



**Enantioselektive Allyladditionen und
Diels-Alder Reaktionen –
Effiziente Werkzeuge in der Synthese Tetrahydroanthrachinon-
und Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dietrich Böse

Aus Ischewsk, Russland

Düsseldorf, November 2014

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; Detaillierte bibliographische Daten sind im Internet Über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Dietrich Böse

Enantioselektive Allyladditionen und Diels-Alder Reaktionen – Effiziente Werkzeuge in der Synthese Tetrahydroanthrachinon- und Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe (Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Band 18)

1. Auflage 2014

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils Gültigen Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Textgestaltung: Dietrich Böse

Cover: Dietrich Böse

Gedruckt mit der Genehmigung
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Univ.-Prof. Dr. Jörg Pietruszka
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2014



**Enantioselektive Allyladditionen und
Diels-Alder Reaktionen –
Effiziente Werkzeuge in der Synthese Tetrahydro-
anthrachinon- und Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dietrich Böse

aus Ischewsk, Russland

Düsseldorf, November 2014

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert.

S. Hiessl, D. Böse, S. Oetermann, J. Eggers, J. Pietruszka, A. Steinbuchel, *Appl. Environm. Microbiol.* **2014**, *80*, 5231-5240; "Latex clearing protein - an oxygenase cleaving poly(*cis*-1,4-isoprene) rubber at the *cis*-double bonds."

D. Böse, W. Frey, J. Pietruszka, *Synthesis* **2014**, *46*, 2524-2532; "The "Mikami"-catalyst in enantioselective Diels-Alder reactions of juglone-based dienophiles with different 1-oxygenated dienes: an investigation on the substitution pattern dependent regioselectivity."

D. Böse, P. Niesobski, M. Lübcke, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4699-4703; "A Diastereoselective One-Pot/Three-Steps Cascade Towards α -Substituted Allylboronic Esters."

D. Böse, J. Pietruszka, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **2014**, *62*, 267-268; "Jahresrückblick Organische Chemie: Naturstoff(total)synthese."

S. Bartlett, D. Böse, D. Ghori, B. Mechsner, J. Pietruszka, *Synthesis* **2013**, *45*, 1106; "Enantiomerically Pure Allylboronic Esters as Versatile Reagents in the Enantioselective Synthesis of Dihydro- α -pyrone-Containing Natural Products."

D. Böse, M. Lübcke, J. Pietruszka, *Synthesis* **2013**, *45*, 729; "A Mild PPTS-Catalyzed Acetalization of α,β -Unsaturated Aldehydes: The First Single-Step Protocol towards Benzylic Acetals."

D. Böse, J. Pietruszka, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **2013**, *61*, 278-279; "Jahresrückblick Organische Chemie: Naturstoff(total)synthese."

D. Böse, E. Fernández, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3463; "Stereoselective Synthesis of Both Enantiomers of Rugulactone."

L. T. Pilarski, N. Selander, D. Böse, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5518; "Catalytic Allylic C-H Acetoxylation and Benzoyloxylation via Suggested (η^3 -Allyl)palladium(IV) Intermediates."

Konferenzteilnahmen

Asymmetric Synthesis Conference (Zing), Feb 25 – Feb 28 2014, Nerja, Spain, Dietrich Böse, Patrik Niesobski, Marvin Lübcke, Jörg Pietruszka, "A Diastereoselective One-Pot/Three-Steps Cascade Towards α -Substituted Allylboronic Esters and their Application in Enantioselective Synthesis of Dihydro- α -pyrone-containing Natural Products"

18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013), Jul 7 – Jul 12 2013, Marseille, France, Dietrich Böse, Daniel Ghorri, Bastian Mechsner, Sean Bartlett, Jörg Pietruszka, "Enantiomerically Pure Allylboronic Esters as Versatile Reagents in the Enantioselective Synthesis of Dihydro- α -pyrone Containing Natural Products"

Meeting of the Chemiefonds Scholars, Dec 8 2011, Dortmund, Germany, Dietrich Böse, "Towards the total synthesis of Altersolanol M and derivatives" (oral presentation)

Merck Students Day, Sep 8 2011, Darmstadt, Germany, Dietrich Böse, Jörg Pietruszka, "Enantiomerically Pure Allylboronic Esters as Tools for the Total Synthesis of Natural Products"

22. Irseer Naturstofftage, Feb 24 – Feb 26 2010, Kaufbeuren/Allgäu, Germany, Dietrich Böse, Martina Bischof, Nils Eichenauer, Enrique Fernández, Jörg Pietruszka, "Enantiomerically Pure Allylboronic Esters as Tools for the Total Synthesis of Natural Products"

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Kurzzusammenfassung.....	11
1.1	Gesellschaftlicher Kontext	11
1.2	C-C-Knüpfungsreaktionen in der Naturstoffsynthese.....	14
1.2.1	Enantioselektive Allyladditionen	14
1.2.2	Enantioselektive Diels-Alder Cycloadditionen	15
2	Summary.....	16
2.1	Enantiomerically and diastereomerically pure α -substituted allylboronic esters.....	16
2.1.1	Synthesis of enantiomerically pure α -substituted allylboronic esters	16
2.1.2	Application of α -substituted allylboronic esters in the synthesis of dihydro- α -pyrone containing natural products.....	17
2.2	Investigations on enantioselective Diels-Alder reactions toward the total synthesis of tetrahydroanthracen-containing natural product Altersolanol M.....	18
2.2.1	Catalyzed benzylic acetalization of α,β -unsaturated aldehydes toward the synthesis of benzyl-butadienylether	18
2.2.2	Investigating the regio-, diastereo and enantioselectivity of a Mikami-catalyzed Diels-Alder reactions of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinones with different 1-oxygenated dienes	20
3	Enantioselektive Allyladditionen in der Naturstoffsynthese	22
3.1	Motivation.....	22
3.2	Bekanntes und Wissenswertes	22
3.2.1	Allylierungsreagenzien mit einem chiralen Liganden am Bor.....	24
3.2.2	α -Substituierte Allylborreagenzien	26
3.2.3	1,3-Bisallylierungsreagenzien und Reaktionen.....	27
3.2.4	Mittels Kreuzmetathese zu 1,3-Dibororganen	34
3.2.5	Enantioselektiv katalysierte Additionen von Allylboronaten an Aldehyde und Imine	36
3.3	Palladium-katalysierte und PTSS co-katalysierte Desilylierung, Borylierung und Carbonylallylierung ^[109]	37
3.3.1	Zielsetzung und geplante Experimente	37
3.3.2	Eigene Ergebnisse der Borylierungs-/Allyladditionssequenz	40
3.4	Versuche zur Herstellung stabiler 1,3-diborylierter Allylverbindungen mittels Kreuzmetathese	60
3.4.1	Zielsetzung und erste Ergebnisse der Kreuzmetathese.....	60
3.5	Zukünftige Anwendungen der 1,3-diborylierten Propene	67
3.5.1	Katalytische enantioselektive Varianten der bis-Allylierung.....	68

Inhaltsverzeichnis

3.5.2	Mit neuen Substraten zu noch größerer Produktdiversität.....	74
3.5.3	Jenseits der bis-Allylierung, auf dem Weg zu neuen 1,3-Dibororganen.....	76
3.6	Totalsynthese von Rugulacton ^[35]	78
3.6.1	Voraussetzungen für die erfolgreiche Rugulacton Synthese und Retroanalyse	78
3.6.2	Herstellung der Ausgangsverbindungen und Allyladdition	80
3.6.3	Finale Synthesestufen auf dem Weg zu Rugulacton.....	82
3.7	Totalsynthese von Goniotalamin und Derivaten: Enantioselektive Allyladdition – auf dem Weg zu Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen ^[124, 145]	86
3.7.1	Enantioselektive Allyladditionen	87
3.7.2	Oxidative Lactonisierungen	91
3.8	Neue Syntheseziele für die Allyladditions-/Lactonisierungssequenz.....	94
4	Enantioselektive Diels-Alder Reaktionen in der Naturstoffsynthese	97
4.1	Motivation.....	97
4.2	Bekanntes und Wissenswertes	97
4.2.1	Die Naturstoffklasse der Altersolanole	97
4.2.2	Totalsynthese von rac-Altersolanol A.....	99
4.2.3	Die Diels-Alder Reaktion.....	100
4.2.4	Der „Mikami“-Katalysator und seine Anwendungen	101
4.2.5	Zur Regioselektivität von Diels-Alder Reaktionen an Juglon basierten Systemen	105
4.2.6	Literaturbekannte Totalsynthese von Altersolanol M	106
4.3	Zielsetzung und geplante Experimente.....	108
4.3.1	Retrosynthese von Altersolanol M.....	108
4.3.2	Totalsynthese von Altersolanol M.....	109
4.3.3	Synthese von Diastereomeren und Derivaten von Altersolanol M	110
4.4	Studien zur Synthese und Verwendung von 1-oxygenierten Dienen.....	113
4.4.1	Synthese von 1-Silyloxy-1,3-butadienen	113
4.4.2	Synthese von 1-Acyloxy-1,3-butadienen.....	115
4.4.3	Versuche zur direkten O-Alkylierung von Aldehyden	117
4.4.4	Versuche zur Umetherung von Silylenolethern zu Alkylenolethern	118
4.4.5	Versuche zur HWE-Olefinierung von α,β -ungesättigten Aldehyden	120
4.4.6	Säurekatalysierte Acetalisierung von ungesättigten Aldehyden mit benzyllischen Alkoholen und eine 1,4-Eliminierung zur Herstellung von O-alkylierten Dienen ^[145]	124
4.4.7	Herstellung alternativer Diene: 1-Borylierte-1,3-Diene.....	131
4.5	Versuche zur Synthese von Altersolanol M ausgehend von 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal als Dienophil	133
4.5.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	135

Inhaltsverzeichnis

4.5.2	Synthese der Referenzsubstanzen mittels der racemischen Diels-Alder Reaktion.....	137
4.5.3	Versuche zur enantioselektiven Diels-Alder Reaktion mit dem „Mikami“-Katalysator.....	138
4.5.4	Weitere Synthesestufen mit den racemischen Substraten zur Evaluierung der Synthesestrategie.....	141
4.6	Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M ausgehend von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon als Dienophil	145
4.6.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	146
4.6.2	Untersuchungen zur Kinetik der racemischen Diels-Alder Reaktion von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon mit (E)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien	149
4.6.3	Untersuchungen zur Kinetik der Lewis-Säure katalysierten, enantioselektiven Diels-Alder Reaktion von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon mit (E)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien	156
4.6.4	Studien zur substratabhängigen Regioselektivität von Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder Reaktionen zwischen 1-oxygenierten Dienen und Juglon-basierten Dienophilen ..	160
4.6.5	Versuche zur enantioselektiven Lewis-Säure vermittelten Diels-Alder Reaktion.....	172
4.7	Mögliche zukünftige Lösungen für die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol M	174
4.7.1	Modifikation des Dienes hin zur konstruktiven Nutzung der beobachteten Regioselektivität (Substratengineering).....	175
4.7.2	Mit neuen Katalysatorsystemen zur gewünschten Regioselektivität (Katalysatorengineering).....	177
4.7.3	Mögliche neue Synthesestrategien zur Totalsynthese von Altersolanol M (Strategieengineering).....	180
5	Zusammenfassung.....	185
5.1	Enantiomerenreine α -chirale Allylboronsäureester als Werkzeuge in der Totalsynthese Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe	185
5.1.1	Synthese enantiomerenreiner α -chiraler Allylboronsäureester	185
5.1.2	Die Anwendung der α -substituierten Allylboronsäureester in der Synthese von Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen	186
5.2	Versuche zu enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen auf dem Weg zur Totalsynthese von Tetrahydroanthrachinon-haltigen Naturstoffen.....	187
5.2.1	Säurekatalysierte benzylische Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden.....	187
5.2.2	Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M	189
5.2.3	Untersuchungen zur Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität Mikami-katalysierter Diels-Alder Reaktionen von 5-Hydroxy-1,4-naphthochinonen mit unterschiedlichen 1-oxygenierten Dienen	191
6	Experimenteller Teil.....	194
6.1	Materialien und Methoden	194
6.2	Synthese der α -chiralen Allylboronsäureester.....	198

Inhaltsverzeichnis

6.2.1	Herstellung der Ausgangsmaterialien.....	198
6.2.2	Allgemeine Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung.....	200
6.3	Versuche zur Synthese chiraler 1,3-diborylierter Allylverbindungen mittels Kreuzmetathese	217
6.4	Synthese von Rugulacton.....	221
6.4.1	Allgemeine Vorschrift der Allyladdition an Aldehyde.....	223
6.4.2	Allgemeine Vorschrift zur oxidativen Lactonisierung mit TEMPO und BAIB	223
6.5	Synthese von Goniotalamin und Derivaten.....	234
6.6	Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit benzyliischen Alkoholen	269
6.6.1	Allgemeine Synthesevorschrift zur Acetalisierung.....	269
6.7	Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M.....	282
6.7.1	Herstellung der zugrundeliegenden Diene und Dienophile.....	282
6.7.2	Versuche zur Synthese von Sauerstoff-substituierten Dienen durch eine HWE-Olefinierung	303
6.7.3	Versuche zur Synthese von Sauerstoff-substituierten Dienen durch eine O-Alkylierung..	305
6.7.4	Allgemeine Vorschrift für die enantioselektive, „Mikami-Komplex“ katalysierte Diels-Alder Reaktion nach Corey und Breuning ^[190]	308
6.7.5	Allgemeine Vorschrift für die enantioselektive, „Mikami-Komplex“ katalysierte Diels-Alder Reaktion nach Mikami und Posner ^[9, 192, 195]	308
6.7.6	Versuche zur oxidativen Dehydrierung.....	326
6.8	Studien zur substratabhängigen Regioselektivität von Diels-Alder Reaktionen.....	330
6.8.1	Synthese des „Mikami“-Katalysators und der Edukte	330
6.8.2	Allgemeine Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen.....	333
6.8.3	Allgemeine Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen	361
7	Abkürzungen.....	368
8	Literaturverzeichnis	370
9	Danksagung.....	398
10	Erklärung	400
11	Formelregister.....	401

1 Einleitung und Kurzzusammenfassung

1.1 Gesellschaftlicher Kontext

„Wir wissen, dass die wissenschaftliche Forschung eine der treibenden Kräfte im Bereich der Gesundheits- und Sozialfürsorge darstellt, und dass die weitere Nutzung der wissenschaftlichen Kenntnisse zur Verbesserung der Gesundheit der gesamten Menschheit erheblich beitragen kann.“^[1]

Nur wenige wissenschaftliche Entdeckungen veränderten die Möglichkeiten der medizinischen Fürsorge so nachhaltig, wie die Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahr 1929.^[2] Zwar war er nicht der Erste oder Einzige, der die Wirkung von Antibiotika (also Naturstoffe mit antibakterieller Wirkung) entdeckte, doch mit dem Siegeszug des Penicillins wurde das Potential von Antibiotika für die Medizin erkannt und ebnete ebenfalls den Weg für die Erforschung von bakteriellen Krankheiten. Mit der Verleihung des Nobelpreises 1945, den Fleming zusammen mit Howard W. Florey und Ernst B. Chain „für die Entdeckung des Penicillins und seiner heilenden Wirkung bei verschiedenen Infektionskrankheiten“ erhielt, wurden er und seine Mitstreiter für diese - wenn auch zufällige - Entdeckung geehrt. 1935 begann mit der Einführung der Penicilline und anderer antibakterieller Wirkstoffe (also Naturstoffderivate oder *de novo* synthetisierte Verbindungen) der Siegeszug der Medizin über die bakterienverursachten Krankheiten. Diese neuen Medikamente waren so wirkungsvoll, dass schon bald der Sieg der Menschen über die Bakterien ausgerufen wurde und man glaubte keine neuen antibakteriellen Wirkstoffe entwickeln zu müssen. Dies führte zu einer gewissen Sorglosigkeit; hygienische Standards wurden nicht weiterentwickelt und die Medikamente wurden massenhaft bei Mensch und Tier eingesetzt.^[3] Doch die Euphorie hielt nicht lange. Denn schon bald wurden mehr und mehr Bakterien, die Resistenzen gegen diese Wirkstoffe entwickelt hatten, entdeckt. Denn was die Wissenschaftler von damals nicht beachtet haben war, dass jeder Einsatz von Antibiotika einen Evolutionsdruck auf die Bakterien ausübt.^[4] Somit ist die Ausbildung von Resistenzen

¹ Aus: Erklärung über die Wissenschaft und die Anwendung wissenschaftlicher Kenntnisse, verabschiedet von der Weltwissenschaftskonferenz "Wissenschaft für das 21. Jahrhundert - Eine neue Verpflichtung" (Budapest, Ungarn, 26. Juni bis 1. Juli 1999)

durch Selektion unvermeidbar. Die dabei angewendeten Mechanismen können unterschiedlichster Natur sein. Ursprünglich wurden MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken), PRSP (Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae*) und viele weitere nur in den Krankenhäusern gefunden, in denen diese Medikamente viel eingesetzt wurden. Inzwischen wurden diese Bakterien, die auch schon Resistenzen gegen andere Wirkstoffklassen entwickelt haben, auch in anderen Umfeldern, wie in Massentierzuchtanlagen aber auch schon in privaten Haushalten gefunden. Zu dieser evolutionären Entwicklung der Krankheitserreger kommt eine zweite, nicht weniger gefährliche, Entwicklung hinzu. Die Entwicklung neuer Medikamente ist teuer und erfordert einen sehr hohen zeitlichen Aufwand. Oft dauert es mehr als zehn Jahre von der Entdeckung eines Wirkstoffes bis zu einem marktreifen Medikament. Außerdem ist die Entwicklung neuer antibiotischer Wirkstoffe (dasselbe gilt für alle akuten, kurzzeitigen Erkrankungen) nicht so rentabel, wie die Entwicklung von Medikamenten für chronische Erkrankungen. Zusammen mit weiteren wirtschaftlichen und soziologischen Ursachen führt dies zu einem zweiten Selektionsdruck, der die auf Rentabilität ausgelegten Pharmafirmen vermehrt dazu führt, aus der Antibiotika Forschung auszusteigen.^[5] Daraus resultiert eine Spirale, bei der Bakterien immer schneller Resistenzen gegen neue Antibiotika entwickeln und so die Gewinnspanne der Firmen schmälern. Dies wiederum senkt die Investitionssicherheit für die Firmen und die jährlichen Investitionssummen dieser für diese Forschung. Am stärksten wird das dadurch deutlich, dass in den letzten 30 Jahren keine einzige grundsätzlich neue Wirkstoffklasse auf dem Gebiet entwickelt werden konnte.^[6] Gleichzeitig hat sich die Zahl der neu zugelassenen Antibiotika (alles neue Varianten bereits bekannter Medikamente) in den USA in den letzten 20 Jahren halbiert.^[5] Wie weit diese Entwicklung schon fortgeschritten ist, zeigt der Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem März 2014.^[7] Demnach muss die Menschheit damit rechnen in ein Zeitalter zurückgeworfen zu werden, in dem auch kleinste Infektionen wieder tödlich enden können.¹¹ Zwar gibt die WHO grundsätzliche Ratschläge wie der Verbreitung von Bakterien entgegenzuwirken ist, aber trotz aller hygienischer Maßnahmen, trotz aller möglicher internationaler Daten- und Informationstransfers bleibt der Schluss, dass eine langfristige Lösung ohne die stetige Entwicklung und Erforschung neuer Wirkstoffe und Wirkstoffklassen nicht möglich ist.

¹¹ „Without urgent action we are heading for a post-antibiotic era, in which common infections and minor injuries can once again kill.“ (WHO, 2014)

Neben der gesamtgesellschaftlichen Verpflichtung (siehe Zitat der Unesco oben) sind es auch die enormen und immer weiter steigenden Kosten, die die Forschungseinrichtungen der Welt, industrielle wie auch akademische, dazu zwingen, neue Anstrengungen zu unternehmen, um ihren Beitrag zur Lösung des Problems beizutragen. In ihrem Bericht von 2014 beziffert die WHO die jährlichen Kosten allein durch multiresistente Keime auf über 1,5 Milliarden Euro pro Jahr nur für Europa.

Doch wie kann die Entwicklung neuer Wirkstoffe mit der immer schneller werdenden Resistenzbildung Schritt halten? Wie kann eine organisch-synthetisch arbeitende Forschungsgruppe - wie unsere - zur Lösung des Problems zu leisten? Zusammen mit Anderen glauben wir,^{III} dass eine mögliche Lösung des Problems mit Hilfe der Naturstoffchemie gefunden werden kann.^[8] Ausgehend von natürlichen Leitstrukturen kann mit Hilfe der Totalsynthese nicht nur die Strukturvalidierung erfolgen, sondern es können auch Struktur-Aktivitäts (SAR) Beziehungen erforscht werden. Viele der bisherigen, von Naturstoffen abgeleiteten Medikamente, insbesondere diese der zweiten und dritten Generation, beruhen auf post-evolutionären Modifikationen. So konnten die Eigenschaften der Wirkstoffe erst verstanden und später auch bezüglich ihrer Anwendbarkeit und Aktivität optimiert werden. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass solche Aufgaben nur im Verbund zwischen forschenden Pharmafirmen und universitären Forschungsgruppen optimal bearbeitet werden können. Einerseits lassen sich nur über eine Totalsynthese grundlegende Veränderungen in der Struktur des Naturstoffes einbauen und so die SAR-Analyse durchführen. Andererseits lässt sich eine größere Menge des Naturstoffs auf diese Weise meist nicht herstellen und die Isolation erfolgt häufig aus der Fermentation von Mikroorganismen. In diesem Zusammenhang besteht unsere Aufgabe darin neue Synthesemethoden und Strategien zu entwickeln, um schneller und effizienter neue Naturstoffstrukturen herzustellen und modifizieren zu können: „Die Architektur natürlicher Antibiotika ist der Schlüssel zur Verwundbarkeit von Bakterien.“^{IV[5]}

^{III} „Wir sind überzeugt, dass die strategische Anwendung moderner chemischer Synthesemethoden zur Entwicklung antibakterieller Wirkstoffe von entscheidender Bedeutung ist, wenn eine globale Krise abgewendet werden soll.“ Dr. Peter M. Wright, Dr. Ian B. Seiple und Prof. Dr. Andrew G. Myers, 2014.

^{IV} Franz von Nussbaum, Michael Brands, Berthold Hinzen, Stefan Weigand und Dieter Häbich, 2006.

1.2 C-C-Knüpfungsreaktionen in der Naturstoffsynthese

Die Naturstoffsynthese wird von den eigenen Vertretern dieser Disziplin, nicht ganz uneitel, oft als die „Königsdisziplin“ in der organischen Chemie bezeichnet. Methoden und Reaktionen, die in zahllosen Forschungseinrichtungen und Arbeitskreisen, häufig auf Basis von einfachen Modellverbindungen entwickelt und publiziert wurden, müssen ihre Anwendbarkeit erst in der Realität, der Naturstoff oder Wirkstoffsynthese unter Beweis stellen. Sie müssen zeigen, dass sie zuverlässig und reproduzierbar angewendet werden können, sie müssen tolerant gegenüber möglichst vielen funktionellen Gruppen sein und dergleichen vieles mehr. Erst nachdem diese Methoden sich bewiesen haben und einen breiten Eingang in die Literatur der Synthesechemiker gefunden haben, häufig erst Jahre nach ihrer Erstpublikation, werden sie in den Status der „Klassiker“ aufgenommen. Nur wenige dieser neu entwickelten Methoden, und mögen sie auch noch so innovativ sein, schaffen es in diesen Rang. Zwei berühmte Vertreter dieser Reaktionen sind die Diels-Alder Reaktion (Nobelpreis 1950) und die Allyladdition. Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit den asymmetrischen Varianten dieser beiden C-C-knüpfenden Additionsreaktionen in der Naturstoffsynthese, einerseits am Beispiel von Altersolanol M und andererseits am Beispiel von Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen wie Rugulacton und Goniotalamin. Hierbei werden zwei unterschiedliche Ansätze zur Realisierung der asymmetrischen Varianten beschrieben. Während bei den Diels-Alder Reaktionen ein chiraler Lewis-saurer Katalysator für die Enantioselektivität der Reaktion verantwortlich ist (Katalysatorkontrolle), wird die Asymmetrie der Allyladdition im ersten Schritt durch ein enantiomerenreines Auxiliar und im zweiten Schritt durch ein α -chirales Reagenz kontrolliert (Reagenzkontrolle).

1.2.1 Enantioselektive Allyladditionen

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden α -chiralen, enantiomerenreinen Allylboronsäureester vereinen eine ganze Vielzahl von Eigenschaften, welche sie interessant für die Synthese machen. Sie zeichnen sich durch ihre hohe Stabilität, ihre geringe Toxizität und vor allem durch ihre bemerkenswerte Selektivität bei den Allyladditionen aus. Die Nachteile dieser Reagenzien, wie die eher langwierige und wenig selektive Synthese ebensolcher, welche den breiten Einsatz dieser Werkzeuge bisher limitiert haben, konnten in dieser Arbeit durch die Entwicklung einer neuer Synthese minimiert werden. Dieser neue Zugang zeichnet sich durch eine innovative ein-Topf, drei-Reaktionen Sequenz aus. Der Einsatz eines ungiftigen

Bor-Reagenzen ermöglicht hierbei nicht nur eine milde und umweltfreundliche Herstellung sondern verbessert auch die Diastereoselektivität der Reaktion ganz erheblich. Letztendlich konnte die breite Anwendung dieser Allyladdition-Reagenzien an der enantioselektiven Synthese einer ganzen Reihe von Naturstoffen und deren Derivaten gezeigt werden.

1.2.2 Enantioselektive Diels-Alder Cycloadditionen

Die Anwendung der Diels-Alder Reaktionen hat in der Naturstoffsynthese eine lange Tradition und doch eröffnen sich immer wieder neue Möglichkeiten, diese Methode als strategischen Schlüsselschritt, besonders im Aufbau von polyzyklischen Naturstoffen, einzusetzen. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Strategien, mit besonderem Fokus auf die enantioselektive Lewis-Säure Katalyse, studiert. Die Ergebnisse und Erkenntnisse dieser Studien konnten einen strategischen Grundstein für eine erfolgreiche, zukünftige Synthese von Vertretern der Altersolanol Naturstoffklasse legen.

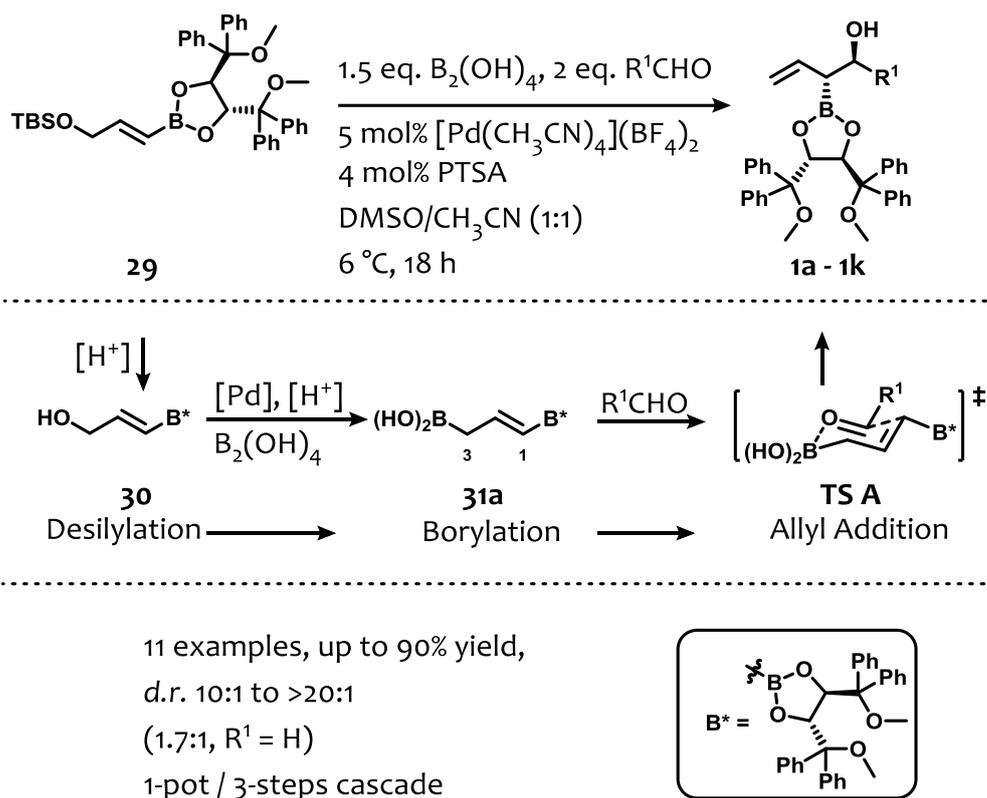
2 Summary

2.1 Enantiomerically and diastereomerically pure α -substituted allylboronic esters

2.1.1 Synthesis of enantiomerically pure α -substituted allylboronic esters

The first project of this thesis deals with the development of stable, enantiopure, α -chiral allylating reagents **1a** – **1k**. We developed the first acid/Pd co-catalyzed deprotection/borylation/allyl addition sequence for TBS-protected allylic alcohols **29** (Scheme 1). Therefore, we have been able to expand the substrate scope of such allylation-reactions towards even less activated compounds, thus avoiding an additional deprotection step. In comparison to the previously published method for the synthesis of allylboronates **1**, a number of advantages arise. The presented method is a more environmental-friendly and safe reaction due to the application of non-toxic tetrahydroxy diboron instead of toxic SnCl₂ as metalation reagent. A one-pot/three-steps procedure facilitates the synthesis of valuable building blocks by reducing the number of isolation and purification steps and by utilization of non-dried solvents and atmospheric conditions. Additionally the reaction proceeds with strongly improved yields and diastereoselectivities. This can be explained by means of the formation of a more compact transition state **TS A** due to the shorter B-O coordination in comparison to the Sn-O complexation. The synthetic value of such α -substituted, chiral allylboronic esters for natural product synthesis is shown in the second part of this project. Especially allylboronates (*R*)-**1b** and (*S*)-**1b** (R¹ = H), which were synthesized on a synthetically useful scale and are separable by means of MPLC, are highly valuable reagents for the enantioselective synthesis of dihydro- α -pyrones **107**. With the present, convenient protocol available, the reagents should become even more generally applicable in future applications.

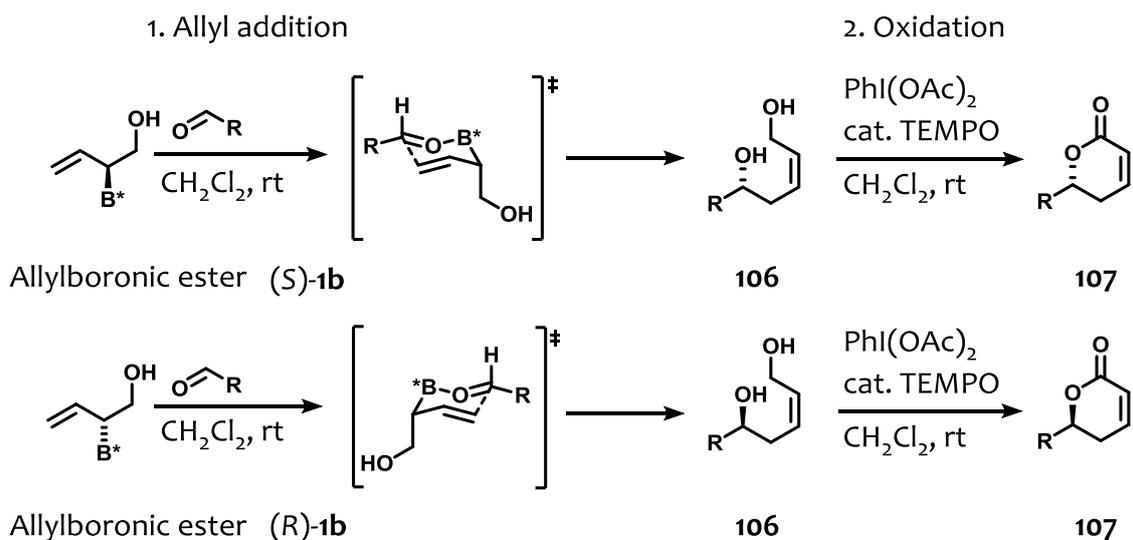
Summary



Scheme 1: Palladium-catalyzed carbonyl allylation towards enantiomerically pure, α -substituted allylboronic esters **1a – 1k**.

2.1.2 Application of α -substituted allylboronic esters in the synthesis of dihydro- α -pyrone containing natural products

The ease of access to these reagents, their stability, high stereoselectivity and the mild conditions of the allyl additions make the use of this method appropriate for multi-step synthesis. Herein we could demonstrate the scope of the method in the synthesis of 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one containing natural products such as rugulactone (**102**), goniotalamin (**107b**), parasorbic acid (**107c**), massoia lactone (**107d**) and their derivatives and analogues (Scheme 2).



Natural Product	R	total yield	e.r.
Parasorbic acid (107c)		26%	>99:1
Goniothalamine (107b)		51%	97:3
Massoia lactone (107d)		75%	97:3
Rugulactone (107a)		85%	99:1
5 more examples	R = Alkyl, Aryl	33 - 83%	95:5 → 99:1

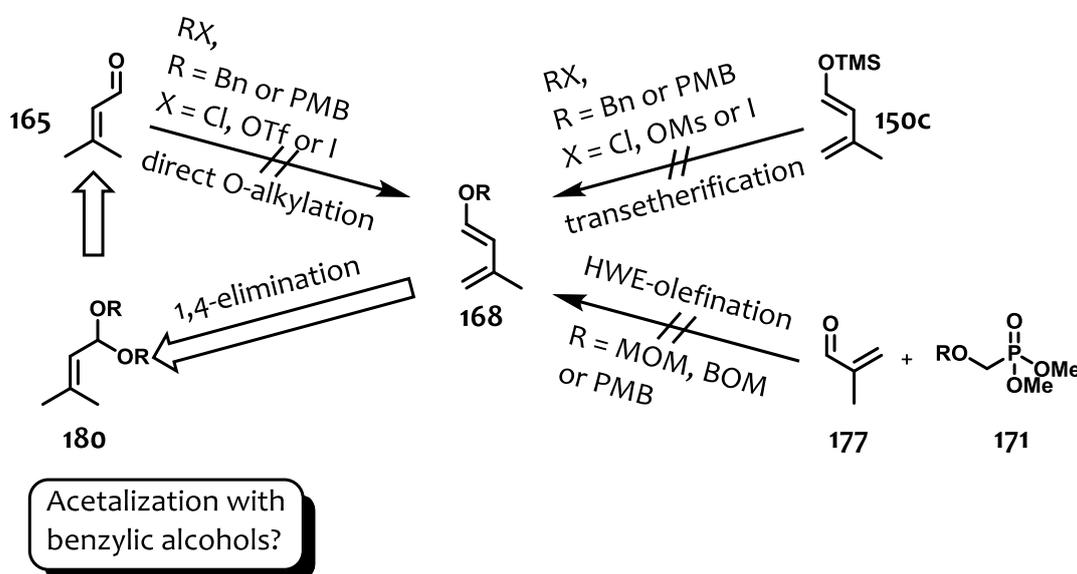
Scheme 2: Towards the synthesis of different 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one containing natural products **102** and **107**.

2.2 Investigations on enantioselective Diels-Alder reactions toward the total synthesis of tetrahydroanthracen-containing natural product Altersolanol M

2.2.1 Catalyzed benzylic acetalization of α,β -unsaturated aldehydes toward the synthesis of benzyl-butadienylether

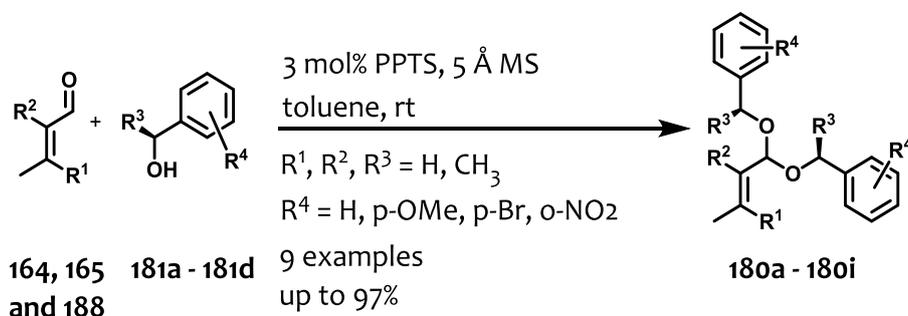
As part of our ongoing research on natural product syntheses, we investigated the regio-, diastereo- and enantioselectivity of a “Mikami”-complex catalyzed Diels-Alder reaction of substituted 5-hydroxy-1,4-naphthoquinones **125** and **131** with different 1-oxygenated dienes

132, **150** and **168** (Table 1). Therefore, we pursued the synthesis of 1-benzyloxydienes **168** as shown in Scheme 3. However, all of our early attempts synthesizing alkyl-(3-methyl)butadienyl ethers **168** by conventional methods failed.



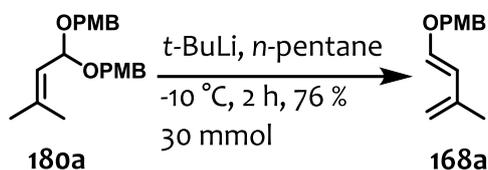
Scheme 3: Attempts towards the synthesis of 1-oxygenated alkyl-substituted dienes **168**.

As a solution to this problem, a mild and convenient procedure for the synthesis of highly sensitive benzylic acetals **180** from α,β -unsaturated aldehydes **165** and the corresponding benzylic alcohols **181** was developed (Scheme 4). This new method provides a single step access to these compounds for the first time. The application of pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) as a very mild Brønsted acid catalyst and 5 Å molecular sieves (MS) as dehydrating agent were found to be essential.



Scheme 4: PPTS-catalyzed and 5 Å MS mediated synthesis of benzylic acetals **180a** – **180i** from α,β -unsaturated aldehydes **164**, **165** and **188** and the corresponding benzylic alcohols **181a** – **181d**.

With this method in hand large scale (30 mmol) synthesis of 3-methyl-2-butenal-bis(*para*-methoxy)benzylacetal (**180a**) was achieved. Which could be used for the preparation of (*E*)-4-methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**) under basic conditions (Scheme 5).



Scheme 5: Synthesis of (*E*)-4-methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**).

Thus a new entry for these oxygenated dienes was provided.

2.2.2 Investigating the regio-, diastereo and enantioselectivity of a Mikami-catalyzed Diels-Alder reactions of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinones with different 1-oxygenated dienes

Recently, investigations towards the selectivity of afore mentioned Diels-Alder reactions under the described Mikami conditions (Table 1) were pursued. Here, an unexpected and complete reversal of the regioselectivity was observed when changes of the residues R¹, R² and R³ (entry 9), compared to the published reaction (entry 1), were made.

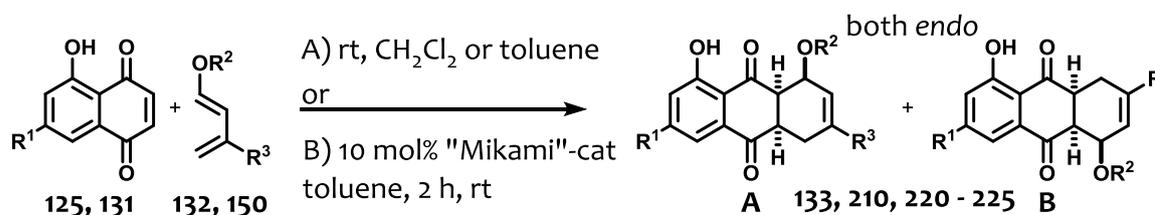


Table 1: Investigating the influence of the substituents to the regio- and enantioselectivity of the Diels-Alder reaction.

Entry	R ¹	R ²	R ³	A:B (rac) ^a	yield ^b (rac) [%]	conv. after 2 h [%] ^a	A:B (cat.) ^a	e.r. (A) ^e	e.r. (B) ^e
1 ^c	H	Ac	H	80:20	quant.	-	99:01	98:2	-
2	H	Ac	H	80:10	99	37	28:72	76:23	97:03
3	H	Ac	H	-	-	19	66:34	73:27	82:18
4	H	TBS	H	81:19	60	18	78:22	60:40	99:01
5	H	Ac	Me	88:12	97	74	26:74	70:30	97:03

Summary

Entry	R ¹	R ²	R ³	A:B (rac) ^a	yield ^b (rac) [%]	conv. after 2 h [%] ^a	A:B (cat.) ^a	e.r. (A) ^e	e.r. (B) ^e
6	H	TBS	Me	90:10	97	26	01:99	-	99:01
7	OMe	Ac	H	57:43	78	41	10:90	77:23	96:04
8	OMe	TBS	H	60:40	85	15	17:83	n.d.	n.d.
9	OMe	Ac	Me	50:50	83	93	01:99	-	99:01
10	OMe	TBS	Me	66:34	89	29	01:99	-	99:01
11 ^d	OMe	TBS	Me	66:34	86	-	-	-	-

^a) Regioselectivities and conversions were determined by ¹H-NMR analysis of the crude reaction mixture. ^b) Isolated yield after column chromatography. ^c) According to literature.^[9]
^d) Reaction performed in toluene. ^e) e.r. values were determined by HPLC analysis

In order to investigate the reason for the observed inversion of regioselectivity, a setup was chosen, which allowed the individual study of each residue to the outcome. In conclusion, we could show that a surprising and very strong remote influence of the methoxy group in 7-position is responsible for the change of regioselectivity of a juglone-like dienophile **125** in the reaction shown in Table 1 (entries 2-6 vs. entries 7-10). Additionally to that electronic effect, a less strong steric effect of a methyl group in 3-position of the dienes (R³) was disclosed. The methyl group also shifts the product distribution towards regioisomer B (Table 1, entries 7 and 8 vs. entries 9 and 10). A mixture of electronic and steric effects leads to mixed results when the acetyl group in 1-position was changed to a TBS group - a TBS group is a more electron donating and at the same time a sterically more hindered group compared to an acetyl group. A number of studies towards the structure of the “Mikami”-catalyst and towards optimal preparation conditions, with focus on the role of molecular sieves and the nature of the catalytically active species, have been published.^(4,10a,13) Reports, claiming dichlorotitanium 3,3'-dimethylbinaphthoxide (BINOL-TiCl₂) being the catalytically active species, have been disproved, as for example by a strong positive non-linear effect.^(7,13b) However any attempts on disclosing the real nature of the “Mikami”-catalyst as well as any attempts in synthesizing structurally defined active BINOL-Ti-complexes is still elusive, thus making it impossible to propose a structure for the transition state of the cycloaddition. Nevertheless, with the studies shown, prediction of the regioselectivity-outcome of similar chiral Lewis-acid catalyzed D.-A. reactions should be facilitated.

3 Enantioselektive Allyladditionen in der Naturstoffsynthese

3.1 Motivation

Nachdem im Arbeitskreis von Prof. Pietruszka die Synthese verschiedener α -chiraler Allylboronsäureester **1a**–**1k** publiziert worden war, stellte sich die Frage nach dem Nutzen dieser Reagenzien.^[10, 11] Wie so oft sollte eine Naturstoffsynthese den Beweis für die Zuverlässigkeit, breite Anwendbarkeit und den Nutzen der Reagenzien liefern. Nach den ersten Versuchen während der Diplomarbeit stellte sich allerdings heraus, dass die meisten der hergestellten Allylboronsäureester nur mittlere bis schlechte Selektivitäten bezüglich der (E)/(Z)-Geometrie der neu gebildeten Doppelbindung lieferten. Einzige Ausnahme stellte der von Formaldehyd abgeleitete Allylboronsäureester **1b** dar, der mit einer fast ausschließlichen (Z)-Selektivität an Aldehyde **2** addierte. Zwar wurde der Allylboronsäureester **1b** bei der Herstellung als einziger mit einer Selektivität von 50:50 gebildet, eine Trennung der beiden Diastereomere (R)-**1b** und (S)-**1b** mittels MPLC war jedoch möglich. Außerdem lieferten die beiden Diastereomere bei der Allyladdition an Aldehyde **2** die beiden enantiomeren Allylalkohole (R)-**3** und (S)-**3**, so dass beide Diastereomere komplementär zueinander benutzt werden konnten. Das Ziel der hier vorgestellten Arbeiten war es demnach, möglichst viele Beispiele für den Einsatz dieses neuen Reagenzes in der Naturstofftotalsynthese zu veröffentlichen, um auf diese Weise diese Methodik möglichst populär zu machen. Des Weiteren bestand schon zu Beginn der Arbeit die Hoffnung, die Herstellung der beiden Allylboronsäureester (R)-**1b** und (S)-**1b** so zu optimieren, dass sie sicher, einfach und vor allem leicht zu reproduzieren war. Auch dies sollte der weiteren Verbreitung der Methodik dienen.

3.2 Bekanntes und Wissenswertes

Allyladditionen von Allylmetallreagenzien an Carbonylgruppen, wie Aldehyde, Ketone oder Imine, stellen eine der wertvollsten und am häufigsten verwendeten Methoden zum selektiven Aufbau von C-C Bindungen in der synthetischen organischen Chemie dar. Es ist eine ganze Reihe an Eigenschaften, welche diesen Reaktionen diesen bevorzugten Status in der

Chemie ermöglichen. Der wichtigste Grund ist das sehr gute Verständnis für den Mechanismus, das Chemiker über die Jahrzehnte für diese Reaktion gewonnen haben. Das Wissen um die möglichen Übergangszustände ermöglicht die Einteilung von Allylierungsreagenzien nach ihrer Reaktivität und in Abhängigkeit vom Metall in Klassen (Typ I – III).^[12] Dabei können grundsätzlich cyclische, z.B. in Form eines sechsgliedrigen, sesselförmigen ÜZ (Zimmerman-Traxler)^[13] oder offene, als antiperiplanare oder synklinale Übergangszustände, durchlaufen werden (siehe Abbildung 1).

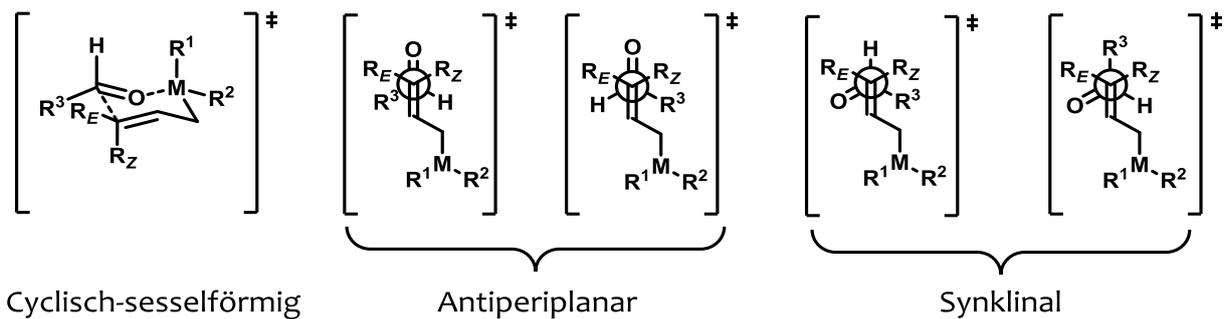


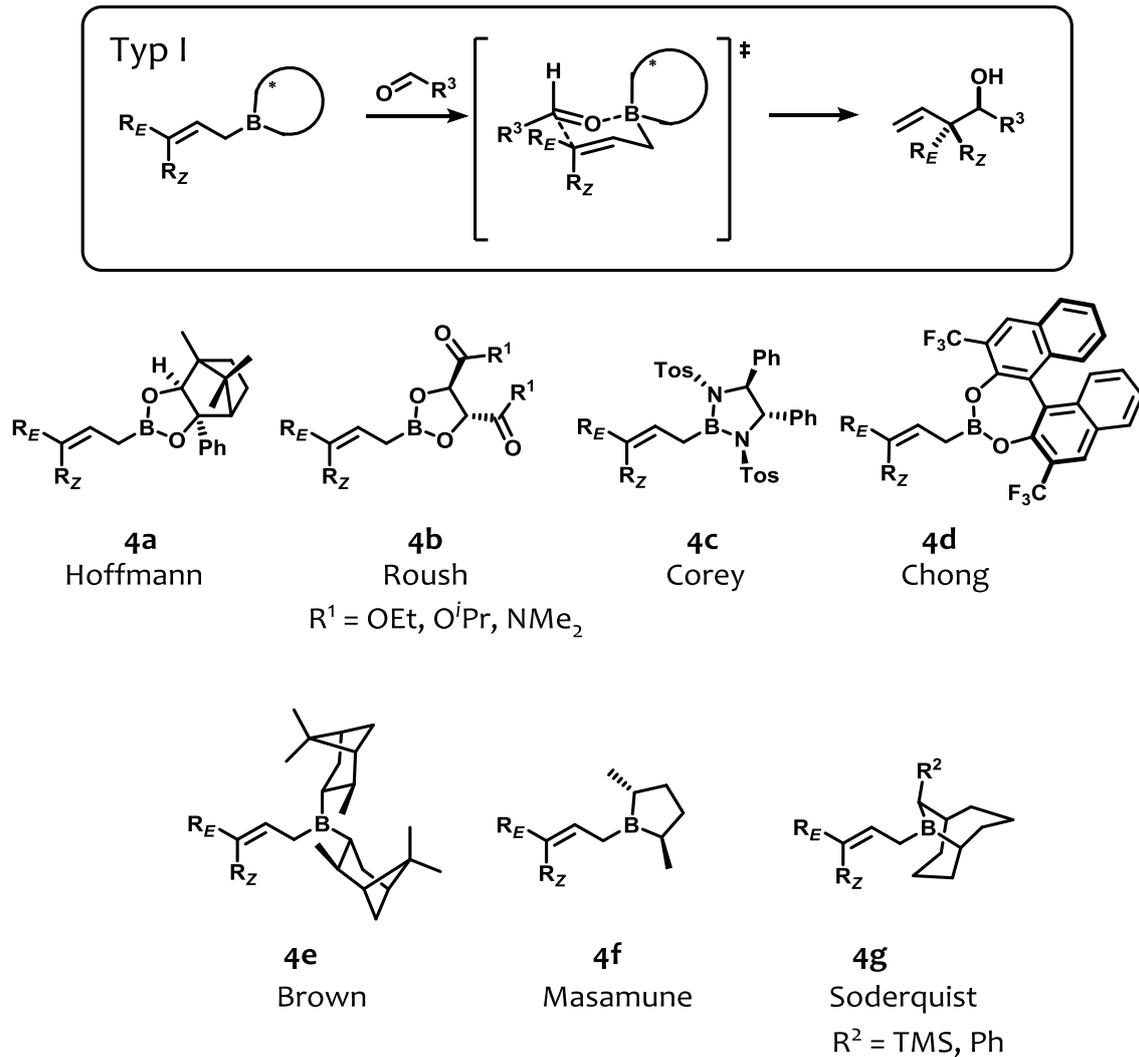
Abbildung 1: Mögliche Übergangszustände für die Allyladdition.

Daraus ergibt sich eine relativ einfache und zuverlässige Möglichkeit zur Vorhersage der Selektivität und letztendlich ermöglicht dies die Entwicklung neuer Reagenzien und Methoden auf dem Gebiet. Dabei nehmen Allyl-Bor Verbindungen eine ganz besondere Stellung innerhalb dieser Reagenzklasse ein. Diese Reagenzien von Typ I^[14] zeichnen sich durch ihre hohe Reaktivität, hohe Selektivität und vergleichsweise sehr geringe Toxizität aus. Einzig die Stabilität dieser Verbindungen stellte bisher einen Wermutstropfen dar, welcher aber mit Hilfe bestimmter Schutzgruppen überwunden werden kann, wie auch in dieser Arbeit später gezeigt wird. Bei der Allyladdition wird eine Allylgruppe in ein Molekül eingeführt, es wird ein neues stereogenes Zentrum aufgebaut und eine neue Funktionalität wie Alkohole oder Amine werden erzeugt. Die neu eingeführte Doppelbindung erlaubt vielseitige Möglichkeiten zur weiteren Modifizierung, wie z.B. Ozonolyse, Dihydroxylierung, Epoxidierung, Hydrierung, Hydroformulierung, Hydroborierung, Cycloaddition, Olefin Metathese und vieles mehr. Die selektive Kontrolle des stereogenen Zentrums eröffnet einen Zugang zu chiralen, enantiomerenangereicherten Intermediaten oder Produkten, die in der Naturstoffsynthese schon oft verwendet wurden. Diese Kontrolle kann auf unter-

schiedlichste Art ausgeübt werden. Zuerst sind da die zahllosen katalytischen enantioselektiven Methoden, welche elegant zwei prochirale Edukte zu enantiomerenangereicherten Produkten verknüpfen, zu nennen (Katalysatorkontrolle). Diese können zwar sehr oft die gewünschte Reaktion atomökonomisch realisieren, sind aber zumeist sehr substratspezifisch, sodass sich bisher keine allgemeine Lösung herausgebildet hat.^[15, 16] Daneben besteht natürlich auch die Möglichkeit zur diastereoselektiven Allyladdition, wobei man von chiralen Substraten, wie Aldehyden oder Iminen ausgeht und die faciale Selektivität der Reaktion ausnutzt (Substratkontrolle). Zuletzt besteht die Möglichkeit der Reagenzkontrolle, wobei entweder ein α -chirales Allylierungsreagenz verwendet wird oder ein chiraler Ligand an das Metall gebunden ist, welcher nicht übertragen wird.^[17] Diese beiden letzten Möglichkeiten sollen hier kurz näher besprochen werden.

