbeute von <b>81</b> [%]	Ausbeute von <b>80</b> [%]
1	0	62	29	-	-	-
2	20	51	20	23	-	-
3	40	-	-	68	7	3
4	100	-	-	74	7	3

<sup>a)</sup> Die Ausbeuten wurden mittels eines internen Standards (1,4-Dimethoxybenzol) im <sup>1</sup>H-NMR bestimmt.

Aus **Abbildung 3.2** und der zugehörigen **Tabelle 3.2** wird ersichtlich, dass vor der Zugabe von NMO (zum Zeitpunkt 0) keine Produktbildung zum Carbonat **78** stattfand. Bereits in **Schema 3.12** wurde gezeigt, dass NMO für die Carbonatbildung aus den Trichloracetaten notwendig ist. Das ermittelte Verhältnis der beiden Trichloracetate **127** und **128** beträgt 2.1:1.0 (Eintrag 1) und deckt sich damit mit dem zuvor bestimmten Verhältnis mittels <sup>1</sup>H-NMR (vgl. **Schema 3.9**). Bereits nach 20 Minuten konnte die Produktbildung des Carbonats **78** beobachtet werden (Eintrag 2). Es zeigte sich, dass beide Trichloracetate recht schnell zum Carbonat **78** in Anwesenheit von NMO reagieren. Hierbei veränderte sich das Verhältnis der beiden Trichloracetate leicht zu 2.6:1.0 Diese Beobachtung deckt sich mit den Erwartungen, dass das 2'-Trichloracetat **128** aufgrund seiner freien primären Hydroxygruppe etwas schneller zum Carbonat reagiert. Nach 40 Minuten (Eintrag 3) konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Neben dem Carbonat **78** wurden aber auch die Bildung der bereits zuvor erwähnten dichloroacetylierten Nebenprodukte **80** und **81** bei der Reaktionsverfolgung beobachtet. Dies ist in **Abbildung 3.3** durch Vergrößerung des <sup>1</sup>H-NMR-Ausschnitts nach 100 Minuten deutlich gemacht wurden.

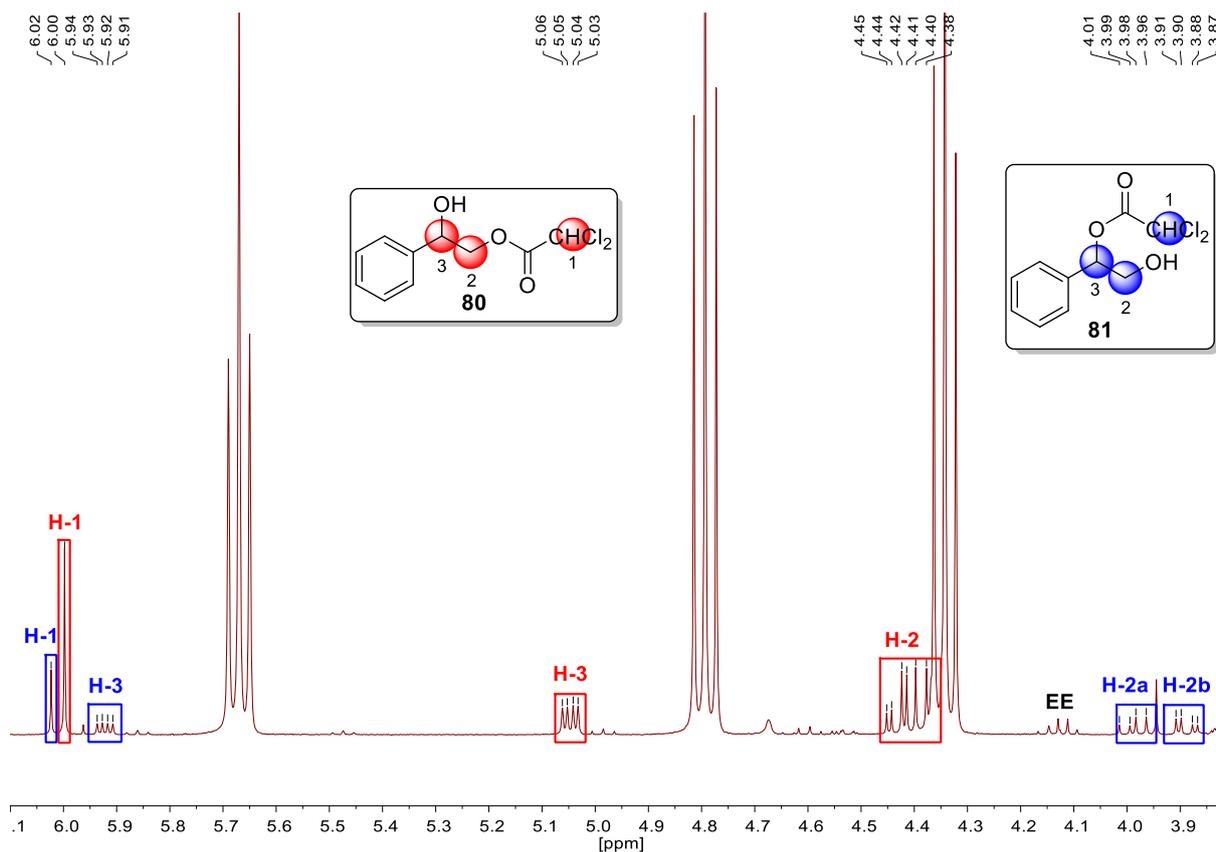
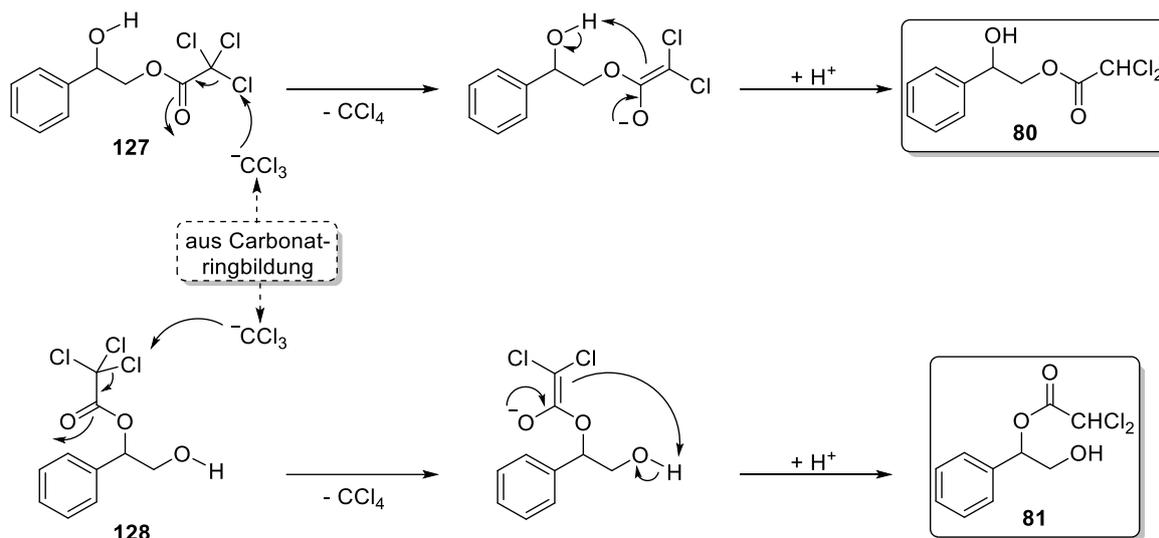


Abbildung 3.3: Ausschnitt des  $^1\text{H-NMRs}$  des Produktgemisches nach 100 Minuten.

Die Entstehung der dichloracetylierten Nebenprodukte **80** und **81** lässt sich durch den Ketenmechanismus (vgl. **Schema 3.4**) erklären und ist am Beispiel der Trichloracetate **127** und **128** im nachfolgenden **Schema 3.13** gezeigt.

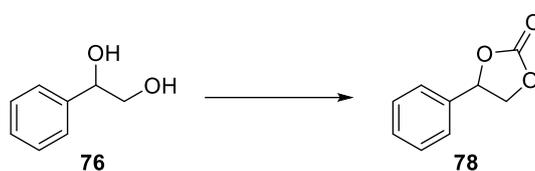


Schema 3.13: Mechanismusvorschlag für die Bildung der dichloracetylierten Nebenprodukte **80** und **81**.

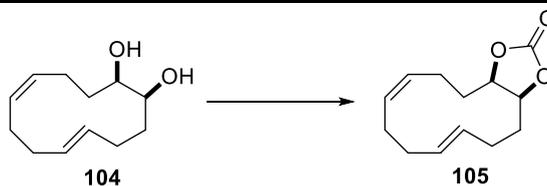
### 3.1.4 Vergleich der NMO-Methode mit CDI

Zum Schluss wurde die entwickelte Methode noch mit einer Standardmethode zur Herstellung von Carbonaten verglichen. Zur Herstellung von Carbonaten sind eine Reihe von Reagenzien bekannt. Insbesondere Phosgen<sup>[126]</sup>, Diphosgen<sup>[127]</sup>, Triphosgen<sup>[128]</sup> und 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI)<sup>[129,130]</sup> stellen häufig verwendete Reagenzien dar. Aufgrund der extremen Toxizität von Phosgen, Di- und Triphosgen erfolgte der Vergleich ausschließlich mit dem ungiftigen CDI. In **Tabelle 3.3** sind die NMO- und die CDI-Methoden zur Carbonat-Synthese gegenübergestellt.

**Tabelle 3.3:** Ergebnisse der NMO- und CDI-Methoden zur Carbonat-Schätzung.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	T	Ausbeute von 78 [%]
1	1.8 eq. HCA, 0.75 eq. NMO, DCM 27 h <sup>a)</sup>	RT	86
2	1.8 eq. CDI, DCM, 27 h	RT	88
3	1.8 eq. CDI, DCM, 27 h	40 °C	91

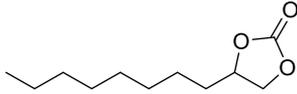
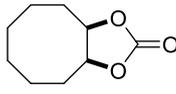
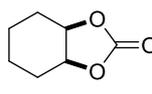


Eintrag	Reaktionsbedingungen	T	Ausbeute von 105 [%]
4	1.8 eq. HCA, 0.75 eq. NMO, DCM 27 h <sup>a)</sup>	RT	67
5	1.8 eq. CDI, DCM, 27 h	RT	35 (20 % Diol 104)
6	2 x 1.5 eq. CDI, DCM, 46 h	RT	37 (Ausbeute Diol 104: n. b.)
7	1.8 eq. CDI, DCM, 27 h	40 °C	38 (11 % Diol 104)

Alle Experimente wurden in ausgeheizten Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ansatzgröße: 0.5 mmol des Substrats. <sup>a)</sup> 0.6 mmol/mL HCA in DCM. n. b. = nicht bestimmt

Um die beiden Methoden besser vergleichen zu können, wurden auch bei der CDI-Methode ebenfalls 1.8 Äquivalente der Carbonylquelle verwendet und die Reaktionsdauer betrug ebenfalls 27 Stunden. Aus **Tabelle 3.3** wird ersichtlich, dass die Umsetzung des Testsubstrats **76** sowohl mit der NMO- als auch mit der CDI-Methode zu sehr großen Ausbeuten führt (Eintrag 1-3). Anders sieht das Ergebnis bei der Umsetzung des Macrocyclus **104** aus. Während die NMO-Methode eine Ausbeute von 67 % lieferte

(Eintrag 4), betrug die Ausbeute mit der CDI-Methode lediglich 35 % (Eintrag 5). Es konnte außerdem beobachtet werden, dass die Reaktion nicht vollständig ablief im Vergleich zur NMO-Methode. Sowohl die Erhöhung der CDI-Äquivalente und Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 6) als auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur (Eintrag 7) führte zu keiner signifikanten Steigerung der Ausbeute. Um eine bessere Aussage treffen, zu können wurden noch weitere Substrate mit der CDI-Methode umgesetzt. Diese sind in **Abbildung 3.4** dargestellt.

			
	<b>98</b>	<b>103</b>	<b>101</b>
<b>NMO-Methode:</b>	86 %	84 %	80 %
<b>CDI-Methode:</b>	56 %	78 %	17 %

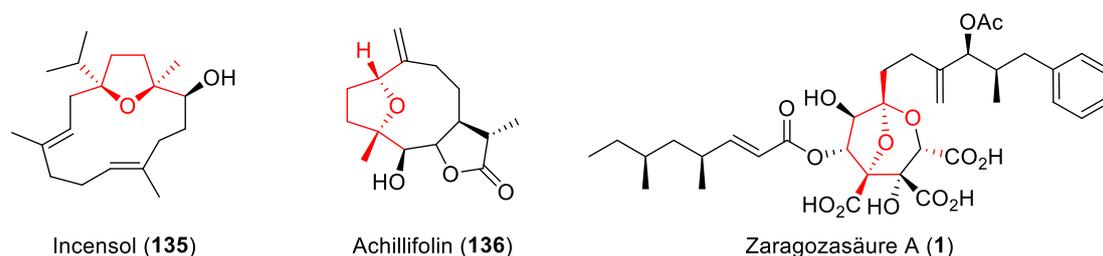
**Abbildung 3.4:** Vergleich der NMO- und CDI-Methoden zur Carbonat-Synthese.

Aus **Abbildung 3.4** geht hervor, dass in allen Beispielen die NMO-Methode besser geeignet war und deutlich höhere Ausbeuten erzielte. Dies wird insbesondere am Beispiel bei der Synthese des Carbonats **101** deutlich. Hier wurde mit der CDI-Methode lediglich eine Ausbeute von 17 % erzielt, während mit der NMO-Methode die Ausbeute um ein Vielfaches höher war mit 80 %.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass in fast allen untersuchten Fällen die entwickelte NMO-Methode eine bessere Umsetzung der Edukte und höhere Ausbeuten lieferte im Vergleich zur CDI-Methode.

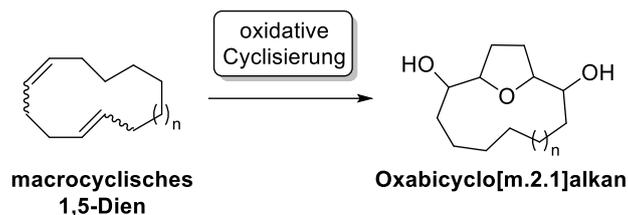
### 3.2 Oxidative Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der oxidativen Cyclisierung von Macrocyclen. Die oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen führt zu 2,5-disubstituierten THFs, welche ein interessantes und weit verbreitetes Strukturmotiv in Naturstoffen darstellen.<sup>[92]</sup> Bei einigen Naturstoffen, die dieses Strukturmotiv aufweisen, handelt es sich um (macro-)cyclische Verbindungen. Einige Beispiele für Macrocyclen mit einem 2,5-disubstituierten-THF-Strukturmotiv sind in **Abbildung 3.5** dargestellt. Dazu zählen zum Beispiel Incensol (**135**) und Achillifolin (**136**). Neben Macrocyclen sind 2,5-disubstituierte-THF-Struktureinheiten auch in zahlreichen cyclischen Naturstoffen vorzufinden. Eine wichtige Naturstoffklasse, die dieses Strukturmotiv besitzen, sind die Zaragozasäuren. Ein Beispiel dieser Klasse stellt die Zaragozasäure A (**1**) dar und ist in **Abbildung 3.5** gezeigt. Der Bicyclus der Zaragozasäuren stellt das Grundgerüst aller Zaragozasäuren dar und weist ebenfalls ein solches THF-Strukturmotiv auf. Die Synthese dieses Kernelements unter Anwendung der oxidativen Cyclisierung als Schlüsselschritt zum Aufbau des Grundgerüsts wird im **Kapitel 3.3** näher behandelt. Hierbei erfolgt zunächst der Aufbau des THF-Strukturmotivs, während der Ringschluss zum Bicyclus in einem späteren Schritt erfolgen soll.



**Abbildung 3.5:** Beispiele von (macro-)cyclischen Naturstoffen mit einem 2,5-disubstituierten THF-Ring als Strukturmotiv (in rot dargestellt).

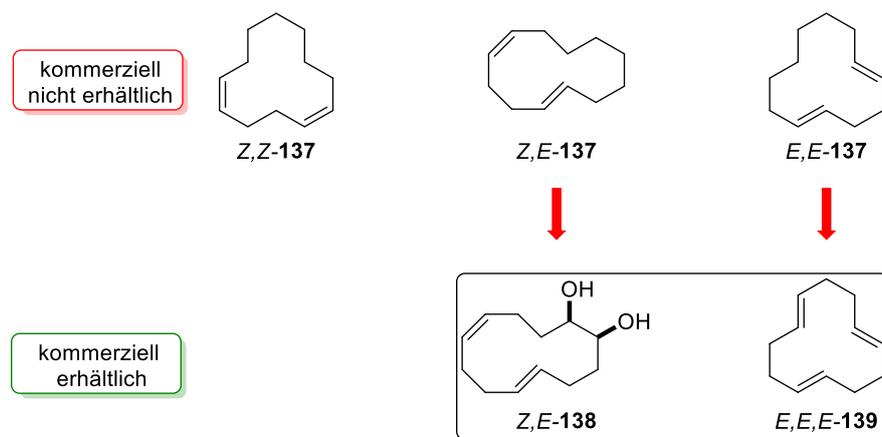
Im Folgendem Kapitel soll deshalb zunächst das Verhalten von macrocyclischen 1,5-Dienen unter Anwendung von oxidativen Cyclisierungsmethoden näher untersucht werden. Würde es gelingen, die oxidative Cyclisierung auf Macrocyclen auszuweiten, könnte damit der Zugang zu macrocyclischen Naturstoffen mit 2,5-disubstituierten THF-Struktureinheiten erleichtert werden, da so auch die Darstellung des THF-Rings nach der Ringschlussbildung erfolgen könnte (**Schema 3.14**).



**Schema 3.14:** Schematische Darstellung zur Synthese von Oxabicyclo[m.2.1]alkanen mittels oxidativer Cyclisierung ausgehend von macrocyclischen 1,5-Dienen. Abkürzungen:  $n = \text{CH}_2$ -Einheiten,  $m = \text{Anzahl der Gerüstatome des Hauptrings ohne die Brückenkopf-atome}$ .

Zur Untersuchung sollten exemplarisch 12-gliedrige Macrocyclen mit unterschiedlicher Doppelbindungsgeometrie herangezogen werden (**Abbildung 3.6**), da die Geometrie der Doppelbindungen die relative Stereochemie der Cyclisierungsprodukte bestimmt.<sup>[92]</sup> Für die direkte oxidative Cyclisierung ist ein 1,5-Abstand der Doppelbindungen notwendig.<sup>[87]</sup> Hieraus ergeben sich für einen 12-gliedrigen Ring drei mögliche Verbindungen (**Abbildung 3.6**): (1*Z*,5*Z*)-Cyclo-dodeca-1,5-dien (1*Z*,5*Z*-**137**), (1*Z*,5*E*)-Cyclododeca-1,5-dien (1*Z*,5*E*-**137**) und (1*E*,5*E*)-Cyclododeca-1,5-dien (1*E*,5*E*-**137**). Diese waren nicht kommerziell erhältlich, weshalb Derivate untersucht werden sollten.

Mögliche Cyclododeca-1,5-diene **137**:

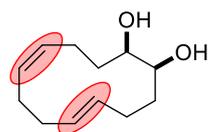


**Abbildung 3.6:** Mögliche Konfigurationsisomere von Cyclododeca-1,5-dien (**137**).

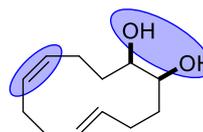
Abgeleitet vom (1*Z*,5*E*)-Cyclododeca-1,5-dien (1*Z*,5*E*-**137**) und (1*E*,5*E*)-Cyclododeca-1,5-dien (1*E*,5*E*-**137**) konnten das (1*Z*,5*E*)-Diol **138** und das (1*E*,5*E*,5*E*)-Trien **139** käuflich erworben werden. Das (1*Z*,5*Z*)-Dien **137** konnte nicht erworben werden.

Aufgrund der Anordnung der funktionellen Gruppen des Diendiols **138** lag der Fokus hauptsächlich auf dieser Verbindung. Die Verbindung **138** ist für verschiedene oxidative Cyclisierungsmethoden geeignet. Der 1,5-Dienabstand ist für die direkte metallkatalysierte oxidative Cyclisierung geeignet, während die 5,6-Dihydroxyalkenanordnung für die metallkatalysierte oxidative Cyclisierung von Bishomoallylalkoholen geeignet ist (**Schema 3.15**).<sup>[131]</sup>

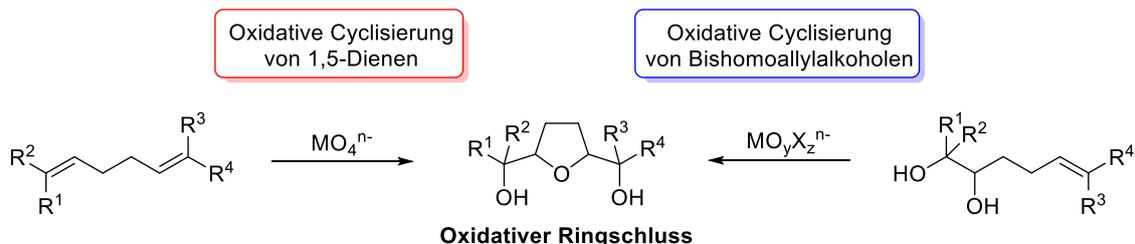
funktionelle Gruppen des Diendiols **138**:



**138**  
**1,5-Dien-Abstand**



**138**  
**5,6-Dihydroxyalken-Struktur**

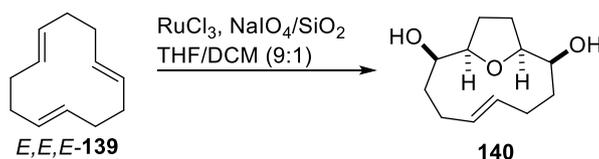


**Schema 3.15:** Schematische Darstellung der funktionellen Gruppen des Diendiols **138** und schematische Übersicht zur metallkatalysierten oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen und Bishomoallylalkoholen.

### 3.2.1 Untersuchungen zur Ruthenium-katalysierten direkten oxidativen Cyclisierung macrocyclischer 1,5-Diene

Zunächst wurde untersucht, ob unter Anwendung der direkten oxidativen Cyclisierung nach STARK *et al.*<sup>[91]</sup> eine Umsetzung des (*E,E,E*)-Triens **139** beobachtet werden kann. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3.4** zusammengefasst.

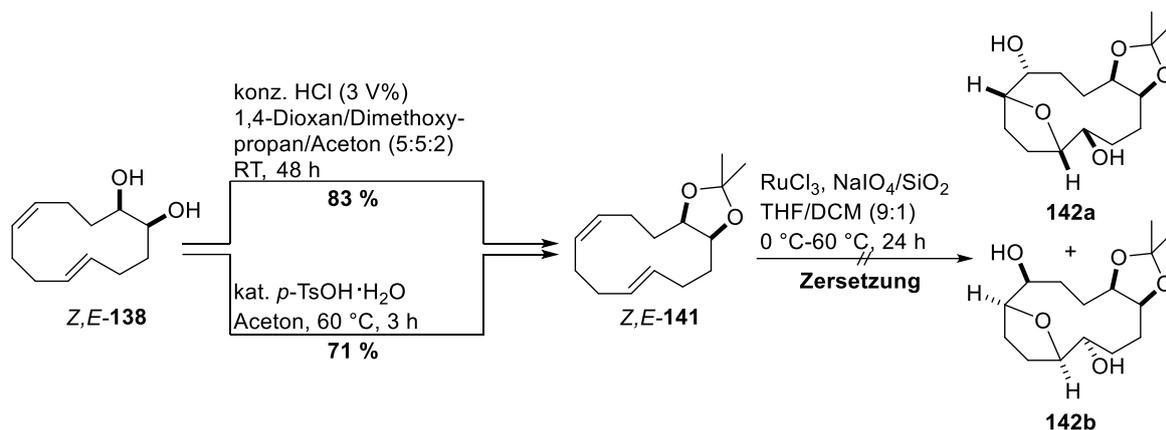
**Tabelle 3.4:** Ergebnisse der oxidativen Cyclisierung des (*E,E,E*)-Triens **139** mit RuO<sub>4</sub>.



Eintrag	RuCl <sub>3</sub> [mol%]	NaIO <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub> [eq.]	T [°C]	t [h]	Ausbeute von <b>140</b> [%]
1	0.2	2.2	0		keine Umsetzung
2	0.2	2.2	60		Zersetzung

Aus der Tabelle zeigt sich, dass unter Anwendung der oxidativen Cyclisierungsmethode bei 0 °C keine Umsetzung des (*E,E,E*)-Triens **139** erfolgte. Bei 60 °C konnte eine Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Möglicherweise hat bei dieser Temperatur auch eine Polymerisation des Edukts stattgefunden.

Auch die Umsetzung von (*5Z,9E*)-*cis*-Cyclododeca-5,9-dien-1,2-diol (**138**) mittels oxidativer Cyclisierungsmethode nach STARK *et al.* sollte untersucht werden. Hierfür wurden zunächst die beiden Hydroxygruppen geschützt (**Schema 3.16**).

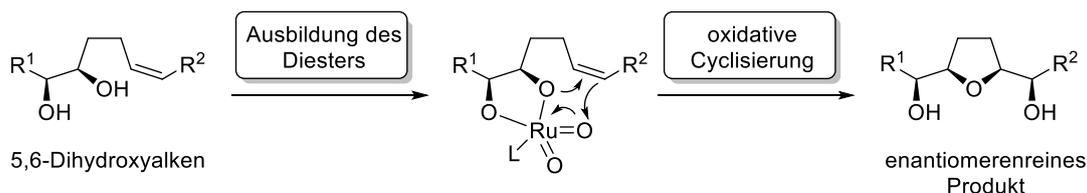


**Schema 3.16:** Ergebnisse der Schützung des Diols **138** und der oxidativen Cyclisierung.

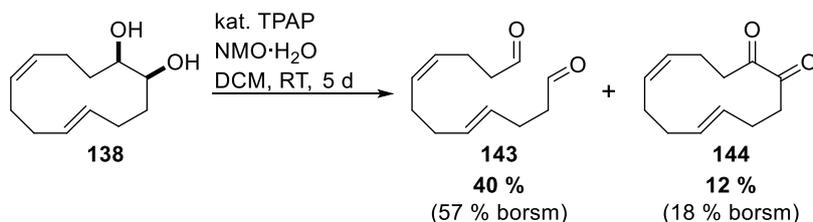
Die Schützung zum Acetonid **141** erfolgte über zwei verschiedene Varianten. Zum einen erfolgte sie durch die säurekatalysierte Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan. Diese Methode lieferte mit einer Ausbeute von 83 % das gewünschte Acetonid **141**. Die zweite Variante mit Aceton als Lösungsmittel und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O) als Katalysator führte zu einer etwas geringeren Ausbeute von 71 %. Die anschließende oxidative Cyclisierung von **141** führte bei 0 °C zu keiner Umsetzung des Edukts, und die Erhöhung der Temperatur auf 60 °C führte zur Zersetzung.

Eine andere Variante zur oxidativen Cyclisierung stellt die TPAP-katalysierte Methode von vicinalen Bishomoallylalkoholen nach Stark *et al.*<sup>[132]</sup> dar. Hierfür bietet sich ebenfalls (*5Z,9E*)-*cis*-Cyclododeca-5,9-dien-1,2-diol (**138**) als Substrat an, da die beiden Hydroxygruppen im richtigen 1,5-Abstand zur Doppelbindung stehen. Normalerweise eignet sich diese Methode zum Aufbau von enantiomerenreinen THFs (**Schema 3.17**, oben), vorausgesetzt enantiomerenreine Dirole werden eingesetzt. Da es sich bei der Ausgangsverbindung allerdings um ein racemisches Gemisch handelt, spielt die absolute Konfiguration in diesem Fall keine Rolle. Die Umsetzung des Diols **138** unter TPAP-Bedingungen ist in **Schema 3.17** (unten) dargestellt. Die oxidativen Cyclisierungsbedingungen des Diols **138** mittels TPAP führte zu einer Umsetzung des Edukts. Anstelle eines gewünschten Cyclisierungsprodukts wurde jedoch nach fünf Tagen Reaktionszeit der Dialdehyd **143** mit einer Ausbeute von 40 % und das Diketon **144** mit einer Ausbeute von 12 % erhalten. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte ein sehr langsamer Umsatz des Edukts beobachtet werden. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die Reaktion unvollständig verlief und 30 % des Startmaterials konnte isoliert werden.

TPAP-katalysierte oxidative Cyclisierung zur Bildung von enantiomerenreinen THFs:

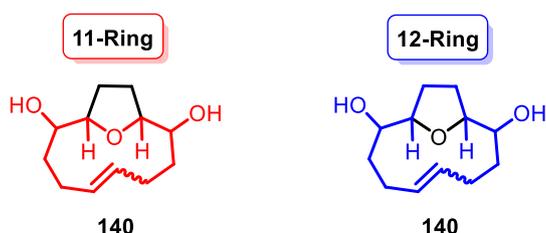


Umsetzung des Diols **138** mittels TPAP:



**Schema 3.17:** Schematische Darstellung der diastereoselektiven oxidativen Cyclisierungsmethode von 5,6-Dihydroxyalkenen (oben) und der Bildung des Dialdehyds **143** und des Diketons **144**.

Die Entstehung der Oxidationsprodukte **143** und **144** lässt darauf schließen, dass die bekannte oxidative Spaltung bzw. die Oxidation der Hydroxygruppen gegenüber der Bildung des THFs bevorzugt ist. Ein möglicher Grund könnte sein, dass der Ring konformativ zu eingeschränkt ist, sodass die Doppelbindungen zu weit weg vom Diol liegen und der Ruthenium-Diester diese gar nicht findet. Eine weitere Möglichkeit kann in der Ringspannung liegen. Die oxidative Cyclisierung des Diols **138** würde zum Bicyclus **140** als Produkt führen. Dieser Bicyclus würde aus einem 11- und einem 12-gliedrigem Ring bestehen (**Abbildung 3.7**).

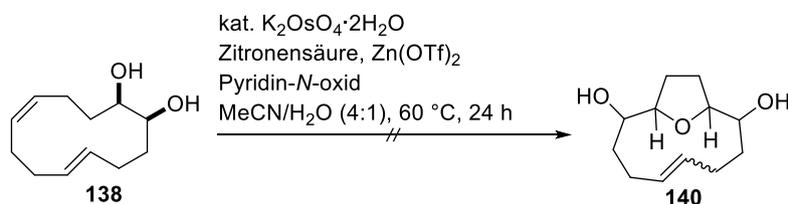


**Abbildung 3.7:** Vergleich der beiden Ringgrößen des Bicyclus **140**.

Während die Ringspannung von 12-Ringen deutlich geringer ist, weisen 11-gliedrige Ringe aufgrund von transannularen Wechselwirkungen eine erhöhte Ringspannung auf. Dies wird auch als PRELOG-Spannung bezeichnet.<sup>[133]</sup> Die Verkleinerung der Ringgröße führt in diesem Fall zu einer Erhöhung der Ringspannung und verhindert deshalb möglicherweise die Ausbildung des Cyclisierungsprodukts. TPAP wird aber nicht nur zu oxidativen Cyclisierung von vicinalen Bishomoallylalkoholen eingesetzt, sondern ist in Kombination mit NMO als Co-Oxidans ein milder und effizienter Katalysator für die Oxidation von Alkoholen.<sup>[134]</sup> Diese Reaktion ist auch als LEY-GRIFFITH-Oxidation<sup>[134]</sup> bekannt und verantwortlich für Bildung des Diketons **144**. Auch ist bekannt, dass bei der Umsetzung von vicinalen Diolen mittels

TPAP/NMO eine Glycolspaltung auftreten kann. Dies ist insbesondere bei cyclischen Verbindungen beobachtet worden<sup>[135,136]</sup> und erklärt die Bildung des Dialdehyds **143**.

Eine weitere Variante für die oxidative Cyclisierung von 5,6-Dihydroxyalkenen ist eine von DONOHOE *et al.*<sup>[137]</sup> entwickelte Methode unter aciden Reaktionsbedingungen. Hierbei wird als Katalysator Osmiumtetroxid und als Co-Oxidans Pyridin-*N*-oxid eingesetzt. Zudem ist der Einsatz einer Lewis-Säure notwendig. Hierbei haben sich vor allem Zink- und Kupfertriflat etabliert, da sie die höchsten Ausbeuten erzielen lassen. Die Verwendung der Lewis-Säure verbessert die Aktivierung der Cyclisierung. Die Reaktion des Diols **138** unter den von DONOHOE *et al.* entwickelten Bedingungen ist in **Schema 3.18** zu sehen. Der Übersicht halber wurde auf die Aufführung aller möglichen Diastereomere, die bei der Cyclisierung entstehen können, verzichtet.

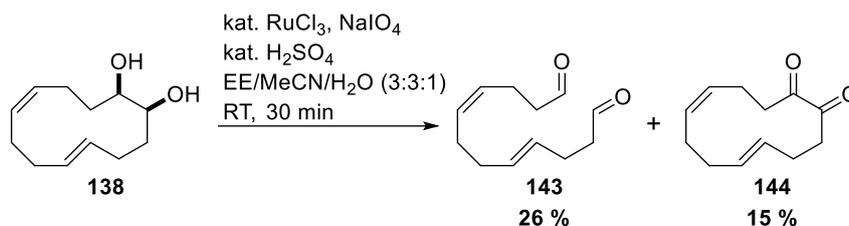


**Schema 3.18:** Umsetzung des Diols **140** unter den von DONOHOE *et al.*<sup>[137]</sup> entwickelten Reaktionsbedingungen.

Bei der Reaktion des Diols **138** wurde keine Umsetzung beobachtet. Die gleiche Reaktion wurde mit Kupfertriflat wiederholt. Auch hier konnte keine Umsetzung des Edukts beobachtet werden.

### 3.2.2 Untersuchungen zur Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung

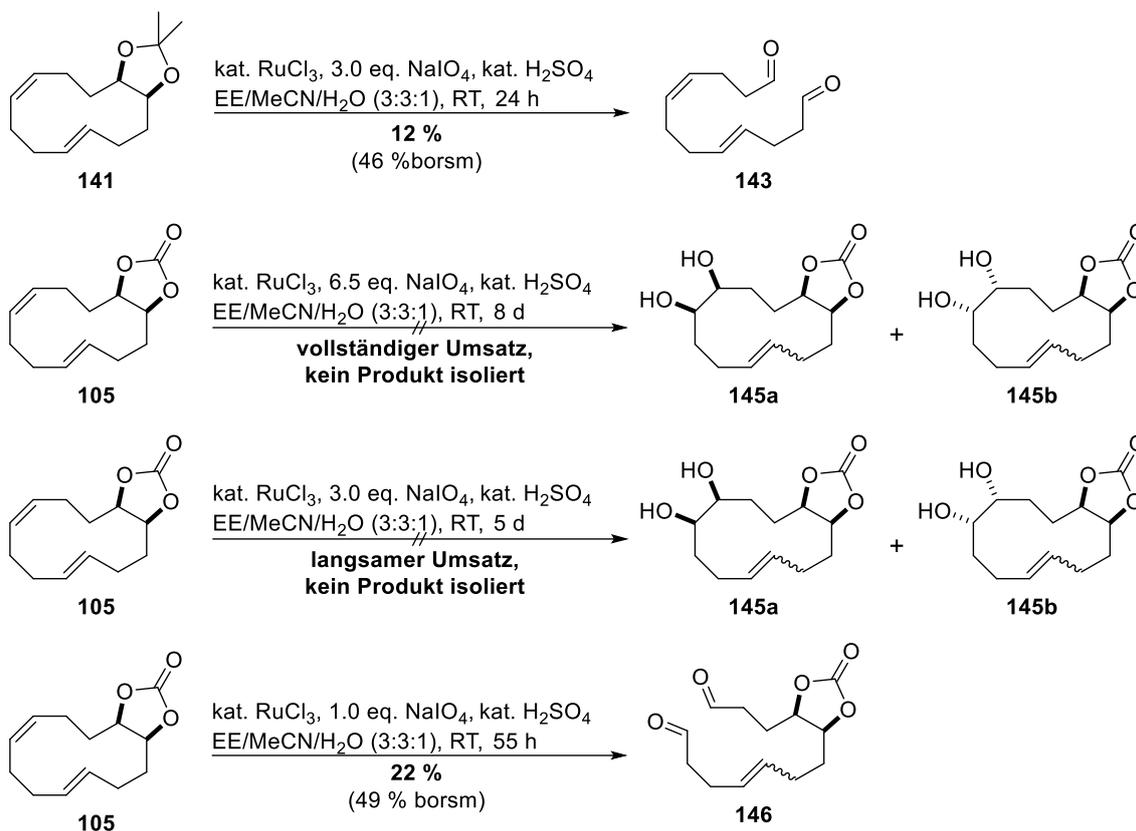
Während bei den oxidativen Cyclisierungsmethoden des Triens **139** und des Diols **138** mit Rutheniumtetroxid keine Umsetzung beobachtet werden konnte und bei der Umsetzung mit TPAP lediglich die unerwünschte oxidative C-C-Spaltung bzw. Oxidation der Hydroxygruppen erfolgte, wurde im nachfolgenden Schritt überprüft, ob auch die Doppelbindungen in der Lage sind zu reagieren. Hierzu wurde anstelle von optimierten oxidativen Cyclisierungsbedingungen eine optimierte Dihydroxylierungsmethode getestet (**Schema 3.19**). Bei der von PLIETKER *et al.*<sup>[138]</sup> entwickelten Methode zur *syn*-Dihydroxylierung mittels Rutheniumtetroxid unter sauren Bedingungen handelt es sich um eine Methode, bei der kurze Reaktionszeiten notwendig sind, um die auftretende Nebenreaktion, die Glycolspaltung, zu verhindern.



**Schema 3.19:** Umsetzung des Diols **138** unter sauren Bedingungen mittels *in situ* hergestellten Rutheniumtetroxids.

Bei Rutheniumtetroxid handelt es sich um ein sehr starkes Oxidationsmittel. Anstelle der Dihydroxylierung ist die Oxidation der Hydroxygruppen beobachtet worden. Bei vollständigem Umsatz wurde der Dialdehyd **143** mit einer Ausbeute von 26 % und das Diketon **144** mit einer Ausbeute von 15 % isoliert. Anstelle der Dihydroxylierung der Doppelbindungen scheint die Oxidation der Hydroxygruppen zum Diketon **144** und die Glycolspaltung durch Natriumperiodat zum Dialdehyd **143** bevorzugt.

Um die Oxidation der Hydroxygruppen zu verhindern, wurden in den nächsten Reaktionen die geschützten Dirole verwendet. Hierfür wurde erneut das Acetonid **141** und auch das Carbonat **105** verwendet. Die Ergebnisse sind in **Schema 3.20** dargestellt. Bei der Umsetzung des Acetonids **141** unter den Reaktionsbedingungen nach PLIETKER *et al.* wurde erneut der Dialdehyd **143** isoliert. Die sauren Reaktionsbedingungen sind die Ursache für die Entschützung des Acetonids **141**, weshalb im Anschluss erneut die Oxidation der Hydroxygruppen erfolgte. Im Vergleich zur Umsetzung des ungeschützten Diols in **Schema 3.19** ist durch die Verwendung der säurelabilen Schutzgruppe die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich langsamer. Dennoch scheint zunächst die Oxidation der Hydroxygruppen im Gegensatz zur Oxidation der Doppelbindung bevorzugt. Aus diesem Grund wurde zusätzlich auch das Carbonat **105** als säurestabile Schutzgruppe verwendet.



**Schema 3.20:** Ergebnisse der Rutheniumtetroxid-katalysierten Umsetzung der geschützten Diole **141** und **105**.

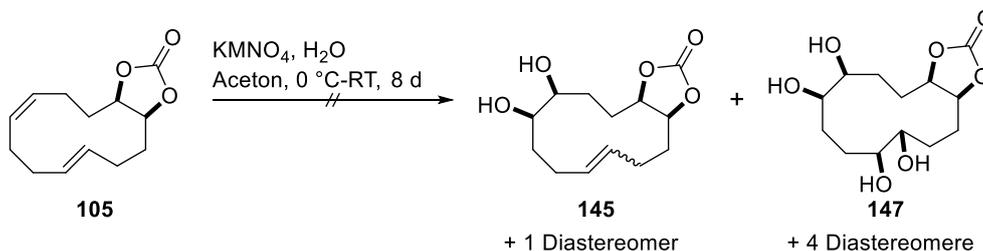
Bei der Umsetzung des Carbonats **105** mit katalytischen Mengen Ruthenium(III)-chlorid und 6.5 Äquivalenten Natriumperodat konnte eine langsame Umsetzung des Edukts beobachtet werden, die nach acht Tagen vollständig war. Aber eine Produktbildung per Dünnschichtchromatographie konnte nicht beobachtet werden. Auch war die Isolierung eines Produkts nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die Reaktion des Carbonat-geschützten Diens **105** mit katalytischen Mengen Ruthenium(III)-chlorid und 3.0 bzw. 1.0 Äquivalenten wiederholt. Bei der Reaktion mit 3.0 Äquivalenten konnte ein langsamer und unvollständiger Umsatz beobachtet werden. Erneut konnte kein Produkt isoliert werden. Bei Verringerung der Äquivalente von Natriumperodat auf 1.0 konnte mit einer Ausbeute von 22 % der Dialdehyd **146** erhalten werden. Durch geeignete Schützung der Hydroxygruppen konnte also stattdessen die Umsetzung einer der Doppelbindungen beobachtet werden. Es konnte allerdings nicht analysiert werden, welche der beiden Doppelbindungen reagierte, da im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch Überlagerung der Doppelbindungsprotonen keine Kopplungskonstante bestimmt werden konnte. Allerdings ist bekannt, dass *trans*-Doppelbindungen schneller dihydroxyliert werden als *cis*-Doppelbindungen.<sup>[139]</sup> Es kann also vermutet werden, dass bei Verbindung **145** die *trans*-Doppelbindung bevorzugt oxidiert wurde. Der auftretende Dialdehyd **146** kann durch Dihydroxylierung der Doppelbindung und nachfolgender Glycolspaltung durch Natriumperodat entstanden sein. Aber auch Rutheniumtetroxid ist in

der Lage, vicinale Dirole oxidativ zu spalten. Eine dritte Möglichkeit zur Entstehung des Dialdehyds **146** ist die electrocyclische Bindungsspaltung des Ruthenium-Esters.<sup>[138]</sup> Bei der Verwendung von Natriumperiodat im Überschuss mit 6.5 Äquivalenten sind vermutlich beide Doppelbindungen gespalten wurden, weshalb zwar der vollständige Umsatz beobachtet werden konnte, aber kein Produkt isoliert werden konnte.

### 3.2.3 Untersuchungen weiterer Dihydroxylierungsvarianten

Neben Rutheniumtetroxid sind noch weitere Reagenzien zur Dihydroxylierung bekannt. Dazu zählen Kaliumpermanganat<sup>[140]</sup> und Osmiumtetroxid,<sup>[141]</sup> welche nachfolgend in Betracht gezogen wurden. Um die erneute Oxidation der Hydroxygruppen zu verhindern, wurde nur das Carbonat-geschützte Dien **105** eingesetzt. Die Ergebnisse der Umsetzung des Carbonats **105** mit Kaliumpermanganat sind in **Tabelle 3.5** zusammengefasst. Der Übersicht halber wurde auf die Aufführung aller möglichen Diastereomere, die bei der Dihydroxylierung entstehen könnten, verzichtet.

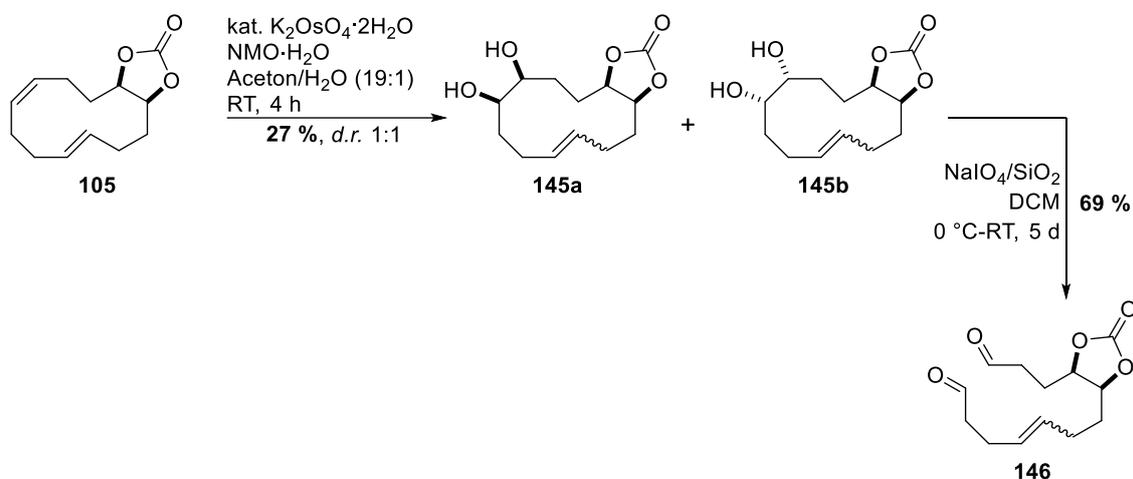
**Tabelle 3.5:** Ergebnisse der Umsetzung des Carbonats **105** mit Kaliumpermanganat.



Eintrag	KMnO <sub>4</sub> [eq.]	Umsatz
1	1.25	kein Umsatz
2	2.5	kein Umsatz
3	5.0	kein Umsatz

Die Reaktion des Diens **105** mit Kaliumpermanganat führte zu keiner Umsetzung unabhängig von der eingesetzten stöchiometrischen Menge an Kaliumpermanganat.

Als letztes sollte noch die Untersuchung der Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid als Oxidationsmittel erfolgen. Die Ergebnisse sind in **Schema 3.21** gezeigt.

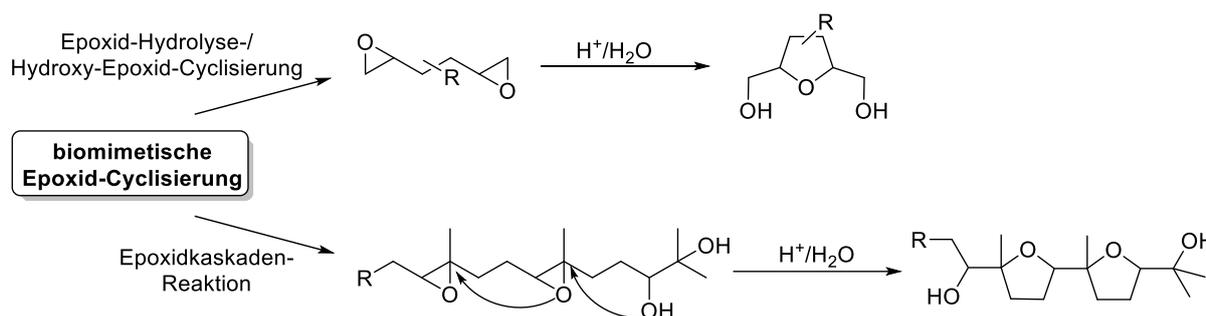


**Schema 3.21:** Ergebnisse der Dihydroxylierung des Diens **105** mit  $\text{OsO}_4$  und nachfolgender Glycolspaltung.

Bei der Dihydroxylierung des macrocyclischen Diens **105** durch Osmiumtetroxid konnte das mono-dihydroxylierte Produkt **145** als Diastereomengemisch mit einer Ausbeute von 26 % und einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 isoliert werden. Nach vier Stunden war die Umsetzung vollständig. Da das Co-Oxidans NMO im Überschuss eingesetzt wurde, kann vermutet werden, dass zusätzlich zum mono-dihydroxylierten Produkt **145** auch die Dihydroxylierung der zweiten Doppelbindung stattgefunden hat. Eine Isolierung des Tetrols war aufgrund seines sehr polaren Charakters nicht möglich. Es ist auch hier wahrscheinlich, dass erneut die *trans*-Doppelbindung zuerst dihydroxyliert wurde. Eine NMR-spektroskopische Verifizierung war jedoch aufgrund von Überlagerung der Doppelbindungsprotonen nicht möglich. Zur Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie wurde nachfolgend die Glycolspaltung mit Natriumperiodat auf Kieselgel am mono-dihydroxylierten Produkt **145** durchgeführt. Durch das Aufbrechen der Ringstruktur, wurde erhofft, eine bessere Aufspaltung der Doppelbindungsprotonen herbeizuführen. Die Glycolspaltung führte mit einer guten Ausbeute von 69 % zum Dialdehyd **146**. Dennoch war die Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindung mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment aufgrund von Überlagerungen der Doppelbindungsprotonen immer noch nicht möglich.

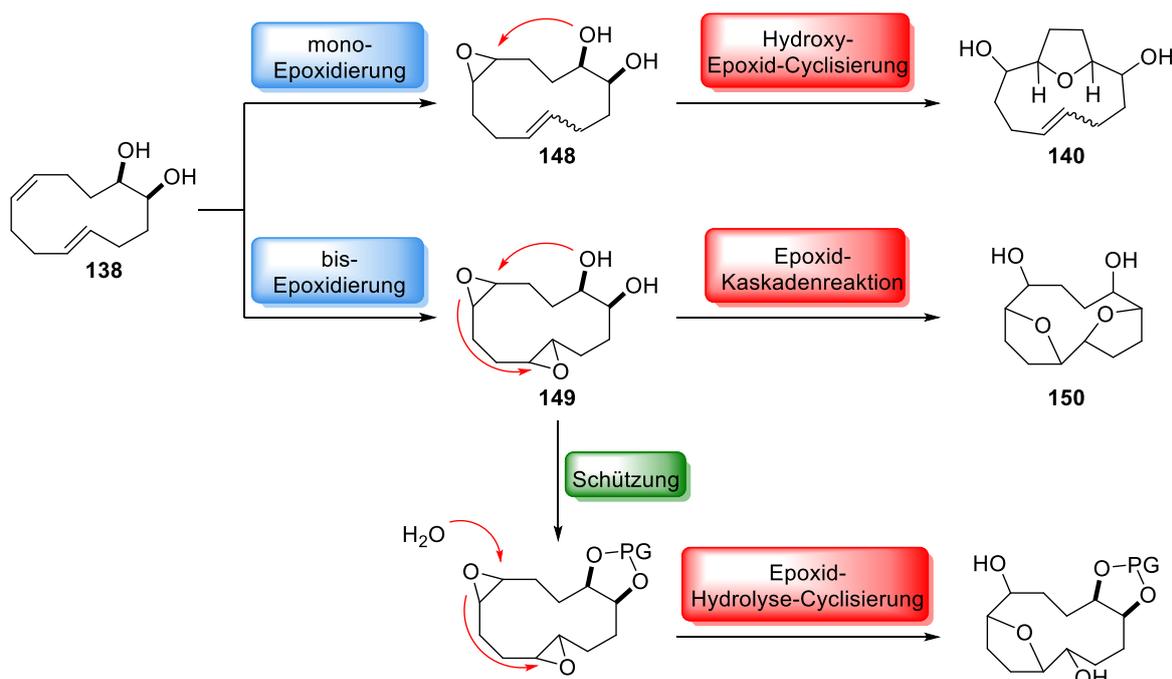
### 3.2.4 Untersuchungen zur THF-Synthese von Macrocyclen *via* biomimetischer Epoxid-Cyclisierung

Eine weitere Möglichkeit, um THFs darzustellen, verläuft über Epoxide. Diese Variante wird im Allgemeinen auch als biomimetische Epoxid-Cyclisierung bezeichnet. Hierbei kann die Bildung des THFs zum einen über die Öffnung eines Epoxids durch eine Hydroxygruppe bzw. durch die Epoxid-Hydrolyse erfolgen oder zum anderen über eine (Poly-)Epoxid-Kaskadenreaktion (**Schema 3.22**).<sup>[142–144]</sup>



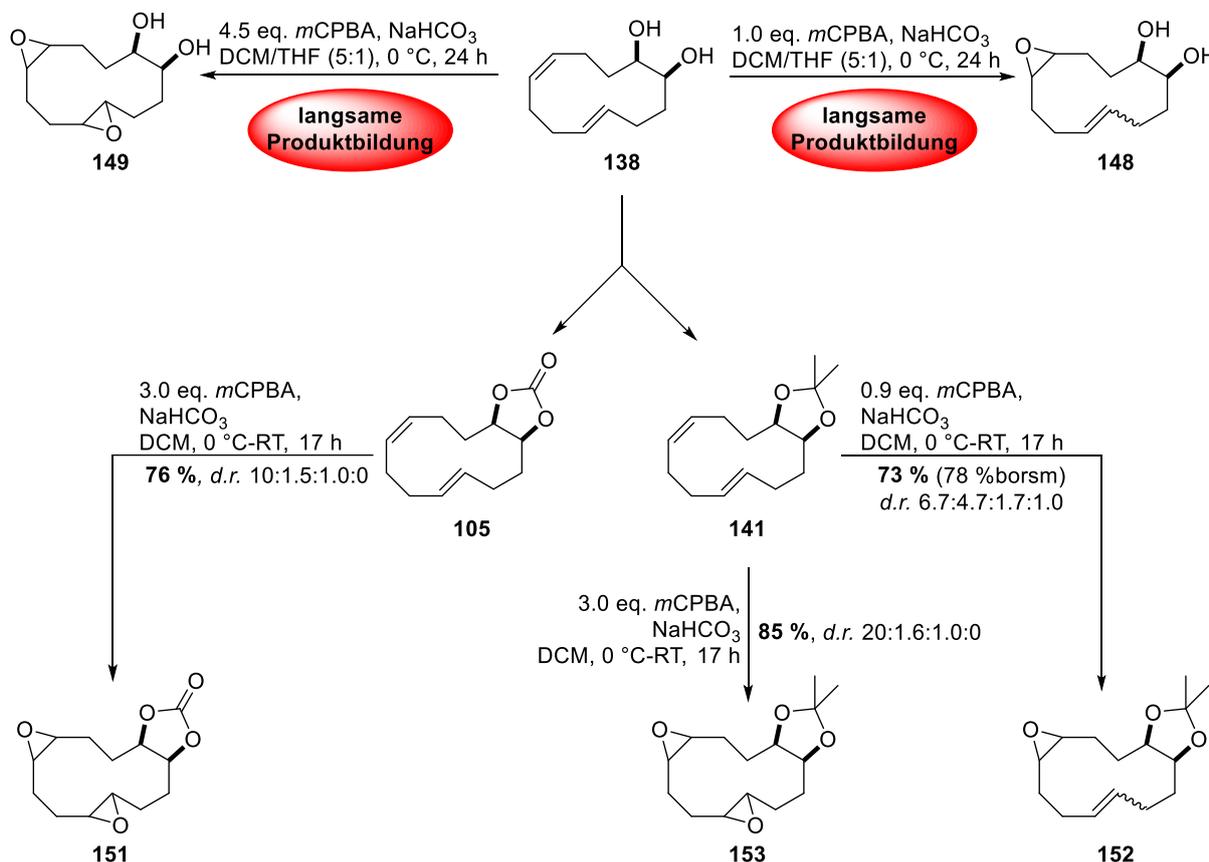
**Schema 3.22:** Übersichtsschema zur biomimetischen Epoxid-Cyclisierung.

Zuletzt sollte anhand des Diols **138** die biomimetische Epoxid-Cyclisierung zum Aufbau bicyclischer [m.2.1]-THFs ausgehend von Macrocyclen näher untersucht werden (**Schema 3.23**). In allen nachfolgenden Schemata des Kapitels wird der Übersicht halber auf die Angabe der relativen Stereochemie verzichtet. Lediglich die relative Stereochemie der *cis*-Hydroxygruppen wird angegeben, da sie bereits im Edukt **138** vorhanden ist.



**Schema 3.23:** Übersicht zur biomimetischen Epoxid-Cyclisierung ausgehend vom macrocyclischen Diol **138**.

Zur näheren Untersuchung erfolgte im ersten Schritt die mono- und bis-Epoxidierung und in einem zweiten Schritt die säurekatalysierte biomimetische Epoxid-Cyclisierung. Dafür wurde sowohl die Epoxid-Kaskadenreaktion, die Hydroxy-Epoxid-Cyclisierung und nach Schützen der Hydroxygruppen auch die Epoxid-Hydrolyse-Cyclisierung am Macrocyclus getestet. Die Ergebnisse der mono- und bis-Epoxidierungen sind in Schema 3.24 zusammengefasst.

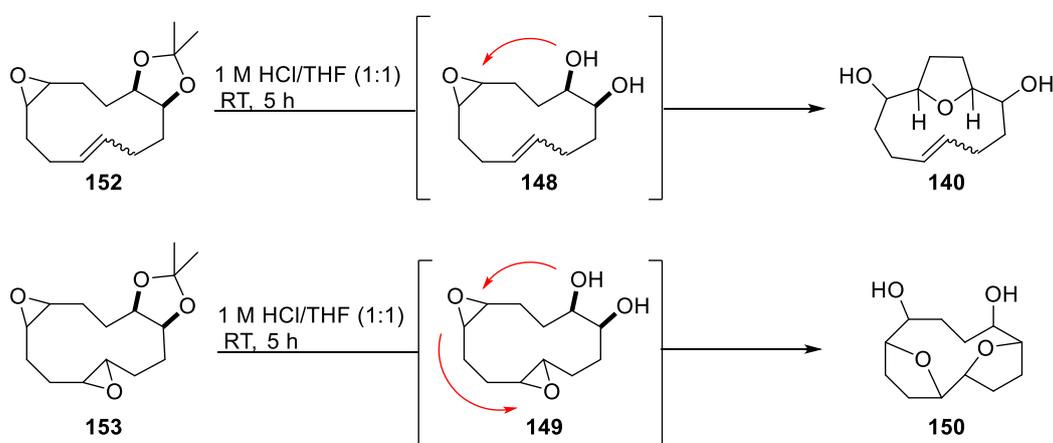


Schema 3.24: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Epoxidierung des Diols **138**.

Bei der Epoxidierung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) handelt es sich um eine stereospezifische Reaktion nach PRILESCHAJEW.<sup>[145]</sup> Bei der Epoxidierung mit dem ungeschützten Diendiol **138** wurde Tetrahydrofuran zur Reaktionslösung gegeben, um das polare Edukt im Lösungsmittel lösen zu können. Die Umsetzung des Diols **138** mit *m*CPBA erfolgte nur sehr langsam zu den gewünschten Produkten **148** und **149**. In keinem Fall konnte eine vollständige Umsetzung beobachtet werden. Es gelang weder das entstandene mono-Epoxid **148** noch das bis-Epoxid **149** rein zu isolieren. Auch nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung beider Produkte konnte die bei der Reaktion entstandene Benzoesäure nicht erfolgreich abgetrennt werden. Aus diesem Grund wurden die geschützten Verbindungen **105** und **141** als Edukte verwendet. Durch dünnschichtchromatographische Verfolgung wurde beobachtet, dass die Reaktion mit den geschützten Verbindungen **105** und **141** deutlich schneller verlief. Die Reaktionen der bis-Epoxidierungen

mit einem Überschuss an *m*CPBA verliefen vollständig ab. Das Carbonat-geschützte bis-Epoxid **151** konnte mit einer Ausbeute von 76 % und einem Diastereomerenverhältnis von 10:1.5:1.0:0 erhalten werden. Das acetonidgeschützte bis-Epoxid **153** mit wurde mit einer Ausbeute von 85 % und einem Diastereomerenverhältnis von 20:1.6:1.0:0 isoliert. Die Ausbeute des mono-Epoxids **152** fiel mit 73 % am geringsten aus. Dies ist darauf zurückzuführen, dass lediglich 0.9 Äquivalente *m*CPBA verwendet wurden, um eine bis-Epoxidierung zu vermeiden. Dadurch verlief die Reaktion unvollständig ab und 6 % des Edukts konnten reisoliert werden. Es wurde ein Diastereomerenverhältnis von 6.7:4.7:1.7:1.0 bestimmt.