3.2.1 Allylierungsreagenzien mit einem chiralen Liganden am Bor

Allylierungsreagenzien, welche als chirale Quelle einen enantiomerenreinen Liganden am Bor-Atom tragen und somit in die Klasse der diastereoselektiven Allylierungsreagenzien gehören, haben eine weite Verbreitung und manche auch den Status eines „Klassikers“ erhalten. Fast alle dieser Reagenzien basieren auf chiralen 1,2-Diolen oder Aminen (Boronate) und nur einige wenige sind als Dialkylallylborane aufgebaut (Schema 1).



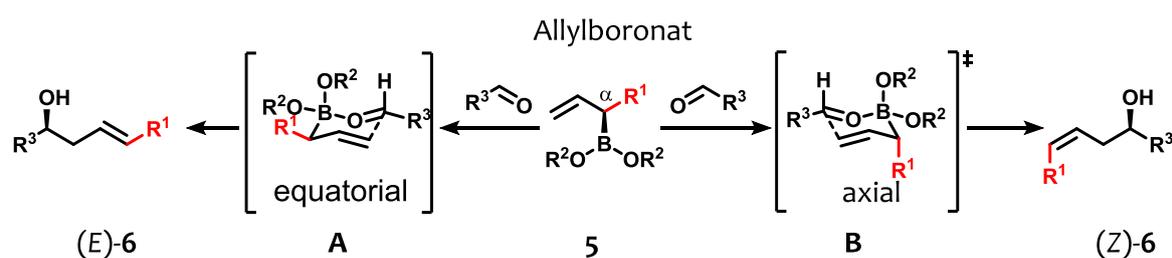
Schema 1: Verschiedene literaturbekannte Allylbor-Verbindungen **4a** – **4g** mit chiralen Liganden am Bor und ihre Entwickler.

Die ersten Vertreter **4a** dieser Klasse wurden von Hoffmann im Jahr 1978 publiziert und waren vom Campher abgeleitet.^[18] Sie erreichten nur mittlere bis gute Selektivitäten bei der Allyladdition an Aldehyde. Später wurden von der Arbeitsgruppe um Roush die Ester der Weinsäure als Auxiliare für die Allylboronate **4b** eingeführt.^[19] Kurz darauf berichtete die gleiche Arbeitsgruppe, dass die Amide noch bessere Selektivitäten liefern.^[20] Auch Corey entwickelte ein Reagenz **4c** zur enantioselektiven Allylierung von Aldehyden.^[21] Zuletzt hat noch die Gruppe um Chong eine BINOL-basierte Variante **4d** vorgestellt, die auch mit Ketonen zu reagieren vermochte.^[22] Während diese Allylboronate **4a** – **4d** wesentlich stabiler sind, zeigen die Allylborane **4e** – **4g** höhere Reaktivität, aufgrund der fehlenden nO-pB Konjugation. Dadurch wird die Carbonyl-Bor Interaktion im Übergangszustand verstärkt und die Allyladdition läuft schneller und mit höheren Selektivitäten ab. Der „Klassiker“ und

bis heute noch die am meisten genutzten Allylbor-Reagenzien, sind die von Brown entwickelten Allyldiisopinocampheylborane $^d\text{Ipc}_2\text{BAllyl}$ [aus (+)- α -Pinen] **4e**, und $\text{Ipc}_2\text{BAllyl}$ [aus (-)- α -Pinen] **4e**.^[23] Denn diese Reagenzien sind leicht herzustellen, stabil in Lösung und liefern sehr gute Selektivitäten auch mit chiralen Aldehyden, wobei hier oft die Reagenzkontrolle über die Substratkontrolle dominiert.^[24-27] Die Reagenzien von Masamune **4f** zeigen zwar ähnliche Selektivitäten, sind aber bei Weitem nicht so verbreitet.^[28, 29] Schließlich sind noch die Arbeiten von Soderquist zu nennen. Mit seinen von 9-BBN abgeleiteten Strukturen **4g** konnten nicht nur Aldehyde, sondern auch Ketone und Imine hoch enantioselektiv allyliert werden.^[30, 31]

3.2.2 α -Substituierte Allylborreagenzien

Die Chemie der α -chiralen Allylboronate geht auf die Arbeiten von Hoffmann in Jahr 1984 zurück.^[32] Damals formulierte Hoffmann zum ersten Mal, dass die Chiralitätsübertragung vom α -chiralen Reagenz **5** zum Produkt (E)-**6** und (Z)-**6** zwingend ist, sofern die Reaktion über einen geschlossenen cyclischen Übergangszustand verläuft. Damit ergeben sich zwei mögliche Übergangszustände (**A** und **B**), die sich hauptsächlich in der Positionierung (äquatorial vs. axial) des α -Substituenten unterscheiden (Schema 2). Diese führen zu den beiden diastereomeren Produkten (E)-**6** und (Z)-**6** (Schema 2).



Schema 2: Zwei prinzipiell mögliche ÜZ bei der Addition α -chiraler Allylboronate an Aldehyde.

Die beiden Produkte (E)-**6** und (Z)-**6** unterscheiden sich nicht nur in der absoluten Konfiguration der Alkohol Gruppe, sondern auch in der (E)/(Z)-Konfiguration der Doppelbindung. Somit ist eine sehr hohe Enantioselektivität gegeben, einzig die (E)/(Z)-Selektivität gilt es

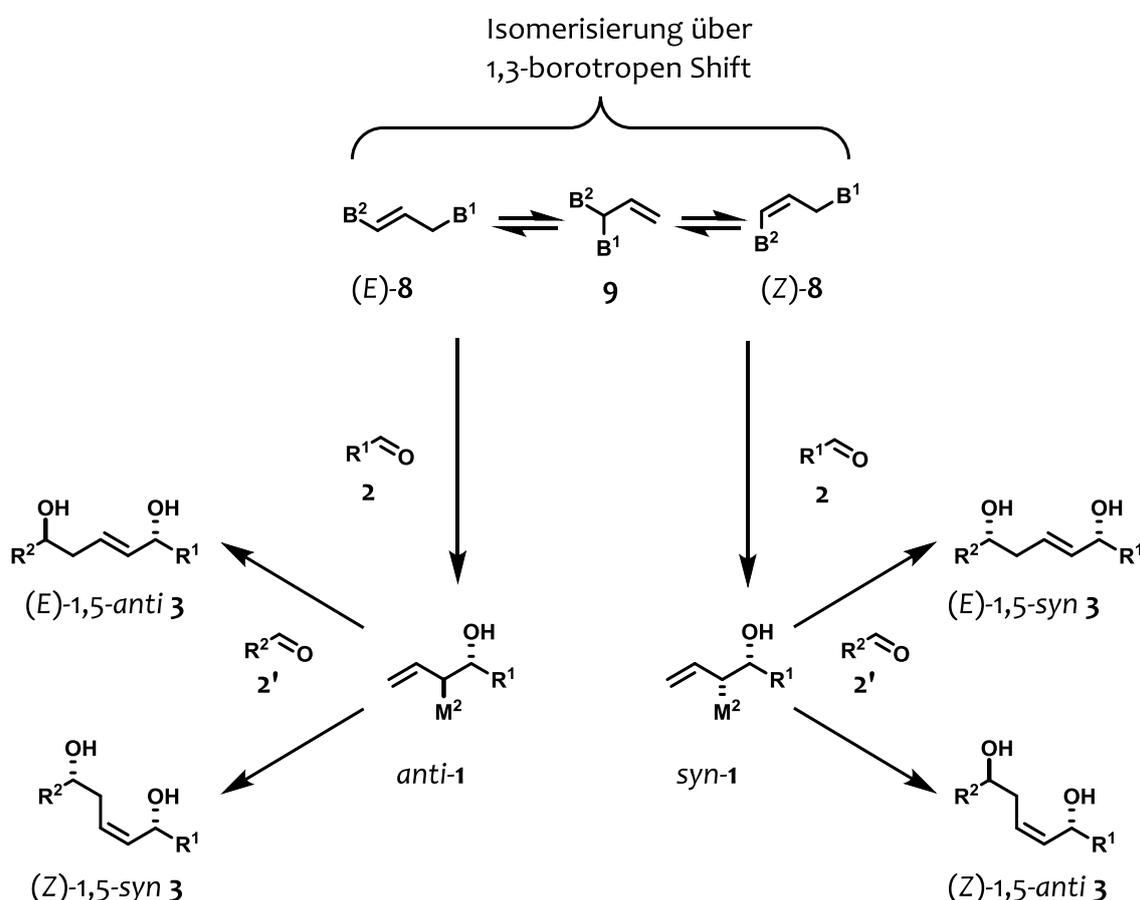
erfolgreich zu kontrollieren. Diese hängt nun wiederum von einer ganzen Reihe an Faktoren ab und ist noch heute ein Forschungsthema.^[33] Vor allem (aber nicht ausschließlich) ist die Größe der Reste (R^2) am Boronat (aber auch bei Boranen) und deren sterische Wechselwirkungen mit den anderen Substituenten entscheidend. Je größer und sterisch anspruchsvoller dieser Rest wird, desto mehr wird der Übergangszustand **B** durchlaufen, bei dem der Rest R^1 in axialer Position vorliegt.^[11, 34-36] Sind die Reste dagegen kleiner, so wird hauptsächlich des (*E*)-Isomer des Produktes **6** gebildet.^[36-41] Die enantiomerenreine Synthese dieser α -chiralen Allylboronsäureester **5** ist aufgrund ihrer mangelnden Stabilität schwierig. Tatsächlich treten häufig Racemisierungen und 1,3-Borotrope Umlagerungen auf und führen so zu komplexen Reaktionsgemischen nach der Allyladdition.^[42-44] Wurden die ersten Beispiele von Hoffmann noch nach der Matteson-Homologisierung synthetisiert,^[45, 46] so existieren heute viele verschiedene Methoden zur enantioselektiven Synthese dieser Bausteine.^[36, 47-63] Bei den meisten dieser Methoden ist eine Isolierung ausgeschlossen, da eine mangelnde Stabilität der erzeugten α -chiralen Allylboronsäureester vorliegt. Deshalb wird in den allermeisten Fällen die Allyladdition direkt in einem Eintopfverfahren der Reagenzsynthese angeschlossen. Allerdings existieren auch Methoden zur Stabilisierung der erzeugten Allylboronate. Eine dieser Strategien basiert auf der sterisch sehr anspruchsvollen chiralen Schutzgruppe (2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (**7**).^[64-66] Diese, von inversen TADDOL abgeleitete Schutzgruppe, welche in manchen Fällen auch als chirales Auxiliar fungiert, sorgt allein durch den enormen sterischen Anspruch für eine sehr hohe Stabilität der Bor-Verbindungen. Erst diese starke Stabilisierung ermöglicht die Erzeugung von α -chiralen Allylboronsäureestern unter sonst inkompatiblen, sehr harschen Bedingungen wie sie z.B. bei der thermischen [3,3]-sigmatropen Umlagerung vorherrschen.^[11, 33, 34, 67, 68] So lassen sich die erzeugten Verbindungen ohne Probleme isolieren (auch mittels Chromatographie) und an Luft handhaben.

3.2.3 1,3-Bisallylierungsreagenzien und Reaktionen

Vom besonderen Interesse für die vorliegende Arbeit sind die α -chiralen, nicht racemischen Allylboronate, welche aus einer Allyladdition eines 1,3-Diborallylierungsreagenzes an einen Aldehyd hergestellt werden können. Solche 1,3-Bisallylierungsreagenzien (*E*)-**8** und (*Z*)-**8** ergeben damit die Möglichkeit zwei subsequeute Allyladditionen an verschiedene Aldehyde

2 durchzuführen. Die Herausforderung bei diesen Reaktionen stellt die mögliche Kontrolle über die Konfiguration der zwei neu gebildeten stereogenen Zentren und der gebildeten Doppelbindung dar. Somit sind in dieser Methodik beide Problemstellungen bezüglich der Selektivität, Reaktivität und Stabilität aus den Kapiteln 3.2.1 und 3.2.2 vereinigt und müssen gemeinsam betrachtet werden. In diesem Kapitel soll ein Überblick über die literaturbekannten Arbeiten und die entscheidenden Faktoren für die Stereokontrolle gegeben werden.

In Schema 3 sind alle möglichen Pfade und somit alle möglichen Produkte einer bis-Allyladdition an zwei verschiedene Aldehyde 2 (R^1) und 2' (R^2) ausgehend von den (E)- bzw. (Z)-konfigurierten Diborallylierungsreagenzien (E)-8 und (Z)-8 angegeben.



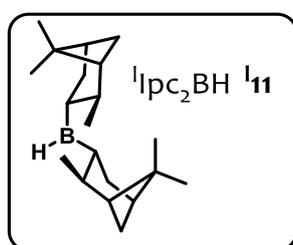
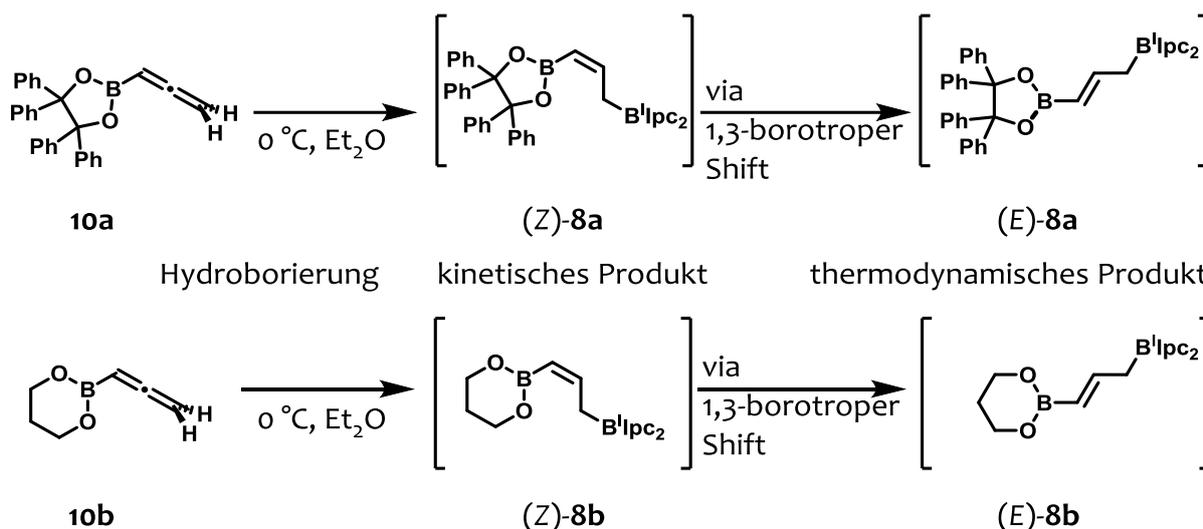
Schema 3: Übersicht über alle möglichen Produktpfade der Bisallylierung ausgehend von (E)- und (Z)-konfigurierten 1,3-Diborallylierungsreagenzien (E)-8 und (Z)-8.

Wie man erkennen kann, wird nach der ersten Allyladdition ein α -chiraler Allylboronsäureester 1 gebildet. Ob es sich hierbei um ein *syn*- oder *anti*-konfiguriertes Produkt *syn*-1 oder

anti-1 handelt, wird allein von der Doppelbindungsgeometrie der Diborallylierungsreagenzien (*E*)-**8** oder (*Z*)-**8** entschieden. Wobei eine mögliche Isomerisierung über einen 1,3-borotropen Shift über das Intermediat **9** beachten werden muss, die in Abhängigkeit von der Schutzgruppe am Bor bei erhöhten Temperaturen auftreten kann.^[43, 69, 70] Die Kontrolle über die absolute Konfiguration kann wiederum auf die bereits beschriebenen Arten für die Allyladdition (i.e. chiraler Katalysator, chirales Auxiliar an B¹ oder B² oder chiraler Aldehyd, siehe Kapitel 3.2.1) erfolgen. Die Steuerung der Diastereoselektivität der zweiten Allyladdition in Schema 3 erfolgt wiederum nach den Regeln aus Kapitel 3.2.2, wobei jetzt ein zusätzlicher Faktor, namentlich das stereogene Zentrum in β -Position zum Bor-Atom, beachtet werden muss. Damit hängt hier das Verhältnis von (*E*)-konfiguriertem Produkt **8** zum (*Z*)-konfiguriertem Produkt **8**, primär von der Größe der Schutzgruppe am Bor, sekundär von der Größe des Restes R¹, von der Größe des Restes R² und ggf. auch von stereogenen Zentren im Aldehyd ab. Zusätzlich können chirale oder achirale Lewis- und Brønsted-Katalysatoren oder Promotoren einen Einfluss auf das Ergebnis der Reaktion ausüben. Üblicherweise reagieren alle α -chiralen Allylboronate *syn*-1 und *anti*-1 in der zweiten Stufe langsamer als die Allylboronate (*E*)-1 und (*Z*)-1 in der ersten. Diese Reaktivitäten nutzend können zwei verschiedene Aldehyde **2** und **2'** eingesetzt werden, um zu den vier verschiedenen Diolen **3** zu kommen.

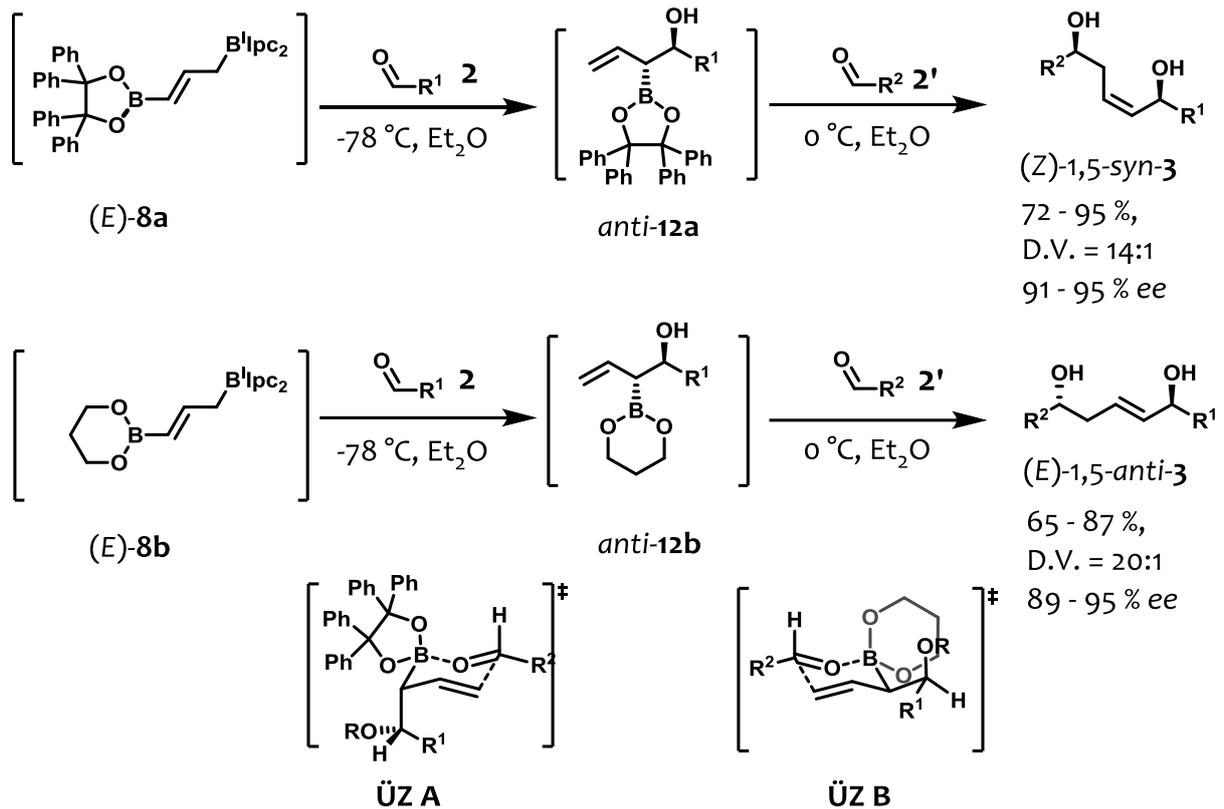
Neben verschiedenen anderen Arbeitsgruppen,^[47, 71-73] hat sich vor allem der Arbeitskreis um Roush sehr stark um diese Chemie bemüht und allgemeine Lösungen für die Steuerung der erwähnten Selektivitäten geliefert.^[58, 60, 74]

Die Herstellung der (*E*)-konfigurierten Diborallylierungsreagenzien (*E*)-**8** gelingt Roush nach einer Hydroborierung von 1-Bor-Allenen **10a** und **10b** mittels ¹Ipc₂BH **11** oder ^dIpc₂BH **d11** (Schema 4).



Schema 4: Herstellung der Diborallylierungsreagenzien (E)-**8a** und (E)-**8b** mittels Hydroborierung nach Roush.

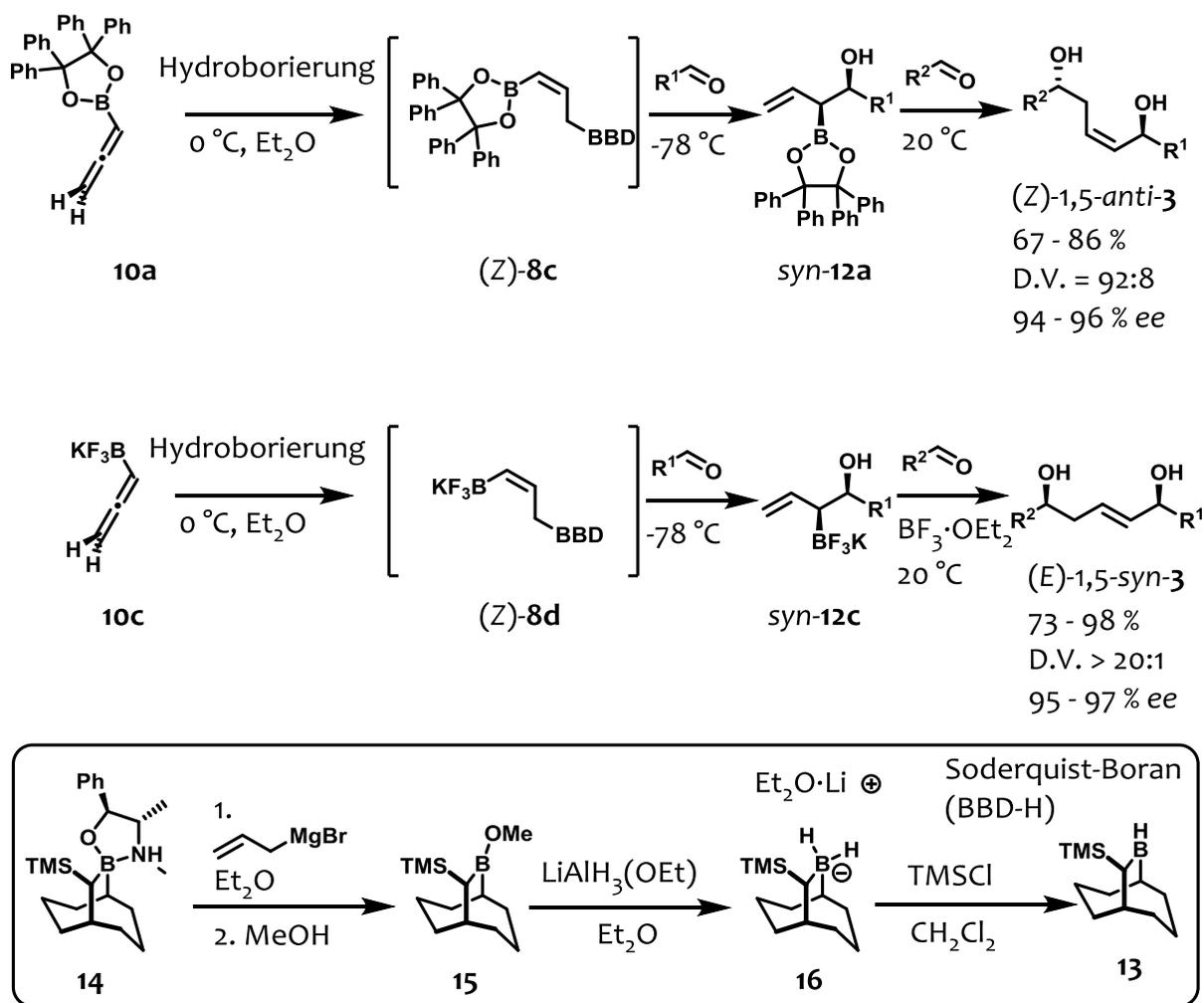
Dabei werden zuerst durch kinetische Kontrolle die beiden (Z)-konfigurierten Produkte (Z)-**8a** und (Z)-**8b** erhalten. Diese lagern aber bereits bei tiefen Temperaturen zu den (E)-konfigurierten Produkten **8a** und **8b**, über den bereits erwähnten 1,3-borotropen Shift, um. Aufgrund der geringen Stabilitäten können die entsprechenden Produkte (E)-**8a** und (E)-**8b** nicht isoliert werden und müssen gleich weiter umgesetzt werden. Hierzu muss die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt werden und ein Aldehyd **2** (R¹) (0.54 Äq. bis 0.84 Äq. als limitierendes Reagenz) zugegeben werden. Die dabei entstehenden α -chiralen Allylboronate *anti*-**12a** und *anti*-**12b** sind wiederum nicht stabil und können nicht isoliert werden. Deshalb muss auch hier die Reaktion im Eintopfverfahren durchgeführt werden. Es wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und der zweite Aldehyd **2'** (R²) (1 Äq.) zugegeben (Schema 5).



Schema 5: (Z)-1,5-Syn- und (E)-1,5-anti-Diole **3** und die beiden Übergangszustände **A** und **B** der Doppelallylierungsreaktionen nach Roush.

Die Schutzgruppe an den α -chiralen Allylboronaten **12a** und **12b** entscheidet darüber ob Übergangszustand **A** oder Übergangszustand **B** durchlaufen wird. Die große und sterisch anspruchsvolle Gruppe Benzpinakol im Allylboronat **12a** zwingt den Rest in α -Position dazu, sich im ÜZ axial auszurichten um sterischen Wechselwirkungen zu entgehen (ÜZ **A**). Dadurch wird bevorzugt das (Z)-1,5-syn-Diol **3** gebildet. Die sterisch viel weniger anspruchsvolle Schutzgruppe 1,3-Propandiol dagegen erlaubt es dem Rest in α -Position, sich in äquatorialer Lage im ÜZ **B** auszurichten. Somit ist das (E)-1,5-anti-Diol **3** das Hauptprodukt. Da sowohl das $^1\text{Ipc}_2\text{BH}$ als auch das $^d\text{Ipc}_2\text{BH}$ leicht herzustellen sind, lassen sich mit dieser Route auch die enantiomeren Produkte herstellen.^[58] Diese Methode hat sich in der Zwischenzeit als sehr robust bewiesen und die reproduzierbar hohen Ausbeuten, wie auch die guten bis sehr guten ee-Werte haben dieser Methode inzwischen zu häufigen Anwendungen in der Naturstofftotalsynthese verholfen.^{[71, 72, 74-81] [82]}

Um die restlichen Diastereomere herstellen zu können, mussten die kinetischen Produkte (Z)-**8** der Hydroborierung erhalten werden, ohne dass diese zu den (E)-Produkten **8** umlagern. Da dies mit den Ipc-Boranen **11** nicht möglich war, wurde das Hydrierungsreagenz gewechselt. Die sogenannten Soderquist-Borane **13**,^[30, 31, 47] welche aus kommerziell erhältlichen Materialien herstellbar sind, wurden in diesem Zusammenhang erfolgreich eingesetzt (Schema 6).^[74, 82]



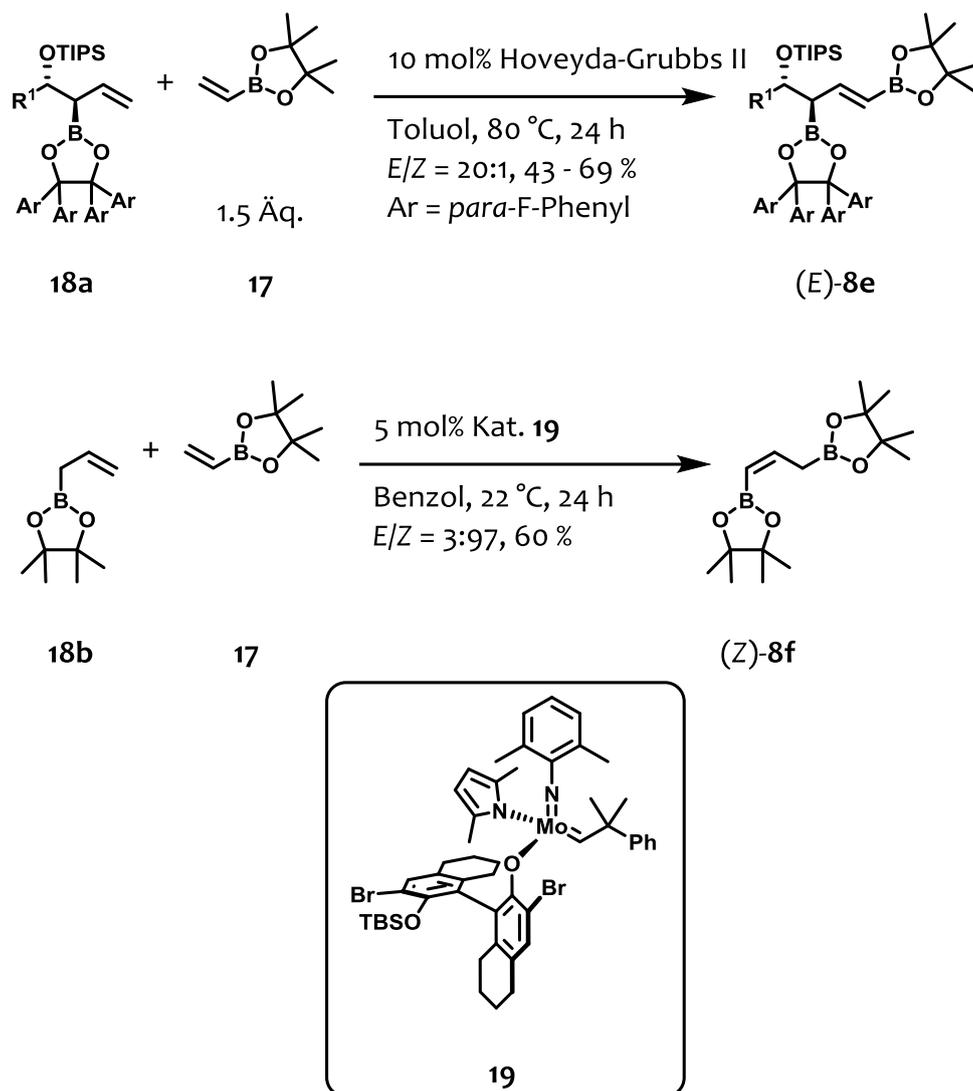
Schema 6: Synthese der (Z)-1,5-anti-3 und (E)-1,5-syn-3 Diole mittels der Doppelallylierungsreaktionen nach Roush.

Der pseudo-Ephedrin Komplex **14** ist in beiden Diastereomeren kommerziell erhältlich und kann in wenigen Schritten über die Zwischenstufen **15** und **16** zu dem Soderquist-Boran **13** umgewandelt werden. Mit diesem gelingt die Hydroborierung zu den kinetischen, (Z)-konfigurierten Produkten **8c** und **8d**, welche nicht stabil sind und deshalb sofort mit 0.85 Äq. Aldehyd (als limitierendes Reagenz) umgesetzt werden. Die zweite Allyladdition liefert im

Fall des Benzopinacol geschützten, α -chiralen Allylborates *syn-12a* die Diole (*Z*)-1,5-*anti-3* in guten bis sehr guten Ausbeuten und sehr guten Selektivitäten. Bei dem Kaliumtrifluoroborat (*Z*)-**10c** muss nach der ersten Allyladdition noch $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zugesetzt werden. Aber auch hier werden die entsprechenden Diole (*E*)-1,5-*syn-3* in nahezu perfekten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten. Damit konnte die Gruppe um Roush alle acht möglichen Diastereomere dieser 1,5-Diole **3** erfolgreich herstellen. Diese Arbeiten geben einen guten Überblick über die zu beachtenden Selektivitäten und die möglichen Lösungsstrategien. Allerdings darf man an dieser Stelle nicht dem Gedanken verfallen, alles zu diesem Thema sei erforscht und eine weitere Entwicklung würde sich angesichts der vorgestellten Arbeiten nicht lohnen. Einige Nachteile dieser Methoden sind es wert noch einmal genauer untersucht zu werden und dafür neuere verbesserte Lösungen anzustreben. So beruhen diese Methoden alle auf großen chiralen Liganden am Bor, welche die primäre Selektivität der Additionen diktieren. Dieser Ansatz ist aber wenig atomökonomisch. Hier könnte man sich als Alternative z.B. den Einsatz chiraler Katalysatoren, welche die erste Allyladdition zu steuern vermögen, vorstellen. Ein anderer Punkt ist das Fehlen von jeglichen Substituenten in den 1,5-Diolen zwischen den Alkoholen. In Naturstoffen sind aber häufig Substituenten, oft Methylgruppen, bei solchen Struktureinheiten zu finden. Diese Substituenten würden aber einen großen Einfluss auf die beschriebenen Selektivitäten nehmen. Es würde, in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster und der Größe der Reste, zu *matched*- und *mismatched*-Fällen kommen, welche zu niedrigen Selektivitäten führen würden. Hier besteht also noch einiger Forschungsbedarf und erste Arbeiten zu diesen Feldern sind bereits publiziert worden.^[33, 83] Besonders auffällig ist die Tatsache, dass die Intermediate bei diesen Reaktionen nicht isoliert werden können und dass somit die Reaktionsbedingungen nicht geändert werden können. Zwar hat die Roush-Arbeitsgruppe auch einige Beispiele mit stabilen Schutzgruppen gezeigt, doch stellen diese bisher eher die Ausnahme dar.^[60] Zwei weitere Merkmale dieser Ergebnisse induzieren Ansatzpunkte für weitere Erforschungen. Da ist zum einen die Tatsache, dass die Herstellung der 1,3-Diborspezies **8** sich auf der Hydroborierung von Allenen **10** beruht, zum anderen, dass die Elektrophile bisher nur auf Aldehyde **2** beschränkt sind. Auch hier gibt es bereits Präzedenzfälle für alternative Möglichkeiten.^[60, 84] Hiervon sollen zwei Punkte, die für die weitere Entwicklung wichtig sein werden kurz vorgestellt werden.

3.2.4 Mittels Kreuzmetathese zu 1,3-Dibororganen

Die Metathese ist eine der beeindruckenden Reaktionen der letzten Jahrzehnte. Die Entwicklung, die die Metathesekatalysatoren in den letzten Jahren durchgemacht haben, namentlich die Entwicklungen von enantioselektiven Katalysatoren,^[85-87] von (Z)-selektiven Katalysatoren^[60, 84, 88-92] und die Entwicklung von Alkin-Metathese Katalysatoren,^[93] ist enorm und jeder Versuch sie hier abzubilden wäre verfehlt. Lediglich der Einsatz dieser Technik im Zusammenhang mit der Synthese von 1,3-Dibororganen soll hier kurz umrissen werden. Schon länger war bekannt, dass die Kreuzmetathese Katalysatoren mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen kompatibel sind,^[94] so ist es auch nicht überraschend, dass sowohl Vinylboronate **17** als auch Allylboronate **18** bereits als Edukte in solchen Reaktionen eingesetzt wurden.^[87, 91, 92, 95-97] Überraschend ist hingegen die sehr geringe Anzahl an Publikationen, die die Herstellung von 1,3-Dibororganen **8** aus der Kreuzmetathese von Allylboronaten **18** mit Vinylboronaten **17** beschreiben (Schema 7).^[60, 84]

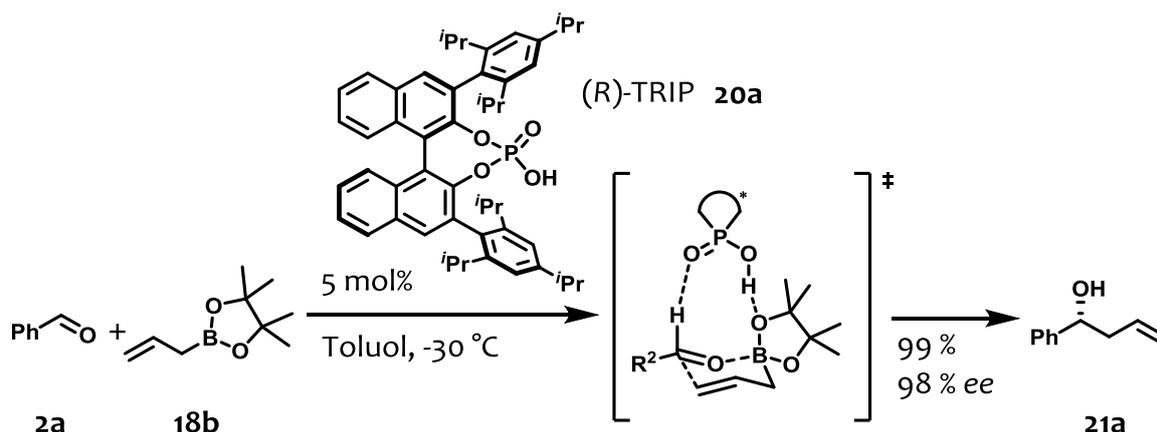


Schema 7: Synthesen von 1,3-Diborylorganylenen **8e** und **8f** mittels der Kreuzmetathese.^[60, 84]

Die Arbeitsgruppe um Roush konnte den α -chiralen Allylboronat **18a** unter Einsatz des klassischen Hoveyda-Grubbs-II Katalysators in moderaten bis guten Ausbeuten *E*-selektiv zu den hoch funktionalisierten 1,3-Diboronaten (*E*)-**8e** umsetzen.^[60] Die Arbeitsgruppen um Hoveyda und Schrock haben in einer Publikation den Einsatz der von ihnen entwickelten *Z*-selektiven Katalysatoren **19** an der Synthese des minimalistischen 1,3-Diboronat (*Z*)-**8f**, ausgehend von **17** und **18b**, mit guter Ausbeute und exzellenter Selektivität, demonstrieren können.^[84] Besonders die Synthese des 1,3-Diboronsäurepropenyl-bis-pinacolesters [(*Z*)-**8f**] inspiriert Ideen zu katalysatorgesteuerten Bisallylierungsreaktionen.

3.2.5 Enantioselektiv katalysierte Additionen von Allylboronaten an Aldehyde und Imine

In den letzten Jahrzehnten hat sich eine immense Zahl an katalytischen Varianten der Allyladdition entwickelt.^[16] Wobei sowohl chirale Lewis- als auch Brønsted-Säuren zum Einsatz kamen. Besonders die auf BINOL und SPINOL basierenden enantiomerenreinen Brønsted-Säuren zeigen eine enorme Substratbandbreite und oftmals sehr hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten.^[98-103] So wurden bereits Allylierungen, Allenierungen und Propargylierungen von Aldehyden mit diesen Katalysatoren gezeigt.^[98, 99, 101, 104] Aber auch verschiedene andere Elektrophile wie Ketone, Imine und N,O-Aminale konnten erfolgreich eingesetzt werden.^[100, 105, 106] Nach intensiven theoretischen Untersuchungen und nach einigen Kontroversen, konnte ein einheitlicher Aktivierungsmodus für die Allylierungen und Propargylierungen von Aldehyden vorgeschlagen werden (Schema 8).^[99, 104, 107, 108]



Schema 8: (R)-TRIP **20** katalysierte Allyladdition und berechneter ÜZ der Reaktion.

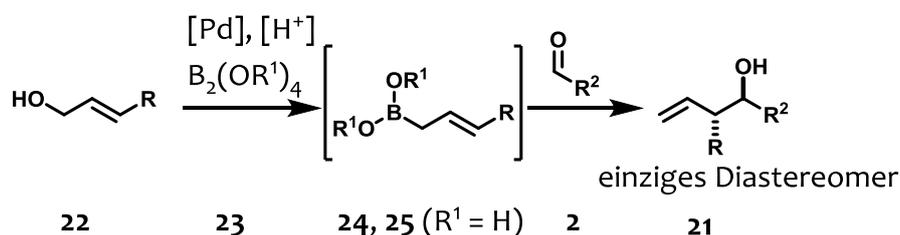
Dabei wird, wie in Schema 8 gezeigt, eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der chiralen Phosphorsäure (TRIP) **20a** und dem pseudo-axialen Sauerstoff des Allylboronates **18b** gebildet. Zusätzlich wird eine stabilisierende Wechselwirkung des Aldehyd-Wasserstoffs mit dem Sauerstoff der Säure vorgeschlagen, welche den Übergangszustand noch rigider macht. Und so die hochselektive Bildung des Homoallylalkohols **21a** möglich macht. Ein nahezu identischer Übergangszustand wurde für die Propargylierung von Aldehyden errechnet.^[104] Auch wenn schon einiges zu der enantioselektiven Allylierung geforscht wurde, die Kombination aus chiraler Brønsted-Säure **20** und α -chiralen Allylboronsäureestern **12** wurde bisher nur von der Malkov Arbeitsgruppe im Jahr 2013 untersucht. Diese Möglichkeit zur

Kontrolle der Selektivität ist bisher nur wenig erforscht und wird wahrscheinlich in naher Zukunft sehr breites Interesse erfahren und sich weiter ausbreiten.

3.3 Palladium-katalysierte und PTSS co-katalysierte Desilylierung, Borylierung und Carbonylallylierung^[109]

3.3.1 Zielsetzung und geplante Experimente

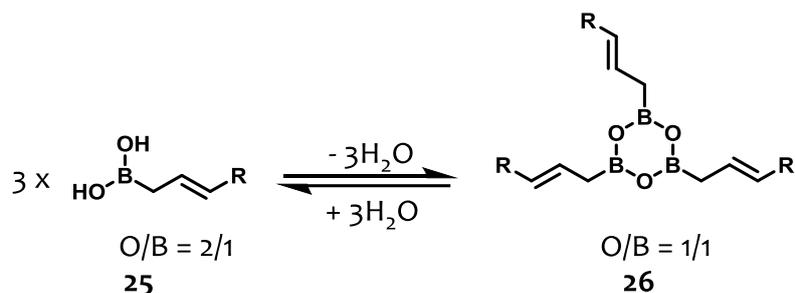
In den letzten Jahren hat die direkte Aktivierung von Allylalkoholen in Palladium-katalysierten Reaktionen immens an Bedeutung gewonnen. Wenn man diese einfachen, nicht aktivierten Substrate mit ihren aktivierten Verwandten, wie etwa den Allylhalogeniden, den Allylcarbonaten und Allylestern vergleicht, dann fällt besonders die immens höhere Stabilität der Alkohole auf und macht diese somit zu den bevorzugten Substraten.^[110-115] Neben Anderen hat sich die Arbeitsgruppe um Szabó um die direkte katalytische Borylierung von einfachen unkatalysierten Allylalkoholen **22** verdient gemacht. Hierbei hat die Arbeitsgruppe sich auf die Verwendung von Tetrahydroxydiboron **23a** und Bispinacolatodiboron **23b** als Borylierungsmittel spezialisiert. Diese Bor-Quellen führen dann in Palladium-katalysierten Borylierungsreaktionen zu den aktivierten und synthetisch wertvollen Allylboronsäureestern **24a** und den freien und noch aktiveren Allylboronsäuren **24b**, welche entweder isoliert oder gleich für weitere Transformationen verwendet, wie z.B. der Herstellung von Homoallylalkoholen **21**, werden können (Schema 9).^[116-121]



Schema 9: Palladium-katalysierte Borylierung und Allyladdition nach Szabó *et al.*

¹ Dieses Projekt wurde zusammen mit Marvin Lübcke und Patrik Niesobski bearbeitet und zusammen mit ihnen publiziert. Patrik Niesobski hat zudem seine Forschungsergebnisse in Form einer Bachelorarbeit veröffentlicht.

Dieselbe Gruppe konnte gleichzeitig auch zeigen, dass sich diese Allylbor-Verbindungen zu den wesentlich stabileren Trifluorboraten umsetzen lassen.^[118] Das Besondere an den freien Allylboronsäuren **25** ist ihre stark gesteigerte Reaktivität gegenüber Elektrophilen, welche allerdings mit einer im gleichen Maße gesteigerten Oxidationsempfindlichkeit erkauft wird. Die Ursache für diese neue Reaktivität liegt in der Tatsache, dass die Boronsäuren **25** in einer wasserfreien Umgebung zu Trimeren **26** kondensieren können (Schema 10).



Schema 10: Freie Boronsäuren **25** bilden unter Entzug von Wasser aktivierte Trimere **26**.

Beim Vergleich des Verhältnisses von Sauerstoffatomen zu Boratomen zwischen den Monomeren **25** und den Trimeren **26** fällt auf, dass es sich von 2:1 bei den Monomeren zu 1:1 bei den Trimeren verschiebt. Dies resultiert in einer größeren positiven Partialladung an den Boratomen, da sich weniger Elektronendichte von den Sauerstoffatomen zu den Boratomen verschieben lässt. Diese gesteigerte Elektrophilie zeigt sich im Experiment, durch die Fähigkeit der Allylboronsäuren **25** nun erstmals auch Allyladditionen mit den nur schwach elektrophilen Ketonen **27** einzugehen, was mit den Allylboronsäureestern **24** nur unter Einsatz von Lewis-Säuren möglich war.^[116, 122] Eine Einschränkung stellt die Isolierung der freien Allylboronsäuren **24**, sowie die Umsetzung mit den Ketonen **27** unter wasserfreien Bedingungen dar. Dies erfordert allerdings sehr hohes experimentelles Geschick, den Einsatz von inerten Bedingungen (auch bei der Isolation, nicht nur in der Reaktion), sowie die Verwendung geeigneter stabiler Substrate.

Beispiele für asymmetrische Varianten der Palladium-katalysierten Allylsubstitution/Allylierungs-Reaktionen, ausgehend von einfachen Allylalkoholen, sind nur sehr selten zu finden.^[111, 114, 123] Im Jahr 2009 wurde im Arbeitskreis von Pietruszka eine neue Synthese α -substituierter, enantiomerenreiner Allylboronsäureester **1a** – **1k** vorgestellt.^[10, 11, 64] Diese Synthese beruht auf der Herstellung eines stark aktivierten Allylmesylates **28** (über die Zwischenstufen **29** und **30**), welches mit SnCl_2 und verschiedenen Aldehyden **2a** – **2k** in einer

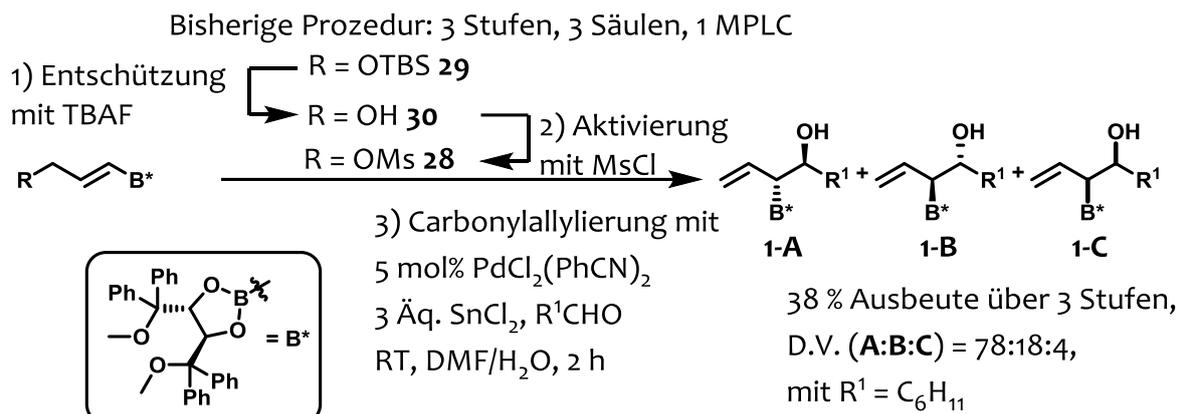
Palladium-katalysierten Reaktion umgesetzt wurde. Allerdings brachte die damals publizierte Methode auch einige Nachteile mit sich. Als Erstes ist die mehrstufige Synthese des nicht stabilen Mesylates **28** zu nennen, gefolgt von der eigentlichen Carbonylallylierung, welche das giftige SnCl₂ als Metallquelle verwendet und in einigen Fällen nur mit moderaten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten verläuft.

Die Idee hinter dem hier besprochenen Projekt lag nun darin, die Vorteile der von Szabó gezeigten Chemie, also die Verwendung von B₂(OH)₄ als Metallquelle und einen Allylalkohol als Substrat zu verwenden, mit den synthetischen Möglichkeiten der α -chiralen Produkte aus der Pietruszka Gruppe, also die selektive Allyladdition an Aldehyde, zu vereinigen (Schema 11). Die Vorteile, die eine solche Strategie mit sich bringen würde, lagen auf der Hand:

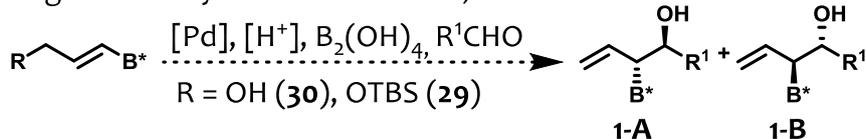
1. Die Verwendung eines Allylalkohols **22** statt eines Allylmesylates **28** würde die Anzahl an benötigten Synthesestufen reduzieren.
2. Die Substitution von SnCl₂ durch B₂(OH)₄ ermöglicht die Reaktion über eine ungiftige Allylboronsäure **31a** statt über die giftige Allylzinn **31b** Spezies.
3. Die Diastereoselektivität der Carbonylallylierung sollte gesteigert werden, da die Struktur des Übergangszustandes **A**, durch den Einsatz von Bor statt Zinn und die damit verbundene kürzere Koordination zum Sauerstoff des Aldehyds, kompakter sein sollte.

Aus dem Schema 11 ergibt sich, dass bei der neuen Synthesestrategie nun eine 1,3-diborylierte Allylspezies **30a** als reaktive Zwischenstufe auftritt. Diese Verbindung stellt einen chiralen Vertreter einer Gruppe von hochinteressanten Synthesebausteinen, den 1,3-Diborverbindungen dar.^[47, 58, 73] Diese Reagenzien können für doppelte Allyladditionen, wie von Roush,^[74-76, 78-81] Soderquist^[47] und anderen gezeigt wurde,^[47, 71, 72] verwendet werden. In bisherigen Publikationen konnte die unerreichte Stabilität der im Arbeitskreis Pietruszka hergestellten Allylboronsäureester **1a** – **1k** demonstriert werden.^[35, 124] Somit stellen sie einen besonderen Fall dar. Erstmals sollte es möglich sein, die doppelte Allyladdition nach der ersten Stufe anzuhalten und das entstandene Intermediat, namentlich den α -substituierten Allylboronsäureester **1**, enantiomeren- und diastereomerenrein zu isolieren. Damit ergibt sich die Möglichkeit die Bedingungen für die Allyladdition für jede Stufe separat zu wählen und zu kontrollieren.

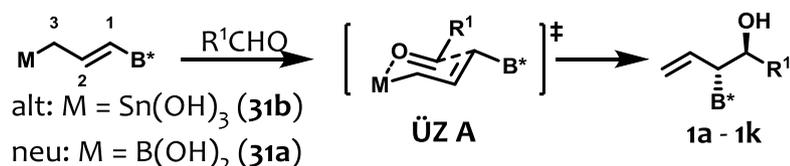
Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung



Angestrebte Synthese: 1 Reaktion, 1 Säule



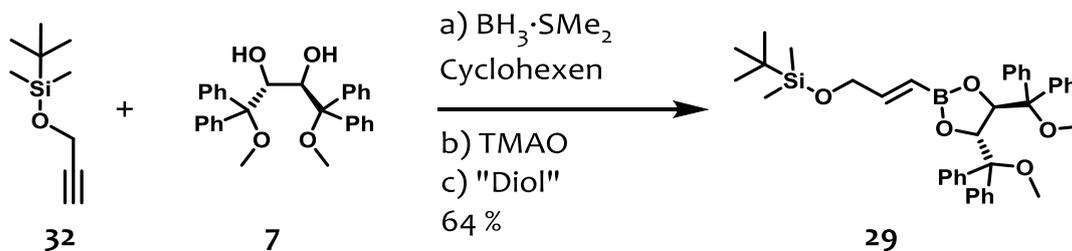
Beide Reaktionen verlaufen über:



Schema 11: Geplante, neue Strategie zur Palladium-katalysierten Carbonyllallylierung.