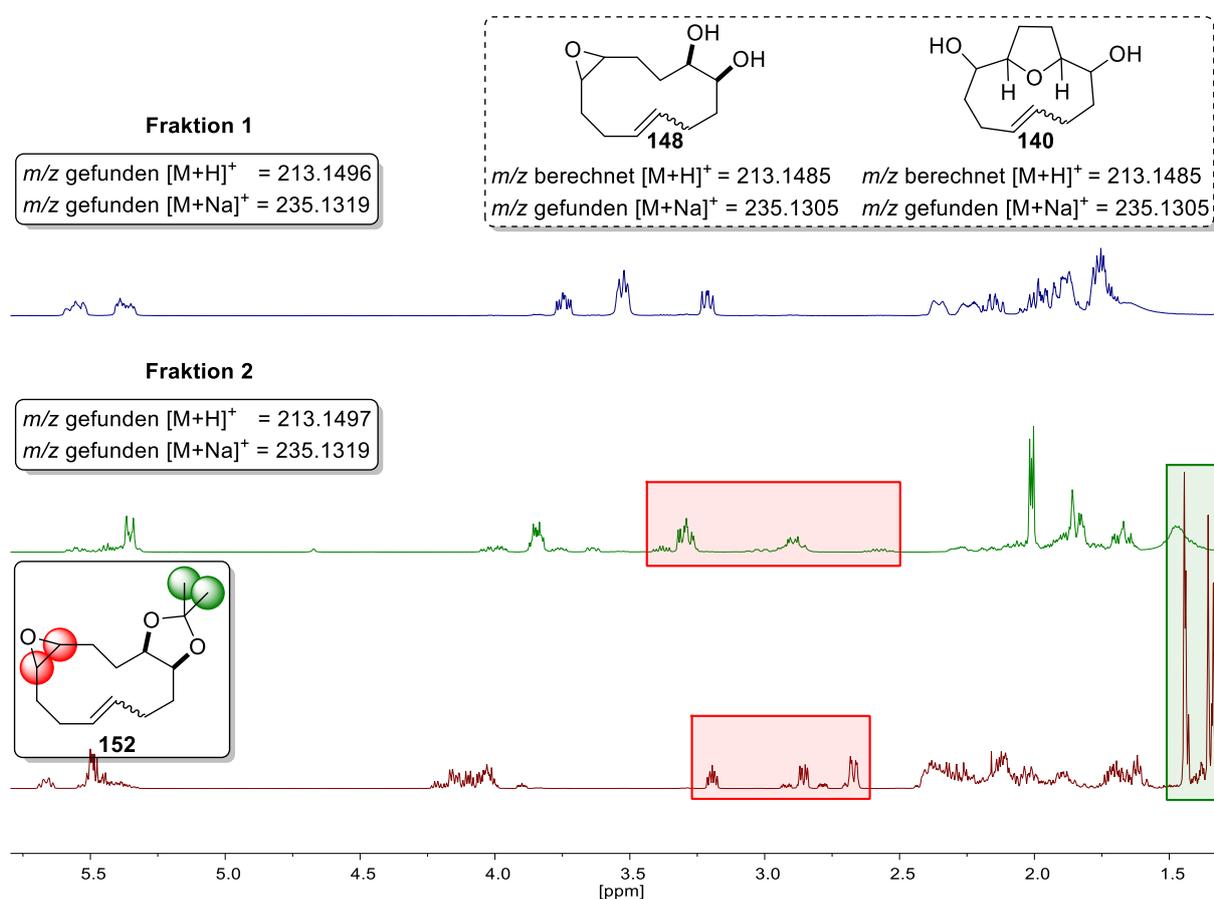
Zunächst wurde die biomimetische Epoxid-Cyclisierung an den acetonidgeschützten Epoxiden **152** und **153** untersucht. Dafür sollte zunächst unter sauren Reaktionsbedingungen die Schutzgruppe abgespalten werden. Außerdem lassen sich unter sauren Reaktionsbedingungen biomimetische Epoxid-Cyclisierungsreaktionen katalysieren.<sup>[142–144,146]</sup> Von daher ist es interessant zu untersuchen, ob sowohl die Abspaltung der Schutzgruppe als auch die Cyclisierung in einem Schritt erfolgen kann (**Schema 3.25**).



**Schema 3.25:** Entschützung der acetonidgeschützten Epoxide **152** und **153**.

Bei beiden Reaktionen konnten vollständige Umsätze und die Entstehung mehrerer Produkte beobachtet werden. Bei der säurekatalysierten Umsetzung des mono-Epoxids **152** konnten zwei Verbindungen isoliert werden. Die Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Edukts und der beiden Produkte sind in **Abbildung 3.8** gezeigt. Aus den NMR-Spektren ist ersichtlich, dass die Entschützung erfolgreich war. Die in rot dargestellten Epoxid-Protonen des Edukts weisen eine typische chemische Verschiebung von ca. 2.8 ppm auf. Bei der Verbindung mit niedrigerem Retentionsfaktor (**Abbildung 3.8**, Fraktion 2) sind weiterhin in diesem Bereich Protonen vorhanden, während die andere Verbindung (**Abbildung 3.8**, Fraktion 1) diese

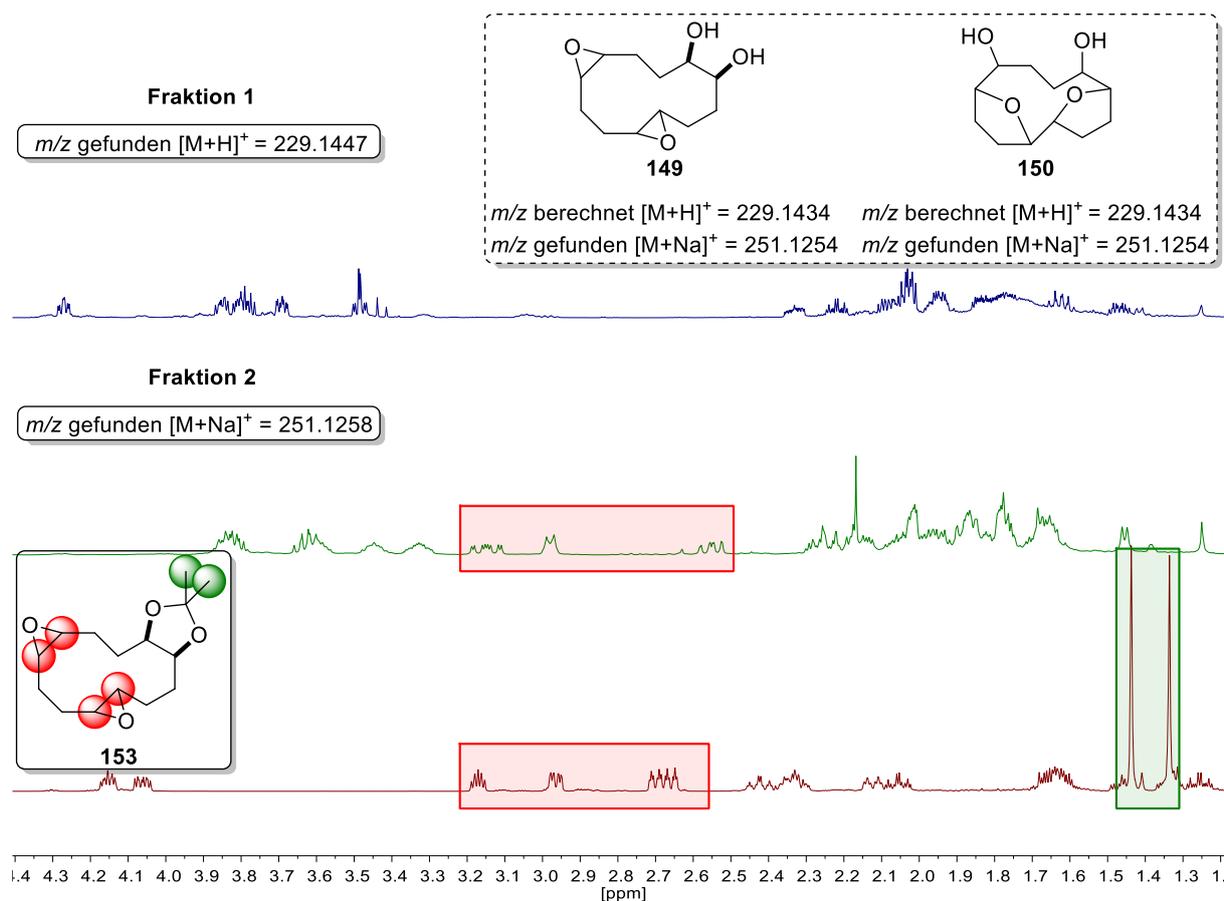
Protonen nicht mehr vorweist. Sowohl die entschützte Verbindung **148** als auch das gewünschte 2,5-disubstituierte THF-Derivat **140** weisen die gleiche Masse auf. Diese konnte auch in beiden Fraktionen jeweils massenspektrometrisch mittels ESI-MS nachgewiesen werden. Auch unter Zuhilfenahme der  $^{13}\text{C}$ - und 2D-NMR-Daten konnte keine eindeutige Identifizierung erfolgen. Es kann nur vermutet werden, dass aufgrund der vorhandenen Protonen im Bereich von 2.8 ppm in Fraktion 2 hier ausschließlich das entschützte Produkt **148** entstanden ist und möglicherweise in Fraktion 1 aufgrund der fehlenden Protonensignale bei 2.8 ppm und der nachgewiesenen Masse das THF-Derivat **140**. Eine vollständige Charakterisierung war aufgrund der Bildung von mehreren Diastereomeren allerdings nicht möglich.



**Abbildung 3.8:** Ausschnitt der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des mono-Epoxids **152** und der Produkte bei der Umsetzung mit Salzsäure.

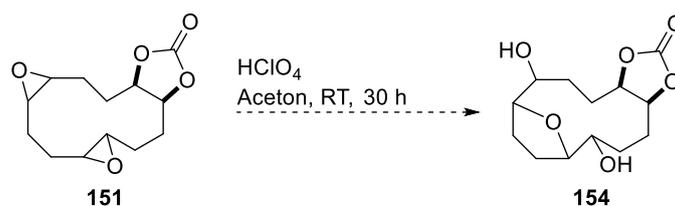
Bei der Umsetzung des bis-Epoxids **153** waren die Ergebnisse ähnlich (**Abbildung 3.9**). Erneut wurden zwei Produkte erhalten. Es konnte festgestellt werden, dass die Entschützung erfolgreich war, da die beiden Methylgruppen des Acetonids spektroskopisch nicht mehr detektierbar waren. Die Verbindung mit dem niedrigerem Retentionsfaktor (**Abbildung 3.9**, Fraktion 2) weist Protonen in dem Bereich auf, der üblich für Epoxide ist. Dies lässt erneut vermuten, dass es sich bei Fraktion 2 um das entschützte Produkt **149** handelt. Diese

Vermutung wird auch durch die gefundene Masse unterstützt. Im  $^1\text{H-NMR}$  der zweiten Verbindung (**Abbildung 3.9**, Fraktion 1) sind keine Protonensignale bei einer chemischen Verschiebung um 2.8 ppm vorzufinden. Auch unterstützt die gefundene Masse die Annahme, dass es sich hier möglicherweise um das Bis-THF-Derivat **150** handelt. Aber auch hier sind die Massen des bis-Epoxids **149** und des Bis-THFs **150** identisch. Eine vollständige Identifizierung war aufgrund der Bildung von mehreren Diastereomeren auch hier nicht möglich.



**Abbildung 3.9:** Ausschnitt der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des bis-Epoxids **153** und der Produkte bei der Umsetzung mit Salzsäure.

Als letzte Reaktion wurde die säurekatalysierte Epoxid-Hydrolyse-Cyclisierung des Carbonat-geschützten bis-Epoxids **151** untersucht (**Schema 3.26**).



**Schema 3.26:** Reaktion des bis-Epoxids **151** mit Perchlorsäure.

Bei der Reaktion konnte eine unvollständige Umsetzung beobachtet werden. Es konnte mittels ESI-MS die Masse des gewünschten Produkts **154** nachgewiesen werden. Allerdings ließ sich aufgrund von starken Überlagerungen der Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine Aussage zur Produktbildung tätigen.

Die Untersuchungen zur direkten Cyclisierung von Macrocyclen zu THF-Derivaten zeigten, dass durch die Verwendung von Osmiumtetroxid und Rutheniumtetroxid lediglich die Doppelbindungen der verwendeten Macrocyclen dihydroxyliert werden konnten. Die gewünschte oxidative Cyclisierung wurde nicht beobachtet. Die Synthese von Tetrahydrofuranen ausgehend von Macrocyclen über Epoxide lässt hingegen vermuten, dass eine Bildung der Tetrahydrofurane möglich sein kann. Hierfür sollten noch weitere Nachforschungen getätigt werden, die im Rahmen dieser Doktorarbeit allerdings nicht mehr möglich waren (s. Ausblick, **Kapitel 4.2.2**).

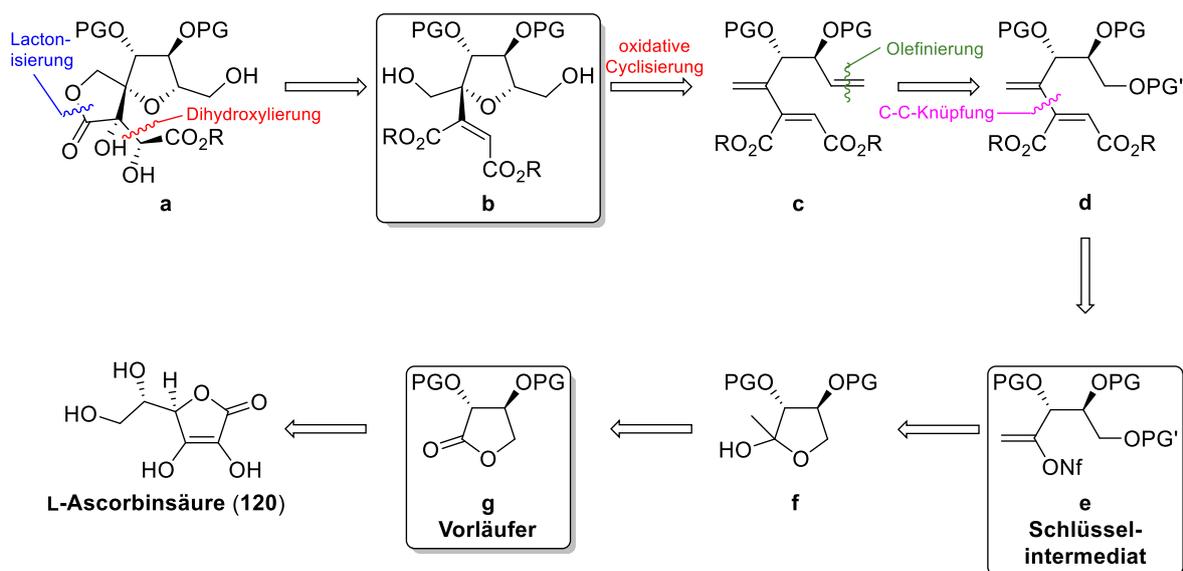
### 3.3 Synthese des Kernfragments zum Aufbau des Grundgerüsts der Zaragozasäuren

Der letzte Teil dieser Dissertation beschäftigt sich mit der Synthese des Grundgerüsts **69** der Zaragozasäuren. Ziel war die Synthese des Kernfragments **70** (entsprechend **a** in **Schema 3.25**). Dieses Kernfragment **70** sollte ausgehend von kommerziell erhältlicher L-Ascorbinsäure (**120**) aufgebaut werden. Vorteil dieser Syntheseroute ist die preiswerte Verfügbarkeit des Startmaterials.

#### 3.3.1 Synthese des Enoltriflats ausgehend von L-Ascorbinsäure

##### 3.3.1.1 Retrosyntheseschema ausgehend von L-Ascorbinsäure

Der retrosynthetische Ansatz zum Aufbau des Kernfragments **a** ist in **Schema 3.27** zusammengefasst. Ziel im Hauptteil dieser Arbeit war die Synthese des Spirolactons **a**, welches zugänglich aus dem THF-Derivat **b** mittels Lactonisierung und Dihydroxylierung sein sollte.



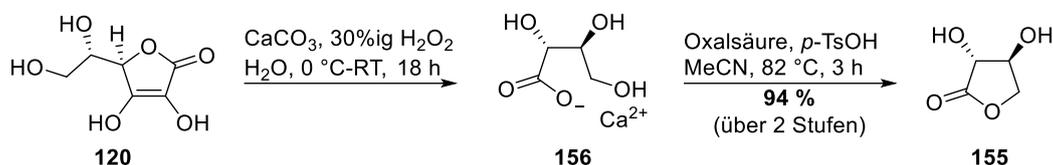
**Schema 3.27:** Schematische Darstellung des retrosynthetischen Ansatzes ausgehend von L-Ascorbinsäure (**120**)  
Abkürzungen: PG = Schutzgruppe; NF = Nonafat.

Hauptschlüsselschritt der Synthese soll die diastereoselektive oxidative Cyclisierung des Triens **c** darstellen. Die Kohlenstoff-Kohlenstoffknüpfung des Triens **c** soll mittels geeigneter Olefinierungsreaktion ausgehend von Dien **d** erfolgen und stellt einen weiteren wichtigen Schritt der Synthese dar. Das Dien **d** soll aus dem Enoltriflat **e** durch eine Kreuzkupplungsreaktion dargestellt werden. Dieser Schritt ist ein weiterer Schlüsselschritt der geplanten Syntheseroute. Das Enoltriflat **e** stellt das Schlüsselintermediat dar und kann

seinerseits aus dem Halbacetal **f** hergestellt werden. Das Halbacetal **f** soll ausgehend vom Vorläufer **g** über eine GRIGNARD-Addition synthetisiert werden und der Vorläufer **g** wiederum ausgehend von L-Ascorbinsäure (**120**) mittels oxidativer Spaltung und Schützung der Hydroxygruppen.

### 3.3.1.2 Synthesen der Vorstufen zum Schlüsselintermediat

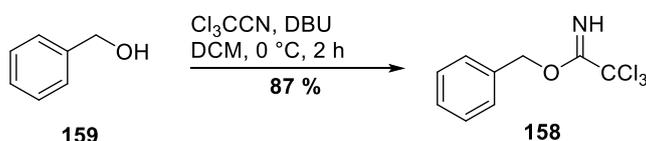
Der erste Schritt war die Synthese des Vorläufers L-Threonolacton (**155**) ausgehend von L-Ascorbinsäure (**120**).<sup>[147]</sup> Nach oxidativer Spaltung in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid und Calciumcarbonat wurde zunächst das Calcium-Salz des L-Threonats (**156**) synthetisiert. Im zweiten Schritt erfolgte ein säurekatalysierter Ringschluss zum Lacton **155** (Schema 3.28).



Schema 3.28: Synthese des L-Threonolactons (**155**) ausgehend von L-Ascorbinsäure (**120**).

Die Vorläuferverbindung **155** konnte mit einer Ausbeute von 94 % über zwei Stufen hergestellt werden. Im nächsten Schritt sollte eine Schutzgruppe für die beiden Hydroxyfunktionen eingeführt werden. Hierfür wurde zunächst die Benzylschutzgruppe (Bn) gewählt. Aufgrund ihres aromatischen Charakters können so alle nachfolgende Reaktionen dünnschichtchromatographisch unter UV-Licht verfolgt werden. Außerdem lässt sich diese Schutzgruppe leicht hydrogenolytisch<sup>[148,149]</sup> oder reduktiv<sup>[150]</sup> abspalten und ist sowohl gegenüber sauren als auch basischen Bedingungen stabil.<sup>[117]</sup>

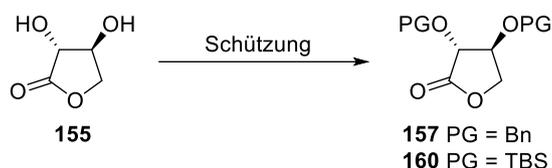
Für die Synthese des dibenzylierten Lactons **157** wurde als Benzylierungsreagenz Benzylbromid oder Benzyltrichloracetimidat (**158**) verwendet. Das Benzylierungsreagenz Benzyltrichloracetimidat (**158**) wurde ausgehend von Benzylalkohol (**159**) selbst hergestellt (Schema 3.29). Eine häufig verwendete Methode zur Synthese von Benzyltrichloracetimidat (**158**) basiert auf der Verwendung von Trichloracetonitril unter basischen Bedingungen<sup>[151]</sup> Hierbei konnte eine gute Ausbeute von 87 % des Benzyltrichloracetimidats (**158**) erzielt werden.



Schema 3.29: Synthese des Benzyltrichloracetimidats (**158**) ausgehend von Benzylalkohol (**159**).

Die Trichloracetimidat-Methode spielt eine wichtige Rolle in der Glycosid-Synthese.<sup>[152,153]</sup> Die etablierte Methode kann nicht nur zur Glykosylierung genutzt werden, sondern bietet auch einen effizienten Zugang zu Benzylethern.<sup>[154,155]</sup> Alternativ zur Bn-Schutzgruppe sollte auch die TBS-Schutzgruppe eingeführt werden. Die Ergebnisse der Schützungen des Lactons **155** sind in **Tabelle 3.6** zusammengefasst.

**Tabelle 3.6:** Ergebnisse der Benzyl- und TBS-Schätzung des Lactons **155**.



Eintrag	Säure/ Base	Reagenz	Additiv	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute
1	3.0 eq. NaH	3.0 eq. BnBr	0.2 eq. TBAI	THF	0 °C - RT	5 d	-
2 <sup>a)</sup>	2 x 4.0 eq. NaH	2 x 4.0 eq. BnBr	0.2 eq. TBAI	THF	RT	48 h	-
3	2.5 eq. Ag <sub>2</sub> O	10.0 eq. BnBr	-	DCM	RT	6 h	4 % (PG = Bn)
4	4.0 eq. LDA	10.0 eq. BnBr	0.1 eq. TBAI	THF	0 °C - RT	47.5 h	-
5	3.0 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6.0 eq. BnBr	-	DMF	120 °C	24 h	-
6	10 mol% CSA	4.0 eq. <b>158</b>	-	DCM	RT	16 h	-
7	10 mol% CSA	4.0 eq. <b>158</b>	-	CCl <sub>4</sub>	RT	16 h	-
8	10 mol% CSA	4.0 eq. <b>158</b>	-	THF	RT	16 h	-
9 <sup>a)</sup>	4.8 eq. Imidazol	4.8 eq. TBSCl	-	Pyridin	RT	3 d	55 % (PG = TBS)

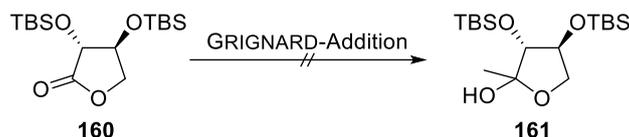
<sup>a)</sup> unter Stickstoffatmosphäre

Bei der Benzylethersynthese mit Benzylbromid (Eintrag 1-5) konnte mit Ausnahme von Eintrag 3 keine Umsetzung zum gewünschten Benzylether **157** beobachtet werden. Bei der Umsetzung mit Silber(I)-oxid konnte der gewünschte Benzylether lediglich mit einer Ausbeute von 4 % erhalten werden. Bei der Reaktion wurde kein frisch gefälltes Silber(I)-oxid verwendet. Dies könnte eine mögliche Ursache für die sehr geringe Ausbeute sein, da es sich bei Silber(I)-oxid um eine lichtempfindliche Verbindung handelt. Zudem absorbiert Silber(I)-oxid aus der Luft Kohlenstoffdioxid unter Bildung von Silbercarbonat.<sup>[156,157]</sup>

Die Einträge 6-8 aus der **Tabelle 3.6** zeigen, dass die Umsetzungen des L-Threonolactons (**155**) mit Benzyltrichloracetimidat (**158**) nicht zum gewünschten Produkt **157** führten. Es wurden drei verschiedene Lösungsmittel getestet. In allen Lösungsmitteln konnte keine Umsetzung des Edukts **155** beobachtet werden.

Da die Einführung der Benzylschutzgruppen nur sehr schlechte bis keine Ausbeuten lieferte, wurde stattdessen die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBS) eingeführt (Eintrag 9). Der gewünschte Silylether **160** konnte mit einer moderaten Ausbeute von 55 % isoliert werden.

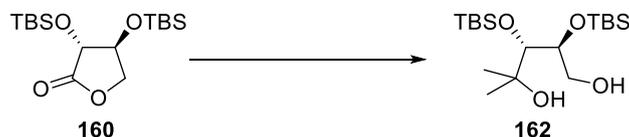
Der nächste Schritt sollte über eine GRIGNARD-Addition zur Synthese des Halbacetals **161** führen (**Schema 3.30**).



**Schema 3.30:** Gewünschte Grignard-Addition an das Lacton **160**.

Die Umsetzung von Lactonen mit GRIGNARD-Reagenzien führen allerdings in der Regel zu 1,4-Diolen.<sup>[158]</sup> Anstelle des gewünschten Halbacetals **161** kann durch die Umsetzung mit zwei Äquivalenten des GRIGNARD-Reagenzes so ausschließlich das doppelt-addierte GRIGNARD-Produkt **162** erhalten werden (vgl. hierzu **Tabelle 3.7**, Eintrag 1). Durch unterschiedliche Reaktionsbedingungen sollte versucht werden, die zweite Addition des GRIGNARD-Reagenzes an den Carbonylkohlenstoff zu unterdrücken. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3.7** zusammengefasst.

**Tabelle 3.7:** Ergebnisse der Grignard-Reaktion an das Lacton **160**.

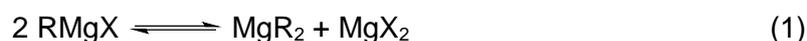


Eintrag	MeMgBr [eq.]	TMSCl [eq.]	Lösungsmittel	T	t [h]	Ausbeute von <b>160</b> [%] <sup>a)</sup>
1	2.0 (3.0 M in Et <sub>2</sub> O)	-	Et <sub>2</sub> O	0 °C - RT	2.5	71
2	1.0 (3.0 M in Et <sub>2</sub> O)	-	Et <sub>2</sub> O	0 °C - RT	2	<b>33</b> (75 % borsm)
3	0.9 (3.0 M in Et <sub>2</sub> O) <sup>b)</sup>	-	Et <sub>2</sub> O	0 °C - RT	19	<b>24</b> (IS)
4	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	-	THF	-78 °C - -10 °C	24	keine Umsetzung
5	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	5.0	THF	0 °C	24	keine Umsetzung
6	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	5.0 + 3.0 eq. CuI	THF	0 °C	24	keine Umsetzung
7	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	-	Et <sub>2</sub> O	0 °C	0.5	<b>38</b> (IS)
8	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	-	THF	0 °C - RT	2	keine Umsetzung
9	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	-	Et <sub>2</sub> O	-78 °C - -10 °C	24	<b>20</b> (IS)
10	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	3.2	Et <sub>2</sub> O	-78 °C - -10 °C	24	keine Umsetzung

Eintrag	MeMgBr [eq.]	TMSCI [eq.]	Lösungsmittel	T	t [h]	Ausbeute von <b>160</b> [%] <sup>a)</sup>
11	1.0 (1.4 M THF/Toluol 1:3)	3.2	Et <sub>2</sub> O	0 °C - RT	2	<b>16</b> (IS)

<sup>a)</sup> Als IS wurde 1,4-Dimethoxybenzol verwendet. <sup>b)</sup> Zugabe von MeMgBr erfolgte über 20 min und die Reaktionslösung war stark verdünnt.

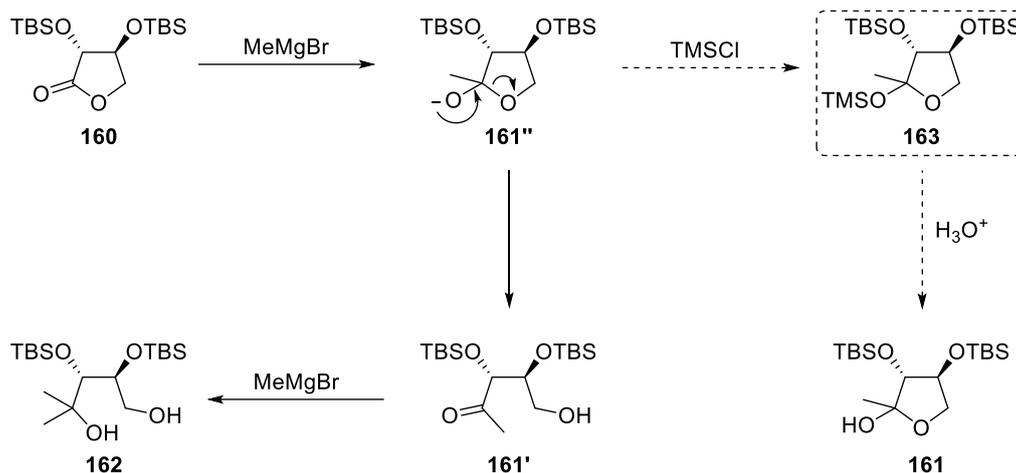
Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass ein Umsatz lediglich in Diethylether beobachtet werden konnte. In Tetrahydrofuran (Eintrag 4-6 & 8) konnte keine Umsetzung des Edukts **160** beobachtet werden. Ein Grund hierfür könnte in der Ausbildung des SCHLENK-Gleichgewichts liegen. So gehen aus thermochemischen Untersuchungen von SMITH und BECKER<sup>[159]</sup> hervor, dass Tetrahydrofuran im Vergleich zu Diethylether stabilere Addukte mit den Komponenten des SCHLENK-Gleichgewichtes bildet. Außerdem solvatisiert Tetrahydrofuran das Magnesiumhalogenid stärker. Das führt dazu, dass das SCHLENK-Gleichgewicht stärker auf der rechten Seite liegt (Gl. 1).<sup>[160]</sup>



Eintrag 1 aus **Tabelle 3.2** bestätigt, dass durch die Umsetzung des Lactons **160** mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid ausschließlich das unerwünschte 1,4-Diol **162** synthetisiert wird. Aus diesem Grund wurden die Reaktionsbedingungen geändert und die Äquivalente an Methylmagnesiumbromid von 2.0 auf 1.0 reduziert. So sollte verhindert werden, dass ein zweiter Angriff an das Carbonylkohlenstoffatom des Edukts **160** erfolgt. Da aber jedoch ausschließlich das Edukt **160** und das 1,4-Diol **162** (Eintrag 2) isoliert werden konnten und nicht das gewünschte Halbacetal **161**, scheint der Angriff des GRIGNARD-Reagenzes an das Lacton und nicht die Öffnung des Lactons der geschwindigkeitsbestimmende Schritt zu sein (**Schema 3.31**).

Der zweite Angriff des GRIGNARD-Reagenzes an das acyclische Keton **161'** scheint schneller zu erfolgen als der erste Angriff an ein weiteres Lacton-Molekül. Dies zeigt sich auch dadurch, dass bei starker Verdünnung der Reaktionslösung ausschließlich das Edukt **160** sowie das unerwünschte Produkt **162** erhalten wird (vgl. Eintrag 3).

Eine andere Variante, die Öffnung des Lactons zu verhindern, stellt der Zusatz von Trimethylsilylchlorid (TMSCI) zur Reaktionslösung dar (Eintrag 5, 6, 10, 11; **Schema 3.31**). Die LEWIS-Säure TMSCI wird auch als Abfangreagenz von Alkoholaten eingesetzt. Dies wird zum Beispiel in der RÜHLMANN-Variante der Acyloin-Kondensation genutzt.<sup>[161]</sup>



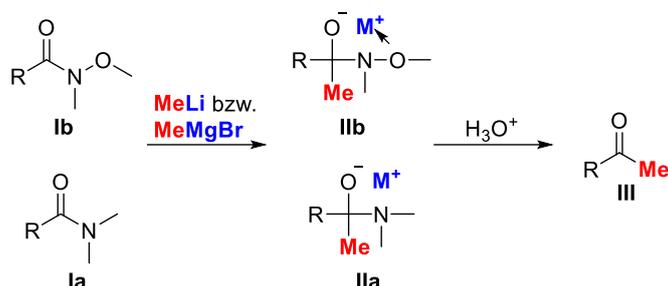
**Schema 3.31:** Zweifache GRIGNARD-Addition an das Lacton **160** vs. Abfang des Alkoholats **161''** durch  $\text{TMSCl}$ .

**Schema 3.31** zeigt wie aus der zweifachen GRIGNARD-Addition das unerwünschte Produkt **162** entsteht und wie durch die Verwendung des Abfangreagenzes  $\text{TMSCl}$  die Bildung des Halbacetals **161** erfolgen kann. Das elektrophile Additiv kann leicht vom Nucleophil – dem Alkoholat **161** – angegriffen werden. Der so entstehende Silylether **163** soll dabei die Öffnung des Lactons verhindern und nach saurer Aufarbeitung zum gewünschten Halbacetal **161** führen. Aus der **Tabelle 3.7** wird jedoch ersichtlich, dass die Zugabe von  $\text{TMSCl}$  (Eintrag 5, 6, 10, 11) ausschließlich zum 1,4-Diol **162** führt und somit die zweite Addition von Methylmagnesiumbromid nicht unterdrückt werden kann. Es lässt sich vermuten, dass der Silylether **163** nicht ausgebildet wird, sondern stattdessen die Öffnung des Halbacetals schneller erfolgt.

Da der Weg über die GRIGNARD-Addition nicht zum gewünschten Produkt führte, wurde ausgehend vom TBS-geschützten Lacton **160** eine Alternative gewählt, um zum gewünschten Enoltriflat **164** zu gelangen. Dafür wurde die WEINREB-Amid-Methode gewählt,<sup>[162]</sup> welche nach Synthese des WEINREB-Amids **165** zum gewünschten Methylketon **166** führen sollte. Für die Synthese von WEINREB-Amiden sind viele verschiedene Methoden bekannt.<sup>[163,164]</sup> So lassen sich WEINREB-Amide ausgehend von Lactonen zum Beispiel durch die nucleophile Addition vom Hydrochlorid des *N,O*-Dimethylhydroxylamins unter Einsatz von DIBAL-H<sup>[165]</sup>, von Dimethylaluminiumchlorid<sup>[166]</sup> oder aber auch von Organomagnesiumreagenzien<sup>[167]</sup> synthetisieren.

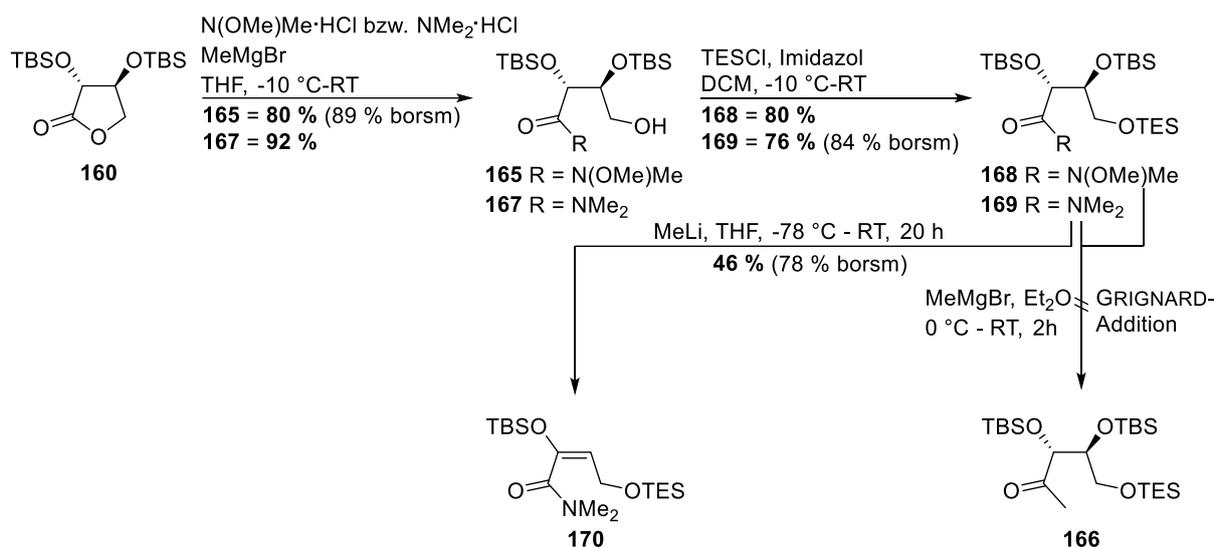
Darüber hinaus sollte neben der Umsetzung des WEINREB-Amids **165** zum Methylketon **166** auch die Umsetzung des entsprechenden Dimethylamids **167** untersucht werden. Dimethylamide lassen sich ebenfalls zu Methylketonen unter Einsatz von Methylolithium umsetzen.<sup>[168]</sup> In **Schema 3.32** ist der Mechanismus für die Synthese von Methylketonen

ausgehend von WEINREB-Amiden bzw. Dimethylamiden unter Einsatz von Organometallverbindungen zusammengefasst.<sup>[169]</sup>



**Schema 3.32:** Schematische Darstellung des Reaktionsmechanismus zur Synthese von Methylketonen.

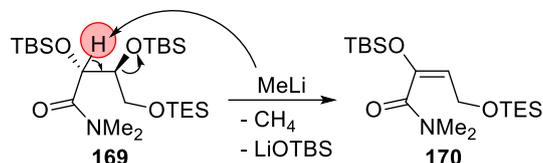
Die Synthese des WEINREB-Amids **165** und des Dimethylamids **167** ausgehend vom Lacton **160** und ihre versuchte Darstellung zum Methylketon **166** ist in **Schema 3.33** zusammengefasst.



**Schema 3.33:** Versuchte Synthese zur Darstellung des Methylketons **166**.

Die Umsetzung des Lactons **160** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin bzw. mit Dimethylamin führte in beiden Fällen in sehr guten Ausbeuten zum WEINREB-Amid **165** bzw. zum Dimethylamid **167**. Die anschließende Schützung der Hydroxygruppe mit Triethylsilylchlorid (TESCl) führte ebenfalls mit guten Ausbeuten von  $80\%$  im Fall des WEINREB-Amids **165** und mit  $76\%$  im Fall des Dimethylamids **167** zu den jeweiligen gewünschten Produkten. Der anschließende Reaktionsschritt sollte die Synthese zum gewünschten Methylketon **166** sein. Bei der Umsetzung des TES-geschützten WEINREB-Amids **168** mit Methylmagnesiumbromid konnte jedoch lediglich eine Zersetzung des Edukts **168** beobachtet werden. Das TES-geschützte Dimethylamid **169** erwies sich als deutlich unreaktiver. Bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid konnte kein Umsatz beobachtet werden. Der Umsatz des

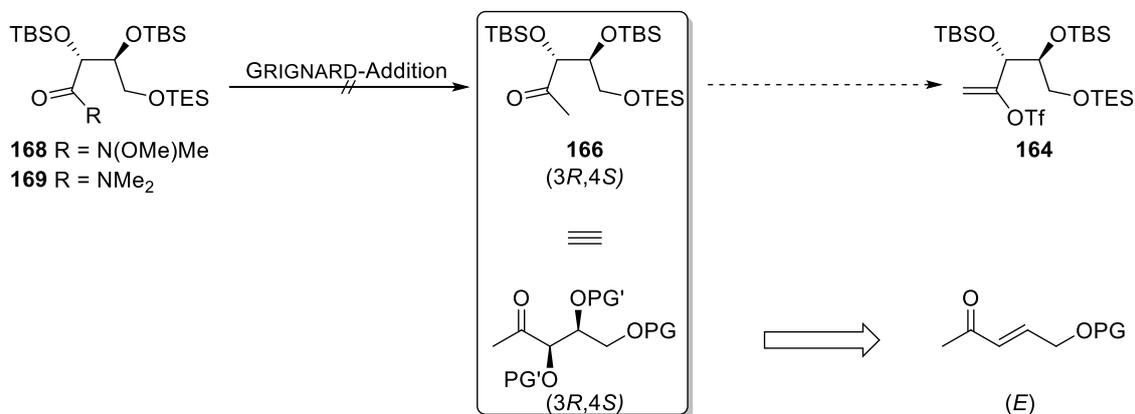
Dimethylamids **169** mit Methyllithium führte ebenfalls nicht zum gewünschten Methylketon **166**. Stattdessen wurde ausschließlich das Eliminierungsprodukt **170** isoliert. **Schema 3.34** zeigt den möglichen Mechanismus zur Bildung des Eliminierungsprodukts **170**.



**Schema 3.34:** Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung des Eliminierungsprodukts **170**.

Das gekennzeichnete Wasserstoffatom des Dimethylamids **169** ist durch seine  $\alpha$ -Position zum Amid vermutlich acide genug, um von Methyllithium, nicht aber von Methylmagnesiumbromid abstrahiert zu werden. Dies lässt sich durch die höhere Basizität von Methyllithium ( $pK_S = 48$ ) gegenüber Methylmagnesiumbromid ( $pK_S = 29.5$ ) erklären.<sup>[170]</sup>

Da die Synthese des Methylketons **166** nicht erfolgreich war, konnte die Synthese zum Schlüsselintermediat **164** über diese Route nicht erfolgen. Aus diesem Grund wurde eine Alternativroute zur Synthese des Enoltriflats **164** gewählt (**Schema 3.35**).



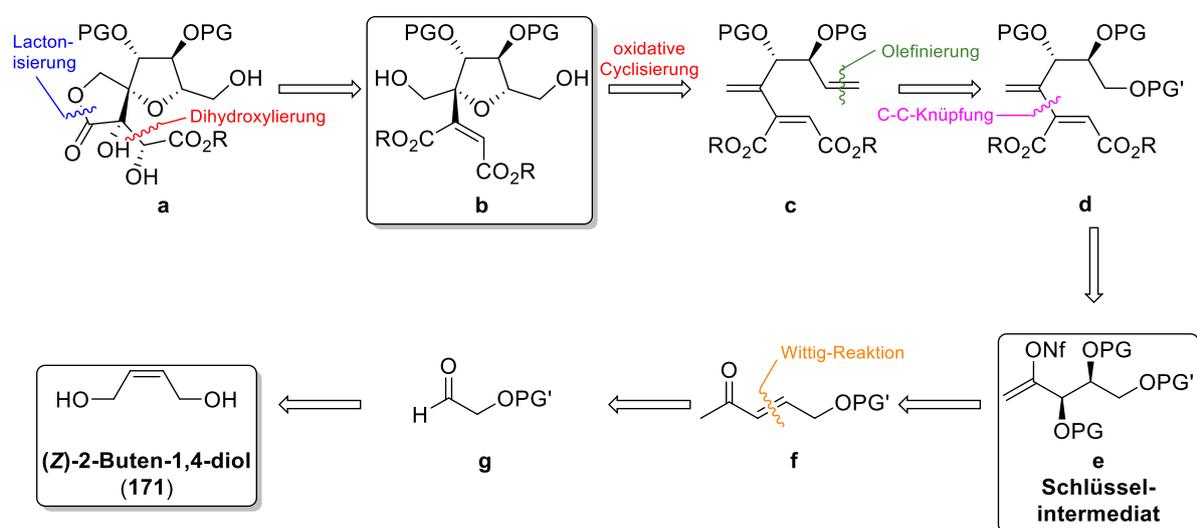
**Schema 3.35:** Geplante Synthese ausgehend vom (*E*)-Alken zum Schlüsselintermediat **164**.

Die beiden Hydroxgruppen des Methylketons **166** können auch über eine SHARPLESS-Dihydroxylierung eingeführt werden. Aus **Schema 3.35** wird ersichtlich, dass die Synthese der Verbindung **166** ausgehend vom dargestellten (*E*)-Alken erfolgen kann und führt zu einer alternativen Syntheseroute.

### 3.3.2 Synthese des Enoltriflats ausgehend von *cis*-Butendiol

#### 3.3.2.1 Retrosyntheseschema ausgehend von *cis*-Butendiol

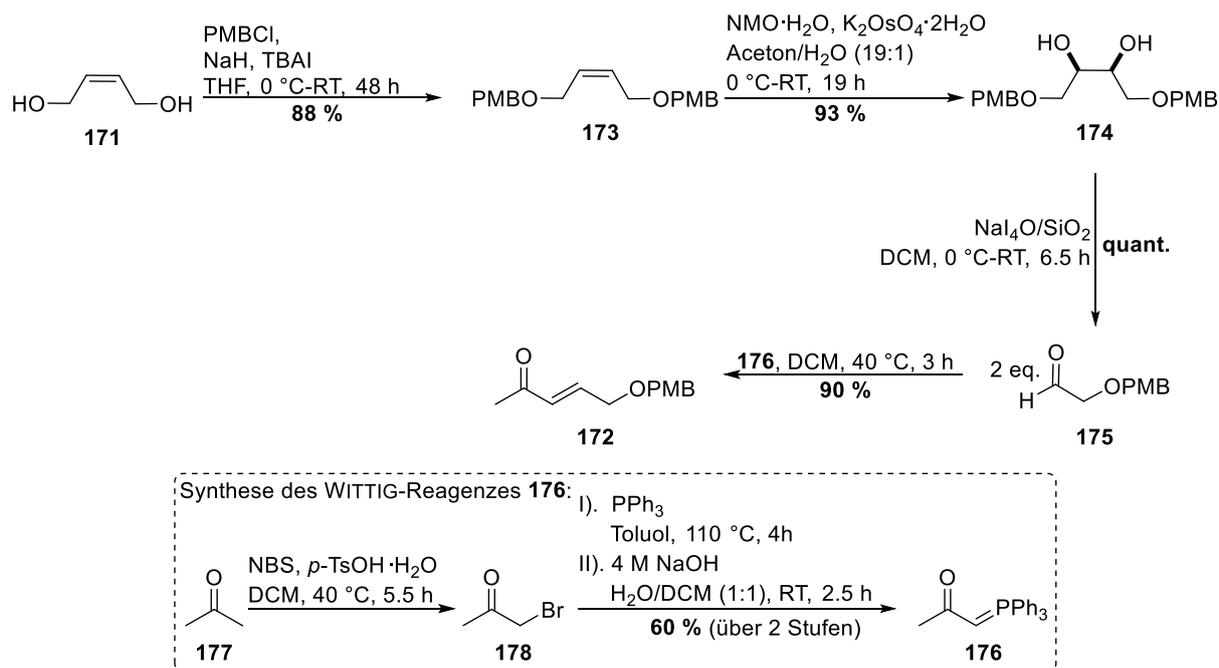
Der zweite retrosynthetische Ansatz (**Schema 3.36**) startet ebenfalls vom Spirolacton **a** und ist bis zur Synthese des Schlüsselintermediats **e** identisch mit dem ersten Ansatz (vgl. S. 66, **Schema 3.27**). Hierbei soll die Synthese des Schlüsselintermediats **e** jedoch durch eine SHARPLESS-Dihydroxylierung und anschließende Schützung der Hydroxygruppen realisiert werden. Das dafür notwendige Alken **f** soll mittels WITTIG-Reaktion aus Aldehyd **g** erhalten werden. Aldehyd **g** wiederum soll aus (*Z*)-2-Buten-1,4-Diol (**171**) durch Dihydroxylierung und anschließende Glycolspaltung synthetisiert werden.



**Schema 3.36:** Schematische Darstellung des retrosynthetischen Ansatzes ausgehend von (*Z*)-Buten-1,4-diol (**171**).

#### 3.3.2.2 Synthese des Schlüsselintermediats

Der erste Schritt der neuen Syntheseroute war die Schützung von (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (**171**). Als Schutzgruppe wurde die *para*-Methoxybenzyl-(PMB)-Schutzgruppe gewählt. Die Syntheseroute des (*E*)-Alkens **172** ausgehend von *cis*-Butendiol (**171**) ist in **Schema 3.37** dargestellt.

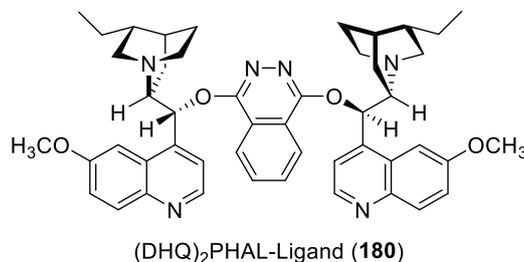
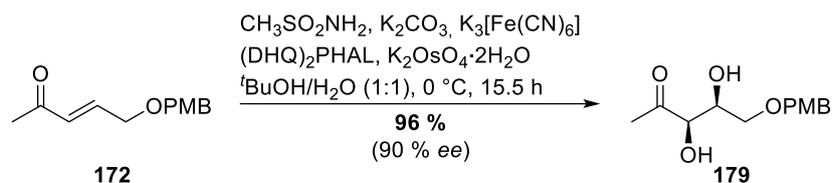


**Schema 3.37:** Schematische Darstellung der Syntheseroute des (*E*)-Alkens **172**.

Die Schützung von *cis*-Butendiol (**171**) zum bis-PMB-Ether **173** erfolgte mit einer sehr guten Ausbeute von 88 %. Die anschließende Dihydroxylierung und Glycolspaltung wurde zunächst nach RAGHAVAN<sup>[171]</sup> mittels *one-pot* Synthese durchgeführt. Diese zweistufige Reaktion wird auch als LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation<sup>[172,173]</sup> bezeichnet. Hierbei konnte jedoch nur eine schlechte Ausbeute von 9 % des Aldehyds **175** erhalten werden. Der Grund für die schlechte Ausbeute des Aldehyds **175** war, dass noch 62 % des entsprechenden Diols **174** reisoliert werden konnte. Die Spaltung war auch nach 16 Stunden nicht vollständig. Aus diesem Grund wurden die Dihydroxylierung und die Glycolspaltung getrennt voneinander durchgeführt. Hierbei konnte anschließend eine sehr gute Ausbeute des Aldehyds **175** von 93 % über zwei Stufen ausgehend vom bis-PMB-Ether **173** erzielt werden.

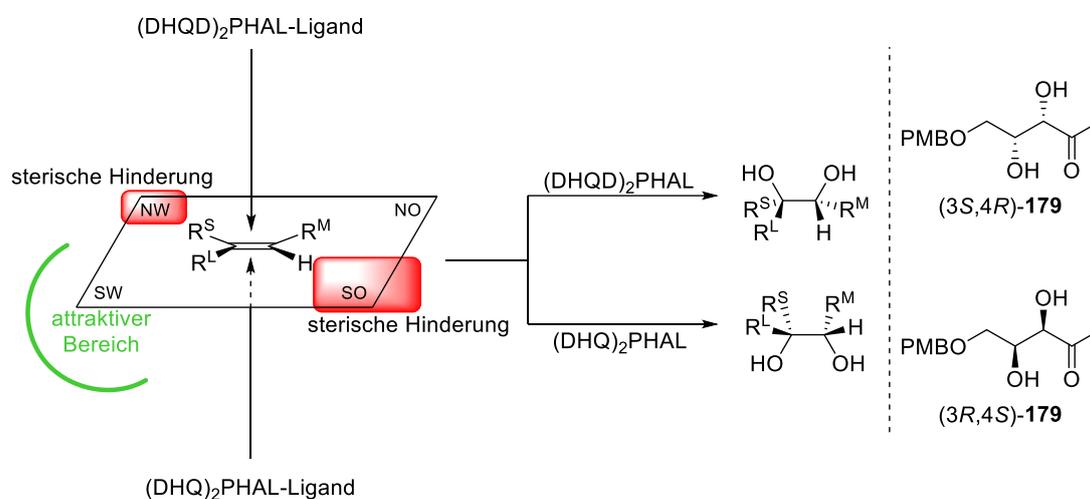
Der nächste Schritt war die Synthese des Alkenons **172** über eine WITTIG-Reaktion. Als WITTIG-Reagenz wurde das stabilisierte Ylid **176** eingesetzt, welches zuvor über zwei Stufen ausgehend von Aceton (**177**) hergestellt wurde. Die Verwendung von stabilisierten Yliden führt in der Regel selektiv zu *E*-Olefinen.<sup>[174]</sup> Bei der Umsetzung des Aldehyds **175** wurde ausschließlich das (*E*)-Alken **172** mit einer Ausbeute von 90 % synthetisiert.

Die nachfolgende asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung<sup>[110,175]</sup> führte enantioselektiv zum gewünschten (3*R*,4*S*)-Diol **179** unter Verwendung des Hydroquinolin-1,4-phthalazindiyl-diether-Liganden ((DHQ)<sub>2</sub>PHAL, **180**). Damit wurde das Methylketon, welches bereits in der vorherigen Syntheseroute versucht wurde herzustellen, mit einer exzellenten Ausbeute von 96 % erhalten (**Schema 3.38**).



**Schema 3.38:** Enantioselective Dihydroxylierung des Alkens **172** nach SHARPLESS.

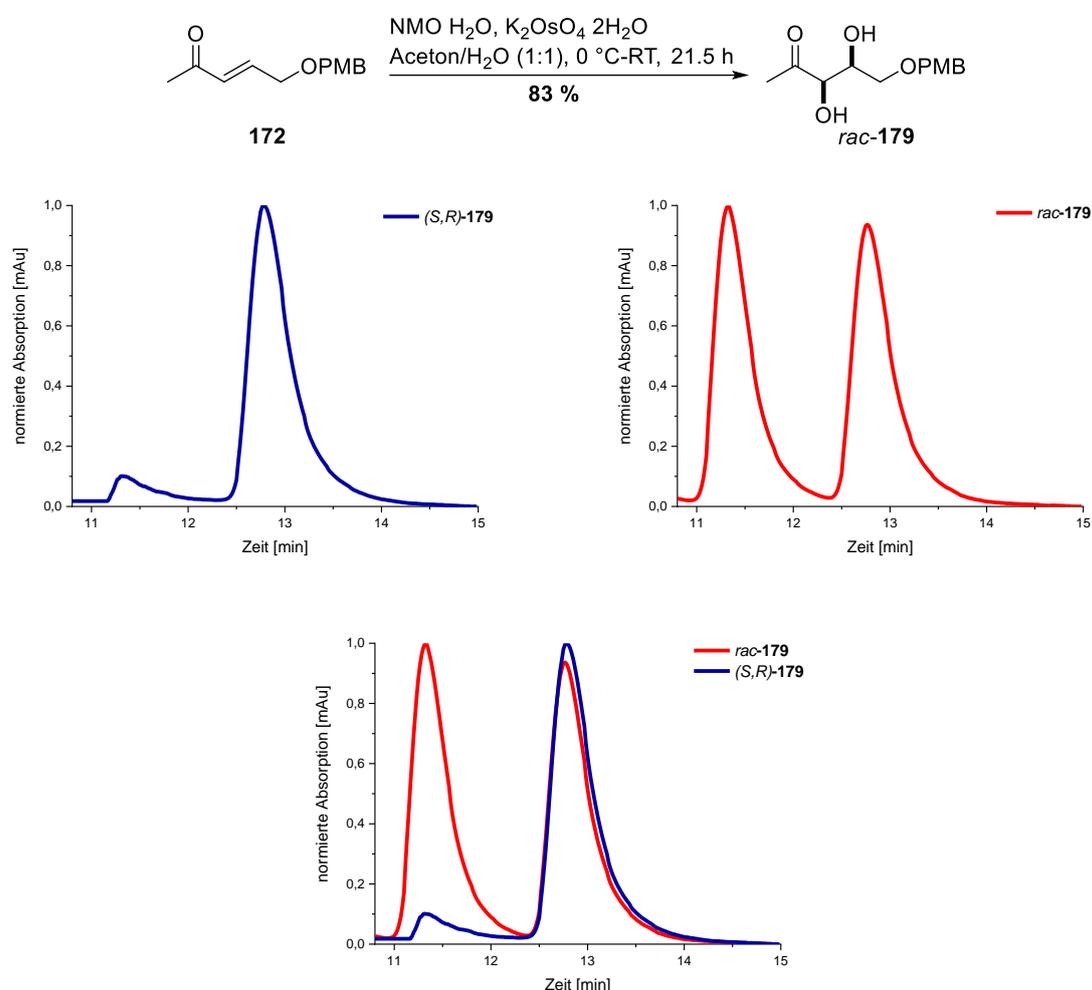
Die hohe Enantioselektivität bei der SHARPLESS-Dihydroxylierung lässt sich durch den Einsatz von chiralen Liganden begründen. Eingesetzt werden hierbei in der Regel vorrangig Dihydrochinin- oder Dihydrochinidinderivate.<sup>[176]</sup> Unter Zuhilfenahme des SHARPLESS *mnemonic devices*<sup>[177–179]</sup> (deutsch: Gedächtnisstütze) lässt sich die Stereoselektivität der asymmetrischen Dihydroxylierung vorhersagen (**Schema 3.39**).



**Schema 3.39:** Schematische Darstellung des SHARPLESS *mnemonic devices* in Bezug auf das Substrat **179**.

Für das Modell wird das Olefin so in eine imaginäre Ebene gelegt, dass sich der größte Rest ( $\text{R}^L$ ) im südwestlichen Quadranten und der nächst größere Rest ( $\text{R}^M$ ) sich im nordöstlichen Quadranten befindet. Der Ligand bildet eine Art chirale Tasche, wie ein aktives Zentrum eines Enzyms, an dessen Boden sich das Osmiumion befindet. Der südöstliche und im geringeren Maße der nordwestliche Quadrant (dieses Modells) stellen sterische Barrieren dar, während der nordöstliche Bereich für Olefinsubstituenten mittlerer Größe relativ offen ist.

Der südwestliche Quadrant kann als attraktiver Bereich angesehen werden, der sich besonders gut für flache aromatische Gruppen oder, sofern diese nicht vorhanden sind, für große hydrophobe Gruppen eignet. Olefine können sich dem Osmium nur dann nähern, wenn sie in der chiralen Tasche korrekt ausgerichtet sind. Der (DHQD)<sub>2</sub>PHAL-Ligand dirigiert Osmiumtetroxid von der Oberseite der Doppelbindung, während der (DHQ)<sub>2</sub>-Ligand die Dihydroxylierung von der Unterseite der Doppelbindung lenkt.<sup>[175]</sup> Aus **Schema 3.39** geht hervor, dass für die Synthese des (3*R*,4*S*)-Diols **179** der Angriff von der Unterseite kommen muss. Aus diesem Grund fiel bei der asymmetrischen Dihydroxylierung die Wahl auf den (DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Liganden (**180**). Das Enantiomerenverhältnis der Dihydroxylierung wurde anschließend per HPLC bestimmt (**Abbildung 3.10**). Zum Vergleich wurde ebenfalls das racemische Gemisch *rac*-**179** synthetisiert. Das racemische Diol *rac*-**179** konnte mit einer Ausbeute von 83 % unter UPJOHN-Bedingungen hergestellt werden.



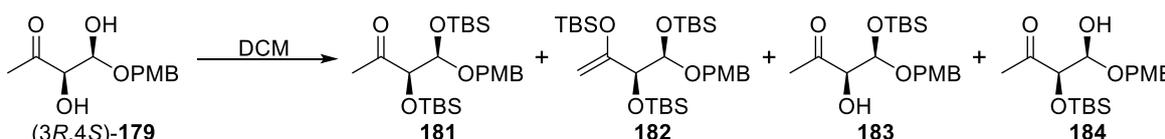
**Abbildung 3.10:** Vergleich der HPLC-Chromatogramme des (R,S)-Enantiomers **179** und des racemischen Gemisches **179** (oben) und die Überlagerung beider Chromatogramme (unten).

Es wurde ein Enantiomerenverhältnis von 95:5 bestimmt, was einem Enantiomerenüberschuss (ee) von 90 % entspricht.

Die ungeschützte Verbindung des Methylketons **179** wird 1-Deoxyxylulose genannt. Dieser Zucker ist ein wichtiges Schlüsselintermediat im non-Mevalonat-Weg der Terpenbiosynthese zur Synthese von Dimethylallylpyrophosphat und Isopentenylpyrophosphat.<sup>[180,181]</sup> 1999 wurde von BARBAS *et al.*<sup>[182]</sup> die bislang kürzeste Syntheseroute (zwei Stufen) des L-Enantiomers publiziert. Ihr Zwischenprodukt der zweistufigen Syntheseroute entspricht dem dihydroxylierten Methylketon (3*R*,4*S*)-**179**, bei der sie allerdings anstelle einer PMB-Schutzgruppe eine Benzylschutzgruppe verwendeten.