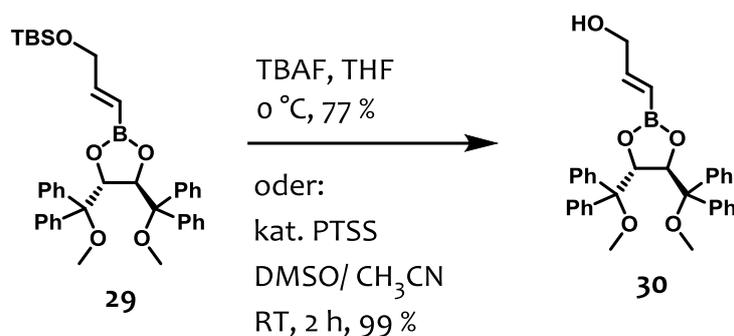
3.3.2 Eigene Ergebnisse der Borylierungs-/Allyladditionssequenz

Die Synthese der benötigten Ausgangsverbindung **29** geschah nach literaturbekannten Vorschriften zur Hydroborierung des TBS-geschützten Propargylalkohols **32**, gefolgt von der Oxidation mit Trimethylamin-N-oxid (TMAO) und anschließender Umesterung mit dem chiralen „Diol“ **7** (Schema 12).^[11, 64, 125]



Schema 12: Herstellung der Ausgangsverbindung **29** durch Hydroborierung und Umesterung mit "Diol" **7**.

Die dazugehörige Entschützung konnte auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Zum einen kann die TBS-Gruppe mit Fluoriden nach Literaturvorschrift unter Einsatz von TBAF mit einer Ausbeute von 77 % oder unter Einsatz von HF in 98 % abgespalten werden.^[68] Zum anderen lässt sich die TBS-Gruppe unter sauren Bedingungen mit HCl in Ether oder aber sehr viel eleganter unter Einsatz der Säure PTSS in 99 % Ausbeute abspalten (Schema 13).



Schema 13: Abspaltung der TBS-Schutzgruppe.

Um die gewünschte Reaktion (Schema 11) zu erzielen, wurden als Erstes die Bedingungen, analog den Ergebnissen von Szabó, getestet (Tabelle 1).^[116] Dazu wurde der Allylalkohol **30** in einer Mischung aus Methanol und Acetonitril (1:1) mit Tetrahydroxydiboron (**23a**) und Cyclohexylcarbaldehyd (**2b**) umgesetzt. Als Katalysator wurden 5 mol% Tetrakisacetonitril-palladium(II)-tetrafluoroborat ($[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2]$) eingesetzt. Diese Reaktion führte allerdings nicht zum gewünschten Produkt, sondern zeigte nur Zersetzungsprodukte. An dieser Stelle mussten verschiedene Faktoren auf ihren Einfluss auf die Reaktion untersucht werden. Diese waren: das verwendete Lösungsmittel, die Palladiumquelle, die Reinheit des Substrates, der Wassergehalt der Lösungsmittel, die Reinheit von $\text{B}_2(\text{OH})_4$, die Reaktionstemperatur, der Effekt von Säuren auf die Reaktion sowie der Einfluss von Luftsauerstoff auf die Reaktion. Zu Beginn der Studie wurde stets auf absolut inerte Reaktionsbedingungen (absolute Wasserfreiheit und Luftausschluss) geachtet. Das Tetrahydroxydiboron (**23a**) wurde nach einer Vorschrift von Szabó umkristallisiert und manchmal als Stammlösung in DMSO und manchmal als Reinstoff verwendet.^[116] Wenig Aufmerksamkeit wurde der Reinheit des Allylalkohols (**30**) geschenkt, hier wurde auf die hohe Stabilität des Substrates vertraut. Diese erste Phase des Projektes lieferte sehr viele sehr schlecht reproduzierbare Ergebnisse und meist nur sehr geringe Umsätze (die Umsätze wurden per $^1\text{H-NMR}$ direkt aus der Reaktion bestimmt). Eine Untersuchung verschiedenster Lösungsmittel

(DMSO, MeOH, CH₃CN, THF, Toluol und Diethylether) zeigte, dass DMSO für die Reaktion absolut notwendig war, jedoch die Reaktivität durch den Zusatz eines zweiten Lösungsmittels gesteuert werden konnte. Die Zugabe von unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol führte zum sofortigen Abbruch jeglicher Reaktivität und das Edukt wurde ohne jeglichen Umsatz zurück gewonnen. Unter Verwendung von polaren, protischen Co-Lösungsmitteln wie Methanol konnte hingegen eine sehr hohe Reaktivität und schnelle Zersetzung des Eduktes beobachtet werden. Da die Reaktion bekanntermaßen über zwei Stufen verläuft, wurde an dieser Stelle klar, dass die Borylierung sehr schnell in polaren Lösungsmitteln verläuft und dass das entstehende Intermediat, die Allylboronsäure **31a**, nicht sehr stabil ist. Deshalb wurde versucht einen Kompromiss zu finden, bei dem die Borylierung in ausreichender Geschwindigkeit abläuft und gleichzeitig die Allyladdition an den Aldehyden beschleunigt wird. Auf diese Weise wird eine möglichst geringe stationäre Konzentration des Intermediates **31a** erreicht. Folglich wurde eine Reihe verschiedener Lösungsmittelgemische getestet und das Gemisch aus DMSO und Acetonitril (1:1) wurde als optimales Gemisch identifiziert. Unter diesen Bedingungen konnten zum ersten Mal Umsätze beobachtet werden. Allerdings wies die Reaktion nach wie vor eine sehr schlechte Reproduzierbarkeit auf. Nach einer ganzen Reihe an Versuchen konnten einige der Störeinflüsse identifiziert werden. Es zeigte sich, dass das Tetrahydroxydiboron am besten frisch umkristallisiert verwendet werden sollte. Die Lagerung der Stammlösung in DMSO führte zur Bildung des Inhibitors Dimethylsulfid. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Luftsauerstoff keinen nennenswerten Einfluss auf die Reaktion hat. Unklar war weiterhin die Natur der eigentlich katalytischen Spezies. Durch Beobachtung der Ansätze konnte eine Korrelation zwischen der Bildung eines schwarzen Palladium-Niederschlags und dem Umsatz festgestellt werden. Das Auftreten des Niederschlags ging immer mit einem guten Umsatz einher und vice versa. Auch unklar war der Einfluss von Wasser auf die Reaktion. Das rigorose Trocknen der Lösungsmittel stellte sich bald als kontraproduktiv heraus und es wurde versucht eine optimale Wassermenge zu bestimmen, da auch zu große Wassermengen einen negativen Effekt hatten. Eine detaillierte Studie hierzu wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von Patrick Niesobski durchgeführt und führte zu dem Ergebnis, dass eine katalytische Menge Wasser optimal ist. Hierbei konnte der Wassergehalt der hygroskopischen Lösungsmittel (DMSO und CH₃CN) konstruktiv für die Reaktion genutzt werden. Dieser Befund deckt sich auch weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen.^[116, 126] Ein weiteres

wichtiges Kriterium wurde eher zufällig entdeckt. Die Reinheit des Allylalkohols **30** erwies sich als absolut kritisch. Offensichtlich wurden mit der Zeit Spuren einer Abbausubstanz gebildet, welche die Palladium-katalysierte Reaktion zu inhibieren vermochte. Allerdings konnte die Substanz nie identifiziert werden, da schon geringste Spuren dieser die Reaktion zum völligen Stillstand gebracht haben. Selbst wenn das $^1\text{H-NMR}$ des Alkohols **30** absolut sauber aussah, konnte bereits genug von dem unbekanntem Inhibitor zugegen sein, um die Reaktion zu stoppen. Daher war es notwendig die Substanz frisch säulenchromatographisch zu reinigen und anschließend unter Argon im Kühlschrank ($6\text{ }^\circ\text{C}$) aufzubewahren. So gelagert konnte das Edukt auch nach Wochen ohne Reaktivitätsverlust verwendet werden. Nachdem nun die Grundlagen für die Reaktion gesetzt waren, konnte eine systematische Studie zur Optimierung der Reaktion durchgeführt werden. Hierzu wurde noch einmal das Lösungsmittelsystem DMSO-MeOH (wie von Szabó *et al.*^[116] publiziert) getestet und das negative Ergebnis konnte entsprechend den Erwartungen reproduziert werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Das bereits gefundene Lösungsmittelsystem DMSO- CH_3CN hingegen lieferte unter sonst identischen Bedingungen schon 90 % Umsatz und das Produkt wurde mit einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 gebildet (Tabelle 1, Eintrag 2). Die bekannte Tatsache, dass Brønsted-Säuren Alkohole durch Protonierung aktivieren können motivierte zu dem Versuch *para*-Toluolsulfonsäure (PTSS) der Reaktion zuzusetzen. Dies führte zu einem quantitativen Umsatz, soweit das im Roh-NMR bestimmt werden konnte (Tabelle 1, Eintrag 3). Der Befund des konstant bleibenden Diastereomerenverhältnisses von 6:1 ist konsistent mit der Annahme der Beschleunigung der Borylierungsreaktion durch die Säure. Die anschließende Allyladdition hingegen, die für das Diastereomerenverhältnis verantwortlich ist, läuft unverändert ab. Die Verwendung der in der Regel für Palladium-katalysierte allylische Substitutionen typischen Substrate, wie Allylacetat **32** und Allylchlorid **33** (Tabelle 1, Einträge 4 und 5), führte nur zu mäßigen Erfolgen und wurde nicht weiter verfolgt. Weiterhin wurde auch der Versuch unternommen direkt den Vorläufer des Allylalkohols **30**, den TBS-geschützten Allylalkohol **29**, zu verwenden. Hierbei bestand die Annahme, die Schutzgruppe würde unter den sauren Reaktionsbedingungen abgespalten werden und so den Alkohol direkt in der Reaktion freisetzen (Tabelle 1, Eintrag 6). Erfreulicherweise gelang der Versuch und es wurde wieder ein vollständiger Umsatz mit einem D.V. = 6:1 beobachtet.

Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung

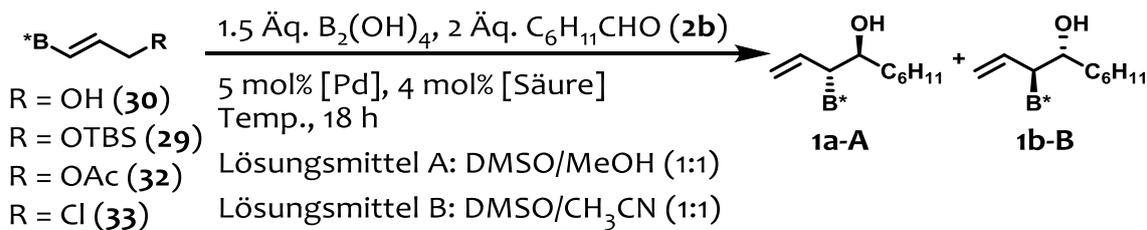


Tabelle 1: Optimierungsstudien zur Carbonyllallylierungsreaktion.

Eintrag	R	(Säure)	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Umsatz ^a [%]	D.V. ^a
1	OH	-	A	20	-	-
2	OH	-	B	20	>90	6:1
3	OH	PTSS	B	20	>95	6:1
4	OAc	PTSS	B	20	30	6:1
5	Cl	PTSS	B	20	0	6:1
6	OTBS	PTSS	B	20	>95	6:1

Die Reaktionen wurden in einem 0.08 mmol Maßstab durchgeführt und es wurden 0.5 mL der Lösungsmittelgemische verwendet. ^a) Umsätze und Diastereomerenverhältnisse wurden per ¹H-NMR bestimmt.

An diesem Punkt der Studie wurde beschlossen zu testen, ob verschiedene andere Brønstedt-Säuren einen Einfluss auf die Reaktion haben könnten und welchen Einfluss die Konzentration der Säure spielt. Hierzu wurde zuerst die Reaktion mit Formalin (60 % Formaldehyd in Wasser) und verschiedenen Säuren getestet (Tabelle 2, Einträge 1-4). Es wird deutlich, dass unter den verschiedenen Säuren PTSS tatsächlich den besten Umsatz liefert. Ebenfalls zu erkennen ist, dass die Reaktion mit Formalin nur unvollständig abläuft, was hier auf den hohen Wassergehalt in der Reaktion zurückzuführen ist. Versuche der Variation der Säurekonzentration (Tabelle 2, Einträge 5-11) führten zu der Erkenntnis, dass die Konzentration unter den gegebenen Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle spielt und es wurde beschlossen eine Konzentration von 4 mol% für die zukünftigen Versuche zu verwenden.

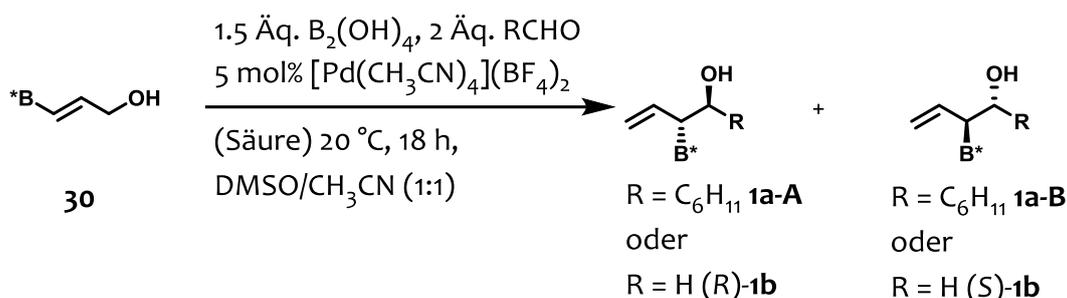


Tabelle 2: Versuche zur Bestimmung des Einflusses verschiedener Brønsted-Säuren auf die Carbonylallylierung.

Eintrag	R	Säure	mol% (Säure)	Umsatz [%] ^a	Zersetzung
1	H	Sulfamin Säure	5	50	>30
2	H	CSA	5	50	>30
3	H	PPTS	5	40	>20
4	H	PTSS	5	>60	<20
5	C_6H_{11}	PTSS	5	>95	<5
6	C_6H_{11}	PTSS	1	>95	<5
7	C_6H_{11}	PTSS	2	>95	<5
8	C_6H_{11}	PTSS	3	>95	<5
9	C_6H_{11}	PTSS	4	>95	<5
10	C_6H_{11}	PTSS	10	>95	<5
11	C_6H_{11}	PTSS	20	>95	<5

Die Reaktionen wurden in einem 0.08 mmol Maßstab durchgeführt und es wurden 0.5 mL des Lösungsmittelgemisches verwendet. ^a) Umsatz wurde per 1H -NMR bestimmt.

Unter den Palladium-Katalysatoren ist der bisher verwendete ($[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$) einer der aktivsten und teuersten Palladium-Katalysatoren überhaupt. Um ihn vernünftig handhaben und dosieren zu können wurde eine Stammlösung (0.1 g/mL) des Katalysators in trockenem Acetonitril angesetzt und verwendet. Unter Schutzatmosphäre aufbewahrt konnte eine so hergestellte Lösung ohne Probleme über Wochen hinweg verwendet werden. Nichtsdestotrotz wurden auch verschiedene andere Katalysatoren getestet um eventuell günstigere Alternativen zu finden (Tabelle 3).

Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung

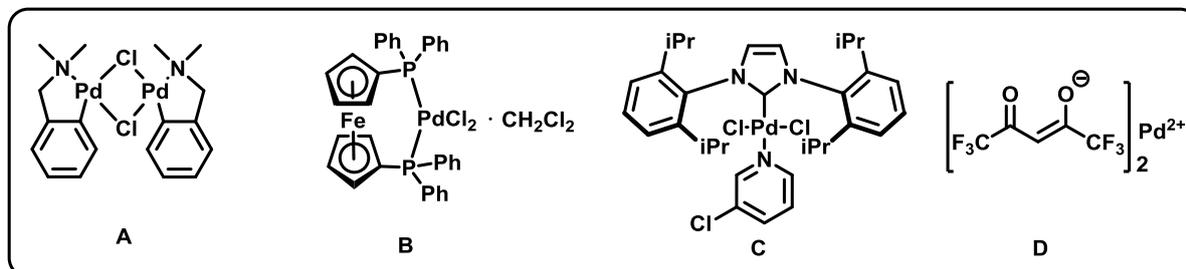
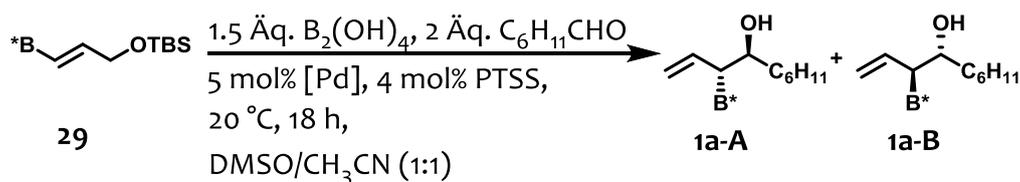


Tabelle 3: Versuche zur Verwendung eines alternativen Palladium-Katalysators in der Carbonyllallylierung.

Eintrag	[Pd]	Umsatz [%] ^a
1	$[(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Pd}](\text{BF}_4)_2$	< 95
2	A	0
3	B	0
4	C	0
5	$(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$	0
6	D	25
7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	7
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0
10	$[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Pd}](\text{Cl})_2$	50 ^b
11	$[(\text{PhCN})_2\text{Pd}](\text{Cl})_2$	50 ^b
12	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	57

Die Reaktionen wurden in einem 0.08 mmol Maßstab durchgeführt und es wurden 0.5 mL des Lösungsmittelgemisches verwendet. ^a) Umsatz wurde per ¹H-NMR bestimmt. ^b) nach 42 h.

Wie sich herausstellte, war der bisher verwendete Katalysator tatsächlich der aktivste. Aus Tabelle 3 wird auch deutlich, dass stark bindende Liganden wie PPh_3 die Reaktion zum Erliegen bringen. Dies deckt sich wiederum mit der Beobachtung, dass die Bildung von Palladium-Niederschlägen, mutmaßlich Palladium-Nanopartikel, auch „Palladium-Black“ genannt, immer mit hohen Umsätzen einhergeht. So scheinen stark stabilisierende Liganden diese Bildung zu verhindern und dadurch die Freisetzung der eigentlich katalytischen Spezies zu unterdrücken. Als zweitbesten Präkatalysator konnte noch $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (Tabelle 3, Eintrag 12) identifiziert werden, welcher immerhin noch 57 % Umsatz nach 18 h lieferte.

Abschließend wurde getestet, ob auch der $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -Präkatalysator ohne eine zusätzliche Aktivierung der Säure den Allylalkohol **30** umsetzen kann. Wie aus Tabelle 4, Eintrag 1 hervorgeht, ist bei diesem Katalysator eine zusätzliche Aktivierung mit PTSS notwendig, um überhaupt Umsatz zu erzielen. Im Weiteren wurde versucht die Temperatur der Reaktion zu senken, um hierdurch eine Verbesserung der Diastereoselektivität zu erreichen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Präkatalysator $\text{Pd}(\text{dba})_2$ bei 6°C 42 h zum vollständigen Umsatz braucht, der aktivere Präkatalysator $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2]$ jedoch schon nach 18 h vollen Umsatz zeigt (Einträge 3 und 4). Bei beiden Reaktionen ist wieder die Diastereoselektivität nicht vom Katalysator, sondern nur von der Temperatur abhängig, wie es das Arbeitsmodell auch vorschreibt. Senkt man die Temperatur nun weiter auf 0°C , so beobachtet man keine weitere Steigerung der Selektivität, sondern nur noch eine starke Senkung der Reaktivität (Eintrag 5). Deshalb wurde eine Temperatur von 6°C (Kühlschranktemperatur) als optimal hingenommen und alle weiteren Versuche unter diesen Bedingungen durchgeführt.

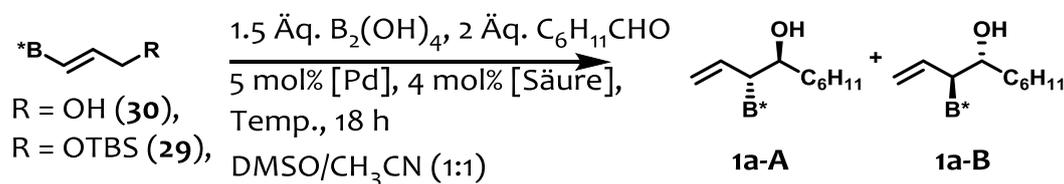


Tabelle 4: Abschließende Optimierungen zur Carbonylallylierung.

Eintrag	R	Pd-Quelle	Säure	Temp.	Umsatz ^a	D.V. (1a-A:1a-B)
1	OH	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	-	20	0	-

Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung

Eintrag	R	Pd-Quelle	Säure	Temp.	Umsatz ^a	D.V. (1a-A:1a-B)
2	OH	Pd(dba) ₂	PTSS	6	70 ^b / ^{>} 95 ^c	10:1
3	OTBS	Pd(dba) ₂	PTSS	6	70 ^b / ^{>} 95 ^c	10:1
4	OTBS	Pd(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄) ₂	PTSS	6	>95	10:1
5	OTBS	Pd(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄) ₂	PTSS	0	30	10:1

Die Reaktionen wurden in einem 0.08 mmol Maßstab durchgeführt und es wurden 0.5 mL des Lösungsmittelgemisches verwendet. ^a) Umsatz und Diastereomerenverhältnis wurde per ¹H-NMR bestimmt. ^b) Nach 18 h, ^c) nach 42 h.

Mit den optimalen Bedingungen wurden nun verschiedene Aldehyde zu den entsprechenden Allylboronsäureestern umgesetzt (Tabelle 5).

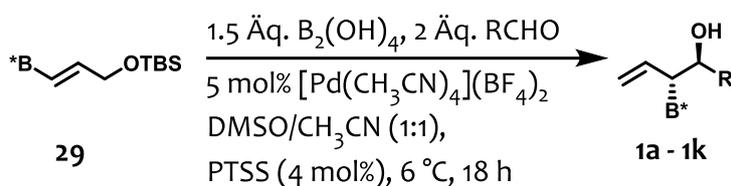


Tabelle 5: Ergebnisse der Carbonyllallylierungsreaktionen mit verschiedenen Aldehyden.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute ^a	D.V. (1-A:1-B) ^b
1	C ₆ H ₁₁ (2b)	1a	82	10:1
2	H ^c (2c)	(<i>R</i>)- 1b / <i>(S)</i> - 1b	84	1:1.7
3	Ph (2a)	1c	86	>20:1
4	3,4-F ₂ C ₆ H ₃ (2d)	1d	84	>20:1
5	C ₆ F ₅ (2e)	1e	83	>20:1
6	Furfuryl (2f)	1f	57	>20:1
7	CO ₂ Et (2g)	1g	56	20:1
8	PhCH=CH (<i>E</i>) (2h)	1h	72	>20:1
9	PhCH ₂ CH ₂ (2i)	1i	90	10:1
10	(CH ₃) ₂ CH (2j)	1j	75	15:1
11	(CH ₃) ₂ CH ₂ CH (2k)	1k	89	15:1

Die Reaktionen wurden in einem 0.16 mmol Maßstab durchgeführt und es wurde 1.0 mL des Lösungsmittelgemisches verwendet. ^{a)} Isolierte Ausbeuten diastereomerenreiner Produkte nach der Säulenchromatographie. ^{b)} Diastereomerenverhältnis wurde per ¹H-NMR bestimmt. ^{c)} Reaktion wurde in einem 1.20 mmol Maßstab durchgeführt, es wurde Paraformaldehyd verwendet.

Die Carbonylallylierungen verlaufen im Regelfall mit guten Ausbeuten von 72 % bis 90 % (Tabelle 5). Ausnahmen stellen die beiden Aldehyde Furfural (**2f**) und Ethylglyoxalat (**2g**) dar. Das elektronenreiche Furfural (**2f**) geht die Allyladdition nur langsam ein und es bilden sich verstärkt Zersetzungsprodukte. Das Ethylglyoxalat (**2g**) hingegen wird kommerziell als eine Lösung in Toluol (60 % Ethylglyoxalat in Toluol) vertrieben. Da Toluol aber die Reaktion fast vollständig unterdrückt, wurde das Ethylglyoxalat (**2g**) vor der Reaktion frisch destilliert. Allerdings polymerisiert dieses sehr schnell, sodass immer sehr viele Nebenprodukte zu beobachten sind und der Umsatz einbricht. Die Diastereoselektivität ist, bis auf eine Ausnahme, gut bis sehr gut. In fast allen Fällen wurde das Hauptdiastereomer nach einer einfachen säulenchromatographischen Reinigung direkt in diastereomerenreiner Form gewonnen, sodass keine Trennung der Diastereomere per MPLC mehr nötig war. Eine große Ausnahme stellt hierbei die Reaktion mit dem Formaldehyd (**2c**) dar (Tabelle 5, Eintrag 2). Mit diesem kleinsten aller Aldehyde wurde nur eine Diastereoselektivität von 1:1.7 erhalten. Hier ist hervorzuheben, dass, soweit bekannt, dies die einzige Reaktion ist, bei der überhaupt faziale Selektivität mit diesem Aldehyd beobachtet worden war. Sehr bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass bei Formaldehyd die Selektivität, im Vergleich zu allen anderen Aldehyden, umgekehrt war (siehe Abbildung 2). Eine Erklärung dieser Beobachtung könnte die thermodynamische Kontrolle der Reaktion bei Formaldehyd im Vergleich zu einer kinetischen Kontrolle der Produktverteilung im Falle der größeren Aldehyde sein.

Nachdem schon vorher festgestellt worden war, dass die Menge an PTSS fast keine Rolle spielt, wurde auch versucht die Beladung des Palladiums zu senken. Allerdings erwiesen sich alle Versuche in diese Richtung als nur schwer zu reproduzieren und es wurde darauf verzichtet weiter in diese Richtung zu investigieren.

Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung

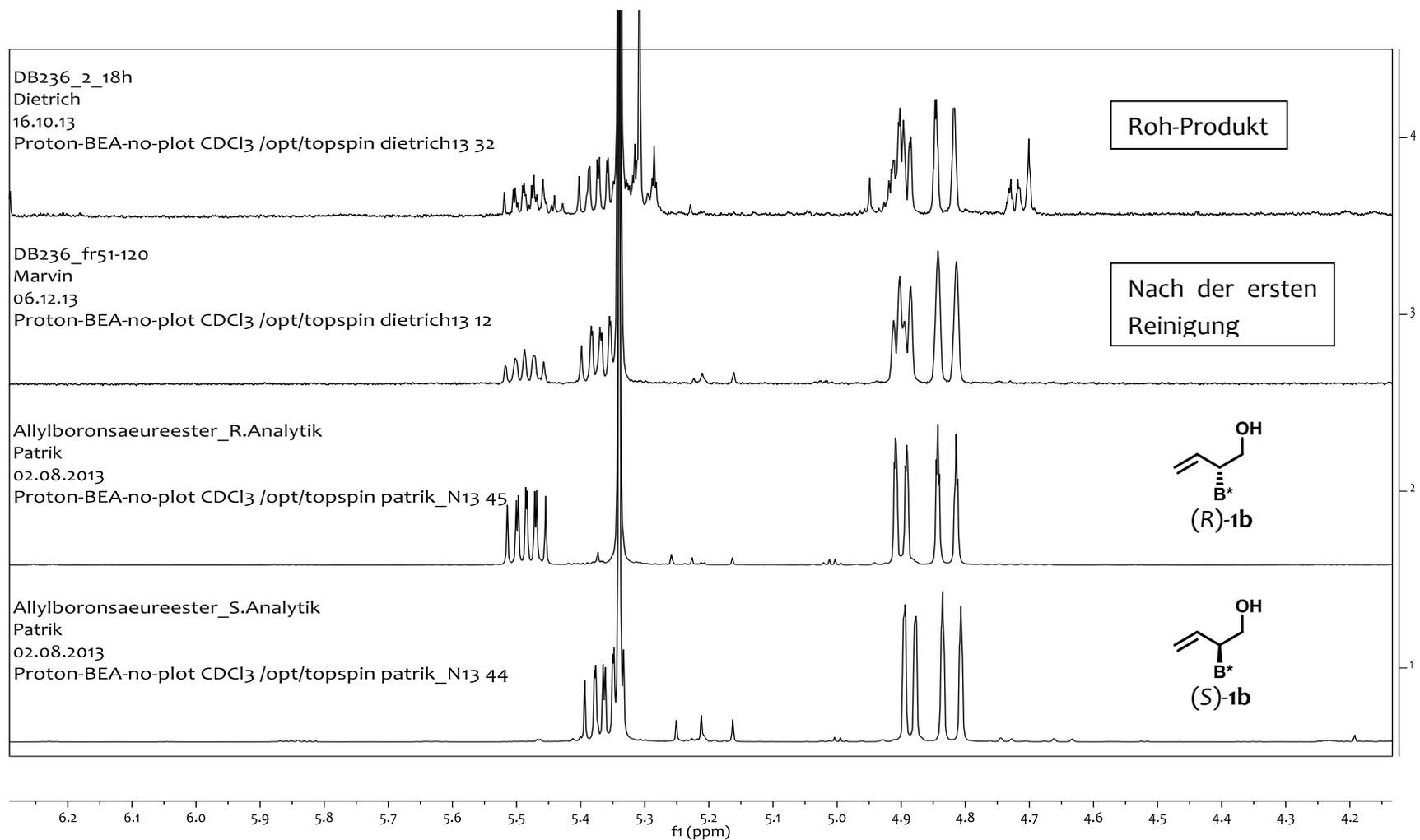


Abbildung 2: ¹H-NMR Spektren der Carbonyllallylierung mit Formaldehyd.

Da auch Pd(dba)₂ sich als Präkatalysator eignete, sollte versucht werden die Reaktion mit diesem Katalysator durchzuführen. Schließlich ist dieser Komplex wesentlich günstiger als der bisher verwendete [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂. In diesem Fall musste allerdings die Reaktionszeit auf 42 h angepasst werden, wie schon aus der Tabelle 5 hervorgeht. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 6 dargestellt.

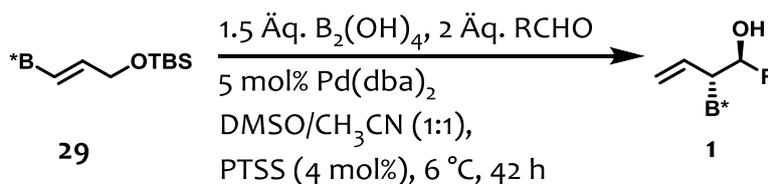


Tabelle 6: Ergebnisse der Carbonylallylierung mit Pd(dba)₂ als Präkatalysator.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute ^a	D.V. (1-A:1-B) ^b
1	C ₆ H ₁₁ (2b)	1a	42	10:1
2	Ph (2a)	1c	88	>20:1
3	Furfuryl (2f)	1f	0	-
4	CO ₂ Et (2g)	1g	42	20:1
5	PhCH=CH (E) (2h)	1h	0	-
6	(CH ₃) ₂ CH (2j)	1j	79	15:1

Die Reaktionen wurden in einem 0.16 mmol Maßstab durchgeführt und es wurde 1.0 mL des Lösungsmittelgemisches verwendet. ^a) Isolierte Ausbeuten diastereomerenreiner Produkte nach der Säulenchromatographie. ^b) Diastereomerenverhältnis wurde per ¹H-NMR bestimmt.

Wie aus Tabelle 6 zu erkennen ist, zeigt der Pd(dba)₂ Katalysator mit bestimmten Aldehyden (**2a**, **2j**, Einträge 2 und 6) sehr gute Reaktivität und die Ausbeuten sind mit denen aus Tabelle 5 vergleichbar. Mit anderen Aldehyden scheint dieser Katalysator inkompatibel zu sein (Einträge 3 und 5). Hier kommt es wahrscheinlich zu einer Koordination von Furfural (**2f**) oder Zimtaldehyd (**2h**) an den Katalysator und man beobachtet keine Produktbildung

mehr. Diese Beobachtung stützt ebenfalls die These, nach der erst die Bildung einer katalytisch aktiven Spezies (vermutlich Pd-Nanopartikel) stattfinden muss. Vermutlich wird in diesem Fall diese Bildung durch die Aldehyde inhibiert.

In der Hoffnung auch die gebildeten Intermediate und deren Konzentration beobachten zu können, wurde eine detaillierte Untersuchung des Reaktionsverlaufs mittels $^1\text{H-NMR}$ unternommen. Hierzu wurde eine Reaktion in deuterierten Lösungsmitteln in einem NMR-Röhrchen angesetzt, wobei 20 mol% $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ und 20 mol% PTSS verwendet wurden, um die Reaktion zu beschleunigen (Abbildung 3). Anschließend wurde die Reaktion im NMR-Spektrometer durchgeführt, wobei mehrere $^1\text{H-NMR}$ Spektren gemessen wurden. Aus den Integralen der einzelnen Reaktanden wurde dann der Reaktionsverlauf bestimmt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Konzentrationen der Edukte auf die Ausgangskonzentrationen normiert. Dies muss bei der Auswertung beachtet werden.

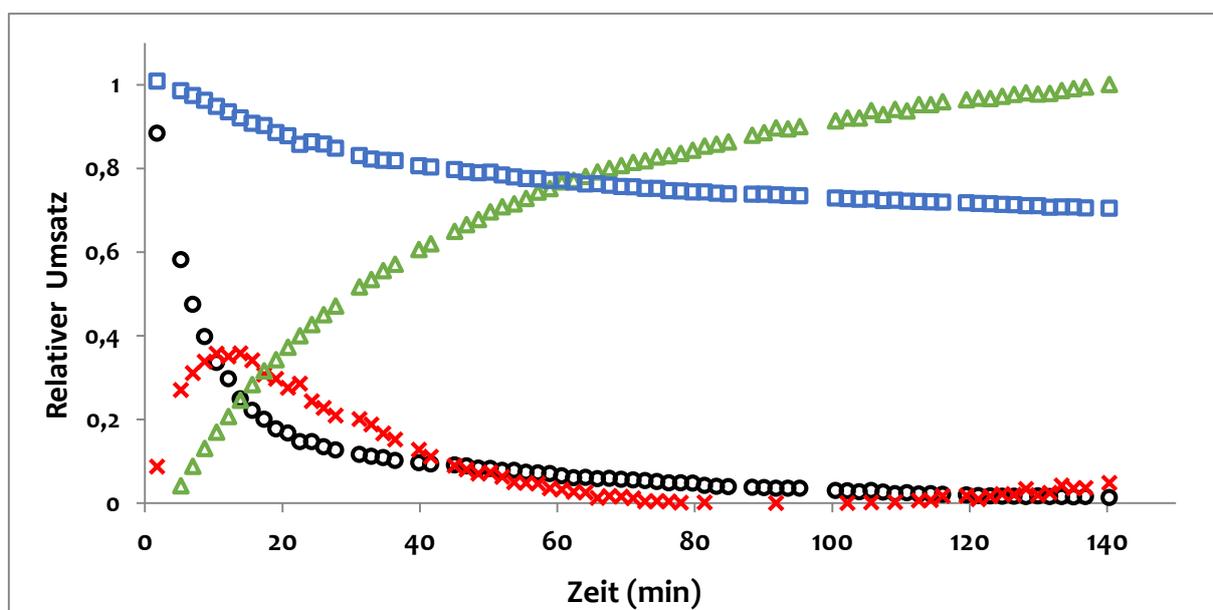
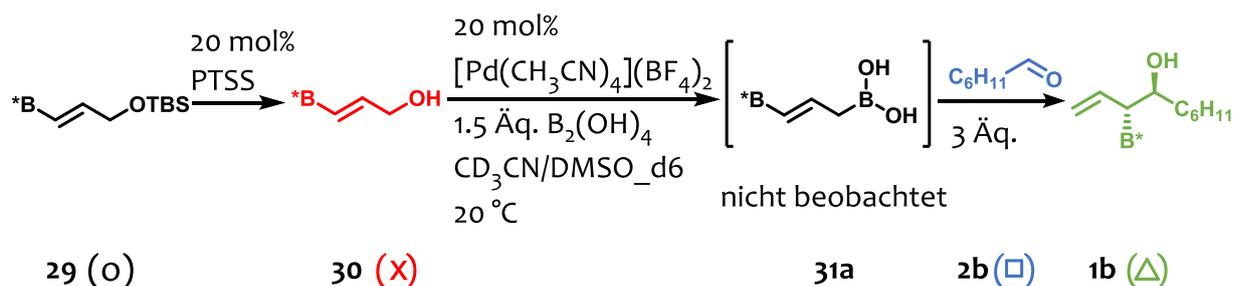
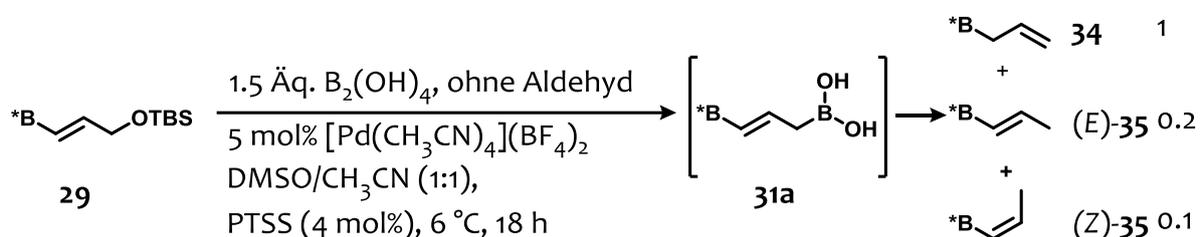


Abbildung 3: Beobachtung des Reaktionsverlaufs der Carbonyllallylierung mittels $^1\text{H-NMR}$.

Die Analyse der Reaktion in Abbildung 3 zeigt, wie das TBS-geschützte Edukt **29** (**o**) innerhalb von wenigen Minuten sehr schnell entschützt wird. Gleichzeitig lässt sich die Bildung des entsprechenden Alkohols **30** (**x**) beobachten. Dieses wird in den ersten 20 min aufgebaut, um danach sofort wieder zu dem Produkt **1b** (**Δ**) umgesetzt zu werden. Die Bildung des Produkts **1b** findet sofort und ohne eine Induktionsphase statt. Auffällig ist auch, dass das Intermediat **31a**, also die freie Boronsäure zu keinem Zeitpunkt, nicht einmal in Spuren, zu beobachten ist. Daraus kann geschlossen werden, dass unter den gegebenen Bedingungen die Allyladdition extrem schnell stattfindet. Auch sind andere mögliche Intermediate, wie man sie für die Borylierung vermuten könnte, nicht zu beobachten.

Um die intermediäre Boronsäure **31a** vielleicht isolieren zu können, wurde auch ein Versuch unternommen die Reaktion ohne die Zugabe eines Aldehyds durchzuführen. Die übrigen Bedingungen wurden konstant gehalten. Es konnte ein recht schneller Umsatz beobachtet werden. Wie in Schema 14 zu erkennen ist, wurden bei dem Versuch jedoch drei verschiedene Deborylierungsprodukte **34**, (*E*)-**35** und (*Z*)-**35** in einem Verhältnis von 1 : 0.2 : 0.1 gebildet. Hieraus lässt sich schließen, dass die freie Boronsäure **31a** sehr reaktiv ist und in Abwesenheit des Aldehyds sofort mit einem Proton reagiert.



Schema 14: Protodeborylierung in Abwesenheit eines Aldehyds.

Weitere Versuche die freie Boronsäure **31a** zu erhalten scheiterten ebenfalls an der auftretenden Deborylierung bzw. es konnte kein Umsatz beobachtet werden. Die Versuche bei denen der Präkatalysator, das Substrat und die Säurezugabe variiert wurden sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

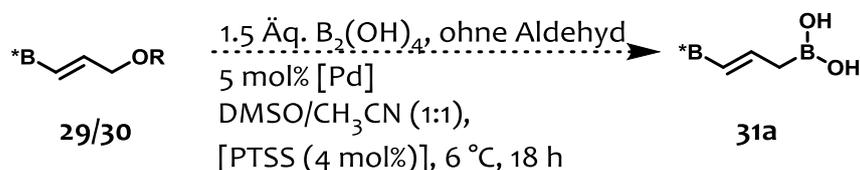


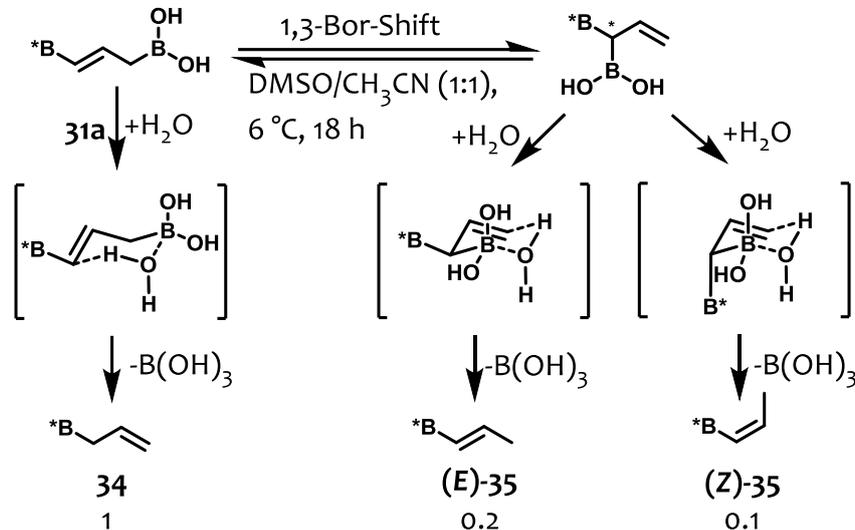
Tabelle 7: Versuche zur Herstellung der Allylboronsäure **31a**.

Eintrag	R	Pd-Quelle	Säure	Ergebnis
1	TBS	$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$	PTSS	Proto-deborylierung
2	H			Proto-deborylierung
3	TBS		keine	Kein Umsatz
4	H			Proto-deborylierung
5	TBS	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	PTSS	Proto-deborylierung
6	H			Proto-deborylierung
7	TBS		keine	Kein Umsatz
8	H			Kein Umsatz

Die Ergebnisse dieser Versuche spiegeln die Reaktivitäten der beiden Katalysatoren wider. Während $\text{Pd}(\text{dba})_2$ immer eine Säure zur Aktivierung des Substrates benötigt, egal ob es sich hierbei um die geschützte oder ungeschützte Form handelt, braucht $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ eine zusätzliche Säure nur in dem Fall, wenn das Substrat erst entschützt werden muss.

Zusätzlich lässt sich auch einiges aus der, in Schema 14 gezeigten, Protodeborylierung über die Boronsäure **31a** lernen. Einerseits stellt die Beobachtung der Deborylierungsprodukte einen starken Hinweis dafür dar, dass die Reaktion über eine Bor-Spezies verläuft, andererseits kann auf Basis der gezeigten Struktur der Allylboronsäure **31a** nur die Bildung der beiden Produkte **34** und (*E*)-**35** durch direkte Protonierung erklärt werden. Die Bildung von (*Z*)-**35** muss über einen zusätzlichen Schritt verlaufen. In Schema 15 ist ein Vorschlag zum Mechanismus der Protodeborylierung gezeigt, welcher auch die beobachteten Selektivitäten dadurch zu erklären vermag, dass Zimmerman-Traxler ähnliche Übergangszustände auch

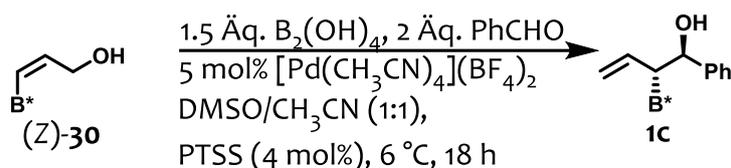
für die Protodeborylierung angenommen werden. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von anderen Arbeitsgruppen beschrieben und es wurde ein 1,3-Bor-Shift zur Lösung vorgeschlagen.^[59]



Schema 15: 1,3-Borotroper Shift zur Erklärung der beobachteten Selektivität der Protodeborylierung.

Um zu ermitteln, ob die Reaktion wirklich über eine Palladium-katalysierte Borylierung verläuft, wurde ein einfaches Kontrollexperiment durchgeführt, welches auf dem Mechanismus der allylischen Substitution basiert. Diese stellt schon seit Jahrzehnten einen Lehrbuchklassiker dar und der gut studierte Mechanismus verläuft über einen π -Allyl-Komplex. Des Weiteren ist auch bekannt, dass bei der Bildung eines solchen Komplexes, die Doppelbindungsgeometrie durch ein zugrunde liegendes Gleichgewicht verloren geht. Daraus resultierend sollte ein Edukt mit einer *E*-konfigurierten Doppelbindung das gleiche Ergebnis liefern wie ein Edukt mit einer *Z*-konfigurierten Doppelbindung. Das (*Z*)-konfigurierte Edukt (*Z*)-**30** lässt sich mittels einer Rh-katalysierten *trans*-Hydroborierung nach einer Literaturvorschrift darstellen.^[67] Das entsprechende Experiment zur Carbonylallylierung des (*Z*)-konfigurierten Eduktes (*Z*)-**30** ist in Schema 16 gezeigt.

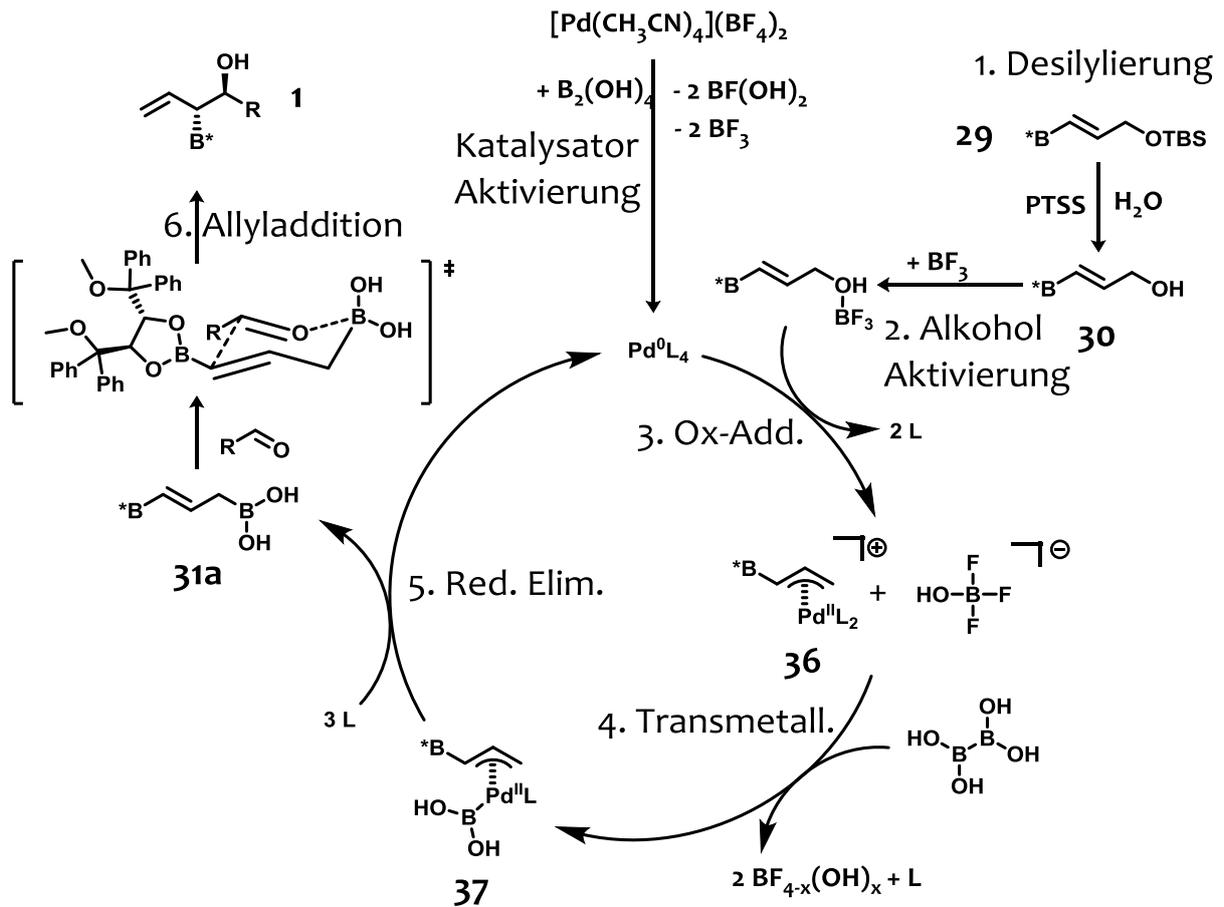
Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung



Schema 16: Kontrollversuch zur Beobachtung der *E-Z*-Isomerisierung während der Carbonyllallylierung.

Wie erwartet lieferte der Versuch das Produkt **1c** mit genau derselben Konfiguration, wie bereits in Tabelle 5. Damit war auch die Annahme der Palladium-katalysierten Borylierung bestätigt.

Die bisher besprochenen Ergebnisse zusammenfassend, ergibt sich ein Gesamtbild für den katalytischen Zyklus der Reaktion. Hinzu kommt, dass die Strukturen der Diastereomere bereits in früheren Arbeiten eindeutig zugeordnet werden konnten.^[11] Daraus lassen sich auch die Strukturen der favorisierten Übergangszustände postulieren. Die Ergebnisse sind in Schema 17 zusammengefasst. Folglich muss erst der Präkatalysator, der ja in der Oxidationsstufe +II zugesetzt wurde, zur eigentlich aktiven Spezies mit der Oxidationsstufe 0 reduziert werden. Die genaue Struktur dieser katalytisch aktiven Spezies bleibt jedoch unklar. Das Edukt **29** wird von der Säure und in Anwesenheit von Wasser im ersten Schritt desilyliert und es bildet sich der ungeschützte Allylalkohol **30**. Dieser muss wiederum durch eine Säure aktiviert werden. Im Fall des $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ Präkatalysators konnten Larson und Szabó schlüssig belegen, dass es sich um die Lewis-Säure BF_3 handelt,^[126] im Fall des $\text{Pd}(\text{dba})_2$ Präkatalysators muss es sich um die Brønsted-Säure PTSS handeln. Erst anschließend kann der Katalysator eine oxidative Addition eingehen und den Allyl-Komplex **36** bilden. Im nächsten Schritt, welcher wahrscheinlich der geschwindigkeitsbestimmende ist, wird von dem Tetrahydroxydiboron ein Bor auf das Palladium zum **37** transmetalliert. Dabei wird eine Borhydroxyfluorid-Spezies, welche sich im Laufe der Reaktion in seiner Zusammensetzung ändert, freigesetzt. Im letzten Schritt des Katalysezyklus findet eine reduktive Eliminierung statt, welche die freie Allylboronsäure **31a** freisetzt, gleichzeitig wird hierbei der Katalysator zurückgebildet.

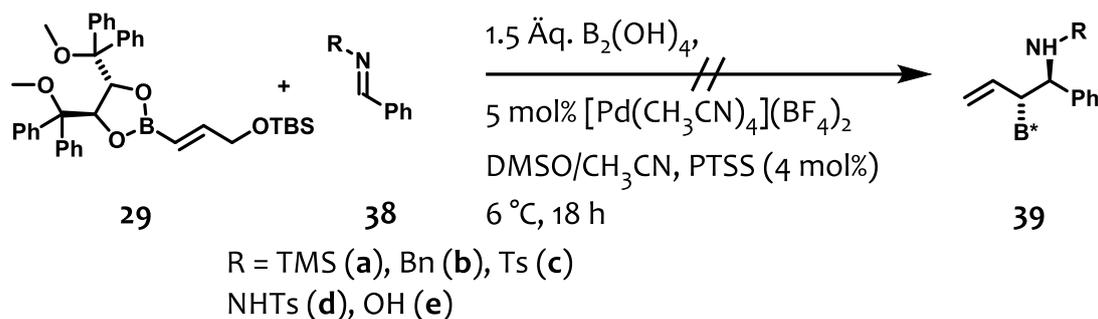


Schema 17: Vorschlag zum Mechanismus der Palladium-katalysierten Carbonylallylierung.

Im letzten Schritt reagiert die Allylboronsäure **31a** mit einem Aldehyd **2** zu dem Allylboronsäureester **1**. Dabei wird höchswahrscheinlich der gezeigte zyklische Übergangszustand durchlaufen, wobei dieser sich so anordnet, dass die Wechselwirkungen zwischen den Aldehyden und dem chiralen Auxiliar B^* minimiert werden. Das Auxiliar „diktiert“ bei dieser Reaktion die faziale Selektivität.

Nach der erfolgreichen Synthese der Allylboronsäureester **1** aus den Aldehyden **2**, wurde auch versucht, die Substratbandbreite auf Imine zu erweitern. Hierzu wurden fünf, von Benzaldehyd abgeleitete, Imine **38a** – **38e** synthetisiert und in der Carbonylallylierung unter sonst identischen Bedingungen eingesetzt (Schema 18).

Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung



Schema 18: Versuche, verschiedene Imine **38a** – **38e** als Elektrophile in der Carbonyllallylierung einzusetzen.

Leider konnte bei keinem der Versuche der entsprechende Allylboronsäureester **39** erhalten werden. Stattdessen wurde oft die Hydrolyse des Imins **38** unter den sauren Bedingungen zurück zu Benzaldehyd (**2c**) beobachtet, welcher dann anstatt des Imins **38** reagierte. Allerdings konnte in manchen Fällen eine Inhibierung des Katalysators mit der freiwerdenden Aminbase beobachtet werden. Damit war klar, dass die gegebenen Bedingungen nicht mit Iminen **38** kompatibel sind. Da aber vorherige Versuche, die beiden Teilschritte Borylierung und Allyladdition voneinander zu trennen, gescheitert sind, musste eine neue Strategie entwickelt werden, um die Substratbandbreite auf Imine oder gar Ketone zu erweitern. Da bisher das Problem darin bestand, dass das borylierte Intermediat (die freie Allylboronsäure **31a**) zu reaktiv ist, um es zu isolieren, musste eine Möglichkeit gefunden werden, diese in geeigneter Weise zu schützen. Eine häufig verwendete Methode ist die Schützung der Boronsäure als entsprechenden Pinakolester. Nun lag der logische Schluss nahe, statt des Tetrahydroxydiborons **23a**, die geschützte Form, also das Bis(pinakolato)diboron **23b** zu verwenden. Allerdings gab es hier ein Problem; bereits bei der Verwendung des Tetrahydroxydiboron **23a** war die Transmetallierung, wie Szabó zeigen konnte, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.^[126] Bei der Verwendung von Bis(pinakolato)diboron **23b** sollte dieser Schritt noch langsamer sein. Normalerweise wird das Problem dadurch gelöst, dass man Basen, wie zum Beispiel Acetate, Carbonate oder Phosphate, zu der Reaktion zusetzt und so die Transmetallierung beschleunigt. In diesem Fall wurde aber bereits gezeigt, dass Säuren wichtig für die Aktivierung des Alkohols sind. Nun schließen sich diese beiden Möglichkeiten aus; trotzdem wurde versucht, die Reaktion mit Bis(pinakolato)diboron **23b** zu realisieren (Tabelle 8).

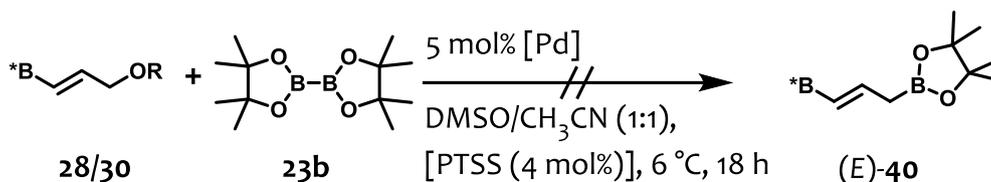


Tabelle 8: Versuche zur Herstellung der Pinakol-geschützten Allylboronsäure (E)-40.

Eintrag	R	Pd-Quelle	Säure	Ergebnis
1	TBS	[Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂	PTSS	Kein Umsatz
2	H			Kein Umsatz
3	TBS		keine	Kein Umsatz
4	H			Kein Umsatz
5	TBS	Pd(dba) ₂	PTSS	Kein Umsatz
6	H			Kein Umsatz
7	TBS		keine	Kein Umsatz
8	H			Kein Umsatz

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, waren alle Versuche, die Pinakol-geschützte Allylboronsäure (E)-40 herzustellen, fehlgeschlagen. In allen Fällen wurde der nicht umgesetzte, ungeschützte Allylalkohol **30** zurückgewonnen. Tatsächlich konnte in keinem der Versuche die Bildung von Palladium-Niederschlag während der Reaktion beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass nicht nur die Transmetallierung verlangsamt worden war, sondern auch schon die Aktivierung des Katalysators, wie in Schema 17 gezeigt, nicht stattgefunden hatte. Somit wurde auch dieser Ansatz verworfen, stattdessen wurde eine alternative Idee, wie sie in Kapitel 3.4 beschrieben ist, weiterverfolgt.

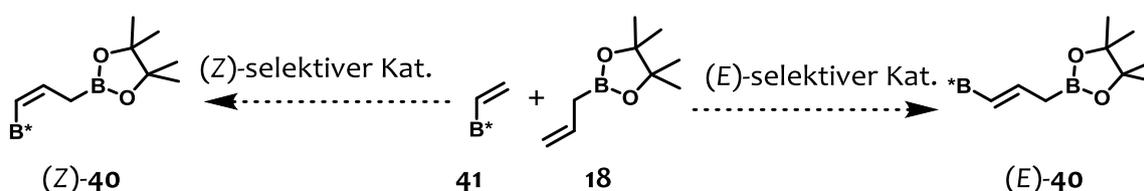
Zusammengefasst konnte ein neuer, sehr effektiver Syntheseweg für die Herstellung der diastereomeren- und enantiomerenreinen Allylboronsäureester **1a** – **1k** etabliert werden. Hierbei wurde eine Palladium und PTSS co-katalysierte Desilylierungs-/Borylierung-/Allyladditions-Sequenz entwickelt. Somit wurde das erste bekannte Beispiel einer direkten Funktionalisierung von TBS-geschützten Allylalkoholen in einer palladiumkatalysierten Reaktion realisiert. Durch die Verwendung von Tetrahydroxydiboron **23a** als Metallierungsquelle wurde eine einfach handhabbare, umweltfreundliche und ungiftige Methodik angewandt.

Die Analyse der Produkte, des Reaktionsverlaufes der Nebenprodukte im NMR führte zu einem Mechanismuvorschlag. Dieser postuliert die Bildung einer hoch reaktiven Allylboronsäure **31a**, welche hoch diastereoselektiv an verschiedene Aldehyde addiert.

3.4 Versuche zur Herstellung stabiler 1,3-diborylierter Allylverbindungen mittels Kreuzmetathese¹

3.4.1 Zielsetzung und erste Ergebnisse der Kreuzmetathese

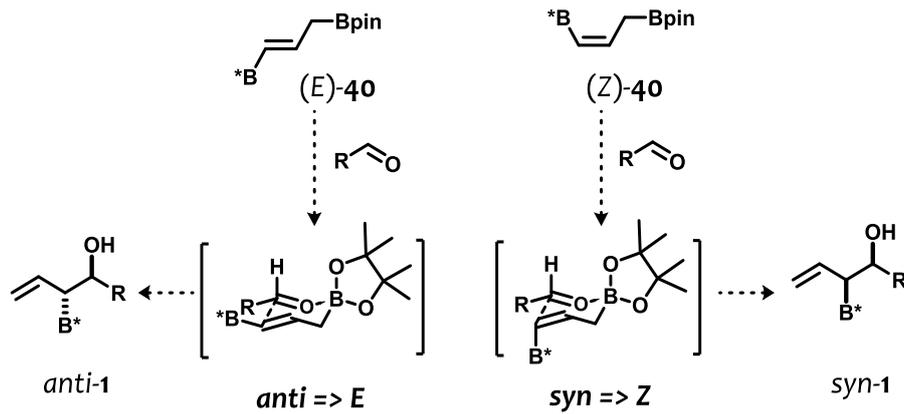
Die Idee für dieses Projekt stammt aus einer Reihe von Publikationen, bei denen gezeigt wurde, dass sowohl Allyl- wie auch Vinylboronsäureester mit den Bedingungen einer Kreuzmetathese vereinbar waren.^[84, 87, 91, 92, 95-97] Dies legte den Verdacht nahe, dass auch die bisher unzugängliche 1,3-Dibor-Verbindung **40** durch Kreuzmetathese herstellbar sein sollte. Ein weiterer wichtiger Aspekt liegt in der Tatsache, dass in den letzten Jahren auch eine ganze Reihe an Z-selektiven Katalysatoren für die Metathese entwickelt worden waren.^[84, 87, 89, 91] Somit sollte prinzipiell die Herstellung der beiden Doppelbindungsisomere der Zielverbindung **40** über die Metathese, ausgehend von einfachen und vor allem den gleichen Ausgangsmaterialien möglich sein (Schema 19).



Schema 19: Auf der selektiven Kreuzmetathese basierende Strategie zur Herstellung stabiler 1,3-Dibor-Propene (Z)-**40** und (E)-**40**.

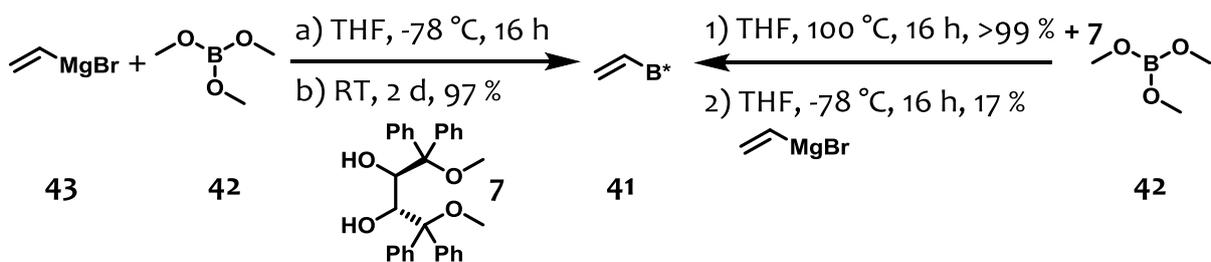
Die so gebildeten E- und Z-isomeren Verbindungen (E)-**40** und (Z)-**40** sollten nur in einer Allyladdition zueinander diastereomere Produkte *anti-1* und *syn-1* liefern. Während das E-Isomer, die schon bekannten *anti*-Produkte **1** liefern sollte, ist zu erwarten, dass das Z-Isomer (Z)-**40**, die bisher unzugänglichen *syn*-Isomere **1** ergibt (Schema 20).

¹ Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Marvin Lübcke bearbeitet. Marvin Lübcke hat seine Forschungsergebnisse in einer Bachelorarbeit veröffentlicht.



Schema 20: Erwartete Selektivitäten der Allyladditionen der 1,3-Dibor-Allylverbindungen (E)-40 und (Z)-40 an Aldehyde.

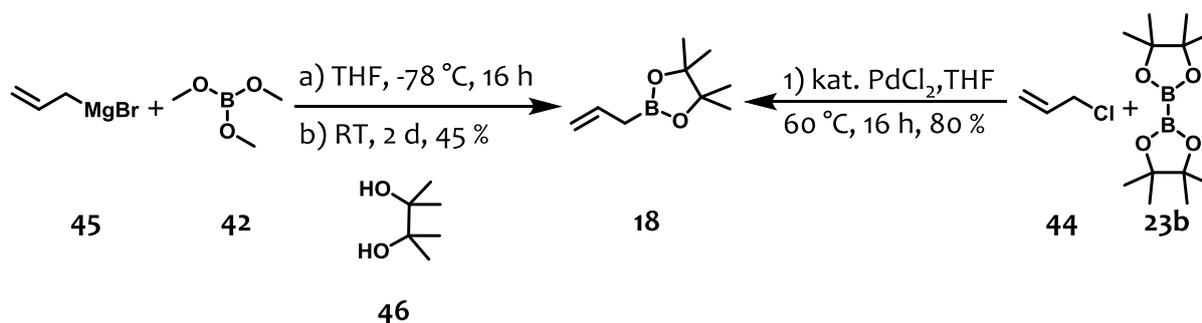
Die Herstellung des Vinylboronats **41** kann prinzipiell auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Wobei sich diese beiden Ansätze auch nur in der Reihenfolge der Schritte unterscheiden. Die Synthese ist in Schema 21 gezeigt. Bei direkter Umsetzung von Trimethoxyborat **42** mit dem Vinylgrignard-Reagenz **43** und Umesterung des Zwischenprodukts ohne Aufarbeitung mit dem „Diol“ **7**, wurde das Produkt **41** über beide Stufen in exzellenter Ausbeute von 97 % erhalten. Führt man aber erst die Umesterung durch und lässt das Produkt dann mit dem Vinylmagnesiumbromid **43** reagieren, wird das gewünschte Produkt **41** nur in geringen Ausbeuten (ca. 17 %) erhalten (Schema 21).



Schema 21: Herstellungsmöglichkeiten des Vinylboronsäureesters **41**.

Da der kommerziell erhältliche Allylboronsäurepinakolester **18** recht teuer ist und nur in unzureichender Reinheit geliefert wird, wurden auch hierfür 2 verschiedene Synthesestrategien entwickelt. Die erste basiert auf dem gleichen Vorgehen, wie bei der Herstellung des

Vinylboronsäureesters **41**, während die zweite auf eine von Morken *et al.* publizierte Palladium-katalysierte Borylierung zurückgreift (Schema 22).^[127, 128]



Schema 22: Herstellung des Allylboronsäurepinakolesters **18**.

Wie aus Schema 22 zu erkennen, verläuft die Synthese am besten über die Palladium-katalysierte Borylierung von Allylchlorid **44**. Allerdings stellt bei diesem Prozess, der nur 0.5 mol% PdCl₂ benötigt, das Bis(pinakolato)diboron **23b** die teuerste Komponente dar. Deshalb wurde eine weniger effektive, aber dafür wesentlich günstigere Route über den Allyl-Grignard **45** und den Pinakol **46** gewählt.

Mit den beiden Edukten in der Hand konnten nun die Studien zur Kreuzmetathese dieser beiden Verbindungen **18** und **41** begonnen werden. Dazu wurden zuerst die verschiedenen kommerziell erhältlichen Katalysatoren unter Standardbedingungen getestet (Tabelle 9). Es wurden der Grubbs Katalysator erster und zweiter Generation (Abgekürzt als G-I und G-II), die Hoveyda-Grubbs Katalysatoren erster und zweiter Generation (Abgekürzt als HG-I und HG-II) und der weniger bekannte Dichloro[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden][3-(2-pyridinyl)prop-yliden]ruthenium(II)-Katalysator (abgekürzt als HG-II*) verwendet (siehe Abbildung 4).

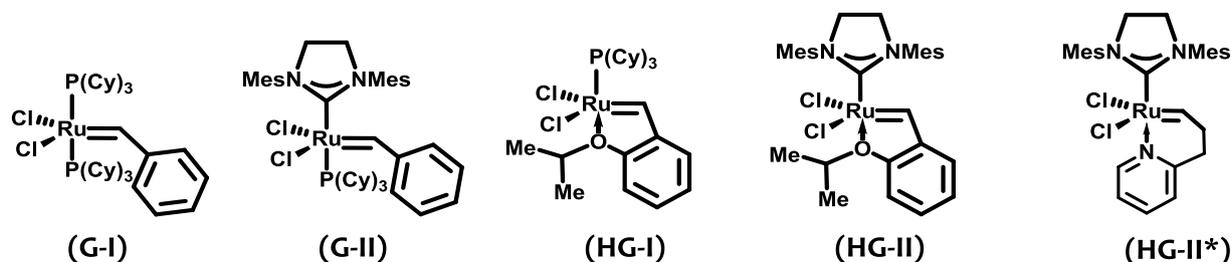
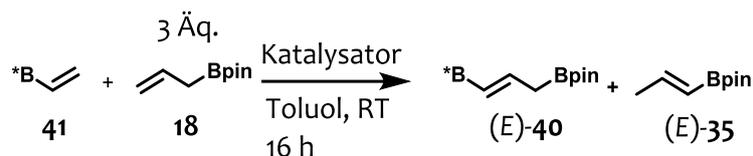


Abbildung 4: Strukturen der fünf verwendeten Kreuzmetathese Katalysatoren.

Tabelle 9: Erste Versuche zur Kreuzmetathese der beiden Boronsäureester **18** und **41**.

Eintrag	Katalysator	Umsatz	Isomerisierung
1	G-I	5	Spuren
2	G-II	3	Ja
3	HG-I	9	Ja
4	HG-II	21	Ja
5	HG-II*	3	Spuren

Alle Katalysatoren zeigen geringen Umsatz, sowie weitere bisher nicht identifizierbare Isomerisierungsprodukte (Tabelle 9). Den höchsten Umsatz, berechnet auf Vinylboronsäureester **41**, erbrachte der HG-II Katalysator. Allerdings führten die Reaktionen mit den Katalysatoren G-II, HG-I und HG-II zur vollständigen Isomerisation des Allylboronsäurepinakolesters zu dem Nebenprodukt **47**, sodass kein weiterer Umsatz an der Stelle stattfinden konnte. Diese Art der Nebenreaktion ist bereits in der Literatur zusammen mit verschiedenen Additiven beschrieben, die diese unerwünschte Reaktion unterdrücken können.^[129] Die Idee hinter den oxidativen Additiven wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) ist, dass der Ru-basierte Katalysator nach einer gewissen Zeit anfängt sich zu zersetzen und sich dabei eine unbekannte Ru-H-Spezies bildet.^[130] Diese Spezies ist nun in der Lage, durch Additions-Eliminierungsmechanismen, die Doppelbindung zu isomerisieren. Fügt man nun ein geeignetes Oxidationsmittel ein, so wird die Ru-H Spezies oxidiert und die Isomerisierung wird unterdrückt. Hierzu wurden einige Versuche mit dem Katalysator HG-II und einigen Additiven durchgeführt. Die Ergebnisse des Additiv-Screenings sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Herstellung stabiler 1,3-diborylierter Allylverbindungen

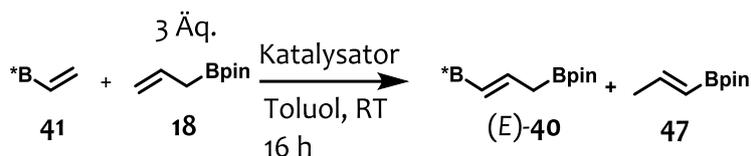
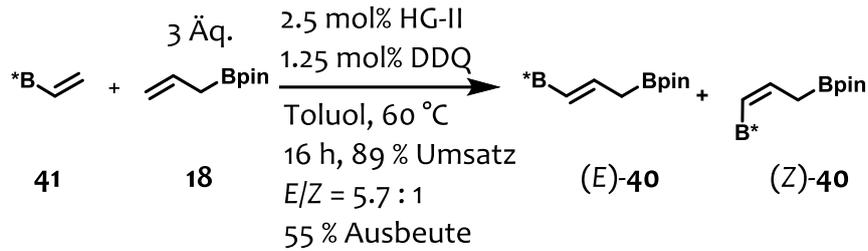


Tabelle 10: Versuche zur Unterdrückung der unerwünschten Isomerisierung.

Eintrag	Kat. [mol%]	Additiv	Additiv [mol%]	Umsatz ^a	Isomerisierung
1	10	-	-	21	Ja
2	5	-	-	10	Ja
3	10	2-Cl-1,4-BQ	10	17	Ja
4	10	DDQ	10	24	Nein
5 ^b	10	DDQ	10	21	Spuren
6	5	DDQ	2.5	20	Nein
7	10	Phenol	100	18	Ja

^a) Umsatz und Isomerisierung wurden per ¹H-NMR bestimmt. ^b) Reaktion wurde in CH₂Cl₂ durchgeführt.

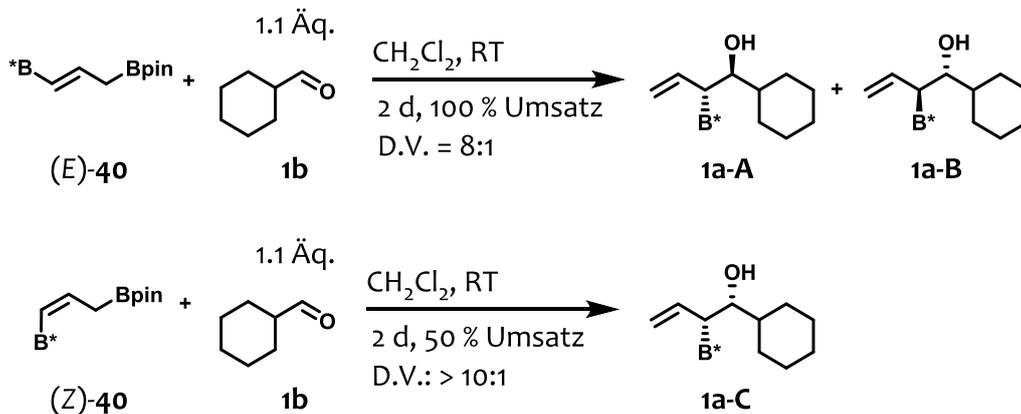
Wie sich einfach erkennen lässt, führt eine Herabsenkung der Katalysatorbeladung von 10 mol% auf 5 mol%, ohne den Zusatz eines Additivs, nur zu einem reduzierten Umsatz (Eintrag 1 und 2). Die optimalen Bedingungen wurden unter Zusatz von katalytischen Mengen DDQ in Toluol gefunden. Hier zeigt sich, dass Mengen von 2.5 mol% DDQ zur erfolgreichen Unterdrückung der Isomerisierung genügen (Eintrag 6). Des Weiteren wurde bei den Studien erkannt, dass eine strikt inerte Atmosphäre (Entgasung des Lösungsmittels) und säurefreie Lösungsmittel (Filtration des Lösungsmittels über basischem Alox) wichtig für eine hohe Reproduzierbarkeit sind. Den größten Einfluss hat jedoch die Reinheit des Allylboronsäurepinakolesters (**18**). Dieser muss frisch gereinigt und immer bei -18 °C gelagert werden. Führt man nun die Reaktion bei 60 °C statt bei RT über Nacht durch, so kann man auch 2.5 mol% HG-II und nur 1.25 mol% DDQ verwenden und erhält trotzdem noch 89 % Umsatz mit nur wenigen Isomerisationsprodukten (Schema 23).



Schema 23: Optimierte Bedingungen für die HG-II-katalysierte Kreuzmetathese.

Bei allen Kreuzmetathese-Versuchen hat sich gut reproduzierbar eine *E-Z*-Selektivität von $E/Z = 5.7 : 1$ gezeigt. Es hat sich gezeigt, dass die beiden Produkte sehr vorsichtig und nur im Kalten säulenchromatographisch gereinigt werden sollten. Dies spiegelt sich auch in der moderaten Ausbeute von 55 % im Vergleich zu dem guten Umsatz von 89 % wider. Glücklicherweise lassen sich die beiden Doppelbindungsisomere ((E)-40 und (Z)-40) sehr einfach säulenchromatographisch voneinander trennen, sodass man beide einzeln untersuchen kann.

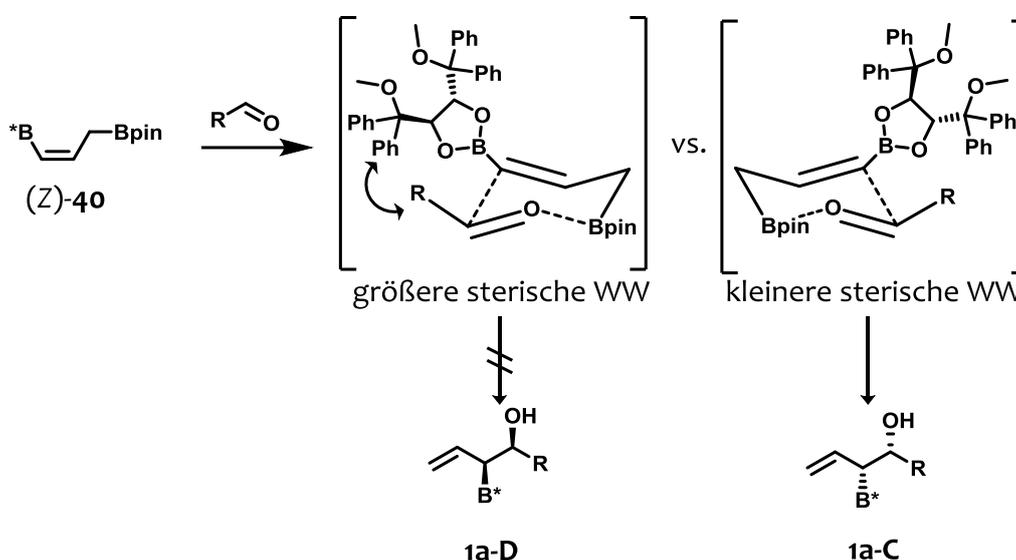
Nachdem die beiden 1,3-Dibor-Allylverbindungen ((E)-40 und (Z)-40) erfolgreich hergestellt werden konnten, wurden auch sie einer Allyladdition an Cyclohexylcarbaldehyd (**1b**) ausgesetzt, um die These der selektiven Allyladdition zu überprüfen (Schema 24).



Schema 24: Allyladdition der beiden 1,3-Dibor-Allylverbindungen ((E)-40 und (Z)-40) an Cyclohexylcarbaldehyd (**1b**).

Die *E*-konfigurierte 1,3-Dibor Allylverbindung ((E)-40) zeigte die erwartete Reaktivität, wenn auch die Reaktion erstaunlich langsam verlief und erst nach 2 Tagen bei Raumtemperatur vollen Umsatz zeigte (Schema 24). Vergleicht man dazu die extrem schnelle Allyladdition

der freien Boronsäure **31a** aus der Carbonyllallylierung (<1 min, bei 6 °C), so wird der beachtliche Unterschied deutlich. Der dazugehörige Übergangszustand ist in Schema 17 gezeigt. Die Reaktivität der Z-konfigurierten 1,3-Dibor Verbindung (Z)-**40** ist im Vergleich dazu noch niedriger (50 % Umsatz nach 2 d). Allerdings fällt hier sofort die wesentlich bessere Selektivität von mind. 10:1 auf. Die sterischen Wechselwirkungen scheinen im Übergangszustand noch größer zu sein, wodurch eine langsamere, aber auch selektivere Reaktion resultiert. Wird nun angenommen, dass der Übergangszustand tatsächlich wieder ein sechsgliedriger, sesselförmiger ist, dann lässt sich auch eine Erklärung für die gezeigte Selektivität formulieren (Schema 25).



Schema 25: Übergangszustände zur Erklärung der Diastereoselektivität der Allyladdition von (Z)-**40** an Cyclohexylcarbaldehyd (**2b**).

Aus Schema 25 lässt sich im Vergleich der günstigeren der beiden diastereotopen Übergangszustände, anhand der sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Aldehyd-Rest und dem Auxiliar, erkennen. Die eindeutige Zuordnung des Diastereomers **1a-C** gelang durch den Vergleich der spektroskopischen Daten mit den publizierten Daten, der bekannten Verbindung **1a-C**.^[10, 11]

Zurzeit laufen im Arbeitskreis Anstrengungen Z-selektive Kreuzmetathese-Katalysatoren herzustellen und diese in der selektiven Synthese von (Z)-**40** einzusetzen.

Somit konnte gezeigt werden, dass prinzipiell der Zugang zu den 1,3-Dibororganyle (E)-**40** und (Z)-**40** mittels Kreuzmetathese auch unter synthetisch nützlichen Bedingungen realisiert werden kann. Es wurden die optimalen Bedingungen für eine Kreuzmetathese mit dem kommerziell erhältlichen Hoveyda-Grubbs-II Katalysator evaluiert und sowohl das (E)-konfigurierte (E)-**40** als auch das (Z)-konfigurierte Produkt (Z)-**40** konnten isoliert und charakterisiert werden. Damit konnte auch die Stabilität gegenüber 1,3-borotropen Verschiebungen und somit auch die ausbleibende (E)/(Z)-Isomerisierung gezeigt werden. Der Einsatz dieser neuen Reagenzien in der Allyladdition an Aldehyde bestätigte die erwartete Reaktivität und die Addition des (Z)-Isomers **40** an Cyclohexylcarbaldehyd (**1b**) repräsentiert die erste selektive und gezielte Synthese des syn-Isomers **1a-C** der α -chiralen Allylboronate **1**.

3.5 Zukünftige Anwendungen der 1,3-diborylierten Propene

Mit der erfolgreichen Synthese der chiralen, enantiomerenreinen und stabilen 1,3-diborylierten Propene (E)-**40** und (Z)-**40** konnte ein wichtiger Grundstein für eine ganze Reihe an zukünftigen Transformationen gelegt werden. Zuerst muss allerdings die Synthese, insbesondere mit Blick auf das (Z)-Isomer, optimiert werden. Zwar ist inzwischen eine ganze Reihe an (Z)-selektiven Metathesekatalysatoren publiziert worden, synthetisch oder kommerziell zugänglich sind nur einige wenige davon (Abbildung 5).

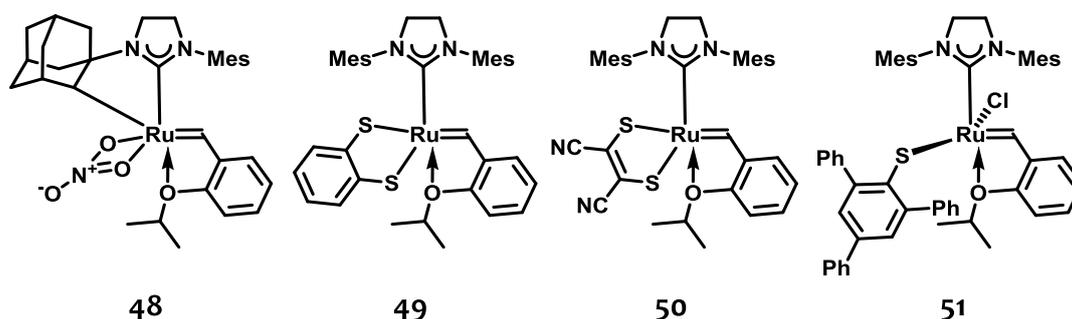


Abbildung 5: Strukturen der synthetisch oder kommerziell erhältlichen (Z)-selektiven Metathesekatalysatoren.

Bisher ist einzig der Katalysator **48**, welcher von der Arbeitsgruppe um Grubbs entwickelt wurde und im Vergleich zu dem HG-II-Katalysator etwas preiswerter ist, kommerziell erhältlich.^[88, 92, 131] Die anderen drei **49**, **50** und **51** sind laut Literatur einstufig aus dem HG-II Katalysator herstellbar.^[89-91] Bisher konnte der Katalysator **48** nicht erfolgreich in einer Kreuzmetathese eingesetzt werden. Hier sind weitere Versuche zur Reaktionsoptimierung und Realisierung notwendig. Die Synthese der beiden Komplexe **49** und **50** ist bisher leider gescheitert. Die optimalen Bedingungen sind nicht so einfach zu reproduzieren, wie es in den Publikationen beschrieben ist. Deswegen sind auch hier noch weitere Versuche notwendig. Nichtsdestotrotz können die Versuche mit den Produkten (E)-**40** und (Z)-**40** weiter geführt werden, da ja beide mittels der Reaktion mit HG-II erhältlich sind.

3.5.1 Katalytische enantioselektive Varianten der bis-Allylierung

Aller Voraussicht nach liegt die Zukunft der Allyladditionen in der katalytischen enantioselektiven Allyladdition von achiralen und α -chiralen Allylboronaten an verschiedene Elektrophile. Die Vorteile dieser Methodiken liegen auf der Hand:

- Die katalytische Reaktionsführung ermöglicht eine atomökonomische Vorgehensweise.
- Oft sind beide Enantiomere der entsprechenden Katalysatoren kommerziell erhältlich.
- Auf den Einsatz von chiralen Liganden am Bor kann verzichtet werden.
- Stabile Boronate zeigen unter katalytischen Bedingungen fast so hohe Reaktivitäten und Selektivitäten wie die chiralen, instabilen Borane.
- Eine Ausweitung auf neue Elektrophile scheint sehr wahrscheinlich.
- Die Möglichkeit zur Steuerung der (E)/(Z)-Selektivität der Allyladdition von α -chiralen Allylborsäureestern an Aldehyde scheint zumindest wahrscheinlich.

Alle nötigen Voraussetzungen sind bereits gegeben, um diese Theorien in der Praxis zu testen und eine Alternative zu den Roush-Systemen der bis-Allyladditionen zu schaffen. Zunächst einmal müssten vier einfache, achirale 1,3-Diborpropene (E)-**52**, (Z)-**52**, (E)-**53** und (Z)-**53** hergestellt werden (Abbildung 6).

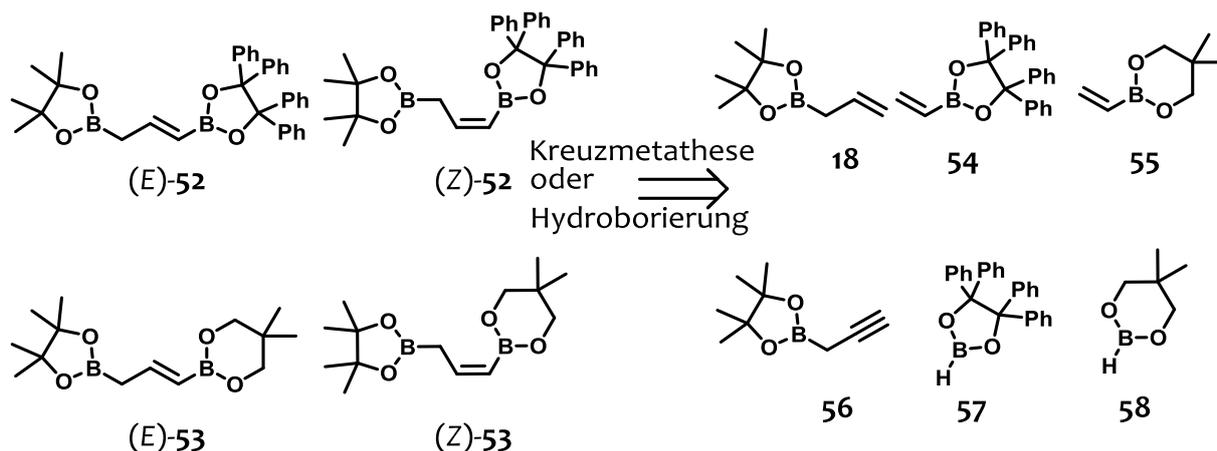
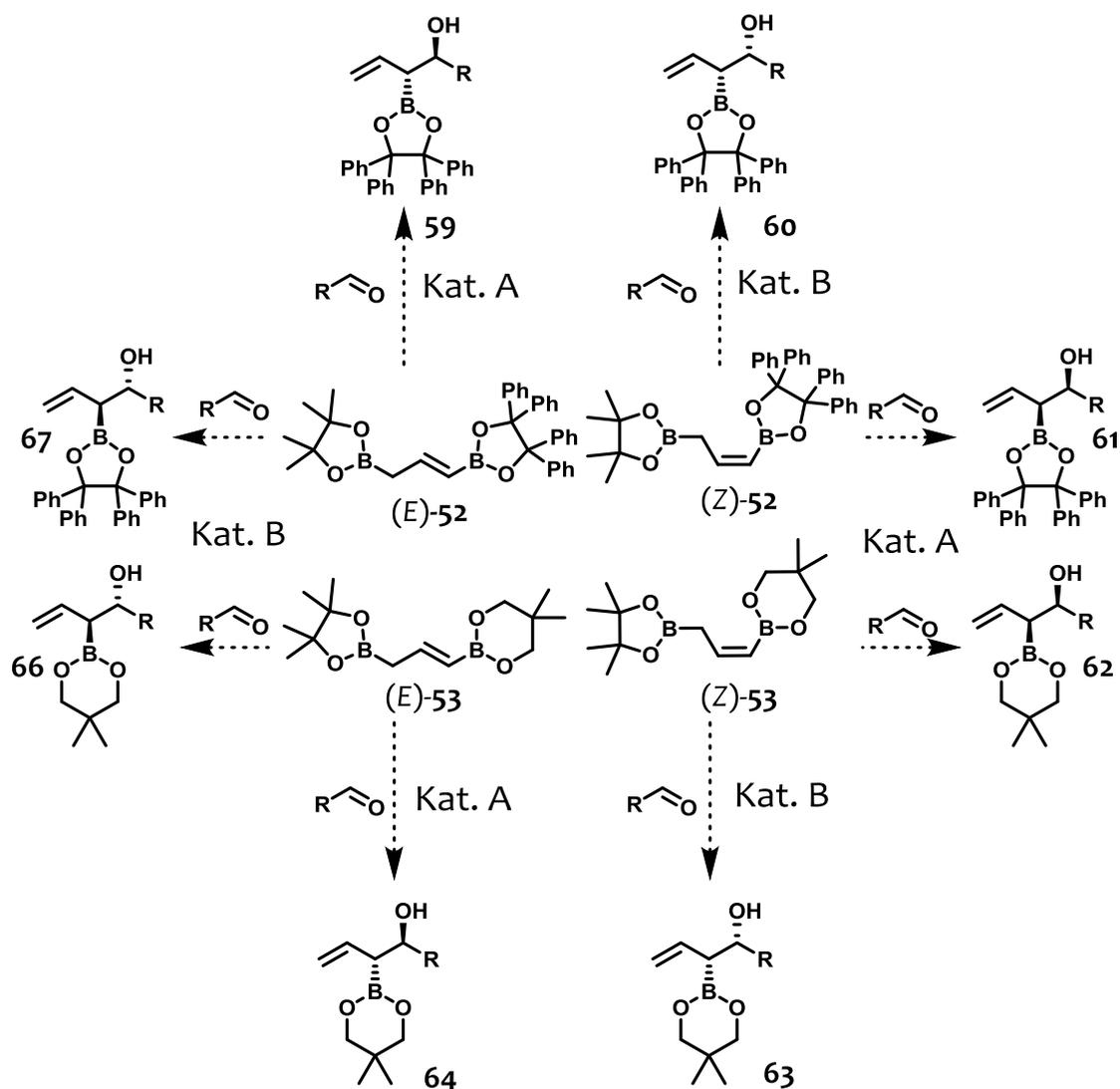


Abbildung 6: Vorgeschlagene Ausgangsverbindungen **18**, **54** – **58** und die entsprechenden retrosynthetischen Analysen für die Herstellung einfacher 1,3-Diborpropene **52** – **53**.

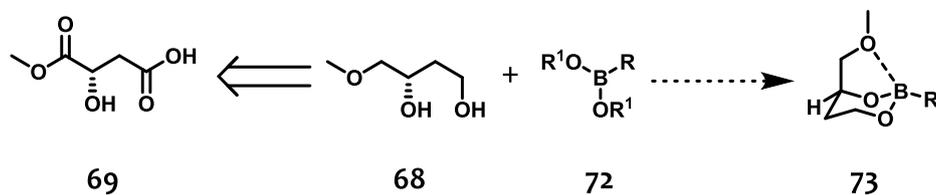
Wie in dieser Arbeit bereits gezeigt, kann die Synthese mit den entsprechenden 1,3-Diborpropenen (*E*)-**52**, (*Z*)-**52**, (*E*)-**53** und (*Z*)-**53** mittels der Kreuzmetathese der entsprechenden Allyl- und Vinylboronate **18**, **54** und **55** erfolgen. Um die entsprechenden (*Z*)-konfigurierten Produkte zu erhalten, muss noch einmal der kommerziell erhältliche (*Z*)-selektive Kreuzmetathese Katalysator **48** getestet, sowie die Herstellung der anderen Ru-basierten, (*Z*)-selektiven Kreuzmetathesekatalysatoren **49**, **50** und **51** probiert werden. Alternativ kann die selektive Herstellung der 1,3-Diboronate (*E*)-**52**, (*Z*)-**52**, (*E*)-**53** und (*Z*)-**53** mittels thermischer, (*E*)-selektiver oder katalytischer, (*Z*)-selektiver Hydroborierung des literaturbekannten Propargylboronates **56** mit den Boranen **57** oder **58** erfolgen. Mit diesen vier möglichen Diboronaten (*E*)-**52**, (*Z*)-**52**, (*E*)-**53** und (*Z*)-**53** wären dann enantioselektive Allyladditionen an Aldehyde zu den acht verschiedenen α -chiralen Allylboronsäureestern **59** – **67** denkbar. Als Katalysator können hier verschiedene publizierte chirale Brønsted-Säuren (Kat. A und Kat. B, z.B. (*R*)-TRIP und (*S*)-TRIP) zum Einsatz kommen (Schema 26).



Schema 26: Mögliche Herstellung der acht verschiedenen α -chiralen Allylboronsäureester 59 – 67 durch katalytische enantioselektive Allylierung.

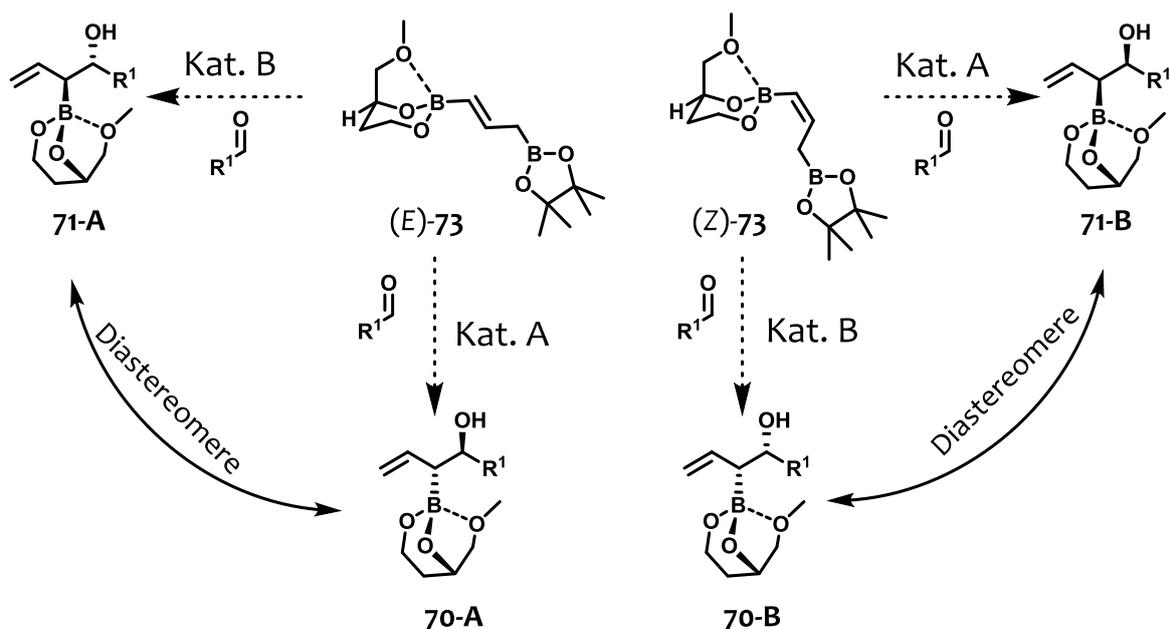
Die Produkte dieser Allyladditionen wären dieselben Allylboronate, wie sie Roush publiziert hat und könnten analog den von Roush veröffentlichten Arbeiten zur Synthese aller 16 möglichen enantio- und diastereomeren 1,5-Diole eingesetzt werden. Noch interessanter wäre es, verschiedene Katalysatoren (Lewis- oder Brønsted) zu entwickeln, welche die zweite Allyladdition an Aldehyde in der Weise zu steuern vermögen, dass jeweils einer der zwei möglichen Übergangszustände (vergleiche Schema 2) favorisiert würde. Damit müssten nur noch zwei 1,3-Diboronpropene (einmal (E)-konfiguriert und einmal (Z)-konfiguriert) hergestellt werden. Wahrscheinlich bedarf es dabei noch der Entwicklung einer Schutzgruppe für die α -chiralen Allylboronsäureester, welche ausreichend Stabilität gewährt, aber keinen der beiden möglichen ÜZ durch Sterik zu stark diskriminiert. An dieser Stelle

wird (*R*)-4-Methoxybutan-1,3-diol (**68**) als mögliche Schutzgruppe vorgeschlagen. Dieses lässt sich in drei Stufen aus der sehr billigen L-Äpfelsäure (**69**) herstellen.^[132, 133] Gleich mehrere positive Effekte werden von der Verwendung dieser kleinen, aber chiralen Schutzgruppe erwartet. Zum einen sollte die zusätzliche Methoxygruppe in der Lage sein an das Bor zu koordinieren und so zur Stabilität des Moleküls beizutragen, zum anderen würde sich die Selektivität der ersten Allyladdition nun sehr einfach per NMR untersuchen lassen, da es sich bei den postulierten Produkten **70** und **71** nun um Diastereomere handeln würde. Allerdings ist diese Gruppe so klein, dass sie - wie gewünscht - selbst keine Selektivität induzieren sollte (Schema 27), so dass hier die Katalysatorkontrolle über die Substratkontrolle dominieren sollte.



Schema 27: Vorschlag zur Einführung einer neuen Bor-Schutzgruppe **68** ausgehend von L-Äpfelsäure (**69**) und die erwartete, stabilisierende Komplexierung der Boronate **73**.

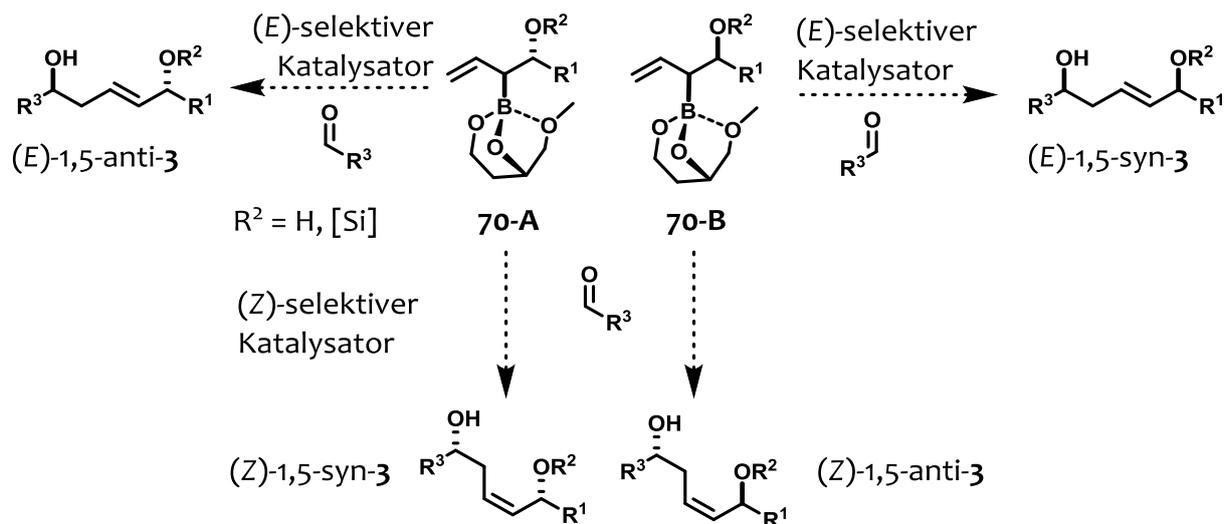
Wendet man nun die katalytische Allyladdition auf die neuen Substrate an, so kommt man zu Diastereomeren **70** und **71**, welche stabiler sein sollten, als die in Schema 26 gezeigten **59** – **67**. Durch die geringe Größe der Schutzgruppe sollte die Selektivität der ersten Allyladdition nur von der chiralen Brønsted-Säure ausgehen. Nun wäre nicht nur die Analyse der Diastereomere **70** und **71** vereinfacht, es wäre auch eine Trennung der Diastereomere **70** und **71** mittels Chromatographie denkbar (Schema 28).



Schema 28: Möglicher Einsatz der neuen Schutzgruppe in der katalytischen diastereoselektiven Allylierung von Aldehyden zur Herstellung der α -chiralen Allylboronate **70 – 71**.

Eine starke Vereinfachung und Verbesserung der bestehenden Methoden wäre nun die Entwicklung selektiver Katalysatoren, welche in der Lage sind, die zweite Allyladdition bezüglich der (E)/(Z)-Selektivität zu kontrollieren. Die vier in Schema 28 gezeigten α -chiralen Allylboronsäureester **70 – 71** sollten durch die zusätzliche Koordination am Bor zwar relativ stabil, aber in einer unkatalysierten Reaktion auch relativ reaktionsträge sein. Eine Beschleunigung der Reaktion würde durch die Koordination einer Lewis- oder Brønsted-Säure an dem Liganden erfolgen (Schema 29).

Enantioselektive Allyladditionen in der Naturstoffsynthese

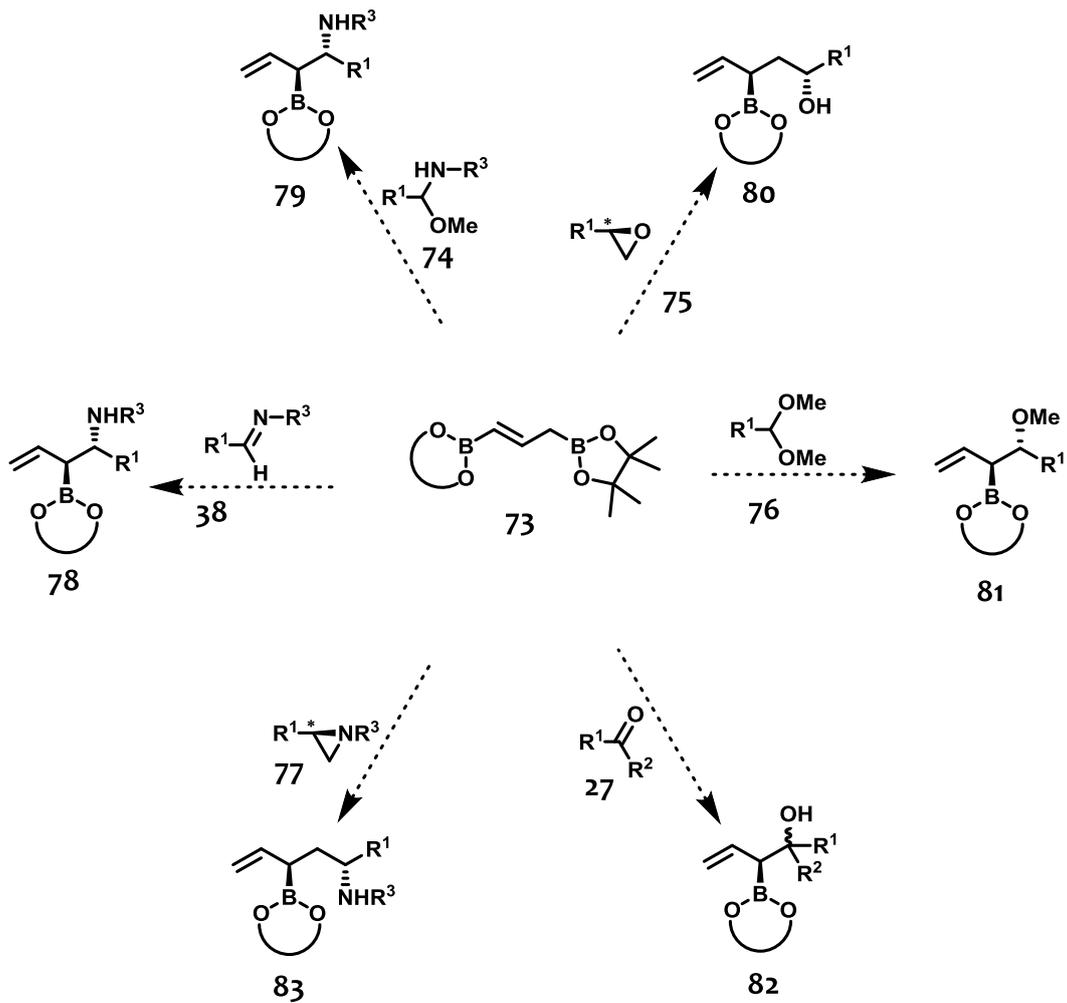


Schema 29: Eine neue Methode zur katalysatorgesteuerten Allyladdition von α -chiralen Allylboronsäureester **70** an Aldehyde.