Im nächsten Schritt erfolgte die Schützung der beiden Hydroxygruppen. Als Schutzgruppe wurde die TBS-Schutzgruppe gewählt, weil diese sich orthogonal zur PMB-Schutzgruppe abspalten lässt. Die Ergebnisse der Schützung sind in **Tabelle 3.8** zusammengefasst.

**Tabelle 3.8:** Ergebnisse der Silyl-Schützung des Diols **179**.



Eintrag	TBS-Reagenz & Base	T	t	Ausbeute von 181 [%]	Ausbeute von 182 [%]	Ausbeute von 183 [%]	Ausbeute von 184 [%]
1	2 x 4.0 eq. TBSCl 2 x 4.0 eq. Imidazol	0 °C - RT	8 d	-	-	8	3
2	4.0 eq. TBSOTf <sup>a)</sup> 8.0 eq. 2,6-Lutidin	-78 °C	46.5 h	34	-	15	7
3	5.0 eq. TBSOTf <sup>a)</sup> 10.0 eq. 2,6-Lutidin	-78 °C	23 h	58	-	24	4
4	3 x 5.0 eq. TBSOTf <sup>a)</sup> 3x 10.0 eq. 2,6-Lutidin	-78 °C	27.5 h	26	65	-	-
5	4.0 eq. TBSOTf <sup>b)</sup> 8.0 eq. 2,6-Lutidin	-78 °C	18.5 h	79	12	6	2
6	8.0 eq. TBSOTf <sup>b)</sup> 16.0 eq. 2,6-Lutidin	-78 °C	22 h	n. b.	93	-	-

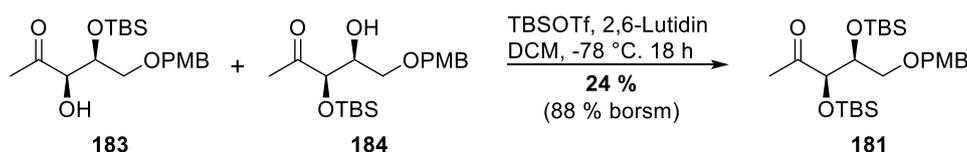
<sup>a)</sup> altes TBSOTf-Reagenz. <sup>b)</sup> neues TBSOTf-Reagenz. n. b. = nicht bestimmt.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die Silyl-Schützung mit TBSCl nicht erfolgreich war (Eintrag 1). Auch nach acht Tagen Reaktionszeit konnte nur ein minimaler Umsatz beobachtet werden und lediglich die beiden monogeschützten Silylether **183** und **184** mit jeweils 8 und 3 % isoliert werden. Der schlechte Umsatz kann möglicherweise durch die verminderte Nucleophilie der Hydroxygruppen des Diols **179** aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der benachbarten Carbonylgruppe erklärt werden. Aus diesem Grunde wurde in den Einträgen 2-6 das reaktivere *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (TBSOTf) als

Silylierungsreagenz verwendet. Die Triflatgruppe ist aufgrund der Mesomeriestabilisierung des Triflatanions sowie durch zusätzliche Stabilisierung der negativen Ladung durch den elektronenziehenden Effekt der Trifluormethylgruppe eine deutlich bessere Abgangsgruppe als Chlorid. TBSOTf ist somit ein besseres Elektrophil als TBSCl und erleichtert somit den nucleophilen Angriff der Hydroxygruppen.<sup>[183]</sup>

Die beste Ausbeute des gewünschten doppelt geschützten Silylethers **181** wurde mit 4.0 Äquivalenten TBSOTf und 8.0 Äquivalenten 2,6-Lutidin (Eintrag 5) erzielt. Es gilt zu beachten, dass es sich bei TBSOTf um ein sehr hydrolyseempfindliches Reagenz handelt und bei älteren Chargen mehr Äquivalente an TBSOTf benötigt wurden (Eintrag 2-4). Neben den beiden monogeschützten Nebenprodukten konnte aufgrund des Überschusses an TBSOTf und Base auch der Silylenolether **182** als Nebenprodukt isoliert werden.

Auch die isolierten Nebenprodukte sollten genutzt werden und in das gewünschte Produkt **181** überführt werden. So wurden zunächst die monogeschützten Silylether **183** und **184** als Gemisch eingesetzt und erneut mit TBSOTf umgesetzt (**Schema 3.40**).



**Schema 3.40:** Silyl-Schätzung der monogeschützten Nebenprodukte **183** und **184**.

Die Umsetzung der monogeschützten Nebenprodukte **183** und **184** erfolgte mit 1.1 Äquivalenten TBSOTf. Damit sollte verhindert werden, dass noch mehr vom unerwünschten Silylenolether **182** entsteht. Allerdings wurden nur 24 % des gewünschten zweifachgeschützten Silylenolethers **181** erhalten. Um auch den Silylenolether **182** recyceln zu können, sollte ebenfalls die säurekatalysierte Hydrolyse des Silylenolethers **182** genauer betrachtet werden (**Tabelle 3.9**).

**Tabelle 3.9:** Ergebnisse der Umsatzbestimmung bei der Hydrolyse des Silylenolethers **182**.


Eintrag	Reaktionsbedingungen	T	T [h]	Umsatz <sup>a)</sup>
1	0.5 M KHSO <sub>4</sub> /DCM (1:1)	RT	19	-
2	0.5 M KHSO <sub>4</sub> /DCM (1:1)	RT	48	gering
3	ges. NH <sub>4</sub> Cl-Lösung/DCM (1:1)	RT	20	-
4	ges. NH <sub>4</sub> Cl-Lösung/DCM (1:1)	RT	48	gering
5	1 M HCl/DCM (1:1)	RT	22	vollständig

<sup>a)</sup> Die Umsatzbestimmung erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie.

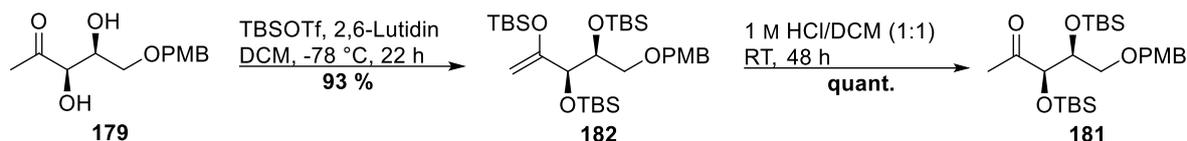
Aus der Tabelle zeigt sich, dass ausschließlich bei der Hydrolyse mit 1 M Salzsäure ein vollständiger Umsatz detektiert werden konnte. Mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und mit einer 0.5 M Kaliumhydrogensulfat-Lösung konnte nach fast einem Tag gar kein Umsatz bzw. nach 48 Stunden nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet werden. Eine Begründung für diese Ergebnisse können die pK<sub>S</sub>-Werte der verwendeten Säuren liefern. Diese sind in **Tabelle 3.10** zusammengefasst.<sup>[184]</sup>

**Tabelle 3.10:** pK<sub>S</sub>-Werte der verwendeten Säuren für die Silylenolether-Hydrolyse.<sup>[184]</sup>

Eintrag	Säure	pK <sub>S</sub> (in H <sub>2</sub> O)
1	KHSO <sub>4</sub>	1.9
2	NH <sub>4</sub> Cl	9.2
3	HCl	-8.0

**Tabelle 3.10** zeigt, dass Salzsäure die stärkste der drei verwendeten Säuren ist, weshalb die Hydrolyse auch bereits nach 22 Stunden vollständig war. Bei Kaliumhydrogensulfat und Ammoniumchlorid handelt es sich um deutlich schwächere Säuren. Dies spiegelt sich im deutlich schlechteren Umsatz der Hydrolyse zum Keton **181** wider.

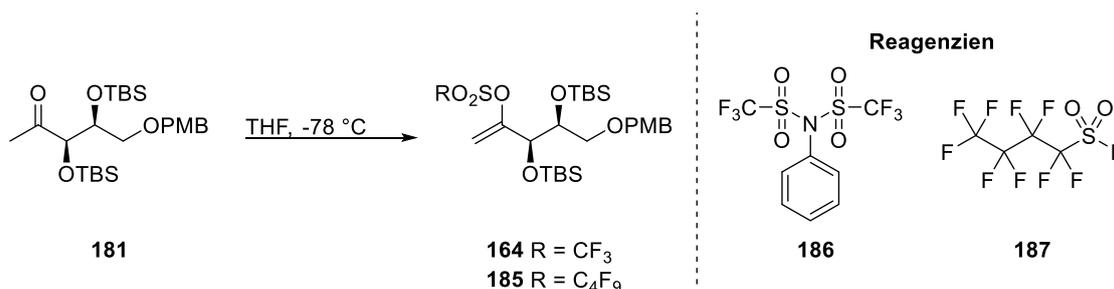
Die Hydrolyse des Silylenolethers **182** unter Verwendung von HCl führte mit quantitativer Ausbeute zum Methylketon **181**. Die zweistufige Synthese zum zweifach geschützten Diol **181** über den Umweg des Silylenolethers **182** mit anschließender Hydrolyse führte mit 93 % Ausbeute zu einer besseren Ausbeute (**Schema 3.41**) als die direkte Silyl-Schützung mit 79 % Ausbeute (vgl. **Tabelle 3.8**, Eintrag 5 und 6).



**Schema 3.41:** Zweistufige Synthese des doppelt-geschützten Silylethers **181** ausgehend vom Diol **179**.

Der letzte Schritt für die Synthese des Schlüsselintermediats **164** sah die Synthese des Enoltriflats **164** bzw. des Enolnonaflats **185** vor. Diese lassen sich in der Regel unter basischen Bedingungen mittels Enolatchemie synthetisieren.<sup>[185–187]</sup> Als Reagenz zur Bildung des Triflats **164** wurde *N*-Phenyl-bis(trifluormethansulfonimid) ( $\text{Tf}_2\text{NPh}$ , **186**) eingesetzt. Das Reagenz ist in der Lage, nach basischer Enolisierung eines Ketons bzw. Aldehyds das entstehende Enolat-Anion zum Vinyltriflat abzufangen.<sup>[185]</sup> Enolnonaflate verhalten sich äquivalent zu Enoltriflaten. Die Synthese erfolgt ebenfalls aus Enolat-Anionen. Als Abfang-Reagenz für die Synthese des Enolnonaflats **185** wurde Nonafluorbutansulfonylfluorid (NfF, **187**) verwendet. Die Ergebnisse sind in der **Tabelle 3.11** zusammengefasst.

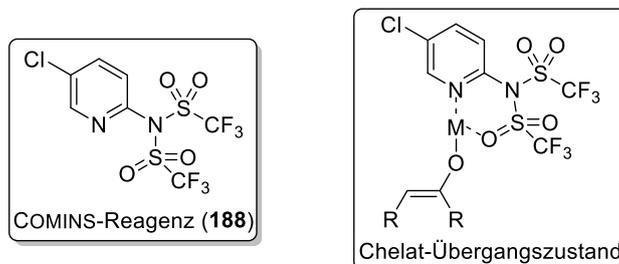
**Tabelle 3.11:** Ergebnisse der Synthesen des Enoltriflats **164** und des Enolnonaflats **185**.



Eintrag	Reagenz	Base	Additiv	t [h]	Ausbeute
1	2 x 1.5 eq. $\text{Tf}_2\text{NPh}$ ( <b>186</b> )	2 x 1.2 eq. LDA	4.5 eq. Et <sub>3</sub> N	19	<b>60 %</b> , 67 % borsm (R = CF <sub>3</sub> )
2	1.4 eq. $\text{Tf}_2\text{NPh}$ ( <b>186</b> )	1.2 eq. LiHMDS	4.5 eq. Et <sub>3</sub> N	19.5	<b>71 %</b> , 92 % borsm (R = CF <sub>3</sub> )
3	2 x 1.2 eq. NfF ( <b>187</b> )	1.2 eq. LiHMDS	-	22.5	-
4	2 x 1.5 eq. NfF ( <b>187</b> )	2 x 1.2 eq. LDA	4.5 eq. Et <sub>3</sub> N	23.5	-
5	1.5 eq. NfF ( <b>187</b> )	1.2 eq. DBU	-	24	-

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass das Enoltriflat **164** (Eintrag 1 und 2) erfolgreich dargestellt werden konnte. Die beste Ausbeute von 71 % (92 % borsm) konnte mit 1.4 eq.  $\text{Tf}_2\text{NPh}$  (**186**) und 1.2 eq. Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS) als Base erzielt werden. Sowohl mit LiHMDS als auch mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base konnte kein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Eine Verbesserung des Umsatzes könnte vermutlich mit dem COMINS-Reagenz (**188**)<sup>[188]</sup> erzielt werden (**Abbildung 3.11**, links). Das COMINS-Reagenz (**188**) zeichnet sich im Vergleich zu  $\text{Tf}_2\text{NPh}$  (**186**) durch eine höhere

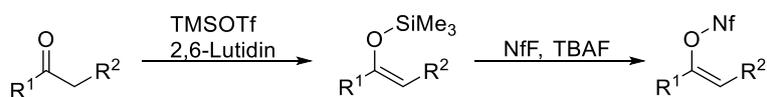
Reaktivität aus. Die erhöhte Reaktivität lässt sich dadurch begründen, dass der elektronenarme aromatische Pyridin-Ring die Elektronendichte des Triflimid-Rests verringert und somit anfälliger für nucleophile Angriffe ist. Darüber hinaus besteht ebenfalls die Möglichkeit der Aktivierung durch Chelatbildung des Pyridyl-Stickstoffs an das Metall des Metall-Enolats (**Abbildung 3.11**, rechts).



**Abbildung 3.11:** Struktur des COMINS-Reagenzes (**188**) und des Chelat-Übergangszustands.

Eintrag 3-5 der **Tabelle 3.11** zeigt, dass die Synthese zum Enolnonaflat **185** nicht erfolgreich war. Es wurden drei verschiedene Basen getestet. In allen drei Fällen konnte keine Umsetzung beobachtet werden, sondern ausschließlich das Edukt **181** isoliert werden. Da die Synthese zum Enoltriflat **164** erfolgreich war, kann ausgeschlossen werden, dass die eingesetzten Basen zu schwach waren, um das Enolat-Anion zu erzeugen. Eine Möglichkeit, warum kein Umsatz beobachtet wurde, könnte sein, dass der Perfluorbutanrest sterisch zu anspruchsvoll ist und die Wechselwirkungen mit den beiden großen TBS-Schutzgruppen, die bereits im Molekül vorhanden sind, zu groß sind.

Als Alternative dazu lassen sich nach HÜNIG *et al.*<sup>[189]</sup> Enolnonaflaten über zwei Stufen ausgehend von enolisierbaren Ketonen über Trimethylsilyl-Enolether herstellen (**Schema 3.42**).

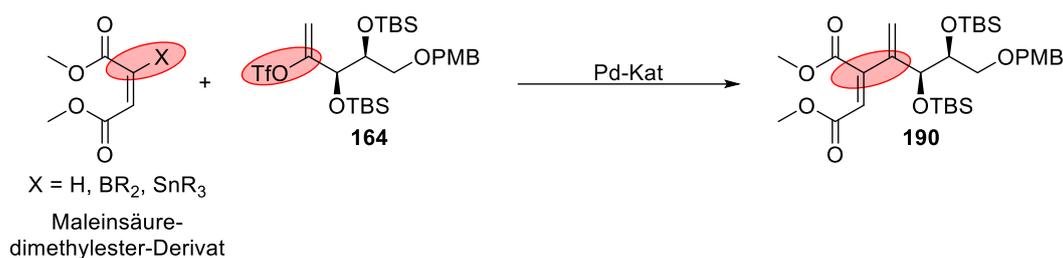


**Schema 3.42:** Mögliche alternative Syntheseroute zur Darstellung von Enolnonaflaten nach HÜNIG *et al.*<sup>[189]</sup>

Da aber bereits die Synthese zum Enoltriflat **164** erfolgreich war, wurde auf diese alternative Syntheseroute verzichtet. Insgesamt konnte das Schlüsselintermediat **164** mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 47 % über acht Stufen synthetisiert werden. Das Schlüsselintermediat **164** stellt die Vorstufe für den ersten Schlüsselschritt, die Kreuzkupplung, in der Syntheseroute dar, auf die im nächsten Abschnitt eingegangen wird.

### 3.3.3 Erster Schlüsselschritt: Kreuzkupplung

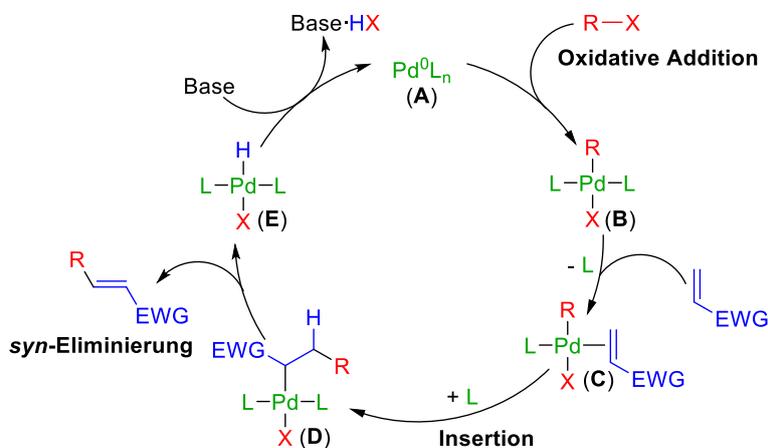
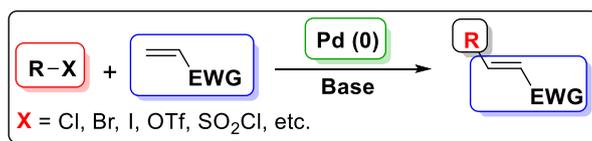
Triflate stellen eine sehr gute Zugangsmöglichkeit für die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen mittels Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen dar.<sup>[190–192]</sup> In den nachfolgenden Abschnitten soll auf verschiedene Möglichkeiten zur Kupplung des Schlüsselintermediats **164** mit Maleinsäuredimethylester (**189**) bzw. mit Maleinsäuredimethylester-Derivaten eingegangen werden (**Schema 3.43**). Im Fokus stehen hierbei die HECK-, die SUZUKI- und die STILLE-Kupplung.



**Schema 3.43:** Schematische Darstellung der geplanten Kreuzkupplungsreaktion.

#### 3.3.3.1 HECK-Reaktion

Für den ersten Schlüsselschritt in der Syntheseroute wurde zunächst die HECK-Reaktion gewählt. Seit Ende der 1960er-Jahren<sup>[193]</sup> ist die HECK-Reaktion bekannt und hat sich seitdem zu einer der am besten untersuchten Reaktion zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen entwickelt. Sie findet seither sehr breite Anwendung in der organischen Synthese. Bei dieser Palladium-katalysierten Kupplung handelt es sich um die Alkenylierung bzw. Arylierung von Alkenen (**Schema 3.44**).<sup>[194,195]</sup> Vorteile der Reaktion sind die milden Reaktionsbedingungen, ihre hohe Chemoselektivität, und außerdem können eine Vielzahl an Olefinen umgesetzt werden. So können die Olefine sowohl mono- als auch disubstituiert sein und zudem können sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Olefine verwendet werden. Darüber hinaus konnte die Methode weiterentwickelt werden, sodass neben den gängigen Abgangsgruppen (Halogenide) mittlerweile auch andere Abgangsgruppen wie Triflate, Nonafate, Sulfonylchloride oder Diazoniumsalze eingesetzt werden können.<sup>[192,196]</sup> Damit konnte die Substratbandbreite der HECK-Reaktion um ein Vielfaches erhöht werden.

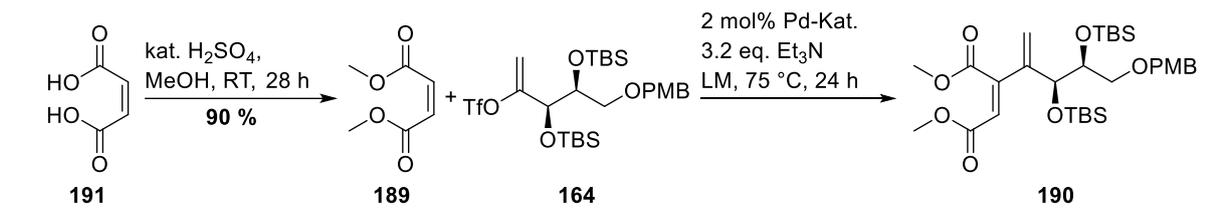


**Schema 3.44:** Schematische Übersicht zur HECK-Reaktion und der vereinfachte Katalysezyklus.<sup>[194]</sup>

Der vereinfachte Katalysezyklus der HECK-Reaktion besteht aus drei Schüsselschritten: Der oxidativen Addition eines Halogenids oder Triflats, der Insertion eines Olefins und der Eliminierung des Produkts *via*  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung. Eine Base regeneriert anschließend den Palladium(0)-Katalysator. Das Schema ist allerdings nur als eine grobe Annäherung zu verstehen, da in Wirklichkeit eine Vielzahl von Reaktionswegen stattfindet, und berücksichtigt auch keine Liganden- bzw. Lösungsmittelleffekte.<sup>[194]</sup>

Für die Kreuzkupplung des Schlüsselintermediats **164** wurde zunächst der Kupplungspartner synthetisiert. Die Synthese des Maleinsäuredimethylesters (**189**) erfolgte *via* säurekatalysierter Veresterung der Maleinsäure (**191**) in Methanol.<sup>[197]</sup> Der Dimethylester **189** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 90 % hergestellt werden. In **Tabelle 3.12** sind alle getesteten Reaktionsbedingungen der nachfolgenden HECK-Reaktion zusammengefasst.

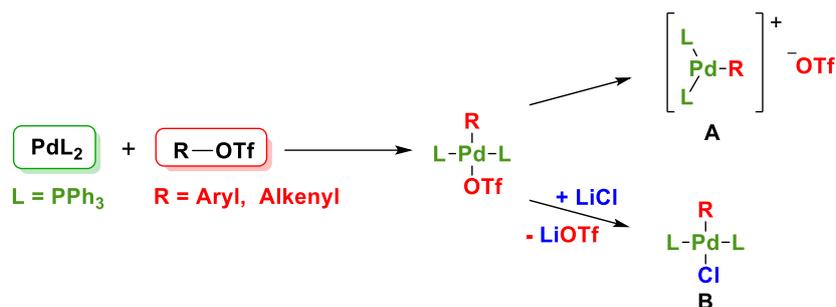
**Tabelle 3.12:** Ergebnisse der HECK-Reaktion unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.



Eintrag	189 [eq.]	Pd-Katalysator	LiCl [eq.]	Lösungsmittel	Ausbeute von 190 [%]
1	3.5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	DMF	Zersetzung
2	3.5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3.0	DMF	Zersetzung
3	2.0	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3.0	THF	Zersetzung
4 <sup>a)</sup>	3.5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3.0	THF	Zersetzung
5	5.0	Pd(OAc) <sub>2</sub> + 0.24 eq. PPh <sub>3</sub>	3.0	DMF	Zersetzung
6	5.0	Pd(OAc) <sub>2</sub> + 0.24 eq. PPh <sub>3</sub>	3.0	THF	Zersetzung

<sup>a)</sup> Reaktionsdauer 3 Tage

Beim Verzicht auf Lithiumchlorid als Additiv (Eintrag 1) wurde lediglich eine Zersetzung beobachtet. Die Zersetzung lässt sich in der Regel durch den Zusatz von Halogenid-Ionen verhindern: Die oxidative Addition von Alkenyl- bzw. Aryltriflaten an den Palladium(0)-Katalysator erfolgt in der Regel schneller als die der entsprechenden Halogenide, da die Pd-OTf-Bindung im Vergleich zur Pd-X (mit X = Br, I) deutlich labiler ist.<sup>[198]</sup> Es wird angenommen, dass in Abwesenheit von Halogeniden der Katalysator Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> mit R-OTf eine kationische Palladium(II)-Spezies bildet, da Triflat ein schlechter Ligand ist. Durch den Zusatz von Halogenid-Ionen, durch zum Beispiel Lithiumchlorid oder auch *tert*-Butylammoniumchlorid, wird dagegen ein neutraler, quadratisch-planarer Komplex **B** anstelle des Ionenpaares **A** gebildet (**Schema 3.45**). Das Lithium-Kation oder das *tert*-Butylammonium-Kation fungiert als Gegenion für das Triflat-Anion.<sup>[194]</sup> Ein Problem ist, dass der kationische Komplex **A** unter manchen Umständen nicht weiterreagiert. Es wird angenommen, dass nach erfolgreicher oxidativen Addition des Triflats an die Palladium(0)-Spezies der Palladium(II)-triflat-Komplex **A** nicht in der Lage ist, in den Katalysezyklus einzutreten.<sup>[199]</sup>



**Schema 3.45:** Schematische Darstellung des kationischen und der neutralen Palladium(II)-Spezies **A** und **B**.

Durch die Halogenid-Zusätze steigt zum einen die Umsatzrate der oxidativen Addition von R-OTf an den Palladium(0)-Katalysator und zum anderen unterdrückt der Zusatz von Halogeniden die Ausbildung des kationischen Komplexes **A**, indem die Halogenid-Ionen die neutrale Palladium(II)-Spezies **B** stabilisieren.<sup>[192]</sup>

Die Einträge 2-5 der **Tabelle 3.12** zeigen, dass eine Zersetzung durch den Zusatz von Lithiumchlorid nicht verhindert werden konnte. Auch durch Änderung des Lösungsmittels von Dimethylformamid (Eintrag 2) zu Tetrahydrofuran (Eintrag 3 und 4) konnte eine Zersetzung nicht verhindert werden. Und auch mit Änderung des Katalysators (Eintrag 5 und 6) konnte das gewünschte Produkt **190** nicht erhalten werden.

Es kann vermutet werden, dass der zweite Schritt des Katalysezyklus (vgl. **Schema 3.44**) – das Einbringen des Olefins bzw. die Insertion des Olefins – zu langsam abläuft. Vermutlich ist der Maleinsäuredimethylester (**189**) nicht reaktiv genug, da die Doppelbindung von beiden Seiten aus durch elektronenziehende Gruppen flankiert ist. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die beobachtete Zersetzung sein.

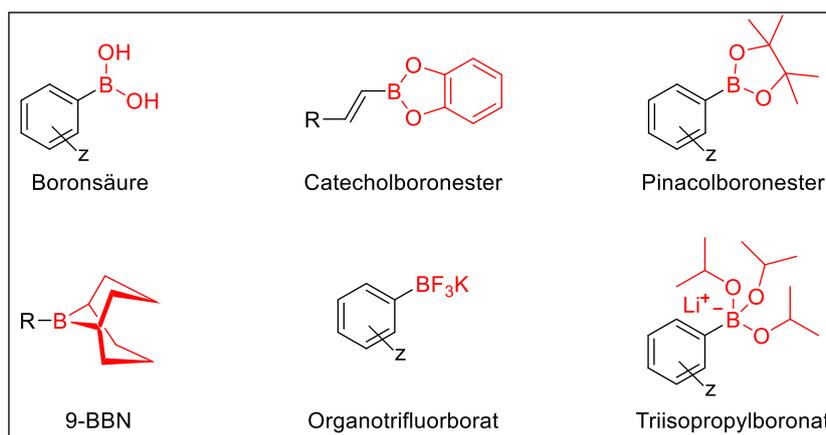
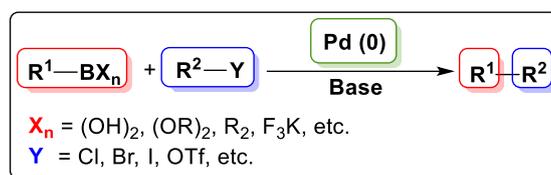
Da ausschließlich eine Zersetzung bei der HECK-Reaktion beobachtet wurde, sollte als nächstes die SUZUKI-Kupplung als Alternative näher betrachtet werden.

### 3.3.3.2 SUZUKI-Kreuzkupplungsreaktion

Die SUZUKI-Kreuzkupplung zählt zu einer der meist verbreiteten Reaktionen zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Die besonderen Vorteile dieser Reaktion sind zum einen die milden Reaktionsbedingungen, unbeeinflusst von der Anwesenheit von Wasser. Weiterhin wird ein breites Spektrum an funktionellen Gruppen toleriert, und das anorganische Nebenprodukt der Reaktion ist nicht toxisch und lässt sich leicht abtrennen.<sup>[200,201]</sup>

Die SUZUKI-Reaktion zeichnet sich durch eine hohe Substratbreite aus. So erfolgt die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfung zwischen einer Organoboronsäureester Verbindung wie Alkyl-<sup>[202]</sup>, Aryl-<sup>[203,204]</sup> oder 1-Alkenylboronsäureestern<sup>[205]</sup> mit Alkyl-<sup>[206]</sup>, 1-Alkenyl-, Aryl-, 1-

Alkynyl-, Allyl- oder Benzylhalogeniden. Neben Halogeniden ist auch der Einsatz von Triflaten möglich (**Schema 3.46**, oben).<sup>[207]</sup>



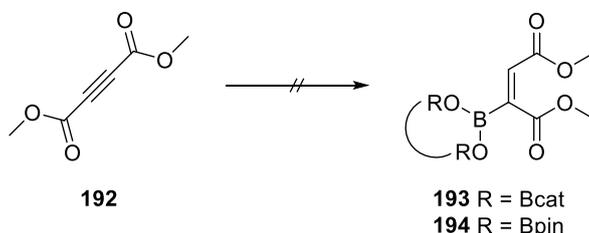
**Schema 3.46:** Schematische Übersicht der SUZUKI-Reaktion.<sup>[200]</sup>

Die leichte Zugänglichkeit zu diversen Organoboranverbindungen als Reagenz macht diese Kreuzkupplung so interessant. Die stetige Weiterentwicklung der Methode führte dazu, dass eine Vielzahl an Boranderivaten in der SUZUKI-Reaktion genutzt werden können. So können neben Boronsäuren auch Boronsäureester, Alkylborane, Organotrifluorborat-Salze oder Organoboronat-Salze eingesetzt werden.<sup>[200,208]</sup> Die wichtigsten Organoboranverbindungen sind in **Schema 3.46** dargestellt.

Für die SUZUKI-Kupplung des Schlüsselintermediats **164** wurde zunächst das Alkenylborreagenz synthetisiert. Für die Synthese von Alkenylboranderivaten sind eine Vielzahl an Methoden bekannt. Ein einfacher Zugang zu Alkenylboronsäureestern liefert die *syn*-selektive Monohydroborierung von Alkinen.<sup>[209]</sup> Die direkte Hydroborierung mit Boronsäuren ist im Gegensatz zu der direkten Hydroborierung mit Boranen schwieriger. Die direkte Hydroborierung ist zwar mit Catecholboran möglich, allerdings sind hierfür harsche Reaktionsbedingungen mit Temperaturen von 70 °C notwendig.<sup>[210,211]</sup> Viel gängigere Methoden sind deshalb die Umsetzungen mit Übergangsmetall-Katalysatoren. Diese führen zudem zu einer Verbesserung der Regio- und Stereoselektivität.<sup>[212]</sup> Darüber hinaus sind viele weitere Methoden bekannt, wie der Boran-vermittelten<sup>[213]</sup>, der Aluminiumhydrid-vermittelten<sup>[214]</sup> oder auch der Scandium-katalysierten<sup>[215]</sup> Hydroborierung von Alkinen.

Als Alkin für die Synthese des Alkenylboronsäureesters wurde Acetylendicarbonsäuredimethylester (**192**) verwendet. Die Ergebnisse für die Hydroborierung des Alkins **192** sind in nachfolgender Tabelle (**Tabelle 3.13**) zusammengefasst.

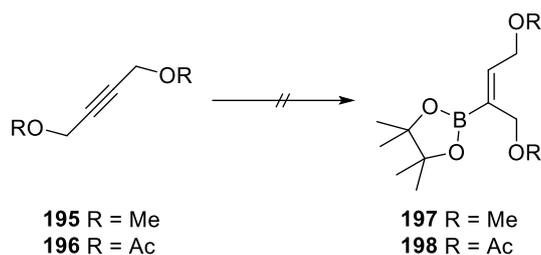
**Tabelle 3.13:** Ergebnisse der Hydroborierungsversuche von Acetylendicarbonsäuredimethylester (**192**).



Eintrag	Boran	Additiv	Lösungs- mittel	T [°C]	t [h]	Umsatz
1	1.0 eq. HBcat	-	THF	80	18	-
2	1.2 eq. HBpin	5 mol% Sc(OTf) <sub>3</sub> + 5 mol% NaBH <sub>4</sub>	Toluol	100	27	-
3	1.1 eq. HBpin	10 mol% BH <sub>3</sub> ·THF	THF	60	96	-
4	1.5 eq. HBpin	10 mol% LiO <sup>t</sup> Bu	<i>neat</i>	60	19	-

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass sowohl bei der direkten Hydroborierung mit Catecholboran (Eintrag 1) als auch unter Einsatz von Additiven (Eintrag 2-4) keine Umsetzung beobachtet werden konnte. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Dreifachbindung aufgrund des Elektronenmangels durch die flankierenden elektronenziehenden Gruppen zu stark desaktivierend für die Hydroborierung ist.

Aus diesem Grund sollte anstelle der geschützten Alkindicarbonsäure **192** der entsprechende Alkindimethoxyether **195** verwendet werden. Die Carboxyfunktionen der Dicarbonsäure **192** vermindert aufgrund seines induktiven Effekts (-I-Effekt) die Elektronendichte der Dreifachbindung. Durch die Verwendung des Alkindimethoxyethers **195** wird stattdessen die Elektronendichte der Dreifachbindung und damit verbunden ihre Reaktivität für die Hydroborierung erhöht. Neben dem Ether **195** wurde auch das entsprechende Acetat-geschützte Diol **196** für die Hydroborierung getestet. Dieses wurde zuerst ausgehend von 2-Butin-1,4-diol mit einer sehr guten Ausbeute von 90 % synthetisiert. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3.14** zusammengefasst.

**Tabelle 3.14:** Ergebnisse der Hydroborierungsversuche von 1,4-Dimethoxybut-2-in (**195**) und But-2-in-1,4-diyl-diacetat (**196**).


Eintrag	HBpin [eq.]	Additiv	Lösungs- mittel	T [°C]	t [h]	Umsatz
1	1.2	5 mol% Sc(OTf) <sub>3</sub> + 5 mol% NaBH <sub>4</sub>	Toluol	100	17	- ( <b>195</b> ) - ( <b>196</b> )
2	1.5	10 mol% LiO <sup>t</sup> Bu	<i>neat</i>	60	20	- ( <b>195</b> ) - ( <b>196</b> )
3	1.2	10 mol% DIBAL-H	Toluol	110	19	- ( <b>195</b> ) - ( <b>196</b> )

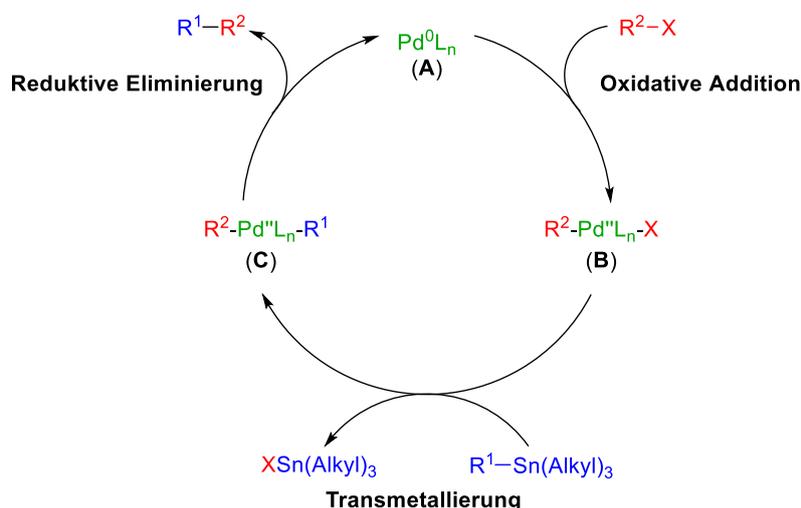
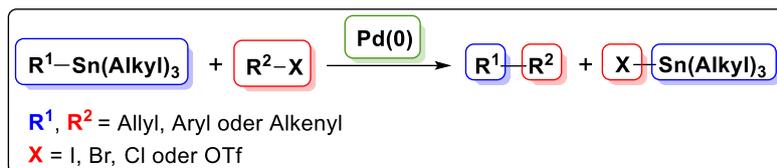
Die Tabelle zeigt, dass keine der verwendeten Reaktionsbedingungen zu einem Umsatz der Alkine **195** und **196** führte. Es kann vermutet werden, dass die Dreifachbindung immer noch zu elektronenarm ist und auch nicht durch die Zusätze von Scandiumtriflat<sup>[215]</sup> (Eintrag 1), Lithium*tert*butoxid (Eintrag 2) oder DIBAL-H<sup>[214]</sup> (Eintrag 3) zum gewünschten Alkenylboronsäureester **197** bzw. **198** umgesetzt wird. Die gewählte Route über die geschützten Alkohole anstelle von Acetylendicarbonsäuredimethylester (**192**) hätten zudem einen entscheidenden Nachteil: Nach erfolgreicher Kupplung mit dem Schlüsselintermediat **164** müsste noch die Entschützung der Hydroxyfunktionen, die Oxidation zur Carbonsäure, sowie die erneute Schützung erfolgen, um zum gewünschten gekuppelten Produkt **190** zu gelangen. Dies würde die Syntheseroute um drei weitere Schritte verlängern.

Die elektronenarme Dreifachbindung sowohl des 1,4-Dimethoxybutins **195**, des Butindioldiacetats **196** als auch des Alkyndicarbonsäuredimethylesters **192** erwiesen sich als problematisch für die Hydroborierung zu Alkenylboronsäureestern. In der Literatur sind so gut wie keine Beispiele für die Hydroborierung von Alkinen mit elektronenziehenden Gruppen bekannt. Eines der wenigen Beispielen ist die Hydroborierung von Alkinen mit einer elektronenziehenden Gruppe in  $\alpha$ -Position mittels spezieller Kupferkatalyse nach YUN *et al.*<sup>[216]</sup> Es sind aber keine Hydroborierungen von Alkinen bekannt, bei der die Dreifachbindung von zwei elektronenziehenden Carbonylgruppen flankiert ist.

Da sich bereits die Synthese des Borreagenzes für die SUZUKI-Reaktion als problematisch zeigte und der eigentliche Schlüsselschritt – die Kreuzkupplung – noch gar nicht näher untersucht werden konnte, sollte stattdessen eine andere Kreuzkupplung in Betracht gezogen werden. Im nachfolgenden Abschnitt wird deshalb die STILLE-Reaktion näher betrachtet.

### 3.3.3.3 STILLE-Kreuzkupplung

Auch die Stille-Reaktion zählt zu einer der wichtigsten Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen mit großer Anwendungsbreite in der organischen Synthese. Hierbei werden in der Regel  $sp^2$ -hybridisierte organische Halogenide bzw. Triflate, welche die Elektrophile darstellen, mit Organozinnverbindungen, auch Organostannane genannt, umgesetzt. Eine schematische Übersicht sowie der vereinfachte Katalysezyklus ist in **Schema 3.47** dargestellt.<sup>[217]</sup>



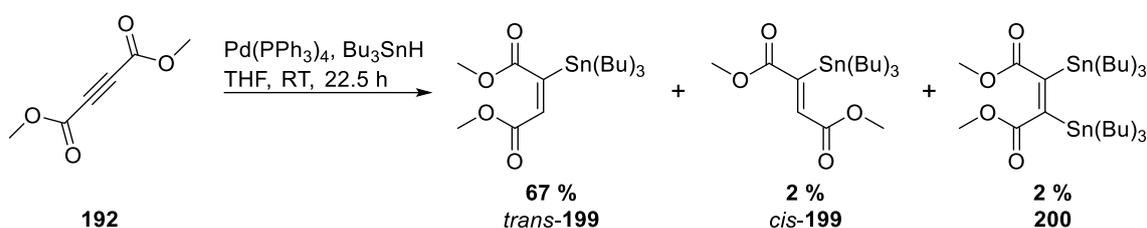
**Schema 3.47:** Schematische Übersicht zur STILLE-Reaktion und der vereinfachte Katalysezyklus.<sup>[217]</sup>

Der vereinfachte Katalysezyklus der STILLE-Reaktion kann in drei Schritte unterteilt werden: Der erste Schritt ist die oxidative Addition des Organohalogenids bzw. -triflats an die aktive Palladium(0)-Spezies, wobei die Palladium(II)-Spezies **B** gebildet wird. Als nächstes erfolgt die Transmetallierung mit dem Organostannan. Dies führt zur Bildung des Komplexes **C**. Nach anschließender reduktiver Eliminierung wird das Produkt erhalten, und es erfolgt die Regeneration der aktiven Palladium(0)-Spezies.<sup>[218]</sup> Die Sn/Pd-Transmetallierung ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der STILLE-Reaktion. Während die oxidative Addition und die reduktive Eliminierung schnell ablaufen, ist der Transmetallierungsschritt deutlich langsamer.<sup>[217]</sup>

In Wirklichkeit ist der Mechanismus der STILLE-Kupplung deutlich komplexer, da zahlreiche Reaktionswege stattfinden können. Später soll deshalb noch etwas detaillierter auf die Transmetallierung eingegangen werden.

Für die STILLE-Reaktion mit dem Enoltriflat **164** musste zunächst das Zinnorganyl synthetisiert werden. Es ist zu erwähnen, dass es sich bei Zinnverbindungen zum einen um stark toxische Verbindungen handelt und zum anderen diese sich auch relativ schwer aus der Reaktionslösung entfernen lassen. Dem gegenüber steht jedoch, dass sie leicht verfügbar, recht luft- und feuchtigkeitsstabil sind und eine Vielzahl von funktionellen Gruppen tolerieren.<sup>[217]</sup>

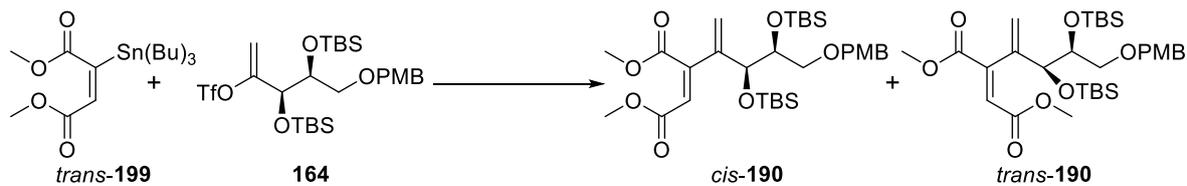
Die Synthese des stannylierten Maleinsäureesters **199** ist in **Schema 3.48** gezeigt. Die Synthese erfolgte, wie bei der versuchten Darstellung des Borreagenzes, ausgehend von Acetylendicarbonsäuredimethylester (**192**).



**Schema 3.48:** Syn-selektive Addition von Tributylzinnhydrid.

Das gewünschte *trans*-Stannan **199** konnte nach GUIBÉ *et al.*<sup>[219]</sup> mittels *cis*-Hydrostannylierung mit einer moderaten Ausbeute von 67 % hergestellt werden. Als Zinnorganylquelle wurde Tributylzinnhydrid verwendet. Neben dem gewünschten *trans*-Produkt **199** wurden auch mit einer Ausbeute von je 2 % das (*cis*)-konfigurierte Stannan **199** und das doppelt addierte Stannan **200** erhalten.

Nach erfolgreicher Synthese des *trans*-Stannans **199** konnte die STILLE-Kupplung mit dem Schlüsselintermediat **164** näher untersucht werden. Die Ergebnisse sind in der **Tabelle 3.15** zusammengefasst.

**Tabelle 3.15:** Ergebnisse der STILLE-Reaktion.


Eintrag	199 [eq]	Pd-Kat.	Additiv	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute cis-190 [%]	Ausbeute trans-190 [%]
1	1.0	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	18	<b>33</b> (47 % borsm)	-
2	1.25	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	30	<b>40</b> (71 % borsm)	<b>5</b>
3	1.5	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	30	<b>32</b> (59 % borsm)	Spuren
4	1.25	10 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	26.5	<b>38</b> (46 % borsm)	<b>8</b>
5	1.25	10 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.5 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	19	<b>36</b> (44 % borsm)	<b>7</b>
6	1.25	1 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	27	<b>26</b> (53 % borsm)	Spuren
7	1.25	1 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	50	27	<b>6</b> (16 % borsm)	Spuren
8	1.25	5 x 1 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	76	<b>40</b> (74 % borsm)	<b>25</b>
9	1.25	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. LiCl	THF	66	76	Keine Umsetzung	-
10	1.25	3 x 1 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	29.5	<b>28</b> (93 % borsm)	n. b.
11	1.25	2 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66 <sup>a)</sup>	1	Spuren	Spuren
12	1.25	2 x 3 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	24	<b>29</b> (54 % borsm)	<b>5</b>
13	1.25	2 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	DME	84	43	<b>15</b> (33 % borsm)	Spuren
14	1.25	5 mol% Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	1.0 eq. ZnCl <sub>2</sub>	THF	66	24	<b>20</b> (53 % borsm)	n. b.

Die Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Es wurde in der Reaktion 1.0 eq. des Enoltriflats **164** verwendet. <sup>a)</sup> Die Reaktion wurde in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt. Abkürzungen: DME = 1,2-Dimethoxyethan; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II); n. b. = nicht bestimmt.

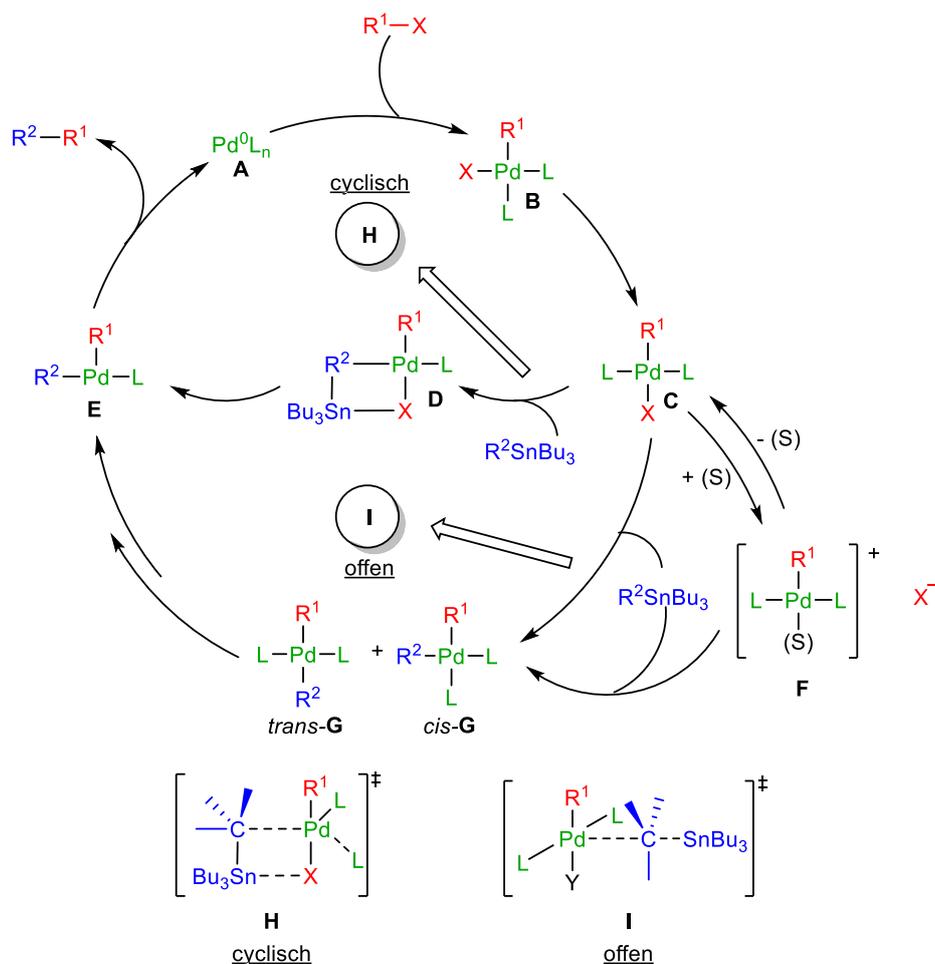
Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass mit 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> als Katalysator (Eintrag 2) die beste Ausbeute erzielt wurde. Es wurde versucht, die Ausbeute zu steigern. Dies war jedoch nicht erfolgreich. Sowohl die Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% (Eintrag 4 und 5) als auch die Verringerung auf 1 mol% (Eintrag 6 und 7) führte zu keiner besseren Ausbeute. In allen Fällen konnte ein schwarzer Niederschlag beobachtet werden. Dies lässt vermuten, dass der Katalysator nach einiger Zeit nur noch wenig aktiv in der Reaktionslösung vorlag aufgrund von Zusammenlagerung zu unlöslichen Aggregaten. Dies wird auch als „Palladiumschwarz“ bezeichnet.<sup>[190,195,207]</sup> Um diesen Ausfall des Palladiums entgegenzuwirken, erfolgte eine iterative Zugabe des Katalysators (Eintrag 8, 10 und 12). Die Ausbeuten konnten auch hier nicht weiter gesteigert werden. Außerdem wurde auch bei der iterativen Zugabe ebenso eine schwarze Färbung der Reaktionslösung beobachtet. Dies lässt erneut

auf die Bildung von „Palladiumschwarz“ schließen. Durch die fünfmalige iterative Zugabe von 1 mol% des Katalysators (Eintrag 8) konnte ebenfalls eine Ausbeute von 40 % erzielt werden. Allerdings wurde mit 25 % auch verhältnismäßig viel vom Nebenprodukt, dem *trans*-Isomer **190**, isoliert. Die hohe Ausbeute des *trans*-Isomers **190** kann vermutlich durch die lange Reaktionszeit von 76 Stunden begründet werden.

Neben Tetrahydrofuran wurde auch 1,2-Dimethoxyethan (Eintrag 13) als Lösungsmittel verwendet. 1,2-Dimethoxyethan weist einen höheren Siedepunkt als Tetrahydrofuran auf. Dadurch konnte die Reaktionstemperatur von 66 °C auf 84 °C erhöht werden. Doch auch bei Erhöhung der Temperatur konnte die Ausbeute nicht weiter gesteigert werden. Auch bei der Reaktion unter Mikrowelleneinstrahlung (Eintrag 11) konnte keine verbesserte Produktausbeute erzielt werden.

Als Halogenidquelle für die STILLE-Reaktion wurde Zinkchlorid verwendet. Ähnlich wie bei der HECK-Reaktion muss auch bei der STILLE-Kupplung die Zugabe von Chlorid-Ionen erfolgen. STILLE *et al.* fanden heraus, dass der Zusatz von stöchiometrischen Mengen an Lithiumchlorid notwendig ist, um die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung mit Triflatsen zu realisieren.<sup>[190]</sup> Das Triflation ist eine Art Gegenion für den Palladiumkomplex (vgl. HECK-Reaktion, **Kapitel 3.3.3.1**) und ist nicht als Ligand an den Metallkomplex gebunden. Bei der Transmetallierung muss ein Halogenid hinzugefügt werden, um so die erforderliche quadratisch-planare Geometrie des Palladium-Komplexes zu erhalten. Das Triflation wird *in situ* durch das Chlorid ausgetauscht.

Aus Eintrag 9 der **Tabelle 3.15** zeigt sich, dass die Verwendung von Lithiumchlorid als Halogenidquelle ungeeignet bei dieser STILLE-Reaktion ist. Es konnte dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung beobachtet werden. Neuere Erkenntnisse zeigen mittlerweile, dass Zusätze von Lithiumchlorid die Kreuzkupplungsreaktion sowohl beschleunigen als auch verzögern können: Lithiumchlorid als Additiv kann in THF die Kupplung beschleunigen, sofern als Ligand Triphenylarsin eingesetzt wird und die Kupplung verzögern, sofern Triphenylphosphin als Ligand eingesetzt wird. Damit lässt sich der Zusatz von Lithiumchlorid nicht verallgemeinern. Dieser Effekt wurde von FARINA *et al.* näher untersucht und ist sowohl abhängig vom Lösungsmittel als auch vom Liganden des Katalysators.<sup>[220–222]</sup> Diese Erkenntnisse lassen auf mindestens zwei mechanistisch unterschiedliche Transmetallierungswege schließen (**Schema 3.49**).


**Legende:**

L = Ligand, X = Halogenid oder Triflat, Y = (S) oder X, (S) = L oder Lösungsmittel-Molekül

**Schema 3.49:** Detaillierter Katalysezyklus für die Transmetallierung mit cyclischem und offenem Übergangszustand nach ESPINET und CASADO.<sup>[220]</sup>

Dieser detailliertere Katalysezyklus nach ESPINET und CASADO<sup>[220]</sup> sieht zwei verschiedene Transmetallierungsschritte vor, die über einem cyclischen **H** oder einem offenen **I** Übergangszustand (ÜZ) verlaufen. Der cyclische Mechanismus verläuft über eine assoziative Ligandensubstitution, bei dem der Ligand L (und nicht der Ligand X) durch R<sup>2</sup> ersetzt wird. Dies führt zum *trans*-[PdR<sup>1</sup>XL<sub>2</sub>]-Katalysatorsystem **C**. Hierbei muss der X-Ligand als verbrückender Ligand agieren und für den Austausch des Liganden L für R<sup>2</sup> über einen cyclischen ÜZ **H** sorgen. Dies führt direkt zum dreifachkoordinierten *cis*- (und nicht zum *trans*) Palladium-Komplex **E**, welcher sofort das Kupplungsprodukt R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> eliminiert. Dieser Reaktionsweg ist unter anderem besonders für gut verbrückende Liganden wie Halogenide geeignet.

Der zweite Reaktionsweg verläuft über einen offenen ÜZ **I**, welcher der einzig mögliche Weg in Abwesenheit eines verbrückenden Liganden ist. Dieser Weg kommt insbesondere für leicht dissoziierbare Abgangsgruppen wie Triflate in Frage, da diese die Phosphin-Ligand-

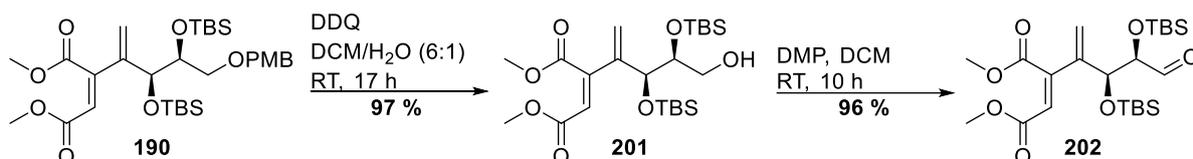
Dissoziation ungünstiger machen. Aber unter bestimmten Umständen können auch Halogenide in der Lage sein, dem offenen Mechanismus zu folgen. Dies tun sie, wenn sie durch zum Beispiel einen anderen Liganden oder ein Lösungsmittelmolekül wie in **F** aus der Koordinationssphäre verdrängt werden. Der Ersatz des Liganden X oder S führt also konkurrierend zu den *cis*- und *trans*-Komplexen **G**. Dies führt durch Isomerisierung (im Falle des *trans*-Komplexes) und Eliminierung zum Kupplungsprodukt R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>. Neben der Abgangsgruppe X sind aber auch noch weitere Faktoren, wie Liganden und Lösungsmittel entscheidend dafür, welcher Mechanismus bevorzugt abläuft.<sup>[217,220,223]</sup>

Insgesamt konnte bei der STILLE-Reaktion beobachtet werden, dass die Umsetzung nie vollständig war. Es konnten immer noch das Enoltriflat **164** und das Stannan **199** reisoliert werden. Auch eine längere Reaktionszeit (Eintrag 8) führte nicht zu einer höheren Produktausbeute. Ein möglicher Grund für den schlechten Umsatz der Reaktion könnte sein, dass die Tributylstannanverbindung **199** aufgrund der stark elektronenziehenden Carbonylgruppe im Molekül möglicherweise nicht reaktiv genug ist. Um die Ausbeute zu steigern, könnte anstelle des Tributylstannans **199** die entsprechende Trimethylstannanverbindung eingesetzt werden. Es ist bekannt, dass Trimethylstannane eine höhere Reaktivität als Tributylstannane aufweisen<sup>[218]</sup> und somit die Ausbeute steigern könnten. Dem gegenüber steht die um ein Vielfaches höhere Toxizität von Trimethylstannanverbindungen,<sup>[224]</sup> weshalb bewusst auf eine Verwendung dieser verzichtet wurde.

Zur Reaktionsoptimierung können noch weitere Faktoren näher untersucht werden. Dazu zählt unter anderem das Katalysatorsystem. Möglicherweise kann durch Verwenden von geeigneteren Liganden die Ausbeute gezielt verbessert und das Auftreten von „Palladiumschwarz“ verhindert werden. Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Ausbeute wäre die Zugabe von Kupfersalzen wie Kupferiodod als Additiv, da Kupfersalze in einigen Fällen die Kupplung beschleunigen können.<sup>[225–227]</sup>

### 3.3.4 Zweiter Schlüsselschritt: Olefinierung

Nach erfolgreicher Etablierung des ersten Schlüsselschritts in die Syntheseroute sollte der nächste Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildungsschritt erfolgen. Hierfür musste zunächst die PMB-Entschützung zum Alkohol **201** und die anschließende Oxidation zum Aldehyd **202** erfolgen (**Schema 3.50**), um anschließend das Molekül **202** um eine Methylengruppe verlängern zu können.



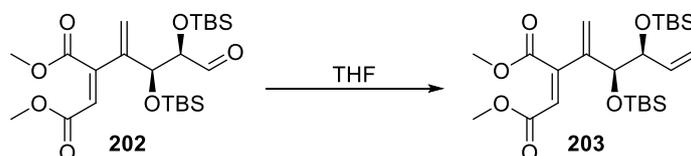
**Schema 3.50:** Synthese des Aldehyds **202** durch selektive Entschützung und anschließende Oxidation.

Die PMB-Entschützung mittels 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) lieferte mit einer exzellenten Ausbeute von 97 % den gewünschten Alkohol **201**. Auch die nachfolgende Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan (DMP) führte mit einer sehr guten Ausbeute von 96 % zum Aldehyd **202**.

#### 3.3.4.1 Olefinierung mittels WITTIG-Reaktion

Die WITTIG-Reaktion zählt zu einer der am weitesten verbreiteten Methode zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen.<sup>[228]</sup> Als Wittig-Salz für die Synthese des terminalen Alkens **203** wurde Methyltriphenylphosphoniumbromid verwendet. *In situ* wurde das entsprechende reaktive Ylid durch die Base *n*-BuLi erzeugt. Die Ergebnisse der WITTIG-Reaktion sind in **Tabelle 3.16** zusammengefasst.