Verschiedene Publikationen, aber auch unveröffentlichte Arbeiten aus dem Arbeitskreis Pietruszka zeigten bereits eine Abhängigkeit der $(E)/(Z)$ -Produktverteilung von dem Einsatz einer Lewis-Säure. Eine systematische Untersuchung, sowie eine mechanistische Erklärung des Phänomens stehen allerdings noch aus.^[103, 134, 135] Hier sollte eine solide mechanistische Untersuchung dieses Phänomens folgen, welche von großem allgemeinem Interesse wäre und den Weg für weitere innovative Entwicklungen ebnen würde. Vor allem dürften die Wechselwirkungen zwischen der Schutzgruppe am Bor und dem Katalysator eine entscheidende Rolle in diesem Prozess einnehmen, was bei der Entwicklung unbedingt zu beachten wäre. Somit wären für die selektive Synthese von allen 16 diastereomeren 1,5-Diolen **3** nur die beiden 1,3-Diborpropene (E) -**73** und (Z) -**73**, sowie zwei chirale Brønsted-Katalysatoren und zwei noch zu entwickelnde Lewis-und/oder Brønsted-Katalysatoren notwendig. Aufgrund der weiten Verbreitung solcher Struktur motive innerhalb von Naturstoffen, liegt in diesem Forschungsgebiet ein sehr großes Potential für die Zukunft, welches es noch zu erschließen gilt.

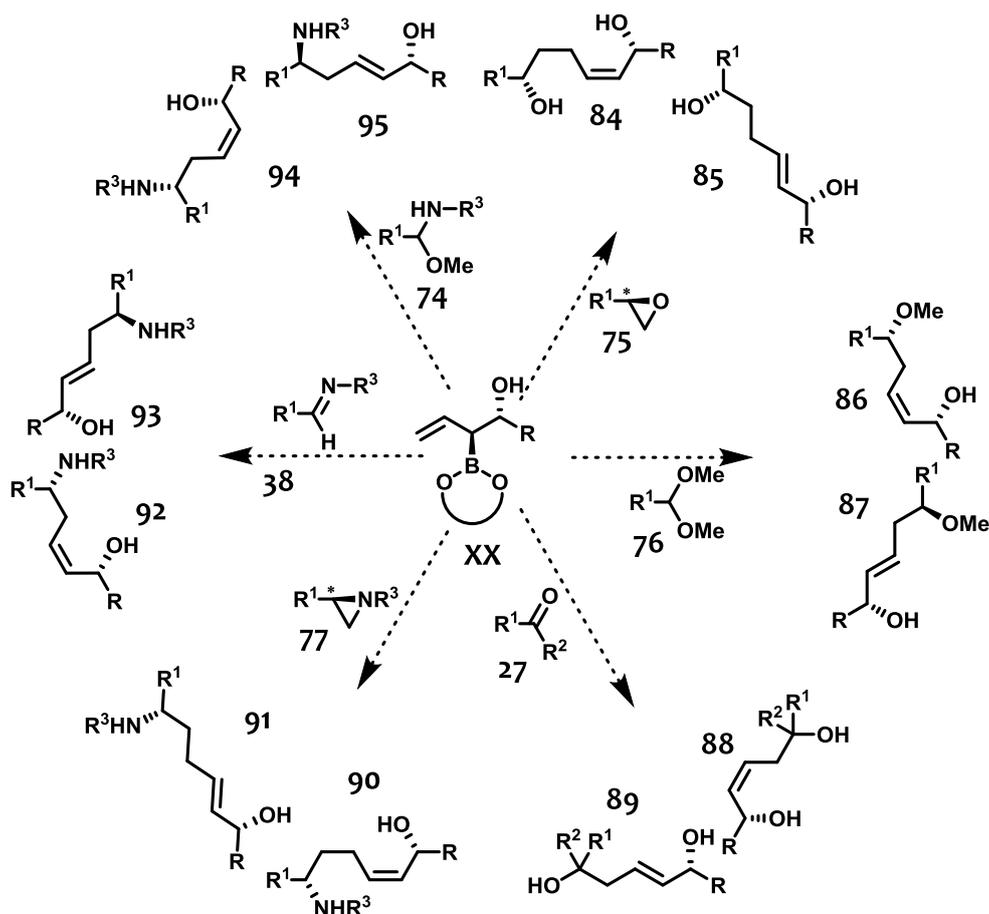
3.5.2 Mit neuen Substraten zu noch größerer Produktdiversität

Bisher hat sich die Forschung um die Allyladdition vor allem auf die Verwendung von Aldehyden als Elektrophile konzentriert. Erst mit dem Aufkommen neuer Katalysatoren in den letzten Jahren und der damit verbundenen Steigerung der Reaktivität rückten neue Substrate langsam in den Fokus der Forschung.^[100, 105, 106] Dabei ergibt sich insbesondere bei der bis-Allylierung die Möglichkeit ein extrem weites Produktfeld durch die Kombination zwei verschiedener Elektrophile zu erschließen. Eine Reihe an möglichen Substraten und den erwarteten Produkten ist in Schema 30 dargestellt. Neben den dargestellten Iminen **38**, N,O-Aminalen **74**, Epoxiden **75**, Acetalen **76**, Ketonen **27** und Aziridinen **77** sind natürlich noch viele weitere Substrate denkbar. Es ist sofort zu erkennen, welcher großer Strukturraum von den Allylboronaten **78** – **83** aufgespannt wird. Vermutlich werden sich nicht alle diese Reaktionen realisieren lassen, aber trotzdem ist mit einer starken Erweiterung des Reaktionsraumes zu rechnen (Schema 30).



Schema 30: Vorschläge zur Synthese verschiedenster α -chiraler Allylboronate **78** – **83** mittels Allylierung diverser Elektrophile **27**, **38**, **74** – **77**.

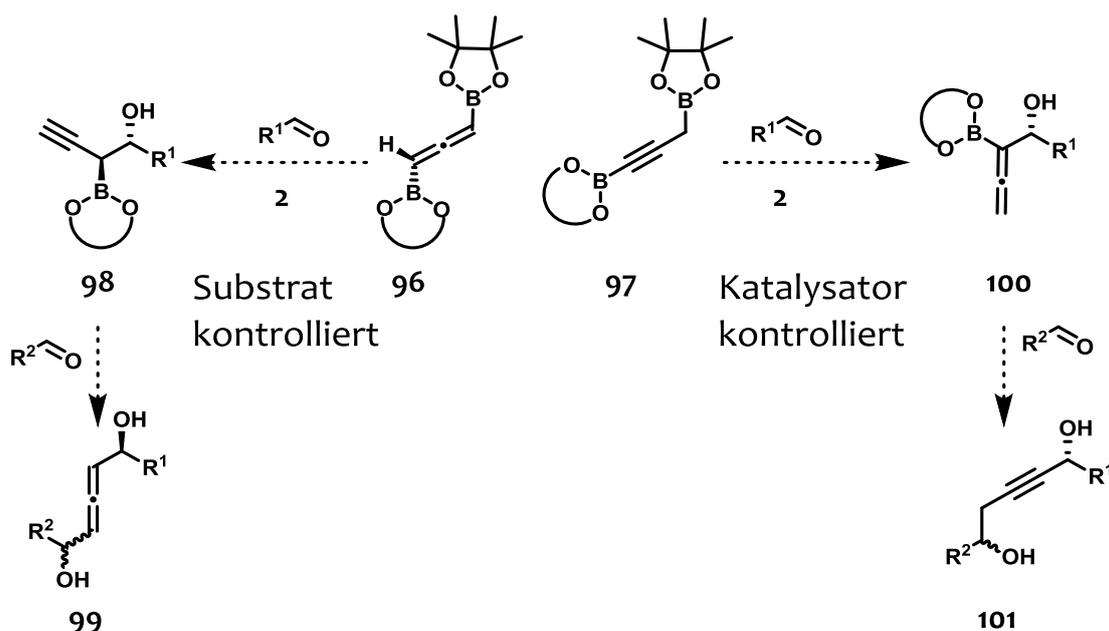
Nimmt man noch die mögliche Allylierung der verschiedenen möglichen Elektrophile mit α -chiralen Allylboronaten hinzu, so ist die Anzahl der möglichen interessanten Produkte **84** – **95** immens. Einige mögliche Produkte sind Schema 31 gezeigt. Hierbei wurde von den vorgestellten Allylboronaten **70** und **71** ausgegangen. Durch Kombinationen von verschiedenen Elektrophilen im ersten Schritt (Schema 30) und im zweiten Schritt (Schema 31) lässt sich ein riesiger Strukturraum durch die bis-Allylierung abdecken.



Schema 31: Die Erschließung neuen Strukturraumes durch die Variation des Elektrophils in der Allylierung mit α -chiralen Allylboronsäureestern **70** oder **71**.

3.5.3 Jenseits der bis-Allylierung, auf dem Weg zu neuen 1,3-Dibororganylen

Auch mittels der Variation der 1,3-Dibororganyle lassen sich neue Strukturmotive erschließen. Neben der Allylierung sind auch schon katalytische Varianten der Allenylierung und der Propargylierung gezeigt worden.^[99, 104, 136] Um diese Möglichkeiten in eine bis-Funktionalisierung integrieren zu können, müssen die beiden neuen Ausgangsverbindungen **96** und **97** dargestellt werden (Schema 32).



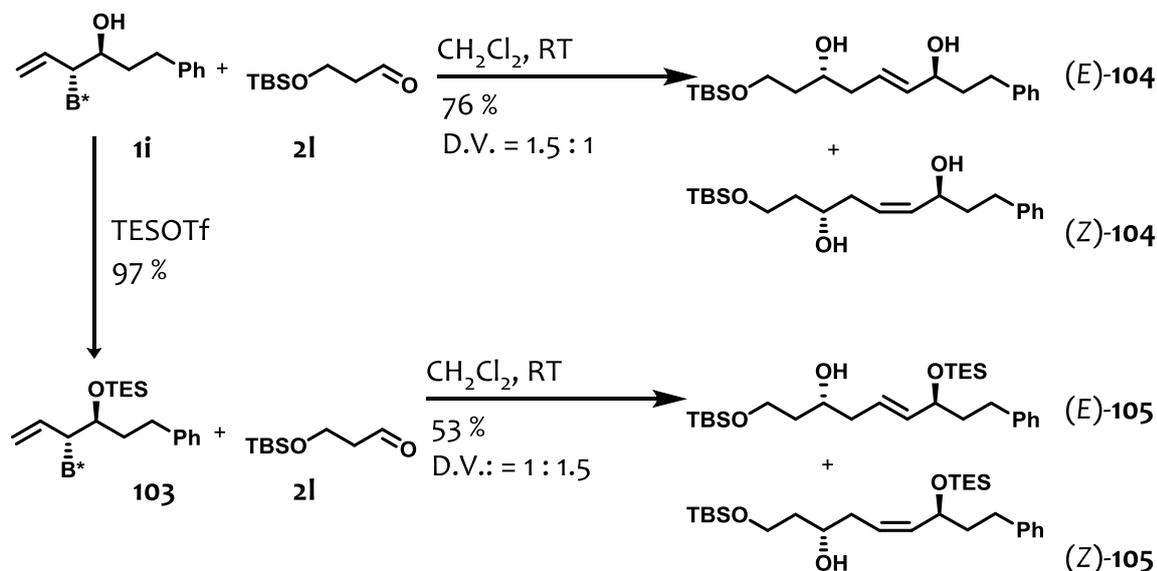
Schema 32: Zwei mögliche konsekutive Funktionalisierungen hin zu neuen 1,5-Diolen **99** und **101**.

Ausgehend von den beiden Startpunkten **96** und **97** sind jeweils eine Propargylierungs-/Allenierungs- bzw. Allenierungs-/Propargylierungssequenz möglich. Bei der ersten Variante würde die axiale Chiralität des Allens **96** auf das Produkt **98** übertragen werden. Hier ergibt sich aber auch die spannende Frage, ob diese Selektivität von einem chiralen Katalysator „überschrieben“ werden kann. Auch beim zweiten Schritt würde die Addition des α -Propargylboronsäureesters **98** an einen Aldehyd **2** reagenzkontrolliert ablaufen. Allerdings lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt höchstens Vermutungen bezüglich der Selektivität und Produktkonfiguration im 1,5-Diol **99** anstellen. Eventuell wäre es hier lohnenswert zuerst Berechnungen anzustellen, um die Reaktivitäten und damit die Realisierbarkeit der Teilschritte abschätzen zu können. Bei der Allenierungs-/Propargylierungssequenz würde man von einem achiralen Edukt **97** ausgehen und müsste die erste Reaktion auf jeden Fall katalysiert ablaufen lassen, um enantiomerenangereicherte Produkte **100** zu erhalten. Da das entstandene Allen **100** kein stereogenes Zentrum in α -Position zum Bor trägt, müsste auch der zweite Schritt unter Katalyse ablaufen. Damit hätte man mittels chiralen Katalysatoren die Kontrolle über beide stereogenen Zentren des 2-Alkin-1,5-diols **101**. Erste Arbeiten in diese Richtung sind im Jahr 2014 von der Arbeitsgruppe um Hoveyda vorgestellt worden und man kann im Moment noch kaum erahnen, wie groß dieses Gebiet in Zukunft werden wird.^[137, 138]

3.6 Totalsynthese von Rugulacton^[35]

3.6.1 Voraussetzungen für die erfolgreiche Rugulacton Synthese und Retroanalyse

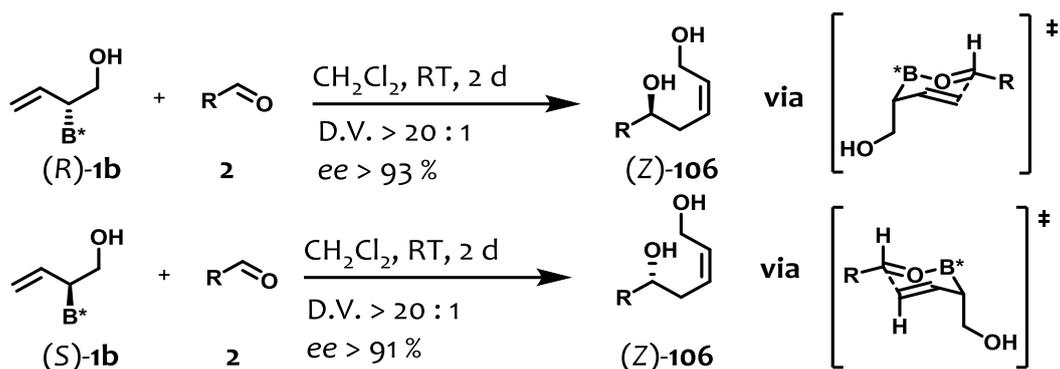
Wie eingangs bereits erwähnt, zeigt sich der Wert einer Methode oder eines Reagenzes erst mit seiner Anwendung beispielsweise in der Naturstoff- oder Wirkstoffsynthese. Um genau diese Einsatzfähigkeit der hergestellten Allylboronsäureester zu beweisen, wurde die Synthese verschiedener Naturstoffe, unter anderem die von Rugulacton **102**, geplant. Der erste Versuch Rugulacton **102** mit Hilfe der Allylboronsäureester **1i** oder **103** zu synthetisieren, ist aufgrund der mangelnden Diastereoselektivitäten (D.V. = 1.5 : 1 bis 1 : 1.5) der Reagenzien **1i** und **103** gescheitert (Schema 33).^[35]



Schema 33: Erster Versuch zur Herstellung von Rugulacton.

Bei diesen ersten erfolglosen Versuchen wurde der große Schwachpunkt der meisten hergestellten Allylboronsäureester **1** deutlich. Zwar ließen sie sich mit der neuen Methode einfach synthetisieren, waren aber bei ihrer Allyladdition an den Aldehyd **2l** nur wenig selektiv. In den meisten Fällen wurde ein Gemisch an E- und Z-Isomeren **104** – **105** erhalten, welches erst aufwendig über eine MPLC getrennt werden musste. Somit war auch die maximal mögliche Ausbeute durch die Diastereoselektivität beschränkt. Von allen hergestellten α -chiralen Allylboronsäureestern **1a** – **1k** zeigen nur die beiden, von Formaldehyd abgeleiteten, diastereomeren Allylboronsäureester (R)-**1b** und (S)-**1b** eine sehr hohe Selektivität bei

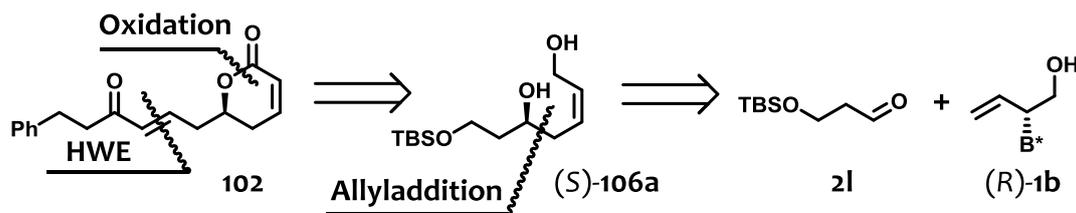
der Allyladdition. Bei diesen beiden Reagenzien fehlt die Seitengruppe komplett, was zu weniger sterischen Interaktionen im Übergangszustand führt. Somit wird der Gruppe in α -Position ermöglicht eine pseudo-axiale Position im Übergangszustand einzunehmen. Dieser Umstand bringt eine hohe Selektivität und Reaktivität mit sich. Mit allen bisher getesteten Aldehyden **2** wurden selektiv ausschließlich die Z-Isomere (Z)-**106** in sehr guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantioselektivitäten erzeugt (Schema 34).



Schema 34: Enantioselektive Allyladditionen mit den Allylboronsäureestern (R)-**1b** und (S)-**1b**.

Als weiterer Vorteil sei hier die einfache Verfügbarkeit beider Diastereomere (R)-**1b** und (S)-**1b**, und damit die Möglichkeit beide Enantiomere einer Zielverbindung **106** herzustellen, erwähnt. Bei allen anderen α -chiralen Allylboronsäureestern **1a** – **1k** müsste man auf das enantiomere Auxiliar *ent-7* zurückgreifen, um das jeweils andere Enantiomer des Zielmoleküls herzustellen. Wie in Tabelle 5 gezeigt, können die beiden Allylboronsäureester (R)-**1b** und (S)-**1b** auch in synthetisch sinnvollen Maßstäben hergestellt werden. Einen großen Nachteil stellt allerdings die Trennung der beiden Diastereomere (R)-**1b** und (S)-**1b** dar. Eine einfache Säulenchromatographie ist an der Stelle nicht möglich. Die Trennung der beiden Diastereomere kann nur mittels MPLC erreicht werden. Ein typisches Chromatogramm ist in Abbildung 28 (Seite 214) gezeigt.

Die Basis für die enantioselektive Synthese von Rugulacton (**102**) stellt, neben der Allyladdition die Möglichkeit die 1,5-Diole **106** direkt in die entsprechenden Lactone **107** mittels Oxidation zu überführen dar. Diese literaturbekannte Reaktion nutzt eine Kombination aus Bisacetoxyiodbenzol (BAIB) als Oxidationsmittel und TEMPO als Katalysator.^[139] Die retrosynthetische Analyse für Rugulacton (**102**) ist in Schema 35 dargestellt.

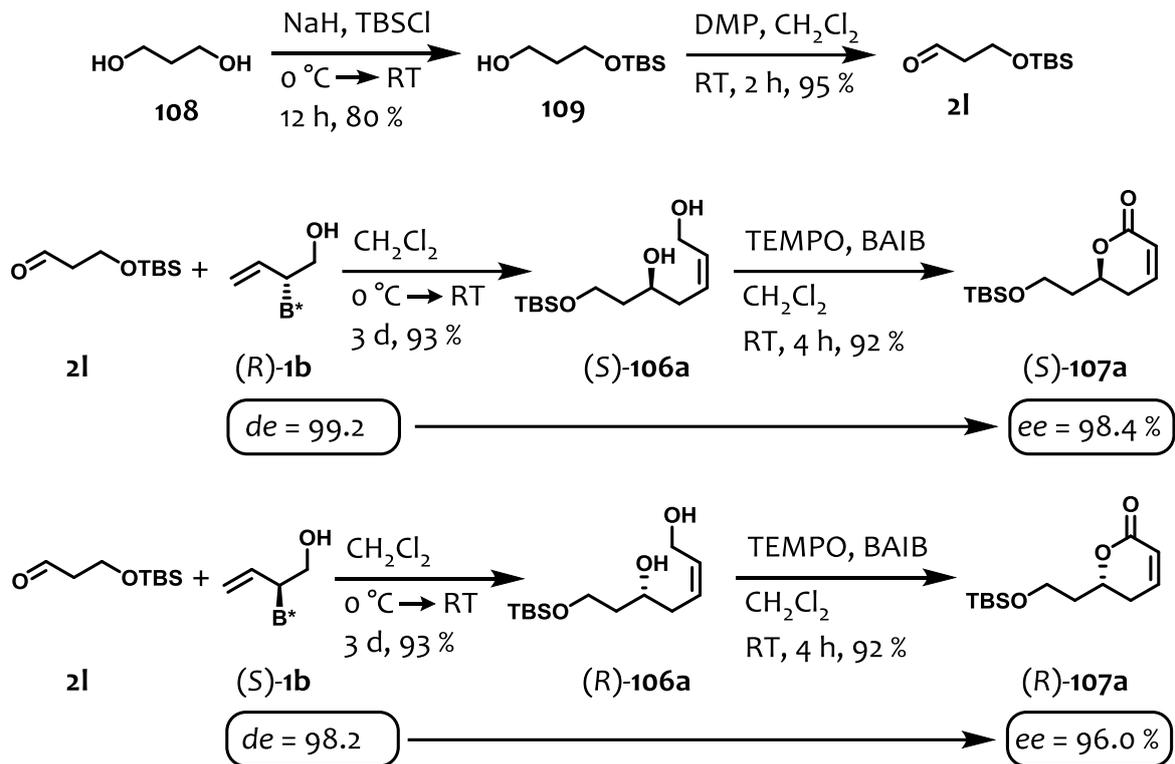


Schema 35: Retrosynthetische Analyse von Rugulacton (**102**).

Demnach soll eine *E*-selektive HWE-Reaktion die beiden Hälften des Moleküls miteinander verbinden. Das dafür benötigte Lacton soll wiederum aus dem oxidativen Ringschluss des entsprechenden 2,5-Diol (*S*)-**106a** erzeugt werden. Die enantioselektive Allyladdition stellt somit den Schlüsselschritt der Reaktion dar und entscheidet darüber wie hoch der *ee*-Wert des Endproduktes sein wird.

3.6.2 Herstellung der Ausgangsverbindungen und Allyladdition

Die Herstellung des Aldehyds **2l** wurde in zwei Stufen ausgehend vom 1,3-Propandiol **108** durch eine literaturbekannte, selektive mono-Schützung mit TBSCl zum Produkt **109** und einer einfachen Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) in 76 % Gesamtausbeute erreicht (Schema 36).^[140] Die Allyladdition und anschließende oxidative Lactonisierung gelang mit sehr guten Ausbeuten und mit einer erfreulichen Reproduzierbarkeit in 86 % Ausbeute über 2 Stufen.^[140]



Schema 36: Herstellung des Aldehyds **2l**, sowie Allyladditionen und Lactonisierungen auf dem Weg zu Rugulacton (**102**).

Um möglichst hohe Enantiomerenüberschüsse zu erhalten, wurden die beiden Allylboronsäureester **(S)-1b** und **(R)-1b** sehr gründlich per MPLC gereinigt und der zugrunde liegende Diastereomerenüberschuss (*de*) mittels HPLC sehr genau bestimmt. Nach den Allyladditionen hat sich gezeigt, dass der Enantiomerenüberschuss der Produkte **(S)-107a** und **(R)-107a** im Wesentlichen nur von dem Diastereomerenüberschuss der entsprechenden Allylboronsäureester **(S)-1b** und **(R)-1b** abhängt. Deshalb ist es auch dringend nötig diesen per HPLC und nicht nur per NMR zu bestimmen und zu überprüfen.

Totalsynthese von Rugulacton

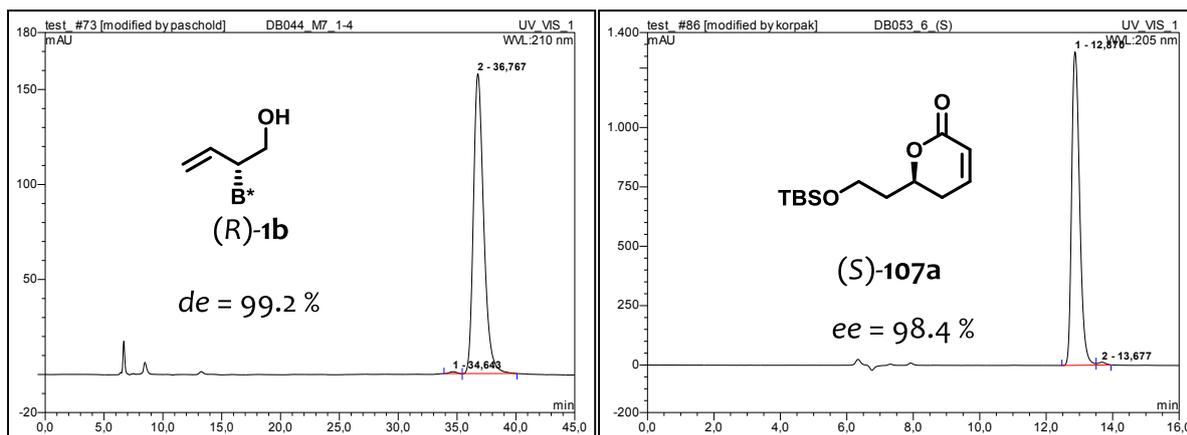


Abbildung 7: HPLC-Chromatogramme des Allylboronsäureester **(R)-1b** und des Lactones **(S)-107a**.

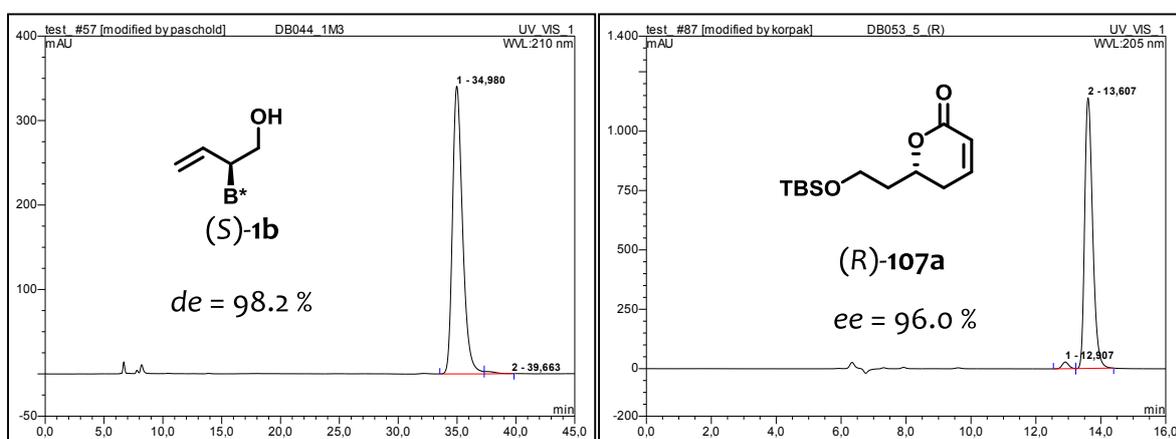
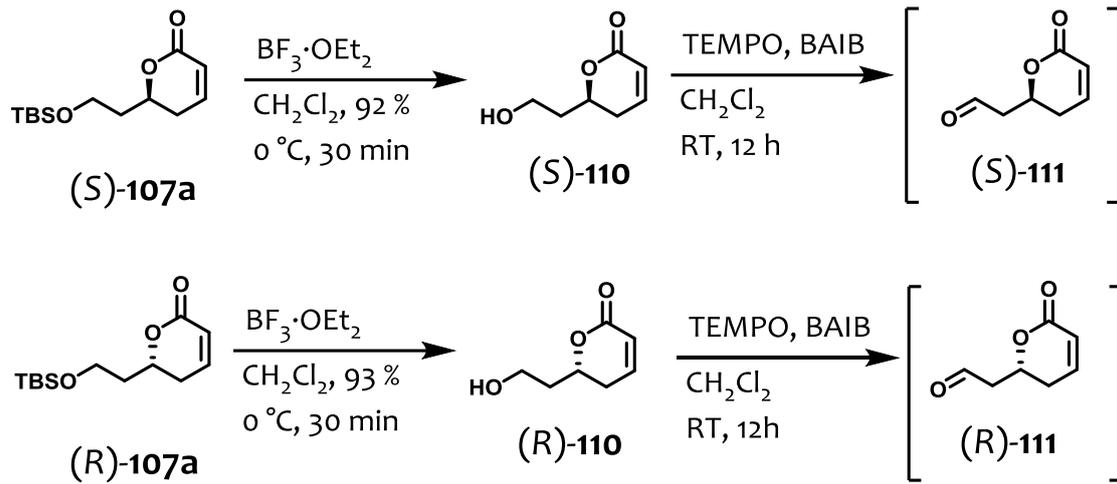


Abbildung 8: HPLC-Chromatogramme des Allylboronsäureester **(S)-1b** und des Lactones **(S)-107a**.

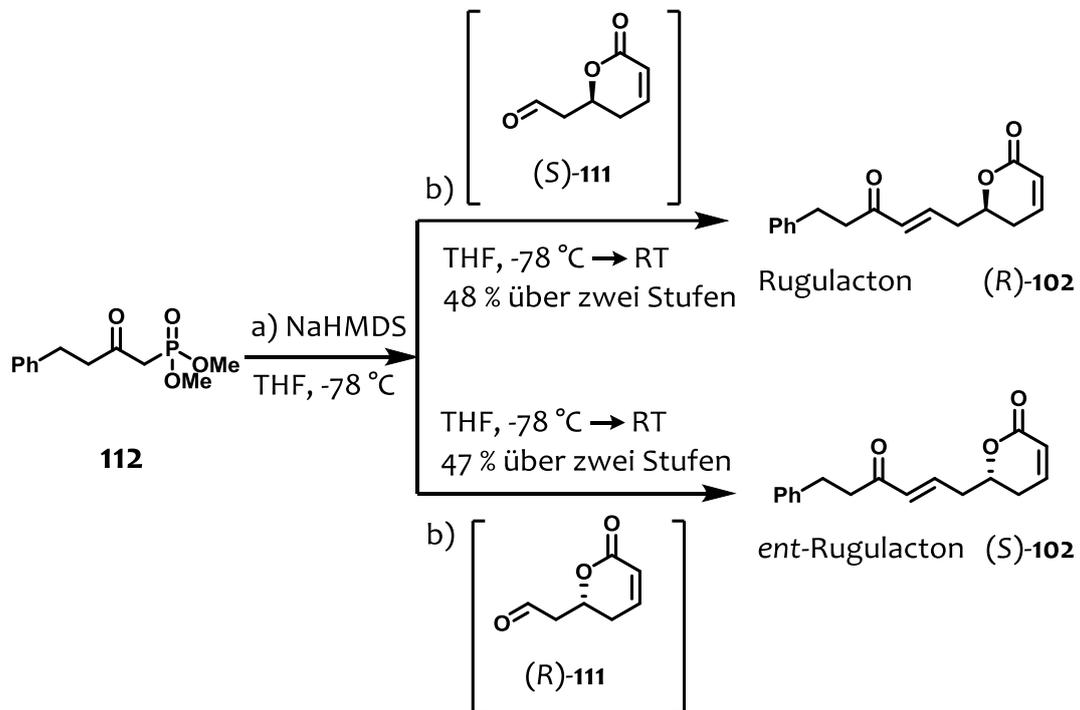
3.6.3 Finale Synthesestufen auf dem Weg zu Rugulacton

Um die geplante HWE-Knüpfung durchführen zu können, musste nun die TBS-Schutzgruppe der beiden Lactone **(R)-107a** und **(S)-107a** abgespalten werden. Nach einigen Fehlversuchen mit TBAF und HF-Pyridin konnte eine Abspaltung erfolgreich mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu den beiden Alkoholen **(R)-110** und **(S)-110** durchgeführt (92 % bzw. 93 % Ausbeute) werden. Eine anschließende Oxidation lieferte die sehr empfindlichen Aldehyde **(S)-111** und **(R)-111**, welche zu keinem Zeitpunkt isoliert werden konnten (Schema 37).



Schema 37: Entschützung und Oxidation der primären Alkoholgruppen.

Statt die Aldehyde (S)-111 und (R)-111 zu isolieren (was unmittelbar zu ihrer Zersetzung, vermutlich über eine Eliminierung, führte), wurden sie direkt weiter in einer HWE-Reaktion umgesetzt. Hierzu wurde das Dimethyl-(2-oxo-4-phenylbutyl)phosphonat (**112**) mittels NaHMDS deprotoniert und mit den Aldehyden (S)-111 und (R)-111 versetzt (Schema 38).



Schema 38: Finale HWE-Reaktion zum Aufbau von Rugulacton (R)-102 und ent-Rugulacton (S)-102.

Die HWE-Reaktion verlief in beiden Fällen mit eher moderaten Ausbeuten (47 % bzw. 48 % Ausbeute) über die beiden Stufen Oxidation und Olefinierung. Vermutlich ist dies auf die sehr geringe Stabilität der Aldehyde (S)-**111** und (R)-**111** zurückzuführen. Damit konnten sowohl Rugulacton [(R)-**102**] als auch das Enantiomer ent-Rugulacton [(S)-**102**] in jeweils 5 Stufen ausgehend von jeweiligen Allylboronsäureester (S)-**1b** und (R)-**1b** in 38 % Gesamtausbeute hergestellt werden. In der Literatur findet sich eine ganze Reihe an unterschiedlichen Drehwerten für das Rugulacton (R)-**102**. Dabei variieren die Werte von -46.5 ($c = 0.7$, CHCl_3)^[141] oder -47.0 ($c = 0.3$, CHCl_3)^[142] bis -57.9 ($c = 0.7$, CHCl_3)^[143] oder -61.9 ($c = 0.5$, CHCl_3)^[144]. Wenig überraschend weichen die für Rugulacton (R)-(**102**) -82.5 ($c = 1.03$, CHCl_3) und ent-Rugulacton (S)-(**102**) +78.9 ($c = 0.53$, CHCl_3) gefundenen Werte stark davon ab. Um aber einen systematischen Fehler zu vermeiden, wurde die analytische Reinheit der Produkte mittels Elementaranalyse nachgewiesen (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10).

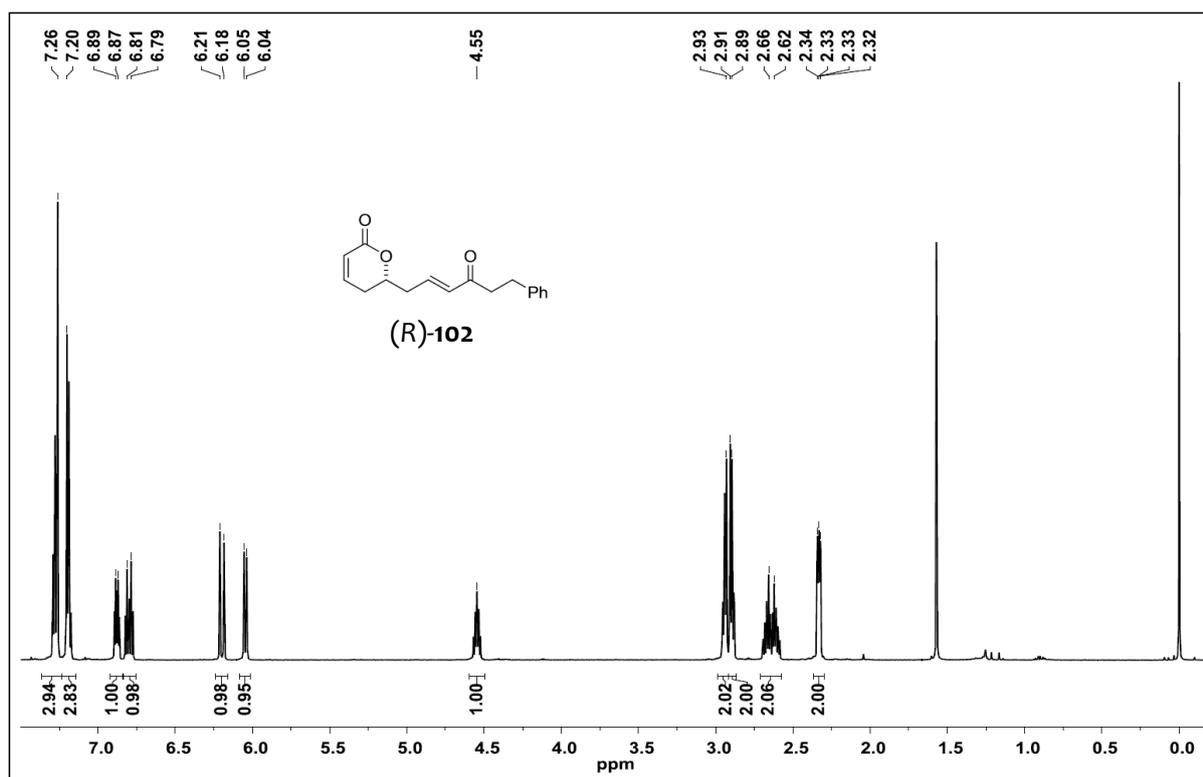


Abbildung 9: ¹H-NMR Spektrum von Rugulacton [(R)-**102**].

Enantioselective Allyladditionen in der Naturstoffsynthese

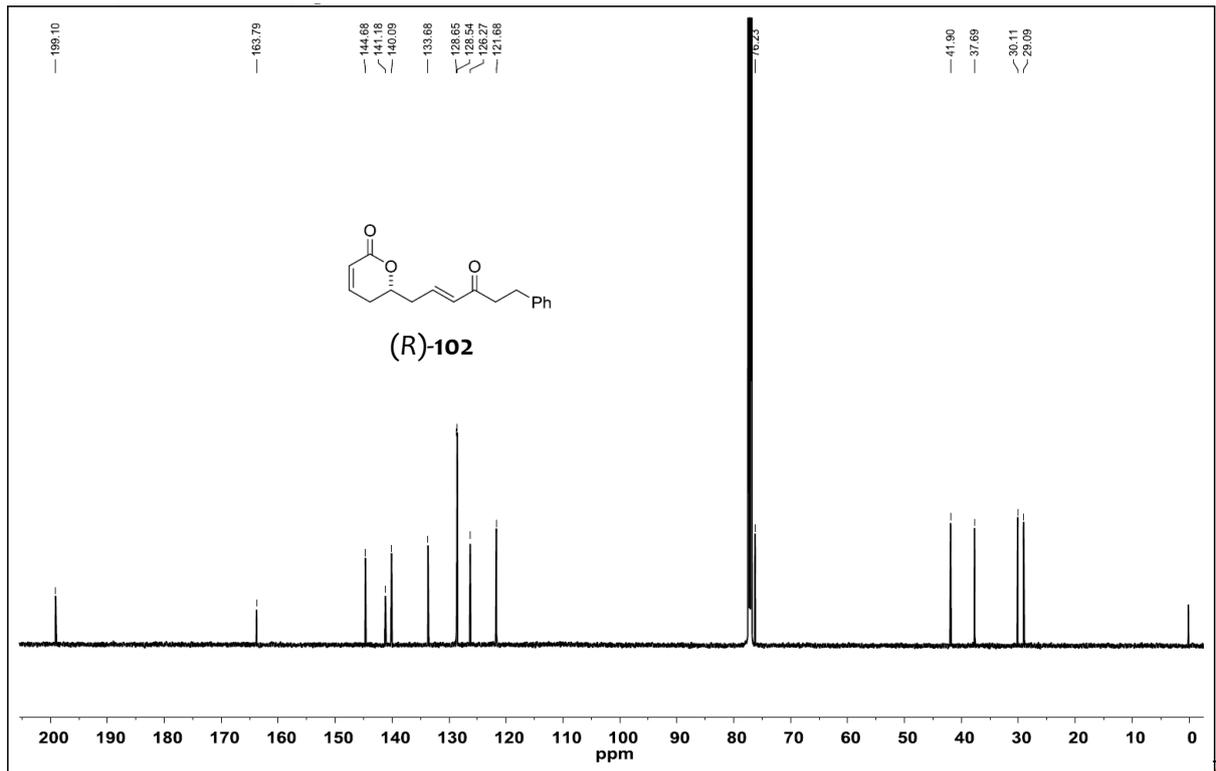


Abbildung 10: ^{13}C -NMR Spektrum von Rugulacton [(R)-102].

3.7 Totalsynthese von Goniotalamin und Derivaten: Enantioselektive Allyladdition – auf dem Weg zu Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen^[124, 145]

Nachdem so die Totalsynthese von Rugulacton (*R*)-**102** erfolgreich gelungen war, entstand der Wunsch, diese Methode auf weitere Naturstoffe auszuweiten, um somit die Allgemeingültigkeit dieser zu beweisen und eine weitere Verbreitung der Methode in der Literatur zu erreichen. Geeignete Vertreter für eine solche Studie mussten sich durch verschiedene Faktoren auszeichnen: Zum einen sollten sie die gleiche Lactoneinheit wie Rugulacton (*R*)-**102** aufweisen, also zu der Klasse der Dihydro- α -pyrone gehören. Zum anderen sollten sie möglichst einfach aufgebaut sein, damit der Fokus der Synthese eindeutig auf der Kombination aus Allyladdition/Oxidation gelegt werden konnte. Bei der Suche nach geeigneten Vertretern für dieses Projekt fiel die Wahl auf die drei Natur- und Wirkstoffe Goniotalamin (*R*)-(**107b**), (*S*)-Parasorbinsäure (*S*)-(**107c**) und Massoialacton (*R*)-(**107d**) (Abbildung 11). Weiterhin war geplant Enantiomere und Derivate dieser Naturstoffe herzustellen.

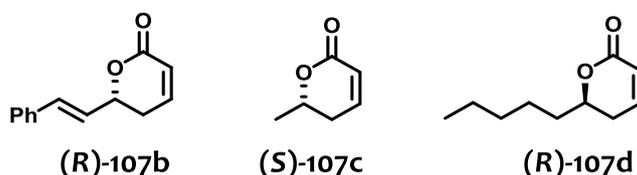
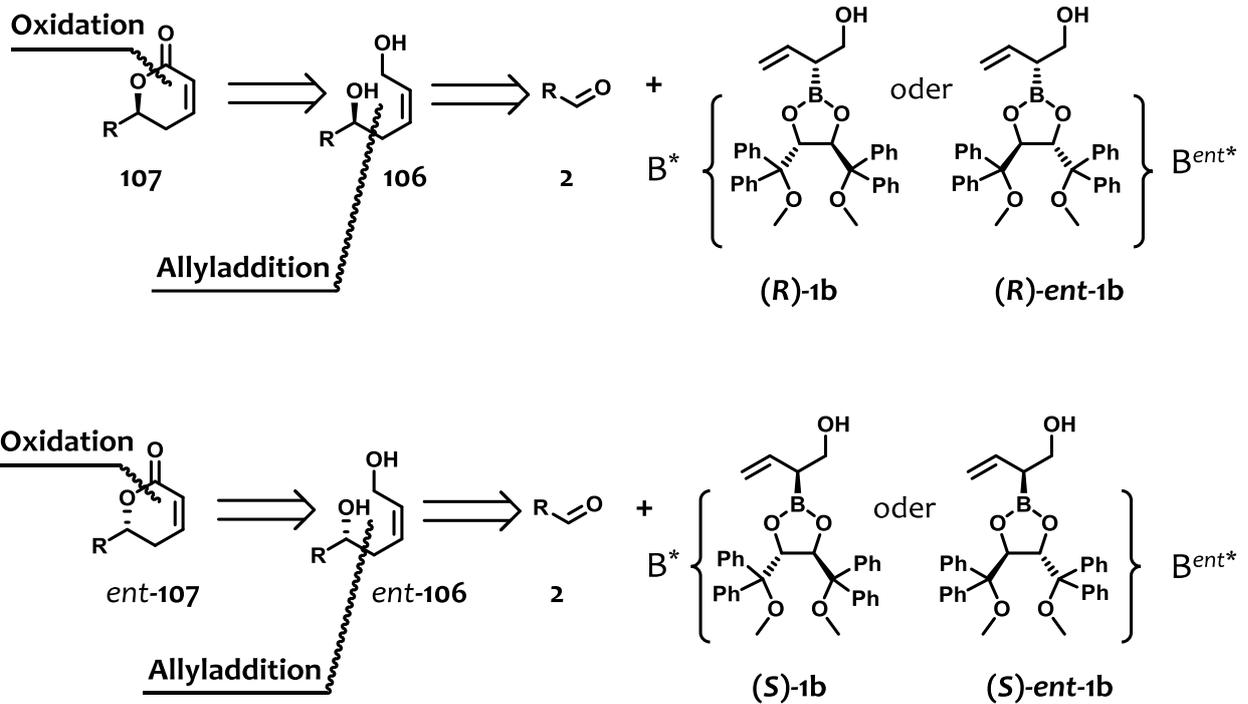


Abbildung 11: Strukturen der Naturstoffe Goniotalamin (*R*)-(**107b**), (*S*)-Parasorbinsäure (*S*)-(**107c**) und Massoialacton (*R*)-(**107d**).

In Schema 39 ist die retrosynthetische Analyse der Dihydro- α -pyrone **107** zusammengefasst. Dieser Plan sollte nun auf eine Reihe von Alkyl- und Alkenyl-Aldehyde angewendet werden. Dabei wurden die in der Rugulacton-Synthese optimierten Vorschriften für die Allyladdition und Oxidation übernommen. Bisher wurde beobachtet, dass der Enantiomerenüberschuss im Homoallylalkohol **106** hauptsächlich von dem Diastereomerenüberschuss im Allylboronsäureester **1b** abhing. Mit anderen Worten ist nur das stereogene Zentrum in α -

¹ Dieses Projekt wurde zusammen mit Sean Bartlett, Daniel Ghori und Bastian Mechsner bearbeitet und publiziert. Daniel Ghori und Bastian Mechsner haben ihre Forschungsergebnisse in Form von zwei Bachelorarbeiten publiziert.

Position zum Boratom für den Chiralitätstransfer zum Produkt entscheidend. Daraus schließend sollte es für die Enantioselektivität der Allyladdition keinen Unterschied machen, ob man das bisher verwendete Auxiliar B^* oder das dazu enantiomere B^{ent*} , welches sich von der D-Weinsäure ableitet, verwendet. Um diese Hypothese zu überprüfen wurden für dieses Projekt bei Auxiliare B^* und B^{ent*} hergestellt und verwendet.



Schema 39: Retrosynthetische Analyse der Dihydro- α -pyrone **107** ausgehend von den vier möglichen Diastereomeren (R) -**1b**, (S) -**1b**, (R) -*ent*-**1b** und (S) -*ent*-**1b**.

3.7.1 Enantioselektive Allyladditionen

Die Ergebnisse der Allyladditionen, nun von den vier diastereomeren Allylboronsäureestern [(R) -**1b**, (S) -**1b**, (R) -*ent*-**1b** und (S) -*ent*-**1b**] an verschiedene Aldehyde **2** sind in Tabelle 11 dargestellt.

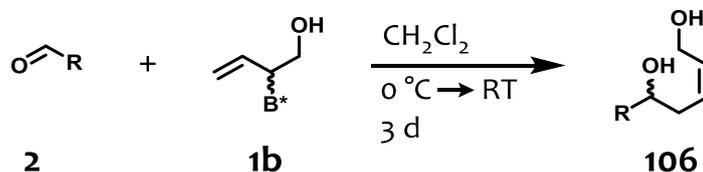
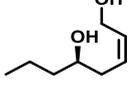
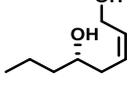
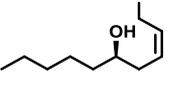
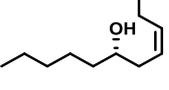
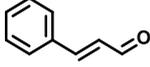
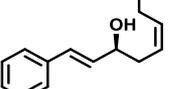
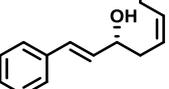
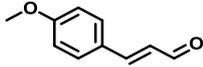
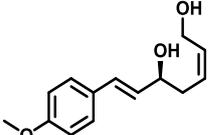
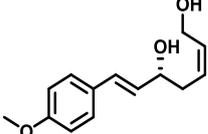
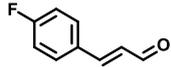
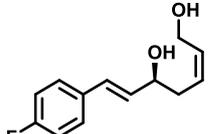
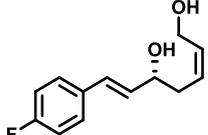
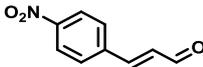
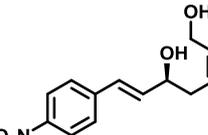
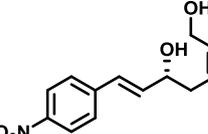
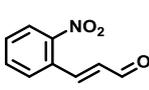
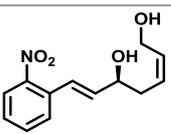
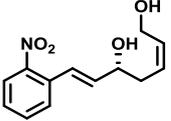


Tabelle 11: Ergebnisse der Allyladdition von (R)-**1b**, (S)-**1b**, (R)-*ent*-**1b** und (S)-*ent*-**1b** an verschiedene Aldehyde **2h**, **2m** – **2t**.

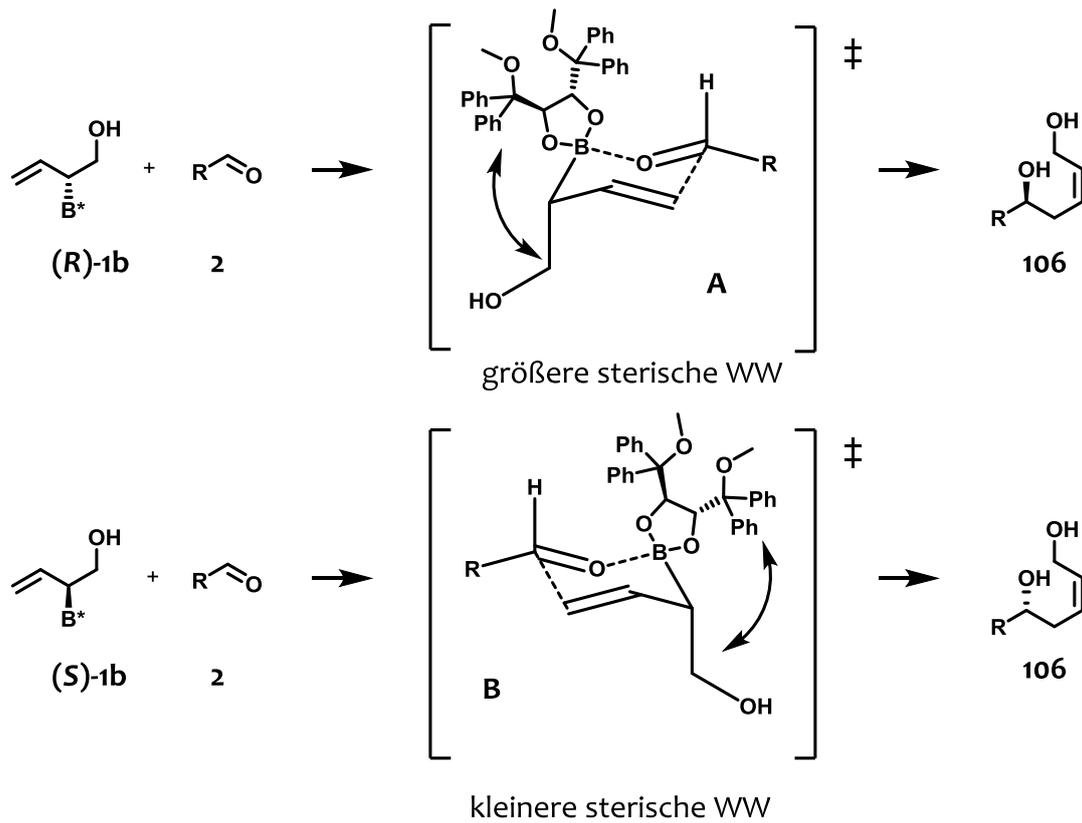
Eintrag	Aldehyd	Allylboron-säureester	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
1				72	99
		(R)- 1b	(R)- 106b		
2	2m			85	98
		(S)- 1b	(S)- 106b		
3				91	99
		(R)- 1b	(R)- 106c		
4	2n			80	93
		(S)- 1b	(S)- 106c		
5				91	95
		(R)- 1b	(R)- 106d		
6	2o			85	94
		(S)- 1b	(S)- 106d		
7				88	94
		(R)- <i>ent</i> - 1b	(S)- 106e		
8	2h			70	94
		(S)- <i>ent</i> - 1b	(R)- 106e		

Enantioselective Allyladditionen in der Naturstoffsynthese

Eintrag	Aldehyd	Allylboron- säureester	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
9				92	93
		(R)-ent-1b	(S)-106f		
10	2p			78	95
		(S)-ent-1b	(R)-106f		
11				95	97
		(R)-ent-1b	(S)-106g		
12	2q			85	91
		(S)-ent-1b	(R)-106g		
13				91	95
		(R)-1b	(S)-106h		
14	2r			90	97
		(S)-1b	(R)-106h		
15				99	95
		(R)-1b	(S)-106i		

Eintrag	Aldehyd	Allylboron- säureester	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
16				93	97
	2s	(S)-1b	(R)-106i		
17				59	98
		(R)-1b	(S)-106j		
18				99	99
	2t	(S)-1b	(R)-106j		

Wie in Tabelle 11 zu sehen ist, verlaufen die Allyladditionen im Allgemeinen in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Die besten Ausbeuten (90 % - 99 %) werden hierbei mit elektronenarmen, nitrosubstituierten Aldehyden **2r** und **2s** erhalten. Aber auch die aliphatischen Aldehyde **2m** – **2o** zeigen hervorragende Ergebnisse, wobei es besonders bei Produkten mit sehr geringen Molekülmassen, und somit mit niedrigen Siedepunkten, zu Schwierigkeiten bei der Isolation führen kann. Besonders erfreulich ist zu sehen, dass die Größe des Aldehydes keinen Einfluss auf die Enantioselektivität ausübt. So wird auch mit dem kleinstmöglichen Aldehyd, dem Acetaldehyd (**2m**), perfekte (99 %ee) Selektivität erhalten. Abweichungen von dieser exzellenten Selektivität sind vermutlich ausschließlich auf niedrigere Diastereomerenreinheiten der Allylboronsäureester (**(R)-1b**, **(S)-1b**, **(R)-ent-1b** und **(S)-ent-1b**) zurückzuführen. Dies hebt nochmal die Bedeutung einer effizienten Trennung und Reinigung der Edukte mittels MPLC für diese Strategie hervor. Vermutlich aus demselben Grund, lässt sich kein Trend erkennen, welches der beiden Diastereomere [(**(R)-1b** und **(S)-ent-1b**) vs. (**(R)-ent-1b** und **(S)-1b**)] die größere Effektivität und Selektivität bei der Allyladdition aufweist. Aus theoretischen Überlegungen zu den sterischen Wechselwirkungen in den beiden möglichen Übergangszuständen **A** und **B**, sollte eine leichte erhöhte Reaktivität für das Diastereomer **(S)-1b** - aufgrund der leicht geringeren sterischen WW - zu beobachten sein (Schema 40).