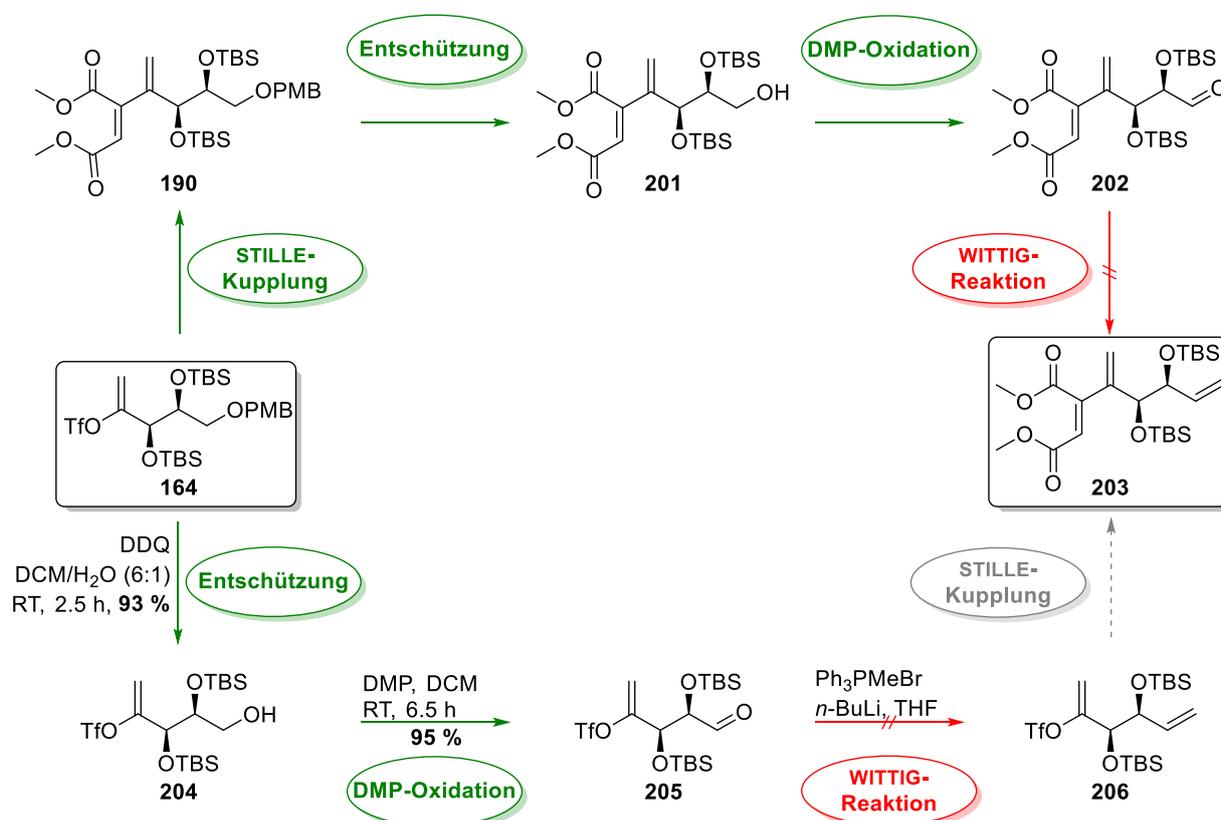
**Tabelle 3.16:** Zusammenfassung der Ergebnisse der WITTIG-Reaktion des Aldehyds **202**.



Eintrag	Ph <sub>3</sub> PMeBr [eq.]	<i>n</i> -BuLi [eq.]	T	t [h]	Ausbeute von <b>203</b> [%]
1	2.0	2.0	0 °C - RT	4	<b>Spuren</b> (Zersetzung Edukt)
2	2.0	2.0	0 °C	3.5	<b>Spuren</b> (Zersetzung Edukt)
3	2.0	2.0	-78 °C - -50 °C	0.75	<b>Spuren</b> (Zersetzung Edukt)
4	4.0	2.0	-78 °C	1	<b>Spuren</b> (Zersetzung Edukt)

In allen Fällen konnte das gewünschte Produkt nur in Spuren isoliert und stets eine Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Sowohl die Temperaturniedrigung auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Eintrag 3 und 4) als auch die Erhöhung der Äquivalente an Methyltriphenylphosphoniumbromid (Eintrag 4), konnten die Zersetzung nicht verhindern. Die Erhöhung des Anteils des WITTIG-Salzes sollte verhindern, dass überschüssiges  $n\text{-BuLi}$  vorlag. Die in allen Fällen beobachtete Zersetzung des Edukts lässt darauf schließen, dass die Basenlabilität des Aldehyds **202** recht stark ausgeprägt ist. Vermutlich sind auch die Silylether in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Position nicht stabil genug bzw. können gespalten werden.

Um das Problem des nicht basenstabilen Aldehyds **202** zu umgehen, sollte die Reihenfolge der einzelnen Schritte ausgehend vom Enoltriflat **164** bis zum Trien **203** getauscht werden (**Schema 3.51**).

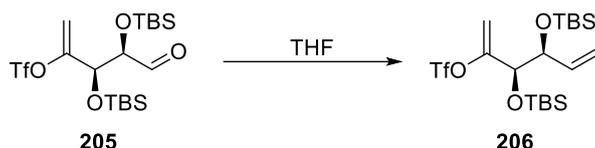


**Schemas 3.51:** Schematische Darstellung der beiden möglichen Synthesewege unter Vertauschung der Reihenfolge, um zum Trien **203** zu gelangen.

Die obere Syntheseroute aus **Schema 3.51** führte ausgehend vom Enoltriflat **164** über eine STILLE-Reaktion und anschließende Entschützung sowie Oxidation zum Aldehyd **202** und sollte eigentlich nach einer WITTIG-Reaktion zum gewünschten Trien **203** führen. Da hierbei jedoch ausschließlich die Zersetzung zu beobachten war, wurde versucht die Reihenfolge der einzelnen Schritte ausgehend vom Schlüsselintermediat **164** bis zum Trien **203** zu

ändern: So war beabsichtigt, in der unteren Syntheseroute aus **Schema 3.51** zuerst die Entschützung, dann die Oxidation, WITTIG-Reaktion und als letzten Schritt die STILLE-Kupplung durchzuführen. Die Entschützung des PMB-Ethers zum Alkohol **204** mittels DDQ konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 93 % erzielt werden. Auch die anschließende DMP-Oxidation zum Aldehyd **205** gelang mit einer exzellenten Ausbeute von 95 %. Die Ergebnisse der darauffolgenden WITTIG-Olefinierung sind in **Tabelle 3.17** dargestellt.

**Tabelle 3.17:** Zusammenfassung der Ergebnisse der WITTIG-Reaktion des Aldehyds **205**.



Eintrag	Ph <sub>3</sub> PMeBr [eq.]	<i>n</i> -BuLi [eq.]	T	t [h]	Ausbeute von 206 [%]
1	2.0	1.5	0 °C	2	Zersetzung
2	2.0	1.5	-20	1	Zersetzung
3	2.0	1.5	-78 °C	1.5	Keine Umsetzung

Aus **Tabelle 3.17** wird ersichtlich, dass sowohl bei 0 °C und bei -20 °C erneut eine Zersetzung beobachtet werden konnte. Bei einer Temperatur von -78 °C konnte keine Umsetzung des Edukts beobachtet werden.

Da die Olefinierung zum Trien **203** sich über eine WITTIG-Reaktion als schwierig erwies, wurden nachfolgend weitere Olefinierungsreaktionen näher untersucht.

### 3.3.4.2 Weitere Methoden zur Methylenierung

Eine weitere Methylenierungsmöglichkeit stellt die Olefinierung von Carbonylverbindungen mit dem PETASIS-Reagenz (**207**) dar.<sup>[229]</sup> Hierbei handelt es sich um einen Dimethyltitanocen-Komplex (**207**). Die reaktive Titanocen-Methylen-Spezies **208**, auch SCHROCK-Carben genannt, wird *in situ* aus Dimethyltitanocen (**207**) durch Erhitzen in Toluol oder Tetrahydrofuran in Gegenwart der Carbonylverbindung gebildet. Durch die Abspaltung von Methan wird so der Carben-Komplex **208** generiert.<sup>[230]</sup>

Die Ergebnisse der Olefinierungsversuche mit dem PETASIS-Reagenz sind in **Tabelle 3.18** zusammengefasst. In allen Fällen konnte eine Zersetzung beobachtet werden und höchstens in Spuren das Produkt isoliert werden. Auffällig war auch, dass neben dem Produktpot noch weitere unpolare Spots per Dünnschichtchromatographie beobachtet werden konnten. Im Unterschied zur Wittig-Reaktion lassen sich mit dem PETASIS-Reagenz neben Aldehyden

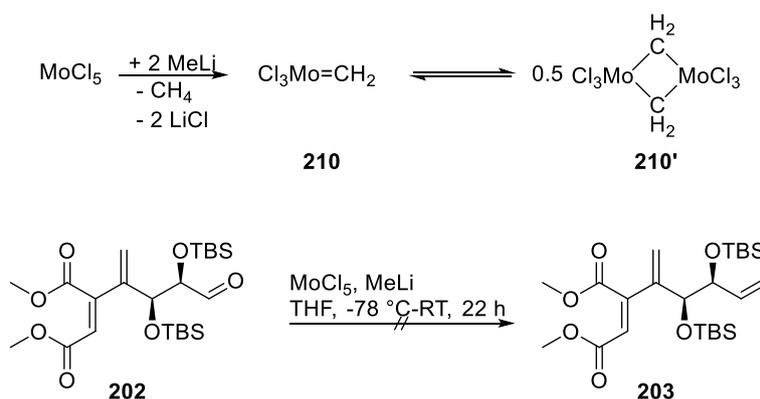


**Tabelle 3.19** zeigt, dass die Olefinierung mit dem NYSTED-Reagenz weder mit  $\text{TiCl}_4$  noch mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Mediator zu einer Umsetzung führte. Auch eine Temperaturerhöhung hatte keinen positiven Einfluss auf die Reaktion. Außerdem wurde beobachtet, dass das Edukt **202** unter sauren Bedingungen bei der Aufarbeitung (Eintrag 1) nicht stabil ist.

Zur Sicherstellung, dass die Reagenzien reaktiv genug waren, wurden zusätzlich zwei Testreaktionen durchgeführt. In beiden Fällen wurde (*Z*)-Hept-4-enal als Testsubstrat verwendet und mit dem NYSTED-Reagenz umgesetzt. Die Testreaktionen erfolgten einmal mit  $\text{TiCl}_4$ - und einmal mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Additiv. In beiden Fällen konnte das gewünschte (*Z*)-Octa-1,5-dien als Produkt isoliert werden. Damit konnte gezeigt werden, dass die Methylenierung mit dem NYSTED-Reagenz (**209**) prinzipiell funktioniert, aber das hier verwendete komplexe Substrat **202** ungeeignet ist.

Eine weitere Möglichkeit, um Ketone oder Aldehyde zu methylenieren, ist die KAUFFMANN-Olefinierung.<sup>[233]</sup> Das hierfür notwendige KAUFFMANN-Reagenz wird *in situ* aus der Umsetzung von Molybdänpentachlorid mit Methylithium (Molverhältnis 1:2) in Tetrahydrofuran hergestellt. Der reaktive Methylen-Molybdän-Komplex **210** steht mit seinem Dimer **210'** im Gleichgewicht (**Schema 3.49**, oben).<sup>[234]</sup>

Die KAUFFMANN-Olefinierung wurde zunächst mit Octanal als Testsubstrat durchgeführt, welches erfolgreich zu 1-Nonen umgesetzt werden konnte. Aufgrund der erfolgreichen Testreaktion wurde die Olefinierungsmethode am Aldehyd **202** durchgeführt (**Schema 3.52**, unten).



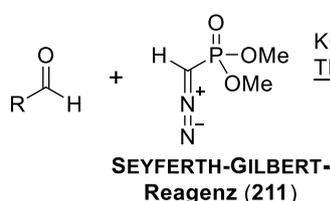
**Schema 3.52:** Schematische Darstellung des KAUFFMANN-Reagenzes (oben) und der versuchten Olefinierung des Aldehyds **202** (unten).

Aus **Schema 3.52** zeigt sich, dass die Kauffmann-Olefinierung nicht zum gewünschten Trien **203** führte. Erneut konnte beobachtet werden, dass das Edukt unter den Bedingungen nicht stabil war und sich zersetzte. In Spuren konnte Umsatz beobachtet werden und ein Produkt in sehr geringen Mengen isoliert werden. Das entstandene Produkt konnte jedoch durch spektroskopische und spektrometrische Methoden nicht identifiziert werden.

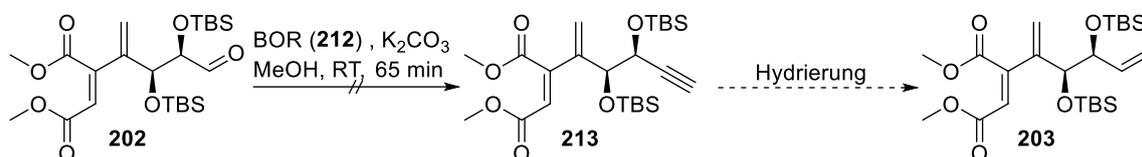
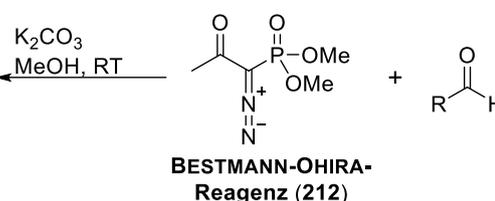
### 3.3.4.3 Olefinierungsvarianten über zwei Stufen

Die Olefinierungsversuche des Aldehyds **202** führten weder durch eine WITTIG-Reaktion noch durch die Umsetzung mit dem PETASIS-, NYSTED- oder KAUFFMANN-Reagenz zum Trien **203**. Aus diesem Grund sollte nachfolgend die Synthese des Triens **203** ausgehend vom Aldehyd **202** über zwei Stufen erfolgen. Die erste Variante sollte über die BESTMANN-OHIRA-Reaktion<sup>[235]</sup> mit anschließender partieller Hydrierung zum Trien **203** führen. Die BESTMANN-OHIRA-Reaktion stellt eine Modifikation der SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung<sup>[236]</sup> dar und zeichnet sich durch mildere Reaktionsbedingungen aus. Dadurch ermöglicht sie im Gegensatz zur SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung die Umsetzung von basenlabilen Aldehyden zu Alkinen (**Schema 3.53**, oben).

SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung:



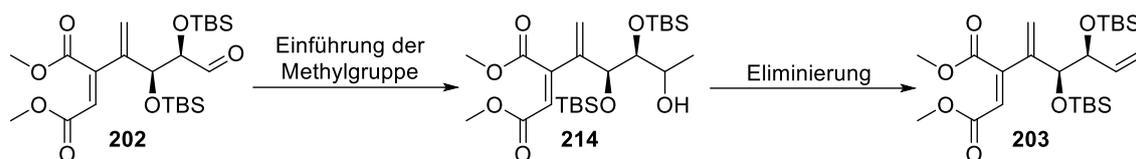
BESTMANN-OHIRA-Modifikation:



**Schema 3.53:** Synthese von terminalen Alkinen *via* SEYFERTH-GILBERT-Reaktion und BESTMANN-OHIRA-Reaktion (oben) und die versuchte Synthese des Triens **203** über zwei Stufen.

In **Schema 3.53** (unten) ist die geplante zweistufige Synthese ausgehend vom  $\alpha,\beta$ -bis-O-Silyl-Aldehyd **202** dargestellt. Allerdings konnte bei der BESTMANN-OHIRA-Reaktion bereits nach 65 Minuten eine vollständige Zersetzung des Edukts beobachtet werden.

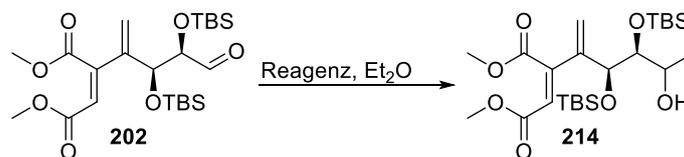
Aus diesem Grund sollte eine weitere zweistufige Variante näher untersucht werden. Zunächst war beabsichtigt, eine Methylgruppe durch eine nucleophile Addition an den Aldehyd **202** einzuführen und im zweiten Schritt den gebildeten sekundären Alkohol zu eliminieren. Die Ergebnisse dieser Zweistufensynthese zum Trien **203** sind in **Schema 3.54** zusammengefasst.



**Scheme 3.54:** Zweistufensynthese des Triens **203** über Einführung einer Methylgruppe und nachfolgender Eliminierung.

Für die Synthese des sekundären Alkohols **214** wurden sowohl das GRIGNARD-Reagenz Methylmagnesiumchlorid als auch Methyllithium getestet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3.20** zusammengefasst.

**Tabelle 3.20:** Zusammenfassung der Ergebnisse zur Synthese des sekundären Alkohols **214**.



Eintrag	Reagenz	T [°C]	t [h]	Umsatz	Ausbeute von <b>214</b> [%]
1	1.5 eq. MeMgCl (3.0 m in THF)	-78 °C	1.5	sehr gering	<b>Spuren</b>
2	1.5 eq. MeMgCl (3.0 m in THF)	0 °C	2.0	Zersetzung	-
3	1.2 eq. MeLi (1.6 m in Et <sub>2</sub> O)	-78 °C	1.0	unvollständig	<b>48</b> (12% Edukt)
4	2 x 1.2 eq. MeLi (1.6 m in Et <sub>2</sub> O)	-78 °C	1.25	unvollständig	<b>45</b> (13% Edukt; Bildung von Nebenprodukten)

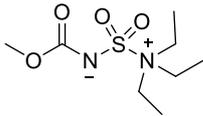
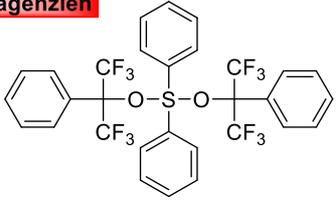
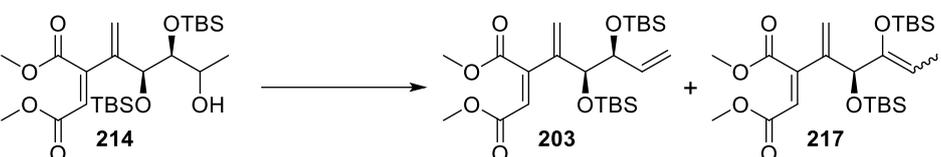
Mit dem GRIGNARD-Reagenz konnte der gewünschte Alkohol **214** lediglich dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden (Eintrag 1). Es wurde ein sehr geringer Umsatz bei der Reaktion detektiert. Eine Erhöhung der Temperatur auf 0 °C (Eintrag 2) führte lediglich zur Zersetzung des Edukts. Durch die Verwendung von Methyllithium (Eintrag 3) anstelle von Methylmagnesiumchlorid konnte das gewünschte Produkt **214** mit einer Ausbeute von 48 % isoliert werden. Aufgrund des nicht vollständigen Umsatzes wurde die Menge an Methyllithium erhöht (Eintrag 4). Dies führte jedoch nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute. Stattdessen konnte die Bildung von Nebenprodukten beobachtet werden.

Bei der Kettenverlängerung zum gewünschten Alkohol **214** können zwei Diastereomere entstehen. Aus den NMR-Daten wird ersichtlich, dass die Reaktion mit einer sehr hohen Diastereoselektivität (*d.r.* > 95:5) verlief. Da im nächsten Schritt die entsprechende Hydroxygruppe eliminiert wurde, wurde auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums verzichtet. Es kann aber vermutet werden, dass als Hauptisomer das FELKIN-ANH-Produkt entstanden ist. Diese Überlegung beruht auf der Annahme, dass Lithium-Kationen eher selten zur Chelatisierung neigen.<sup>[237,238]</sup> Außerdem ist die Koordination an Metallen bei der Verwendung von sterisch anspruchsvollen Silylethern

ungünstig, wodurch ebenfalls die Bildung des FELKIN-ANH-Produkts als wahrscheinlicher angenommen wird.<sup>[239]</sup>

In der nachfolgenden **Tabelle 3.21** sind die Eliminierungsbedingungen des Alkohols **214** zusammengefasst.

**Tabelle 3.21:** Ergebnisse der Eliminierungen unter Anwendung verschiedener Eliminierungsreagenzien.

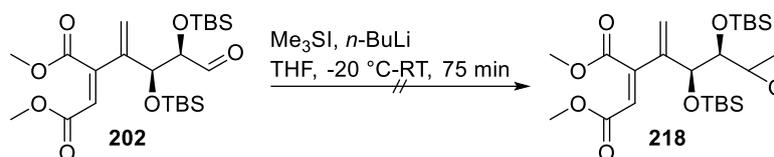
Eliminierungsreagenzien							
							
<b>BURGESS-Reagenz (215)</b>			<b>MARTIN-Sulfuran (216)</b>				
							
Eintrag	Reagenz	LM	T	t	Umsatz	Ausbeute von 203 [%]	Ausbeute von 217 [%]
1	4.0 eq. <b>215</b>	Toluol	111 °C	45 min	gering	Spuren	Spuren
2	1.5 eq. <b>216</b>	DCM	0 °C - RT	23 h	unvollständig	< 75 (verunreinigt)	n. b.

n. b. = nicht bestimmt.

Bei der Eliminierung des Alkohols **214** ist die Bildung von zwei Regioisomeren möglich. So handelt es sich bei dem gewünschten Alken **203** um das HOFMANN-Produkt und bei dem unerwünschten Produkt **217** um das SAYTZEFF-Produkt.<sup>[240]</sup> **Tabelle 3.16** zeigt, dass bei der Umsetzung mit dem BURGESS-Reagenz (**215**)<sup>[241]</sup> der Umsatz sehr gering ist. Die Eliminierungsprodukte **203** und **217** konnten dabei nur in Spuren isoliert werden. Bei der Dehydratisierung mit dem MARTIN-Sulfuran (**216**)<sup>[242]</sup> wurde ein deutlich besserer Umsatz festgestellt, und das gewünschte Alken **203** wurde bevorzugt gebildet. Hierbei konnte die Ausbeute jedoch nicht exakt bestimmt werden, da das Produkt **203** mit dem MARTIN-Sulfuran verunreinigt war und auch nach mehrmaligem säulenchromatographischen Reinigen nicht rein erhalten werden konnte.

Als weitere Möglichkeit wurde überprüft, ob der Aldehyd **203** in das Epoxid **218** mittels einer JOHNSON-COREY-CHAYKOVSKY-Reaktion<sup>[243,244]</sup> überführt werden kann (**Schema 3.55**). Das Epoxid **218** könnte in einer anschließenden epoxidöffnenden Reaktion zum Diol und

nachfolgend mittels TPAP in einer oxidativen Cyclisierung zum entsprechenden THF-Ring umgesetzt werden.

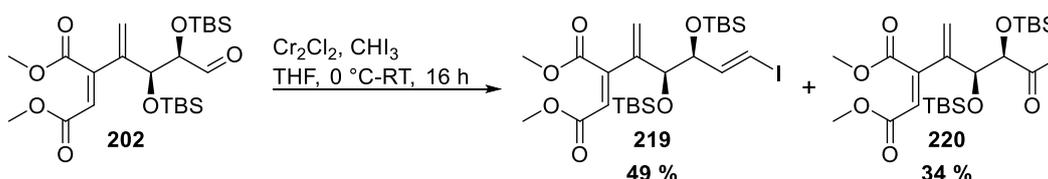


**Schema 3.55:** JOHNSON-COREY-CHAYKOVSKY-Reaktion des Aldehyds **202**.

Auch bei der JOHNSON-COREY-CHAYKOVSKY-Reaktion des Aldehyds **202** konnte lediglich eine Zersetzung beobachtet werden. Eine mögliche Ursache für die Zersetzung könnten die basischen Reaktionsbedingungen sein.

### 3.3.4.4 Olefinierung mittels TAKAI-Reaktion

Der Aldehyd **202** neigt sowohl unter sauren als auch unter basischen Reaktionsbedingungen zur Zersetzung. Die bislang einzige Möglichkeit zur Herstellung des Triens **203** ausgehend vom Aldehyd **202** verläuft über zwei Stufen. Da hierbei weder die Ausbeute noch die Reinheit des Produkts zufriedenstellend war, sollte als Alternative die TAKAI-Olefinierung<sup>[245]</sup> getestet werden (**Schema 3.56**). Von Vorteil bei dieser im Jahre 1986 entwickelten Methode sind die milden und nicht basischen Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Chrom(II)-chlorid und Iodoform.

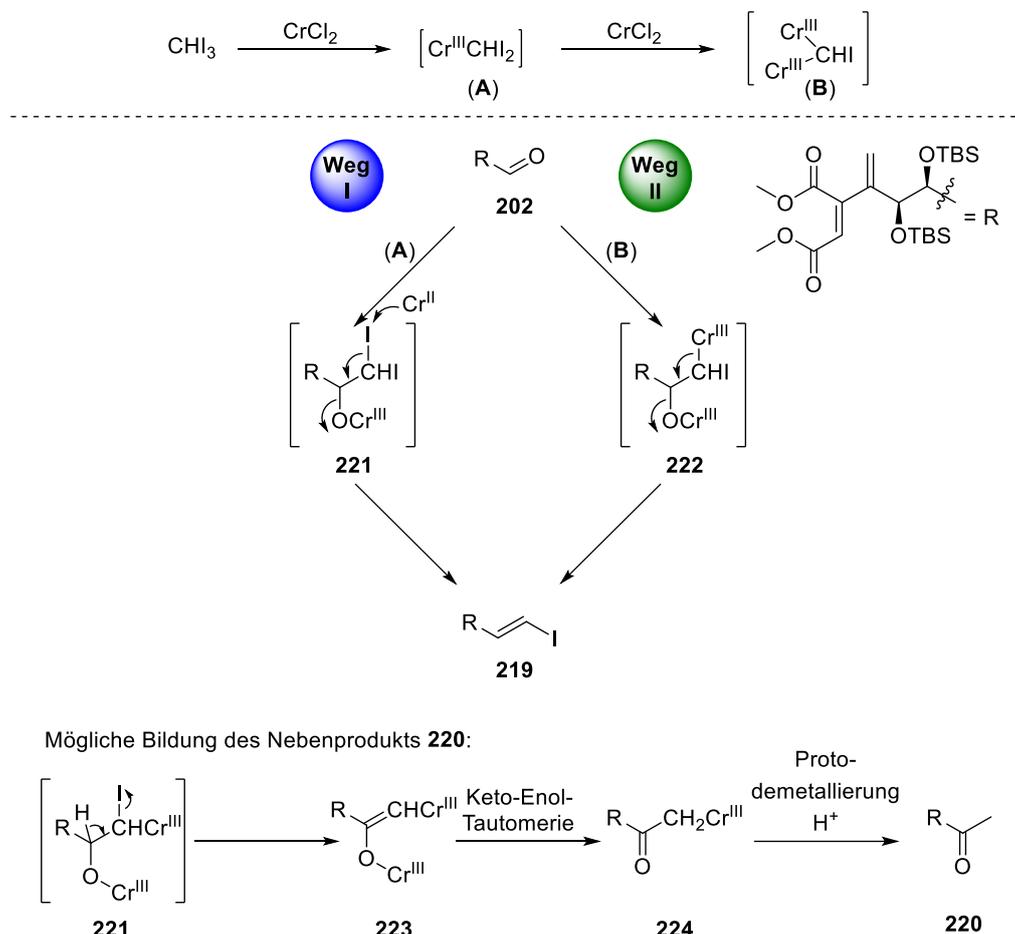


**Schema 3.56:** Anwendung der TAKAI-Reaktion auf das Substrat **202**.

Das Iodalken **219** konnte durch die TAKAI-Reaktion mit einer moderaten Ausbeute von 49 % isoliert werden. Der Grund für die relativ mäßige Ausbeute lässt sich durch die Bildung des Nebenprodukts **220** erklären. Das Keton **220** konnte mit einer Ausbeute von 34 % isoliert werden. In **Schema 3.57** ist der Reaktionsmechanismus der TAKAI-Reaktion<sup>[245]</sup> sowie ein möglicher Mechanismus für die Bildung des Nebenprodukts dargestellt.

Ausgehend von Iodoform und Chrom(II)-chlorid sind zwei Reaktionswege aufgrund der Erzeugung von zwei reaktiven Spezies (**A**) und (**B**) durch die Insertion des Chroms(II) in zwei Iod-Kohlenstoff-Bindungen möglich. Reaktionsweg I führt über einen Chromdihalogen-carbenoid-Komplex (**A**), Reaktionsweg II über eine geminale Carbodianion-Spezies (**B**),

welche den Aldehyd **202** nucleophil angreift und nach Eliminierung zum Alkenyliodid **219** führt.



**Schema 3.57:** Reaktionsmechanismus zur Darstellung des Iodalkens **219** nach TAKAI *et al.*<sup>[245]</sup> und der Mechanismuvorschlag für die Bildung des Nebenprodukts **220**.

Die TAKAI-Reaktion verläuft hauptsächlich (*E*)-selektiv.<sup>[245]</sup> Bei der TAKAI-Olefinierung des Aldehyds **202** wurde ausschließlich das *trans*-Isomer **219** erhalten. Dies wurde NMR-spektroskopisch nachgewiesen (**Abbildung 3.12**), da ausschließlich nur ein Isomer mit einer Kopplungskonstante von  $J = 14.5$  Hz beobachtet wurde. Der Vergleich der Kopplungskonstante mit der Literatur zeigt ebenfalls, dass es sich um ein *trans*-Alken handelt. Während bei *cis*-Alkenen die Kopplungskonstante in der Regel zwischen 7 – 12 Hz liegt, beträgt diese für *trans*-Alkene zwischen 14 – 19 Hz.<sup>[246]</sup>

In der **Abbildung 3.2** ist ebenfalls zu erkennen, dass es sich bei der Eliminierung um eine *anti*-Eliminierung handelt. In der NEWMAN-Projektion ist zu erkennen, dass die großen Chromatome in *anti*-Stellung zueinander die geringsten Wechselwirkungen miteinander eingehen und die sterische Hinderung somit am geringsten ist. Durch den großen Rest (insbesondere durch die TBS-Schutzgruppen) wird der sterische Anspruch in Richtung einer

*anti*-Eliminierung noch mehr gefördert. Dies lässt vermuten, dass dadurch ausschließlich das *trans*-Alken **219** entstanden ist.

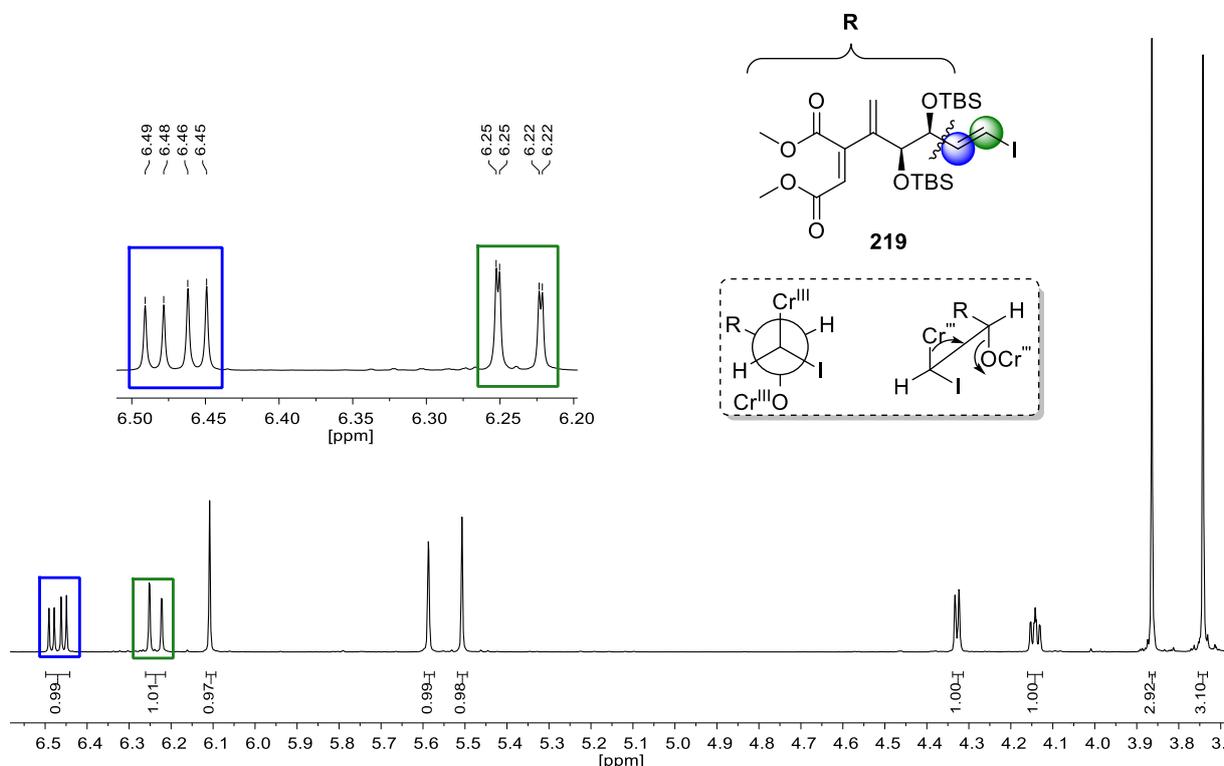


Abbildung 3.12: Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMRs des Iodalkans **219**.

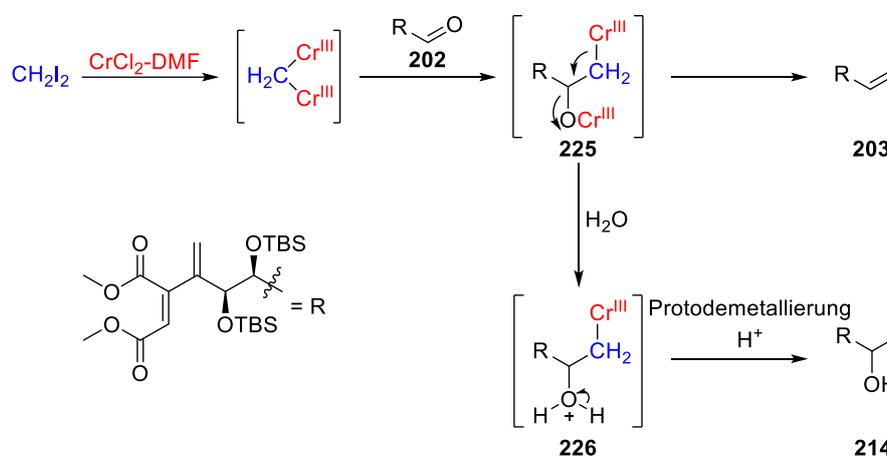
Ein Jahr nachdem TAKAI die Chrom-vermittelte Olefinierung mit Iodoform veröffentlichte, publizierte er eine weitere Chrom-vermittelte Olefinierungsmethode, bei der anstelle von Trihalogenalkyl- Dihalogenalkylverbindungen umgesetzt wurden.<sup>[247]</sup> Diese Methode sollte durch die Verwendung von Diiodmethan anstelle von Iodoform zum gewünschten Trien **203** führen. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden **Tabelle 3.22** dargestellt.

**Tabelle 3.22:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Olefinierung nach TAKAI *et al.*

Eintrag	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> [eq.]	Additiv	t [h]	Ausbeute von <b>203</b> [%]	Ausbeute von <b>214</b> [%]	Ausbeute von <b>202</b> [%]
1	3 x 5.0	-	48	25	n. b.	35.
2	3 x 5.0	0.2 eq. DMF	48	19	n. b.	54
3	2 x 5.0	1.0 eq. DMF	27.5	48	16	28

n. b. = nicht bestimmt.

Durch die Verwendung von Diiodmethan und Chrom(II)-chlorid konnte das gewünschte Trien **203** hergestellt werden. Ohne die Verwendung eines Additivs (Eintrag 1) konnte eine Ausbeute von 25 % erzielt werden. Die Verwendung von 0.2 Äquivalenten DMF (Eintrag 2) führte zu keiner signifikanten Änderung der Ausbeute. Erst durch die Erhöhung der Menge des Additivs auf 1.0 Äquivalente (Eintrag 3) konnte die Ausbeute auf 48 % gesteigert werden. Durch die Verwendung von Donor-Liganden wie Dimethylformamid wird die Komplexierung des Chrom(II)-Ions verbessert. Dies hat zur Folge, dass die Reduktionsfähigkeit des Chrom-Ions, um Alkylhalogenide zu Alkanen zu reduzieren, steigt und somit auch die Ausbeute steigt.<sup>[247,248]</sup> Trotzdem führte die Verwendung des Additivs nicht zum vollständigem Umsatz des Edukts. Der Mechanismus dieser Reaktion ist ähnlich zum gezeigten Mechanismus der TAKAI-Olefinierung in **Schema 3.57**. Möglicherweise ist der Aldehyd **202** durch die TBS-Gruppen sterisch zu anspruchsvoll, weshalb die Reaktion relativ langsam abläuft und der Umsatz nicht vollständig ist. Auch bei dieser Reaktion konnte wie bereits zuvor bei der TAKAI-Olefinierung ein Nebenprodukt isoliert werden. Anstelle des Ketons **220** wurde der entsprechende Alkohol **214** erhalten. Der Mechanismus<sup>[247]</sup> für die Olefinierung zum Trien **203** sowie ein möglicher Reaktionsvorschlag für die Bildung des Alkohols **214** ist in **Schema 3.58** gezeigt.

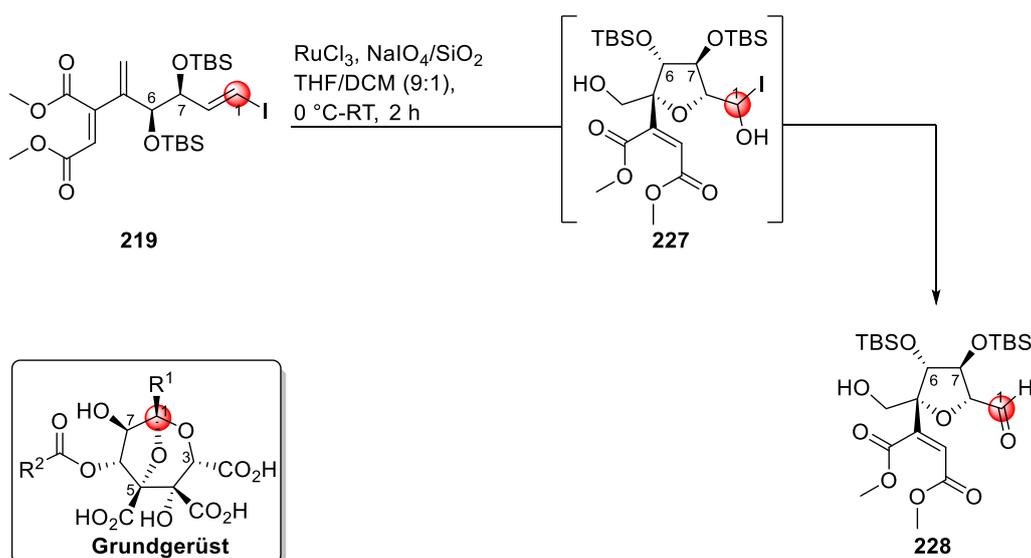


**Schema 3.58:** Reaktionsmechanismus zur Darstellung des Triens **203** nach TAKAI *et al.*<sup>[247]</sup> und der Mechanismuvorschlag für die Bildung des Nebenprodukts **214**.

Das Nebenprodukt **214** lässt sich durch die Umsetzung mit dem MARTIN-SULFURAN (vgl. hierzu **Tabelle 3.20**) zum gewünschten Alken **203** dehydratisieren und muss somit nicht verworfen werden.

### 3.3.5 Dritter Schlüsselschritt: Oxidative Cyclisierung

Nachdem das Trien **203** sowohl mittels einer Chrom-vermittelten Olefinierungsmethode als auch über zwei Stufen ausgehend vom Aldehyd **202** durch Einführung einer Methylgruppe und anschließende Dehydratisierung dargestellt werden konnte, wurde als nächstes die Bildung des Kernelements **70** untersucht. Die Synthese des THF-Rings sollte durch die oxidative Cyclisierung nach STARK *et al.*<sup>[91]</sup> erfolgen. Als Präkatalysator wird bei dieser Methode Ruthenium(III)-chlorid und als Co-Oxidans Natriumperiodat auf feuchtem Kieselgel verwendet. Die Rutheniumtetroxid-vermittelte THF-Synthese wurde zuerst am Iodalken **219** (**Schema 3.59**) und anschließend am Trien **203** (**Schema 3.60**) näher untersucht.



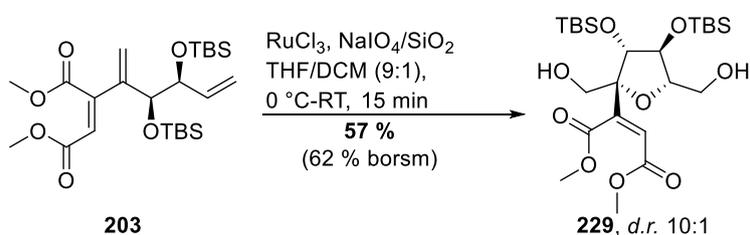
**Schema 3.59:** Untersuchung der Rutheniumtetroxid-vermittelten oxidativen Cyclisierung des Iodalkens **219**.

Bei der oxidativen Cyclisierung des Iodalkens **219** konnte keine Isolierung des gewünschten Cyclisierungsprodukts **228** erfolgen. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte ein sehr langsamer Umsatz des Edukts **219** beobachtet werden. Zudem wurde die Bildung von mehreren Produkten auf der Dünnschichtchromatographie detektiert. Hierbei handelt es sich vermutlich um Überoxidationsprodukte des THF-Derivats **228**. Im  $^1\text{H}$ -Roh-NMR konnten verschiedene Aldehydsignale nachgewiesen werden, welche durch Eliminierung durch Iodwasserstoff entstehen können. Es kann weiter vermutet werden, dass das Iod in der Verbindung **219** die oxidative Cyclisierung hemmt und deshalb ein langsamer Umsatz zu beobachten war. Dies führt ebenfalls zur Bildung von weiteren Überoxidationsprodukten.

Bei der Betrachtung des Grundgerüsts der Zaragozasäuren (**Schema 3.59**) wird ersichtlich, dass das Iodalken **219** für die Einführung der Seitenkette  $\text{R}^1$  über eine Kreuzkupplung genutzt werden kann. Alternativ dazu hätte bei erfolgreicher Synthese des THFs **228** auch

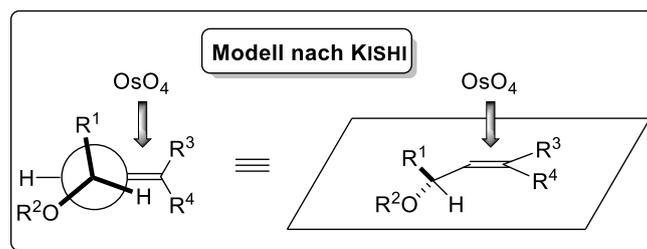
die Aldehydfunktion ausgenutzt werden können, um *via* Wittig-Reaktion die Seitenkette R<sup>1</sup> einzuführen. Da der Schwerpunkt auf der Synthese des Grundgerüsts liegt, wurde auf diesen Reaktionsschritt nicht weiter eingegangen.

Die Rutheniumtetroxid-vermittelte oxidative Cyclisierung des Triens **203** lieferte diastereoselektiv mit einer Ausbeute von 57 % das gewünschte THF-Produkt **229** (**Schema 3.60**). Damit konnte die oxidative Cyclisierung nach STARK *et al.* an einem hochfunktionalisierten sowie sterisch sehr stark gehinderten 1,5-Dien-3,4-diol erfolgreich durchgeführt werden. Die Umsetzung des Triens **203** war nicht ganz vollständig. Da die Bildung von Überoxidationsprodukten dünnschichtchromatographisch bereits nach zehn Minuten beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion vorzeitig beendet und der verminderte Umsatz akzeptiert.

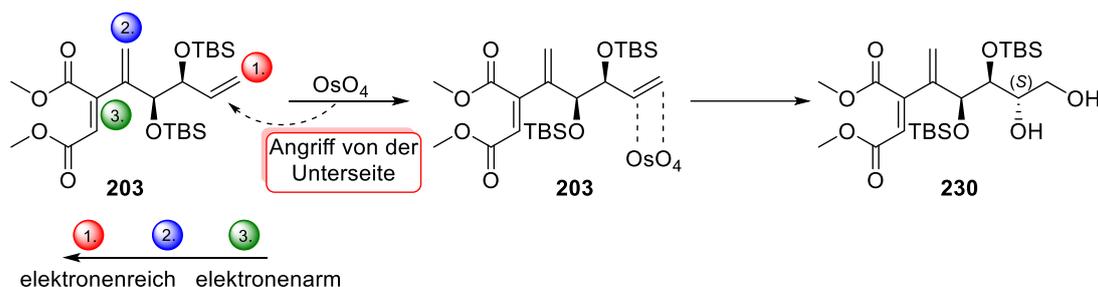


**Schema 3.60:** Schematische Darstellung der oxidativen Cyclisierung des Triens **203** zum THF-Derivat **229**.

Die Ableitung der vermuteten Stereochemie des Cyclisierungsprodukts **229** kann anhand der KISHI-Regeln<sup>[249,250]</sup> erfolgen (**Schema 3.61**). Diese Regeln beziehen sich auf die Stereoselektivität der Osmiumtetroxid-katalysierten Dihydroxylierung und besagen, dass die [3+2]-Cycloaddition der Metall-Oxo-Spezies die Doppelbindung von der gegenüberliegenden Seite zur Alkoxy- oder Hydroxygruppe, also *anti* zu den elektronenziehenden Gruppen (EWG), angreift (**Schema 3.61**, oben). Die KISHI-Regeln wurden hypothetisch auf das Trien **203** angewendet (**Schema 3.61**, unten). Das Trien **203** besitzt drei elektronisch und sterisch unterschiedliche Doppelbindungen. Die Dihydroxylierung erfolgt immer an der elektronenreichsten Doppelbindung. Bei dem Trien **203** entspricht das der monosubstituierten, terminalen Doppelbindung. Die *exo*-Methylengruppe und die Doppelbindung im Maleinsäuresystem sind beide konjugiert und akzeptorsubstituiert und daher elektronenärmer.



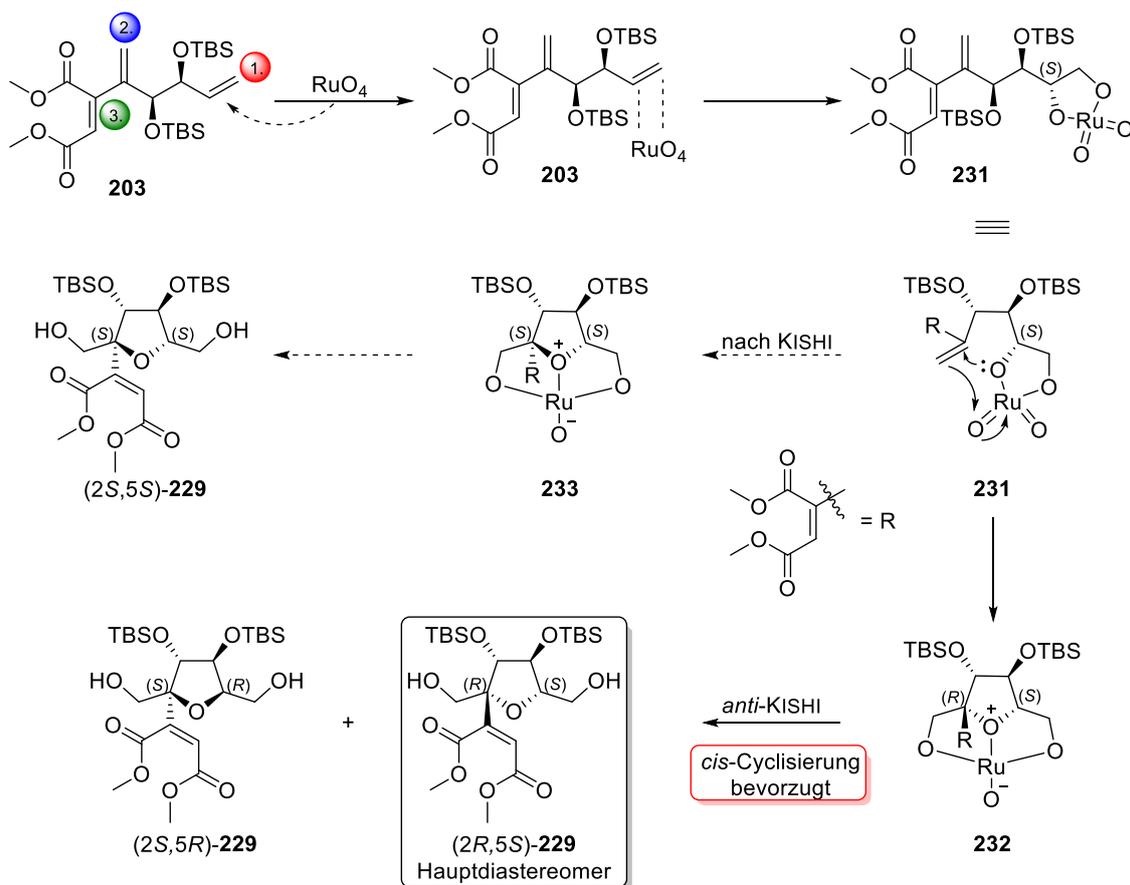
Anwendung des KISHI-Modells auf das Substrat **203**:



**Schema 3.61:** Hypothetische Anwendung des Modells nach KISHI *et al.* [249,250] auf das Trien **203**.

Aufgrund der räumlichen Abschirmung der Doppelbindung durch den TBS-Ether von oben muss der Angriff von Osmiumtetroxid von der Unterseite erfolgen.

Anhand des **Schemas 3.62** kann die Stereoselektivität des Cyclisierungsprodukts **229** aus dem Trien **203** erklärt werden: Die KISHI-Regeln der Osmiumtetroxid-katalysierten Dihydroxylierung lassen sich auch auf Rutheniumtetroxid anwenden und wurden näher durch PLIETKER *et al.* [251] untersucht. Bei der Rutheniumtetroxid-katalysierten oxidativen Cyclisierung erfolgt die *syn*-[3+2]-Cycloaddition ebenfalls als erstes an der elektronenreichsten Doppelbindung. Die Abschirmung des TBS-Ethers führt zum Angriff durch Rutheniumtetroxid von der Unterseite und führt zum Ruthenium(IV)-ester-Intermediat **231**. Für die zweite [3+2]-Cycloaddition sind zwei verschiedene Wege möglich. Zum einen ist denkbar, dass der Angriff des Rutheniumesters aufgrund der Abschirmung des TBS-Ethers von oben erfolgen kann (KISHI-Regeln). Dies würde zum *trans*-THF (2*S*,5*S*)-**229** führen. Die andere Variante würde aufgrund der bevorzugten *cis*-Cyclisierung zur Ausbildung des Ruthenium(IV)-diesters **232** und nach anschließender Hydrolyse zum entsprechenden *cis*-THF (2*R*,5*S*)-**229** führen. Die Stereoselektivität der oxidativen Cyclisierung ergibt sich aus einer initiellen KISHI-Addition gefolgt von einer anti-KISHI-Cyclisierung.



**Schema 3.62:** Schematische Darstellung zur Erklärung der Stereochemie des Cyclisierungsprodukts **229**.

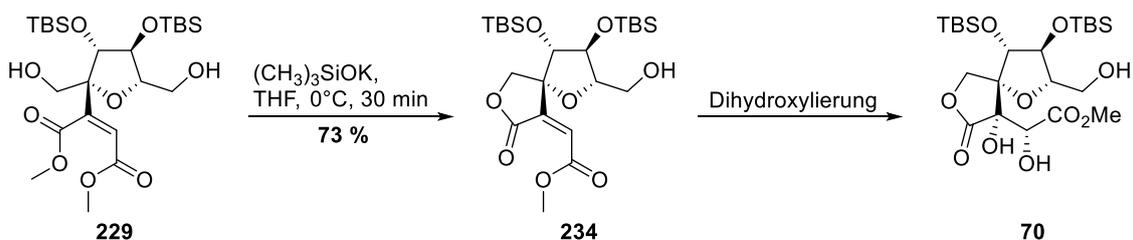
In vorangegangenen Arbeiten zur Rutheniumtetroxid-katalysierten oxidativen Cyclisierung von oxyfunktionalisierten 1,5-Dienen konnte im Arbeitskreis STARK von A. RICHTER<sup>[252]</sup> mittels Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden, dass durch die bevorzugte *cis*-Cyclisierung *cis*-THFs (*anti*-KISHI) entstehen.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte mittels NOESY-NMR-Spektroskopie die Synthese des *cis*-THFs durch die oxidative Cyclisierung bestätigt werden. Dies erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt bei der Synthese des Zielmoleküls **70**. Dies ist in **Kapitel 3.3.5.1** beschrieben.

Mit der oxidativen Cyclisierung gelang es, in einem Schritt zwei Stereozentren aufzubauen. Aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte mit einem Verhältnis von 10:1 die Bildung eines weiteren Diastereomers beobachtet werden. Hierbei handelt es sich vermutlich um das *cis*-THF **(2S,5R)-229**. Zur Entstehung des Diastereomers **(2S,5R)-229** muss die *syn*-[3+2]-Cycloaddition von Rutheniumtetroxid von oben erfolgt sein, damit sich der (*R*)-konfigurierte Ruthenium(IV)-ester ausbilden konnte. Durch die bevorzugte *cis*-Cyclisierung erfolgte anschließend die Bildung zum *cis*-THFs **(2S,5R)-229**.

### 3.3.5.1 Weiterführende Synthesen des Cyclisierungsprodukts

Nach erfolgreicher Synthese des Cyclisierungsprodukts **229** sollte als nächstes die Differenzierung der beiden primären Hydroxygruppen erfolgen, um im Anschluss zum Zielfragment, dem Triol **70**, zu gelangen. Dafür wurde intramolekular das Spirolacton **234** unter basischen Reaktionsbedingungen synthetisiert (**Schema 3.63**). Das Spirolacton **234** wurde mit einer Ausbeute von 73 % isoliert.



**Schema 3.63:** Schematische Darstellung der Lactonisierung und anschließender Dihydroxylierung.

Der letzte Schritt sollte die Dihydroxylierung zum Triol **70** sein. Bei der Doppelbindung des Alkens **234** handelt es sich um eine sehr elektronenarme Doppelbindung aufgrund der flankierenden EWG-Gruppen auf beiden Seiten. Aus diesem Grund konnte bei der Dihydroxylierung unter UPJOHN-ähnlichen Bedingungen<sup>[141,253]</sup> keine Umsetzung beobachtet werden (**Tabelle 3.23**, Eintrag 1).

**Tabelle 3.23:** Ergebnisse der Dihydroxylierung des Spirolactons **234**.

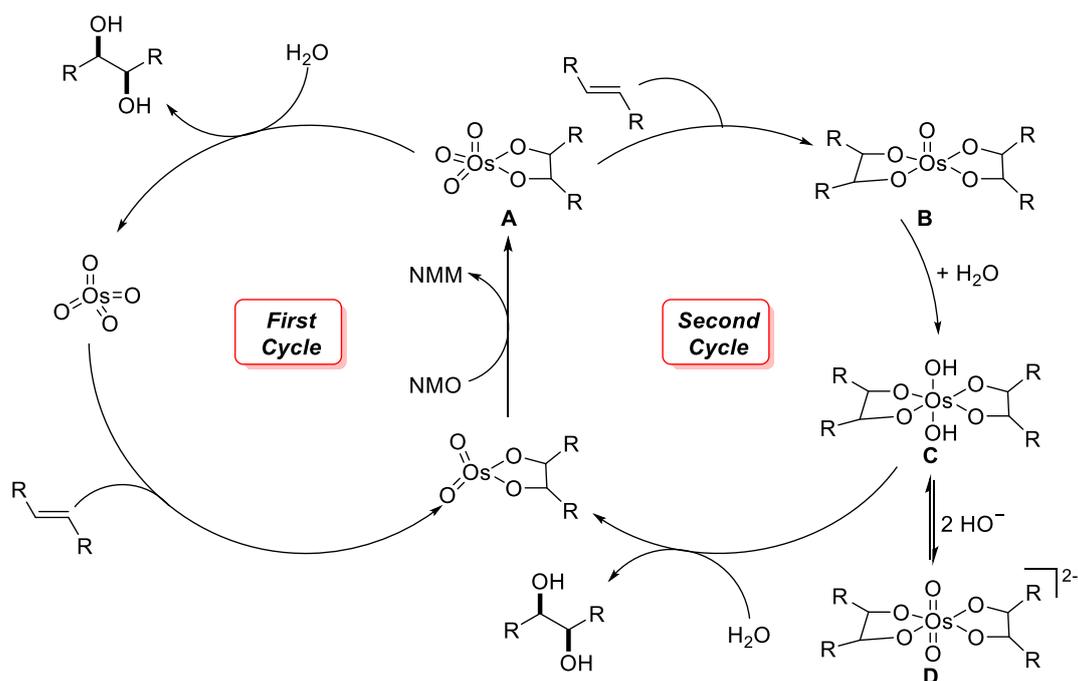
Eintrag	Oxidationsmittel	Additiv	LM	T	t [h]	Ausbeute von <b>70</b> [%]
1	2 mol% $\text{K}_2\text{O}_4\text{Os} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.2 eq. NMO $\cdot \text{H}_2\text{O}$	-	$\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}/t\text{BuOH}$ (5:2:1)	RT	24	Keine Umsetzung
2	2 mol% $\text{K}_2\text{O}_4\text{Os} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.2 eq. NMO $\cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5 eq. Zitronensäure	$\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ (1:1)	RT	5	<b>61</b> (80 % borsm), <i>d.r.</i> > 95:5

SHARPLESS *et al.*<sup>[176]</sup> beschrieben eine Methode, um elektronenarme Olefine dihydroxylieren zu können. Normalerweise liegen aufgrund der Verwendung von NMO als Co-Oxidans basische Reaktionsbedingungen bei der Osmiumtetroxid-katalysierten Dihydroxylierung vor. Durch die Zugabe von Zitronensäure als Additiv wird die Reaktion im sauren Milieu im Idealfall zwischen einem pH-Wert von 4 und 6 gehalten. Die Änderung des pH-Wertes führt dazu, dass auch elektronenarme Olefine dihydroxyliert werden können.

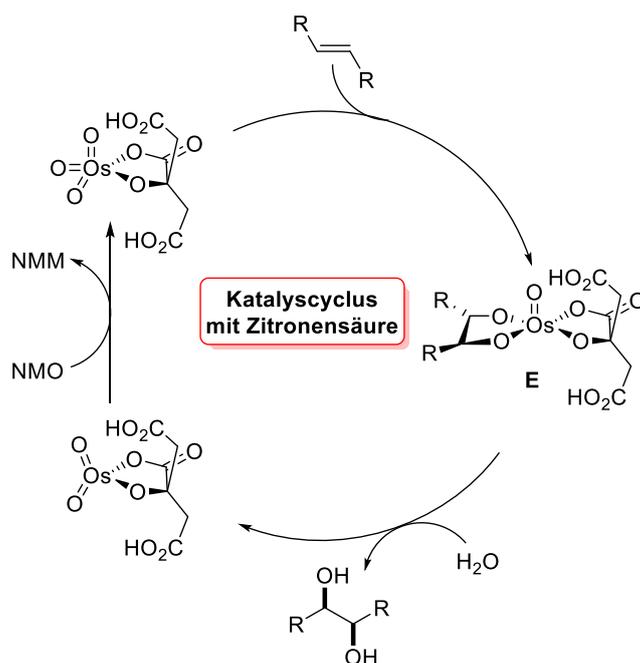
Um dieses pH-abhängige Phänomen erklären zu können, muss zunächst der Reaktionsmechanismus unter klassischen basischen Reaktionsbedingungen betrachtet werden (**Schema 3.64**). Die Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung von Olefinen führt über zwei vollkommen unterschiedliche Katalysezyklen zum gleichen Diol. Diese Katalysezyklen werden auch als *First Cycle* und als *Second Cycle* bezeichnet. In beiden Schritten stellt die Hydrolyse des Osmium-Monoesters **A** bzw. des Osmium-Diesters **B** den

geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Unter homogenen Reaktionsbedingungen hat das Co-Oxidans Zugang zu allen katalytischen Intermediaten. Dies führt dazu, dass die Umsatzrate auch vom *Second Cycle* abhängig ist. Die Hydrolyse des Osmium-Diesters **B** führt vermutlich zum Intermediat **C**. pH-Werte, die im basischen Bereich liegen, können dazu führen, dass durch Deprotonierung von **C** das inerte Dioxoosmat(VIII)-Dianion **D** entsteht. Dadurch wird der Katalysator abgefangen und steht der Reaktion nicht mehr zur Verfügung. Beim Einsatz von Zitronensäure wird vermutet, dass die Bildung des Dianions **D** verhindert wird. Auch andere Säuren können die Dihydroxylierung beschleunigen, aber Zitronensäure lieferte die besten Ausbeuten und die höchste Reinheit der Produkte. Die Überlegenheit von Zitronensäure beruht auf zwei Gründen. Zum einen neutralisiert es 4-Methylmorpholin (NMM), welches im Verlauf der Dihydroxylierung aus NMO gebildet wird, und sorgt so für den optimalen pH-Bereich. Zum anderen fungiert Zitronensäure als Ligand für Osmium. Der einzigartige Effekt der Zitronensäure gegenüber allen anderen Säuren beruht vermutlich auf der Fähigkeit zur Chelatisierung der katalytischen Osmium(VI)-Spezies **E** (**Schema 3.64**, unten). Dadurch wird die Disproportionierung zur Os(VIII)-Spezies wie **D** verhindert und stattdessen die aktive Osmium(VI)-Spezies stabilisiert.<sup>[176]</sup>

Reaktionsmechanismus unter basischen Reaktionsbedingungen:



Reaktionsmechanismus unter sauren Reaktionsbedingungen:

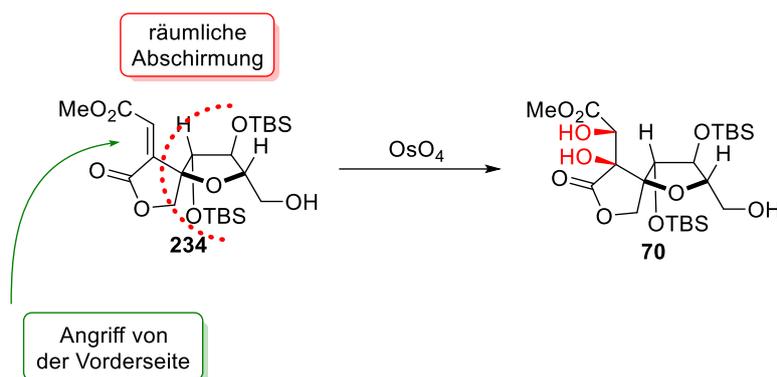


**Schema 3.64:** Schematische Darstellung zum Reaktionsmechanismus nach SHARPLESS *et al.*<sup>[176]</sup> unter basischen Bedingungen (oben) und unter sauren Bedingungen (unten).

**Tabelle 3.23** (Eintrag 2) zeigt, dass sich das Spirolacton **234** durch die Verwendung von Zitronensäure mit einer guten Ausbeute von 61 % und einer exzellenten Diastereoselektivität von *d.r.* > 95:5 zum Triol **70** umsetzen ließ. Da nach fünf Stunden kein weiterer Umsatz mehr beobachtet wurde, wurde die Reaktion abgebrochen und das verbliebene Edukt **234**

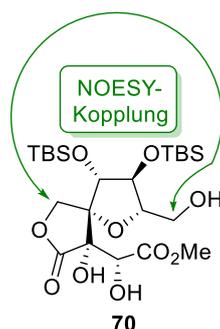
reisoliert. Eventuell kann durch die Erhöhung an Äquivalenten des Additivs die Umsetzung und damit auch die Ausbeute noch gesteigert werden.

Bei der *syn*-selektiven Dihydroxylierung des Spirolactons **234** können zwei verschiedene Diastereomere entstehen. Die hohe Diastereoselektivität von > 95:5 lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass der Angriff ausschließlich von der Vorderseite (ähnlich den KISHI-Regeln) erfolgt, da die Rückseite durch den THF-Ring mit den den TBS-Ethern abgeschirmt ist (**Schema 3.65**).



**Schema 3.65:** Vorderseiten-Angriff bei der Dihydroxylierung des Alkens **234**.

Mittels NOESY-NMR-Spektroskopie konnte an diesem Molekül bestätigt werden, dass die in der oxidativen Cyclisierung erhaltene THF-Verbindung *cis*-konfiguriert ist (**Abbildung 3.13**). Dies konnte aus den beobachteten NOEs zwischen den beiden Methylengruppe geschlossen werden. Diese können sich räumlich nur bei einer *cis*-Stellung der THF-Einheit soweit nähern, dass ein NOE messbar ist.



**Abbildung 3.13:** NOESY-Wechselwirkungen der Zielverbindung **70**.

Damit konnte abschließend das Kernfragment **70** mit einer Gesamtausbeute von 2.1 % über 15 Stufen synthetisiert werden. Außerdem gelang erfolgreich die Etablierung von drei Schlüsselschritten: der Kreuzkupplung über eine STILLE-Reaktion, der Einführung einer terminalen Doppelbindung über eine TAKAI-ähnliche Olefinierung und der Aufbau des THF-Strukturmotivs mittels oxidativer Cyclisierung. Die Zielverbindung **70** besitzt fast an jedem

Kohlenstoffatom bereits den richtigen Redoxstatus des Naturstoffs und beinhaltet zudem sechs stereogene Zentren. Zwei der Stereozentren wurden durch asymmetrische Katalyse etabliert, alle anderen durch substratkontrollierte Reaktionen ohne die Notwendigkeit chirale Reagenzien oder Katalysatoren einsetzen zu müssen.

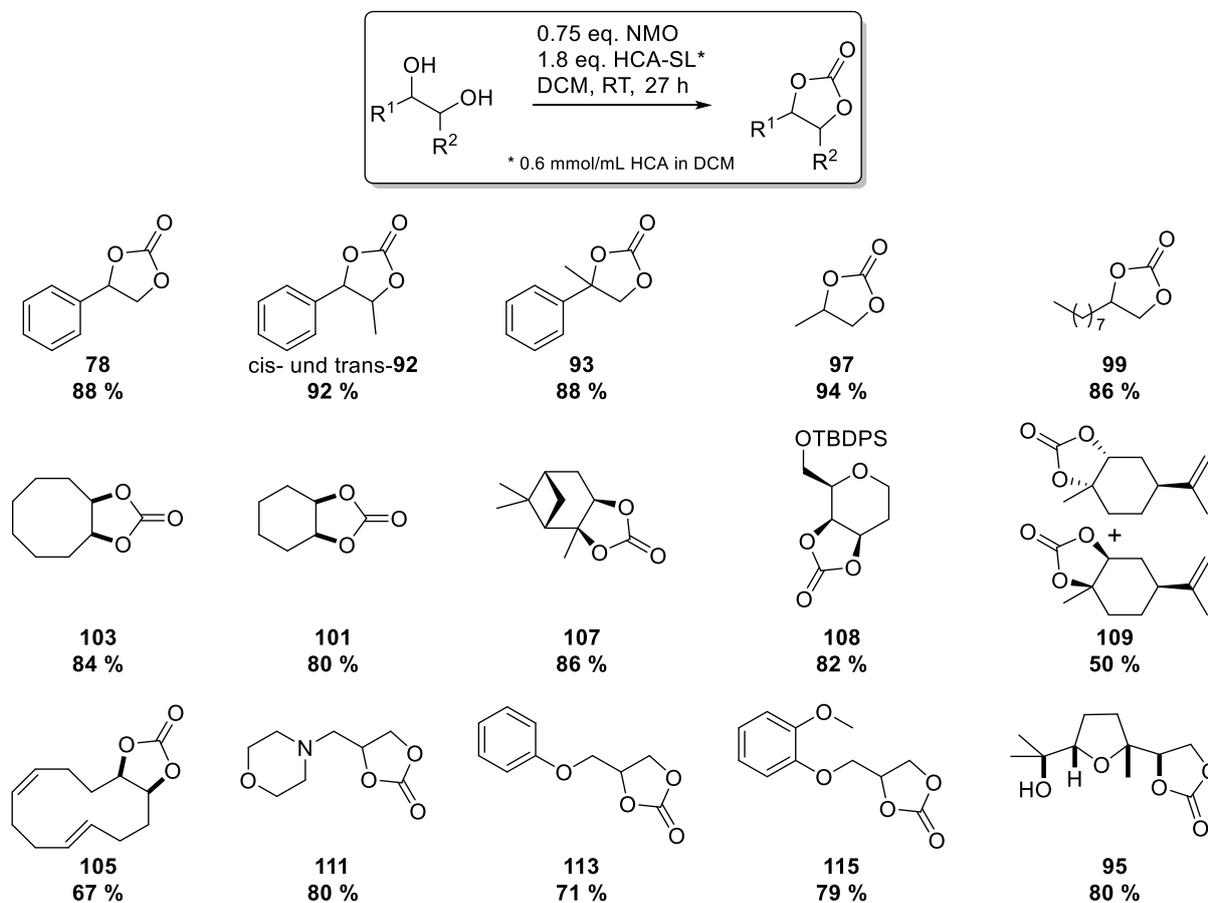
## 4 Zusammenfassung und Ausblick

### 4.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden drei Projekte bearbeitet. Im ersten Projekt ging es um die Beendigung des Themas aus der Masterarbeit. Es sollte die Substratbandbreite der NMO-vermittelten Carbonat-Synthese aus 1,2-Diolen mit Hexachloracetone untersucht werden und mechanistische Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus erfolgen. Im zweiten Projekt wurde die Umsetzung von Macrocyclen unter oxidativen Cyclisierungsmethoden untersucht und im dritten Projekt erfolgte die Synthese des Kernfragments zum Aufbau des Grundgerüsts der Zaragozasäuren.

#### 4.1.1 NMO-vermittelte Carbonat-Synthese von 1,2-Diolen

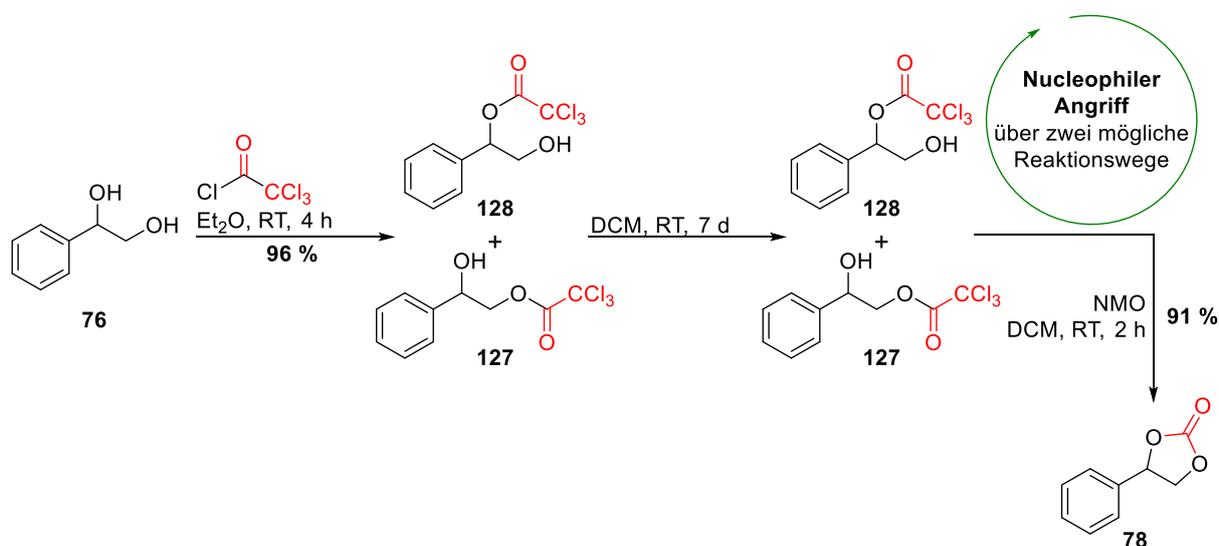
In der Masterarbeit erfolgte die Entwicklung und Optimierung einer Methode zur NMO-vermittelten Carbonat-Synthese aus 1,2-Diolen mit Hexachloracetone. Dieses Projekt wurde im ersten Teil der Doktorarbeit erfolgreich beendet. Ein breites Substratspektrum konnte mit der entwickelten Methode zu den Carbonaten umgesetzt werden (**Schema 4.1**).



**Schema 4.1:** Substratbandbreite der NMO-vermittelten Carbonat-Synthese von 1,2-Diolen.

Unter Anwendung der entwickelten Methode konnten Ausbeuten zwischen 50 und 94 % erzielt werden.

Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion am Testsubstrat **76** zeigten, dass die NMO-vermittelte Carbonat-Synthese mit HCA (**75**) über zwei Stufen verläuft (**Schema 4.2**): Zunächst entstehen nach einem ersten nucleophilen Angriff die Trichloracetate **127** und **128**. Es wurde gezeigt, dass in Abwesenheit von NMO kein Ringschluss zum Carbonat **78** erfolgte. Erst in Anwesenheit von NMO erfolgt durch einen zweiten nucleophilen Angriff der Ringschluss. NMO dient somit als Aktivator bzw. Katalysator der Reaktion. Als organischer Abfall in diesen Reaktionen wird lediglich Chloroform gebildet.



**Schema 4.2:** Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus. NMO dient als Aktivator dieser Reaktion.

Zum erfolgreichen Projektabschluss wurde im Zuge der hier vorliegenden Doktorarbeit die entwickelte Methode mit einer weit verbreiteten Methode zur Carbonat-Synthese verglichen (**Abbildung 4.1**). Zum Vergleich wurde CDI als Reagenz gewählt.

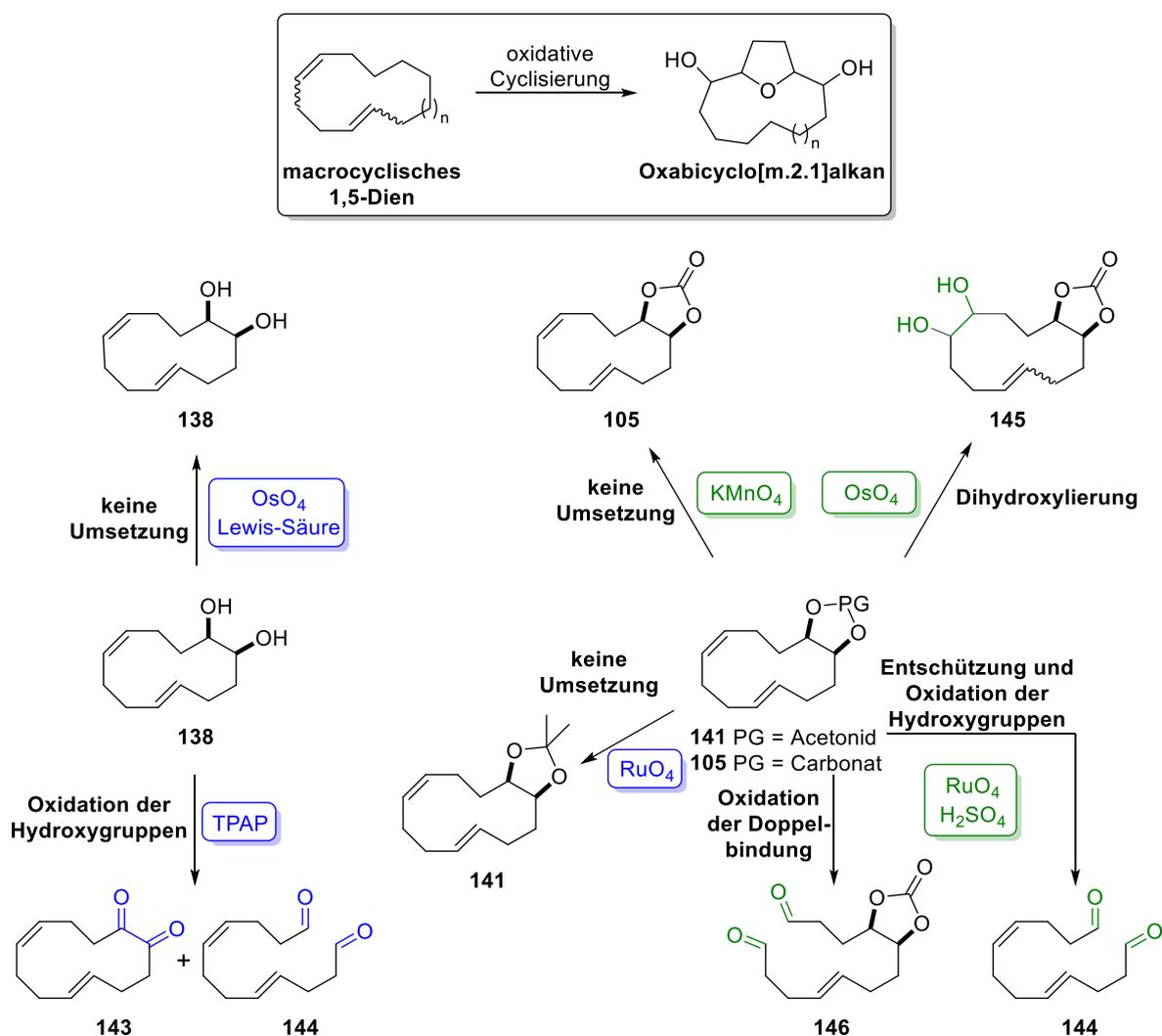
	<b>78</b>	<b>105</b>	<b>99</b>	<b>103</b>	<b>101</b>
<b>NMO-Methode:</b>	86 %	67 %	86 %	84 %	80 %
<b>CDI-Methode:</b>	91 %	35 %	56 %	78 %	17 %

**Abbildung 4.1:** Vergleich der NMO-Methode mit CDI.

Es konnte gezeigt werden, dass bei vier der fünf getesteten Substrate die Ausbeute mit der NMO-basierten Methode deutlich höher ausfiel als mit CDI, während sich die Ausbeuten des Carbonats **78** nicht signifikant unterschieden.

### 4.1.2 Oxidative Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen

2,5-disubstituierte THFs sind ein wichtiges Strukturmotiv in vielen Naturstoffklassen. Die direkte oxidative Cyclisierung stellt eine weit verbreitete Methode zur Synthese dieser gesättigten O-Heterocyclen dar. Im zweiten Projekt sollte das Verhalten von Macrocyclen unter oxidativen Reaktionsbedingungen untersucht werden. Hierfür erfolgten die Untersuchungen überwiegend am Diendiol **138** und dessen geschützten Derivate **105** und **141**. Das Diendiol **138** ist aufgrund seiner funktionellen Gruppen für verschiedene Varianten der oxidativen Cyclisierung geeignet: Es weist sowohl den 1,5-Dienabstand für die metallkatalysierte oxidative Cyclisierung als auch den entsprechenden Abstand des Alkens zum Diol für die metallkatalysierte oxidative Cyclisierung von Bishomoallylalkoholen auf. Die Ergebnisse sind in **Schema 4.3** zusammengefasst.

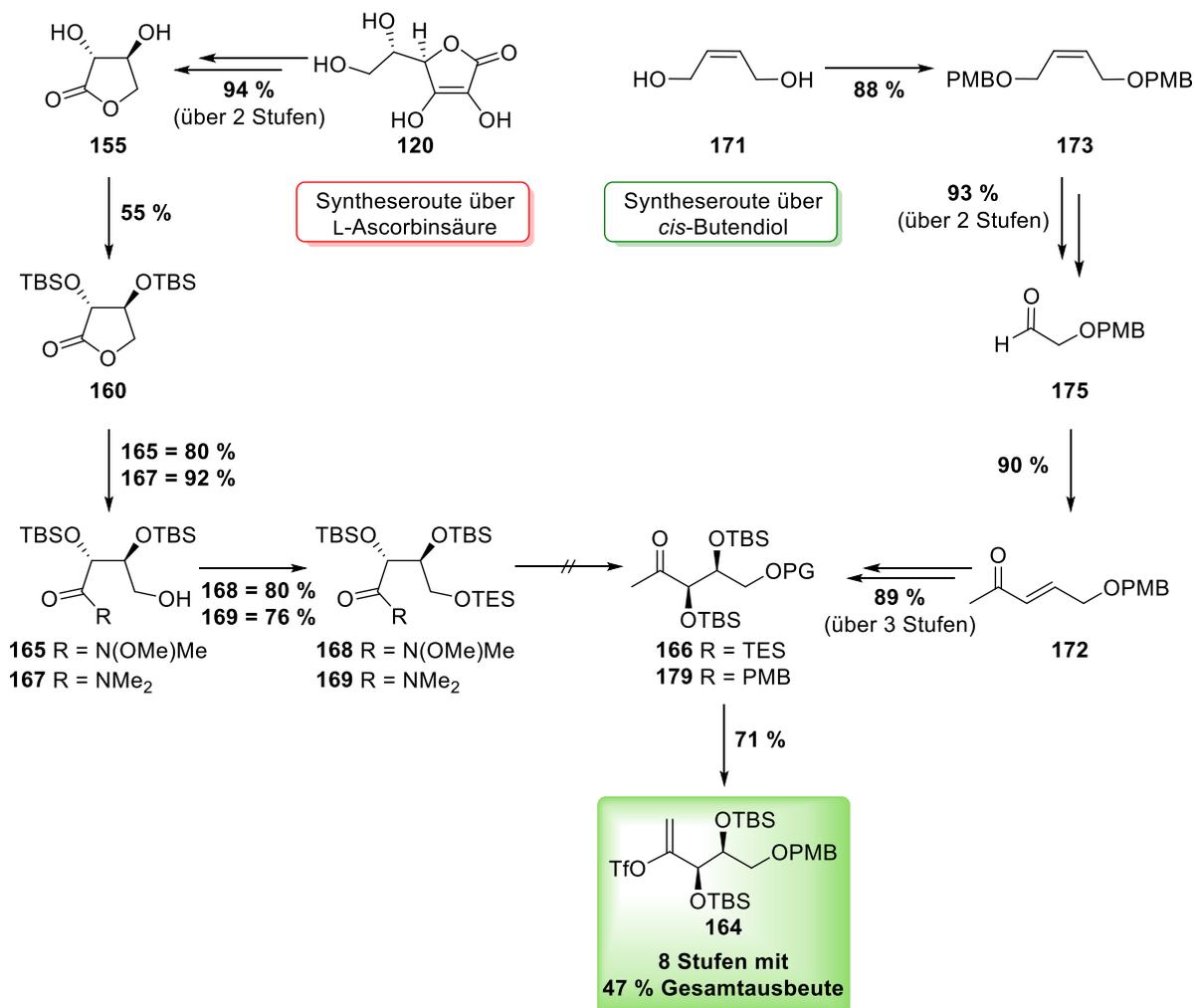


**Schema 4.3:** Zusammenfassung der Ergebnisse zur Untersuchung des Diendiols **138** und dessen Derivate **105** und **141** unter Anwendung von oxidativen Cyclisierungs- und Dihydroxylierungsmethoden.

In blau sind die Reaktionsbedingungen für die oxidative Cyclisierung gekennzeichnet. Es erfolgte ausschließlich bei der Reaktion mit TPAP eine Umsetzung. In grün sind Dihydroxylierungsbedingungen dargestellt. Die Umsetzung der macrocyclischen Derivate führte unter Verwendung von Osmiumtetroxid zur Dihydroxylierung der Doppelbindungen und unter Verwendung von Rutheniumtetroxid im sauren Milieu zur Oxidation. Die Untersuchungen zur oxidativen Cyclisierung von Macrocyclen zu THF-Derivaten zeigte, dass sich durch die Verwendung von Osmiumtetroxid und Rutheniumtetroxid lediglich die Doppelbindungen der verwendeten Macrocyclen dihydroxylieren ließen oder die Hydroxygruppen oxidiert wurden. Die gewünschte oxidative Cyclisierung konnte nicht beobachtet werden. Eine mögliche Ursache kann in der Erhöhung der transannularen Wechselwirkungen durch die gewünschte Reaktion liegen aufgrund der transannularen Ringkontraktion unter Ausbildung eines 11-gliedrigen Rings. 11-gliedrige Ringsysteme weisen eine deutliche höhere Ringspannung auf und wirken somit vermutlich der Ausbildung des THF-Rings entgegen. Ein weiterer Grund kann auch in der konformativen Starrheit bzw. Einschränkung des Edukts liegen, da sich die reaktiven Positionen wie der Ruthenium-Ester und eine weitere Doppelbindung möglicherweise nicht nahe genug kommen.

### 4.1.3 Synthese des Kernfragments der Zaragozasäuren

Ziel des Hauptprojekts dieser Arbeit war die Synthese des Kernfragments **70** der Zaragozasäuren. Hierbei stellte die oxidative Cyclisierung einen von drei entscheidenden Schlüsselschritten in der Synthese des Kernfragments **70** dar. Zunächst erfolgte die Synthese des Schlüsselintermediats **164** (Schema 4.4). Hierzu wurden zwei verschiedene Routen ausgehend von L-Ascorbinsäure (**120**) und *cis*-Butendiol (**171**) verfolgt.



Schema 4.4: Zusammenfassung der beiden Syntheserouten zur Synthese des Enoltriflats **164**.

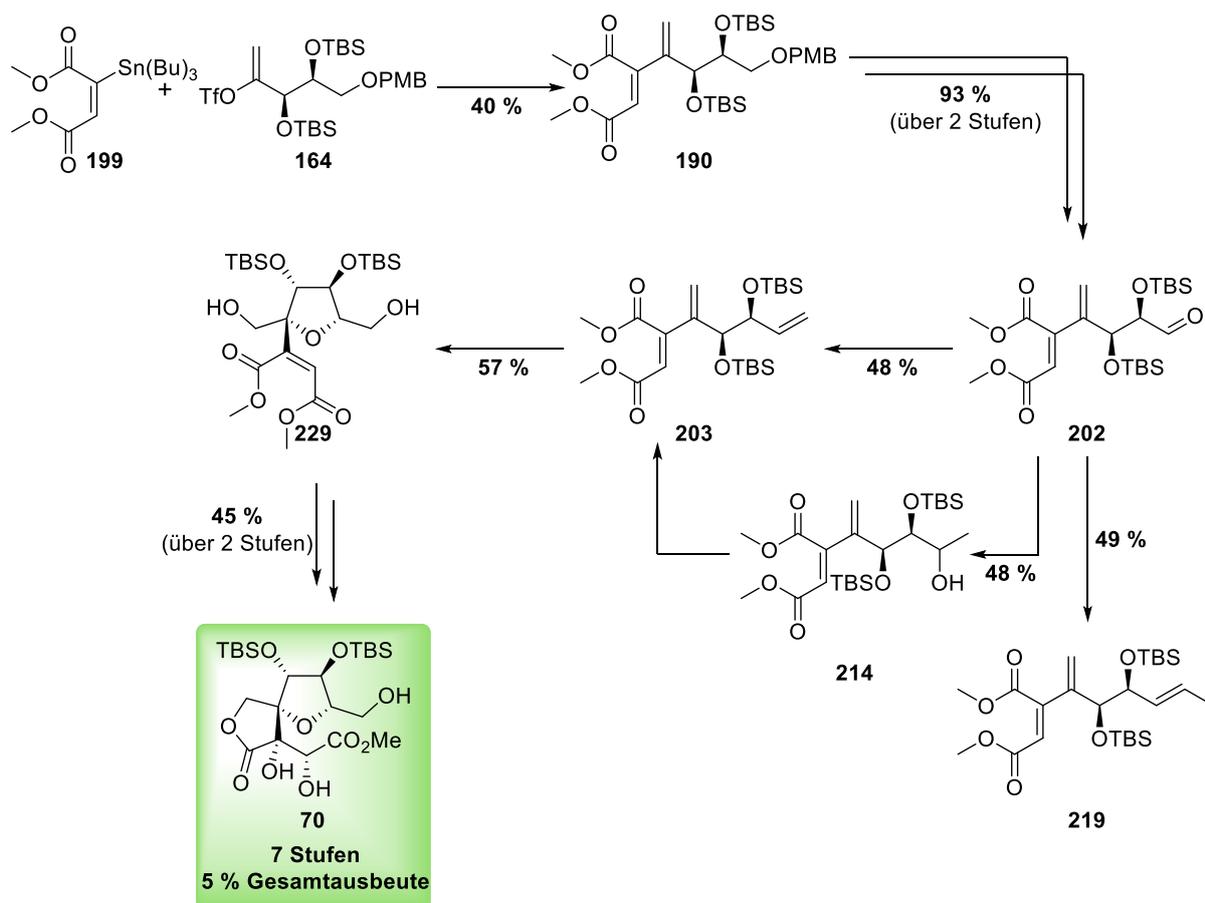
Die Syntheseroute über L-Ascorbinsäure (**120**) führte über fünf Stufen zum TES-geschützten WEINREB-Amid **168** bzw. Dimethylamid **169**. In beiden Fällen gelang eine anschließende GRIGNARD-Reaktion zum gewünschten Methylketon **166** leider nicht. Aus diesem Grund wurde eine zweite Route ausgehend von *cis*-Butendiol (**171**) gewählt. Der Aufbau der Stereozentren des Schlüsselintermediats **164** gelang über die enantioselektive SHARPLESS-Dihydroxylierung des Alkenons **172** nach fünf Stufen. Nach anschließender Synthese des Silylenoethers **182**, Hydrolyse und Synthese des Triflats **164** konnte das gewünschte

Schlüsselintermediat **164** mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 47 % über acht Stufen erfolgreich synthetisiert werden.

Nach Synthese des Enoltriflats **164** folgte der erste Schlüsselschritt, die STILLE-Kreuzkupplung zwischen dem Triflat **164** und dem Stannan **199**. Zuvor wurde die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfung mittels HECK-Reaktion untersucht. Hierbei wurde allerdings ausschließlich eine Zersetzung beobachtet. Eine weitere Variante mittels SUZUKI-Reaktion scheiterte an der Synthese des Boran-Reagenzes.

Nach erfolgreicher Einführung des ersten Schlüsselschritts mittels STILLE-Kreuzkupplung erfolgte die PMB-Entschützung und Oxidation zum Aldehyd **202** in exzellenten Ausbeuten. Die anschließende Olefinierung stellte einen weiteren Schlüsselschritt in dieser Syntheseroute dar. Die Methylenierung erwies sich als sehr anspruchsvoll, da sich der Aldehyd **202** unter basischen und sauren Bedingungen zersetzte. Es wurden mehrere Olefinierungsreaktionen untersucht, die nicht zum gewünschten Alken **203** führten. Dazu zählte die WITTIG-Reaktion, die Umsetzung mit dem PETASIS-Reagenz, die Umsetzung mit dem NYSTED-Reagenz und die KAUFFMAN-Olefinierung. Es wurden weitere zweistufige Varianten getestet. Die BESTMANN-OHIRA-Reaktion zum Alkin blieb erfolglos. Die Einführung einer Methylgruppe zum Alkohol **214** durch Methyllithium gelang, allerdings nur mit moderater Ausbeute von 48 %. Die anschließende Dehydratisierung mit dem MARTIN-Sulfuran (**216**) führte selektiv zum terminalen Alken **203**, jedoch konnte hier keine Ausbeute angegeben werden aufgrund von Verunreinigung mit dem MARTIN-Sulfuran (**216**).

Erst die TAKAI-Olefinierung lieferte direkt aus dem Aldehyd **202** das Iodalken **219**. Als Reagenzien werden bei der Olefinierung unter nicht basischen Reaktionsbedingungen Chrom(II)-chlorid und Iodoform verwendet. Durch den Austausch von Iodoform durch Diiodmethan gelang die gewünschte Olefinierung zum Alken **203** (**Schema 4.5**).



**Schema 4.5:** Synthese der Zielverbindung **70** ausgehend vom Schlüsselintermediat **164** über die drei Schlüsselschritte: Kreuzkupplung, Olefinierung und oxidative Cyclisierung.

Die oxidative Cyclisierung konnte erfolgreich durchgeführt werden und lieferte das THF-Strukturmotiv. Durch den letzten Schlüsselschritt wurden selektiv zwei weitere Stereozentren aufgebaut. Nach anschließender Lactonisierung gelang die Darstellung des Spirolactons **234**. Die Dihydroxylierung unter Einsatz von Zitronensäure führte zur Zielverbindung **70**. Das Kernfragment **70** konnte ausgehend vom Schlüsselintermediat **164** mit einer Ausbeute von 5 % über 7 Stufen hergestellt werden.

Es konnte erfolgreich eine effiziente Synthese zur Darstellung des Kernfragments **70** ausgehend von *cis*-Butendiol (**171**) mit einer Gesamtausbeute von 2.1 % über 15 Stufen etabliert werden. Die Zielverbindung **70** besitzt fast an jedem Kohlenstoffatom bereits den richtigen Redoxstatus des Naturstoffs. Durch die Einführung der Maleinsäuredimethylester-Einheit ins Molekül mittels STILLE-Kupplung wurden bereits zwei der drei notwendigen Carboxygruppen eingeführt. Dies bietet gegenüber der vorgestellten Totalsynthese der Zaragozaäure C (**3**) von CARREIRA *et al.*<sup>[18]</sup> den Vorteil, dass die Hydroxygruppen nicht mehr nacheinander zur Carboxyl-Funktion oxidiert werden müssen.

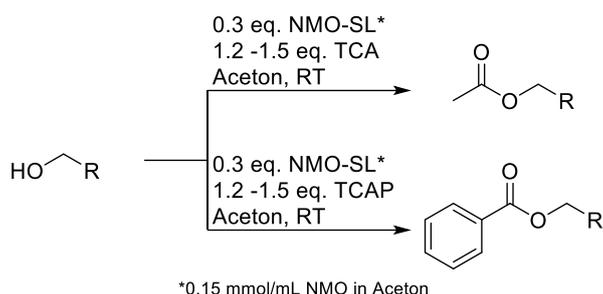
Insgesamt wurden sechs stereogene Zentren aufgebaut. Im Gegensatz zu den beiden vorgestellten Varianten von CARREIRA *et al.*<sup>[18]</sup> und HASHIMOTO *et al.*<sup>[75]</sup> wurde als

Ausgangsverbindung mit *cis*-Butendiol (**171**) keine Verbindung aus dem chiralen Pool verwendet. Während die Startmaterialien D-Erythronolacton (**29**) bei CARREIRA *et al.*<sup>[18]</sup> und *tert*-Butyl-D-tartrat (**47**) bei HASHIMOTO *et al.*<sup>[75]</sup> jeweils zwei stereogene Informationen bereits enthalten, wurden in der Synthese ausgehend von *cis*-Butendiol (**171**) die stereogenen Zentren erst zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt. Zwei der Stereozentren wurden durch asymmetrische Katalyse etabliert, die anderen vier durch substratkontrollierte Reaktionen.

## 4.2 Ausblick

### 4.2.1 NMO-vermittelte Carbonat-Synthese von 1,2-Diolen

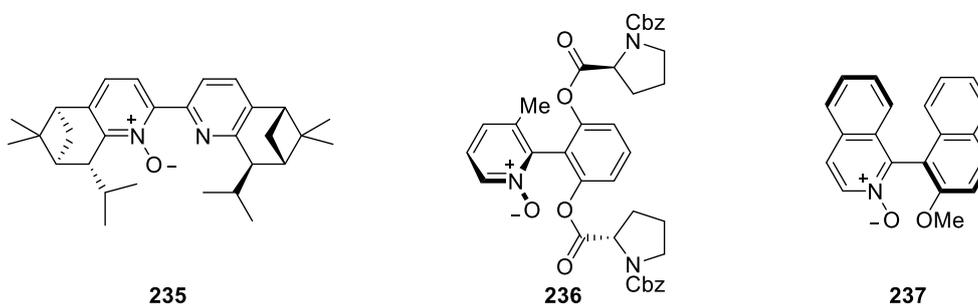
Neben der NMO-vermittelten Synthese von Carbonaten sind weitere NMO-vermittelte Methoden zur Darstellung von Acetaten<sup>[107,108]</sup>, Benzoaten<sup>[108]</sup> oder 1,3-Oxazolidin-2-onen<sup>[109]</sup> im Arbeitskreis STARK entwickelt worden. Insbesondere P. MERKEL<sup>[108]</sup> gelang es durch seine Untersuchungen zur NMO-vermittelten regioselektiven Veresterung durch Trichlormethylketone eine katalytische Methode zu entwickeln (**Schema 4.6**).



**Schema 4.6:** Veresterung durch Trichlormethylketone unter katalytischen Bedingungen nach P. MERKEL.<sup>[108]</sup>

Möglicherweise lässt sich durch weiterführende Untersuchungen und Optimierung auch eine katalytische Methode zur Carbonat-Synthese entwickeln. Des Weiteren sollten in Hinblick auf die Reaktivität weitere *N*-Oxide als Katalysatoren getestet werden.

Bei erfolgreicher Katalyseanwendung der Methode bietet es sich weiter an, eine asymmetrische Variante zu entwickeln. Dies würde den Zugang zu enantiomerenreinen Carbonaten ermöglichen. Die Einführung der stereogenen Information könnte durch die Verwendung von chiralen *N*-Oxiden erfolgen. In **Abbildung 4.2** sind einige Beispiele von chiralen *N*-Oxiden dargestellt.<sup>[254]</sup>

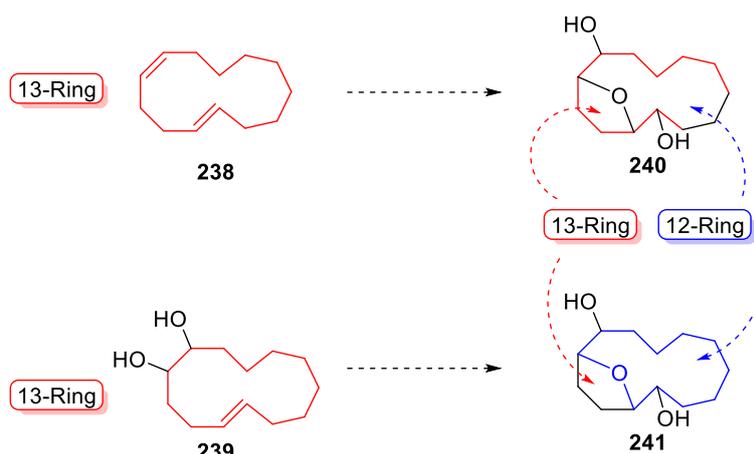


**Abbildung 4.2:** Beispiele für chirale *N*-Oxide.

## 4.2.2 Oxidative Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen

Untersuchungen zur oxidativen Cyclisierung von 12-gliedrigen Ringen führten vermutlich aufgrund der erhöhten Ringspannung nicht zum Erfolg. Um allgemeingültige Erkenntnisse über die Anwendung der oxidativen Cyclisierung von Macrocyclen tätigen zu können, sollten weitere Untersuchungen erfolgen. Interessant wäre die Untersuchung von größeren Macrocyclen, da hier die transannularen Wechselwirkungen der entstehenden Bicyclen geringer wären.

Zudem sollte die Struktur des Macrocyclus vereinfacht werden. Anstelle von einer Verbindung, die sowohl eine 1,5-Dien-Struktur als auch eine 5,6-Dihydroxyalken-Funktion aufweist, sollten diese funktionellen Gruppen in getrennten Molekülen betrachtet werden. Dies hätte auch den Vorteil, dass die mögliche Anzahl an entstehenden Diastereomeren reduziert wird (**Schema 4.7**) und würde damit auch zu einer leichteren NMR-Auswertung führen.

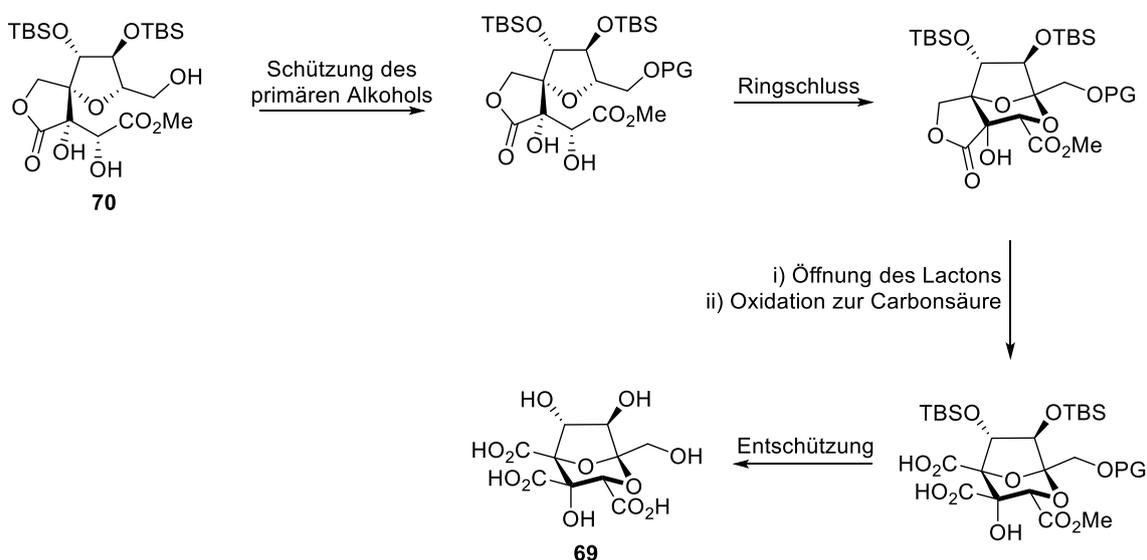


**Schema 4.7:** Mögliche weitere Substrate für die oxidative Cyclisierung von Macrocyclen.

Es sollte auch in Betracht gezogen werden, biomimetische Epoxid-Cyclisierungsvarianten an den gezeigten Verbindungen **238** und **239** näher zu untersuchen.

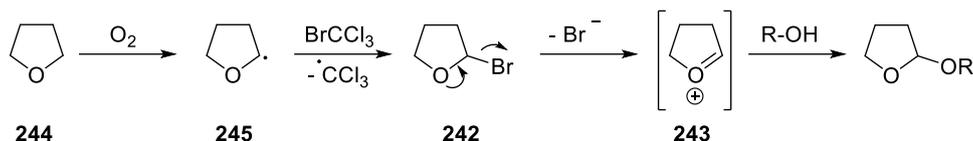
### 4.2.3 Synthese des Kernfragments der Zaragozasäuren

Das Kernfragment **70** des Grundgerüsts konnte über 15 Stufen erfolgreich synthetisiert werden und sollte in einer nachfolgenden Arbeit vervollständigt werden. Zunächst müsste noch die Konfiguration der durch die Dihydroxylierung gebildeten beiden neue Stereozentren aufgeklärt werden. In **Schema 4.8** ist ein möglicher Ansatz für die Beendigung der Synthese des Grundgerüsts dargestellt. Dazu sollte zunächst der primäre Alkohol geschützt werden und anschließend der Ringschluss zum Bicyclus erfolgen. Dies stellt einen weiteren wichtigen Schlüsselschritt der Syntheseroute dar und wird nachfolgend noch näher erläutert. Nach Öffnung des Spiro-Lactons und der Oxidation der daraus resultierenden Hydroxygruppe zur Carbonsäure müsste in einem letzten Schritt noch die Entschützungen durchgeführt werden, um zum Grundgerüst **69** der Zaragozasäuren zu gelangen.



**Schema 4.8:** Ausstehende Syntheseschritte zur Fertigstellung des Grundgerüsts **69** der Zaragozasäuren.

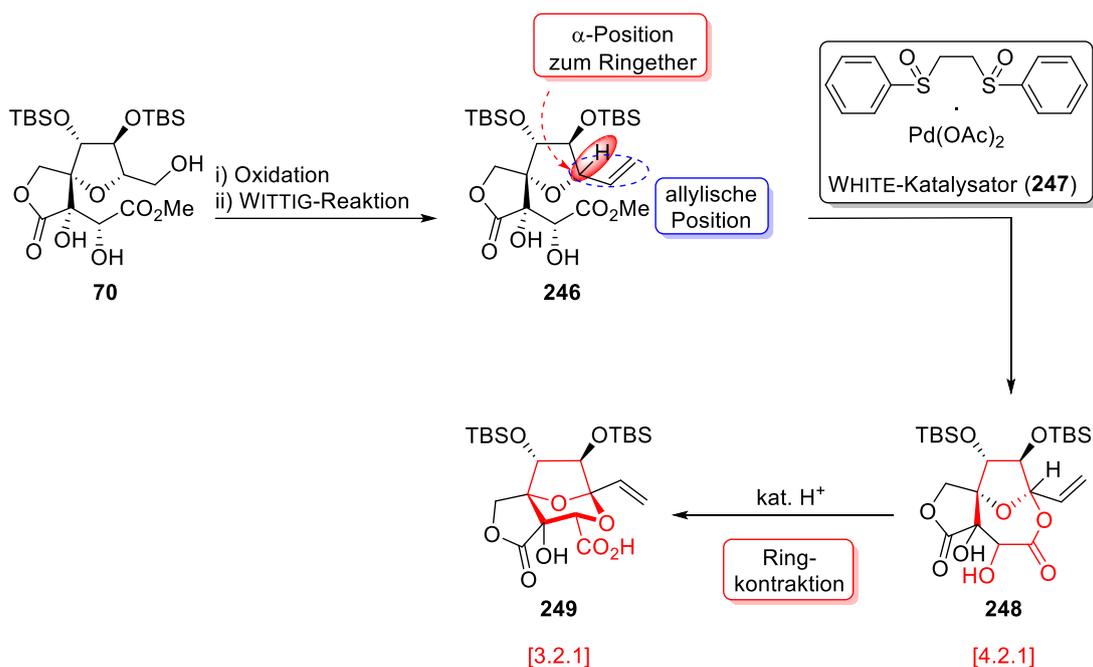
In der Synthese wird der Ringschluss zum Bicyclus einen Schlüsselschritt darstellen. Eine mögliche Variante für diesen Ringschluss stellt die direkte C-H-Oxidation der 2-Position im THF-Ring dar. PARSONS *et al.*<sup>[255]</sup> entwickelten im Jahr 2000 eine Methode zur Synthese von THF-Acetalen in Anwesenheit von Bromtrichlormethan und Alkoholen. Bromtrichlormethan wird zur Bromierung der  $\alpha$ -Position des durch Autooxidation erzeugten THF-Radikals benutzt. Das entstehende 2-Bromtetrahydrofuran (**242**) eliminiert aufgrund seiner Instabilität sofort weiter zum Oxo-Carbenium-Kation **243** und kann durch Alkohole abgefangen werden (**Schema 4.9**). Für die Synthese des Bicyclus der Zaragozasäuren müsste eine intramolekulare Variante der C-H-Oxidation erfolgen.



**Schema 4.9:** Mechanismus der C-H-Aktivierung von THF unter Bildung von Acetalen nach PARSONS *et al.*<sup>[255,256]</sup>

Die von PARSONS *et al.* entwickelte Methode lässt sich für primäre und sekundäre Alkohole anwenden. In jüngerer Zeit konnte durch TROISO *et al.*<sup>[257]</sup> der Anwendungsbereich der Reaktion erweitert werden. Sie verwenden Allylchlorid zur Chlorierung in  $\alpha$ -Position. Das resultierende  $\alpha$ -Chlorprodukt führt durch Eliminierung wie bereits zuvor beschrieben zum Oxo-Carbenium-Kation **243** und kann vom Alkohol zum Acetal abgefangen werden.

Sollte die C-H-Aktivierung nicht ausreichend sein, lässt sich durch Oxidation der primären Hydroxygruppe zum Aldehyd und anschließender Methylenierung eine Doppelbindung aufbauen (**Schema 4.10**). Dadurch ist die C-H-Bindung des Spirolactons **246** nicht nur durch die  $\alpha$ -Position im THF, sondern zusätzlich durch die allylische Position aktiviert.



**Schema 4.10:** Aktivierung der C-H-Bindung und Cyclisierung zum Acetal.

Die C-H-Oxidation zum Acetal **248** ließe sich anschließend möglicherweise durch den WHITE-Katalysator (**247**)<sup>[258]</sup> bewerkstelligen. Durch anschließende Umacetalisierung unter sauren Reaktionsbedingungen kann anschließend die Ringkontraktion zum gewünschten Sechsring **249** erfolgen.

Die zuvor eingeführte Doppelbindung in C1-Position kann anschließend zum Aufbau der Alkylseitenkette durch z. B. Metathese genutzt werden.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines

Die Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Luftatmosphäre durchgeführt. Reaktionen von feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in zuvor im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Alle Substrate und Reagenzien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Alpha Aesar, Merck und TCI bezogen und, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet. Trockene Lösungsmittel wurden kommerziell bezogen (Merck und Acros) oder wurden mittels *solvent-purification-system* (MB-SPS-5-800; MBraun) getrocknet. Alle weiteren Lösungsmittel wurden in p.a.-Qualität eingesetzt. Lösungsmittel für chromatographische Reinigungen wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

### 5.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte

#### Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel (DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>; Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte entweder mittels UV-Licht oder durch Anfärben mit folgenden Färbereagenzien:

- 1) Cer-Ammoniummolybdat-Reagenz (2.0 g Cersulfat, 5.0 g Phosphormolybdänsäure, 16 mL konz. Schwefelsäure, 200 mL Wasser)
- 2) Kaliumpermanganat-Reagenz (2.4 g Kaliumpermanganat, 16 g Kaliumcarbonat, 4 mL einer 5 %igen Natronlauge, 240 mL Wasser).

Die in den Versuchsbeschreibungen angegebenen Eluentengemische sind in Volumeneinheiten angegeben.

#### Säulenchromatographie

Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 Å (Korngröße 40-63 µm) der Firma Fluka verwendet.

#### Kernspinresonanzspektroskopie

Die Benennung der Substanzen im experimentellen Teil erfolgte gemäß der IUPAC-Nomenklatur. Die Nummerierung der Atome für die Zuordnung der Signale sowohl der <sup>1</sup>H- als auch der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur, sondern wurde nach praktischen Erwägungen festgelegt und ist in der jeweils zugehörigen Abbildung

angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme von 2D-Korrelationsspektren (H,H-COSY, HSQC, HMBC). Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software MestReNova 10.

Für die Messung der  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  und 2D-NMR-Spektren wurden folgende Geräte der Firma Bruker verwendet:

- Fourier-300 ( $^1\text{H}$ -mit 300 MHz;  $^{13}\text{C}$  mit 75 MHz)
- Avance II-400 ( $^1\text{H}$ -mit 400 MHz;  $^{13}\text{C}$  mit 101 MHz)
- DRX-500 ( $^1\text{H}$ -mit 500 MHz;  $^{13}\text{C}$  mit 126 MHz)
- Avance III-600 ( $^1\text{H}$ -mit 600 MHz;  $^{13}\text{C}$  mit 151 MHz)

Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in ppm relativ zum NMR-Signal des Lösungsmittels angegeben: Deuteriochloroform ( $\delta = 7.26$  ppm im  $^1\text{H}$ -NMR,  $\delta = 77.16$  ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR). Die Kopplungskonstante  $J$  ist in Hz angegeben. Die Multiplizitäten wurden folgendermaßen klassifiziert: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett), sext (Sextett), m (Multipllett), br (breites Signal) sowie den jeweiligen Kombinationen aus diesen. Die vollständige Zuordnung der Kohlenstoffatome war bei einigen Verbindungen (**99**, **105**) aufgrund von Signalüberlappung im  $^{13}\text{C}$ -NMR nicht möglich.

### Infrarotspektroskopie

Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgten an einem FT-IR-Spektrometer ALPHA-P mit Diamant-ATR der Firma Bruker. Die Signale der IR-Banden sind als Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software Opus 6.5.

### Massenspektrometrie

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden an einem Massenspektrometer 6224 ESI-TOF der Firma Agilent (Massenbereich: 110-3200  $m/z$ ), EI-Massenspektren wurden an einem VG 70S EI der Firma VG-Analytical aufgenommen.

### Drehwertbestimmung

Optische Drehwerte wurden mit dem P8000 der Firma A.Krüss Optronic bestimmt und mittels der Formel  $[\alpha]_D^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$  in spezifische Drehwerte umgerechnet. Wobei  $\alpha$  der optische Drehwert,  $c$  die Konzentration in g/100 mL,  $l$  die Küvettenlänge von 1 dm,  $T$  der Temperatur in  $^{\circ}\text{C}$  und  $D$  der Wellenlänge von 589 nm entspricht.

### Schmelzpunktbestimmung

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde das Gerät Melting Point M-565 der Firma Büchi verwendet.

## HPLC

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC wurde an einem System der Firma Knauer (Pumpenmodul 1050, Manager 5050, UV-DAD-Detektor 2600) mit Autosampler und Säulenwechsler durchgeführt. Als chirale stationäre Phase wurde CHIRALPAK AD-H (250 mm x 4.6 mm ID) genutzt. Die Lösungsmittelzusammensetzung aus *n*-Hexan und *i*-PrOH ist angegeben. Für die Bestimmung wurde das racemische Gemisch als Referenz genutzt.

## 5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### AAV 1: NMO-vermittelte Carbonatschätzung von 1,2-Diolen

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1.0 eq. des entsprechenden 1,2-Diols und 0.75 eq. NMO in abs. Dichlormethan (0.25 M) gelöst. 1.8 eq. Hexachloraceton (als eine 0.6 mM Lösung in Dichlormethan) wurde über 26.5 h zur Reaktionslösung bei RT hinzugegeben. Nach 27 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

### AAV 2: Carbonatschätzung mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol

1.0 eq. des entsprechenden 1,2-Diols wurde in abs. DCM (0.25 M) gelöst und mit 1.8 eq. 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Die Reaktion wurde 27 h bei RT gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

### AAV 3: OsO<sub>4</sub>-Dihydroxylierung von Olefinen

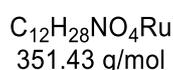
1.0 eq. des entsprechenden Olefins wurde in einem 1:1-Gemisch aus Aceton und dest. H<sub>2</sub>O (0.2 mM) gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 2.0 eq. NMO-Monohydrat. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und 1 mol% Kaliumosmat Dihydrat wurde hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für weitere 30 min bei 0 °C gekühlt und anschließend auf RT erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion durch die Zugabe einer ges. Natriumsulfitlösung beendet. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde gerührt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

## 5.4 Synthese von Reagenzien

### Synthese von Natriumperiodat auf feuchtem Kieselgel

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von STARK *et al.*<sup>[191]</sup> 5.14 g (24.0 mmol) Natriumperiodat wurden in 12 mL destilliertem Wasser suspendiert und unter kräftigem Rühren auf 70 °C erhitzt. Es erfolgte die Zugabe von 20 g Kieselgel. Es wurde solange kräftig geschüttelt bis ein feines homogenes Pulver erhalten wurde. Die Konzentration des adsorbierten Natriumperiodats auf Kieselgel betrug 0.64 mmol/g.

### Synthese von Tetrapropylammoniumperruthenat

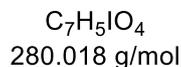
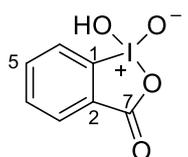


Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von WELTON *et al.*<sup>[259]</sup> 18.1 g (120 mmol, 40 eq.) Natriumbromat und 9.6 g (90 mmol, 30 eq.) Natriumcarbonat wurde in 120 mL Wasser gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 0.81 g (3.0 mmol, 1.0 eq.)  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ . Die Reaktionslösung wurde für 1.5 h bei RT gerührt und anschließend mit 1.6 mL (2.4 g, 3.0 mmol, 1.0 eq.) einer 25 %igen Tetra-*n*-propylammoniumhydroxid-Lösung versetzt. Der dunkelgrüne Niederschlag wurde dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingengt. Zur verbleibenden Lösung (ca. 30 mL) wurde  $\text{CCl}_4$  hinzugegeben bis sich ein dunkelgrüner Niederschlag bildete. Der Feststoff wurde abfiltriert. Es wurden 0.61 g (1.7 mmol, 57 %) TPAP als dunkelgrüne Kristalle erhalten.

**HRMS (pos. ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}^+ [\text{M}]^+$  186.2216, gefunden 186.2211.

**HRMS (neg. ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{O}_4\text{Ru}^- [\text{M}]^-$  165.8846, gefunden 165.8839.

Da die analytischen Daten mit den Literaturwerten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[259,260]</sup>

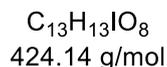
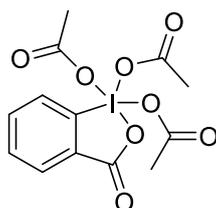
**Synthese von 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)**

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von SANTAGOSTINO *et al.*<sup>[261]</sup> 110.1 g (177.3 mmol, 2.2 eq.) Oxone® wurden in 400 mL dest. H<sub>2</sub>O suspendiert. 20.0 g (80.6 mmol, 1.0 eq.) 2-Iodbenzoesäure wurde zur Suspension hinzugegeben und für 4 h bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf 0°C gekühlt und filtriert. Der farblose Filterkuchen wurde einmal mit 100 mL H<sub>2</sub>O und zweimal mit 10 mL Aceton gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 18.9 g (67.5 mmol, 84%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.14 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-3), 8.06 – 7.85 (m, 2H, H-4, H-6), 7.83 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 167.4 (C-7), 146.5 (C-2), 133.2 (C-1), 133.0 (C-3), 131.4 (C-6), 130.0 (C-4), 124.9 (C-5) ppm.

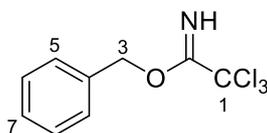
Da <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten mit den publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[262]</sup>

**Synthese von 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (DESS-MARTIN-Periodinan)**

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von DESS und MARTIN *et al.*<sup>[263]</sup> 18.9 g (67.5 mmol, 1.0 eq.) IBX wurde mit 85 mL (92 g, 0.90 mol, 13 eq.) Acetanhydrid und 40 mL Essigsäure (100 %ig) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 100 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde dreimal mit 10 mL Toluol coevaporiert. Der erhaltene Feststoff wurde dreimal mit je 30 mL Et<sub>2</sub>O gewaschen und abfiltriert. Das Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet. Als Produkt wurden 26.3 g (62.0 mmol, 92 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Aufgrund der Instabilität des Produkts wurde auf eine Charakterisierung des Produkts verzichtet.

### Synthese von Benzyltrichloracetimidat (**158**)



**158**

$C_9H_8Cl_3NO$   
252.52 g/mol

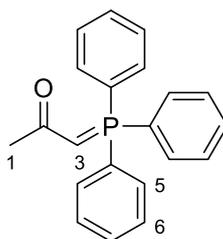
Die Synthese des Trichloracetimidats **158** erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von KANG *et al.*<sup>[264]</sup> 258  $\mu$ L (268 mg, 2.50 mmol, 1.0 eq.) Benzylalkohol wurde in 10 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 2.0 mL (2.9 g, 20 mmol, 8.0 eq.) Trichloracetonitril. Nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C wurden 90  $\mu$ L (0.60 mmol, 0.24 eq.) DBU hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Als Produkt wurden 548 mg (2.17 mmol, 87 %) einer farblosen Flüssigkeit isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.40 (s, 1H, NH), 7.45 – 7.34 (m, 5H, H-Ar), 5.35 (s, 2H, H-3) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 162.8 (C-2), 135.6 (C-4), 128.7 (C-6), 128.4 (C-7), 127.9 (C-5), 91.5 (C-1), 70.9 (C-3) ppm.

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für  $C_9H_9Cl_3NO^+$   $[M+H]^+$  251.9744, gefunden 251.9749.

Da <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten, sowie ESI-MS-Daten vollständig mit den publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[155]</sup>

**Synthese des WITTIG-Reagenzes 1-(Triphenylphosphoranyliden)propan-2-on (176)****176**

$C_{21}H_{19}OP$   
318.36 g/mol

Die Synthese erfolgte über zwei Stufen nach einer literaturbekannten Vorschrift von LIU *et al.*<sup>[265]</sup> und ZHAI *et al.*<sup>[266]</sup> 5.80 g (32.6 mmol, 1.2 eq.) *N*-Bromsuccinimid und 0.52 g (2.7 mmol, 0.1 eq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat wurden in 40 mL DCM suspendiert. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und 2.0 mL (1.6 g, 27 mmol, 1.0 eq.) Aceton wurden zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 5.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20 mL dest. H<sub>2</sub>O beendet. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase anschließend dreimal mit je 20 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 100 mL einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend mit 100 mL dest. H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Das erhaltene Bromaceton wurde in 50 mL Toluol gelöst und mit 6.40 g (24.5 mmol, 0.9 eq.) Triphenylphosphan versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Das erhaltene Phosphonium-Salz wurde abfiltriert, dreimal mit 40 mL Et<sub>2</sub>O gewaschen und anschließend in 150 mL H<sub>2</sub>O/DCM (1:1) gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 50 mL einer 4 N NaOH-Lösung. Die Lösung wurde bei RT für 2.5 h gerührt und anschließend dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 5.22 g (16.3 mmol, 60 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

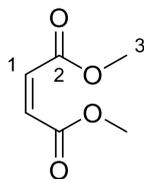
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.71 – 7.60 (m, 6H, H-5), 7.58 – 7.50 (m, 3H, H-7), 7.49 – 7.40 (m, 6H, H-6), 3.66 (s, 1H, H-3), 2.09 (s, 1H, H-1) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 191.0 (C-2), 133.2 (C-6), 132.1 (C-7), 128.9 (C-5), 127.4 (C-4), 51.8 (C-3), 28.6 (C-1) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>OP<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 319.1246, gefunden 319.1255.