Schema 40: Darstellung der Zimmerman-Traxler-artigen Übergangszustände **A** und **B** bei der Allyladdition.

Allerdings scheint dieser energetische Unterschied bei der Allyladdition so gering zu sein, dass eine systematisch verminderte Reaktivität bisher nicht zu beobachten war.

3.7.2 Oxidative Lactonisierungen

Nach den erfolgreichen Allyladditionen wurde nun die Oxidation der 2-En-1,5-diole **106b** – **106j** in Angriff genommen. Auch hier wurden die Bedingungen nicht verändert und direkt aus dem vorherigen Projekt übernommen.

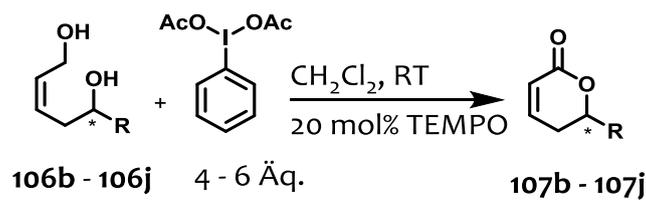
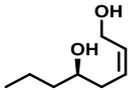
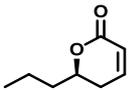
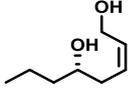
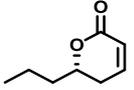
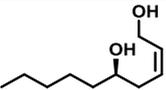
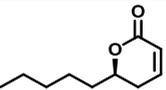
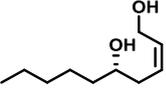
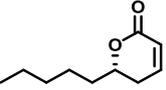
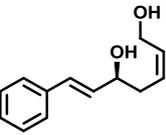
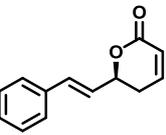
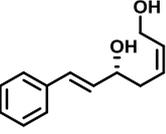
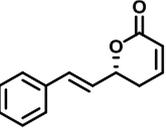
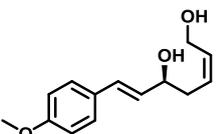
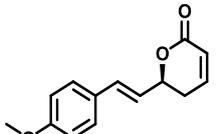
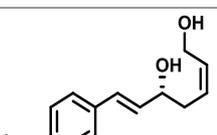
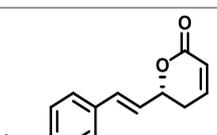
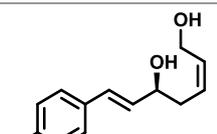
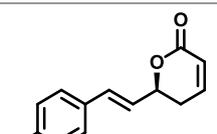
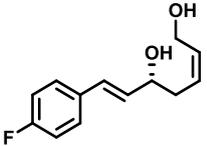
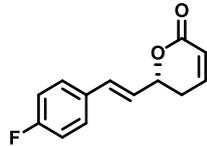
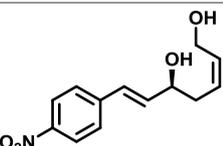
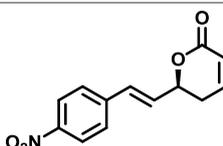
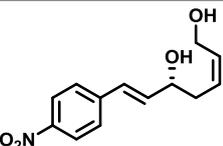
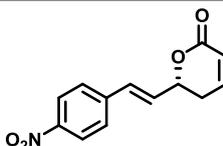
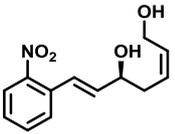
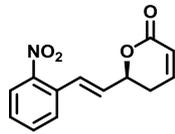
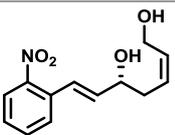
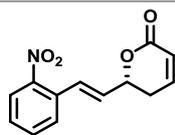
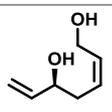
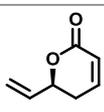
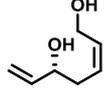
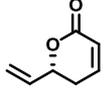


Tabelle 12: Ergebnisse der oxidativen Lactonisierung.

Eintrag	Edukt	Nr.	Produkt	Nr.	Ausbeute [%]
1		(R)-106b		(R)-107c	30
2		(S)-106b		(S)-107c	39
3		(R)-106c		(R)-107d	50
4		(S)-106c		(S)-107d	50
5		(R)-106d		(R)-107e	82
6		(S)-106d		(S)-107e	88
7		(S)-106e		(S)-107b	73
8		(R)-106e		(R)-107b	73
9		(S)-106f		(S)-107f	52
10		(R)-106f		(R)-107f	52
11		(S)-106g		(S)-107g	77

Eintrag	Edukt	Nr.	Produkt	Nr.	Ausbeute [%]
12		(R)-106g		(R)-107g	77
13		(S)-106h		(S)-107h	77
14		(R)-106h		(R)-107h	80
15		(S)-106i		(S)-107i	59
16		(R)-106i		(R)-107i	78
17		(S)-106j		(S)-107j	84
18		(R)-106j		(R)-107j	36

Wie aus der Tabelle 12 zu erkennen ist, wurden die Lactone **107b** – **107j** nach der Oxidation in moderaten (Einträge 1-3, 18) bis guten (Einträge 4-17) Ausbeuten erhalten. Die verminderten Ausbeuten, bei den kurz-kettigen Lactonen **107b** und **107c** lassen sich wiederum auf das geringe Molekulargewicht und den damit verbundenen hohen Dampfdruck der Komponenten zurückführen. Diese neigen dazu, bei der Evaporation der Lösungsmittel zu verdampfen und lassen sich auch nur sehr schwierig im Vakuum trocknen.

Damit konnte gezeigt werden, dass prinzipiell alle Aldehyde für den Einsatz in dieser Methode geeignet sind. Zu untersuchen bleibt noch, in wie fern diese Methoden mit funktionellen Gruppen im Substrat kompatibel sind. Freie Alkohole (außer primäre) sollten an der

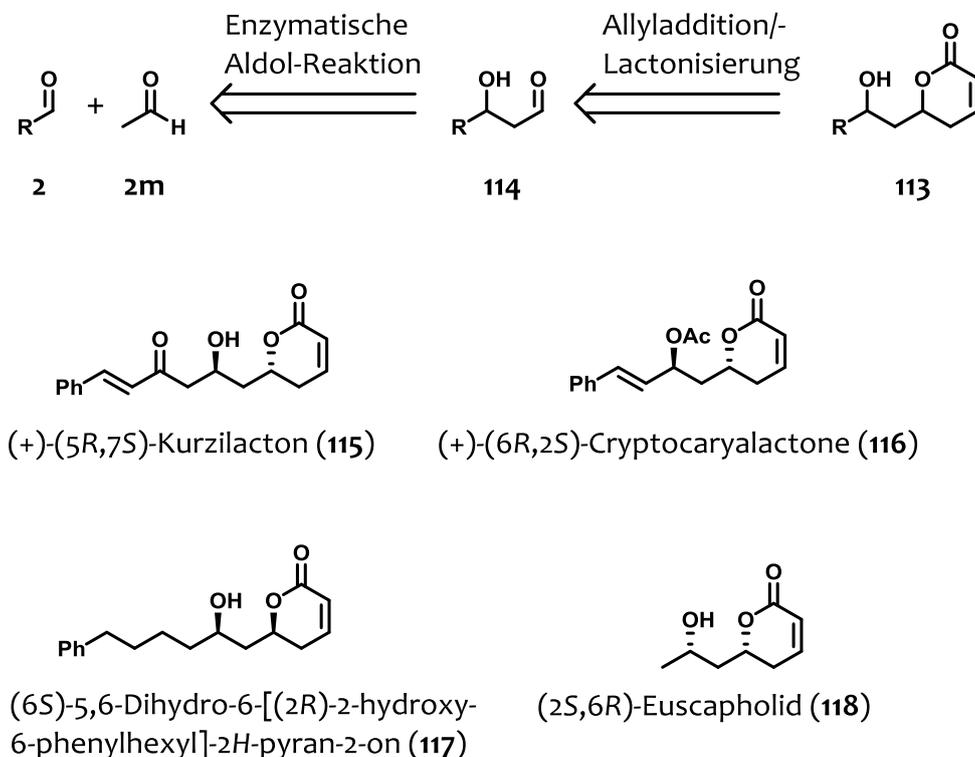
Stelle kein Problem darstellen, da eine freie OH-Gruppe in dem Allylierungsreagenz **1b** vorhanden ist. Deshalb ist es auch nicht zu erwarten, dass Gruppen wie Amine, Amide, Imine, Enamine, Ketone, Carbonsäure und Ester Probleme bereiten sollten. Primäre Alkohole sollten während der zweiten Stufe unter den gegebenen Bedingungen zu dem entsprechenden Aldehyd oxidiert werden. Zu untersuchen bleibt auch, ob gegebenenfalls die beiden Stufen ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung und in einer Eintopfvariante durchgeführt werden können. Da beide Reaktionen in Dichlormethan als Lösungsmittel und unter nicht inerten Bedingungen ablaufen, sollte es hier keine Probleme geben. Man sollte sogar erwarten, dass die Gesamtausbeute durch ein solches Verfahren gesteigert werden könnte, weil auf eine Aufarbeitung und säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet würde. In dieser ersten Studie wurde allerdings bewusst die Isolation der Zwischenstufe durchgeführt um die Effektivität der beiden Stufen einzeln bewerten zu können. Als letztes soll hier noch mal eine mögliche Studie zur Substratselektivität der Allyladdition in Betracht gezogen werden. Bisher wurden gezielt nur achirale Aldehyde für die Allylierung verwendet, um keine Vermischung von Effekten zu erhalten und so die reine Reagenzkontrolle zu studieren. Als nächstes sollten somit chirale Aldehyde verwendet werden, um so das Verhältnis aus Reagenzkontrolle zu Substratkontrolle zu untersuchen.

3.8 Neue Syntheseziele für die Allyladditions-/Lactonisierungssequenz

Grundsätzlich lassen sich mit der beschriebenen Allyladditions-/Lactonisierungssequenz die entsprechenden Einheiten aller Dihydro- α -pyron haltigen Naturstoffe aufbauen. Allerdings sollte bei weiteren Demonstrationen der Methode der Fokus auf die Kompatibilität dieser Methode mit anderen funktionellen Gruppen gelegt werden, um zeigen zu können, dass mit dieser Methode kurze und schutzgruppenarme Synthesen möglich sind. Versuche haben bereits gezeigt, dass andere Elektrophile als Aldehyde nicht, oder nur sehr langsam mit dem Reagenz **1b** reagieren. So dass weder Ketone, noch Imine oder andere C=X Funktionalitäten für die Allyladdition geschützt werden müssen. Auch die oxidative Lactonisierung ist für die sehr gute Chemoselektivität bekannt. So werden primäre Alkohole sehr viel schneller als sekundäre oxidiert,^[139] was auch zur selektiven Lactonisierung der 1,5-Diole **106** geführt hat. Damit bleiben eigentlich nur noch primäre Alkohole, welche mit dieser Me-

thode nicht kompatibel sind und geschützt werden müssen, wenn sie denn nicht gleichzeitig oxidiert werden sollen. Eine sehr gute Möglichkeit zur Optimierung dieser Reaktion durch Anwendung eines Eintopfverfahrens blieb bisher ungenutzt. Denn sowohl die Allyladdition, wie auch die Lactonisierung wurden in Dichlormethan durchgeführt. Somit ist es wahrscheinlich sehr gut möglich, einfach nach der abgeschlossenen Allyladdition die Reaktion mit Dichlormethan zu verdünnen und das Oxidationsmittel BAIB und den Katalysator TEMPO der Reaktion zuzugeben. Dadurch würde ein Aufarbeitungs- und Isolations-schritt vermieden werden, was vermutlich die Gesamtausbeute der Reaktion verbessert.

In diesem Zusammenhang bietet sich eine chemoenzymatische Synthese einiger Naturstoffe an.



Schema 41: Dihydro- α -pyron-haltige Naturstoffe und ihre retrosynthetische Analyse.

Das in Schema 41 dargestellte Strukturmotiv **113** kommt sehr häufig in Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen (**115** – **118**) vor.^[146-148] Eine einfache retrosynthetische Analyse kann diese Naturstoffe auf die entsprechenden Aldole **114** zurückführen. Diese lassen sich aber prinzipiell mittels einer Enzym-katalysierten Aldol-Reaktion direkt aus den entsprechenden Aldehyden **2** und dem Acetaldehyd (**2m**) darstellen. Zwar sind solche Aldolasen häufig sehr sub-

Neue Syntheseziele für die Allyladditions-/Lactonisierungssequenz

strat- und stereospezifisch, doch werden zurzeit im Arbeitskreis von Prof. Pietruszka intensive Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt, sodass eine Realisierung dieser Synthesestrategie in nächster Zeit möglich erscheint. Eine solche Dreistufige-Zwei-Topf Synthese wäre die kürzeste Synthese solcher Naturstoffe bisher.

4 Enantioselektive Diels-Alder Reaktionen in der Naturstoffsynthese

4.1 Motivation

Die Entwicklung neuer Antibiotika hat in den letzten Jahren, aufgrund der zunehmenden Resistenz vieler Bakterienstämme gegenüber herkömmlichen Medikamenten, immens an Bedeutung gewonnen.^[3-5, 7, 149-152] Die Promotion wird sich in diesem Teil mit der enantioselektiven Totalsynthese des neuen antibiotischen Naturstoffes Altersolanol M (**120**) befassen (Abbildung 2). Hierbei sollen Methoden auf dem Weg zur enantioselektiven Synthese entwickelt werden, welche nicht nur die gezielte Herstellung des Naturstoffes Altersolanol M (**120**), sondern auch den Zugang zu Diastereomeren und einigen Derivaten dieses ermöglichen sollen.

4.2 Bekanntes und Wissenswertes

4.2.1 Die Naturstoffklasse der Altersolanole

Endophytische Pilze verbringen ihren Lebenszyklus mindestens zum Teil im Inneren des Vegetationskörpers einer Pflanze. Hierbei treten in den allermeisten Fällen keine Krankheitssymptome bei der Pflanze auf.^[153] Das Verhältnis zwischen den Endophyten und der Wirtspflanze schwankt dabei zwischen einem symbiotischen bis zu einem parasitären.^[154] Bei symbiotischen Verhältnissen zwischen Endophyt und dem Wirt bringen die Sekundärmetabolite, die von dem Pilz produziert werden, der Pflanze einige Vorteile, wie zum Beispiel den Schutz vor Fressfeinden oder die erhöhte Resistenz der Pflanze gegen Bakterien und Trockenheit. So ist es auch nicht verwunderlich, dass es bereits zahlreiche Beispiele für Endophyten gibt, deren produzierte Sekundärmetabolite potenzielle Wirkstoffe für den Agrar- und Pharma-Bereich darstellen.^[153, 155]

Einige Beispiele für solche Sekundärmetabolite stellt die Reihe der Altersolanole **121a** -**121f** dar.^[156-159] Diese beruhen alle auf derselben Grundstruktur und einige der Vertreter sind in Abbildung 12 zusammenfassend dargestellt.

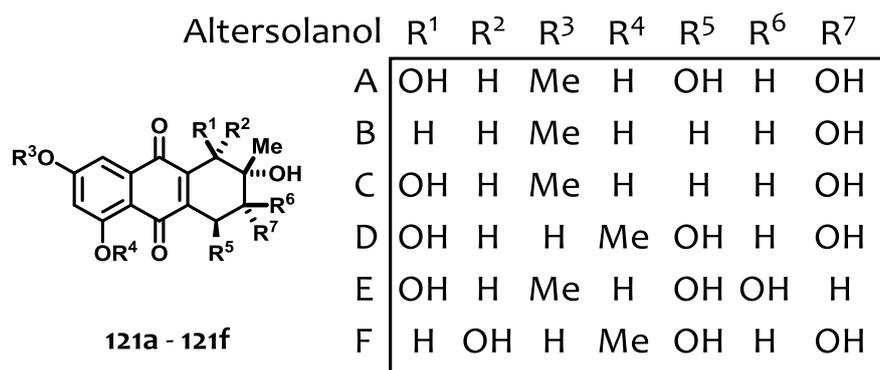


Abbildung 12: Struktur und Nomenklatur der Altersolanole A-F **121a-f**.

Die Altersolanole wurden alle aus pathogenen Pilzen, wie zum Beispiel dem *Alternaria solani* isoliert. Sie besitzen eine ganze Reihe an biologischen Eigenschaften und weisen antimikrobielle, zytotoxische und antivirale Eigenschaften auf.^[156-158]

Im Arbeitskreis von Prof. Proksch wurde im Jahr 2009 ein weiterer Vertreter dieser Altersolanol-Klasse isoliert und charakterisiert (Abbildung 13).^[160, 161] Die Substanz Altersolanol M (**120**) wurde aus dem Pilz *Stemphylium globuiferum*, welcher in der Polei-Minze (*Mentha pulegium*) zu finden ist, isoliert.

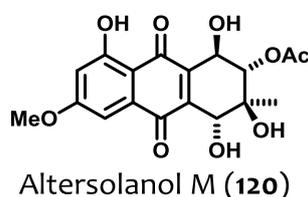


Abbildung 13: Struktur von Altersolanol M (**120**).

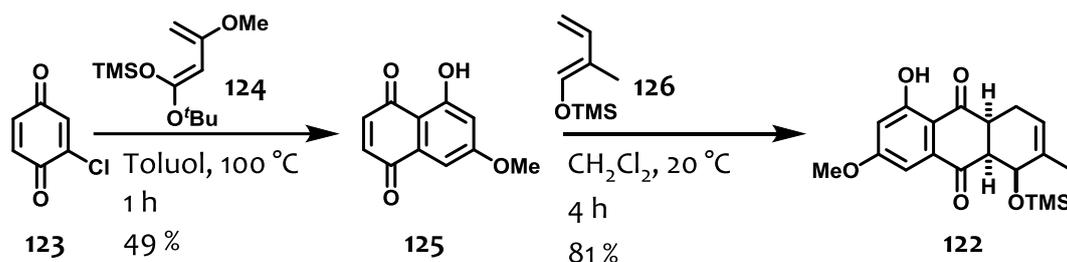
Die Struktur von Altersolanol M (**120**) passt gut in die Reihe der in Abbildung 13 gezeigten Altersolanole a-f (**121a – 121f**) und unterscheidet sich nur durch die zusätzliche Acetatgruppe in 2-Position von dem allgemeinen Strukturmotiv.

In ersten Tests im Arbeitskreis von Prof. Proksch zeigte Altersolanol M (**120**) antimikrobielle Wirkungen und eine zytotoxische Aktivität gegen Zelllinien des Maus-Lymphoms L5178Y. Hierbei scheint, wie erste Untersuchungen zeigen, eine Steigerung der biologischen Aktivität mit der Acetatgruppe in 2-Position zusammenzuhängen. Deshalb ist es hier besonders interessant nicht nur den Naturstoff selbst, sondern auch Regioisomere, bei denen sich die

Acetatgruppe in einer der anderen Positionen befindet, synthetisch zugänglich zu machen, um weitere Tests zu dieser Beobachtung durchführen zu können.

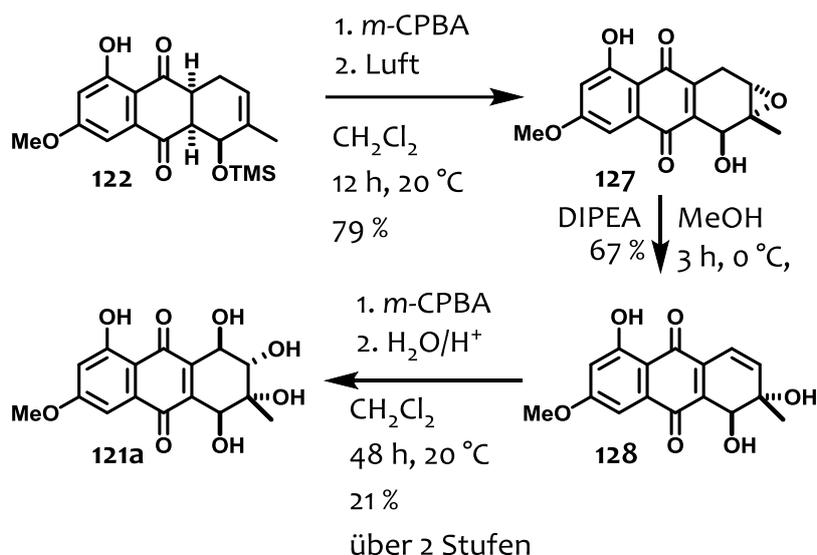
4.2.2 Totalsynthese von rac-Altersolanol A

Trotz der zahlreichen Studien zu den biologischen Aktivitäten der Altersolanole gibt es nur sehr wenige synthetische Arbeiten zu den entsprechenden Verbindungen.^[156, 162, 163] Im Jahr 1988 wurde von Krohn *et al.* die erste racemische Synthese von Altersolanol A *rac*-**121a** vorgestellt.^[164] Die Synthese beruhte auf zwei aufeinander folgenden Diels-Alder Reaktionen, welche das Grundgerüst **122** aufbauten (Schema 42) Dabei wurde 2-Chlorbenzochinon **123** mit dem Brassard-Dien **124** zu dem Aromaten **125** umgesetzt. Dieser wurde dann wiederum mit dem Dien **126** reagiert.



Schema 42: Diels-Alder Reaktionen zum Aufbau des Grundgerüsts **122** von Altersolanol A (**121a**).

Der TMS-geschützte Allylalkohol **122** diente nun als Ausgangspunkt für die weiteren Synthesestufen. Nach einer diastereoselektiven Epoxidierung mittels *m*-CPBA, mit anschließender Oxidation an Luft, wurde das *anti*-Epoxid **127** erhalten (Schema 43).



Schema 43: Abschließende Stufen zur Synthese von *rac*-Altersolanol A (*rac*-**121a**).

Dieses wurde einer basischen Umlagerung zum Allylalkohol **128** unterworfen. Den Abschluss der Synthese bildete wiederum eine diastereoselektive Epoxidierung mittels *m*-CPBA (ein Versuch zur stereoselektiven Epoxidierung nach Sharpless scheiterte, da das Substrat unter den Bedingungen nicht stabil war), diesmal zum *syn*-Epoxid **129**, mit anschließender sauer katalysierten Ring-Öffnung des Epoxides zum Produkt *rac*-**121a**.

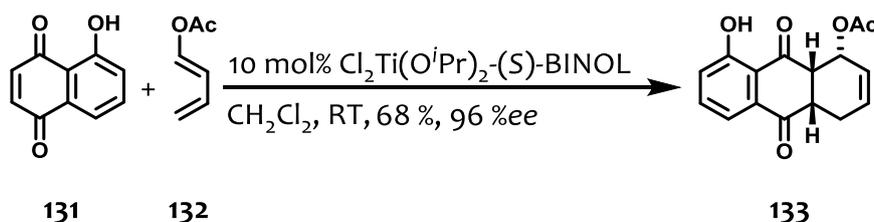
4.2.3 Die Diels-Alder Reaktion

Die Diels-Alder Reaktion ist vermutlich eine der berühmtesten, am besten untersuchten und wohl auch eine der effektivsten Reaktionen in der organischen Chemie. Zum ersten Mal publiziert wurde diese Reaktion von ihren Namensgebern Otto Diels und Kurt Alder im Jahr 1928.^[165] Danach hat die Reaktion einen rasanten Aufstieg erfahren und sehr großes mechanistisches als auch experimentelles Interesse auf sich gezogen.^[166, 167] Später wurde erkannt, dass Lewis-Säuren die Reaktion beschleunigen und dabei die Stereo- und Regio-selektivität oftmals sehr stark verbessern.^[168] Mit den Arbeiten von Woodward und Hoffmann zur Erhaltung der Orbitalsymmetrie wurde das Modell für den einstufigen Mechanismus der symmetrieerlaubten [4+2]-Cycloaddition endgültig gefestigt und allgemein anerkannt.^[169, 170] Später kamen theoretische Rechnungen dazu und konnten letztendlich nicht nur qualitative Erklärungen für viele beobachtete Phänomene, sondern auch quantitative Deutungen, wie z.B. für Regioselektivitäten oder relative Reaktivitäten, geben.^[171-178] So

konnte auch die Erklärung für die beobachteten, häufig sehr hohen, Regioselektivitäten gegeben werden. Die „normalen“ Diels-Alder Reaktionen sind $\text{HOMO}_{\text{Diene}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$ kontrolliert. Dies bedeutet, dass um die Bildung eines bestimmten Regioisomers vorherzusagen, die Orbitalkoeffizienten des HOMO des Dienes und des LUMO des Dienophils und deren Wechselwirkungen im Übergangszustand betrachtet werden müssen. Sie müssen so kombiniert werden, dass die Orbitale mit den größeren Koeffizienten und die Orbitale mit den kleineren Koeffizienten jeweils miteinander wechselwirken.^[179] Unter Einsatz von Lewis-Säure Katalysatoren lässt sich die Regioselektivität nicht so einfach vorhersagen. Um den Energieunterschied der Übergangszustände zu berechnen, müssen ausführliche Rechnungen, welche den Katalysator mit berücksichtigen, angestellt werden. Nach dem ersten Bericht einer katalytischen enantioselektiven Diels-Alder Reaktion in 1979 explodierte förmlich das Gebiet und unzählige Publikationen gefolgt von zahlreichen Reviews wurden veröffentlicht.^[180-185] Die praktische Anwendbarkeit, die zahlreichen erfolgreichen Beispiele, das tiefe Verständnis um den Mechanismus, sowie die Möglichkeit zur enantioselektiven Katalyse haben die Reaktion zu einer der wichtigsten Reaktionen aller Zeiten gemacht und diese auch in der Naturstofftotalsynthese sowie auch in der industriellen Fertigung von komplexen Produkten ankommen lassen.^[186-188]

4.2.4 Der „Mikami“-Katalysator und seine Anwendungen

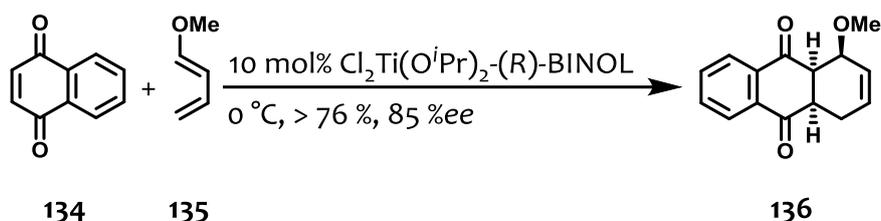
Im Jahr 1994 wurde von Mikami *et al.* eine katalytische enantioselektive Diels-Alder Reaktion vorgestellt.^[9] Unter Verwendung eines $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{-BINOL}$ Komplexes **130** gelang es der Arbeitsgruppe, die Cycloaddition zwischen dem Dienophil **131** und den Dien **132** zu dem Addukt **133** mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen ($ee = 96\%$) zu erreichen (Schema 44).



Schema 44: Katalytische, asymmetrische Diels-Alder Reaktion nach Mikami *et al.*

Hier dienen die Alkoholfunktion und die benachbarte Carbonylgruppe in Verbindung **131** als Koordinationsstellen für den Katalysator **130**. Somit wird eine relativ starre Anordnung des Katalysator-Substrat-Komplexes erreicht, was zu gut definierten Übergangszuständen und somit zu hohen Enantiomerenüberschüssen führt.^[189] Diese viel zitierte katalytische Variante wurde bereits in zahlreichen Naturstoffsynthesen verwandt und stellt eine sichere Methode zum Aufbau von stereogenen Zentren dar.^[182, 188, 190, 191]

Die Entwicklung dieses Katalysators $[\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{-BINOL}]$ aus dem Jahr 1990, oft „Mikami“-Katalysator genannt, geht auf dieselbe Arbeitsgruppe zurück. Die Gruppe studierte zu diesem Zeitpunkt eine katalytische, enantioselektive Ene-Reaktion. Sie experimentierte mit verschiedenen chiralen Diolen und versuchte mit Hilfe eines Titan-Salzes eine chirale Lewis-Säure zu generieren.^[192] Dabei stellten sie fest, dass wenn die Bildung des Katalysators aus $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ und BINOL unter Einsatz von Molekularsieb (MS) stattfand, die Diels-Alder Reaktionen mit sehr hohen Enantioselektivitäten verliefen. Wurde aber der Katalysator in Abwesenheit des MS gebildet, so lief die Reaktion zwar immer noch sehr schnell ab, der Enantiomerenüberschuss war aber vernachlässigbar gering. Nur ein Jahr später wurde dieser Katalysator für eine enantioselektive Diels-Alder Reaktion zwischen einem einfachen Dienophil **134** und Dien **135** angewandt. Das dabei entstehende Produkt **136** wurde mit einem guten Enantiomerenüberschuss von 85 % erhalten.^[193]

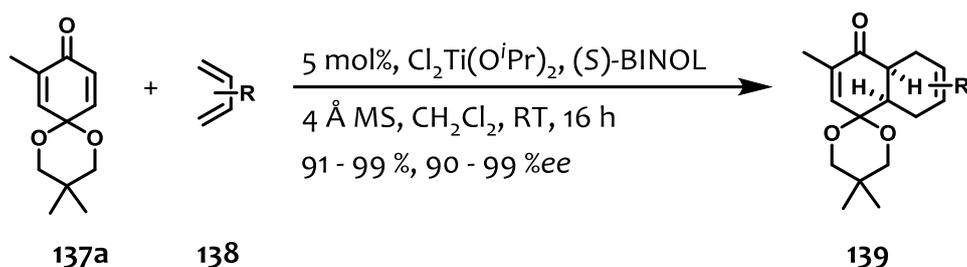


Schema 45: Erste "Mikami"-katalysierte, enantioselektive Diels-Alder Reaktion.

Bis dahin glaubte die Gruppe um Mikami noch, dass es sich bei der katalytisch aktiven Spezies um den $\text{Cl}_2\text{Ti-BINOL}$ Komplex handelte und dass das Molekularsieb nur den Austausch zwischen den Isopropylat Liganden und dem BINOL unterstützt. Dabei gab es schon vorher Anzeichen, die auf das Gegenteil hindeuteten. Erstens zeigte der Komplex einen stark positiven nicht linearen Effekt (d.h. der Enantiomerenüberschuss der Diels-Alder Produkte überstieg den Enantiomerenüberschuss des BINOLs im Komplex), was Monomer Kom-

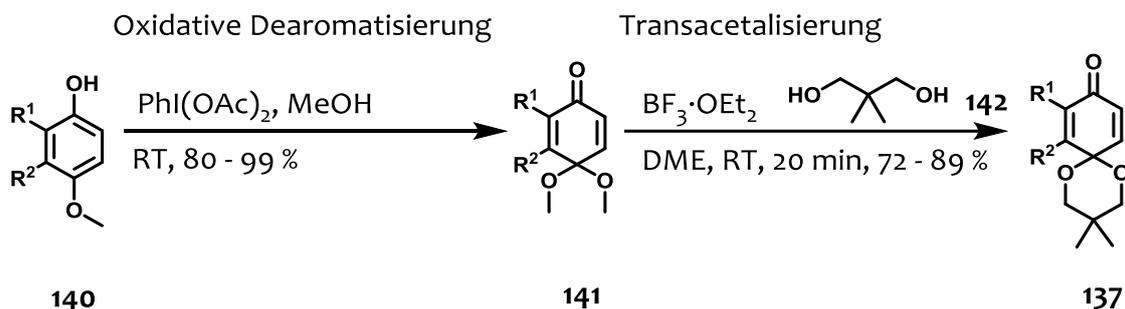
plexe ausschließt. Zweitens wurde der $\text{Cl}_2\text{Ti-BINOL}$ auch bereits aus TiCl_4 und dem Dilithiumsalz des BINOLs hergestellt und zeigte keine katalytischen Eigenschaften. Daraufhin wurden Untersuchungen zur optimalen Herstellung, sowie zu der Natur des Katalysators angestellt.^[194] Hierbei konnte zwar nicht die Struktur des Katalysators aufgeklärt werden, dennoch konnten einige Strukturmerkmale identifiziert werden. So konnte mittels Elementaranalyse die Abwesenheit von Chlorid-Ionen im aktiven Katalysator nachgewiesen werden. Auch wurde durch $^{17}\text{O-NMR}$ Spektroskopie eine μ_3 -Oxo-Brücke im Katalysator gefunden, wobei das Sauerstoffatom eindeutig aus dem am Molekularsieb gebundenen Wasser stammte. Denn der Wassergehalt des MS wurde als eine der wichtigsten Faktoren für die erfolgreiche Katalysatorbildung identifiziert. Wurde wasserfreies, stark getrocknetes Molekularsieb verwendet, so bildete sich nur ein schwach aktiver Katalysator, wurde jedoch partiell hydratisiertes MS verwendet, bildete sich die aktive Spezies. Demnach diene das Molekularsieb bei der Erzeugung der aktiven Spezies nicht nur als Wasserquelle, sondern auch als Base um das entstehende HCl abzufangen. Denn entgegen der weitverbreiteten Meinung, Molekularsieb sei sauer, zeigt eine 5 %ige Suspension in Wasser einen pH-Wert von 10.5. Schlussendlich wurde auch die Natur des Molekularsiebes und dessen Einfluss untersucht. 4 Å Molekularsieb wurde als der effektivste Promoter identifiziert. Posner *et al.* stellten in dem Zusammenhang eine detaillierte Analyse zwischen dem Wassergehalt des Molekularsiebes und der katalytischen Aktivität des Katalysators an und konnten zeigen, dass ein Wassergehalt von ca. 16 gew.% optimal zu sein scheint.^[195] Trotz weiterer Untersuchungen blieb die Struktur des eigentlichen Katalysators bis heute ungeklärt.^[196] Doch trotz dieses Nachteils fand der Katalysator seinen Weg in die Naturstoffsynthese.^[195, 197-201]

Neben diesen Varianten, bei denen der Katalysator vorgebildet und isoliert wurde, besteht auch die Möglichkeit den Katalysator *in-situ* zu erzeugen und zu verwenden. Corey *et al.* publizierten diese Methode, wobei die Gruppe die Reaktionen mit 1,4-Benzochinon-Monoacetalen **137** als Dienophilen und recht einfachen Dienen **138** durchgeführt hat.^[190] Mit diesem System konnten hervorragende Ergebnisse bezüglich der Ausbeute, der *endo/exo* Selektivitäten und der Enantioselektivitäten erzielt werden (Schema 46).



Schema 46: Enantioselektive Diels-Alder Reaktion nach Corey und Breuning.

Der Einsatz dieser 1,4-Benzochinon-Monoacetale **137** als Dienophile versprach einige Vorteile. Zum einen zeigten die erhaltenen Produkte **139**, gegeben durch die Schutzgruppe, keinerlei spontane, oxidative Aromatisierung, wie sie von den Benzochinon-Addukten **133** und **136** bekannt ist. Zum anderen sollte es bei diesem System keinerlei Probleme mit der Regioselektivität der Cycloaddition geben, da eine der beiden Carbonylgruppen maskiert ist. Außerdem ist der Zugang zu diesen 1,4-Benzochinon-Monoacetalen **137** durch bereits literaturbekannte Systeme gut möglich (Schema 47).

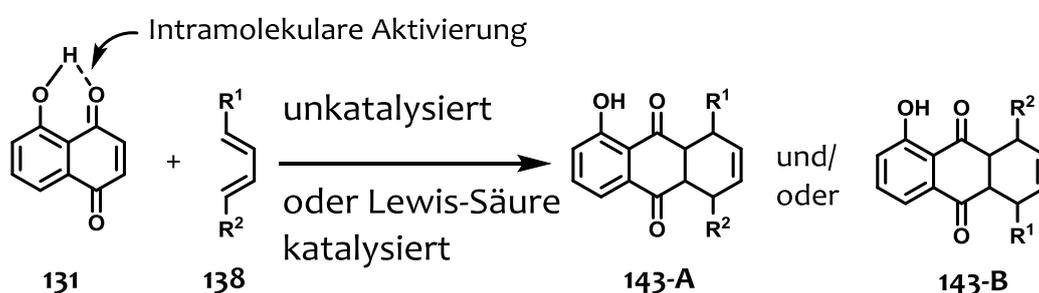


Schema 47: Synthese der 1,4-Benzochinon-Monoacetale **137** durch oxidative Dearomatisierung und Transacetalisierung.

Hierbei geht man von den entsprechenden *para*-Methoxyphenolen **140** aus und erzeugt durch oxidative Dearomatisierung mit z.B. Diacetoxyiodbenzol die 4,4-Dimethoxy-2,5-cyclohexadienone **141**, welche anschließend mit einem beliebigen Diol **142** zu den sehr stabilen 1,4-Benzochinon-Monoacetalen **137** durch Transacetalisierung überführt werden können.^[202-210]

4.2.5 Zur Regioselektivität von Diels-Alder Reaktionen an Juglon basierten Systemen

Das Problem der Regioselektivität bei Diels-Alder Reaktionen von Juglon (**131**) basierten Dienophilen und verschiedenen Dienen **138** ist bereits früh erkannt worden. Hierbei ergibt sich aus der doppelten Aktivierung des Dienophils **131** eine nicht eindeutige Polarisierung der elektronenarmen Doppelbindung, welche zu einer niedrigen Orientierungsselektivität im Übergangszustand und letztendlich zu einem Produktgemisch **143-A** und **143-B** führt (Schema 48).

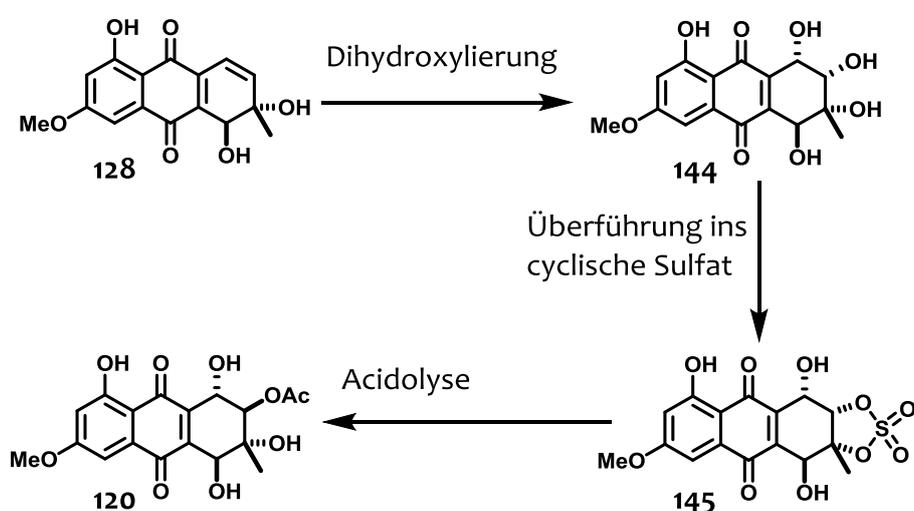


Schema 48: Das Regioselektivitätsproblem bei Diels-Alder Reaktionen von Juglon-basierten Dienophilen **131** mit verschiedenen Dienen **138**.

Es war die Gruppe um Trost, die 1977 als erstes dieses System untersuchte und zeigen konnte, dass während mit einem Lewis-Säure Katalysator (z.B. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) eine perfekte Regioselektivität erreicht werden kann, die unkatalysierten Reaktionen ein Gemisch der beiden Produkte **143-A** und **143-B** liefern ($\text{R}^1 = \text{OAc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$).^[211] Dabei wurde auch der Effekt, der intramolekularen Aktivierung von Juglon (**131**) durch eine Wasserstoffbrückenbindung vorgeschlagen, der eine der beiden Carbonylgruppen etwas aktiviert und so zu einem ca. 4:1 Verhältnis der Produkte führt. Weitere Versuche zu dem Thema, besonders von Kelly *et al.* hatten auch den Einfluss der Diene **138** im Fokus ihrer Forschungen, wobei die Polarität der Diene als ausschlaggebender Punkt für die Selektivität identifiziert worden war.^[212-214] Schließlich waren verschiedene Regioselektivitätsprobleme im Zusammenhang mit Naturstofftotalthesen Thema verschiedener Forschungsarbeiten.^[215-217]

4.2.6 Literaturbekannte Totalsynthese von Altersolanol M

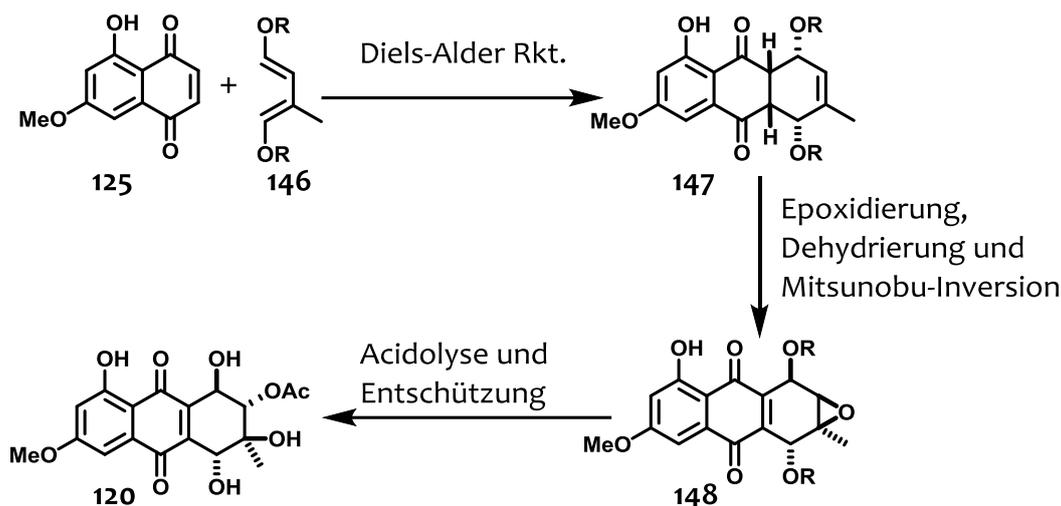
Kurz nach Beginn dieser Doktorarbeit wurde die erste und bisher einzige Totalsynthese von Altersolanol M (**120**) publiziert.^[161] In diesem Patent werden drei mögliche Ansätze zur racemischen Totalsynthese beschrieben, wobei zahlreiche Details zur Synthese, alle Ausbeuten sowie die meiste Analytik zu den Substanzen gänzlich fehlen. Als erste Methode wird von den Autoren eine Synthese, aufbauend auf den Arbeiten von Krohn zu der Synthese von Altersolanol A (**121a**) (siehe Kapitel 4.2.2), mit Hilfe einer Dihydroxylierung der Zwischenstufe **128** (siehe Schema 43) vorgeschlagen (Schema 49).



Schema 49: Erste mögliche Synthese von Altersolanol M (**120**) nach Pretsch *et al.*

Dabei bleibt absolut unerwähnt auf welche Weise und mit welchen Ausbeuten diese Dihydroxylierung zum Zwischenprodukt **144** geschah. Auch bleibt die faciale Selektivität dieser Reaktion völlig unerwähnt. Die Synthese des cyclischen Sulfates **145** erfolgte nach einer Vorschrift von Sharpless *et al.*^[218], wobei das Diol **144** erst mit SOCl_2 und anschließend mit $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ umgesetzt wird. Auch hier fehlt die Erklärung zur Selektivität, schließlich steht für die Bildung des cyclischen Sulfoxides eine weitere, weniger gehinderte Möglichkeit im Molekül zur Verfügung. Der letzte Schritt, die regioselektive Acidolyse lieferte das racemische Altersolanol M (**120**).^[219]

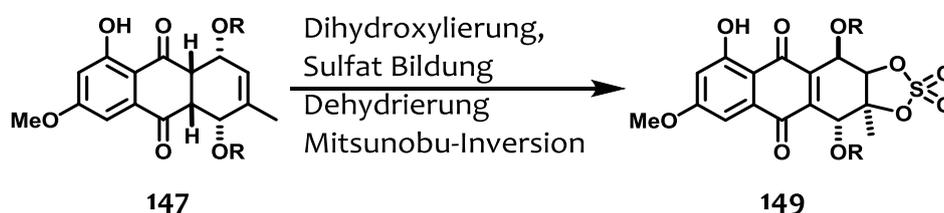
Die zweite vorgestellte Methode zur Synthese von Altersolanol M (**120**) basiert auf einer racemischen Diels-Alder Cycloaddition von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) mit einem 1,4-dioxygenierten 3-Methylbutadien **146** zu dem Addukt **147** (Schema 50).



Schema 50: Zweite vorgeschlagene Synthese für Altersolanol M (**120**).

Auch bei dieser Synthesemethode werden keine Details zu den einzelnen Syntheseschritten genannt. So wird nichts zu der Regioselektivität der Cycloaddition, welche nach allen Erwartungen völlig unselektiv verlaufen sollte, oder zu den Schutzgruppen R am Butadien **146** gesagt. Bei den nächsten Stufen, der Epoxidierung, Dehydrierung (welche gar nicht erwähnt wird) und Mitsunobu Reaktion wird nur geschrieben, dass die Epoxidierung zu dem Produkt **148** diastereoselektiv ablaufen sollte. Die abschließende Acidolyse soll: „... unter anschließender oder gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppen R...“ zu dem Naturstoff Altersolanol M (**120**) führen.

Die dritte mögliche Synthesemethode unterscheidet sich von der zweiten nur dadurch, dass die Epoxidierung durch eine Dihydroxylierung und anschließende Bildung von einem cyclischen Sulfoxid **149** ersetzt wird (Schema 51).



Schema 51: Dritte vorgeschlagene Möglichkeit zur Synthese von Altersolanol M (**120**).

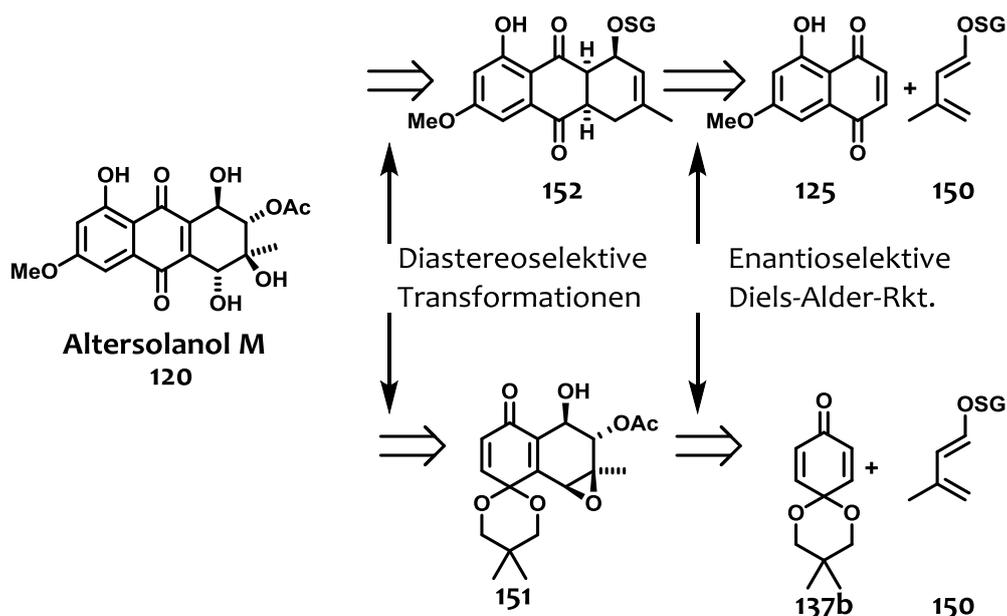
Bei der dritten Methode scheint wieder die Regioselektivität der Cycloaddition, vor allem aber die Mitsunobu-Inversion eines geschützten Alkohols zumindest sehr zweifelhaft.

Zusammengefasst lässt sich wohl mit einiger Sicherheit sagen, dass es sich bei den patentierten (!) Methoden nur um Synthesepläne, statt um durchgeführte Experimente handelt. Dieser Verdacht wird dadurch unterstützt, dass nur von dem Endprodukt, also dem Naturstoff Altersolanol M (**120**) analytische Daten angegeben werden. Dieser kann und wird, auch nach Aussage der Autoren, noch immer aus der Fermentation von *Stemphylium globuliferium* und anschließender Extraktion gewonnen. Berücksichtigt man die aufgeführten Mängel dieser Synthesepläne und die Tatsache, dass vier Jahre nach Publikation dieses Patents noch immer keine detaillierte oder gar enantioselektive Synthese des Naturstoffs veröffentlicht oder publiziert wurde, so kann man wohl zu dem Schluss kommen, dass eine erfolgreiche Synthese nach den vorliegenden Plänen nicht möglich ist.

4.3 Zielsetzung und geplante Experimente

4.3.1 Retrosynthese von Altersolanol M

Bei der Synthese von Altersolanol M (**120**) soll eine enantioselektive Diels-Alder Reaktion den Schlüsselschritt der Synthese darstellen. Die weiteren stereoselektiven Syntheseschritte sollen den Zugang zu einer ganzen Reihe an Diastereomeren und Derivaten ermöglichen. Hierbei soll der Fokus auf die Struktur-Wirkungsbeziehung der Substanz gelegt werden. Deshalb soll eine effiziente, aber flexible Synthese, welche auch die gezielte Darstellung von Diastereomeren und Regioisomeren ermöglicht, entwickelt werden. Eine allgemeine retrosynthetische Analyse ist in Schema 52 gegeben.

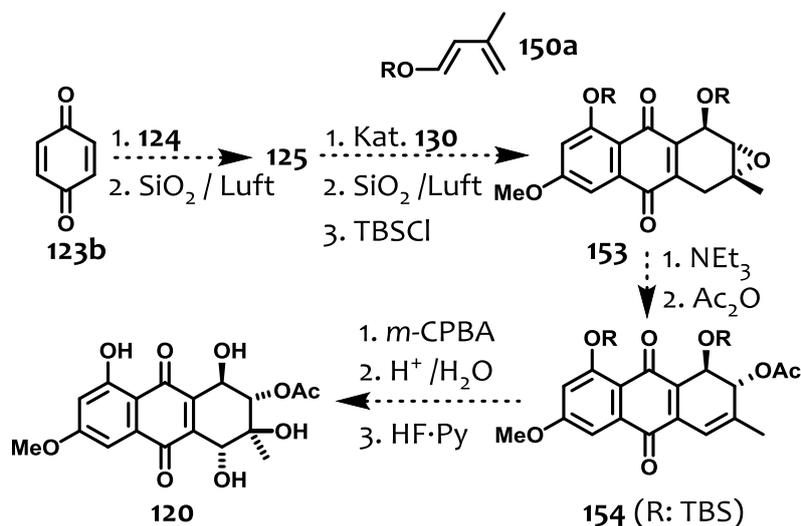

 Schema 52: Retrosynthetische Analyse von Altersolanol M (**120**).