Da  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten, sowie ESI-MS-Daten vollständig mit den publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.<sup>[266]</sup>

### Synthese von Maleinsäuredimethylester (189)



**189**

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$

144.13 g/mol

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von BEHR *et al.*<sup>[197]</sup> 10.6 g (91.8 mmol, 1.0 eq.) Maleinsäure wurden in 50 mL Methanol gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 0.5 mL konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Die Reaktionslösung wurde für 28 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt in 30 mL DCM aufgenommen und dreimal mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 11.9 g (82.6 mmol, 90 %) des Produkts als farblose Flüssigkeit isoliert.

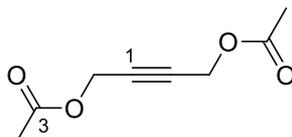
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.25 (s, 2H, H-1), 3.79 (s, 6H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.8 (C-2), 129.9 (C-1), 52.3 (C-3) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 144 (2)  $[\text{M}]^+$ , 113 (100), 85 (15), 59 (20).

Da die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten, sowie EI-MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.<sup>[267]</sup>

### Synthese von But-2-in-1,4-diyl diacetat (192)



**192**

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$

170.16 g/mol

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von KIMURA *et al.*<sup>[268]</sup> 0.12 g (1.0 mmol, 20 mol%) 4-(Dimethylamino)-pyridin und 0.43 g (5.0 mmol, 1.0 eq.) 2-Butin-1,4-diol wurden in 5.0 mL abs. Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 2.4 mL (2.6 g, 25 mmol, 5.0 eq.) Essigsäureanhydrid über einen Zeitraum von 5 min. Die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt und für 25 h gerührt. Anschließend wurde

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt in 5.0 mL EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 5.0 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend mit 5.0 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1) gereinigt. Als Produkt wurden 0.76 g (4.5 mmol, 90 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten.

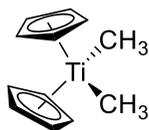
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.70 (s, 4H, H-2), 2.09 (s, 6H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.3 (C-3), 80.9 (C-1), 52.2 (C-2), 20.8 (C-4) ppm.

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 193.0471, gefunden 193.0467.

Da <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten, sowie ESI-MS-Daten vollständig mit den publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[268]</sup>

### Synthese des PETASIS-Reagenzes (207)



**207**

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Ti  
208.13 g/mol

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannter Vorschrift von SCHORE *et al.*<sup>[269]</sup> Unter Stickstoffatmosphäre und Lichtausschluss wurden 0.50 g (2.0 mmol, 1.0 eq.) Titanocendichlorid in 10 mL abs. Et<sub>2</sub>O gelöst und auf 10 °C gekühlt. 3.0 mL (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 4.8 mmol, 2.4 eq.) Methyllithium wurden tropfenweise zur Reaktionslösung hinzugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung noch für 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch die Zugabe von 5 mL Eiswasser beendet. Weiterhin wurde unter Lichtausschluss die wässrige Phase dreimal mit 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Als Rohprodukt wurde ein orangefarbener Feststoff erhalten, welcher in 4 mL Toluol (0.5 M) gelöst und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

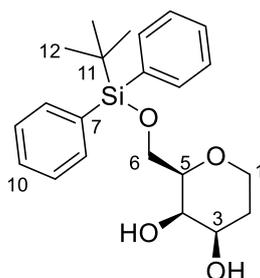
Aufgrund der Instabilität des Produkts wurde auf eine Charakterisierung des Produkts verzichtet.

## 5.5 Synthesevorschriften und analytische Daten

### 5.5.1 Synthesen zur NMO-vermittelten Darstellung von Carbonaten

#### 5.5.1.1 Vorläufersynthesen für die NMO-vermittelte Carbonat-Schützung

##### Synthese von (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diol (**88**)

**88**

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si  
386.19 g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung aus 238 mg (1.61 mmol, 1.0 eq.) des Triols **89** in 5 mL abs. Pyridin 130 mg (1.91 mmol, 1.2 eq.) Imidazol und 500 µL (529 mg, 1.92 mmol, 1.2 eq.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 4 d bei RT gerührt und durch die Zugabe von 3 mL MeOH beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 5 mL DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 5 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 5 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 29:1) gereinigt. Als Produkt wurden 461 mg (1.19 mmol, 74 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.50 (DCM/MeOH 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +2.7 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**Smp.:** 62-63 °C

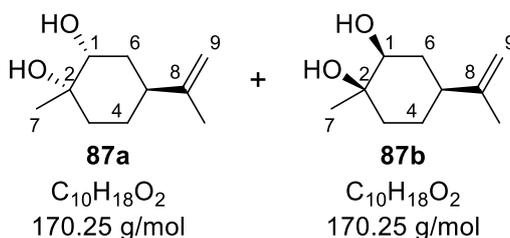
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.69 (ddd, *J* = 12.3, 7.9, 1.5 Hz, 4H, H-8), 7.48 – 7.35 (m, 6H, H-9, H-10), 4.02 – 3.93 (m, 2H, H-1, H-1a), 3.91 – 3.79 (m, 2H, H-6), 3.66 (ddd, *J* = 11.4, 5.2, 3.1 Hz, 1H, H-3), 3.43 – 3.29 (m, 2H, H-1b, H-5), 2.27 (br s, 2H, 2xOH), 1.85 (qd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H, H-2a), 1.78 – 1.70 (m, 1H, H-2b), 1.07 (s, 9H, H-12) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.8$  (C-8), 135.7 (C-8'), 133.2 (C-7), 133.0 (C-7'), 130.0 (C-10), 127.9 (C-9), 78.4 (C-5), 69.6 (C-3), 69.0 (C-4), 66.2 (C-1), 63.9 (C-6), 30.0 (C-2), 27.0 (C-12), 19.3 (C-11) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3354, 3071, 2855, 1472, 1427, 1102, 1067, 799, 699, 485 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NaO}_4\text{Si}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  409.1806, gefunden 409.1816.

**Synthese von (1S,2R,4S)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1,2-diol (87a) und (1R,2S,4S)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1,2-diol (87b)**



Die Synthese erfolgte nach **AAV 3**.

Ansatzgröße: 3.10 mmol (420 mg) S-Limonen (**86**); Reaktionsdauer: 23 h;  
 Säulenchromatographie: PE/EtOAc 5:2. Ausbeute: 259 mg (1.52 mmol, 49 %) als  
 Diastereomergemisch im Verhältnis 1.7 : 1.0 (aus dem  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt), farblose  
 Flüssigkeit.

**$R_f$ -Wert:** 0.29 (PE/EtOAc 2:1)

Die folgenden NMR-Signale konnten einem der beiden Diastereomere zugeordnet werden:

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.73 - 4.67$  (m, 2H, H-9), 3.42 (dd,  $J = 11.4, 4.7$  Hz, 1H, H-1), 1.99 – 1.75 (m, 3H, H-3a, H-5, H-6a), 1.72 (s, 3H, H-10), 1.53 – 1.45 (m, 3H, H-4, H-6b), 1.42 – 1.30 (m, 1H, H-3b), 1.27 (s, 3H, H-7) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.2$  (C-8), 109.0 (C-9), 75.3 (C-1), 71.0 (C-2), 43.8 (C-5), 37.6 (C-3), 35.7 (C-6), 27.3 (C-7), 26.3 (C-4), 20.9 (C-10) ppm.

Die folgenden NMR-Signale konnten dem anderen Diastereomer zugeordnet werden:

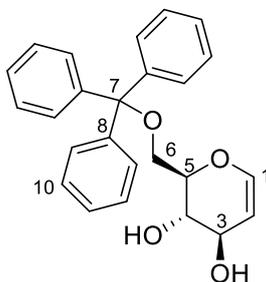
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.73 - 4.67$  (m, 2H, H-9), 3.66 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-1), 2.35 (tt,  $J = 12.1, 3.8$  Hz, 1H, H-5), 1.93 – 1.79 (m, 2H, H-3a, H-6a), 1.74 – 1.69 (m, 4H, H-4a, H-10), 1.58 – 1.53 (m, 2H, H-3b, H-6b), 1.30 – 1.24 (m, 4H, H-4b, H-7) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.3$  (C-8), 109.1 (C-9), 73.9 (C-1), 72.1 (C-2), 37.6 (C-5), 34.6 (C-6), 34.3 (C-3), 28.4 (C-4), 24.6 (C-7), 21.3 (C-10) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3384, 3084, 2934, 1644, 1439, 1373, 1121, 1052, 883, 732 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{10}H_{18}NaO_2^+$   $[M+Na]^+$  193.1199, gefunden 193.1188.

**Synthese von (2*R*,3*S*,4*R*)-2-((Trityloxy)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3,4-diol (**91**)**



**91**

$C_{25}H_{24}O_4$   
388.46 g/mol

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von SCHMIDT *et al.*<sup>[270]</sup> Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung aus 61 mg (0.42 mmol, 1.0 eq) D-Glucal (**90**) in 4 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Pyridin/DCM (1:1) 140 mg (502  $\mu$ mol, 1.2 eq.) Tritylchlorid gegeben. Die Reaktion wurde für 41.5 h bei RT gerührt und anschließend durch die Zugabe von 1 mL MeOH beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und zweimal mit je 3 mL Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wurde in 5 mL Chloroform aufgenommen und mit 5 mL einer ges.  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 mL Chloroform extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:2) gereinigt. Als Produkt wurden 79 mg (0.20 mmol, 48 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten.

**$R_f$ -Wert:** 0.33 (PE/EtOAc 1:1)

**$[\alpha]_D^{18}$ :** +19.2 ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ )

**Smp.:** 58-59 °C

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.51 – 7.42 (m, 6H, H-10), 7.38 – 7.17 (m, 9H, H-9, H-11), 6.40 (dd,  $J$  = 6.0, 1.6 Hz, 1H, H-1), 4.76 (dd,  $J$  = 6.0, 2.2 Hz, 1H, H-2), 4.28 – 4.21 (m, 1H, H-3), 3.97 – 3.80 (m, 2H, H-1, H-5), 3.58 (dd,  $J$  = 10.5, 3.5 Hz, 1H, H-6a), 3.37 (dd,  $J$  = 10.5, 3.6 Hz, 1H, H-6b), 2.33 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, OH), 2.14 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, OH) ppm.

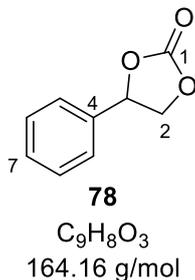
**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 144.7 (C-1), 143.6 (C-8), 128.7 (C-10), 128.2 (C-9), 127.4 (C-11), 102.6 (C-2), 87.2 (C-7), 76.7 (C-5), 71.8 (C-4), 69.6 (C-3), 63.0 (C-6) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3363, 3060, 2882, 1646, 1490, 1448, 1228, 1074, 908, 702  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{25}H_{24}NaO_4^+$   $[M+Na]^+$  411.1567, gefunden 411.1577.

### 5.5.1.2 NMO-vermittelte Carbonatschützung

#### Synthese von 4-Phenyl-1,3-dioxolan-2-on (**78**)



#### Variante 1:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (69 mg) 1-Phenylethan-1,2-diol (**76**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 7:1; Ausbeute: 71 mg (0.43 mmol, 86 %), farbloser Feststoff.

#### Variante 2:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 2**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (69 mg) 1-Phenylethan-1,2-diol (**76**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 3:1; Ausbeute: 72 mg (0.44 mmol, 88 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.58 (PE/EtOAc 1:1)

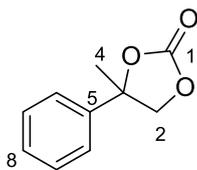
**Smp.:** 55-56°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47 – 7.35 (m, 5H, H-Ar), 5.67 (dd,  $J$  = 8.1, 8.0 Hz, 1H, H-3), 4.80 (dd,  $J$  = 8.6, 8.1 Hz, 1H, H-2a), 4.34 (dd,  $J$  = 8.6, 8.0 Hz, 1H, H-2b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.0 (C-1), 135.9 (C-4), 129.8 (C-7), 129.3 (C-6), 126.0 (C-5), 78.1 (C-3), 71.3 (C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3037, 2924, 1766, 1486, 1357, 1165, 1050, 757, 697, 492 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 187.0366, gefunden 187.0375.

**Synthese von 4-Methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan-2-on (93)****93**
 $C_{10}H_{10}O_3$   
 178.19 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (76 mg) 2-Phenylpropan-1,2-diol (**84**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 9:1; Ausbeute: 78 mg (0.44 mmol, 88 %), farbloses Öl.

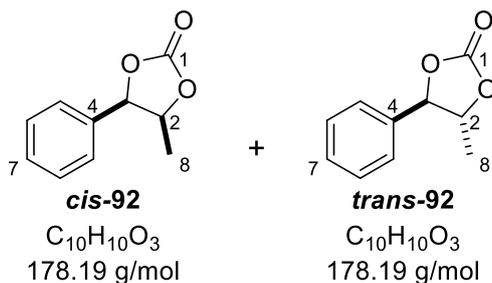
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.25 (PE/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.44 – 7.34 (m, 5H, H-Ar), 4.48 (s, 2H, H-2), 1.84 (s, 3H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.4 (C-1), 141.3 (C-5), 129.2 (C-7), 128.8 (C-8), 124.0 (C-6), 84.2 (C-3), 76.4 (C-2), 27.5 (C-4) ppm.

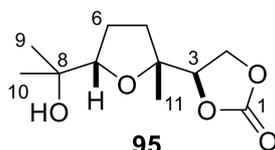
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2983, 1787, 1447, 1291, 1226, 1117, 1050, 764, 697, 555 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 201.0522, gefunden 201.0519.

**Synthese von *cis*-Methyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-2-on (92) und *trans*-Methyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-2-on (92)**

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (76 mg) 1-Phenylpropan-1,2-diol (**85**) (*cis:trans* 3:1); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 12:1; Ausbeute: vom *cis*-Produkt wurden 64 mg (0.36 mmol, 72 %) eines farblosen Öls erhalten und vom *trans*-Produkt wurden 19 mg (0.11 mmol, 22 %) eines farblosen Feststoffes erhalten. Die Gesamtausbeute betrug 94 % (*cis:trans* 3:1).

**Charakterisierung von *cis*-92:****R<sub>F</sub>-Wert:** 0.13 (PE/EtOAc 9:1)**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.44 – 7.25 (m, 3H, H-6, H-7), 7.27 – 7.25 (m, 2H, H-5), 5.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3), 5.09 (qd, *J* = 7.8, 6.6 Hz, 1H, H-2), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-8) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.8 (C-1), 133.4 (C-4), 129.4 (C-7), 129.0 (C-6), 126.0 (C-5), 80.0 (C-3), 77.3 (C-2), 16.4 (C-8) ppm.**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2982, 1788, 1456, 1351, 1172, 1050, 1022, 773, 699, 494 cm<sup>-1</sup>.**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 201.0522, gefunden 201.0525.**Charakterisierung von *trans*-92:****R<sub>F</sub>-Wert:** 0.24 (PE/EtOAc 9:1)**Smp.:** 110-111°C**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 – 7.35 (m, 3H, H-6, H-7), 7.37 – 7.35 (m, 2H, H-5), 5.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 4.60 (qd *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H, H-2), 1.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 3, H-8) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.3 (C-1), 135.0 (C-4), 129.8 (C-7), 129.2 (C-6), 126.0 (C-5), 84.9 (C-3), 80.8 (C-2), 18.3 (C-8) ppm.**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2925, 1800, 1456, 1371, 1188, 1065, 1025, 754, 699, 624 cm<sup>-1</sup>.**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 201.0522, gefunden 201.0526.**Synthese von 5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)-1,3-dioxolan-2-on (95)**

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>  
230.26 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.Ansatzgröße: 0.500 mmol (102 mg) des THF-Triols **94**; Säulenchromatographie: PE/EtOAc 5:1; Ausbeute: 92 mg (0.40 mmol, 80 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.23 (PE/EtOAc 1:1)

**Smp.:** 58-59 °C

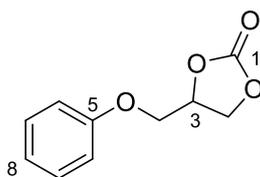
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.58 – 4.52 (m, 2H, H-2a, H-3), 4.45 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H, H-2b), 3.84 (dd, *J* = 7.9, 7.4 Hz, 1H, H-7), 2.20 – 2.15 (m, 1H, H-6a), 1.93 – 1.89 (m, 2H, H-5), 1.77 (br s, 1H, OH), 1.76 – 1.72 (m, 1H, H-6b), 1.20 (s, 3H, H-9), 1.19 (s, 3H, H-10), 1.14 (s, 3H, H-11) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.2 (C-1), 85.7 (C-7), 81.9 (C-4), 80.3 (C-3), 71.5 (C-8), 65.9 (C-2), 34.4 (C-6), 27.0 (C-5), 26.9 (C-9), 24.6 (C-11), 22.8 (C-10) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3487, 2973, 1762, 1410, 1173, 1085, 1044, 894, 774, 553 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 253.1046, gefunden 253.1053.

### Synthese von 4-(Phenoxymethyl)-1,3-dioxolan-2-on (**113**)



**113**

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>  
194.19 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (84 mg) 3-Phenoxy-1,2-propandiol (**112**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 4:1; Ausbeute: 69 mg (0.36 mmol, 72 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.18 (PE/EtOAc 3:1)

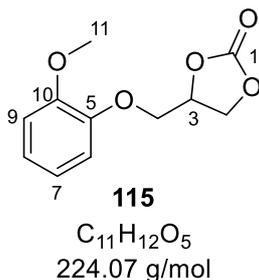
**Smp.:** 100-101°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 – 7.29 (m, 2H, H-7), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8), 6.95 – 6.89 (m, 2H, H-6), 5.02 (ddt, *J* = 8.2, 5.9, 4.1 Hz, 1H, H-3), 4.61 (dd, *J* = 8.5, 8.2 Hz, 1H, H-2a), 4.54 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H, H-2b), 4.24 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H, H-4a), 4.15 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H, H-4b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.9 (C-5), 154.7 (C-1), 129.8 (C-7), 122.2 (C-8), 114.8 (C-6), 74.2 (C-3), 67.1 (C-4), 66.4 (C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2926, 2877, 1786, 1598, 1493, 1293, 1165, 1088, 755, 627 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 217.0471, gefunden 217.0476.

**Synthese von 4-((2-Methoxyphenoxy)methyl)-1,3-dioxolan-2-on (115)**

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (99 mg) Guaifenesin (**114**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 3:1;  
Ausbeute: 89 mg (0.40 mmol, 80 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.17 (PE/EtOAc 3:1)

**Smp.:** 57-58°C

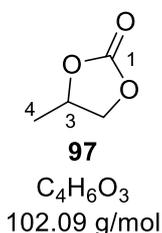
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.02 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.7 Hz, 1H, H-8), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-6), 6.94 – 6.87 (m, 2H, H-7, H-9), 5.00 (ddt, *J* = 8.5, 6.3, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.65 – 4.58 (m, 2H, H-2), 4.22 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, H-4), 3.85 (s, 3H, H-11) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.8 (C-1), 150.6 (C-10), 147.6 (C-5), 123.7 (C-8), 121.2 (C-7), 117.0 (C-6), 112.7 (C-9), 74.5 (C-3), 69.5 (C-4), 66.6 (C-2), 56.0 (C-11) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2930, 2839, 1785, 1592, 1502, 1455, 1254, 1050, 913, 715 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 225.0757, gefunden 225.0749

*m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 247.0577, gefunden 247.0587.

**Synthese von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on (97)**

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (37 µL, 36 mg) 1,2-Propandiol (**96**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 7:1; Ausbeute: 48 mg (0.47 mmol, 94 %), farblose Flüssigkeit.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.27 (PE/EtOAc 4:1)

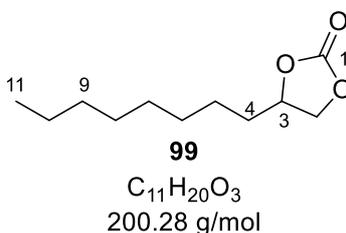
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.84 (ddq, *J* = 7.9, 7.3, 6.3 Hz, 1H, H-3), 4.54 (dd, *J* = 8.4, 7.9 Hz, 1H, H-2a), 4.01 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H, H-2b), 1.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.1 (C-1), 73.6 (C-3), 70.8 (C-2), 19.5 (C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2989, 2837, 1780, 1484, 1387, 1353, 1172, 1042, 774, 710 cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI):** *m/z* (%) = 102 (7) [M]<sup>+</sup>, 87 (15), 57 (100), 43 (91).

### Synthese von 4-Octyl-1,3-dioxolan-2-on (99)



#### Variante 1:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (87 mg) 1,2-Decandiol (**98**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 7:1; Ausbeute: 87 mg (0.43 mmol, 86 %), farblose Flüssigkeit.

#### Variante 2:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 2**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (87 mg) 1,2-Decandiol (**98**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 3:1; Ausbeute: 57 mg (0.28 mmol, 56 %), farblose Flüssigkeit.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.55 (PE/EtOAc 4:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.72 – 4.67 (m, 1H, H-3), 4.51 (dd, *J* = 8.2, 8.0 Hz, 1H, H-2a), 4.06 (dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H, H-2b), 1.80 (ddt, *J* = 14.1, 9.9 Hz, 6.3 Hz, 1H, H-4a), 1.70 – 1.64 (m, 1H, H-4b), 1.52 – 1.27 (m, 12H, H-5 – H-10), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-11) ppm.

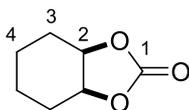
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.2 (C-1), 77.2 (C-3), 69.5 (C-2), 34.0 (C-4), 31.9, 29.4, 29.3, 29.2, 24.5, 22.8 (C-5 – C-10) 14.2 (C-11) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2924, 2855, 1791, 1551, 1465, 1382, 1164, 1059, 774, 719 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 201.1485, gefunden 201.1473

*m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 223.1305, gefunden 223.1301.

**Synthese von *cis*-Hexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxol-2-on (101)**



**101**

$C_7H_{10}O_3$   
142.15 g/mol

Variante 1:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (58 mg) *cis*-1,2-Cyclohexandiol (**100**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 7:1; Ausbeute: 57 mg (0.40 mmol, 80 %), farbloser Feststoff.

Variante 2:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 2**.

Ansatzgröße: 973  $\mu$ mol (113 mg) *cis*-1,2-Cyclohexandiol (**100**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 4:1; Ausbeute: 24 mg (0.17 mmol, 17 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.12 (PE/EtOAc 5:1)

**Smp.:** 39-40 °C

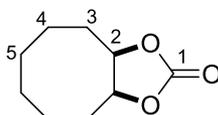
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.69 – 4.66 (m, 2H, H-2), 1.89 (q,  $J$  = 5.3 Hz, 4H, H-3), 1.66 – 1.58 (m, 2H, H-4a), 1.45 – 1.38 (m, 2H, H-4b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.5 (C-1), 75.9 (C-2), 26.9 (C-3), 19.3 (C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2943, 2868, 1784, 1452, 1325, 1166, 1139, 1028, 782, 731 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 165.0522, gefunden 165.0514.

**Synthese von *cis*-Octahydrocycloocta[*d*][1,3]dioxol-2-on (103)**



**103**

$C_9H_{14}O_3$   
170.21 g/mol

Variante 1:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (72 mg) *cis*-1,2-Cyclooctandiol (**102**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 9:1; Ausbeute: 72 mg (0.42 mmol, 84 %), farbloser Feststoff.

Variante 2:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 2**.

Ansatzgröße: 714  $\mu\text{mol}$  (103 mg) *cis*-1,2-Cyclooctandiol (**102**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 4:1; Ausbeute: 94 mg (0.55 mmol, 78 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.33 (PE/EtOAc 9:1)

**Smp.:** 101-102 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.71 – 4.66 (m, 2H, H-2), 2.08 – 1.95 (m, 4H, H-3), 1.75 – 1.68 (m, 2H, H-4a), 1.56 – 1.48 (m, 2H, H-5a), 1.46 – 1.38 (m, 2H, H-4b), 1.30 – 1.23 (m, 2H, H-5b) ppm.

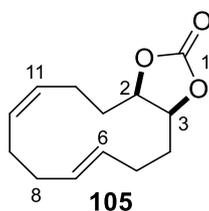
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 154.3 (C-1), 81.3 (C-2), 27.2 (C-3), 26.1 (C-4), 25.3 (C-5) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2976, 2923, 2858, 1798, 1472, 1368, 1325, 1151, 1052, 779 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 171.1016, gefunden 171.1017

*m/z* berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 193.0835, gefunden 193.0841.

**Synthese von *cis*-(6*Z*,10*E*)-3a,4,5,8,9,12,13a-Octahydrocyclododeca[*d*][1,3]dioxol-2-on (105)**



**105**  
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
222.28 g/mol

Variante 1:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (98 mg) *cis,trans*-5,9-Cyclododecadien-*cis*-1,2-diol (**104**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 9:1; Ausbeute: 74 mg (0.33 mmol, 67 %), farbloser Feststoff.

Variante 2:

Die Synthese erfolgte nach **AAV 2**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (98 mg) *cis,trans*-5,9-Cyclododecadien-*cis*-1,2-diol (**104**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 2:1; Ausbeute: 39 mg (0.18 mmol, 35 %, 45 % borsm), farbloser Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.16 (PE/EtOAc 7:1)

**Smp.:** 72-73 °C

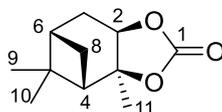
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.62 – 5.36 (m, 4H, H-6, H-7, H-10, H-11), 4.76 (ddd, *J* = 10.6, 6.6, 2.1 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.60 (ddd, *J* = 9.7, 6.6, 3.0 Hz, 1H, H-2/H-3), 2.45 – 1.60 (m, 12H, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12, H-13) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.6 (C-1), 133.2, 132.9, 131.2, 127.0 (C-6, C-7, C-10, C-11), 82.3 (C-2/C-3), 78.7 (C-2/C-3), 29.6, 29.5, 28.8, 28.0, 28.7, 20.7 (C-4, C-5, C-8, C-9, C-12, C-13) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3015, 2922, 1779, 1444, 1360, 1170, 1135, 1034, 981, 737 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 245.1148, gefunden 245.1147.

**Synthese von (3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-3a,5,5-Trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3]-dioxol-2-on (**107**)**



**107**

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>  
196.25 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (85 mg) (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)-Pinandiol (**106**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 12:1; Ausbeute: 84 mg (0.43 mmol, 86 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.54 (PE/EtOAc 3:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>18</sup>:** +36.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**Smp.:** 86-87 °C

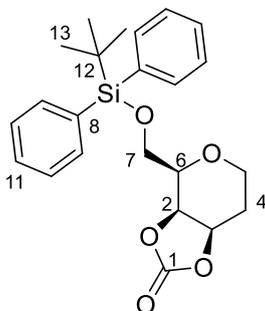
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.58 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H, H-2), 2.39 – 2.33 (m, 2H, H-7a, H-8a), 2.20 (dd, *J* = 5.5, 5.2 Hz, 1H, H-4), 2.09 – 1.99 (m, 2H, H-6b, H-7b), 1.55 (s, 3H, H-11), 1.33 (s, 3H, H-9), 1.28 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-8b), 0.85 (s, 3H, H-10) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.6 (C-1), 87.2 (C-3), 77.4 (C-2), 50.2 (C-4), 38.8 (C-6), 38.8 (C-5), 33.4 (C-7), 27.0 (C-11), 26.9 (C-9), 26.0 (C-8), 23.9 (C-10) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2945, 1788, 1771, 1363, 1276, 1211, 1044, 770, 668, 523  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_3^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  219.0992, gefunden 291.0996.

**Synthese von (3*aR*,4*R*,7*aR*)-4-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-4*H*-[1,3]-dioxolo[4,5-*c*]pyran-2-on (108)**



**108**

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$   
412.56 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.500 mmol (193 mg) des TBDPS-geschützten 1,2-Desoxygalactosezuckers (**88**); Säulenchromatographie: PE/EtOAc 5:1; Ausbeute: 171 mg (0.410 mmol, 82 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (PE/EtOAc 2:1)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>18</sup>:** -53.5 (*c* 0.37,  $\text{CHCl}_3$ )

**Smp.:** 78-79°C

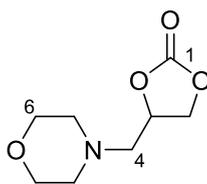
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.71 – 7.61 (m, 4H, H-9), 7.47 – 7.61 (m, 6H, H-10, H-11), 4.91 (dt,  $J$  = 7.1, 5.9 Hz, 1H, H-3), 4.79 (dd,  $J$  = 7.1, 1.7 Hz, 1H, H-2), 4.00 (dt,  $J$  = 11.5, 5.7 Hz, 1H, H-5a), 3.90 – 3.80 (m, 2H, H-7), 3.73 – 3.68 (m, 1H, H-6), 3.54 (ddd,  $J$  = 11.5, 8.5, 4.4 Hz 1H, H-5b), 2.17 – 2.09 (m, 1H, H-4a), 1.99 – 1.88 (m, 1H, H-4b), 1.06 (s, 9H, H-13) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.6 (C-1), 135.7 (C-9), 135.6 (C-9'), 133.2 (C-8), 133.0 (C-8'), 130.0 (C-11), 130.0 (C-11'), 128.0 (C-10), 127.9 (C-10'), 74.3 (C-6), 73.6 (C-2), 75.2 (C-3), 62.4 (C-7), 62.1 (C-5), 27.0 (C-13), 26.6 (C-4), 19.4 (C-12) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3072, 2932, 1796, 1734, 1589, 1371, 1242, 1102, 700, 487  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NaO}_5\text{Si}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  435.1598, gefunden 435.1577.

**Synthese von 4-(Morpholinmethyl)-1,3-dioxolan-2-on (111)**



**111**

$C_8H_{13}NO_4$   
187.20 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (69  $\mu$ L, 81 mg) 3-Morpholin-1,2-propandiol (**110**); Säulen-  
chromatographie: DCM/MeOH 29:1; Ausbeute: 74 mg (0.40 mmol, 80 %), farblose  
Flüssigkeit.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.26 (PE/EtOAc 2:1)

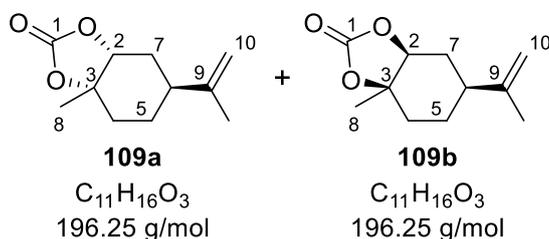
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.86 – 4.79 (m, 1H, H-3), 4.52 (dd,  $J$  = 8.3, 8.3 Hz, 1H, H-2a), 4.23 (dd,  $J$  = 8.3, 7.1 Hz, 1H, H-2b), 3.72 – 3.64 (m, 4H, H-6), 2.71 – 2.64 (m, 2H, H-4), 2.60 – 2.50 (m, 4H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 154.9 (C-1), 75.1 (C-3), 68.0 (C-2), 66.9 (C-6), 60.5 (C-4), 54.6 (C-5) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3025, 2921, 1788, 1492, 1371, 1159, 1114, 1067, 867, 629  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_8H_{14}NO_4^+$  [M+H]<sup>+</sup> 188.0917, gefunden 188.0925.

**Synthese von (3a*S*,6*S*,7a*R*)-3a-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)hexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxol-2-on (109a) und (3a*R*,6*S*,7a*S*)-3a-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)hexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxol-2-on (109b)**



**109a**

$C_{11}H_{16}O_3$   
196.25 g/mol

**109b**

$C_{11}H_{16}O_3$   
196.25 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (85 mg) des *S*-Limonen-Diols **87**; Säulen-  
chromatographie: PE/EtOAc 7:1; Ausbeute: 50 mg (0.25 mmol, 50 %) als Diastereomeren-  
gemisch im Verhältnis 5:1 (aus dem <sup>1</sup>H-NMR bestimmt), farbloses Öl.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.60 (PE/EtOAc 2:1)

Die folgenden NMR-Signale konnten einem der beiden Diastereomere zugeordnet werden:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.77 – 4.69 (m, 2H, H-10), 4.36 (dd, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H, H-2), 2.35 – 2.20 (m, 2H, H-4a, H-7a), 1.91 (tt, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H, H-6), 1.71 (s, 3H, H-11), 1.70 – 1.57 (m, 3H, H-4b, H-5), 1.48 – 1.38 (m, 4H, H-7b, H-8) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.9 (C-1), 147.4 (C-9), 110.3 (C-10), 82.2 (C-3), 80.7 (C-2), 40.0 (C-6), 34.1 (C-7), 33.2 (C-4), 26.3 (C-8), 25.8 (C-5), 20.7 (C-11) ppm.

Die folgenden NMR-Signale konnten dem anderen Diastereomer zugeordnet werden:

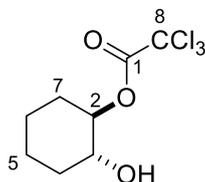
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.80 – 4.74 (m, 2H, H-10), 4.43 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-2), 2.31 – 2.20 (m, 3H, H-4a, H-6, H-7a), 2.03 – 1.96 (m, 1H, H-5a), 1.86 – 1.79 (m, 1H, H-5b), 1.73 (s, 3H, H-11), 1.53 – 1.48 (m, 4H, H-7b, H-8) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.6 (C-1), 147.5 (C-9), 110.1 (C-10), 82.8 (C-3), 81.9 (C-2), 37.4 (C-6), 34.3 (C-7), 30.7 (C-4), 26.4 (C-5), 22.4 (C-8), 21.0 (C-11) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3083, 2867, 1792, 1759, 1645, 1245, 1127, 1010, 941, 810 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 219.0992, gefunden 219.1006.

### Synthese von *trans*-2-Hydroxycyclohexyl-2,2,2-trichloracetat (**122**)



**122**

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
261.52 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol (58 mg) *trans*-1,2-Cyclohexandiol (**121**); Säulenchromatographie: PE/ EtOAc 20:1 → 9:1; Ausbeute: 34 mg (0.13 mmol, 26 %, 43 % borsm), farbloser, kristalliner Feststoff.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.39 (PE/EtOAc 5:1)

**Smp.:** 76-77°C

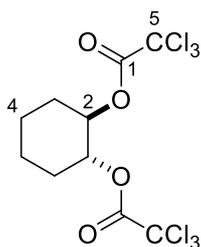
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.72 (ddd, *J* = 10.6, 8.8, 4.6 Hz, 1H, H-2), 3.75 (ddd, *J* = 10.5, 8.9, 4.6 Hz, 1H, H-3), 2.20 – 2.03 (m, 2H, H-4a, H-7a), 1.97 (br s, 1H, OH), 1.85 – 1.68 (m, 2H, H-5a, H-6a), 1.54 – 1.22 (m, 4H, H-4b, H-5b, H-6b, H-7b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.8 (C-1), 90.2 (C-8), 83.7 (C-2), 72.2 (C-3), 32.8 (C-4), 29.1 (C-7), 23.7 (C-5/C-6), 23.6 (C-5/C-6) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3326, 2940, 2864, 1755, 1450, 1253, 1053, 954, 818, 674 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 282.9666, gefunden 282.9680.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion *trans*-Cyclohexan-1,2-diyl-bis(2,2,2-trichloracetat) **123** als Nebenprodukt isoliert.



**123**

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>6</sub>O<sub>4</sub>  
403.89 g/mol

Ausbeute: 38 mg (0.092 mmol, 18 %, 31 % borsm) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.83 (PE/EtOAc 5:1)

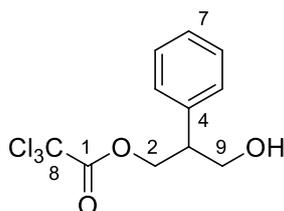
**Smp.:** 50-51 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.12 – 5.04 (m, 2H, H-2), 2.26 – 2.19 (m, 2H, H-3a), 1.89 – 1.82 (m, 2H, H-4a), 1.68 – 1.57 (m, 2H, H-3b), 1.50 – 1.41 (m, 2H, H-4b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.2 (C-1), 89.8 (C-5), 78.2 (C-2), 29.4 (C-3), 23.1 (C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2946, 2872, 1752, 1455, 1228, 1008, 1073, 860, 820, 675 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>6</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 426.8602, gefunden 426.8590.

**Synthese von 3-Hydroxy-2-phenylpropyl-2,2,2-trichloroacetat (125)****125**

$C_{11}H_{11}Cl_3O_3$   
295.56 g/mol

Die Synthese erfolgte nach **AAV 1**.

Ansatzgröße: 1.00 mmol (152 mg) 2-Phenylpropan-1,3-diol (**124**); Säulenchromatographie: PE/ EtOAc 7:1; Ausbeute: 60 mg (0.20 mmol, 20 %), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.19 (PE/EtOAc 5:1)

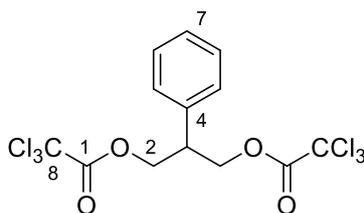
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 – 7.32 (m, 2H, H-6), 7.32 – 7.24 (m, 3H, H-5, H-7), 4.71 – 4.61 (m, 2H, H-2), 3.96 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, H-9), 3.31 (quin,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, H-3), 1.69 (s, 1H, OH), ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.1 (C-1), 137.9 (C-4), 129.1 (C-6), 128.3 (C-5), 127.9 (C-7), 89.9 (C-8), 69.6 (C-2), 63.6 (C-9), 47.0 (C-3) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3380, 2925, 1762, 1496, 1455, 1230, 989, 908, 825, 678 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 318.9666, gefunden 318.9683.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion 2-Phenylpropan-1,3-diol-bis(2,2,2-trichloroacetat) **126** als Nebenprodukt isoliert.

**126**

$C_{13}H_{10}Cl_6O_4$   
442.92 g/mol

Ausbeute: 96 mg (0.18 mmol, 18 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.81 (PE/EtOAc 5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47 – 7.29 (m, 5H, H-Ar), 4.71 (dd,  $J$  = 11.0, 6.4 Hz, 1H, H-2a), 4.64 (dd,  $J$  = 11.0, 6.4 Hz, 1H, H-2b), 3.60 (quin,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-3) ppm.

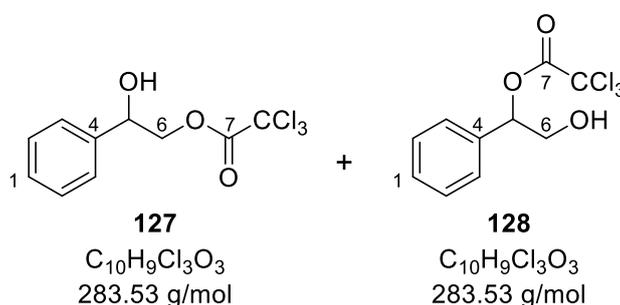
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.8 (C-1), 136.2, (C-4), 129.2 (C-6), 128.4 (C-7), 128.2 (C-5), 89.6 (C-8), 68.6 (C-2), 43.6 (C-3) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2961, 1767, 1456, 1241, 1223, 992, 826, 751, 700, 680 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>6</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 462.8602, gefunden 462.8611.

### 5.5.1.3 Weiterführende Synthesen der Carbonate

#### Synthese von 2-Hydroxy-2-phenylethyl-2,2,2-trichloroacetat (**127**) und 2-Hydroxy-1-phenylethyl-2,2,2-trichloroacetat (**128**)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.50 g (10.9 mmol, 1.0 eq.) 1-Phenylethan-1,2-diol (**76**) in 40 mL abs. Et<sub>2</sub>O gelöst und 1.5 mL (2.4 g, 13 mmol, 1.2 eq.) Trichloroacetylchlorid langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 h bei RT gerührt und durch die Zugabe von 10 mL einer ges. NaCl-Lösung beendet. Die Lösung wurde für weitere 10 min gerührt und anschließend wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 7:1) gereinigt. Als Produkt wurden 2.97 g (10.5 mmol, 96 %) des Regioisomerenmischungs im Verhältnis **127/128** = 2.1:1.0 (aus dem <sup>1</sup>H-NMR bestimmt) eines gelblichen Öls erhalten.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.53 (PE/EtOAc 4:1)

Die folgenden NMR-Signale konnten dem Trichloroacetat **127** zugeordnet werden:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47 – 7.35 (m, 5H, H-Ar), 5.10 (dd,  $J$  = 7.6, 4.2 Hz, 1H, H-5), 4.54 – 4.46 (m, 2H, H-6), 2.11 (br s, 1H, OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.0 (C-7), 138.8 (C-4), 129.0 (C-2), 128.9 (C-1), 126.4 (C-3), 89.8 (C-8), 73.1 (C-6), 72.0 (C-5) ppm.

Die folgenden NMR-Signale konnten dem Trichloracetat **128** zugeordnet werden:

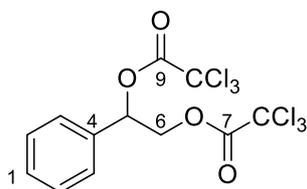
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47 - 7.35$  (m, 5H, H-Ar), 5.94 (dd,  $J = 8.1, 3.8$  Hz, 1H, H-5), 4.04 (dd,  $J = 12.5, 8.1$  Hz, 1H, H-6a), 3.92 (dd,  $J = 12.5, 3.8$  Hz, 1H, H-6b), 2.11 (br s, 1H, OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.3$  (C-7), 135.0 (C-4), 129.4 (C-1), 129.1 (C-2), 126.7 (C-3), 90.0 (C-8), 82.1 (C-5), 65.7 (C-6) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3566, 2586, 1762, 1495, 1226, 995, 824, 754, 698, 675$  cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 282.9690, gefunden 282.9685.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion 1-Phenylethan-1,2-diyl-bis(2,2,2-trichloroacetat) (**77**) als Nebenprodukt isoliert.



**77**

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>6</sub>O<sub>4</sub>  
428.89 g/mol

Ausbeute: 93 mg (0.22 mmol, 2 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.49 (PE/EtOAc 9:1)

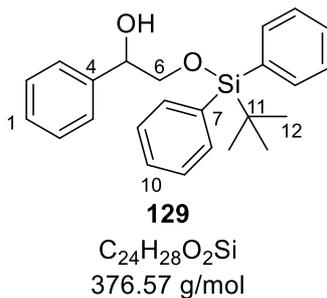
**Smp.:** 46-47 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.51 - 7.38$  (m, 5H, H-Ar), 6.21 (dd,  $J = 8.9, 3.1$  Hz, 1H, H-5), 4.75 (dd,  $J = 12.1, 8.9$  Hz, 1H, H-6a), 4.62 (dd,  $J = 12.1, 3.1$  Hz, 1H, H-6b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.8$  (C-7), 160.9 (C-9), 133.3 (C-4), 130.0 (C-1), 129.3 (C-2), 126.8 (C-3), 89.6 (C-8), 89.4 (C-10), 77.8 (C-5), 69.4 (C-6) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3037, 1765, 1496, 1217, 1077, 1000, 821, 697, 539, 410$  cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>6</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 448.8446, gefunden 448.8446.

**Synthese von 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1-phenylethan-1-ol (129)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 500 mg (1.76 mmol, 1.0 eq.) des Regioisomerengemisches **127** und **128** in 10 mL abs. Pyridin gelöst. Es erfolgten die Zugaben von 54 mg (0.79 mmol, 0.45 eq.) Imidazol und 205  $\mu$ L (217 mg, 790  $\mu$ mol, 0.45 eq.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei RT gerührt und durch die Zugabe von 5 mL MeOH beendet. Die Lösung wurde für weitere 15 min gerührt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL DCM aufgenommen und mit 10 mL einer ges.  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert und die vereinten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 99:1) gereinigt. Als Produkt wurden 244 mg (648  $\mu$ mol, 37 %) eines farblosen Öls erhalten.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.85 (DCM/MeOH 9:1)

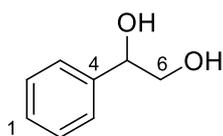
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.63 (ddd,  $J$  = 21.2, 8.0, 1.5 Hz, 4H, H-8), 7.48 – 7.23 (m, 11H, H-1, H-2, H-3, H-9, H-10), 4.81 (dd,  $J$  = 8.4, 3.6 Hz, 1H, H-5), 3.79 (dd,  $J$  = 10.4, 3.6 Hz, 1H, H-6a), 3.66 (dd,  $J$  = 10.4, 8.4 Hz, 1H, H-6b), 3.01 (br s, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, H-12) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 140.2 (C-4), 135.7 (C-8), 135.7 (C-8'), 133.2 (C-7), 133.1 (C-7'), 130.1 (C-10), 130.0 (C-10'), 129.8 (C-1), 128.4 (C-2), 128.0 (C-9), 127.9 (C-9'), 126.4 (C-3), 74.5 (C-5), 69.7 (C-6), 27.0 (C-12), 19.4 (C-11) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3460, 3070, 2931, 2858, 1472, 1427, 1195, 1112, 700, 504  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{24}H_{28}NaO_2Si^+$   $[M+Na]^+$  399.1751, gefunden 399.1801.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion 1-Phenylethan-1,2-diol (**76**) als Nebenprodukt isoliert.



**76**

$C_8H_{10}O_2$   
138.17 g/mol

Ausbeute: 71 mg (0.51 mmol, 29%) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (DCM/MeOH 9:1)

**Smp.:** 65-66 °C

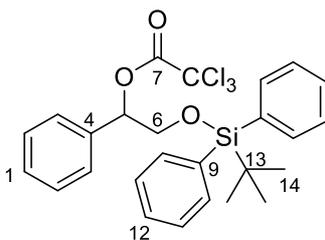
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.37 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 4.80 (dd,  $J$  = 8.3, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.72 (dd,  $J$  = 11.5, 3.5 Hz, 1H, H-6a), 3.64 (dd,  $J$  = 11.5, 8.3 Hz, 1H, H-6b), 3.06 (br s, 2H, 2xOH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 140.6 (C-4), 128.6 (C-2), 128.1 (C-1), 126.2 (C-3), 74.8 (C-5), 68.2 (C-6) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3187, 2932, 1447, 1339, 1074, 1023, 759, 697, 545, 407  $cm^{-1}$ .

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 138 (8)  $[M]^+$ , 107 (100), 91 (4), 79 (60), 77 (37), 51 (5).

Des Weiteren wurde bei der Reaktion 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1-phenylethyl-2,2,2-trichloroacetat (**130**) als Nebenprodukt isoliert.



**130**

$C_{26}H_{27}Cl_3O_3Si$   
521.93 g/mol

Ausbeute: 72 mg (0.14 mmol, 8%) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.90 (DCM/MeOH 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.67 (dt,  $J$  = 8.0, 1.7 Hz, 4H, H-10), 7.48 – 7.43 (m, 2H, H-12), 7.42 – 7.37 (m, 4H, H-11), 7.37 – 7.29 (m, 5H, H-1 – H-3), 6.00 (dd,  $J$  = 8.1, 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.06 (dd,  $J$  = 11.6, 8.1 Hz, 1H, H-6a), 3.87 (dd,  $J$  = 11.6, 3.5 Hz, 1H, H-6b), 1.06 (s, 9H, (C-14) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.4 (C-7), 135.8 (C-10), 135.7 (C-10'), 135.5 (C-4), 133.0 (C-9), 133.0 (C-9'), 130.1 (C-12), 130.0 (C-12'), 129.0 (C-1), 128.7 (C-2), 128.0 (C-11), 127.9 (C-11'), 126.8 (C-3), 90.3 (C-8), 82.1 (C-5), 66.6 (C-6), 26.8 (C-14), 19.3 (C-13) ppm.

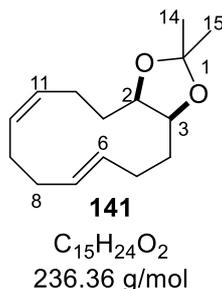
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3071, 2931, 2858, 1766, 1472, 1237, 1111, 864, 697, 536 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 543.0687, gefunden 543.0683.

## 5.5.2 Synthesen zur oxidativen Cyclisierung von 12-gliedrigen 1,5-Dienen

### 5.5.2.1 Synthesen zur Untersuchung der oxidativen Cyclisierung von Macrocyclen

Synthese von *cis*-(6*Z*,10*E*)-2,2-Dimethyl-3a,4,5,8,9,12,13,13a-octahydrocyclododeca-[d][1,3]dioxol (**141**)



#### Variante 1: Schützung mit 2,2-Dimethoxypropan

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von ROSS *et al.*<sup>[271]</sup> Zu einer Lösung aus 206 mg (1.05 mmol, 1.0 eq.) *cis,trans*-5,9-Cyclododecadien-*cis*-1,2-diol (**104**) in 12 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Dioxan/2,2-Dimethoxypropan/Aceton (5:5:2) wurden 300  $\mu$ L konz. Salzsäure hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 10 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit 10 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt. Als Produkt wurden 206 mg (872  $\mu$ mol, 83 %) eines farblosen Feststoffes isoliert.

Variante 2: Schützung mit Aceton

300 mg (1.53 mmol, 1.0 eq.) *cis,trans*-5,9-Cyclododecadien-*cis*-1,2-diol (**104**) wurden in 7 mL Aceton gelöst und auf 30 °C erhitzt. Es erfolgte die Zugabe von 20 mg (0.11 mmol, 7 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat. Die Reaktionslösung wurde auf 60 °C erhitzt und für 3 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch die Zugabe von 14  $\mu$ L (0.11 mmol, 0.07 eq) Et<sub>3</sub>N beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 7 mL EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 7 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend mit 7 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt. Als Produkt wurden 255 mg (1.08 mmol, 71 %) eines farblosen Feststoffes isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.95 (PE/EtOAc 2:1)

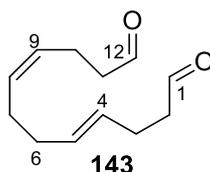
**Smp.:** 48-50 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.68 – 5.32 (m, 4H, H-6, H-7, H-10, H-11), 4.18 (ddd,  $J$  = 8.8, 5.1, 3.2 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.01 (ddd,  $J$  = 10.6, 5.1, 3.0 Hz, 1H, H-2/H-3), 2.42 – 1.79 (m, 10H, H-4a, H-5, H-8, H-9, H-12, H-13a), 1.73 – 1.56 (m, 1H, H-4b/H-13b), 1.55 – 1.44 (m, 1H, H-4b/H-13b), 1.43 (s, 3H, H-14), 1.34 (s, 1H, H-15) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 131.8, 131.7, 131.6, 128.8 (C-6, C-7, C-10, C-11), 106.5 (C-1), 80.2, 76.2 (C-2, C-3), 30.0, 30.0, 29.1, 28.9, 28.5, 28.4, 26.6, 21.8 (C-4, C-5, C-8, C-9, C-12 – C-15) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3009, 2982, 2860, 1445, 1364, 1238, 1164, 1055, 973, 859 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 259.1669, gefunden 259.1626.

**Synthese von (4Z,8E)-Dodeca-4,8-dienal (143)**

**143**  
 $C_{12}H_{18}O_2$   
 194.27 g/mol

Variante 1: Oxidation mit TPAP

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von STARK *et al.*<sup>[132]</sup> Zu einer Lösung aus 98 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) *cis,trans*-5,9-Cyclododecadien-*cis*-1,2-diol (**104**) in 10 mL DCM wurden 81 mg (0.60 mmol, 1.2 eq.) *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid Monohydrat und 9.0 mg (0.025 mmol, 5 mol%) TPAP hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei RT für 5 d gerührt und anschließend durch die Zugabe von 2 mL 2-Propanol beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Als Produkt wurden 38 mg (0.20 mol, 40 %, 57 % borsm) eines farblosen Öls isoliert.

Variante 2: Oxidation mit RuO<sub>4</sub>

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von PLIETKER *et al.*<sup>[138]</sup> 98 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) *cis,trans*-5,9-Cyclododecadien-*cis*-1,2-diol (**104**) wurde in 7 mL eines 3:3:1-Gemisches aus EtOAc/MeCN/H<sub>2</sub>O gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 15 µL (0.05 M in H<sub>2</sub>O, 2.5 µmol, 0.5 mol%) einer Ruthenium(III)-chlorid-Lösung, 0.1 mL (1 M, 0.1 mmol, 0.2 eq.) Schwefelsäure und 321 mg (1.50 mmol, 3.0 eq.) Natriumperodat. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei RT gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Als Produkt wurden 25 mg (0.13 mmol, 26 %) eines farblosen Feststoffes isoliert.

**R<sub>r</sub>-Wert:** 0.78 (PE/EtOAc 7:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.76 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1/H-12), 9.75 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1/H-12), 5.50 – 5.29 (m, 4H, H-4, H-5, H-8, H-9), 2.52 – 2.44 (m, 4H, H-2, H-11), 2.38 – 2.28 (m, 4H, H-3, H-10), 2.13 – 2.00 (m, 4H, H-6, H-7) ppm.

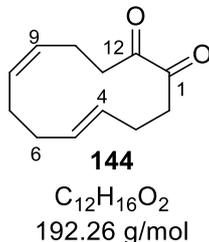
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.5, 202.3 (C-1, C-12), 131.2, 130.8, 128.5, 127.7 (C-4, C-5, C-8, C-9), 43.9, 43.6 (C-2, C-11), 32.5, 27.2 (C-6, C-7), 25.3, 20.3 (C-3, C-10) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3008, 2723, 1720, 1441, 1390, 1055, 969, 857, 710, 524 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{12}H_{19}O_2^+$   $[M+H]^+$  195.1380, gefunden 195.1372

$m/z$  berechnet für  $C_{12}H_{18}NaO_2^+$   $[M+Na]^+$  217.1199, gefunden 217.1220.

Des Weiteren wurde bei den Reaktionen (5*Z*,9*E*)-Cyclododeca-5,9-dien-1,2-dion (**144**) als Nebenprodukt isoliert.



Variante 1: Oxidation mit TPAP

Ausbeute: 12 mg (0.062 mmol, 12 %, 18 % borsm) eines farblosen Öls.

Variante 2: Oxidation mit  $RuO_4$

Ausbeute: 14 mg (0.075 mmol, 15 %) eines farblosen Öls.

**$R_f$ -Wert:** 0.83 (PE/EtOAc 7:1)

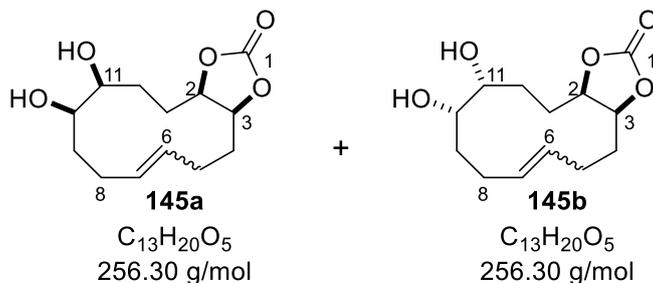
**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.34 – 5.11 (m, 4H, H-4, H-5, H-8, H-9), 2.83 – 2.69 (m, 4H, H-2, H-11), 2.48 – 2.33 (m, 4H, H-3, H-10), 2.04 – 1.91 (m, 4H, H-6, H-7) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (126 Hz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 200.6, 200.0 (C-1, C-12), 131.1, 129.9, 129.0, 128.7 (C-4, C-5, C-8, C-9), 36.8, 33.4 (C-2, C-11), 31.3 (C-6/C-7), 28.3 (C-3/C-10), 27.5 (C-6/C-7), 23.2 (C-3/C-10) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3007, 2919, 1706, 1441, 1323, 1156, 1060, 976, 706, 537  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{11}H_{17}^+$   $[M+H-CO_2]^+$  149.1325, gefunden 149.1325.

**Synthese von *cis*-6,7-Dihydroxy-3a,4,5,6,7,8,9,12,13,13a-decahydrocy-clododeca[d]-[1,3]-dioxol-2-on (145)**



34 mg (0.15 mmol, 1.0 eq.) des Carbonat-geschützten Cyclododecens **105** wurden in 4 mL eines Aceton/ $H_2O$ -Gemisches (19:1) gelöst und mit 45 mg (0.33 mmol, 2.2 eq.) *N*-Methyl-

morpholin-*N*-Oxid Monohydrat versetzt. Es wurden 0.6 mg (2  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%) Kaliumosmat Dihydrat hinzugegeben und für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 1 mL einer ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung beendet und für weitere 30 min bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 3 mL EtOAc verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 3 mL EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 25:1) gereinigt. Als Produkt wurden 10 mg (39  $\mu\text{mol}$ , 26 %) eines farblosen Öls isoliert. Es konnte ein Diastereomerenverhältnis von 1:1 (aus dem  $^1\text{H-NMR}$ ) bestimmt werden.

*Anmerkung: Es konnte nicht bestimmt werden, ob es sich um eine E- oder Z-Doppelbindung oder einem Gemisch beider Verbindungen handelt.*

**$R_f$ -Wert:** 0.47 (DCM/MeOH 9:1)

Die folgenden NMR-Signale konnten einem der beiden Diastereomere zugeordnet werden:

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.54 – 5.39 (m, 2H, H-6, H-7), 4.80 (td,  $J$  = 7.1, 2.1 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.77 – 4.71 (m, 1H, H-2/H-3), 3.71 – 3.65 (m, 1H, H-10/H-11), 3.47 (ddd,  $J$  = 8.7, 6.0, 2.3 Hz, 1H, H-10/H-11), 2.41 (br s, 2H, 2xOH), 2.30 – 1.49 (m, 12H, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12, H-13) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.9 (C-1), 130.6, 128.1 (C-6, C-7), 80.3, 79.2 (C-2, C-3), 73.9, 72.2 (C-10, C-11), 33.5, 29.0, 28.9, 24.0, 22.8, 20.9 (C-4, C-5, C-8, C-9, C-12, C-13) ppm.

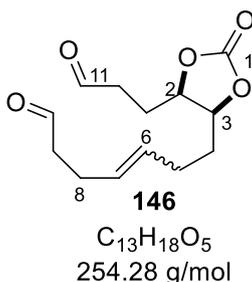
Die folgenden NMR-Signale konnten dem anderen Diastereomer zugeordnet werden:

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.54 – 5.39 (m, 2H, H-6, H-7), 4.77 – 4.71 (m, 1H, H-2/H-3), 4.69 (ddd,  $J$  = 11.6, 6.7, 4.6 Hz, 1H, H-2/H-3), 3.60 – 3.52 (m, 2H, H-10, H-11), 2.41 (br s, 2H, 2xOH), 2.30 – 1.49 (m, 12H, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12, H-13) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.7 (C-1), 130.2, 128.0 (C-6, C-7), 79.8, 79.0 (C-2, C-3), 70.7, 70.0 (C-10', C-11'), 32.5, 29.8, 27.7, 24.0, 22.8, 20.7 (C-4, C-5, C-8, C-9, C-12, C-13) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3387, 3007, 2930, 2868, 1781, 1450, 1183, 1041, 910, 727  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_5^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  257.1384, gefunden 257.1382.

**Synthese von 7-((4,5-syn)-2-Oxo-5-(3-oxopropyl)-1,3-dioxolan-4-yl)hept-4-enal (146)**Variante 1: Glycolspaltung

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von SHING *et al.*<sup>[272]</sup> Zu einer Lösung aus 9.0 mg (35 µmol, 1.0 eq.) des Diols **145** in 2 mL DCM wurden bei 0 °C 0.22 g (0.64 mmol/g, 0.14 mmol, 4.0 eq.) Natriumperiodat auf feuchtem Kieselgel hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 30 min auf RT erwärmt und für weitere 5 d gerührt. Anschließend wurde die Suspension filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 29:1) gereinigt. Als Produkt wurden 6.0 mg (24 µmol, 69 %) eines farblosen Öls erhalten.

Variante 2: Oxidation mit RuO<sub>4</sub>

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von PLIETKER *et al.*<sup>[138]</sup> 20 mg (90 µmol, 1.0 eq.) des Carbonats **105** wurden in 7 mL eines 3:3:1-Gemisches aus EtOAc/MeCN/H<sub>2</sub>O gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 9 µL (0.05 M in H<sub>2</sub>O, 0.5 µmol, 0.5 mol%) einer Ruthenium(III)-chlorid-Lösung, 18 µL (1 M, 18 µmol, 0.2 eq.) Schwefelsäure und 22 mg (0.10 mmol, 1.1 eq.) Natriumperiodat. Die Reaktionslösung wurde für 55 h bei RT gerührt und anschließend durch die Zugabe von 3 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 3 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) gereinigt. Als Produkt wurden 5.2 mg (20 µmol, 22 %, 49 % borsm) eines farblosen Öls isoliert.

*Anmerkung: Es konnte nicht bestimmt werden, ob es sich um eine E- oder Z-Doppelbindung oder einem Gemisch beider Verbindungen handelt.*

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.37 (DCM/MeOH 29:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.83 (br s, 1H, H-11), 9.77 (br s, 1H, H-10), 5.49 – 5.34 (m, 2H, H-6, H-7), 4.74 – 4.65 (m, 2H, H-2, H-3), 2.85 – 2.66 (m, 2H, H-12), 2.56 – (m, 2H, H-9), 2.39 – 2.20 (m, 2H, H-5, H-8), 2.09 – 1.77 (m, 3H, H-4a, H-13), 1.70 – 1.59 (m, 1H, H-4b) ppm.

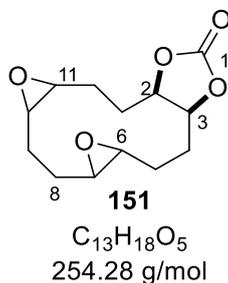
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 201.8 (C-10), 200.2 (C-11), 154.3 (C-1), 130.0 (C-7), 128.6 (C-6), 79.0 (C-2), 78.5 (C-3), 43.7 (C-9), 39.6 (C-12), 28.8 (C-4), 23.4 (C-5), 21.6 (C-13), 20.1 (C-8) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2928, 2848, 2736, 1794, 1720, 1371, 1173, 1052, 908, 777 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 277.1046, gefunden 277.1049.

### 5.5.2.2 Synthesen zur Bildung von macrocyclischen Tetrahydrofuranen ausgehend von Epoxiden

**Synthese von *cis*-Dodecahydrobis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclododeca[1,2-d]-[1,3]dioxol-2-on (151)**



192 mg (864 μmol, 1.0 eq.) des Carbonat-geschützten Macrocyclus **105** wurden in 20 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 363 mg (4.32 mmol, 5.0 eq.) NaHCO<sub>3</sub> wurden zur Lösung hinzugegeben und anschließend wurden 894 mg (50 %ig, 2.59 mmol, 3.0 eq.) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 10 mL DCM suspendiert und zur Reaktionslösung getropft. Die Suspension wurde nach 1 h auf RT erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 5 mL einer 2 M Natronlauge beendet. Nach der Filtration über Celite® wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 50:1→40:1) gereinigt. Als Produkt wurden 166 mg (653 μmol, 76 %) eines farblosen Feststoffes isoliert.

*Anmerkung: Bei der Reaktion sind vier Diastereomere denkbar, aus dem <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR sind drei verschiedene Diastereomere im Verhältnis 10:1.5:1.0 ersichtlich. Eine genaue*

Zuordnung der Diastereomere war nicht möglich. In der folgenden NMR-Auswertung wird aufgrund von Überlagerung nur auf das Hauptdiastereomer eingegangen.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.38 (DCM/MeOH 40:1)

**Smp.:** 153-154 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.78 (ddd, *J* = 9.8, 6.9, 3.4 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.64 (ddd, *J* = 11.0, 6.9, 3.8 Hz, 1H, H-2/H-3), 3.13 (dt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H, H-6/H-7/H-10/H-11), 3.00 (ddd, *J* = 10.5, 3.8, 1.6 Hz, 1H, H-6/H-7/H-10/H-11), 2.71 – 2.66 (m, 2H, H-6/H-7/H-10/H-11), 2.54 – 0.74 (m, 12H, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12, H-13) ppm.

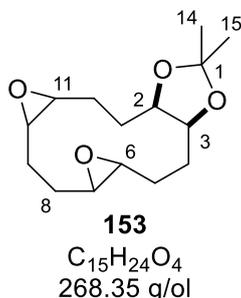
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.9 (C-1), 80.3, 76.9 (C-2, C-3), 58.8, 58.2, 55.7, 55.4 (C-6, C-7, C-10, C-11), 29.4, 26.7, 25.9, 23.3, 22.7, 22.5 (C-4, C-5, C-8, C-9, C-12, C-13) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2962, 1796, 1457, 1369, 1258, 1182, 1146, 1042, 907, 778 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 255.1227, gefunden 255.1233

*m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 277.1046, gefunden 277.1041.

### Synthese von *cis*-2,2-Dimethyldodecahydrobis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclododeca[1,2-d][1,3]dioxol (153)



237 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) des acetonidgeschützten Macrocyclus **141** wurden in 20 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 420 mg (5.00 mmol, 5.0 eq.) NaHCO<sub>3</sub> wurde zur Lösung hinzugegeben und anschließend wurden 1.04 g (50 %ig, 3.01 mmol, 3.0 eq.) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 10 mL DCM suspendiert und zur Reaktionslösung getropft. Die Suspension wurde nach 1 h auf RT erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 5 mL einer 2 M Natronlauge beendet. Nach der Filtration über Celite® wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 50:1) gereinigt. Als Produkt wurden 227 mg (846 μmol, 85 %) eines farblosen Feststoffes isoliert.

*Anmerkung:* Bei der Reaktion sind vier Diastereomere denkbar. Aus dem <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR sind drei verschiedene Diastereomere im Verhältnis 20:1.6:1.0 ersichtlich. In der folgenden

*NMR-Auswertung wird aufgrund von Überlagerung nur auf das Hauptdiastereomer eingegangen.*

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.28 (DCM/MeOH 40:1)

**Smp.:** 150-151 °C

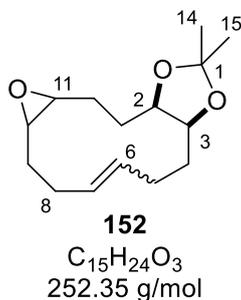
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.18 – 4.12 (m, 1H, H-2/H-3), 4.06 (ddd, *J* = 11.4, 5.5, 3.7 Hz, 1H, H-2/H-3), 3.17 (dt, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H, H-6/H-7/H-10/H-11), 3.00 – 2.93 (m, 1H, H-6/H-7/H-10/H-11), 2.68 (ddt, *J* = 20.7, 10.2, 2.5 Hz, 2H, H-6/H-7/H-10/H-11), 2.49 – 0.75 (m, 18H, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12 – H-15) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 107.9 (C-1), 78.9, 75.0 (C-2, C-3), 59.1, 58.9, 56.2, 55.8 (C-6, C-7, C-10, C-11), 29.8, 28.5 (C-14), 27.8, 26.5, 26.0 (C-15), 23.4, 23.2, 23.2 (C-4, C-5, C-8, C-9, C-12, C-13) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2980, 2862, 1461, 1368, 1245, 1169, 1101, 974, 833, 519 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H-CO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 211.1329, gefunden 211.1312.

**Synthese von *cis*-2,2-Dimethyl-3a,4,5,8,9,9a,10a,11,12,12a-decahydrooxireno[2',3':5,6]-cyclododeca[1,2-d][1,3]dioxol (152)**



237 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) des acetonidgeschützten Macrocyclus **141** wurden in 15 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 420 mg (5.00 mmol, 5.0 eq.) NaHCO<sub>3</sub> wurden zur Lösung hinzugegeben und anschließend wurden 311 mg (50 %ig, 903 μmol, 0.9 eq.) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 10 mL DCM suspendiert und zur Reaktionslösung getropft. Die Suspension wurde nach 1 h auf RT erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 5 mL einer 2 M Natronlauge beendet. Nach der Filtration über Celite® wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 50:1) gereinigt. Als Produkt wurden 183 mg (725 μmol, 73 %, 78 % borsm) eines farblosen Feststoffes isoliert.

*Anmerkung: Bei der Reaktion entstehen zwei Diastereomere, sowie zwei Konfigurationsisomere (E- und Z-Konfiguration). Aus dem <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR wurde ein*

Verhältnis von 6.7:4.7:1.7:1.0 bestimmt. In der folgenden NMR-Auswertung wird aufgrund von Überlagerung nur auf die beiden Hauptprodukte eingegangen.

**R<sub>r</sub>-Wert:** 0.52 (PE/EtOAc 4:1)

**Smp.:** 88-89 °C

Die folgenden NMR-Signale konnten einem der beiden Hauptprodukte zugeordnet werden:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.53 – 5.41 (m, 2H, H-6, H-7), 4.17 – 3.98 (m, 2H, H-2, H-3), 3.23 – 3.16 (m, 1H, H-10/H-11), 2.86 (ddd, *J* = 10.8, 4.0, 1.2 Hz, 1H, H-10/H-11), 2.43 – 0.83 (m, 12H, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12 – H-15) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 132.9 (C-8/C-9), 130.7 (C-8/C-9), 107.0 (C-1), 80.1 (C-2/C-3), 75.9 (C-2/C-3), 56.8 (C-10/C-11), 56.2 (C-10/C-11), 28.9, 28.5, 28.3, 27.6, 27.3, 26.6, 25.1, 23.2 (C-4, C-5, C-8, C-9, C-12, C-13, C-14, C-15) ppm.

Die folgenden NMR-Signale konnten einem der beiden Hauptprodukte zugeordnet werden:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.70 – 5.62 (m, 1H, H-6'/H-7'), 5.53 – 5.41 (m, 1H, H-6'/H-7'), 4.17 – 3.98 (m, 2H, H-2', H-3'), 2.71 – 2.63 (m, 2H, H-10', H-11'), 2.43 – 0.83 (m, 12H, H-4', H-5', H-8', H-9', H-12' – H-15') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 131.0 (C-8'/C-9'), 129.3 (C-8'/C-9'), 107.6 (C-1'), 79.2 (C-2'/C-3'), 76.1 (C-2'/C-3'), 59.0 (C-10'/C-11'), 58.6 (C-10'/C-11'), 31.3, 29.5, 28.8, 28.2, 26.4, 24.6, 23.5, 21.3 (C-4', C-5', C-8', C-9', C-12', C-13', C-14', C-15') ppm.

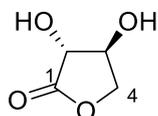
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2982, 2859, 1453, 1378, 1367, 1245, 1217, 1058, 787, 734 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 275.1618, gefunden 275.1599.

### 5.5.3 Synthesen des Kernfragments der Zaragozasäuren

#### 5.5.3.1 Route 1: Synthesen ausgehend von L-Ascorbinsäure

##### Synthese von L-Threonolacton (**155**)



**155**

$C_4H_6O_4$

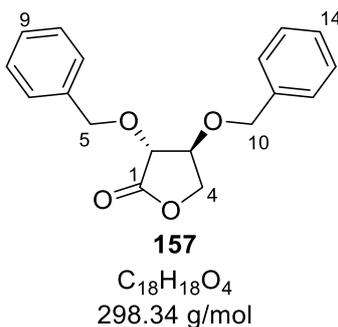
118.09 g/mol

Die Synthese des L-Threonolactons (**155**) erfolgte über zwei Stufen ausgehend von L-Ascorbinsäure (**120**) nach einer literaturbekannten Vorschrift von CHAPUT *et al.*<sup>[147]</sup> 5.0 g (28 mmol, 1.0 eq.) L-Ascorbinsäure wurden in 80 mL dest. H<sub>2</sub>O gelöst und auf 0 °C gekühlt. Portionsweise wurden über 25 min 5.0 g (50 mmol, 1.75 eq.) CaCO<sub>3</sub> hinzugegeben. CO<sub>2</sub>-Entwicklung wurde beobachtet. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurden 10 mL einer 30% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung langsam zur Reaktionslösung hinzugegropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 17.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Filtrieren beendet und dreimal mit je 5 mL dest. H<sub>2</sub>O gewaschen. Anschließend wurden 1.7 g Aktivkohle (Darco G 60) hinzugefügt und es wurde für 45 Minuten auf 50 °C erhitzt. Nachdem die Lösung heiß filtriert wurde und mit 50 mL dest. H<sub>2</sub>O gewaschen wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Rohprodukt wurde das Calcium-L-threonat (**156**) erhalten, welches ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt wurde.

Das erhaltene Rohprodukt wurde in 50 mL abs. MeCN suspendiert. 2.8 g (31 mmol, 1.1 eq. bezogen auf L-Ascorbinsäure) wasserfreie Oxalsäure und 107 mg (0.566 mmol, 2 mol%) *para*-Toluolsulfonsäure wurden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h auf 82 °C erhitzt. Nachdem sich die Reaktionslösung auf RT abgekühlt hatte, wurde die Lösung filtriert und der Filterkuchen mit 10 mL MeCN gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene farblose Sirup wurde in 10 mL EtOAc aufgenommen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Produkt wurden 3.1 g (26 mmol, 94 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.42 (dd,  $J$  = 8.8, 6.7 Hz, 1H, H-4a), 4.33 – 4.25 (m, 1H, H-3), 4.19 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H-2), 3.94 (dd,  $J$  = 8.8, 7.0 Hz, 1H, H-4b) ppm.

Da die <sup>1</sup>H-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.<sup>[273]</sup>

**Synthese von (3*R*,4*S*)-3,4-Bis(benzyloxy)dihydrofuran-2(3*H*)-on (157)**

Die Synthese des benzylgeschützten Diols **157** erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift nach CORDERO-VARGAS *et al.*<sup>[274]</sup> 19 mg (0.16 mmol, 1.0 eq.), des L-Threonolactons **155** wurden in 3 mL abs. DCM gelöst. 98 mg (0.42 mmol, 2.6 eq.) Silber(I)-oxid wurden zur Reaktionslösung hinzugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von 202  $\mu$ L (290 mg, 1.70 mmol, 10.6 eq.) Benzylbromid zur schwarzen Suspension. Die Reaktion wurde für 6 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 11:1) gereinigt. Als Produkt wurden 2.0 mg (7.0  $\mu$ mol, 4 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.56 (PE/EtOAc 4:1)

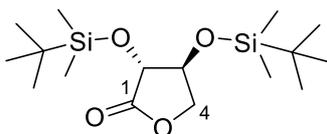
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +11.7 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41 – 7.31 (m, 8 H, H-7, H-8, H-12, H-13), 7.28 – 7.26 (m, 2H, H-9, H-14), 5.02 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, H-5a), 4.77 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, H-5b), 4.62 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H, H-10a), 4.53 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H, H-5b), 4.40 (dd,  $J$  = 9.4, 6.8 Hz, 1H, H-4a), 4.32 (ddd,  $J$  = 6.8, 6.2, 5.9 Hz, 1H, H-3), 4.22 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H, H-2), 4.06 (dd,  $J$  = 9.4, 6.2 Hz, 1H, H-4b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.3 (C-1), 137.1 (C-11), 136.8 (C-6), 128.8 (C-8/C-13), 128.7 (C-8/C-13), 128.6 (C-7), 128.4 (C-9), 128.4 (C-14), 128.0 (C-12), 78.6 (C-3), 77.5 (C-2), 72.6 (C-5), 72.4 (C-10), 69.2 (C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3065, 3032, 2918, 1954, 1791, 1727, 1455, 1149, 738, 698 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 321.1097, gefunden 321.1097.

**Synthese von (3*R*,4*S*)-3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3*H*)-on (160)****160**C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>  
346.61 g/mol

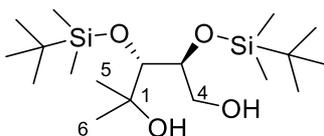
Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.95 g (16.5 mmol, 1.0 eq.) L-Threonolacton **155** in 34 mL abs. Pyridin suspendiert. Es erfolgte die Zugabe von 5.45 g Imidazol (80.0 mmol, 4.8 eq.) und 12.0 g (80.0 mmol, 4.8 eq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid. Die Suspension wurde für 23.5 h bei RT gerührt und durch die Zugabe von 10 mL MeOH beendet. Nach Rühren für weitere 15 min wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und es wurde zweimal mit jeweils 10 mL Toluol coevaporiert. Anschließend wurde der Rückstand in 15 mL DCM aufgenommen und mit 15 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1) gereinigt. Als Produkt wurden 3.13 g (9.03 mmol, 55 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (PE/EtOAc 19:1)**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +51.2 (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>)**Smp.:** 44-45 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.36 – 3.31 (m, 2H, H-4a, H-3), 4.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 3.89 (dd, *J* = 10.1, 6.2 Hz, 1H, H-4b), 0.93 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.19 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.15 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.11 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.0 (C-1), 75.2 (C-2), 74.6 (C-3), 70.2 (C-4), 25.8 (2 x (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), 18.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), -4.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2928, 2856, 1806, 1470, 1420, 1126, 832, 778, 620, 505 cm<sup>-1</sup>.**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 347.2068, gefunden 347.2073.

**Synthese von (2*S*,3*R*)-2,3-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)4-methylpentan-1,4-diol (162)****162**

$C_{18}H_{42}O_4Si_2$   
378.70 g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 104 mg (0.300 mmol, 1.0 eq.) des TBS-geschützten Diols **160** in 4 mL abs. Et<sub>2</sub>O gelöst und auf 0 °C gekühlt. 0.1 mL (3.0 M in Et<sub>2</sub>O, 0.3 mmol, 1.0 eq.) Methylmagnesiumbromid wurde langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 10 min auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch die Zugabe von 2 mL dest. H<sub>2</sub>O beendet und für 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 2 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Als Produkt wurden 36 mg (0.10 mmol, 66% bezogen auf Methylmagnesiumbromid) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.29 (PE/EtOAc 7:1)

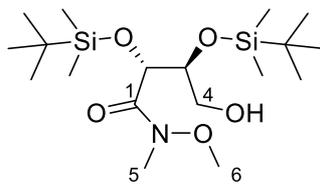
**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -14.9 (*c* 0.53, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.88 (dd, *J* = 11.9, 4.5 Hz, 1H, H-4a), 3.77 (ddd, *J* = 4.5, 4.4, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H, H-4b), 3.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-2), 1.35 (s, 3H, H-5), 1.21 (s, 3H, H-6), 0.92 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.11 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.11 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.11 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 79.1 (C-2), 76.6 (C-3), 73.3 (C-1), 62.3 (C-4), 29.7 (C-6), 26.1 (C-5), 26.1 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi, 25.9 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi, 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), 18.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), -3.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2929, 2858, 1472, 1389, 1253, 1077, 939, 831, 772, 671 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 401.2514, gefunden 401.2519.

**Synthese von (2*R*,3*S*)-2,3-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylbutanamid (165)**
**165**

C<sub>18</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>  
407.70 g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 88 mg (0.90 mmol, 3.0 eq.) *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid in 3 mL abs. THF suspendiert und auf -10 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 600 µL (3.0 M in Et<sub>2</sub>O, 1.80 mmol, 6.0 eq.) Methylmagnesiumbromid. Die Reaktionslösung wurde für weitere 20 min bei -10 °C gerührt und *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid begann sich zu lösen. Anschließend erfolgte die Zugabe von 104 mg (0.300 mmol, 1.0 eq.) des TBS-geschützten Diols **160** und die Reaktionslösung wurde für weitere 40 min bei -10 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt und noch für weitere 15 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch die Zugabe von 1 mL einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und für weitere 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 2 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Als Produkt wurden 98 mg (0.24 mmol, 80 %, 89 % borsm) eines farblosen, kristallinen Feststoffes isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.20 (PE/EtOAc 4:1)

**Smp.:** 95 °C

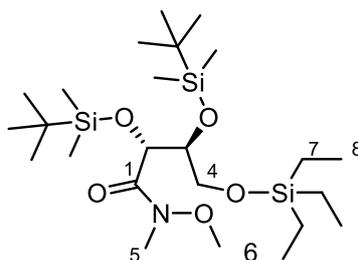
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3412, 2928, 2856, 1619, 1361, 1138, 1076, 870, 776, 662 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 408.2596, gefunden 408.2601

*m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>41</sub>NNaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 430.2415, gefunden 430.2420.

*Anmerkung: Aufgrund der Instabilität des Produkts in Lösungsmitteln, konnte kein aussagekräftiges NMR aufgenommen werden. Es wurde die Rückbildung zum Edukt 160 beobachtet.*

**Synthese von (2*R*,3*S*)-2,3-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-(triethylsilyl)oxy)butanamid (**168**)**

**168**C<sub>24</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>

521.96 g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 39 mg (0.10 mmol, 1.0 eq.) des WEINREB-Amids **165** in 1 mL abs. DCM gelöst und auf -20 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 8.0 mg (0.12 mmol, 1.2 eq.) Imidazol. Nach vollständigem Lösen wurden 20 µL (18 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) Triethylsilylchlorid hinzugegeben. Es bildete sich sofort ein farbloser Niederschlag. Die Reaktion wurde weiter bei -20 °C für 20 min gerührt und anschließend durch die Zugabe von 1 mL MeOH beendet. Nachdem die Reaktionslösung für weitere 15 min bei RT gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2 mL DCM aufgenommen und mit 2 mL einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 2 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 20:1) gereinigt. Es wurden 42 mg (0.080 mmol, 80 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.91 (PE/EtOAc 4:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -23.7 (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-2), 3.98-3.94 (m, 1H, H-3), 3.82 – 3.74 (m, 1H, H-4a), 3.68 (s, 3H, H-6), 3.53 – 3.49 (m, 1H, H-4b), 3.22 (s, 3H, H-5), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H-8), 0.92 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.59 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H-7), 0.08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

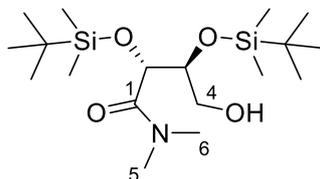
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.7 (C-1), 75.15 (C-3), 63.3 (C-4), 63.2 (C-2), 61.4 (C-6), 26.1 (2 x (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 7.0 (3 x C-8), 4.5 (3 x C-7), -4.5 (4 x (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2858, 1639, 1499, 1360, 1252, 1089, 834, 775, 661 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{24}H_{56}NO_5Si_3^+$   $[M+H]^+$  522.3461, gefunden 522.3465

$m/z$  berechnet für  $C_{24}H_{55}NNaO_5Si_3^+$   $[M+Na]^+$  544.3280, gefunden 544.3283.

**Synthese von (2*R*,3*S*)-2,3-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-*N,N*-dimethylbutanamid (167)**



**167**

$C_{18}H_{41}NO_4Si_2$   
391.70 g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 277 mg (3.40 mmol, 2.0 eq.) Dimethylamin Hydrochlorid für 10 min unter Hochvakuum getrocknet. Es erfolgte die Zugabe von 8 mL DCM. Die Suspension wurde auf  $-10\text{ °C}$  gekühlt und 4.9 mL (1.4 M in THF/Toluol 3:1, 6.8 mmol, 4.0 eq.) Methylmagnesiumbromid wurden langsam zur Suspension hinzugeetropt. Nachdem sich der Feststoff vollständig löste, wurde die Reaktionslösung auf  $-20\text{ °C}$  gekühlt. 600 mg (1.73 mmol, 1.0 eq.) des Lactons **160** wurden hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei  $-20\text{ °C}$  gerührt, anschließend langsam auf RT erwärmt und noch für weitere 2.5 h gerührt. Es wurden 5 mL einer ges.  $NH_4Cl$ -Lösung zur Reaktionslösung gegeben und für 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Es wurden 622 mg (1.59 mmol, 92 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffes isoliert.

**$R_f$ -Wert:** 0.14 (PE/EtOAc 4:1)

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -4.5 ( $c$  0.20,  $CHCl_3$ )

**Smp.:** 109-110  $^{\circ}C$

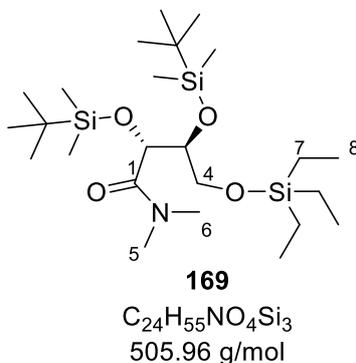
**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.63 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, H-2), 3.91 (dt,  $J$  = 5.5, 4.0 Hz 1H, H-3), 3.66 – 3.57 (m, 2H, H-4), 3.17 (s, 3H, H-5), 2.95 (s, 3H, H-6), 2.81 (s, 1H, OH), 0.91 (s, 9H,  $(CH_3)_3CSi$ ), 0.89 (s, 9H,  $(CH_3)_3CSi$ ), 0.10 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.08 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.07 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.05 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 172.3 (C-1), 74.9 (C-2), 74.8 (C-3), 64.1 (C-5), 37.8 (C-5), 36.5 (C-6), 26.0 (2 x  $(CH_3)_3CSi$ ), 18.4 ( $(CH_3)_3CSi$ ), 18.3 ( $(CH_3)_3CSi$ ), -4.2 ( $(CH_3)_2Si$ ), -4.7 ( $(CH_3)_2Si$ ), -4.9 ( $(CH_3)_2Si$ ), -5.0 ( $(CH_3)_2Si$ ) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3411, 2928, 2856, 1618, 1252, 1076, 983, 925, 662, 490  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.2647, gefunden 392.2652.

**Synthese von (2R,3S)-2,3-Bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-N,N-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)butanamid (169)**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 561 mg (1.43 mmol, 1.0 eq.) des Amids **167** in 10 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 293 mg (4.30 mmol, 3.0 eq.) Imidazol. Nach vollständigem Lösen wurden 721  $\mu\text{L}$  (648 mg, 4.30 mmol, 1.2 eq.) Triethylsilylchlorid hinzugegeben. Es bildete sich sofort ein farbloser Niederschlag. Die Reaktion wurde nach 10 min auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch die Zugabe von 1 mL MeOH abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde für weitere 15 min bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL DCM aufgenommen und mit 10 mL einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 11:1) gereinigt. Es wurden 544 mg (1.08 mmol, 76 %, 84 % borsm) als farbloses Öl isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.58 (PE/EtOAc 9:1)

**$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :** -22.9 (*c* 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.56 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, H-2), 3.91 (ddd,  $J$  = 7.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.68 (dd,  $J$  = 10.0, 7.5 Hz, 1H, H-4a), 3.44 (dd,  $J$  = 10.0, 5.5 Hz, 1H, H-4b), 3.18 (s, 3H, H-5), 2.88 (s, 3H, H-6), 0.94 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H, H-8), 0.91 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.86 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.58 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H, H-7), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.06 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.03 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -0.03 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ) ppm.

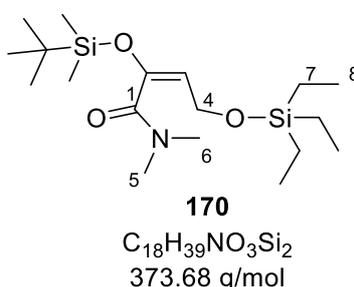
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.4 (C-1), 76.1 (C-2), 75.72 (C-3), 63.1 (C-4), 38.2 (C-5), 36.7 (C-6), 26.0 (2 x (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 6.9 (3 x C-8) 4.5 (3 x C-7), -4.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2857, 1640, 1472, 1252, 1083, 1005, 834, 808, 442 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 506.3512, gefunden 506.3517

*m/z* berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>55</sub>NNaO<sub>4</sub>Si<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 528.3331, gefunden 528.3332.

### Synthese von (*E*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-4-((triethylsilyloxy)but-2-enamid (170)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 70 mg (0.14 mmol, 1.0 eq.) des Dimethylamids **169** in 2 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 200 µL (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 0.320 mmol, 2.3 eq.) Methylolithium. Die Reaktionslösung wurde für 19.5 h bei -78 °C gerührt und durch die Zugabe von 2 mL einer ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Anschließend wurden die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 2 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter das Lösungsmittel wurde vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Es wurden 24 mg (0.064 mmol, 46 % 78 % borsm) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.18 (PE/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-3), 4.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-4), 3.02 (s, 3H, H-5), 2.93 (s, 3H, H-6), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H-8), 0.93 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H-7), 0.09 (s, 6H, 2x(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.4 (C-1), 144.6 (C-2), 115.5 (C-3), 57.2 (C-4), 38.5 (C-5), 35.1 (C-6), 25.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 6.9 (C-8), 4.6 (C-7), -4.9 (2x(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

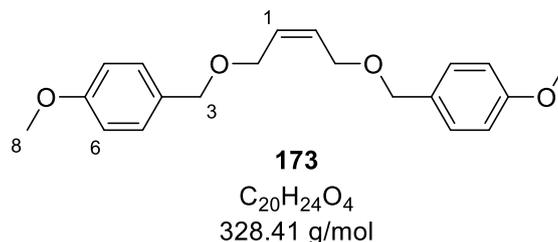
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2859, 1639, 1377, 1254, 1082, 1002, 838, 781, 726 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 374.2541, gefunden 374.2546

*m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 396.2361, gefunden 396.2365.

### 5.5.3.2 Route 2: Synthesen ausgehend von *cis*-2-Buten-1,4-diol

#### Synthese von (*Z*)-1,4-Bis((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en (**173**)



Die Synthese des PMB-geschützten Diols **173** erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift nach Raghavan *et al.*<sup>[171]</sup> Unter Stickstoffatmosphäre wurden 260 mg (6.50 mmol, 2.6 eq.) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) in 6 mL abs. THF suspendiert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 40 mg (0.13 mmol, 5 mol%) TBAI. 205 µL (220 mg, 2.50 mmol, 1.0 eq.) *cis*-Buten-1,4-diol (**171**) wurden in 3 mL abs. THF gelöst und langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Suspension wurde für weitere 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 746 µL (861 mg, 5.50 mmol, 2.2 eq.) 4-Methoxybenzylchlorid und nach weiteren 15 min wurde die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde nach 22 h durch die Zugabe von 5 mL Eiswasser beendet und für 15 min gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 7:1) gereinigt. Es wurden 735 mg (0.220 mmol, 88 %) einer farblosen Flüssigkeit isoliert.

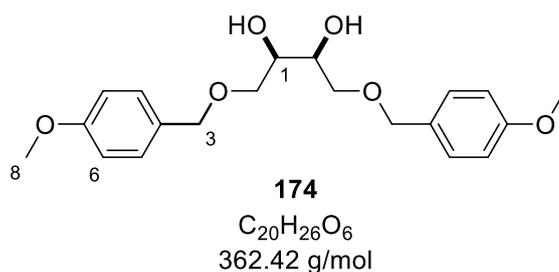
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.57 (PE/EtOAc 4:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H-5), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H-6), 5.83 – 5.76 (m, 2H, H-1), 4.44 (s, 4H, H-3), 4.05 (d, 4H, H-2), 3.82 (s, 6H, H-8) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.4 (C-7), 130.4 (C-4), 129.7 (C-1), 129.5 (C-5), 113.9 (C-6), 72.0 (C-3), 65.6 (C-2), 55.4 (C-8) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3000, 2934, 2836, 1611, 1510, 1442, 1243, 1172, 1031, 815 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 351.1567 gefunden 351.1563.

**Synthese von *syn*-1,4-Bis((4-methoxybenzyl)oxy)butan-2,3-diol (174)**

Die Synthese erfolgte nach **AAV 3**.

Ansatzgröße: 12.6 mmol (4.16 g) PMB-geschütztes Diol **173**; Reaktionsdauer: 19 h; Säulenchromatographie: PE/EtOAc 2:1. Ausbeute: 4.23 g (11.7 mmol, 93 %), farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.46 (PE/EtOAc 1:1)

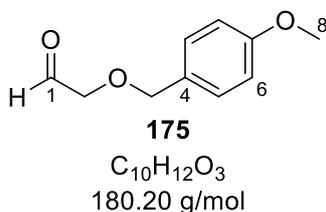
**Smp.:** 94-95°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H-5), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H-6), 4.47 (s, 4H, H-3), 3.81 (s, 8H, H-1, H-8), 3.66 – 3.55 (m, 4H, H-2), 2.65 (br s, 2H, 2xOH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.5 (C-7), 130.0 (C-4), 129.6 (C-5), 114.0 (C-6), 73.3 (C-3), 71.3 (C-2), 71.2 (C-1), 55.4 (C-8) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3270, 2901, 2873, 1608, 1509, 1302, 1245, 1024, 834, 562 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 385.1622, gefunden 385.1622.

**Synthese von 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)acetaldehyd (175)**

Die Synthese des Aldehyds **175** erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift nach RAGHAVAN *et al.*<sup>[171]</sup> Zu einer Suspension aus 6.8 g (0.64 mmol/g, 4.4 mmol, 4.0 eq.) Natriumperodat auf feuchtem Kieselgel in 33 mL DCM wurden 0.40 g (1.1 mmol, 1.0 eq.) des Diols **174**, welches zuvor in 10 mL DCM gelöst wurde, bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde anschließend über einen Zeitraum von 30 min auf RT erwärmt und für weitere 6.5 h gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Es wurden 0.40 g (2.2 mmol, quant.) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.68 (PE/EtOAc 1:1)

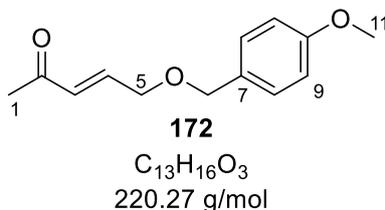
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.70 (s, 1H, H-1), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-5), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-6), 4.56 (s, 2H, H-3), 4.07 (s, 2H, H-2), 3.81 (s, 3H, H-8) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.8 (C-1), 159.8 (C-7), 129.9 (C-5), 129.0 (C-4), 114.1 (C-6), 75.1 (C-2), 73.5 (C-3), 55.4 (C-8) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3000, 2912, 2837, 1733, 1612, 1511, 1244, 1029, 816, 516 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 203.0679, gefunden 203.0675.

### Synthese von (*E*)-5-((4-Methoxybenzyl)oxy)pent-3-en-2-on (**172**)



1.41 g (7.85 mmol, 1.0 eq.) des Aldehyds **175** und 5.00 g (15.7 mmol, 2.0 eq.) des WITTIG-Reagenz **176** wurden in 70 mL DCM gelöst und für 3 h bei 40 °C zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1→2:1) gereinigt. Es wurden 1.56 g (7.09 mmol, 90 %) einer farblosen Flüssigkeit isoliert.

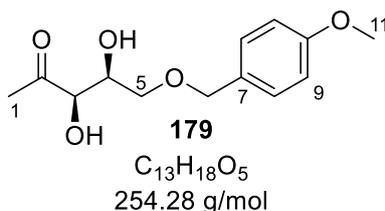
**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.28 (PE/EtOAc 4:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-9), 6.79 (dt, *J* = 16.1, 4.5 Hz, 1H, H-4), 6.33 (dt, *J* = 16.1, 1.9 Hz, 1H, H-3), 4.50 (s, 2H, H-6), 4.17 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 2H, H-5), 3.81 (s, 3H, H-11), 2.26 (s, 3H, H-1) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198.4 (C-2), 159.6 (C-10), 143.3 (C-4), 130.5 (C-3), 129.8 (C-7), 129.5 (C-8), 114.0 (C-9), 72.8 (C-6), 68.7 (C-5), 55.4 (C-11), 27.4 (C-1) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3001, 2838, 1673, 1612, 1586, 1358, 1244, 1031, 818, 565 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 243.0992, gefunden 243.0941.

**Synthese von (3*R*,4*S*)-3,4-Dihydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentan-2-on (179)**

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von SHARPLESS *et al.*<sup>[176]</sup> 24 mg (0.25 mmol, 1.0 eq.) Methansulfonamid, 104 mg (0.753 mmol, 3.0 eq.), Kaliumcarbonat, 247 mg (0.750 mmol, 3.0 eq.) Kaliumhexacyanoferrat(III) und 2 mg (0.003 mmol, 1 mol%) des (DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Ligands wurden in 10 mL eines 1:1-Gemisches aus *tert*-BuOH/H<sub>2</sub>O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 1 mg (0.003 mmol, 1 mol%) Kaliumosmat Dihydrat. Und nach weiteren 5 min wurden 55 mg (0.25 mmol, 1.0 eq.) vom Olefin **172** hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 15.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 300 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> beendet und für weitere 1.5 h gerührt. Die Suspension wurde dabei langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden zweimal mit je 30 mL einer 2 M KOH-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt. Es wurden 62 mg (0.24 mmol, 96 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.36 (PE/EtOAc 1:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -27.2 (*c* 0.38, CHCl<sub>3</sub>)

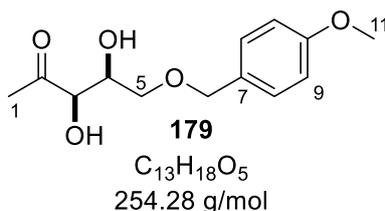
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-8), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-9), 4.50 (s, 2H, H-6), 4.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-3), 4.18 (td, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.60 (dd, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 2H, H-5), 2.27 (s, 3H, H-1) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.2 (C-2), 159.6 (C-10), 129.8 (C-7), 129.7 (C-8), 114.0 (C-9), 77.3 (C-3), 73.4 (C-6), 70.9 (C-5), 70.6 (C-4), 55.4 (C-11), 25.7 (C-1) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3448, 3003, 2866, 1715, 1612, 1586, 1359, 1244, 1076, 728 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 277.1046, gefunden 277.1042.

**HPLC** (AD-H, 0.5 mL/min, *n*-Hexan/*i*-PrOH, 98:2): 11.32 min (4.9 %), 12.77 min (95.1 %); 90 % ee.

**Synthese von *syn*-3,4-Dihydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentan-2-on (179)**

Die Synthese erfolgte nach **AAV 3**.

Ansatzgröße: 0.30 mmol (66 mg) Olefin **172**; Reaktionsdauer: 21.5 h; Säulenchromatographie: PE/EtOAc 2:1. Ausbeute: 63 mg (0.25 mmol, 83 %), farbloser, kristalliner Feststoff.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.28 (PE/EtOAc 4:1)

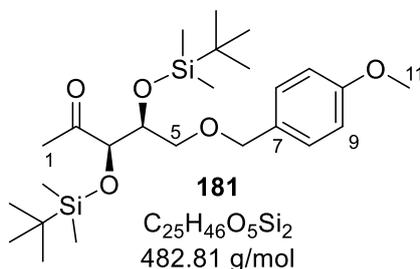
**Smp.:** 53-54 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-8), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-9), 4.49 (s, 2H, H-6), 4.23 – 4.17 (m, 2H, H-3, H-4), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, OH), 3.60 (dd, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 2H, H-5), 2.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, H-1) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.3 (C-2), 159.5 (C-10), 129.8 (C-7), 129.7 (C-8), 114.0 (C-9), 77.3 (C-3), 73.4 (C-6), 70.8 (C-5), 70.6 (C-4), 55.4 (C-11), 25.7 (C-1) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3372, 3003, 2858, 1714, 1612, 1585, 1357, 1252, 1074, 754 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 277.1046, gefunden 277.1046.

**Synthese von (3*R*,4*S*)-3,4-Bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(methoxybenzyl)oxy)pentan-2-on (181)****Variante 1: Silylenolether-Hydrolyse**

4.17 g (6.98 mmol, 1.0 eq.) des Silylenolethers **182** wurden in 50 mL DCM gelöst. 50 mL einer 0.5 M HCl-Lösung wurden hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde kräftig gerührt für 24 h. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 3.37 g (6.98 mmol, quant.) eines farblosen Öls isoliert

Variante 2: *tert*-Butyldimethylsilyl-Schützung:

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 425 mg (1.67 mmol, 1.0 eq.) des Diols **179** in 12 mL abs. DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 967 µL (1.11 g, 5.01 mmol, 3.0 eq.) *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 1.2 mL (1.1 g, 10 mmol, 6.0 eq.) 2,6-Lutidin. Die Reaktion wurde für 18.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 4 mL MeOH beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde in 10 mL DCM aufgenommen und mit 10 mL dest. H<sub>2</sub>O versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Es wurden 633 mg (1.31 mmol, 79 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.50 (PE/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +2.7 (c 0.49, CHCl<sub>3</sub>)

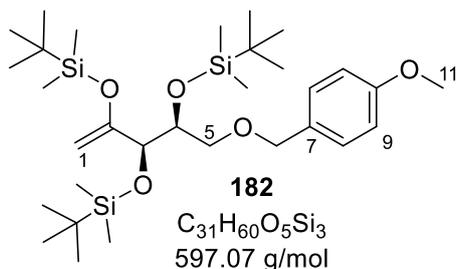
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-9), 4.39 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H, H-6), 4.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3), 4.03 (ddd, *J* = 6.7, 5.5, 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.51 (dd, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-5a), 3.30 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 1H, H-5b), 2.19 (s, 3H, H-1), 0.94 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 212.0 (C-2), 159.3 (C-10), 130.4 (C-7), 129.4 (C-8), 113.8 (C-9), 79.5 (C-3), 74.0 (C-4), 72.9 (C-6), 70.3 (C-5), 55.4 (C-11), 28.4 (C-1), 26.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2929, 2857, 1716, 1613, 1587, 1389, 1248, 1091, 833, 775 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 505.2776, gefunden 505.2761.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion nach Variante 2 der Silylenolether **182** als Nebenprodukt isoliert.



Ausbeute: 124 mg (0.208 mmol, 12%) eines farblosen Öls.

**R<sub>r</sub>-Wert:** 0.80 (PE/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +4.0 (c 0.35, CHCl<sub>3</sub>)

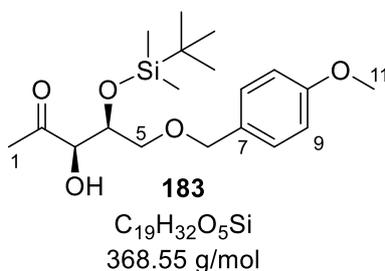
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-9), 4.42 (s, 2H, H-6), 4.33 (d, *J* = 0.7 Hz 1H, H-1a), 4.15 (d, *J* = 0.7 Hz 1H, H-1b), 3.95 – 3.91 (m, 2H, H-3, H-4), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.57 (dd, *J* = 9.6 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-5a), 3.35 (dd, *J* = 9.6 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-5b), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.16 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.13 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.03 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 9H, 3x(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.1 (C-10), 157.5 (C-2), 131.0 (C-7), 129.1 (C-8), 113.7 (C-9), 91.9 (C-1), 74.8 (C-3), 72.8 (C-6), 72.3 (C-4), 72.1 (C-5), 55.4 (C-11), 26.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 26.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2856, 1615, 1514, 1462, 1300, 1248, 1098, 827, 775 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>60</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 619.3641, gefunden 619.3641.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion nach Variante 2 das monogeschützte Diol **183** als Nebenprodukt isoliert.



Ausbeute: 39 mg (0.11 mmol, 7%) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.60 (PE/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -46.1 (c 0.28, CHCl<sub>3</sub>)

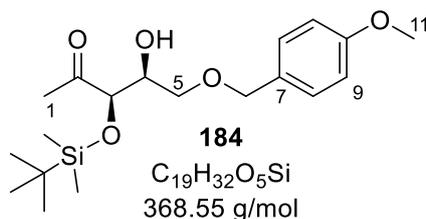
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-9), 4.42 (s, 2H, H-6), 4.21 – 4.15 (m, 2H, H-3, H-4), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.55 – 3.50 (m, 2H, H-5a, OH), 3.44 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H-5b), 2.25 (s, 3H, H-1), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 209.2 (C-2), 159.4 (C-10), 130.2 (C-7), 129.5 (C-8), 113.9 (C-9), 78.1 (C-3), 73.3 (C-6), 72.5 (C-4), 70.4 (C-5), 55.4 (C-11), 27.0 (C-1), 25.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), -4.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3471, 2929, 2857, 1717, 1613, 1586, 1390, 1246, 833, 776 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 391.1911, gefunden 391.1914.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion nach Variante 2 das monogeschützte Diol **184** als Nebenprodukt isoliert.



Ausbeute: 0.13 mg (0.035 mmol, 2%) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.51 (PE/EtOAc 9:1)

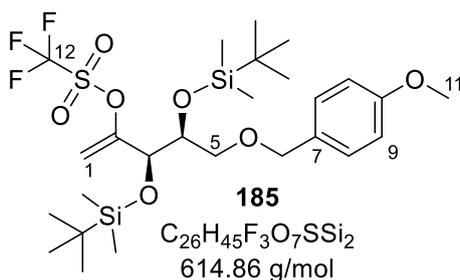
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +16.0 (c 0.075, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-9), 4.50 – 4.40 (m, 2H, H-6), 4.17 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-3), 3.93 (ddd, *J* = 6.1, 5.4, 3.3, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.52 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H, H-5a), 3.44 (dd, *J* = 9.5, 6.1 Hz, 1H, H-5b), 2.19 (s, 3H, H-1), 0.93 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 211.3 (C-2), 159.5 (C-10), 130.0 (C-7), 129.6 (C-8), 114.0 (C-9), 78.0 (C-3), 73.2 (C-6), 72.3 (C-4), 70.0 (C-5), 55.4 (C-11), 27.1 (C-1), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), -4.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3471, 2930, 2857, 1714, 1613, 1586, 1389, 1247, 836, 776 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 391.1911, gefunden 391.1911.

**Synthese von (3*R*,4*S*)-3,4-Bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-methoxybenzyl)oxy)-pent-1-en-2-yl-trifluormethansulfonat (185)**


Unter Stickstoffatmosphäre wurden 330 mg (0.684 mmol, 1.0 eq.) des TBS-geschützten Diols **181** in 10 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 820 µL (0.821 mmol, 1.2 eq.) Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (1.0 M in THF), 424 µL (310 mg, 3.06 mmol, 4.5 eq.) Et<sub>3</sub>N und 343 mg (0.960 mmol, 1.4 eq.) *N*-Phenyl-bis(trifluormethansulfonimid). Die Reaktion wurde nach 19.5 h bei -78 °C durch die Zugabe von 5 mL dest. H<sub>2</sub>O beendet. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 15 min gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 29:1) gereinigt. Es wurden 294 mg (0.482 mmol, 71 %, 92% borsm) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.90 (PE/EtOAc 10:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -19.7 (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>)

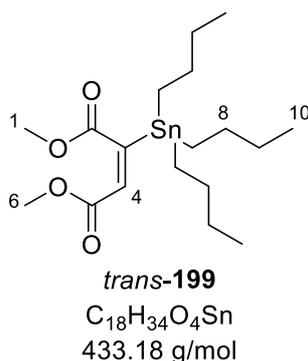
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-8), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-9), 5.29 – 5.24 (m, 2H, H-1), 4.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, H-6), 4.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.90 (ddd, *J* = 6.4, 5.4, 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.58 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H, H-5a), 3.34 (dd, *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H, H-5b), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.85 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.03 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.3 (C-10), 155.1 (C-2), 130.4 (C-7), 129.3 (C-8), 118.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 320.3 Hz, C-12), 113.8 (C-9), 106.3 (C-1), 73.0 (C-6), 72.5 (C-3), 71.9 (C-4), 70.7 (C-5), 55.4 (C-11), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -73.9 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2930, 2858, 1670, 1514, 1302, 1249, 1006, 807, 776, 665 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>SSi<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 637.2269, gefunden 637.2273.

**Synthese von Dimethyl-2-(tributylstannyl)maleat (199)**

Die Synthese des Stannans **199** erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift nach GUBÉ *et al.*<sup>[219]</sup> Unter Stickstoffatmosphäre wurden 35 mg (0.030 mmol, 2 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 5.0 mL abs. THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 184 µL (213 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq.) Acetylendicarbonsäuredimethylester (**192**) sowie die tropfweise Zugabe von 384 µL (415 mg, 1.43 mmol, 0.95 eq.) Tributylzinnhydrid. Die Reaktion wurde nach 30 min auf RT erwärmt und für weitere 22.5 h gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 6.0 mL *n*-Pentan. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL dest. H<sub>2</sub>O, sowie mit 10 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1→9:1) gereinigt. Es wurden 446 mg (1.03 mmol, 69 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (PE/EtOAc 12:1)

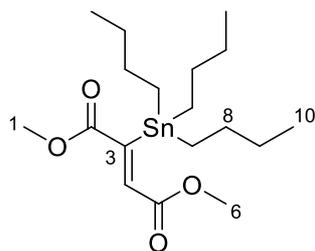
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.01 (s, 1H, H-4), 3.79 (s, 3H, H-1/H-6), 3.73 (s, 3H, H-1/H-6), 1.54 – 1.49 (m, 6H, H-8), 1.32 (tq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 6H, H-9), 1.09 – 1.04 (m, 6H, H-7), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H-10) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.0 (C-2/C-5), 163.8 (C-2/C-5), 159.3 (C-3), 129.0 (C-4), 52.0 (C-1/C-6), 51.8 (C-1/C-6), 28.7 (C-8), 27.3 (C-9), 13.8 (C-10), 10.9 (C-7) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2853, 1715, 1606, 1432, 1221, 1164, 1075, 881, 667 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>Sn<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 457.1371, gefunden 457.1369.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion Dimethyl-2-(tributylstannyl)fumarat (**199**) als Nebenprodukt isoliert.



**cis-199**

$C_{18}H_{34}O_4Sn$

433.18 g/mol

Ausbeute: 15 mg (0.035 mmol, 2%) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.70 (PE/EtOAc 12:1)

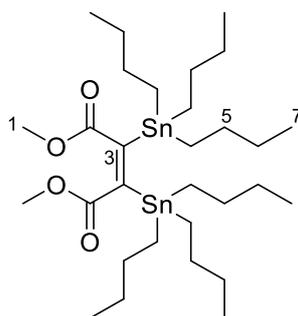
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.84 (s, 1H, H-4), 3.77 (s, 3H, H-1/H-6), 3.75 (s, 3H, H-1/H-6), 1.51 – 1.43 (m, 6H, H-8), 1.31 (tq,  $J$  = 14.8, 7.4 Hz, 6H, H-9), 1.06 – 1.01 (m, 6H, H-7), 0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 9H, H-10) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.9 (C-2/C-5), 167.7 (C-2/C-5), 161.7 (C-3), 134.6 (C-4), 52.2 (C-1/C-6), 52.1 (C-1/C-6), 29.0 (C-8), 27.4 (C-9), 13.8 (C-10), 12.1 (C-7) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2844, 1715, 1604, 1434, 1319, 1204, 1073, 875, 679 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{18}H_{34}NaO_4Sn^+$  [M+Na]<sup>+</sup> 457.1371, gefunden 457.1380.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion Dimethyl-2,3-bis(tributylstannyl)maleat (**200**) als Nebenprodukt isoliert.



**200**

$C_{30}H_{60}O_4Sn_2$

722.23 g/mol

Ausbeute: 25 mg (0.033 mmol, 2%) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.41 (PE/EtOAc 12:1)

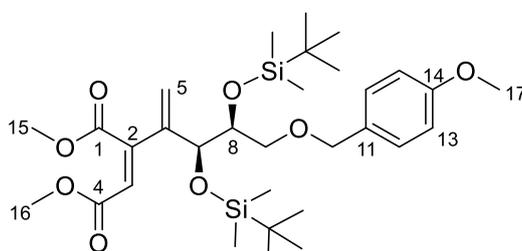
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.68 (s, 1H, H-1), 1.53 – 1.45 (m, 12H, H-5), 1.32 (sext, *J* = 7.3 Hz, 12H, H-6), 1.04 – 0.98 (m, 12H, H-4), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H, H-7) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.0 (C-2), 158.2 (C-3), 51.7 (C-1), 29.0 (C-5), 27.5 (C-6), 13.8 (C-7), 12.0 (C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2847, 1708, 1547, 1429, 1197, 1073, 1006, 863, 677 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>60</sub>NaO<sub>4</sub>Sn<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 747.2428, gefunden 747.2432.

### Synthese von Dimethyl-2-((3*S*,4*S*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-1-en-2-yl)-maleat (**190**)



**190**

C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>  
608.92 g/mol

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift nach STILLE *et al.*<sup>[275]</sup> Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.5 mg (1.3 μmol, 0.5 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) in 1 mL abs. THF gelöst und für 15 min gerührt. Es erfolgten die Zugaben von 36 mg (0.26 mmol, 1.1 eq.) ZnCl<sub>2</sub>, 126 mg (0.291 mmol, 1.2 eq.) des *trans*-Stannans **199**, welches zuvor in 2 mL abs. THF gelöst wurde, und 150 mg (0.244 mmol, 1.0 eq.) des Enoltriflats **185**, welches zuvor in 2 mL abs. THF gelöst wurde. Die Reaktion wurde für 76 h auf 66 °C zum Rückfluss erhitzt. Es erfolgte alle 15 h die erneute Zugabe von 1.5 mg (1.3 μmol, 0.5 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0). Anschließend wurde die Reaktionslösung auf RT abgekühlt und mit 5.0 mL *n*-Pentan versetzt. Nach 10 min Rühren wurde die organische Phase mit 10 mL dest. H<sub>2</sub>O, sowie mit 10 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 14:1) gereinigt und ein zweites Mal säulenchromatographisch an Kieselgel/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 9:1 gereinigt (PE/EtOAc 9:1). Es wurden 59 mg (0.097 mmol, 40 %, 69 % borsm) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.23 (PE/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -6.7 (c 0.38, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-12), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-13), 6.12 (s, 1H, H-3), 5.75 (s, 1H, H-5a), 5.46 (s, 1H, H-5b), 4.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7), 4.42 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H, H-10), 3.85 (s, 3H, H-15/H-16), 3.81 (s, 3H, H-17), 3.76 (ddd, *J* = 6.8, 5.1, 2.5 Hz, 1H, H-8), 3.73 (s, 3H, H-15/H-16), 3.53 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H, H-9a), 3.29 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H, H-9b), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.84 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.02 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

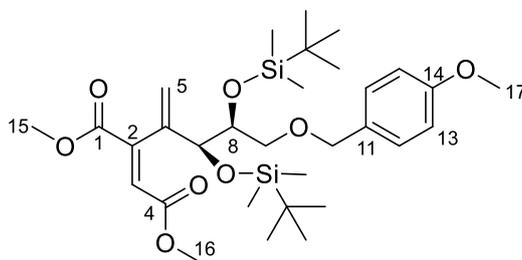
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.3 (C-1/C-4), 165.9 (C-1/C-4), 159.3 (C-14), 148.0 (C-6), 142.6 (C-2), 130.6 (C-11), 129.3 (C-12), 123.8 (C-5), 116.8 (C-3), 113.8 (C-13), 73.0 (C-8), 73.0 (C-10), 71.6 (C-7), 71.2 (C-9), 55.4 (C-17), 52.5 (C-15/C-16), 52.0 (C-15/C-16), 26.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 26.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.5 (2x(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2856, 1742, 1726, 1613, 1248, 1169, 1094, 834, 775 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 609.3273, gefunden 608.3278

*m/z* berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 631.3093, gefunden 631.3093.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion das Isomer **190** als Nebenprodukt isoliert.



**190**

C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>  
608.92 g/mol

Ausbeute: 0.37 mg (0.61 mmol, 25 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.53 (PE/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -19.4 (c 0.35, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-12), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-13), 6.74 (s, 1H, H-3), 5.62 (s, 1H, H-5a), 5.11 (s, 1H, H-5b), 4.55 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-7), 4.39 (s, 2H, H-10), 3.88 (ddd, *J* = 8.0, 4.7, 1.6 Hz, 1H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-17), 3.72 (s, 3H, H-15), 3.69 (s, 3H, H-16), 3.65 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H, H-9a), 3.44 (dd, *J* = 10.3, 8.0 Hz, 1H,

H-9b), 0.92 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.82 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.12 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.11 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.00 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

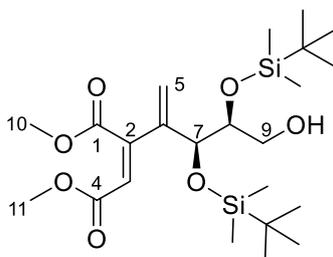
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.2 (C-1), 165.5 (C-4), 159.0 (C-14), 145.0 (C-2), 141.6 (C-6), 131.3 (C-11), 129.1 (C-12), 126.8 (C-3), 117.7 (C-5), 113.7 (C-13), 76.2 (C-8), 74.3 (C-7), 72.9 (C-10), 71.6 (C-9), 55.3 (C-17), 52.4 (C-15), 51.7 (C-16), 26.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.7 (2x(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2952, 2856, 1725, 1614, 1513, 1246, 1099, 1020, 832, 775 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 609.3273, gefunden 608.3266

*m/z* berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 631.3093, gefunden 631.3091.

### Synthese von Dimethyl-2-((3S,4S)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxypent-1-en-2-yl)-maleat (**201**)



**201**

C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>  
488.77 g/mol

59 mg (97 μmol, 1.0 eq.) des PMB-geschützten Maleats **190** wurden in 7 mL eines Lösungsmittelgemisch aus DCM/H<sub>2</sub>O (6:1) gelöst und mit 44 mg (0.19 mmol, 2.0 eq.) DDQ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 17 h bei RT kräftig gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> beendet und für weitere 30 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit 5 mL dest. H<sub>2</sub>O verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 6 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 8:1) gereinigt. Es wurden 46 mg (94 μmol, 97 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.25 (PE/EtOAc 6:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +5.4 (c 0.63, CHCl<sub>3</sub>)

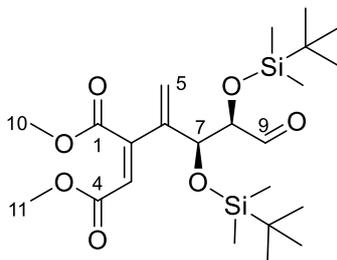
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.21 (s, 1H, H-3), 5.74 (s, 1H, H-5a), 5.52 (s, 1H, H-5b), 4.57 (d, *j* = 4.8 Hz, 1H, H-7), 3.87 (s, 3H, H-11), 3.81 – 3.75 (m, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, H-10), 3.64 (ddd, *J* = 11.2, 5.7, 4.2 Hz, 1H, H-9a), 3.51 (ddd, *J* = 11.2, 7.6, 3.7 Hz, 1H, H-9b), 2.00 (dd, *J* = 7.6, 4.2 Hz, 1H, OH), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.1 (C-4), 165.8 (C-1), 147.9 (C-2), 142.8 (C-6), 124.0 (C-5), 117.8 (C-3), 74.7 (C-8), 73.8 (C-7), 63.6 (C-9), 52.6 (C-11), 52.1 (C-10), 26.0 (2x(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>Si</sub>), -4.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3541, 2953, 2857, 1725, 1604, 1361, 1252, 1170, 810, 775 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>45</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 489.2698, gefunden 489.2697  
*m/z* berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 511.2518, gefunden 511.2522.

### Synthese von Dimethyl-2-((3*S*,4*R*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxopent-1-en-2-yl)-maleat (**202**)



**202**

C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>  
 486.75 g/mol

45 mg (92 μmol, 1.0 eq.) des Alkohols **201** wurden in 4 mL DCM gelöst. 59 mg (0.14 mmol, 1.5 eq.) DMP wurden hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 10 h bei RT gerührt. Nach 2 und 4 h erfolgte die erneute Zugabe von je 59 mg (0.14 mmol, 1.5 eq.) DMP. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von 4 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet und für weitere 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 4 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Es wurden 43 mg (88 μmol, 96 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.40 (PE/EtOAc 6:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +18.2 (c 0.49, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-9), 6.07 (s, 1H, H-3), 5.80 (s, 1H, H-5a), 5.58 (s, 1H, H-5b), 4.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-7), 3.93 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H, H-8), 3.88 (s, 3H, H-11), 3.75 (s, 3H, H-10), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.03 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

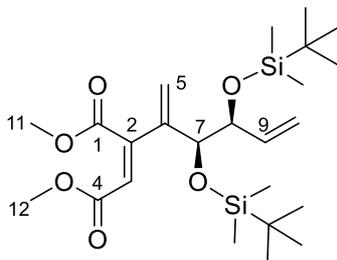
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 204.7 (C-9), 167.8 (C-4), 165.5 (C-1), 147.0 (C-2), 141.2 (C-6), 124.7 (C-5), 117.1 (C-3), 79.4 (C-8), 73.2 (C-7), 52.7 (C-11), 52.2 (C-10), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2858, 1729, 1605, 1435, 1361, 1226, 1170, 808, 778 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 487.2542, gefunden 487.22544

*m/z* berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 509.2361, gefunden 509.2360.