Durch die retrosynthetische Analyse basierend auf den literaturbekannten Ergebnissen wurden zwei mögliche Ansätze zur Synthese von Altersolanol M entwickelt. Bei der ersten Möglichkeit soll die enantioselective Diels-Alder Reaktion zwischen dem 1,4-Benzochinon-Monoacetal **137b** und dem Dien **150** den Schlüsselschritt darstellen. Anschließend, diastereoselektive Transformationen sollen die weiteren stereogenen Zentren bis zur Zwischenstufe **151** aufbauen. Eine Kombination aus Cycloaddition und Eliminierung ist geplant, um den aromatischen Ring einzuführen, bevor durch saure Hydrolyse das Epoxid und die Schutzgruppen gespalten werden sollen. Alternativ kann der aromatische Ring bereits in dem Dienophil **125** vorinstalliert sein, was den Einsatz der Acetalschutzgruppe unnötig werden lassen würde. Aber auch hier wäre eine selektive Diels-Alder Reaktion zu der Verbindung **152** der entscheidende Schritt der Synthese. Den Abschluss würden in diesem Fall vor allem oxidative Manipulationen bilden. Die detaillierten Synthesestrategien sind in den jeweiligen Kapiteln ausgearbeitet und werden dort weiter erläutert (siehe Kapitel 4.5 und 4.6).

4.3.2 Totalsynthese von Altersolanol M

Zuerst soll die Planung für die Totalsynthese des Altersolanol M (**120**) aufgezeigt werden (Schema 53). Das Brassard-Dien **124** ist eine literaturbekannte Verbindung,^[220-222] welche an

das 1,4-Benzochinon **123b** addiert werden soll. Es ist von sehr ähnlichen Reaktionen bekannt, dass bei saurer Aufarbeitung mit SiO_2 und unter Kontakt mit Luft nicht nur die tert-Butylgruppe abgespalten wird, sondern, dass auch eine oxidative Aromatisierung zum Zwischenprodukt **125** stattfindet.^[164, 223]

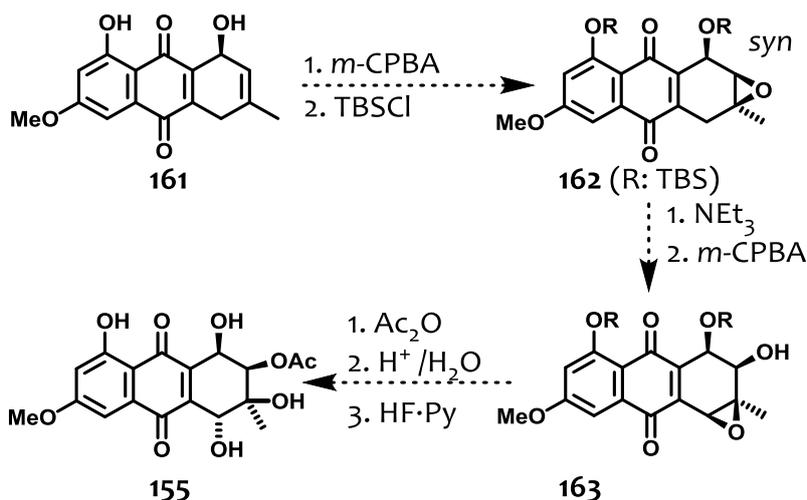


Schema 53: Geplante Synthese zur Herstellung des Altersolanol M (**120**).

Dieses soll dann unter den Mikami-Bedingungen, wie sie in Schema 44 gezeigt sind, enantioselectiv mit dem Dien **150a** gekoppelt und mit TBSCl geschützt werden. Eine diastereoselektive Epoxidierung mittels *m*-CPBA soll anschließend das Epoxid **153** liefern. Dieses soll im basischen umgelagert und mit Essigsäureanhydrid zum Produkt **154** acetyliert werden. Als abschließende Synthesestufe ist eine Epoxidierung mit anschließender saurer, wässriger Ringöffnung und die Abspaltung der TBS-Schutzgruppen zum Altersolanol M (**120**) geplant.

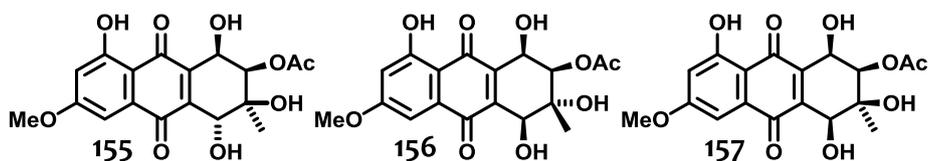
4.3.3 Synthese von Diastereomeren und Derivaten von Altersolanol M

Die Herstellung von diastereomeren Altersolanol M - Derivaten soll die Grundlage für die Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen darstellen. Den Schlüssel für die stereoselektive Herstellung der Derivate **155** - **160** (Abbildung 14) stellen die diastereoselektiven Transformationen nach der enantioselectiven Diels-Alder Reaktion dar (Schema 52). Dabei kann schon durch alleinige Permutation der Syntheseschritte eine große Bandbreite an verschiedenen Diastereomeren erzeugt werden.

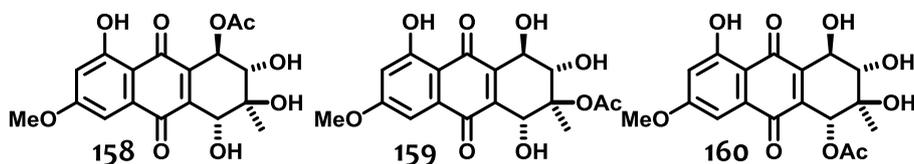

 Schema 54: Geplante gezielte Synthese einiger Diastereomere zu Altersolanol M (**120**).

Nach der enantioselectiven Diels-Alder Reaktion zum Intermediat **161** soll die Reihenfolge der TBS-Schützung und der Epoxidierung, im Vergleich zu der in Schema 53 gezeigten Reihenfolge, umgekehrt werden. Somit sollte die Präkoordination von *m*-CPBA an die allylische OH-Gruppe und die stereoselektive Epoxidierung das, zu der Verbindung **153**, diastereomere *syn*-Epoxid **162** liefern. Über die Zwischenstufe **163** wäre somit das zu Altersolanol M (**120**) epimere Produkt **155** zugänglich.

Mögliche Diastereomere



und
 mögliche Regioisomere
 zu Altersolanol M


 Abbildung 14: Diastereomere **155** - **157** und Regioisomere **158** - **160** des Altersolanol M (**120**).

Entsprechend kann auch die Reihenfolge der Acetylierung und der anschließenden Transformationen variiert werden, um verschiedene Regioisomere herstellen zu können. Somit würden sich insgesamt 16 Diastereomere des Altersolanol M (**120**) herstellen lassen. Drei

Zielsetzung und geplante Experimente

dieser möglichen Diastereomere sind in Abbildung 14 dargestellt, nicht gezeigt sind die möglichen Enantiomere dieser Verbindungen und das Enantiomer von Altersolanol M **ent-120**.

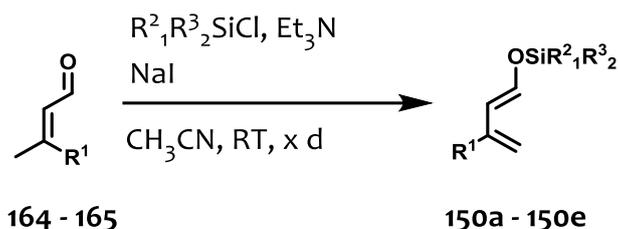
Einen weiteren Aspekt der Struktur-Wirkungsbeziehung stellt die Position der Acetatgruppe dar. Hier ist durch den gezielten Einsatz von Schutzgruppen vorrangig die Synthese von drei Regioisomeren **158 - 160** geplant (Abbildung 14). Diese sollen dann bei den Messungen der biologischen Aktivität den Einfluss der Acetatgruppe auf dieselbe zeigen.

4.4 Studien zur Synthese und Verwendung von 1-oxygenierten Dienen

Dem allgemeinen Syntheseplan (Schema 52) für Altersolanol M (**120**) folgend, musste für die Synthesestudien zu diesem Naturstoff zuerst eine Reihe an sauerstoffsubstituierten 1-Oxy-3-methyl-1,3-butadienen **150** hergestellt werden. Es wurde vermutet, dass die Struktur und das Substitutionsmuster dieser Diene einen starken Einfluss auf das stereochemische Ergebnis der enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen ausüben. Deshalb wurde versucht möglichst verschiedene Vertreter dieser Klasse zu synthetisieren, um sowohl sterische als auch elektronische Effekte studieren zu können. Die Ergebnisse der Synthesestudien sind in den folgenden Kapiteln zusammengefasst, während die Ergebnisse der Reaktionsstudien in den Kapiteln 4.5, und 4.6 beschrieben sind.

4.4.1 Synthese von 1-Silyloxy-1,3-butadienen

Die Herstellung von Silylenolethern aus Aldehyden ist eine weitverbreitete und oft standardmäßig durchgeführte Reaktion in der chemischen Literatur. Die Synthese der vinylog verlängerten Vertreter, also der 1-Silyloxy-1,3-butadiene ist schon wesentlich seltener zu finden.^[224-227] Eine sehr milde und auch für empfindliche Systeme einfach durchzuführende Methode zur Herstellung von Silylenolethern wurde von Cazeau *et al.* publiziert.^[227] Hierbei haben sie mit einer einfachen Base (Triethylamin) und den entsprechenden Silylchloriden unter Einsatz von Natriumiodid als Aktivator die gewünschten Produkte schon bei Raumtemperatur herstellen können. Diese Methode wurde nun auch auf die α,β -ungesättigten Aldehyde **164** und **165** übertragen. Glücklicherweise war an dieser Stelle keine Optimierung notwendig und eine Reihe der entsprechenden Diene **150a** – **150e** konnte erfolgreich synthetisiert werden (Tabelle 13).


 Tabelle 13: Ergebnisse der 1-Silyloxy-1,3-Butadien **150a** – **150e** Synthesen.

Eintrag	Aldehyd		Silylchlorid	Produkt		Zeit [h]	E/Z	Ausbeute [%]
	R ¹	Nr.			Nr.			
1	H	164			150b	18	>20:1 1	66
2	Me	165			150a	18	20:1	93
3	Me	165			150c	1	10:1	88
4	Me	165			150d	48	10:1	89
5	Me	165			150e	48	10:1	75

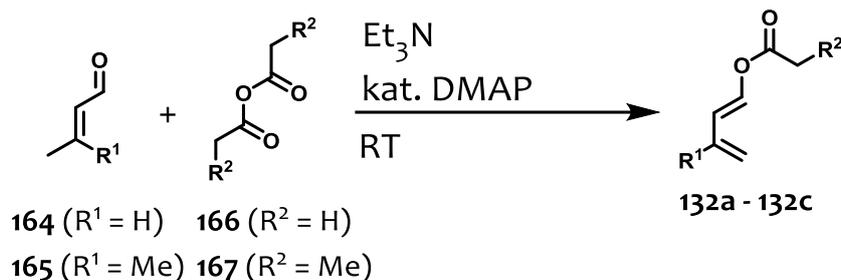
Die Ergebnisse in Tabelle 13 verdeutlichen die Effektivität und universelle Anwendbarkeit dieser Methode zur Synthese von 1-Silyloxy-1,3-butadienen **150a** – **150e**. Unabhängig von dem sterischen Anspruch der Silylschutzgruppe wurden alle Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Einzig die Reaktionszeit steigt mit zunehmender Größe der Schutzgruppe an. Allerdings zeigten selbst Reaktionen mit der sehr großen tert-Butyldiphenylsilyl-Gruppe (Eintrag 5) vollen Umsatz nach 2 Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur. Die Produkte konnten entweder destilliert (Einträge 1-3) oder über Alox mit *n*-Pentan gereinigt werden (Einträge 4 und 5). Eine Chromatographie an Kieselgel mit Triethylamin als basischer Zusatz im Laufmittel und unter kalten Bedingungen (6 °C) führte

zwar zu analysenreinen Produkten, lieferte aber verminderte Ausbeuten aufgrund von partieller Zersetzung während der Chromatographie. Die Stabilität der so hergestellten Verbindungen korreliert auch mit der Wahl der Schutzgruppe. Während das TMS-substituierte Produkt **150c** schon nach wenigen Tagen Lagerung bei 6 °C Zeichen der Hydrolyse und Polymerisation aufwies, zeigte das TBDPS-substituierte Produkt **150e** auch nach mehr als einem Jahr keinerlei Zersetzungserscheinungen.

4.4.2 Synthese von 1-Acyloxy-1,3-butadienen

Um auch elektronische und nicht nur sterische Unterschiede beobachten zu können, wurden ausgehend von den gleichen Aldehyden, auch die O-Acetyl substituierten Diene **132a** – **132b** hergestellt. Durch die Verwendung der Ester-Gruppe statt einer Silyloxy-Gruppe sollten die resultierenden Diene leicht verringerte Elektronendichte aufweisen und sich deshalb eventuell in ihrer Reaktivität und Stabilität unterscheiden. Wie groß dieser Unterschied tatsächlich ist und ob er synthetisch nutzbar gemacht werden kann, sollte hier untersucht werden.

Um auch hier Unterschiede in der Sterik untersuchen zu können, wurden drei verschiedene Vertreter dieser Klasse hergestellt und weiter untersucht. Die Synthese gelang nach einer angepassten Vorschrift, wobei hier die Säureanhydride **166** und **167** statt der Chloride und DMAP als Katalysator verwendet wurden (Tabelle 14).


 Tabelle 14: Ergebnisse der 1-Acetyloxy-1,3-Butadien **132a** – **132c** Synthesen.

Eintrag	Aldehyd		Anhydrid	Produkt		Zeit [d]	E/Z	Ausbeute [%]
	R ¹	Nr.			Nr.			
1	H	164	Essigsäure-anhydrid		132a	1	10:1	80
2	Me	165	Essigsäure-anhydrid		132b	4	5:1	95
3	Me	165	Propion-säure-anhydrid		132c	6	3:1	87

Wie aus Tabelle 14 hervorgeht wurden die Produkte der 1-Acetyloxy-1,3-butadien **132a** – **132c** Synthese erst nach mehreren Tagen Reaktionszeit in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Bei allen drei Produkten zeigt sich ebenfalls die verringerte Selektivität der Synthese bezüglich der *E/Z*-Geometrie im direkten Vergleich mit den Silyloxy-Verbindungen **150a** – **150e**. Die Isolation gelang mit einer einfachen Säulenchromatographie, ohne dass weitere Vorkehrungen, wie Triethylamin-Zugabe oder Kühlung der Säule, notwendig waren. Hierbei zeigt sich schon die deutlich höhere Stabilität dieser Verbindungen **132a** – **132c** im direkten Vergleich mit ihren Silyl-Verwandten **150a** – **150e**. Dieser Umstand lässt sich sicherlich nicht mit der Sterik begründen und muss folglich auf die Veränderung der elektronischen Eigenschaften der Verbindungen zurückzuführen sein.

4.4.3 Versuche zur direkten O-Alkylierung von Aldehyden

Neben den beiden bereits vorgestellten Dienklassen (Silyloxy- und Acetyloxy-Diene **132** und **150**) wurde auch noch eine dritte Möglichkeit in Betracht gezogen. O-Alkyl-Diene **168** sollten eine Brücke zwischen den beiden bereits vorgestellten Dienen schlagen. Es bestand die Hoffnung den Elektronenreichtum, also die Reaktivität, der O-Silyl-Diene **150a** – **150e** mit der Stabilität der O-Acyl-Diene **132a** – **132c** verbinden zu können. Des Weiteren sollten auf diese Weise stabile Schutzgruppen in das Molekül eingeführt werden, die bei Bedarf orthogonal zu anderen Funktionalitäten (Acetate, Silylschutzgruppen) wieder entfernt werden können. Hierdurch sollte auch eine Möglichkeit zur Diversifizierung der Produkte – z.B. Synthese von Regioisomeren - gegeben werden. Anvisiert wurden MOM- (Methoxymethyl-), BOM- (Benzyloxymethyl-), PMB- (*para*-Methoxybenzyl-) und Bn- (benzyl-) Schutzgruppen, da diese unter basischen Bedingungen (Entfernung von Acetaten) und in Gegenwart von Fluorid-Ionen (Entfernung von Silylschutzgruppen) stabil sind und sich trotzdem leicht über saure, reduktive oder oxidative Bedingungen entfernen lassen.^[228, 229]

Zuerst wurde der direkte Zugang zu dieser Substanzklasse über eine Alkylierung von Aldehyden am Sauerstoff erprobt. Hierzu wurde versucht, 3-Methyl-2-butenal (**165**) mit einer möglichst starken Base zu deprotonieren und dann das entstandene Enolat mit einem möglichst harten Elektrophil **169a** – **169e** abzufangen (Tabelle 15).

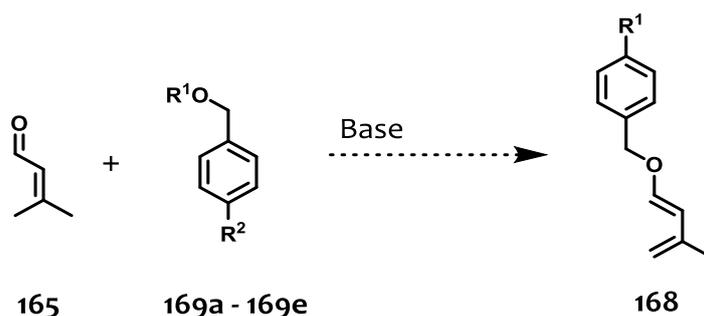


Tabelle 15: Versuche zur direkten Alkylierung von 3-Methyl-2-butenal (**165**) mit verschiedenen Elektrophilen **169a** – **169e**.

Eintrag	Base	R ¹	R ²	Nr.	Lsm.	Additiv	Temp. [°C]
1	NaHMDS	OTf	H	169a	THF	-	-78 - RT
2	NaHMDS	OTf	H	169a	THF	HMPA	-78 - RT

Eintrag	Base	R ¹	R ²	Nr.	Lsm.	Additiv	Temp. [°C]
3	NaHMDS	OMs	H	169b	THF	-	-78 - RT
4	NaHMDS	OMs	H	169b	THF	HMPA	-78 - RT
5	NaHMDS	OMs	OMe	169c	THF	-	-78 - RT
6	NaHMDS	OMs	OMe	169c	THF	HMPA	-78 - RT
7	KH	I	OMe	169d	DME	-	0 - RT
8	KH	I	OMe	169d	DME	HMPA	0 - RT
9	KH	Cl	OMe	169e	DME	-	0 - RT
10	KH	Cl	OMe	169e	DME	HMPA	0 - RT

Auch wenn Beispiele für sehr ähnliche Reaktionen in der Literatur bekannt waren,^[230] konnte in keinem der Ansätze aus Tabelle 15 eine Produktbildung beobachtet werden. Vielmehr wurden verschiedenste, nicht identifizierbare Zersetzungsreaktionen beobachtet. Es wurde vermutet, dass eine direkte Deprotonierung in δ -Position von 3-Methyl-2-butenal (**165**) unter diesen Bedingungen nicht stattfindet und es deshalb vermehrt zu Zersetzungen der Alkylierungsreagenzien kommt. Daraus resultierend wurde die Synthesestrategie angepasst, indem die beiden Schritte – die Enolatbildung und die Alkylierung – getrennt werden sollten (Kapitel 4.4.4).

4.4.4 Versuche zur Umetherung von Silylenolethern zu Alkylenolethern

Eine Strategie, wie man die beiden Events der Enolatbildung und der Alkylierung räumlich und zeitlich voneinander trennen kann, zeigte die Arbeitsgruppe um Duhamel.^[225, 226] Die Gruppe synthetisierte zuerst die entsprechenden Silylenolether **150a** – **150e**, wie in Kapitel 4.4.1 gezeigt, und behandelte diese anschließend mit verschiedenen Alkoholaten. Hierbei wurde die Silylschutzgruppe auf das entsprechende Alkoholat (meistens *tert*-Butanolat) übertragen und es wurden die entsprechenden Kaliumenolate **170** der α,β -ungesättigten Aldehyde **164** und **165** gebildet. Diese wurden anschließend mit harten Elektrophilen, wie Essigsäurechlorid abgefangen und so indirekt nachgewiesen. Alkylische oder benzylische Elektrophile wurden hingegen nicht getestet. Wurden die Enolate aber mit weichen Elektrophilen, wie Aldehyden umgesetzt, so fand die Reaktion nicht am Sauerstoff, sondern wie

erwartet am α -Kohlenstoff statt. Ausgangspunkt war häufig (E)-1-(Trimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150c**). Diese Ergebnisse sollten nun auch auf die Sauerstoff-Alkylierung übertragen werden. Hierzu mussten natürlich möglichst harte Elektrophile und stark polare Lösungsmittel und Additive wie HMPA und DMPU getestet werden.^[231]

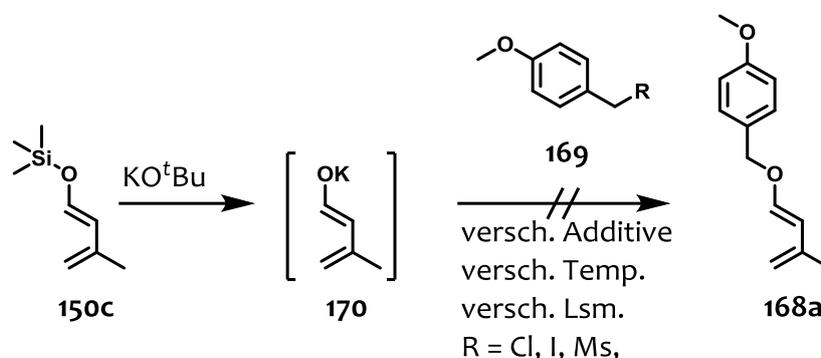


Tabelle 16: Versuche zur Synthese der O-benzylierten Enolether **168** mittels Umetherung.

Eintrag	R	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zusatz	Zeit [h]
1	Cl	DME	-45	HMPA	3
2	Cl	THF	-78	HMPA	2
3	Cl	THF	-78	HMPA	10
4	Cl	DME	-78	DMPU	18
5	OMs	DME	-50	HMPA	1
6	OMs	DME	-78	DMPU	1
7	OMs	THF	-78	-	1
8	I	THF	-78	-	1

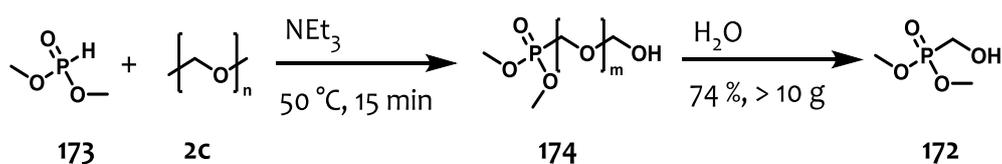
Die Bedingungen dieser Studie zur Umetherung vom Silylenolether **150c** zum O-benzylierten Enolether **168a** sind in der Tabelle 16 gezeigt. Leider konnte unter keinen Bedingungen eine Produktbildung beobachtet werden. Vermutlich sind die Alkylierungsreagenzien schlicht nicht aktiv genug, um effektiv die Reaktion einzugehen.

Schließlich wurde der Versuch, die Sauerstoff-Kohlenstoffbindung an dieser Stelle zu knüpfen, aufgegeben und es wurden alternative Strategien entwickelt, die auf anderen retrosynthetischen Schnitten basieren (siehe Kapitel 4.4.5 und 4.4.6).

4.4.5 Versuche zur HWE-Olefinierung von α,β -ungesättigten Aldehyden

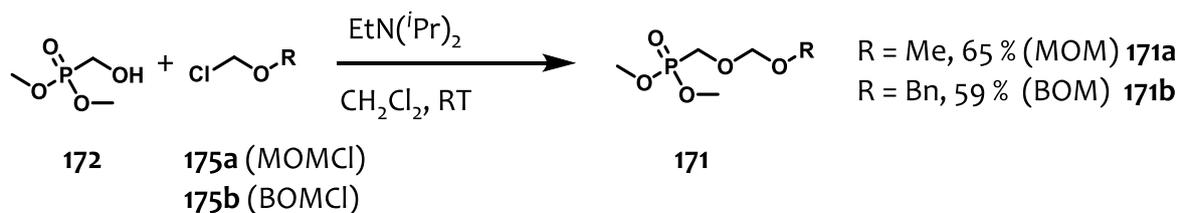
Die als nächstes angedachte Synthesestrategie basierte auf einer Variante der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion). Die Idee, mittels der HWE-Reaktion aus Aldehyden mit Alkoxymethylphosphonaten **171** unter Kettenverlängerung Vinylether herzustellen, war nicht neu. Es gab bereits einige ältere Arbeiten zu der Herstellung und Verwendung der dazu benötigten Hydroxymethylphosphonaten.^[232-237] Allerdings kann man sagen, dass diese Methode keine sehr breite Anwendung gefunden hat und noch heute eher eine Nischenreaktion darstellt. Nichtsdestotrotz wurde diese Synthesestrategie genauer untersucht, um das Potential dieser Reaktion für die Herstellung von O-alkylierten Dienen **168** zu testen.

Die Herstellung der Ausgangsverbindung Dimethyl-(hydroxymethyl)phosphonat (**172**) gelang nach einer literaturbekannten Vorschrift von Andrew *et al.*^[232] in 74 % Ausbeute ausgehend von Dimethylphosphit (**173**) und para-Formaldehyd (**2c**) in einem relativ großen Maßstab von über 10 g und ist in Schema 55 gezeigt. Es war wichtig diese Vorstufe in einem so großen Maßstab durchzuführen, da so die Hydrolyse der gebildeten Zwischenstufe **174** und Aufreinigung des Produktes dann besser gelang. Außerdem war es geplant eine Reihe an verschiedenen Schutzgruppen einzuführen, was einige Optimierungsarbeit benötigte.



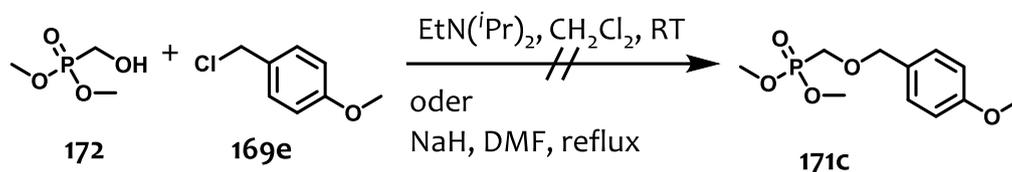
Schema 55: Herstellung von Dimethyl-(hydroxymethyl)phosphonat (**172**).

Als erstes wurden die beiden Acetal-Schutzgruppen MOM und BOM unter Standardbedingungen eingeführt (Schema 56).^[228, 229] Diese beiden Reaktionen verliefen, unter Verwendung der Elektrophile **175a** und **175b** zuverlässig, und konnten die gewünschten Produkte **171a** und **171b**, reproduzierbar im Multigramm-Maßstab liefern, sodass genügend Substanz für die weiteren Synthesestufen zur Verfügung gestellt werden konnte.



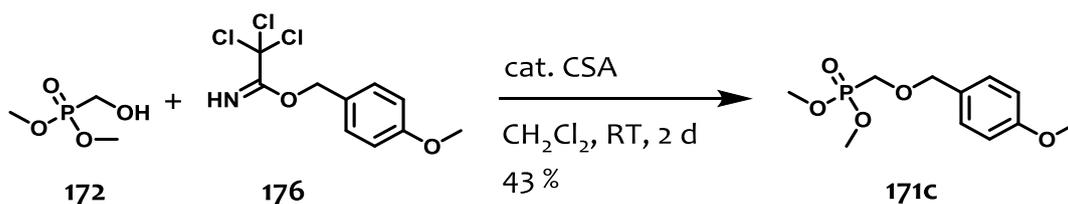
Schema 56: Einführung der beiden Acetalschutzgruppen MOM und BOM.

Alle Versuche die PMB Schutzgruppe unter ähnlichen Bedingungen einzuführen scheiterten jedoch, wobei selbst unter stark basischen Bedingungen (NaH, DMF) kein Umsatz beobachtet werden konnte (Schema 57).



Schema 57: Versuche zur Einführung der PMB-Schutzgruppe unter basischen Bedingungen.

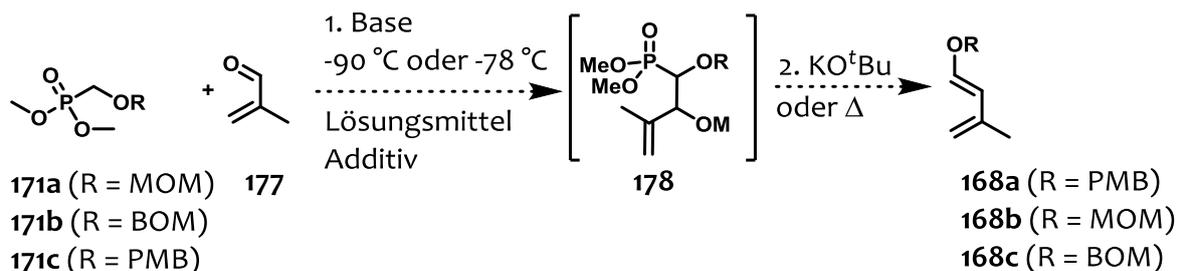
Eine alternative Möglichkeit zur Einführung von benzylicchen Schutzgruppen ist durch die Trichloracetimidat-Methode gegeben.^[228, 229] Hierbei erfolgt eine saure Aktivierung des Trichloracetimidats **176**, gefolgt von einem nucleophilen Angriff des Alkohols **172**.



Schema 58: Einführung der PMB-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen mittels der Trichloracetimidat-Methode.

Wie in Schema 58 zu sehen ist, gelang die Einführung der PMB-Schutzgruppe unter den sauren Bedingungen mit einer moderaten Ausbeute von 43 %. Damit waren drei Vertreter der Alkoxyethylphosphonat Substanzklasse **171a**, **171b** und **171c** hergestellt worden und konnten nun in der HWE-Reaktion getestet werden. Aus der Literatur war bereits bekannt,

dass diese Reaktion über eine Zwischenstufe verläuft und je nach Vorgehensweise in einer oder zwei Stufen durchgeführt werden kann.^[233, 235, 237] Dabei findet in der ersten Stufe eine Deprotonierung des Phosphonats **171a** – **171c** in α -Position und eine 1,2-Addition an den entsprechenden Aldehyd **177** statt. Das gebildete Intermediat **178** eliminiert nicht spontan unter den gegebenen Bedingungen, sondern erst nach dem Umsalzen auf Kalium (durch die Zugabe von KO^tBu) bzw. erst beim Refluxieren des Gemisches.^[233, 235, 237] (Schema 59).



Schema 59: Geplante Synthese der O-alkylierten 1,3-Diene **168** mittels HWE-Reaktion.

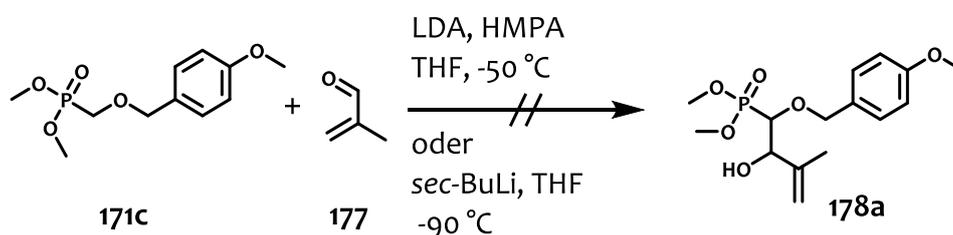
Zuerst wurde die Eintopfvariante der Reaktion anhand der MOM- und BOM- geschützten Diene **168b** und **168c** getestet. Hierzu wurden die entsprechenden Phosphonate **171a** (R = MOM) und **171b** (R = BOM) laut Schema 59 mit verschiedenen Basen und unter variierenden Bedingungen deprotoniert, mit Methacrylaldehyd (**177**) umgesetzt und die Reaktionen anschließend bei 80 °C gerührt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse der Eintopfvariante der HWE-Reaktion zur Herstellung von O-Alkyl-1,3-butadienen **168b** und **168c**.

Eintrag	R	LSM.	Additiv	Base	Temp. [°C]	Ergebnis
1	MOM	THF	-	LDA	-78	Produkt nicht isolierbar
2	MOM	Bu ₂ O	-	KHMDS	-78	Kein Umsatz
3	BOM	THF	-	LDA	-78	Kein Umsatz
4	BOM	THF	HMPA	LDA	-78	Kein Umsatz
5	BOM	THF	-	sec-BuLi	-90	Produkt zu unsauber

Schon der erste, in Tabelle 17 gezeigte, Versuch (Eintrag 1) schien vielversprechend zu sein. Nach der Aufarbeitung der Reaktion konnte im Rohproduktgemisch das gewünschte Produkt **168b** mittels $^1\text{H-NMR}$ anhand der charakteristischen Signale für die Doppelbindungen nachgewiesen werden. Jeglicher Versuch das Produkt zu isolieren, scheiterte jedoch an dem sehr niedrigen Siedepunkt des Dienes **168b**, welcher im Bereich von THF ($66\text{ }^\circ\text{C}$) zu sein scheint. Deshalb wurde der Versuch noch einmal mit einem sehr hoch siedenden Ether (Di-*n*-butylether, Sdp. $141\text{ }^\circ\text{C}$) wiederholt, in der Hoffnung, man könnte das Produkt aus der Reaktionsmischung isolieren. Leider zeigte die $^1\text{H-NMR}$ Analyse der Reaktionsmischung keinen Umsatz in diesem Lösungsmittel (Eintrag 2). Auch das Übertragen der Reaktionsbedingungen auf das BOM-geschützte Edukt **168c** (Eintrag 3) unter ansonsten identischen Bedingungen scheiterte am geringen Umsatz, auch wenn HMPA als Additiv verwendet wurde (Eintrag 4). Als Nächstes wurde versucht, eine noch stärkere Base, das *sec*-Butyllithium (Eintrag 5), zu verwenden. Hier zeigte die $^1\text{H-NMR}$ Analyse die Bildung des entsprechenden Produktes an, jedoch gelang auch hier keine Produktisolierung, da zu viele Nebenprodukte gebildet worden waren. Nach diesen Ergebnissen und mit der Erkenntnis, dass die gebildeten Diene entgegen den Erwartungen eine eher geringe Stabilität aufweisen, wurde von weiteren Versuchen diese beiden Vertreter zu synthetisieren abgesehen.

Als letzte Möglichkeit für diese Strategie wurde das PMB-geschützte Edukt **171c** mit Methacrylat (**177**) unter basischen Bedingungen umgesetzt. Diesmal wurde allerdings versucht, die Reaktion nicht in einer Eintopfvariante herzustellen, sondern die Zwischenstufe **178a** zu isolieren (Schema 60).



Schema 60: Versuche zur Synthese der OPMB-substituierten Zwischenstufe **178** der HWE-Reaktion.

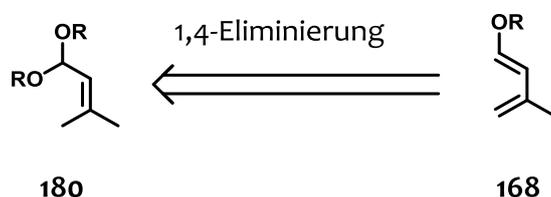
Bei der in Schema 60 gezeigten Reaktion hat sich gezeigt, dass schon die Deprotonierung und 1,2-Addition der Substrate nicht sauber verläuft. Bei den gezeigten Reaktionen hat sich

ein kompliziertes Produktgemisch gebildet und das gewünschte Produkt **178a** konnte weder isoliert, noch in der Reaktionsmischung eindeutig nachgewiesen werden. Auch eine Änderung der Base (von LDA zu *sec*-BuLi) änderte nichts an dem Ergebnis.

Die bisherigen Ergebnisse zusammenfassend, konnte keine Synthese der O-alkylierten Diene **168a** – **168c** durchgeführt werden. Hierbei muss rückblickend festgestellt werden, dass die verwendeten Substrate vor allem im Hinblick auf ihre Stabilität stark überschätzt wurden, während die Schwierigkeiten zur Synthese der Diene **168a** – **168c** unterschätzt wurden. Dies bedeutete, dass für eine erfolgreiche Synthese vor allem milde Bedingungen für die Herstellung wichtig sind. Des Weiteren muss die Herstellung möglichst selektiv und ohne die Bildung von Nebenprodukten ablaufen, da die Isolation der sensitiven Substrate ebenfalls ein großes Problem darstellt. Eine Strategie die diese Bedingungen zu erfüllen schien, wird im Kapitel 4.4.6 untersucht und beschrieben.

4.4.6 Säurekatalysierte Acetalisierung von ungesättigten Aldehyden mit benzylischen Alkoholen und eine 1,4-Eliminierung zur Herstellung von O-alkylierten Dienen^[145]

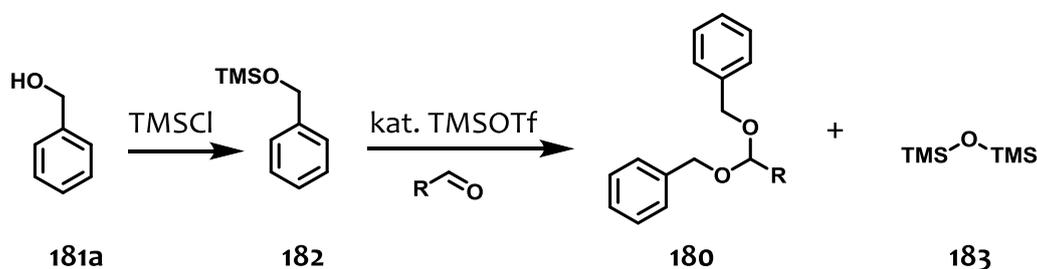
Ein möglicher Ansatz O-alkylierte Diene **168** herzustellen, wurde von den Gruppen um Duhamel, Paolo und Mioskowski aufgezeigt.^[238-241] Der Ansatz bestand diesmal darin eine 1,4-Eliminierung aus den entsprechenden ungesättigten Acetalen **180** durchzuführen (Schema 61).



Schema 61: Retrosynthetischer Ansatz der 1,4-Eliminierung zur Herstellung von O-Alkylierten Dienen **168** aus den ungesättigten Acetalen **180**.

¹ Dieses Projekt wurde zusammen mit Marvin Lübcke bearbeitet und publiziert.

Um diesen Ansatz testen zu können, musste allerdings erst einmal ein allgemeiner Zugang zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Acetalen **180** gefunden werden. Um eine spätere, orthogonale Abspaltung der Schutzgruppe zu gewährleisten, wurde hier der Fokus auf benzyliche Acetale gelegt. Eine literaturbekannte Synthesemethode von O-Benzylacetalen wurde von Noyori entwickelt und basiert auf einer zweistufigen Synthese.^[242, 243] Hierbei wird, ausgehend vom Alkohol **181a**, zuerst der TMS-geschützte Benzylalkohol **182** hergestellt und in einer zweiten Stufe bei -78 °C in Dichlormethan und der starken Lewis-Säure TMSOTf mit dem entsprechenden Aldehyd zu dem Acetal **180** umgesetzt. Die treibende Kraft bei dieser Reaktion ist die Bildung des äußerst stabilen bis-TMS-ethers **183** (Schema 62).



Schema 62: Synthese von O-Benzylacetalen **180** nach Noyori.

Die sehr hohe Reaktivität des Katalysators TMSOTf führte allerdings dazu, dass diese Methode nicht erfolgreich angewendet werden konnte. Vielmehr führten verschiedene Versuche immer zur Zersetzung der Edukte oder zur Bildung des einfachen Dibenzylethers **184** (siehe Schema 64). Versuche, die bekannten Bedingungen zur Acetalisierung auf das Problem anzuwenden, führten ebenfalls häufig zur Bildung des Ethers **184** und/oder zu Zersetzungsreaktionen. Dabei wurden verschiedene Brønsted- oder Lewis-Säuren (CSA, PTSS, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, TPPMS oder $\text{In}(\text{OTf})_3$), verschiedene Lösungsmittel und verschiedene Dehydrierungsreagenzien, wie MgSO_4 oder Molekularsiebe (3 \AA / 4 \AA), getestet (Tabelle 18).^[228, 229, 244-247]

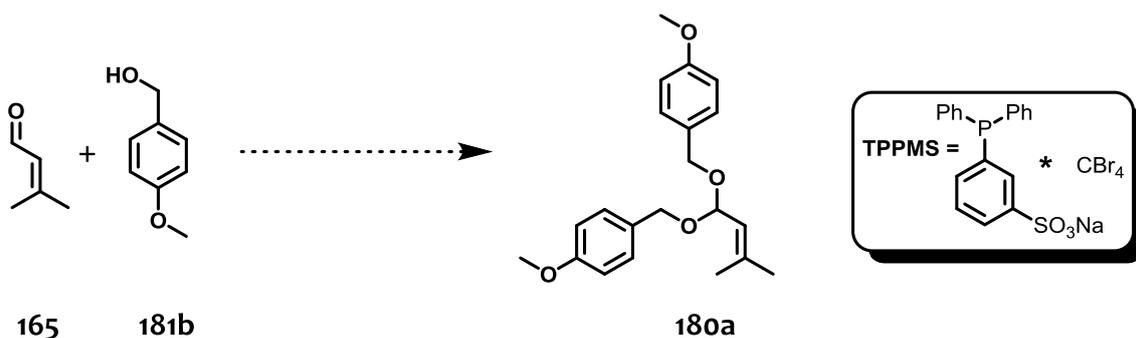
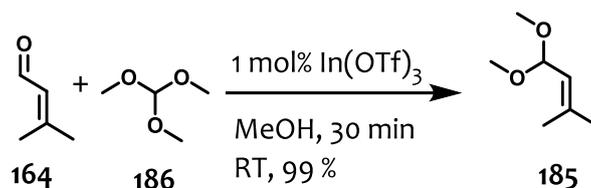


Tabelle 18: Versuche zur direkten Acetalisierung mit benzylichen Alkoholen.

Eintrag	Alkohol	Lsm.	Temp. [°C]	Trockenmittel	Katalysator	Ergebnis
1	BnOH	Toluol	120	Dean Stark	H ⁺ a)	Kein Umsatz
2	PMBOH	Toluol	120	Dean Stark	H ⁺ a)	(PMB) ₂ O (184)
3	PMBOH	Toluol	20	MS 4 Å	H ⁺ a)	(PMB) ₂ O (184)
4	PMBOH	Toluol	20	MgSO ₄	H ⁺ a)	(PMB) ₂ O (184)
5	PMBOTMS	CH ₂ Cl ₂	-78	-	TMSOTf	Kein Umsatz
6	PMBOTMS	CH ₂ Cl ₂	-78 bis +20	-	TMSOTf	Zersetzung
7	PMBOTMS	CH ₂ Cl ₂	-78 bis +20	-	In(OTf) ₃	Kein Umsatz
8	PMBOH	CH ₂ Cl ₂	20	-	TPPMS	(PMB) ₂ O (184)
9	PMBOH	CH ₂ Cl ₂	20	MgSO ₄	TPPMS	(PMB) ₂ O (184)

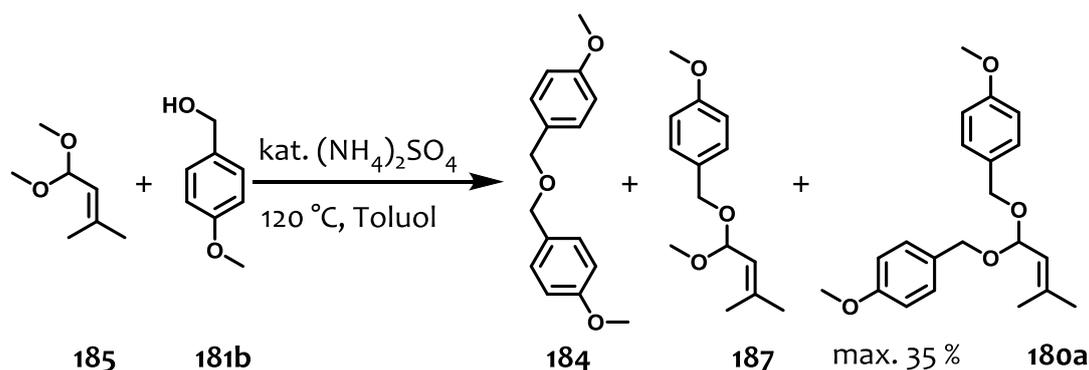
a) Camphersulfonsäure und *para*-Toluolsulfonsäure wurden unabhängig voneinander getestet.

Ein weiterer Versuch basierte auf der publizierten Methode zur Transacetalisierung von Dimethoxyacetalen **185** mit den gewünschten benzylichen Alkoholen **181**.^[248] Deshalb wurde zuerst das Dimethoxyacetal **185** des 3-Methyl-2-en-butanals (**164**) hergestellt (Schema 63).



Schema 63: Synthese des Dimethoxyacetals **185**.

Die Synthese gelang in Anwesenheit des Trimethylorthoformats **186** als Wasserfänger und des Indium(III)triflats als Lewis-Säure Katalysator in Methanol mit einer Ausbeute von 99 %.^[244] Dieses Acetal **185** wurde dann in einer weiteren Stufe der Transacetalisierung unter sauren Bedingungen [kat. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$] unterworfen. Dieses Mal konnten in der Produktmischung drei Produkte identifiziert werden: neben dem Dibenzylether **184** und dem gewünschten Produkt **180a** wurde auch das gemischte Acetal **187**, eine Zwischenstufe der Reaktion, isoliert (Schema 64).



Schema 64: Versuche zur Transacetalisierung.

Es wurde versucht, die Reaktion durch eine erhöhte Katalysatorbeladung zu optimieren. Dies führte zwar zu einem höheren Umsatz und weniger Zwischenprodukt **187**, allerdings nicht zu einer höheren Ausbeute an Acetal **180a**. Stattdessen wurde mehr Dibenzylether **184** als Nebenprodukt gebildet. Auch die Trennung der beiden Produkte, Dibenzylether **184** und Sollprodukt **180a**, stellte ein großes Problem dar. Beide konnten erst nach mehreren chromatographischen Trennungen isoliert werden, sodass die Ausbeute nie mehr als 35 % betrug. Alle Versuche mit stärkeren Säuren wie CSA, PTSS, oder Amberlyst 15 führten zu einer gesteigerten Bildung des Dibenzylether-Nebenproduktes **184**. Versuche mit Lewis-Säuren wie $\text{In}(\text{OTf})_3$ führten hingegen im Allgemeinen nur zu Zersetzungsprodukten. Aus

diesen Ergebnissen schlussfolgernd, sollte eine schwächere Brønsted-Säure zu einer selektiveren Reaktion führen. Tatsächlich führte die Verwendung von PPTS (einer gepufferten Säure) nicht zu dem Dibenzylether-Nebenprodukt **184**. Daher wurde hier wieder die direkte Acetalisierung mit *para*-Methoxybenzylalkohol (**181b**) getestet. Nachdem verschiedene Trockenmittel wie MgSO₄, 3 Å bzw. 4 Å Molekularsiebe getestet wurden, konnte in Anwesenheit von 5 Å Molekularsieb die Produktbildung beobachtet werden (Tabelle 19).

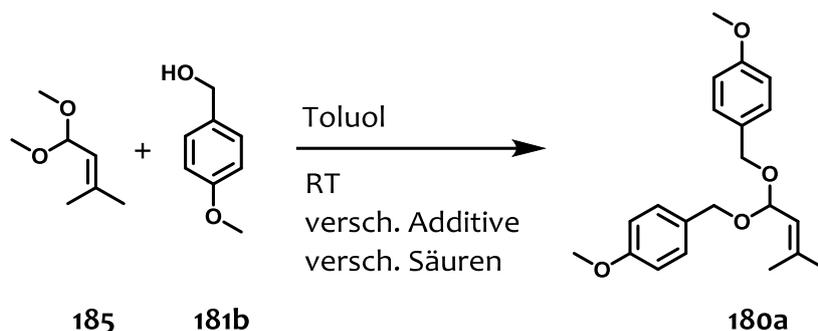


Tabelle 19: Versuche zur Herstellung des bis(*para*-Methoxybenzyl)-acetals **180a**.

Eintrag	Edukt	Katalysator	Additiv	Ergebnis	Ausbeute
1 ^{a)}		(NH ₄) ₂ SO ₄	-	Gemisch	35
2		H ⁺ ^{b)}	-	(PMB) ₂ O (184)	-
3		In(OTf) ₃	-	Zersetzung	-
4		PPTS	-	Keine Reaktion	-
5		H ⁺ ^{b)}	-	(PMB) ₂ O (184)	-
6		H ⁺ ^{b)}	verschiedene ^{c)}	(PMB) ₂ O (184)	-
7		PPTS	verschiedene ^{c)}	-	-
8		PPTS	5 Å MS	Produkt (180a)	87

^{a)} Versuch wurde bei 120 °C durchgeführt. ^{b)} CSA, TSA und Amberlyst 15 wurden unabhängig voneinander getestet. ^{c)} MgSO₄, 3 Å MS und 4 Å MS wurden unabhängig voneinander getestet.

Unter den optimierten Bedingungen (Tabelle 19, Eintrag 8) konnte nun das Produkt **180a** in 87 % Ausbeute sauber isoliert werden. Die Bildung des Nebenproduktes Dibenzylether (**184**) wurde hierbei nicht beobachtet. Wichtig für eine erfolgreiche Isolation des Produktes ist

eine Säulenchromatographie bei einer Temperatur von 6 °C, da sonst eine schnelle Zersetzung des Produktes **180a** beobachtet wurde. Versuche, Triethylamin dem Laufmittel zuzusetzen oder das Produkt zu destillieren, scheiterten.

Damit war zum ersten Mal eine direkte, einstufige Synthese dieser sehr empfindlichen O-Benzylacetale **180** möglich. Natürlich musste auch die Bandbreite dieser neuen Synthese getestet werden. Hierzu wurde eine Reihe an verschiedenen substituierten, ungesättigten Aldehyden **164**, **165** und **188** mit verschiedenen benzylichen Alkoholen **181a – 181d** unter den optimierten Bedingungen umgesetzt (Tabelle 20). Dabei wurden die jeweiligen Reaktionen so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis ein nahezu vollständiger Umsatz per ¹H-NMR zu beobachten war.

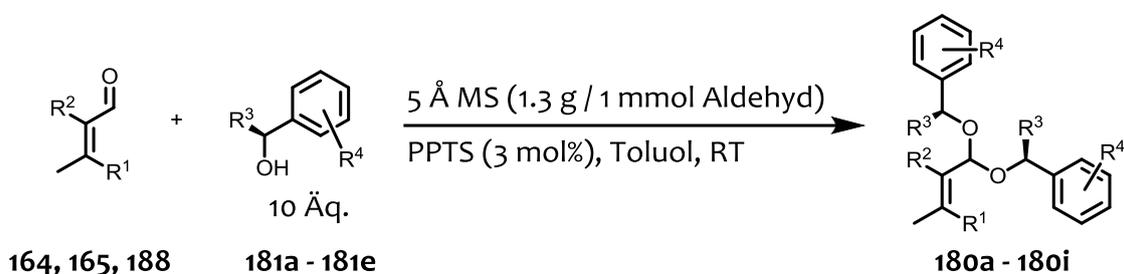


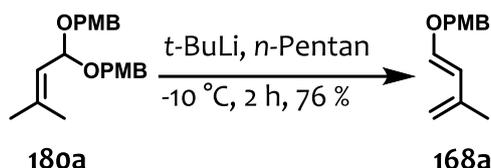
Tabelle 20: Ergebnisse der Acetalisierung ungesättigter Aldehyde **164**, **165** und **188** mit benzylichen Alkoholen **181a – 181e**.

Eintrag	Aldehyd			Benzylalkohol			Zeit [d]	Ausbeute [%] ^a	Produkt
	R ¹	R ²	Nr.	R ³	R ⁴	Nr.			
1	H	H	164	H	H	181a	1	45	180b
2	H	H	164	H	<i>p</i> -OMe	181b	1	33	180c
3 ^b	CH ₃	H	165	H	<i>p</i> -OMe	181b	1	87	180a
4	CH ₃	H	165	H	H	181a	2	97	180d
5	CH ₃	H	165	CH 3	H	181c	14	71	180e
6 ^c	CH ₃	H	165	H	<i>o</i> -NO ₂	181d	27	28	180f
7 ^c	CH ₃	H	165	H	<i>p</i> -Br	181e	27	82	180g
8	H	CH ₃	188	H	H	181a	9	79	180h
9	H	CH ₃	188	H	<i>p</i> -OMe	181b	8	76	180i

a) Ausbeute der isolierten Produkte nach der Säulenchromatographie. b) Reaktion durchgeführt in einem 30 mmol Maßstab. c) Nur 5 Äq. des Alkohols wurden verwendet.