### Synthese von Dimethyl-2-((3*S*,4*R*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-1,5-dien-2-yl-maleat (**203**)



**203**

C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>  
484.78 g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 246 mg (2.00 mmol, 8.0 eq.) Chrom(II)-chlorid in 5 mL abs. THF suspendiert. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. 123 mg (0.250 mmol, 1.0 eq.) des Aldehyds **203** wurden in 2 mL abs. THF gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Anschließend erfolgte die Zugabe von 202 µL (670 mg, 2.50 mmol, 10.0 eq.) Diiodmethan und zwei Tropfen abs. DMF. Die Reaktionslösung wurde nach 10 min auf RT erwärmt und insgesamt für 27.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 3 mL dest. H<sub>2</sub>O beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 3 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) gereinigt. Es wurden 56 mg (0.12 mmol, 48 %, 67 % borsm) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>r</sub>-Wert:** 0.49 (PE/EtOAc 6:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +35.0 (c 0.16, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.16 (s, 1H, H-3), 5.74 (ddd, *J* = 16.9, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H-9), 5.60 (s, 1H, H-5a), 5.46 (s, 1H, H-5b), 5.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H-10a), 5.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-10b), 4.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-7), 4.16 (dd, *J* = 6.2, 4.9 Hz, 1H, H-8), 3.86 (s, 3H, H-12), 3.74 (s, 3H, H-11), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.87 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

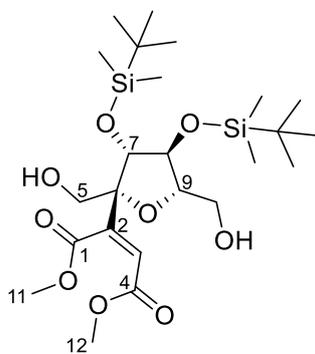
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.3 (C-4), 165.9 (C-1), 148.4 (C-2), 142.8 (C-6), 137.9 (C-9), 124.0 (C-5), 117.7 (C-3), 116.4 (C-10), 77.3 (C-8), 76.1 (C-7), 52.5 (C-12), 52.0 (C-11), 26.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 26.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2952, 2856, 1742, 1727, 1615, 1361, 1167, 1096, 834, 775 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 485.22749, gefunden 485.22752

*m/z* berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 507.2569, gefunden 507.22571.

### Synthese von Dimethyl-2-((2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,5-bis(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-maleat (**229**)



**229**

C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub>  
534.79 g/mol

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von STARK *et al.*<sup>[91]</sup> Zu einer Lösung aus 70 mg (0.14 mmol, 1.0 eq.) des Triens **203** in 6 mL THF/DCM (9:1) wurden 646 mg (0.64 mmol/g, 0.42 mmol, 3.0 eq.) Natriumperodat auf feuchtem Kieselgel hinzugegeben. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und 0.7 mL (0.01 M in H<sub>2</sub>O, 7 μmol, 5 mol%) Ruthenium(III)-chlorid wurden langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktion wurde nach 15 min durch die Zugabe von 2 mL 2-Propanol beendet. Die Reaktionslösung wurde für weitere 10 min bei RT gerührt und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Es wurden 43 mg (80 µmol, 57 %, 62 % borsm) eines farblosen Öls als Diastereomengemisch im Verhältnis 10:1 erhalten (aus dem  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.31 (PE/EtOAc 2:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -11.0 (c 0.88, CHCl<sub>3</sub>)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.23 (s, 1H, H-3), 4.47 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H-7), 4.13 (td, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 1H, H-9), 4.01 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H, H-12), 3.82 – 3.72 (m, 4H, H-5, H-10), 3.70 (s, 3H, H-11), 2.52 (br s, 1H, OH), 2.41 (br s, 1H, OH), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.13 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

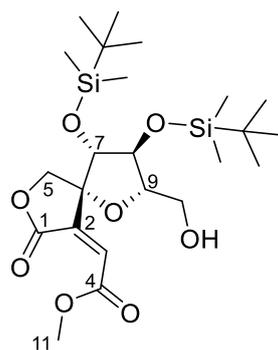
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.4 (C-4), 165.3 (C-1), 149.6 (C-2), 121.7 (C-3), 90.2 (C-6), 88.8 (C-9), 82.5 (C-7), 80.7 (C-8), 65.5 (C-5/C-10), 63.2 (C-5/C-10), 52.8 (C-12), 52.0 (C-11), 25.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 17.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3441, 2952, 2858, 1726, 1650, 1473, 1253, 1038, 833, 775 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>47</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 535.2753, gefunden 535.2756

*m/z* berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M-CH<sub>4</sub>O+H]<sup>+</sup> 503.2491, gefunden 503.2490.

### Synthese von Methyl (*Z*)-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymethyl)-8-oxo-1,7-dioxaspiro[4.4]nonan-9-yliden-acetat (234)



**234**

C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>  
502.75 g/mol

16 mg (30 µmol, 1.0 eq.) des 2,5-THF-Diols **229** wurden in 3 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. 0.8 mg (6 µmol, 0.2 eq.) Kaliumtrimethylsilanolat wurden hinzugegeben. Die Reaktion wurde nach 30 min durch die Zugabe von 3 mL dest. H<sub>2</sub>O beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 3 mL DCM extrahiert. Die

vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt. Es wurden 11 mg (22  $\mu\text{mol}$ , 73 %) eines farblosen Öls isoliert.

**$R_f$ -Wert:** 0.48 (PE/EtOAc 2:1)

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -40.4 ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.92 (s, 1H, H-3), 4.58 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-5a), 4.19 – 4.08 (m, 4H, H-5b, H-7, H-8, H-9), 3.84 (s, 3H, H-11), 3.76 – 3.63 (m, 2H, H-10), 1.86 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H, OH), 0.91 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.90 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.14 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.13 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.12 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.09 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ) ppm.

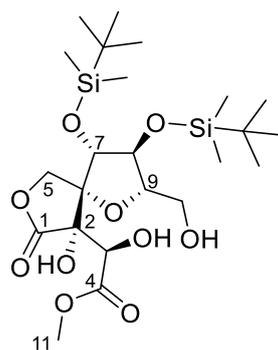
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.2 (C-1), 165.4 (C-4), 136.4 (C-2), 130.7 (C-3), 88.0 (C-6), 87.3 (C-9), 82.7 (C-7), 80.3 (C-8), 71.4 (C-5), 62.6 (C-10), 52.7 (C-11), 25.8 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.8 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 18.0 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CSi}$ ), 18.0 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CSi}$ ), -4.2 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.3 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.4 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.7 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3525, 2953, 2858, 1774, 1738, 1675, 1253, 1091, 1025, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  503.2491, gefunden 503.2492

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NaO}_8\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  525.2310, gefunden 525.2312.

### Synthese von Methyl (*Z*)-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymethyl)-8-oxo-1,7-dioxaspiro[4.4]nonan-9-yliden-acetat (70)



**70**

$\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{Si}_2$   
536.77 g/mol

Die Synthese erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von SHARPLESS *et al.*<sup>[176]</sup> Zu einer Lösung aus 11 mg (20  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) des Lacton-Spiroketal **229** in 2 mL eines Lösungsmittelgemisches aus  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) wurden 3.2 mg (24  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq.), *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat, 2.0 mg (10  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.) Zitronensäure und 0.1 mg

(0.4  $\mu\text{mol}$ , 2 mol%) Kaliumosmat Monohydrat hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 5 h bei RT gerührt und anschließend durch die Zugabe von 10 mg  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  beendet. Die Reaktionslösung wurde für weitere 30 min bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) gereinigt. Es wurden 6.5 mg (12  $\mu\text{mol}$ , 61 %, 80 % borsm) eines farblosen Öls als Diastereomeregemisch im Verhältnis > 95:5 (aus dem  $^1\text{H-NMR}$ ) erhalten.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.30 (PE/EtOAc 1:1)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -16.4 (*c* 0.42,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.96 (s, 1H, OH), 4.62 (br s, 1H, H-7), 4.60 – 4.55 (m, 2H, H-5a, H-3), 4.17 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, H-5b), 4.14 (br s, 1H, H-8), 4.05 – 4.00 (m, 1H, H-9), 3.83 (s, 3H, H-11), 3.75 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, OH), 3.69 (dd,  $J$  = 11.4, 6.5 Hz, 1H, H-10a), 3.62 (dd,  $J$  = 11.4, 5.3 Hz, 1H, H-10b), 1.92 (br s, 1H, OH), 0.94 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.91 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.18 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.17 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.15 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.14 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.0 (C-1), 170.8 (C-4), 93.1 (C-2/C-6), 88.3 (C-9), 81.4 (C-8), 79.1 (C-2/C-6), 77.8 (C-7), 70.6 (C-3), 69.6 (C-5), 62.9 (C-10), 53.0 (C-11), 25.9 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.8 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 18.2 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 18.1 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.4 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.5 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.7 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -5.0 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ) ppm.

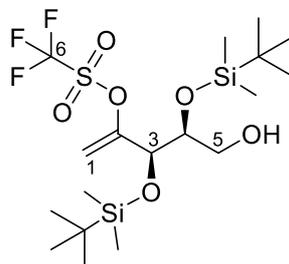
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3414, 2954, 2858, 1782, 1729, 1472, 1253, 1098, 833, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_{10}\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  537.2546, gefunden 537.2569

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{NaO}_{10}\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  559.2365, gefunden 559.2369.

### 5.5.3.3 Weitere Synthesen ausgehend von Route 2

#### Synthese von (3*R*,4*S*)-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxypent-1-en-2-yl-trifluoromethansulfonat (**204**)

**204**C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub>

494.71 g/mol

92 mg (0.15 mmol, 1.0 eq.) des Enoltriflats **185** wurden in 7 mL eines Lösungsmittelgemisch aus DCM/H<sub>2</sub>O (6:1) gelöst und mit 68 mg (0.30 mmol, 2.0 eq.) DDQ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2.5 h bei RT kräftig gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 5 mL einer ges. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung beendet und für weitere 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 6 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 15:1) gereinigt. Es wurden 70 mg (14 mmol, 93 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.46 (PE/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +4.4 (c 0.28, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.31 – 5.27 (m, 2H, H-1), 4.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.84 (ddd, *J* = 5.5, 5.4, 3.8 Hz, 1H, H-8), 3.72 (dd, *J* = 11.2, 5.5 Hz, 1H, H-5a), 3.61 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H, H-5b), 1.72 (br s, 1H, OH), 0.93 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.13 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.11 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.7 (C-2), 118.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 320.8 Hz, C-6), 106.5 (C-1), 73.5 (C-3/C4), 73.5 (C-3/C-4), 63.4 (C-5), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

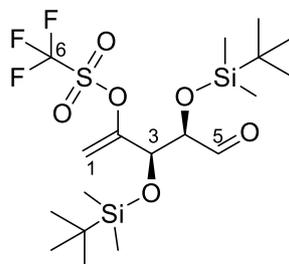
**<sup>19</sup>F-NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -73.5 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3536, 2956, 2860, 1473, 1423, 1210, 1142, 938, 837, 806 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{18}H_{38}F_3O_6SSi_2^+$   $[M+H]^+$  495.1874, gefunden 495.1867

$m/z$  berechnet für  $C_{18}H_{37}F_3NaO_6SSi_2^+$   $[M+Na]^+$  517.1694, gefunden 517.1691.

**Synthese von (3*R*,4*R*)-3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxopent-1-en-2-yl-trifluoromethanesulfonat (**205**)**



**205**

$C_{18}H_{35}F_3O_6SSi_2$   
492.70 g/mol

85 mg (0.17 mmol, 1.0 eq.) des Alkohols **204** wurden in 5 mL DCM gelöst. 109 mg (256  $\mu$ mol, 1.5 eq.) DMP wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6.5 h bei RT gerührt. Nach 2 und 4 h erfolgte die erneute Zugabe von je 72 mg (0.17 mmol, 1.0 eq.) DMP. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von 5 mL einer ges.  $NaHCO_3$ -Lösung beendet und für weitere 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 25:1) gereinigt. Es wurden 80 mg (0.16 mmol, 94 %) eines farblosen Öls isoliert.

**$R_f$ -Wert:** 0.62 (PE/EtOAc 9:1)

**$[\alpha]_D^{20}$ :** +9.1 ( $c$  0.44,  $CHCl_3$ )

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.67 (br s, 1H, H-5), 5.38 – 5.33 (m 2H, H-1), 4.53 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.05 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, H-4), 0.91 (s, 9H,  $(CH_3)_3CSi$ ), 0.90 (s, 9H,  $(CH_3)_3CSi$ ), 0.08 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.07 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.06 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.03 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 202.7 (C-5), 153.6 (C-2), 118.3 (q,  $J_{C-F}$  = 320.6 Hz, C-6), 107.5 (C-1), 77.7 (C-4), 73.7 (C-3), 25.8 ( $(CH_3)_3CSi$ ), 25.7 ( $(CH_3)_3CSi$ ), 18.3 ( $(CH_3)_3CSi$ ), 18.1 ( $(CH_3)_3CSi$ ), -4.6 ( $(CH_3)_2Si$ ), -4.7 ( $(CH_3)_2Si$ ), -5.1 ( $(CH_3)_2Si$ ), -5.4 ( $(CH_3)_2Si$ ) ppm.

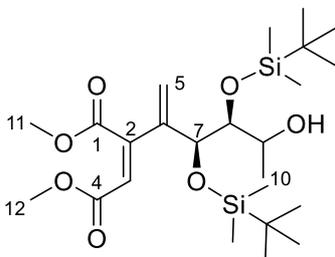
**$^{19}F$ -NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -72.9 ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2958, 2860, 1740, 1424, 1251, 1210, 1139, 1106, 837, 778  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{18}H_{36}F_3O_6SSi_2^+$   $[M+H]^+$  4953.1718, gefunden 493.1703

$m/z$  berechnet für  $C_{18}H_{35}F_3NaO_6SSi_2^+$   $[M+Na]^+$  515.1537, gefunden 515.1518.

**Synthese von Dimethyl-2-((3*S*,4*S*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxyhex-1-en-2-yl-maleat (214)**



**214**

$C_{24}H_{46}O_7Si_2$   
502.80 g/mol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 16 mg (33  $\mu$ mol, 1.0 eq.) des Aldehyds **202** in 2 mL abs.  $Et_2O$  gelöst, auf  $-78^\circ C$  gekühlt und 25  $\mu$ L (1.6 M in  $Et_2O$ , 40  $\mu$ mol, 1.2 eq.) Methyllithium hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei  $-78^\circ C$  gerührt. Durch die Zugabe von 1 mL dest.  $H_2O$  und das Erwärmen auf RT wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 1 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 12:1) gereinigt. Es wurden 8.0 mg (16  $\mu$ mol, 48 %, 55 % borsm) eines farblosen Öls isoliert.  $^1H$ -NMR-spektroskopisch wurde nur ein Diastereomer nachgewiesen.

**$R_f$ -Wert:** 0.06 (PE/EtOAc 9:1)

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -41.3 ( $c$  0.55,  $CHCl_3$ )

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.02 (s, 1H, H-3), 5.77 (s, 1H, H-5a), 5.58 (s, 1H, H-5b), 4.69 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, H-7), 3.90–3.81 (m, 4H, H-9, H-12), 3.74 (s, 3H, H-11), 3.48 (dd,  $J$  = 6.6, 2.8 Hz, 1H, H-8), 2.83 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H, OH), 1.19 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-10), 0.92 (s, 9H,  $(CH_3)_3CSi$ ), 0.86 (s, 9H,  $(CH_3)_3CSi$ ), 0.12 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.07 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.04 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ), 0.01 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si$ ) ppm.

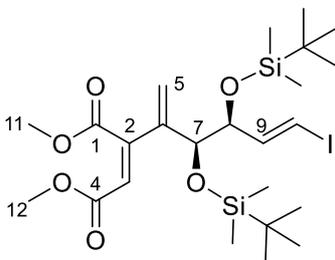
**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 167.9 (C-4), 165.6 (C-1), 148.2 (C-2), 142.4 (C-6), 123.5 (C-5), 117.8 (C-3), 77.1 (C-8), 72.8 (C-7), 69.2 (C-9), 52.6 (C-12), 52.1 (C-11), 26.0 ( $(CH_3)_3CSi$ ), 25.9 ( $(CH_3)_3CSi$ ), 20.3 (C-10), 18.2 ( $(CH_3)_3CSi$ ), 18.2 ( $(CH_3)_3CSi$ ), -3.5 ( $(CH_3)_2Si$ ), -4.2 ( $(CH_3)_2Si$ ), -4.5 ( $(CH_3)_2Si$ ), -5.0 ( $(CH_3)_2Si$ ) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3527, 2953, 2857, 1742, 1727, 1604, 1278, 1197, 867, 777  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{24}H_{47}O_7Si_2^+$   $[M+H]^+$  503.2855, gefunden 503.2862

$m/z$  berechnet für  $C_{24}H_{46}NaO_7Si_2^+$   $[M+Na]^+$  525.2674, gefunden 525.2665

**Synthese von Dimethyl-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-iodohexa-1,5-dien-2-yl-maleat (219)**



**219**

$C_{24}H_{44}IO_6Si_2$   
610.16 g/mol

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift nach TAKAI *et al.*<sup>[247]</sup> Unter Stickstoffatmosphäre wurden 40 mg (0.33 mmol, 8.0 eq.) Chrom(II)-chlorid in 1 mL abs. THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. 20 mg (41 µmol, 1.0 eq.) des Aldehyds **202** und 32 mg (82 µmol, 2.0 eq.) Iodoform wurden in 1 mL abs. THF gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Die Reaktionslösung wurde nach 5 min auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Durch die Zugabe von 1 mL dest. H<sub>2</sub>O wurde die Reaktion beendet. Nach 15 min unter Rühren bei RT wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 1 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) gereinigt. Es wurden 12 mg (20 µmol, 49 %) eines farblosen Öls isoliert.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.45 (PE/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +15.5 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

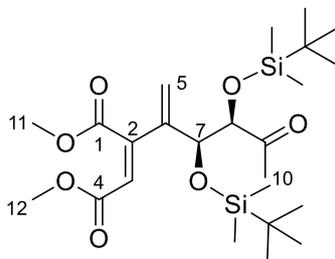
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.47 (dd,  $J$  = 14.5, 6.3 Hz, 1H, H-9), 6.24 (dd,  $J$  = 14.5, 1.1 Hz, 1H, H-10), 6.11 (s, 1H, H-3), 5.59 (s, 1H, H-5a), 5.51 (s, 1H, H-5b), 4.33 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, H-7), 4.14 (ddd,  $J$  = 6.3, 4.6, 1.1 Hz, 1H, H-8), 3.86 (s, 3H, H-12), 3.74 (s, 1H, H-11), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.03 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.00 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.0 (C-4), 165.7 (C-1), 148.2 (C-2), 145.7 (C-9), 142.3 (C-6), 124.0 (C-5), 117.9 (C-3), 78.5 (C-8), 78.2 (C-10), 75.3 (C-7), 52.6 (C-12), 52.1 (C-11), 26.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2952, 2857, 1726, 1606, 1252, 1166, 1102, 811, 776, 541  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{I}\text{NaO}_6\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  633.1535, gefunden 633.1544.

Des Weiteren wurde bei der Reaktion Keton **220** als Nebenprodukt isoliert.



**220**

$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}_2$   
500.80 g/mol

Ausbeute: 7.0 mg (14  $\mu\text{mol}$ , 34%) eines farblosen Öls.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.40 (PE/EtOAc 6:1)

**$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :** +30.0 ( $c$  0.70,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.11 (s, 1H, H-3). 5.87 (s, 1H, H-5a), 5.57 (s, 1H, H-5b), 4.69 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H, H-7), 3.91 – 3.86 (m, 4H, H-8, H-12), 3.76 (s, 3H, H-11), 2.25 (s, 3H, H-10), 0.92 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -0.02 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -0.04 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -0.06 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -0.08 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 213.3 (C-9), 167.9 (C-4), 165.7 (C-1), 147.4 (C-2), 141.0 (C-6), 126.0 (C-5), 116.2 (C-3), 79.9 (C-8), 73.7 (C-7), 52.7 (C-12), 52.2 (C-11), 28.4 (C-10), 26.0 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.9 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 18.2 ( $2 \times (\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.7 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.8 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.9 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -5.4 ( $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2858, 1742, 1726, 1604, 1169, 1095, 915, 834, 777  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_7\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  501.2698, gefunden 501.2713

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NaO}_7\text{Si}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  523.2518, gefunden 523.2546.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] WHO, "Cardiovascular diseases (CVDs)," zu finden unter [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), **2017**.
- [2] Lipid Research Clinics Programm, *J. Am. Med. Assoc.* **1984**, *251*, 351–364.
- [3] A. Nadin, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1622–1656.
- [4] A. Weizel, *Z. Ernährungswiss.* **1970**, *10*, 123–136.
- [5] M. S. Brown, J. L. Goldstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 583–660.
- [6] I. Abe, J. C. Tomesch, S. Wattanasin, G. D. Prestwich, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 279–302.
- [7] U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 773–778.
- [8] K. E. Wilson, R. M. Burk, T. Biftu, R. G. Ball, K. Hoogsteen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7151–7158.
- [9] P. J. Sidebottom, R. M. Highcock, S. J. Lane, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 648–658.
- [10] C. Dufresne, K. E. Wilson, D. Zink, J. Smith, J. D. Bergstrom, M. Kurtz, D. Rew, M. Nallin, R. Jenkins, K. Bartizal, et al., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10221–10226.
- [11] C. Dufresne, K. E. Wilson, S. B. Singh, D. L. Zink, J. D. Bergstrom, D. Rew, J. D. Polishook, M. Meinz, L. Huang, K. C. Silverman, et al., *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1923–1929.
- [12] M. J. Dawson, J. E. Farthing, P. S. Marshall, R. F. Middleton, M. J. O'Neill, A. Shuttleworth, C. Stylli, R. M. Tait, P. M. Taylor, H. G. Wildman, et al., *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639–647.
- [13] A. Baxter, B. J. Fitzgerald, J. L. Hutson, A. D. McCarthy, J. M. Motteram, B. C. Ross, M. Sapra, M. A. Snowden, N. S. Watson, R. J. Williams, et al., *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 11705–11708.
- [14] K. Hasumi, K. Tachikawa, K. Sakai, S. Murakawa, A. Endo, N. Yoshikawa, S. Kumazawa, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 689–691.

- 
- [15] S. Lindsey, H. J. J. Harwood, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 9083–9096.
- [16] S. Nakamura, H. Sato, Y. Hirata, N. Watanabe, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11078–11106.
- [17] W. M. Blows, G. Foster, S. J. Lane, D. Noble, J. E. Piercey, P. J. Sidebottom, G. Webb, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 740–754.
- [18] E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825–10826.
- [19] E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106–8125.
- [20] O. D. Hensens, C. Dufresne, J. M. Liesch, D. L. Zink, R. A. Reamer, F. VanMiddlesworth, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 399–402.
- [21] K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. la Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuru, Y. Naniwa, F. de Riccardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467–494.
- [22] J. D. Bergstrom, C. Dufresne, G. F. Bills, M. Nallin-Omstead, K. Byrne, *Annu. Rev. Microbiol.* **1995**, *49*, 607–639.
- [23] K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, M. Suzuki, P. H. Keong, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4502–4505.
- [24] H. Sato, S. Nakamura, N. Watanabe, S. Hashimoto, *Synlett* **1997**, 451–454.
- [25] J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, D. J. Rew, A. M. Amend, J. D. Karkas, R. G. Bostedor, V. S. Bansal, C. Dufresne, F. L. VanMiddlesworth, O. D. Hensens, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 80–84.
- [26] T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1019–1025.
- [27] M. Murata, M. Sano, T. Iwashita, H. Naoki, T. YasuMoto, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2693–2695.
- [28] J. Beauhaire, P.-H. Ducrot, C. Malosse, D. Rochat, I. O. Ndiege, D. O. Otieno, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1043–1046.
- [29] N. Sakabe, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1966**, 965–968.
- [30] J. Kobayashi, T. Kubota, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936–962.

- [31] G. F. Bills, F. Peláez, J. D. Polishook, M. T. Diez-Matas, G. H. Harris, W. H. Clapp, C. Dufresne, K. M. Byrne, M. Nallin-Omstead, R. G. Jenkins, *et al.*, *Mycol. Res.* **1994**, *98*, 733–739.
- [32] K. M. Byrne, B. H. Arison, M. Nallin-Omstead, L. Kaplan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1019–1024.
- [33] J. Kennedy, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 25–34.
- [34] G. T. Carter, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1783–1789.
- [35] L. Katz, S. Donadio, *Annu. Rev. Microbiol.* **1993**, 875–912.
- [36] A. J. Birch, F. W. Donovan, *Aust. J. Chem.* **1953**, *6*, 360–368.
- [37] A. Rittner, M. Grininger, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2489–2493.
- [38] C. A. Jones, P. J. Sidebottom, R. J. P. Cannell, D. Noble, B. A. M. Rudd, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1492–1498.
- [39] R. J. Cox, F. Glod, D. Hurley, C. M. Lazarus, T. P. Nicholson, B. A. M. Rudd, T. J. Simpson, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2004**, 2260–2261.
- [40] B. Bonsch, V. Belt, C. Bartel, N. Duensing, M. Koziol, C. M. Lazarus, A. M. Bailey, T. J. Simpson, R. J. Cox, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6777–6780.
- [41] R. J. P. Cannell, M. J. Dawson, R. S. Hale, R. M. Hall, D. Noble, S. Lynná, N. L. Taylor, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 247–249.
- [42] T. S. Chen, B. Petuch, J. Macconnell, R. White, G. Dezeny, B. Arison, J. D. Bergstrom, L. Colwell, L. Huang, R. L. Monaghan, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1290–1294.
- [43] E. Liddle, A. Scott, L. Han, D. Ivison, T. J. Simpson, C. L. Willis, R. J. Cox, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1727–1730.
- [44] R. J. Cox, A. S. Evitt, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 229–232.
- [45] Y. H. Chooi, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9933–9953.
- [46] E. J. Skellam, D. Hurley, J. Davison, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, R. J. Cox, *Mol. Biosyst.* **2010**, *6*, 680–682.
- [47] N. Liu, Y. S. Hung, S. S. Gao, L. Hang, Y. Zou, Y. H. Chooi, Y. Tang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3560–3563.

- [48] J. Piel, C. Hertweck, P. R. Shipley, D. M. Hunt, M. S. Newman, B. S. Moore, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 943–955.
- [49] J. Ligon, S. Hill, J. Beck, R. Zirkle, I. Molnár, J. Zawodny, S. Money, T. Schupp, *Gene* **2002**, *285*, 257–267.
- [50] A. V. Qualley, J. R. Widhalm, F. Adebessin, C. M. Kish, N. Dudareva, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 16383–16388.
- [51] J. B. Gibbs, D. L. Pompliano, S. D. Mosser, E. Rands, R. B. Lingham, S. B. Singh, E. M. Scolnick, N. E. Kohl, A. Oliff, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 7617–7620.
- [52] Y. Qian, S. M. Sebti, A. D. Hamilton, *PeptideScience* **1997**, *43*, 25–41.
- [53] F. Tamanoi, *Trends Biochem. Sci.* **1993**, *18*, 349–353.
- [54] V. Manne, C. S. Ricca, J. G. Brown, A. V. Tuomari, N. Yan, D. Patel, R. Schmidt, M. J. Lynch, C. P. Ciosek, J. M. Carboni, et al., *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 121–137.
- [55] J. Grünler, J. Ericsson, G. Dallner, *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, *1212*, 259–277.
- [56] M. D. Greenspan, H. G. Bull, J. B. Yudkovitz, D. P. Hanf, A. W. Alberts, *Biochem. J.* **1993**, *289*, 889–895.
- [57] S. Dhe-Paganon, J. Magrath, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1994**, *33*, 13355–13362.
- [58] T. Kimura, Y. Takase, K. Hayashi, H. Tanaka, I. Ohtsuka, T. Saeki, M. Kogushi, T. Yamada, T. Fujimori, I. Saitou, et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1630–1640.
- [59] A. Endo, K. Hasumi, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 541–550.
- [60] R. A. Willis, K. Folkers, J. L. Tucker, C.-Q. Ye, L.-J. Xia, H. Tamagawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, *87*, 8928–8930.
- [61] K. Folkers, P. Langsjoen, R. Willis, P. Richardson, L.-J. Xia, C.-Q. Ye, H. Tamagawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, *87*, 8931–8934.
- [62] S. Bellosta, A. Corsini, *Expert Opin. Drug Saf.* **2012**, *11*, 933–946.
- [63] M. Brault, J. Ray, Y.-H. Gomez, C. S. Mantzoros, S. S. Daskalopoulou, *Metabolism.* **2014**, *63*, 735–745.
- [64] K. Mookhtiar, S. Kalinowski, D. Zhang, C. D. Poulter, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 11201–11207.

- [65] T. R. Tansey, I. Shechter, *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 1529, 49–62.
- [66] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman And Company, New York, **2002**.
- [67] K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. De Riccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, Z. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2184–2187.
- [68] K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsuru, E. W. Yue, Z. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2187–2190.
- [69] K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2190–2191.
- [70] D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, M. Sefkow, A. J. Robichaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12111–12112.
- [71] D. Stoermer, S. Caron, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9115–9125.
- [72] S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9126–9134.
- [73] A. Armstrong, L. H. Jones, P. A. Barsanti, *J. Org. Chem.* **1998**, 39, 3337–3340.
- [74] A. Armstrong, P. A. Barsanti, L. H. Jones, G. Ahmed, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7020–7032.
- [75] Y. Hirata, S. Nakamura, N. Watanabe, O. Kataoka, T. Kurosaki, M. Anada, S. Kitagaki, M. Shiro, S. Hashimoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8898–8925.
- [76] D. A. Nicewicz, A. D. Satterfield, D. C. Schmitt, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17281–17283.
- [77] Y. Wang, O. Kataeva, P. Metz, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2075–2080.
- [78] Y. Wang, P. Metz, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3335–3337.
- [79] T. Kawamata, M. Nagatomo, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1814–1817.
- [80] S. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1–10.
- [81] S. F. Martin, S. Naito, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7592–7593.
- [82] S. Naito, M. Escobar, P. R. Kym, S. Liras, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4200–4208.

- [83] K. D. Freeman-Cook, R. L. Halcomb, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6153–6159.
- [84] J. O. Bunte, A. N. Cuzzupe, A. M. Daly, M. A. Rizzacasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6376–6380.
- [85] I. Paterson, K. Feßner, M. R. V. Finlay, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4301–4304.
- [86] H. Koshimizu, T. Baba, T. Yoshimitsu, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2777–2780.
- [87] N. S. Sheikh, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9492–9504.
- [88] T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309–3362.
- [89] J. C. Harmange, B. Figadère, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754.
- [90] G. Jalce, X. Franck, B. Figadère, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2537–2581.
- [91] S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4109–4118.
- [92] J. Adrian, L. J. Gross, C. B. W. Stark, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2104–2123.
- [93] B. Lygo, D. Slack, C. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6629–6632.
- [94] L. J. Brown, I. B. Spurr, S. C. Kemp, N. P. Camp, K. R. Gibson, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2489–2492.
- [95] H. Göksel, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433–3436.
- [96] E. Klein, W. Rojahn, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2353–2358.
- [97] J. E. Baldwin, M. J. Crossley, E.-M. M. Lehtonen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 918–920.
- [98] D. M. Walba, M. D. Wand, M. C. Wilkes, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4396–4397.
- [99] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- [100] L. Albarella, D. Musumeci, D. Sica, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 997–1003.
- [101] V. Piccialli, N. Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4695–4699.
- [102] M. de Champdoré, M. Lasalvia, V. Piccialli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9781–9784.
- [103] T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Tetrahedron* **2003**, *42*, 948–951.

- [104] P. J. di Dio, S. Zahn, C. B. W. Stark, B. Kirchner, *Z. Naturforsch. B* **2010**, *65*, 367–375.
- [105] D. Oetzmann, *Masterarbeit*, Universität Hamburg, **2016**.
- [106] A. J. K. Roth, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2014**.
- [107] B. Biermann, *Masterarbeit*, Universität Hamburg, **2015**.
- [108] P. Merkel, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2019**.
- [109] L. C. A. Carstensen, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2018**.
- [110] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [111] T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3166–3168.
- [112] K. C. Nicolaou, Y. Li, K. C. Fylaktakidou, H. J. Mitchell, H.-X. Wei, B. Weyershausen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3968–3972.
- [113] K. J. Klabunde, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5985–5990.
- [114] R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 18–23.
- [115] C. D. Hurd, *J. Chem. Educ.* **1970**, *47*, 481–482.
- [116] B. Das, B. Venkataiah, P. Madhusudhan, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 249–252.
- [117] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219.
- [118] M. Bessodes, D. Komiotis, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 579–580.
- [119] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.
- [120] V. Schwarz, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1962**, *27*, 2567–2574.
- [121] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65–104.
- [122] R. J. Gritter, T. J. Wallace, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1051–1056.
- [123] M. Uchiyama, Y. Kimura, A. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10013–10017.
- [124] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [125] P. Langer, *J. für Prakt. Chemie* **2000**, *342*, 728–730.
- [126] H. Babad, A. G. Zeiler, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 75–91.

- [127] W. Hentschel, *J. für Prakt. Chemie* **1887**, 99, 305–317.
- [128] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 922–923.
- [129] H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 754–754.
- [130] H. A. Staab, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609, 75–83.
- [131] V. Piccialli, *Synthesis* **2007**, 2585–2607.
- [132] H. Cheng, C. B. W. Stark, *Angew. Chem.* **2010**, 49, 1587–1590.
- [133] V. Dragojlovic, *ChemTexts* **2015**, 1, 1–30.
- [134] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.
- [135] A. K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5788–5791.
- [136] K. B. Wiberg, J. R. Snoonian, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1402–1407.
- [137] T. J. Donohoe, P. C. M. Winship, D. S. Walter, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6394–6397.
- [138] B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353–3356.
- [139] P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7047–7048.
- [140] C. J. R. Bataille, T. J. Donohoe, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 114–128.
- [141] V. VanRheenen, D. Y. Cha, W. M. Hartley, *Org. Synth.* **1978**, 58, 43–48.
- [142] U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115–132.
- [143] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5250–5281.
- [144] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, 317, 1189–1192.
- [145] V. G. Dryuk, *Tetrahedron* **1976**, 32, 2855–2866.
- [146] I. Paterson, R. D. Tillyer, J. B. Smaill, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7137–7140.
- [147] S. P. Sau, N. E. Fahmi, J. Y. Liao, S. Bala, J. C. Chaput, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2302–2307.
- [148] W. H. Hartung, *Org. React.* **1953**, 7, 263.
- [149] C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1746–1757.

- [150] V. Y. Dudkin, J. S. Miller, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 736–738.
- [151] F. Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1049–1054.
- [152] R. Schmidt, Richard, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763–764.
- [153] R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1257–1270.
- [154] T. Iversen, D. K. Bundle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240–1241.
- [155] H. P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, *1*, 2247–2250.
- [156] X. Wang, S. Li, H. Yu, J. Yu, S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7777–7780.
- [157] A. F. Holleman, N. Wiberg, in *Lehrb. Der Anorg. Chemie*, Walter De Gruyter, **2007**.
- [158] N. R. Easton, C. A. Lukach, V. B. Fish, P. N. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4731–4732.
- [159] M. B. Smith, W. E. Becker, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4215–4227.
- [160] K. Lühder, D. Nehls, K. Madeja, *J. prakt. Chem.* **1983**, *325*, 1027–1029.
- [161] K. Rühlmann, *Synthesis* **1971**, *5*, 236–253.
- [162] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [163] M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517–524.
- [164] S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707–3738.
- [165] P. Q. Huang, X. Zheng, X. M. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039–9041.
- [166] T. Shimizu, K. Osako, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685–2688.
- [167] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.
- [168] P. T. Izzo, S. R. Safir, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 701–703.
- [169] R. Brückner, in *Reaktionsmechanismen*, Spektrum, **2004**.
- [170] G. S. Silverman, P. E. Rakita, *Handbook of Grignard Reagents*, CRC Press, Florida, **1996**.
- [171] S. Raghavan, P. K. Samanta, *Synlett* **2013**, *24*, 1983–1987.

- [172] R. Pappo, D. S. Allen, W. S. Johnson, R. U. Lemieux, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- [173] D. C. Whitehead, B. R. Travis, B. Borhan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3797–3800.
- [174] E. Vedejs, T. J. Fleck, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861–5871.
- [175] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265.
- [176] P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421–433.
- [177] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [178] H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278–1291.
- [179] P. O. Norrby, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8470–8478.
- [180] S. Sagner, W. Eisenreich, M. Fellermeier, C. Latzel, A. Bacher, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2091–2094.
- [181] J. Piel, J. Donath, K. Bandemer, W. Boland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2478–2481.
- [182] D. Shabat, B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1437–1440.
- [183] P. Patschinski, H. Zipse, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3318–3321.
- [184] D. A. Evans, “Evans’ pKa table,” zu finden unter [http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans\\_pKa\\_table.pdf](http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf), **2020**.
- [185] J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979–982.
- [186] G. T. Crisp, W. J. Scott, *Synthesis* **1985**, 335–337.
- [187] I. M. Lyapkalo, M. A. K. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4019–4023.
- [188] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.
- [189] E. Hirsch, S. Hünig, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3687–3696.
- [190] W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040.

- [191] W. J. Scott, M. R. Peña, K. Swärd, S. J. Stoessel, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302–2308.
- [192] A. De Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506.
- [193] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.
- [194] G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427–436.
- [195] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [196] S. Jagtap, *Catalysts* **2017**, *7*, 267–320.
- [197] A. Behr, S. Toepell, S. Harmuth, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16320–16326.
- [198] A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810–1817.
- [199] W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630–4632.
- [200] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- [201] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723–6733.
- [202] N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314–321.
- [203] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.
- [204] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207–210.
- [205] N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980.
- [206] T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 691–694.
- [207] T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201–2208.
- [208] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [209] H. C. Brown, D. Basavaiah, S. U. Kulkarni, N. G. Bhat, J. V. N. Vara Prasad, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 239–246.
- [210] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255.
- [211] C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.
- [212] D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 878–879.

- [213] N. W. J. Ang, C. S. Buettner, S. Docherty, A. Bismuto, J. R. Carney, J. H. Docherty, M. J. Cowley, S. P. Thomas, *Synth.* **2018**, *50*, 803–808.
- [214] A. Bismuto, S. P. Thomas, M. J. Cowley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15356–15359.
- [215] S. Mandal, P. K. Verma, K. Geetharani, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13690–13693.
- [216] H. Y. Jung, X. Feng, H. Kim, J. Yun, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3444–3449.
- [217] A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985.
- [218] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, 1–652.
- [219] H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 619–622.
- [220] A. L. Casado, P. Espinet, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771–11782.
- [221] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595.
- [222] V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434–5444.
- [223] M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626–2634.
- [224] Y. Arakawa, O. Wada, T. H. Yu, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1981**, *60*, 1–7.
- [225] V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73–78.
- [226] J. Ye, R. K. Bhatt, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1–5.
- [227] L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359–5364.
- [228] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1411–1416.
- [229] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394.
- [230] R. C. Hartley, J. Li, C. A. Main, G. J. McKiernan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4825–4864.
- [231] W. E. Noland, C. L. Etienne, N. P. Lanzatella, *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 381–388.
- [232] S. Matsubara, M. Sugihara, K. Utimoto, *Synlett* **1998**, 313–315.

- [233] T. Kauffmann, B. Ennen, J. Sander, R. Wieschollek, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 237–238.
- [234] T. Kauffmann, B. Ennen, J. Sander, R. Wieschollek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 244–245.
- [235] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *6*, 521–522.
- [236] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998.
- [237] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191–1223.
- [238] E. P. Lodge, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353–3361.
- [239] X. Fan, P. J. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2389–2400.
- [240] A. Saytzeff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, *179*, 296–301.
- [241] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
- [242] J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327–4329.
- [243] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
- [244] E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Olla, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841–5883.
- [245] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- [246] J. B. Lambert, S. Gronert, H. F. Shurvell, D. A. Lightner, *Spektroskopie - Strukturaufklärung in Der Organischen Chemie*, Pearson, München, **2012**.
- [247] T. Okazoe, K. Takai, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951–953.
- [248] J. K. Kochi, P. E. Moadlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4094–4096.
- [249] W. J. Christ, J. K. Cha, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947–3950.
- [250] J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943–3946.
- [251] B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919–1929.
- [252] A. Richter, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2012**.
- [253] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [254] A. V. Malkov, P. Kočovský, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29–36.

- [255] J. M. Barks, B. C. Gilbert, A. F. Parsons, B. Upeandran, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6249–6252.
- [256] A. Shamsabadi, V. Chudasama, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2865–2872.
- [257] L. Troisi, C. Granito, L. Ronzini, F. Rosato, V. Videtta, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5980–5983.
- [258] M. S. Chen, N. Prabakaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970–6971.
- [259] V. Farmer, T. Welton, *Green Chem.* **2002**, *4*, 97–102.
- [260] A. J. Bailey, W. P. Griffith, S. I. Mostafa, P. A. Sherwood, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 268–271.
- [261] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [262] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [263] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [264] H. S. Oh, R. Xuan, H. Y. Kang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4458–4463.
- [265] X. Li, J. Zhao, X. Xie, Y. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8119–8133.
- [266] H. Wei, Y. Li, K. Xiao, B. Cheng, H. Wang, L. Hu, H. Zhai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5974–5977.
- [267] C. Belger, N. M. Neisius, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12214–12220.
- [268] G. Hirata, N. Yamada, S. Sanada, G. Onodera, M. Kimura, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 600–603.
- [269] P. E. Berget, N. E. Schore, *Organometallics* **2006**, *25*, 552–553.
- [270] A. Esswein, H. Rembold, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 287–305.
- [271] P. Wang, B. K. Chun, S. Rachakonda, J. Du, N. Khan, J. Shi, W. Stec, D. Cleary, B. S. Ross, M. J. Sofia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6819–6824.
- [272] Y. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.
- [273] C. C. Wei, S. De Bernardo, J. P. Teng, J. Borgese, M. Weigele, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3462–3467.

- [274] A. Sánchez-Eleuterio, W. H. García-Santos, H. Díaz-Salazar, M. Hernández-Rodríguez, A. Cordero-Vargas, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8464–8475.
- [275] G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500–7506.

## 7 Anhang

### 7.1 Gefahrstoffverzeichnis

In der nachfolgenden **Tabelle 7.1** sind die verwendeten Chemikalien für die durchgeführten Synthesen aufgelistet.

**Tab. 7.1:** Gefahrstoffverzeichnis.

Substanzname	GHS-Kodierung	H- und P-Sätze
Acetanhydrid	GHS 02, GHS 05, GHS 06	H226-H302-H331-H314-H335; P210-P260-P280-P303+P361+353-P305+P351-P338-P312
Aceton	GHS 02, GHS 07	H225-H319-H336; P210-P233-P280-P303+P361+P353-P370+P378
Acetonitril	GHS 02, GHS 07	H225-H302+H312+H332-H319; P210-P240-P302+P352-P305+P351+P338-P403+P233
Acetylendicarbon-säuredimethylester	GHS 05, GHS 07	H314-H335; P280-P301+P330+P331-P303+P361+P353-P305+P351+P338-P310
Ammoniumchlorid	GHS 07	H302-H319; P305+P351+P338
L-Ascorbinsäure	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Benzylalkohol	GHS 07	H302-H319-H332; P261-P301+PP312+P330-P305+351+P338
Benzylbromid	GHS 07	H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
Benzyltrichloracetimidat	GHS 07	H302-H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
Boran Tetrahydrofuran-Komplex Lösung (1.0 M in THF)	GHS 02, GHS 05, GHS 07, GHS 08	H225-H260-H302-H318-H335-H351; P201-P210-P231+P232-P280-P305+P351+P338-P310-P308+P313
Bortrifluorid-diethyletherat	GHS 02, GHS 05, GHS 06, GHS 08	H226-H302-H314-H330-H372; P260-P280-P284-P305+P351+P338-P310
Bromaceton	GHS 02, GHS 06	H226-H315-H319-H330-H335; P210-P233-P240-P241-P260-P264-P280-P301+P310-P302+P352-P303+P361+P353-P304+P340-P330
N-Bromsuccinimid	GHS 05, GHS 07	H302-H314; P280-P305+P351+P338-P310
BURGESS-Reagenz	GHS 07	H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
tert-Butanol	GHS 02, GHS 07	H225-H332-H319-H335-H336; P210-P240-P305+P351+P338-P403+P233
cis-Buten-1,4-diol	GHS 07	H302; P301+P312+P330
tert-Butyldimethylsilylchlorid	GHS 02, GHS 05, GHS 09	H228-H314-H411; P210-P260-P273-P280-P303+P361+P353-P305+P351+P338-P310
tert-Butyldimethylsilyltriflat	GHS 02, GHS 05, GHS 07	H226-H314-H335; P261-P280-P305+P351+P338-P310
1,1'-Carbonyldiimidazol	GHS 05, GHS 07	H302-H314, P280-P305+P351+P338-P310
Catechol	GHS 06, GHS 08	H301-H311-H315-H319-H341-H350; P261-P301+P330+P331-P310-P302+P352+P312-P305+P351+P338-P310
Catecholboran	GHS 02, GHS 05	H225-H314; P210-P280-P305+P351+P338-P310
Cer(IV)-sulfat	GHS 07	H315-H319-H335; P305+P351+P338

ANHANG

Substanzname	GHS-Kodierung	H- und P-Sätze
Chloroform	GHS 06, GHS 08	H302-H315-H319-H331-H336-H351-H361d-H372; P261-P281-P305+P351+P338, P311
Chloroform- <i>d</i>	GHS 06, GHS 08	H302-H315-H319-H331-H336-H351-H361d-H372; P261-P281-P305+P351+P338, P311
<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	GHS 02, GHS 05, GHS 08	H242-H302-H314; P280-P301+P330+P331-P305+P351+P338-P301+P312
Chrom(II)-chlorid	GHS 07	H302-H315-H319-H335; P280-P301+P330+P331-P302+P352-P304+P340-P332+P313-P337+P313
<i>E,E,E</i> -Cyclododecatrien	GHS 08, GHS 09	H304-H410; P273-P301+P310-P331-P391-P405-P501
<i>cis</i> -1,2-Cyclohexandiol	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
<i>trans</i> -1,2-Cyclohexandiol	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
DBU	GHS 05, GHS 06	H290-H301-H314-H412; P273-P280-P301+P310-P305+P351+P338
1,2-Decandiol	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
DESS-MARTIN-Periodinan	GHS 03, GHS 07	H272-H315-H319-H335; P210-P220-P221-P305+P351+P338-P370+P378
2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	GHS 06	H301; P301+P310
Dichlormethan	GHS 07, GHS 08	H315-H319-H335-H336-H351-H373; P261-P281-P305+P351+P338
Diethylether	GHS 02, GHS 07	H224-H302-H336; P210-P261
Diiodmethan	GHS 06	H301+H311-H332-H315-H319-H335; P280-P302+P352-P305+P351+P338-P308+P310
Dimethoxypropan	GHS 02, GHS 07	H225-H319; P210-P305+P351+P338
Dimethylamin Hydrochlorid	GHS 07	H302-H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	GHS 02, GHS 07, GHS 08	H226-H312-H332-H319-H360D; P201-P210-P302+P352-P304+P340-P305+P351+P338-P308+P313
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid	GHS 07	H315-H319; P305+P351+P338
Dimethyltitanocen	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
1,4-Dioxan	GHS 02, GHS 07, GHS 08	H225-H319-H335-H351; P210-P261-P281-P305+P351+P338
Erythrit	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Essigsäure (konz.)	GHS 02, GHS 05	H226-H290-H314; P210-P280-P301+P330+P331-P305+P351+P338-P308+P310
Ethylacetat	GHS 02, GHS 07	H225-H319-H336; P210-P261-P305+P351+P338
D-Glucal	GHS 07	H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
Guaifenesin	GHS 07	H302; P301+P312+P330
Hexachloraceton	GHS 06, GHS 09	H302-H331-H317-H411; P261-P280-P301+P312+P330-P304+P340-P311-P403+P233
Hydroquinolin-1,4-phthalazindiyl-diether	GHS 07	H317; P280-P302+P352
Imidazol	GHS 05, GHS 07, GHS 08	H360D-H302-H314; P201-P280-P301+P330+P331-P305+P351+P338-P308+P310
2-Iodbenzoesäure	GHS 05, GHS 07	H302-H315-H318-H335; P261-P280-P305+P351+P338

ANHANG

Substanzname	GHS-Kodierung	H- und P-Sätze
Iodoform	GHS 07	H302+H312+H332-H315-H319-H335; P261-P280-P305+P351+P338
2-Iodoxybenzoesäure	GHS 05, GHS 07	H314-H335; P261-P280-P305+P351+P338-P310
Kaliumcarbonat	GHS 07	H315-H319-H335; P302+P352-P305+P351+P338
Kaliumosmat Dihydrat	GHS 06	H301+H311+H331; P261-P280-P301+P310-P311
Kaliumperchlorat	GHS 03, GHS 07	H271-H302; P210
Kaliumpermanganat	GHS 03, GHS 05, GHS 07, GHS 09	H272-H302-H314-H410; P210-P220-P260-P280-P305+P351+P338-P370+P378
Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®)	GHS 05	H314; P260-P280-P303+P361+P353-P304+P340+P310-P305+P351+P338
Kaliumtrimethylsilanolat	GHS 05	H314; P303+P361+P353-P305+P351+P338
Kupferiodid	GHS 05, GHS 07, GHS 09	H302-H315-H317-H318-H335-H410; P280-P301+P312+P330-P305+P351+P338
Kupfertriflat	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
S-Limonen	GHS 02, GHS 07, GHS 09	H226-H315-H317-H410; P210-P273-P280-P302+P352
Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (1.0 M in THF)	GHS 02, GHS 05, GHS 07, GHS 08	H225-H302-H314-H335-H336-H351; P201-P210-P280-P303+P361+P353-P305+P351+P338-P310-P308+P313
Lithium- <i>tert</i> -butoxid	GHS 02, GHS 05, GHS 07	H251-H302-H314; P235-P260-P280-P301+P330+P353-P305+P351+P338
2,6-Lutidin	GHS 02, GHS 07	H226-H302-H315-H319; P210-P260-P302+P352-P305+P351+P338
Magnesiumsulfat	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Maleinsäure	GHS 05, GHS 07	H302-H312-H315-H317-H318-H335; P261-P264-P280-P302+P352+P312-P305+P351+P338-P310
Maleinsäuredimethylester	GHS 07, GHS 08	H302-H317-H319-H335-H373; P280-P301+P312+P330-P304+P340-P305+P351+P338-P333+P313-P337
Mangandioxid	GHS 07, GHS 08	H302+H332-H373; P314
MARTIN-Sulfuran	GHS 05	H314; P260-P280-P301+P3030+P331-P303+P361+P353-P304+P340-P305+P351+P338-P310-P405+P501
Methanol	GHS 02, GHS 06, GHS 08	H225-H301-H311-H331-H370; P210-P260-P208-P301+P310+P311
Methansulfonamid	GHS 07	H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
4-Methoxybenzylchlorid	GHS 05	H314; P280-P301+P330+P331-P303+P361+P353-P305+P351+P338
Methylithium (1.6 M in Et <sub>2</sub> O)	GHS 02, GHS 05, GHS 07	H225-H250-H260-H302-H314-H336; P210-P223-P231+P232-P370+P378-P422
Methylmagnesiumbromid (3.0 M in Et <sub>2</sub> O)	GHS 02, GHS 05, GHS 07	H225-H260-H302-H314-H336; P210-P223-P231+P232-P261-P370+P378-P422
Methylmagnesiumchlorid (3.0 M in THF)	GHS 02, GHS 05, GHS 07, GHS 08	H225-H260-H302-H314-H335-H351; P210-P231+P232-P280-P370+P378-P402+P404-P403+P235
<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	GHS 07	H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
Molybdän(V)-chlorid	GHS 05	H314; P280-P305+P351+P338-P310
3-Morpholin-1,2-propandiol	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	

ANHANG

Substanzname	GHS-Kodierung	H- und P-Sätze
Natriumborhydrid	GHS 02, GHS 05, GHS 06, GHS 08	H260-H301-H314-H360F; P201-P231+P232-P280- P308+P313-P370+P378-P402+P404
Natriumbromat	GHS 03, GHS 07, GHS 08	H271-H302-H315-H319-H335-H341-H350; P210- P221-P283-P305+P351+P338-P306+P360- P370+P380+P375-P420-P501
Natriumchlorid	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl)	GHS 02	H260; P223-P231+232-P370+P378-P422
Natriumhydrogencarbonat	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Natriumhydroxid	GHS 05	H290-H314; P280-P305+P351+P338-P310
Natriumperiodat	GHS 03, GHS 05, GHS 08, GHS 09	H271-H314-H372-H400; P210-P221-P273-P280- P301+P330+P331-P305+P351+P338-P308+P310
Natriumsulfit	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
NYSTED-Reagenz (20 wt.% in THF)	GHS 02, GHS 07, GHS 08	H225-H319-H335-H351; P210-P280- P305+P351+P338-P370+P378-P403+P235
Petrolether	GHS 02, GHS 08	H225-H304-H340-H350-H361f-H373-H412; P201- P210-P273-P281-P301+P310-P308+P313
Perflourbutansulfonylfluorid	GHS 05	H314; P280-P305+P351+P338
<i>N</i> -Phenyl-bis- (trifluormethansulfonimid)	GHS 07	H315-H319-H335; P261-P305+P351+P338
2-Phenylpropan-1,3-diol	GHS 05	H318; P280-P305+P351+P338
Pinacol	GHS 02, GHS 07	H228-H315; P210
Pinacolboran	GHS 02, GHS 07, GHS 08	H225-H260-H315-H360FD; P210- P303+P361+P353-P231+P232-P280-P308+P313
(+)-Pinandiol	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
2-Propanol	GHS 02, GHS 07	H225-H319-H336; P210-P240-P305+P351+P338- P403+P223
1,2-Propandiol	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Pyridin	GHS 02, GHS 07	H225-H302-H312-H315-H319-H332; P210-P280- P305+P351+P338
Pyridin- <i>N</i> -Oxid	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Ruthenium(III)-chlorid	GHS 05	H314; P280-P305+P351+P338-P310
Salzsäure (konz.)	GHS 05, GHS 07	H290-H314-H335; P260-P280-P303+P361+P353- P304+P340+P310-P305+P351+P338
Scandiumtriflat	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Schwefelsäure (konz.)	GHS 05	H314-H412; P273-P280-P305+P351+P338-P310
Silber(I)-oxid	GHS 03, GHS 05, GHS 09	H271-H318-H410; P210-P280- P305+P351+P338+P310-P370+P378- P371+P380+P375
Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid	GHS 07	H302; P264-P270-P301+P312+P330-P501
Tetrachlorkohlenstoff	GHS 06, GHS 08	H301+H311+H331-H317-H351-H372-H412-H420; P261-P273-P280-P301+P310+P330-P403+P233- P502
Tetrahydrofuran	GHS 02, GHS 07, GHS 08	H225-H319-H335-H351; P210-P261-P281- P305+P351+P338
Tetrakis(triphenylphosphin)- palladium	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	

ANHANG

Substanzname	GHS-Kodierung	H- und P-Sätze
Tetrapropylammonium-perruthenat	GHS 03, GHS 07	H272-H315-H319-H335; P220-P261-P305+P351+P338
Titan(IV)-chlorid (1.0 m in DCM)	GHS 05, GHS 06, GHS 08	H314-H331-H336-H351; P201-P280-P303+P361+P353-P304+P340+P311-P305+P351+P338-P310-P308+P313
Titanocendichlorid	GHS 07	H315-H335; P261
Toluol	GHS 02, GHS 07, GHS 08	H225-H304-H315-H336-H361d-H373; P210-P261-P281-P301+P310-P331
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat	GHS 05, GHS 07	H290-H315-H319-H335; P302+P352-P305+P351+P338
Tributylzinnhydrid	GHS 06, GHS 07, GHS 08	H301-H312-H315-H319-H360FD-H372-H410; P273-P302+P352-P305+P351-P338-P309+P310
Trichloracetonitril	GHS 06, GHS 09	H301-H311-H331-H411; P261-P280-P301+P330+P331+P310-P302+P352+P312-P304+P340+P311-P403+P233
Trichloracetylchlorid	GHS 05, GHS 06	H302-H314-H330; P260-P280-P284-P305+P351+P338-P310
Triethylamin	GHS 02	H225-H302-H311+H331, H314, H335; P210-P280-P303+P361+P353-P304+P340-P310
Triethylsilylchlorid	GHS 02, GHS 05, GHS 06	H226-H301-H314; P210-P280-P301+P310+P330-P303+P361+P353-P305+P351+P338-P310
Trimethylsilylchlorid	GHS 02, GHS 05, GHS 06	H225-H301+H331-H312-H314-H335; P210-P233-P261-P301+P310+P330-P370+P378-P403+P233
Trimethylsulfoniumiodid	GHS 07	H315-H319-H335; P302+P352-P304+P340-P305+P351+P338
Triphenylphosphin	GHS 07, GHS 08	H302-H317-H373; P280-P301+P312+P330-P333+P313
Tritylchlorid	GHS 05, GHS 09	H314-H410; P280-P301+P330+P331-P303+P361+P353-P305+P351+P338-P310
Wasserstoffperoxid (30 wt.% in H <sub>2</sub> O)	GHS 05, GHS 07	H302-H318-H412; P280-P301+P312+P330-P305+P351+P338-P310
Zinkchlorid	GHS 05, GHS 07, GHS 09	H302-H314-H410; P273-P280-P301+P330+P331-P305+P351+P338-P308+P310
Zinktriflat	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Zitronensäure	GHS 07	H319; P280-P305+P351+P338-P337+P313

**GHS-Piktogramme**



## **7.2 Eidesstaatliche Versicherung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Hamburg, den

Denise Oetzmann

## 8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christian B. W. Stark für die interessante Aufgabenstellungen, als auch für die fortwährende Unterstützung während der Arbeit danken und für die Möglichkeit, meine Promotion in seinem Arbeitskreis durchzuführen. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt meinem Laborpartner Dr. Gunnar Ehrlich für die schöne Zeit im Labor, dafür dass Du für jede Frage eine Antwort hattest und für das Korrekturlesen dieser Dissertation.

Weiterhin möchte ich mich bei allen ehemaligen und aktiven Mitarbeitern des Arbeitskreises Stark bedanken. Einen ganz besonderen Dank gilt hierbei dem *Triumvirat* bestehend aus Katha und Carina für die unzähligen Kaffeepausen zu dritt. Darüber hinaus möchte ich mich auch bei Lara und Sarah bedanken, die später das Kaffee-Quintett komplementiert haben. Des Weiteren möchte ich mich bei Caro bedanken, auch wenn uns mittlerweile mehr als ein Abzug trennt. Vielen Dank für die Ablenkungen außerhalb des Labors und die vielen Unternehmungen und Feiern.

Auch gilt mein Dank Natascha und Conny für die unzähligen kulinarischen Wochenhighlights bei RUCOLA E PARMA.

Meinen Florakindern möchte ich danken für den schönsten Nebenjob der Welt und dafür, dass es noch ein Leben außerhalb der Universität gibt. Ein ganz besonderer Dank gilt hierbei Clifford, der mir gezeigt hat, dass man das Leben nicht zu ernst nehmen sollte.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, bedanken. Ihr habt mich über meine komplette Studien- und Promotionszeit immer unterstützt – auch in schwierigen Zeiten. Dafür bin ich euch unendlich dankbar.