Die besten Ergebnisse (71 % – 97 % Ausbeute) konnten bei der Reaktion von 3-Methyl-2-butenal (**165**) und verschiedenen benzyllischen Alkoholen erhalten werden (Einträge 3-5 und 7). Die Reaktion von 3-Methyl-2-butenal (**165**) mit *para*-Methoxybenzylalkohol (**181b**) konnte ohne Verluste an Reaktivität oder Ausbeute (87 %) bis zu einer Ansatzgröße von 30 mmol (Eintrag 3) durchgeführt werden. Im Falle des sterisch anspruchsvolleren Aldehyds **188** ($R^2 = \text{Me}$) mussten die Reaktionszeiten deutlich verlängert werden (8 bis 9 Tage statt 1 bis 2 Tage), um hohe Umsätze und Ausbeuten (76 % - 79 %) (Einträge 8 und 9) zu erhalten. Bei dem sterisch ganz ungehinderten Aldehyd (Einträge 1 und 2) hingegen verlief die Reaktion sehr schnell (voller Umsatz nach einem Tag). Die Ausbeuten (33 % - 45 %) blieben - trotz mehrfacher Wiederholungen - hinter den Erwartungen zurück. Vermutlich lässt sich dies mit der sehr niedrigen Stabilität der Produkte erklären. Wurde der substituierte, also der chirale, Benzylalkohol **181c** (Eintrag 5) eingesetzt, so stieg die Reaktionszeit wiederum auf 14 Tage. Das Produkt **180e** konnte mit einer guten Ausbeute (71 %) isoliert werden. Dies ist deshalb potentiell interessant, da sich mit diesem Acetal womöglich chirale Diene herstellen lassen.^[249] Wurden nur 5 Äquivalente des benzyllischen Alkohols eingesetzt, so verlangsamte sich die Reaktion erheblich (Einträge 6 und 7). Im Falle der *para*-Brom- und *ortho*-Nitrobenzylalkohole **181d** – **181e** (Einträge 6 und 7) konnte ein hoher Umsatz auch nur nach sehr langer Zeit verzeichnet werden. Die geringe Ausbeute (28 %) des Acetals **180f** (Eintrag 6) lässt sich somit nicht auf einen niedrigen Umsatz, sondern vielmehr auf seine Lichtinstabilität zurückführen. Die überschüssigen Alkohole **181a** – **181e** konnten nach der Säulenchromatographie in Ausbeuten von 74 % bis 91 % (berechnet in Bezug auf den nicht verbrauchten Anteil des Alkohols) zurückgewonnen werden.

Nachdem nun größere Mengen des 3-Methyl-2-butenal-bis-(*para*-Methoxybenzyl)acetals (**180a**) einfach hergestellt werden konnten, wurde versucht mittels Eliminierung nach der Vorschrift von Duhamel das entsprechende Dien **168a** herzustellen.^[238] Dazu wurde das Acetal **180a** bei -20 °C mit *tert*-Butyllithium in trockenem *n*-Pentan behandelt. Nach nur wenigen Optimierungen konnte das gewünschte Produkt, (*E*)-*para*-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**), mit einer guten Ausbeute (76 %) in einem Maßstab von 29 mmol isoliert werden (Schema 65).



Schema 65: Herstellung des (*E*)-*para*-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylethers (**168a**).

Auch das Eliminierungsprodukt **168a**, wie auch schon das zugrunde liegende Acetal **180a**, zeigt sehr hohe Tendenzen zur Zersetzung während der säulenchromatographischen Aufreinigung. Hier musste ebenfalls mit einer wassergekühlten Säule (6 °C) gearbeitet werden, um das Produkt **168a** isolieren zu können. Zusätzlich kristallisiert zwar das Produkt **168a** nach der Aufreinigung, gleichzeitig besitzt es aber auch einen sehr niedrigen Sublimationspunkt. Um einen großen Ausbeuteverlust zu verhindern musste besonders darauf geachtet werden, keine anderen Lösungsmittel als Pentan und Diethylether zu verwenden, bei der Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer das Wasserbad auf nicht mehr als 30 °C zu stellen und den Druck nicht weiter als auf 50 mbar zu senken.

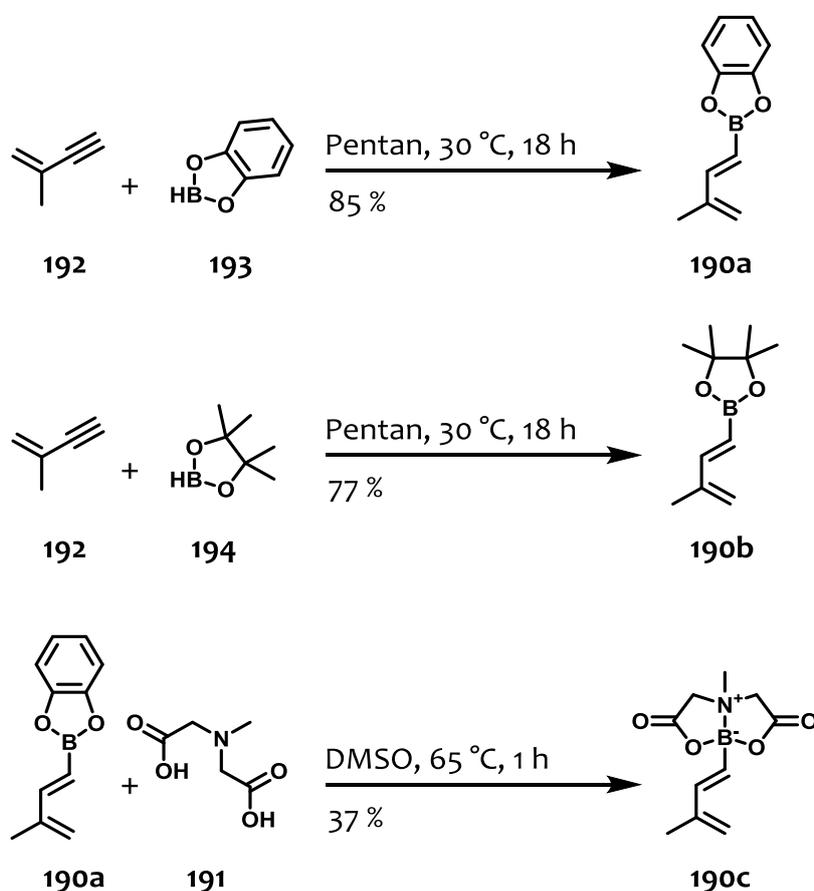
Mit dieser Synthese wurde ein einfacher Zugang zu größeren Mengen von 1-Benzyloxybutadienen **168** geschaffen. Die Reaktivität dieser wurde am Beispiel von (*E*)-*para*-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**) in Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder Reaktionen eingehend untersucht und wird in Kapiteln 4.5 und 4.6 beschrieben.

4.4.7 Herstellung alternativer Diene: 1-Borylierte-1,3-Diene

Als letzte Substanzklasse unter den Dienen wurden noch 1-borylierte Diene **190** synthetisiert und analysiert. Diese Diene unterscheiden sich in ihren elektronischen Eigenschaften stark von ihren 1-oxygenierten Verwandten **132**, **150** und **168**. Während Sauerstoff einen σ -Akzeptor und π -Donor darstellt, verhält es sich beim Bor genau andersherum. Bor ist aufgrund der vorliegenden Elektronenpaarlücke ein σ -Donor und ein π -Akzeptor. Dadurch ist einerseits eine grundlegende Veränderung der Reaktivität bei den Diels-Alder Reaktionen zu erwarten. Andererseits lassen sich Kohlenstoff-Bor Bindungen, nach der Diels-Alder Reaktion, oxidativ wieder in Kohlenstoff-Sauerstoff Bindungen umwandeln. Damit stellt das Bor-Atom nominal eine mögliche Schutzgruppe für eine später einzuführende Sauerstoff-funktionalität dar. Die borylierten Diene **190** stellen daher eine mögliche Alternative zu den

oxygenierten Dienen **132**, **150** und **168** in der Synthese von Naturstoffen dar. In diesem Kapitel sollen die Synthesen für drei verschiedene Varianten der Bor-substituierten Diene vorgestellt werden. Während die Untersuchungen zu deren Einsatz in Diels-Alder Reaktionen in den Kapiteln 4.5 und 4.6 besprochen werden.

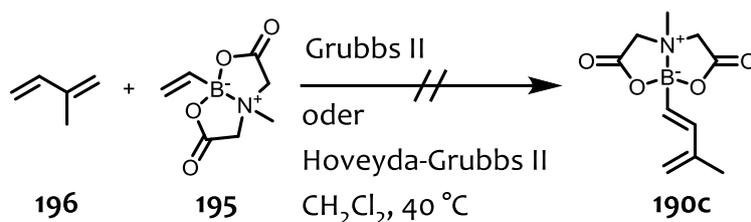
Die drei Vertreter der 1-Boronsäureester-1,3-butadiene **190a**, **190a** und **190c**, die hier vorgestellt werden, unterscheiden sich nur durch die verschiedenen Schutzgruppen am Boratom. Neben den beiden gängigen Pinakol- und Catecholestern **190a** und **190b** wurde auch ein Dien **190c** mit der trivalenten N-Methyliminodiessigsäure (MIDA) **191** Schutzgruppe hergestellt (Schema 66).^[250]



Schema 66: Herstellung der 1-Boronsäureester-3-methyl-1,3-butadiene **190a**, **190b** und **190c**.

Während die beiden Pinakol- und Catechol-substituierten Dienylboronsäureester **190a** und **190b** noch durch eine einfache Hydroborierung des En-in **192** mit den jeweiligen Boranen **193** und **194** nach Literaturvorschrift hergestellt werden konnten,^[251] musste der MIDA-geschützte Vertreter **190c** durch eine wenig effektive Umesterung synthetisiert werden. Der

Grund für diese geringe Ausbeute liegt vermutlich in einer Zersetzung des Eduktes **190a** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Ein alternativer Zugang zu 1-borylierten Dienen **190** mittels Kreuzmetathese wurde von Grubbs aufgezeigt.^[252] Burke konnte später auch zeigen, dass Vinyl-MIDA **195** sich gut in Metathese-Reaktionen umsetzen lässt.^[250] Leider konnten diese Ergebnisse nicht auf das hier verwendete System übertragen werden (Schema 67).

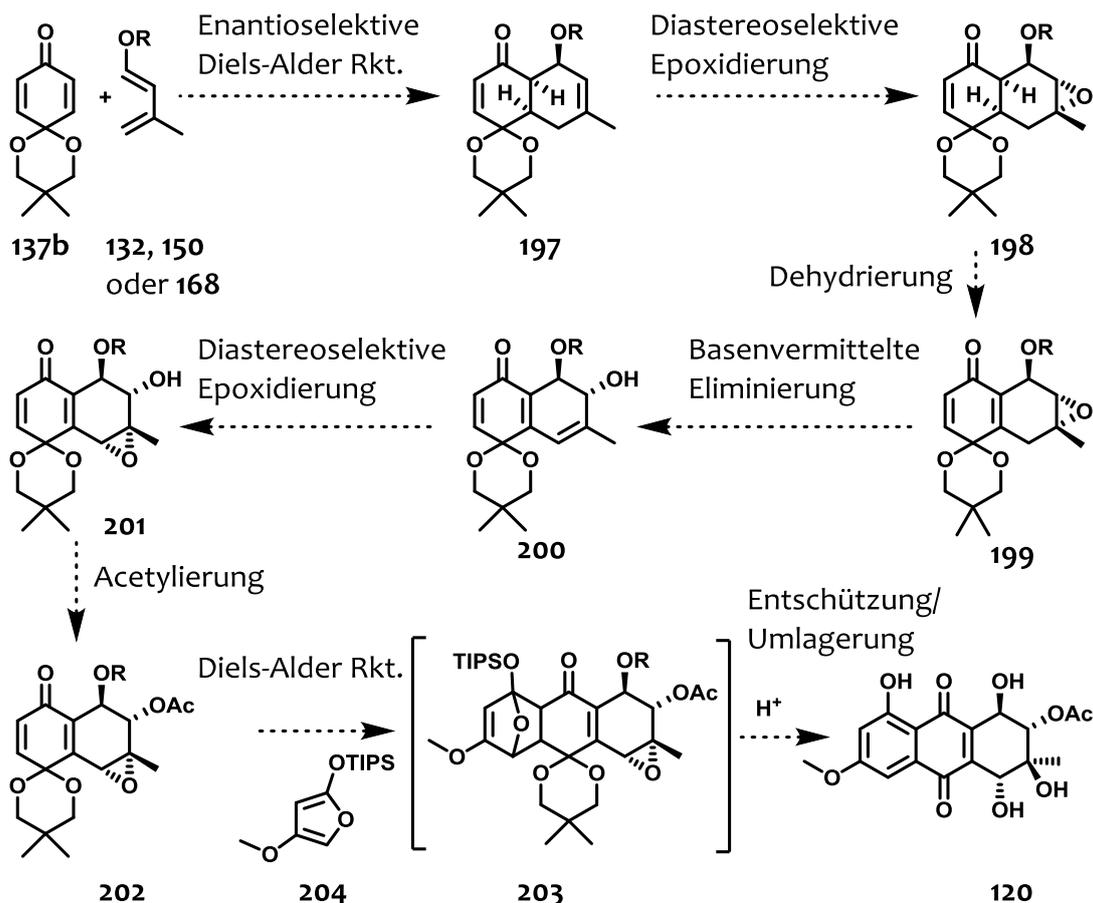


Schema 67: Versuche zur Herstellung des MIDA-substituierten Diens **190c** mittels Kreuzmetathese von Isopren (**196**) und Vinyl-MIDA **195**.

Das Besondere an der MIDA-Schutzgruppe ist die dritte Koordinationsstelle, die durch das Stickstoffatom im Rückgrat gegeben ist. Dadurch wird die Elektronenpaarlücke des Boratoms gefüllt und die Struktur zeigt eine sehr hohe Stabilität.^[250] Auch die Reaktivität einer solchen Verbindung sollte sich durch die Koordination stark ändern. Die erhöhte Stabilität konnte bereits bei der Isolation der Verbindung beobachtet werden. Während die ersten beiden Vertreter **190a** und **190b** der Substanzklasse als sehr instabile Öle erhalten wurden, konnte das MIDA-substituierte Produkt **190c** ohne Probleme als weißer Feststoff, der keinerlei Zersetzungserscheinungen zeigte, isoliert werden.

4.5 Versuche zur Synthese von Altersolanol M ausgehend von 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal als Dienophil

Die erste Strategie zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol M (**120**) basierte auf der retrosynthetischen Analyse, wie sie in Schema 52 gezeigt wird. Hierauf aufbauend wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die in Schema 68 gezeigt ist.



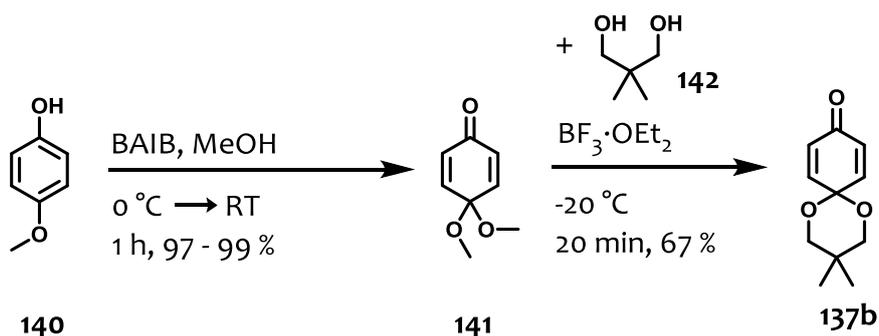
Schema 68: Primäre Synthesestrategie zur Herstellung von Altersolanol M (**120**).

Den Schlüsselschritt sollte hierbei die enantioselektive Diels-Alder Reaktion zwischen dem literaturbekannten Dienophil **137b** und einem 1-oxygenierten Butadien **132, 150** oder **168** darstellen. Wie bereits in Kapitel 4.2.3 ausgeführt, basiert dieser Schritt auf der Publikation von Corey und Breuning.^[190] Im zweiten Schritt sollte eine diastereoselektive Epoxidierung des geschützten Allylalkohols **197** zum Epoxid **198** stattfinden. Diese Epoxidierung sollte, gegeben durch den sterischen Anspruch der Schutzgruppe, von der Rückseite stattfinden und so das *anti*-Produkt **198** bilden. Damit die basenvermittelte Eliminierung überhaupt stattfinden kann, muss erst eine Dehydrierung zum Produkt **199** unternommen werden. Diese Dehydrierung soll eine Doppelbindung in Konjugation zur Carbonylgruppe einführen und so die Azidität der Protonen in 4-Position stark erhöhen. Die Ringöffnung des Epoxides **199** zum Allylalkohol **200** sollte dann mit relativ schwachen Basen durchführbar sein.^[253-255] Die anschließende zweite diastereoselektive Epoxidierung sollte diesmal, kontrolliert über eine Wasserstoffbrücke zum ungeschützten Alkohol, das *syn*-Produkt **201** liefern. Eine Acetylierung des freien Alkohols in **201** sollte anschließend das Acetat **202** liefern. Als finale

Stufe war eine Sequenz aus Diels-Alder Reaktion und säurekatalysierter Entschützung/Umlagerung geplant, wobei auf die Isolierung der Zwischenstufe **203** aus Stabilitätsgründen vermutlich verzichtet werden sollte. Cyclische Diene, wie das **204** sind für ihre sehr hohe Reaktivität in Cycloadditionen bekannt und auch die folgende Eliminierungs- und Aromatisierungs-Sequenz wurde bereits beschrieben, sodass eine erfolgreiche Durchführung dieser wahrscheinlich war.^[256, 257] Gleichzeitig sollte im letzten Schritt möglichst auch die Schutzgruppe R (z.B. wenn R = TBS) und das Acetal sauer abgespalten, sowie das Epoxid säurekatalysiert in gezeigter Weise zu dem Produkt **120** geöffnet werden.

4.5.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

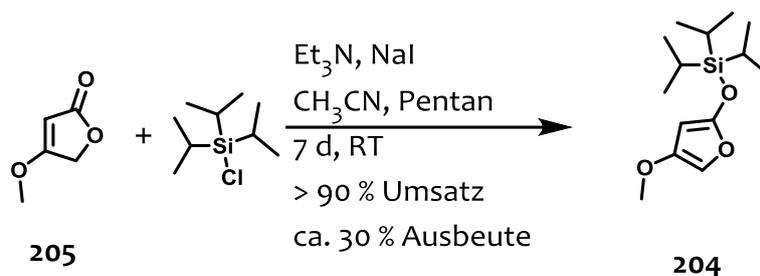
Die Synthese des Dienophils **137b** gelang nach einer Literaturvorschrift in 61 % Ausbeute über zwei Stufen (Schema 69).^[202-207, 209, 210]



Schema 69: Herstellung der Ausgangsverbindung **137b**.

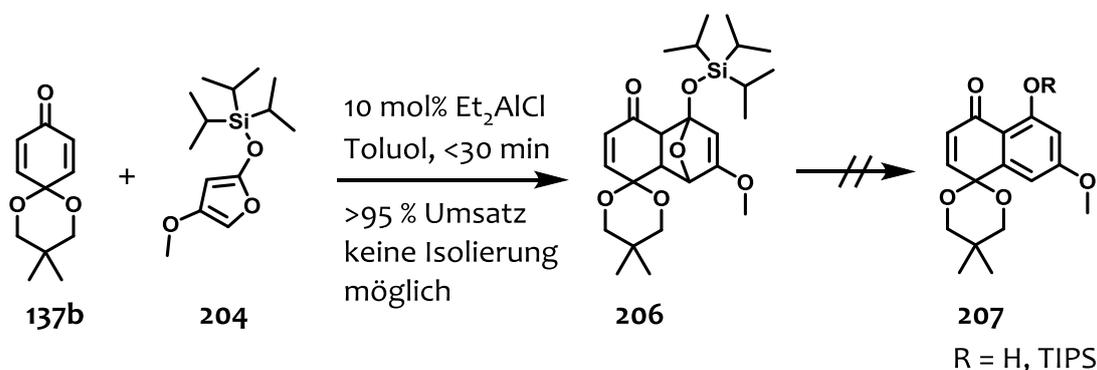
Hierbei wurde erst *para*-Methoxyphenol (**140**) mittels [Bis(acetoxy)iod]benzol (BAIB) oxidativ dearomatisiert, wobei sich direkt das Monoacetal **141** bildete. Dieses ist nicht sonderlich stabil und wurde in einer zweiten Stufe mit dem Neopentylglycol (**142**) zu dem stabilen 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) umacetalisiert. Um gute Ergebnisse zu erzielen, muss bei der zweiten Stufe genau auf die Zeit und Temperatur geachtet werden, da bei längeren Reaktionszeiten eine Zersetzung des Produktes **137b** auftrat.

Die Synthese des 4-Methoxy-2-triisopropylsilyloxyfurans (**204**), ausgehend von **205** gestaltete sich relativ schwierig. Trotz Literaturpräzedenz konnte die Zielstruktur **204** nicht als Reinprodukt isoliert werden (Schema 70).



Schema 70: Herstellung des 4-Methoxy-2-triisopropylsilyloxyfurans (**204**).

Nichtsdestotrotz konnte das Rohprodukt **204** zur weiteren Synthese verwendet werden, ohne dass eine Isolierung notwendig war. Hierzu wurde eine Testreaktion durchgeführt, bei der die angestrebte Kaskade aus Diels-Alder Reaktion, Eliminierung und Aromatisierung getestet wurde (Schema 71).

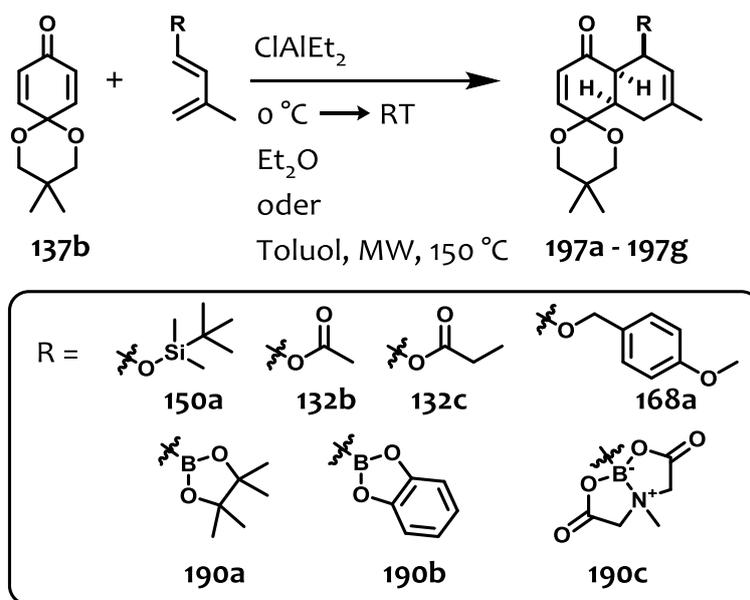


Schema 71: Versuche zur Diels-Alder / Aromatisierungssequenz.

Die Diels-Alder Reaktion fand unter Lewis-Säure Katalyse sehr schnell und sauber statt. Dies konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Verfolgung der Reaktion gut beobachtet werden. Leider zersetzte sich das gebildete Addukt **206** sehr schnell und ließ sich daher nicht isolieren. Die Abbauprodukte konnten nicht identifiziert werden. Leider ließ sich auch nicht das Aromatisierungsprodukt **207** nachweisen. Dennoch ist die Cycloaddition hier vielversprechend, da sie sehr sauber verlief und es möglich erscheint unter Einsatz verschiedener Säuren die Reaktion zu einer Produktbildung hin zu optimieren. Dies sollte allerdings erst später in der Synthesesequenz erfolgen.

4.5.2 Synthese der Referenzsubstanzen mittels der racemischen Diels-Alder Reaktion

Die angestrebten Diels-Alder Reaktionen wurden zuerst in der racemischen Variante durchgeführt, um die entsprechenden Referenzen für die HPLC gewinnen zu können (Schema 72).



Schema 72: Racemische Diels-Alder Synthese zur Herstellung der Referenzsubstanzen **197**.

Es konnten zwei mögliche Bedingungen für eine erfolgreiche racemische Diels-Alder Synthese gefunden werden. Zum einen konnte eine Lewis-Säure katalysierte Version bei 0°C durchgeführt werden, zum anderen konnte eine thermische Diels-Alder Reaktion unter Einsatz einer Mikrowelle realisiert werden.

Tabelle 21: Ergebnisse der racemischen Diels-Alder Reaktionen.

Eintrag	R	Methode	Reaktionszeit [h]	Ausbeute	D.V. (endo:exo)	Produkt
1	OTBS	ClAlEt ₂	16	89	5:1	197a
2	OTBS	MW	3	88	7:1	197a
3	OAc	ClAlEt ₂	24	92	>20:1	197b
4	O(CO)C ₂ H ₅	MW	4	81	>20:1	197c
5	OPMB	ClAlEt ₂	16	29	5:1	197d

Eintrag	R	Methode	Reaktionszeit [h]	Ausbeute	D.V. (endo:exo)	Produkt
6	BPin	CIAIEt ₂	48	Zersetzung	-	197e
7	BCat	CIAIEt ₂	48	Zersetzung	-	197f
8	BMIDA	CIAIEt ₂	48	Kein Umsatz	-	197g

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der racemischen Diels-Alder Reaktionen zusammengefasst. Während das OTBS-substituierte Dien **150a** (Einträge 1 und 2) schnell reagiert, zeigt es gleichzeitig nur mittlere Selektivität. Die Acetat- und Propionat-substituierten Diene **132b** und **132c** (Einträge 3 und 4) reagieren zwar etwas langsamer, die Produkte werden allerdings in sehr guten Selektivitäten und Ausbeuten erhalten. Das OPMB-geschützte Dien **168a** hat sich als sehr sensibel erwiesen und zeigte häufig schnelle Zersetzung, was auch der Grund für die niedrige Ausbeute ist (Eintrag 5). Während die beiden borsubstituierten Diene **190a** und **190b** sehr schnell und vollständig zersetzt wurden und somit keinen Umsatz lieferten, zeichnete sich das MIDA geschützte Dien **190c** durch seine sehr hohe Stabilität, aber auch durch seine nicht vorhandene Reaktivität aus (Eintrag 8). Damit wurde deutlich, dass sich die weitere Synthese auf die OTBS, OAc, O(CO)CH₂CH₃ und OPMB-substituierten Diene **132b**, **132c**, **150a** und **168a** beschränken wird, da nur damit brauchbare Reaktivität zu Stabilität-Verhältnisse beobachtet wurden.

4.5.3 Versuche zur enantioselektiven Diels-Alder Reaktion mit dem „Mikami“-Katalysator

Für die enantioselektiven Cycloadditionen unter Verwendung des „Mikami“-Katalysators **130** standen im Prinzip zwei verschiedene Methoden zur Verfügung. Bei der Methode nach Mikami und Posner wurde der Katalysatorkomplex vorgebildet und von dem Molekularsieb befreit, bevor er für die Umsetzung verwendet wurde (Methode A).^[9, 192, 195] Bei der Methode nach Breuning und Corey wurde der Katalysator bei jeder Reaktion neu erzeugt und direkt verwendet, ohne das Molekularsieb vorher zu entfernen (Methode B).^[190] Auf der Suche nach dem optimalen Katalysatorsystem und den optimalen Dienen wurden sehr viele verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, wobei Temperaturen, Titanquellen,

Lösungsmittel, Konzentrationen und vieles mehr variiert wurden. Die detaillierten Versuchsbeschreibungen können im Experimentellen Teil, Kapitel 6.7 nachgelesen werden. An dieser Stelle sollen nur die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst und erläutert werden.

Bei den Untersuchungen zur optimalen Präparation des Katalysators wurden zwei Molekularsiebe von verschiedenen Zulieferern (Sigma Aldrich und Wako) getestet. In der Praxis hat sich erwiesen, dass der Unterschied der beiden nur marginal ist. Von viel größerer Bedeutung ist der richtige „Wassergehalt“ der Molekularsiebe, wie schon vorher von Posner gezeigt.^[195] Für die Methode B wurde von Breuning beschrieben, dass das Vortrocknen des Molekularsiebes keinen positiven Effekt auf das Enantiomerenverhältnis des Produktes hat.^[190] Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit ausgiebig getestet und es konnte keine eindeutige Korrelation gefunden werden. Die hier aufgeführten Ergebnisse sind somit, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, alle mit Molekularsieb (Sigma Aldrich) durchgeführt worden, welches vor Benutzung nicht getrocknet wurde. Jedoch wurde bei Versuchen mit Methode A eine Abhängigkeit der Enantioselektivität vom Wassergehalt des Molekularsiebes beobachtet. Allerdings hat sich hier die Reproduzierbarkeit als sehr schwierig erwiesen. Nach einer Reihe von Untersuchungen konnte jedoch eine verlässliche Vorgehensweise für die Methode A etabliert werden (siehe 6.8.1). Die wichtigsten Ergebnisse einer sehr ausführlichen Studie zu dieser Diels-Alder Reaktion sind in der Tabelle 22 zusammengefasst. Für alle Ergebnisse gilt, dass die Produkte mit sehr hohen *endo*-Selektivitäten gebildet wurden und zu keinem Zeitpunkt das *exo*-Produkt beobachtet werden konnte.

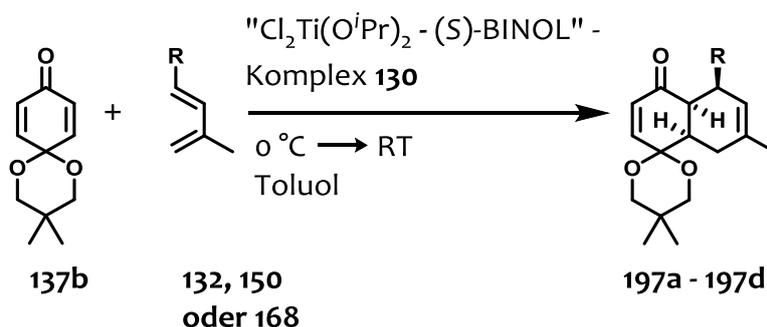


Tabelle 22: Die wichtigsten Ergebnisse der enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen ausgehend von 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**).

Eintrag	R	Methode	Temp. [°C]	Umsatz [%]	Produkt	ee [%]
1	[Si] ^a	B	0 - 20	0 (Zersetzung)	197a	-
2	[B] ^b	B	0 - 20	0 (Zersetzung)	197e,f	-
3	O(CO)CH ₃	B	0 - 20	0 (kein Umsatz)	197b	-
4	OPMB	B	20	60	197d	51
5	OPMB	A	0	20	197d	82
6	O(CO)CH ₃	A	20	92	197b	72
7	O(CO)CH ₂ CH ₃	A	20	69	197c	75

^{a)} OTBS, OTIPS und OTBDPS wurden getestet. ^{b)} Bpin und Bcat wurden getestet.

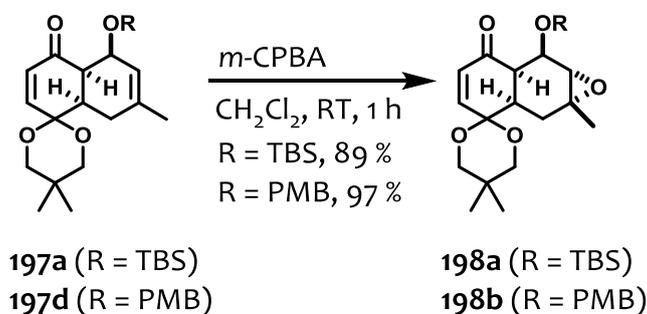
Die ersten Versuche, eine enantioselektive Diels-Alder Reaktion zu realisieren wurden mit der Methode B durchgeführt, da auch Corey das gleiche Dienophil **137b** verwendet hatte und zu sehr guten Ergebnissen gekommen ist. Nach den ersten Versuchen stellte sich heraus, dass unter den publizierten Bedingungen die meisten Diene nicht stabil waren und sich schnell zersetzten. Alle getesteten, mit Silyl-basierten Schutzgruppen versehene Diene **150** (Eintrag 1, [Si] = TBS, TIPS, TBDPS) zeigten keinerlei Umsatz. Das gleiche Ergebnis wurde bei der Verwendung der Bor-substituierten Diene **190** erhalten (Eintrag 2). Die einzige Ausnahme stellte dabei das MIDA-geschützte Dien **190c** dar, welches weder Zersetzung noch Reaktivität zeigte. Als wesentlich stabiler erwies sich das Dien **132b**, welches mit einer Acetatschutzgruppe versehen war. Dieses zeigte allerdings keinen Umsatz unter Verwendung der Methode B. Nur das Dien **168a** (R = OPMB, Eintrag 4) zeigte mit dieser Methode einen Umsatz. Nach ca. 63 h Reaktionszeit wurden ungefähr 60 % des Produktes gebildet, wobei sich das überschüssige Dien **168** zersetzt hatte. Der Enantiomerenüberschuss von 51 % war aber eher enttäuschend und weitere Versuche, diesen zu verbessern schlugen fehl. Mit der Methode A zeigte sich eine wesentlich höhere Lewis-Acidität des Katalysators. Die Silyl-geschützten Substrate **150** sowie die Bor-substituierten Substrate **190** zeigten wieder eine

sehr schnelle Zersetzung (nicht gezeigt). Das gleiche wurde für das PMB-geschützte Dien **168a** beobachtet. Allerdings konnte hier das Problem zumindest teilweise umgangen werden, indem das Dien **168a** langsam über einen längeren Zeitraum zugegeben wurde. Bei dieser Vorgehensweise konnte zwar immer noch nur ein kleiner Umsatz von 20 % erreicht werden, jedoch konnte der Enantiomerenüberschuss bis 82 % gesteigert werden (Eintrag 5). Sehr gute Umsätze wurden mit der Methode A unter Einsatz der Acetat- und Propionat-geschützten Diene **132b** und **132c** (Einträge 6 und 7) erhalten. Jetzt konnten fast vollständige Umsätze bei mittleren Enantiomerenüberschüssen erreicht werden, wobei die Diene **132b** und **132c** kaum Zersetzungserscheinungen zeigten. Aus den letzten drei Einträgen der Tabelle 22 lässt sich ein Trend erkennen. Die Größe der Schutzgruppe am Dien hat offensichtlich einen Einfluss auf den möglichen Umsatz, sowie auf die Selektivität. Je größer die Schutzgruppe ist, desto größer war auch der erhaltene Enantiomerenüberschuss. Gleichzeitig sinkt mit steigender Größe der Schutzgruppe auch der Umsatz der Reaktion. Dies lässt sich verstehen, wenn man bedenkt, dass der „Mikami“-Katalysator **130** als große, sterisch anspruchsvolle Lewis-Säure an die Carbonylgruppe koordiniert. Je größer nun der Substituent in 1-Position des Diens ist, desto größer ist auch seine Wechselwirkung mit dem Katalysator. Dadurch wird mit steigender Größe des Substituenten die Reaktion immer langsamer, aber auch immer selektiver. Leider verhindert die gleichzeitig ablaufende Zersetzung der Diene einen vollständigen Umsatz. Zwar kann dieser Effekt etwas durch langsame Zugabe des Diens gemildert werden, doch verliert auch der Katalysator mit der Zeit an Aktivität was dieser Vorgehensweise Grenzen setzt.

4.5.4 Weitere Synthesestufen mit den racemischen Substraten zur Evaluierung der Synthesestrategie

Trotz der eher durchschnittlichen Ergebnisse der enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen, sollten die weiteren Stufen der Synthesestrategie auf ihre Durchführbarkeit untersucht werden. Weitere mögliche Schwierigkeiten in der Synthesefolge sollten aufgedeckt und eventuell beseitigt werden. Als Ausgangsverbindungen wurden die, als racemische Gemische erhaltenen, Addukte **197a** und **197d** aus Schema 72 verwendet.

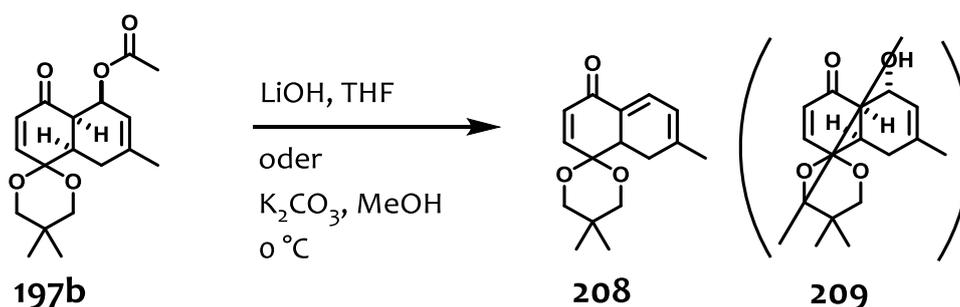
Zuerst wurde die diastereoselektive Epoxidierung der geschützten Allylkohole **197a** und **197d** geprobt. Hierbei wurden die Edukte in Dichlormethan mit *m*-CPBA versetzt und die Epoxidierung lief sehr schnell und mit sehr guten Ausbeuten zu den Produkten **198a** und **198b** ab (Schema 73).



Schema 73: Diastereoselektive Epoxidierung der Cycloaddukte **197a** und **197b**.

Die Reaktion verlief dabei absolut diastereoselektiv. Dies wird auch schnell verständlich, bedenkt man den großen sterischen Anspruch der Schutzgruppen, welche die Vorderseite der Doppelbindung abschirmen. Auch die Chemoselektivität der Reaktion war sehr hoch, sodass keine Epoxidierung des Michael-Systems beobachtet wurde.

Eine Epoxidierung des acetatsubstituierten Adduktes **197b** wurde nicht versucht. Vielmehr wurde hier eine Umschätzung hin zu säurelabilen Schutzgruppen angestrebt. Hierzu wurde als erstes versucht, die Acetatschutzgruppe unter basischen Bedingungen abzuspalten, um so den freien Allylkohol **209** zu erhalten (Schema 74).



Schema 74: Versuche zur basischen Abspaltung der Acetatschutzgruppe.

Leider konnte unter den versuchten basischen Bedingungen keine Abspaltung der Acetatschutzgruppe erfolgreich durchgeführt werden. In beiden Fällen wurde nur das Eliminie-

rungsprodukt **208** erhalten. Somit war eine mögliche Entschützung des Adduktes zu diesem Zeitpunkt in der Synthese für alle Schutzgruppen ausgeschlossen und musste, falls nötig, zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthesesequenz geschehen.

Dem, in Schema 68 gezeigten, Synthesepfad folgend, wurde als nächstes die Dehydrierung untersucht. Hierzu wurden an den Epoxiden **198a** und **198b** eine Reihe an literaturbekannter Methoden erprobt (Tabelle 23).

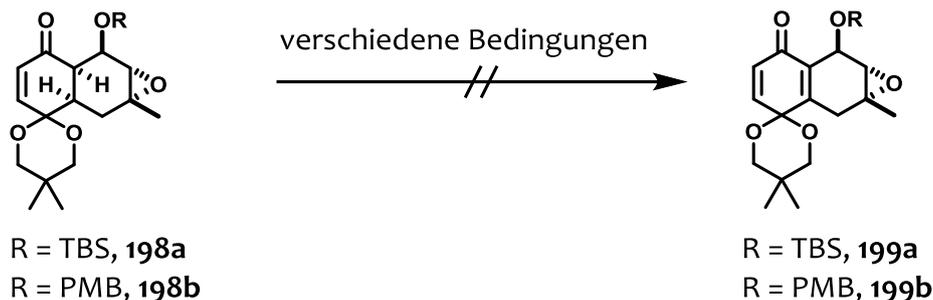


Tabelle 23: Versuche zur oxidativen Dehydrierung.

Eintrag	R	Lsm.	Oxidationsmittel	Katalysator	Temp. [°C]	Ergebnis
1	TBS	DMSO	IBX + NMO	-	20	Kein Umsatz
2	TBS	DMSO	IBX + NMO	-	40	Kein Umsatz
3	TBS	DMSO	IBX + NMO	-	60	Zersetzung
4	TBS	DMSO	IBX + NMO	-	85	Zersetzung
5	TBS	THF	N-tert-Butylphenylsulfonimidochlorid	-	-78 - +20	Zersetzung
6	TBS	DMSO	Luft	Pd(OAc) ₂	70	Zersetzung
7	TBS	DMF	Luft	Pd(OAc) ₂ + 4,5-Diazafluorenon	50	Zersetzung
8	TBS	CH ₂ Cl ₂	MnO ₂	-	20	Kein Umsatz
9	TBS	CH ₂ Cl ₂	DDQ	-	20	Zersetzung
10	PMB	Versch.	Luft	Pd(OAc) ₂	80	Zersetzung

Zuerst wurden die dehydrierenden Bedingungen, wie sie von Nicolaou *et al.*^[258-260] publiziert wurden getestet (Einträge 1-4). Während sich bei den niedrigen Temperaturen keinerlei Umsatz zeigte, stieg mit höheren Temperaturen die Anzahl der Zersetzungsprodukte stark an. Als nächstes wurde das sogenannte Mukaiyama-Reagenz (N-*tert*-Butylphenylsulfonimidoylchlorid) getestet.^[261, 262] Hierzu wurde das Edukt mittels LDA deprotoniert und mit N-*tert*-Butylphenylsulfonimidoylchlorid versetzt (Eintrag 5). Beim Aufwärmen auf Raumtemperatur bildeten sich allerdings nur Zersetzungsprodukte. Auch die Methoden zur katalytischen Dehydrierung mittels Palladiumacetat (Einträge 6, 7 und 10) zeigten trotz verschiedener Temperaturen und Lösungsmittel keinerlei Produktbildung.^[263-265] Letztendlich wurden auch die beiden einfachen Oxidationsmittel MnO₂ und DDQ getestet (Einträge 8 und 9), wobei in keinem Falle Produkt beobachtet werden konnte.

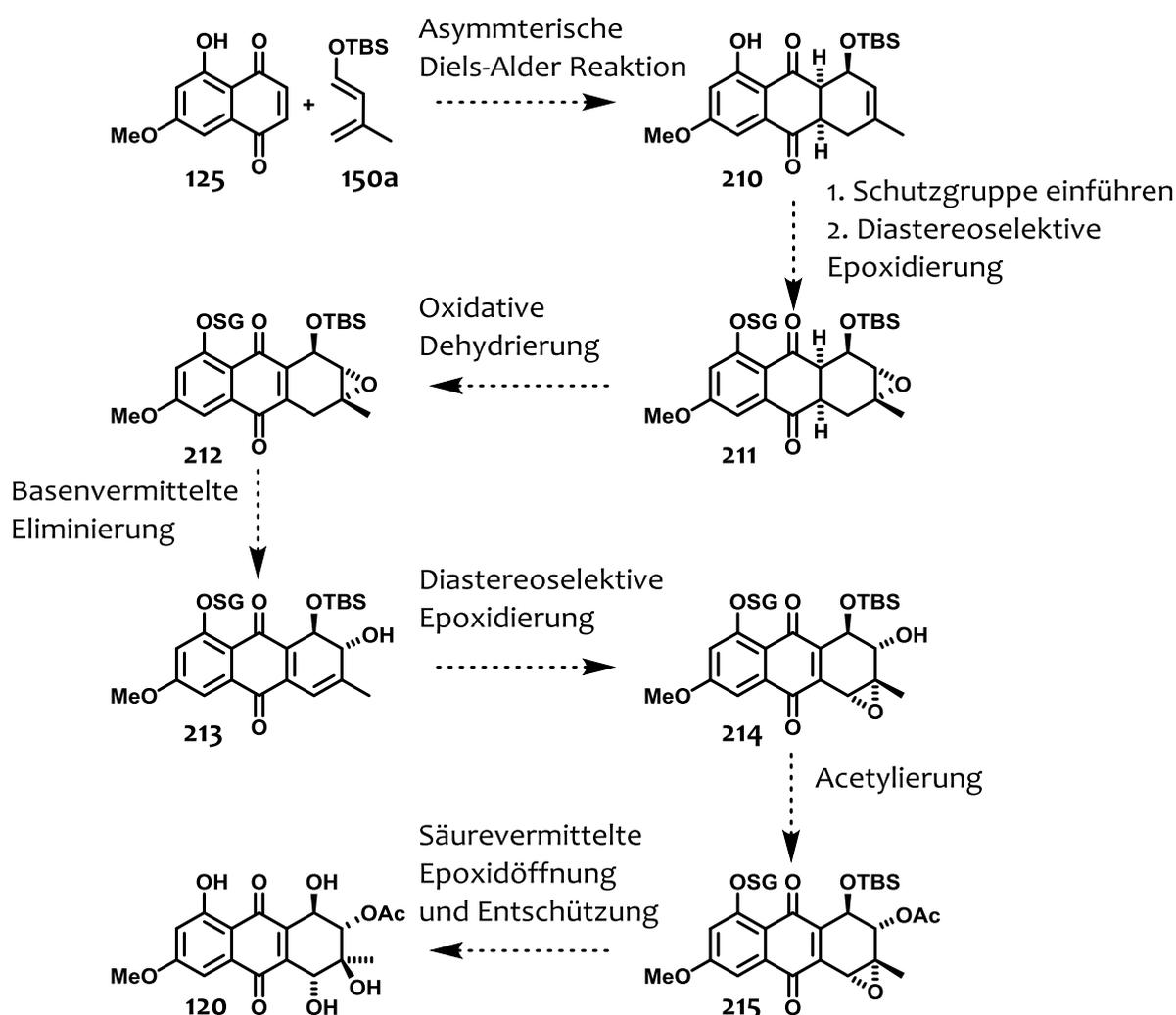
Somit konnte keine Methode zur Einführung der Doppelbindung etabliert werden. Weitere Untersuchungen in diese Richtung schienen wenig erfolgversprechend und zusammen mit den schwachen Diels-Alder Ergebnissen wurde dieser Synthesepfad als nicht aussichtsreich bewertet und verworfen. Stattdessen musste ein neuer Plan erstellt werden, der die hier gezeigten Schwächen der Synthesestrategie umgeht. Dieser Plan sollte vor allem Lösungen für die drei Hauptprobleme des vorliegenden Planes bieten:

1. Die Installation des aromatischen Ringes im Naturstoff sollte schon zu Beginn der Synthese erfolgen, um mögliche Schwierigkeiten am Ende der Synthese zu vermeiden.
2. Das Dienophil sollte eine höhere Reaktivität aufweisen, sodass auch die weniger reaktiven und weniger stabilen Diene eingesetzt werden können.
3. Eine oxidative Dehydrierung sollte einfach möglich sein. Optimal ohne den Einsatz von harschen Bedingungen, um mögliche Zersetzungsreaktionen zu vermeiden.

Eine mögliche Lösung, die diese Punkte in ihrem Plan einschließt, wurde erarbeitet und in Kapitel 4.6 erläutert und untersucht.

4.6 Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M ausgehend von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon als Dienophil

Nachdem der ursprüngliche Synthesepfad an verschiedenen Punkten gescheitert war, musste eine neue Strategie entwickelt werden. Diese sollte möglichst die aufgedeckten Schwachstellen umgehen oder ganz vermeiden. Trotzdem wurde weiterhin an der asymmetrischen Diels-Alder Reaktion als Schüsselschritt festgehalten, da es sich hierbei um eine sehr wirkungsvolle Methode handelt. Zudem haben auch schon Studien zu der Mikami-Katalysator Herstellung erste Erkenntnisse gebracht, die möglichst weiter genutzt werden sollten.

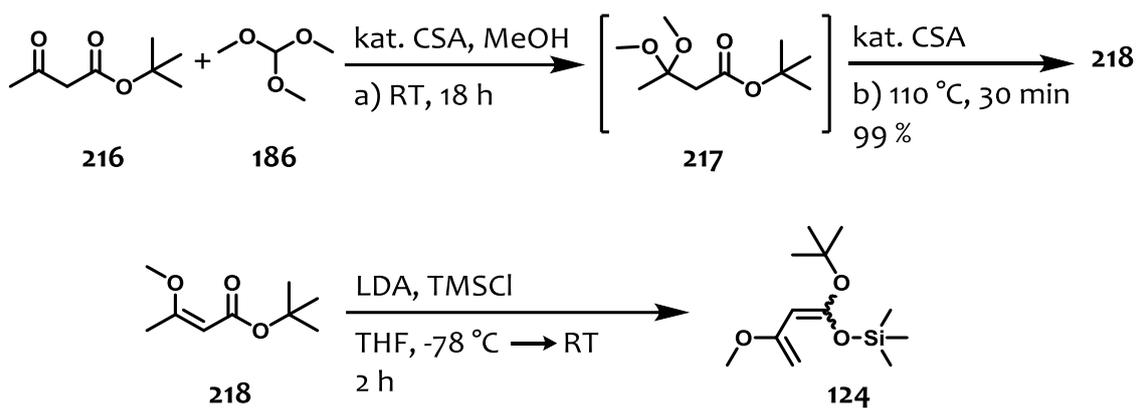


Schema 75: Zweite Synthesestrategie zur enantioselectiven Synthese von Altersolanol M (120).

Eine mögliche Synthesestrategie, die den gegebenen Anforderungen entspricht, ist in Schema 75 dargestellt. Als Ausgangspunkt soll hierbei die literaturbekannte Verbindung **125** dienen. Von dieser ist bekannt, dass sie sehr leicht Diels-Alder Reaktionen mit verschiedenen Dienen eingeht und es wurden auch schon enantioselektive Varianten mit dem „Mikami“-Katalysator **130** publiziert.^[9] Als Dien soll hier möglichst das TBS-geschützte Dien **150a** verwendet werden, da die OTBS Gruppe unter den weiteren Reaktionsbedingungen stabil sein sollte und sich zum Schluss relativ einfach unter den sauren wässrigen Bedingungen der Epoxidöffnung abspalten lassen sollte. Nach der enantioselektiven Diels-Alder Reaktion zum Produkt **210** sollte die phenolische OH-Gruppe idealerweise auch mit TBS geschützt werden. Wobei die genaue Reihenfolge dieser Schritte noch variabel ist, da eine Schützung auch an einem späteren Zeitpunkt der Synthese noch erfolgen kann. Nach der diastereoselektiven Epoxidierung, welche ähnlich der in Schema 73 dargestellten verlaufen sollte, ist eine oxidative Dehydrierung zur Zwischenstufe **211** geplant. Diese Reaktion ist für diese Strukturen schon lange bekannt und findet üblicherweise bereits an Luft statt.^[164, 266] Auch die darauffolgende basenvermittelte Eliminierung und Ringöffnung des Epoxids **212** ist bereits literaturbekannt und sollte den Alkohol **213** ohne Probleme darstellen.^[164] Die anschließende Epoxidierung sollte über eine Wasserstoffbrücke zu der freien OH-Gruppe gesteuert werden können und somit gute Diastereoselektivitäten **214** liefern. Danach muss nur noch die freie OH-Gruppe acetyliert werden und das Epoxid **215** in einer säurevermittelten Reaktion nukleophil mit Wasser zu dem Naturstoff Altersolanol M (**120**) geöffnet werden. Dabei sollten möglichst auch die beiden Schutzgruppen abgespalten werden, um so die Zahl der Transformationen gering zu halten.

4.6.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

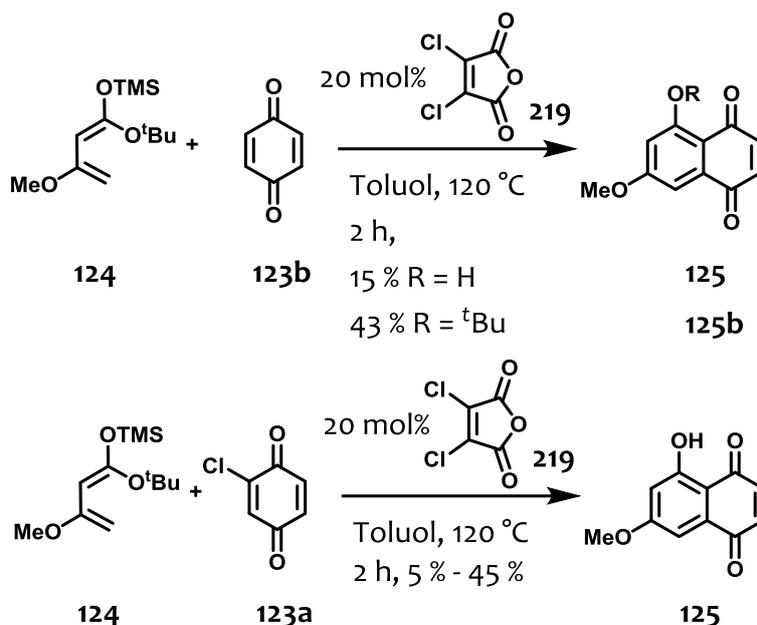
Die Synthese der Ausgangsverbindung 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) sollte nach einer bekannten Methode hergestellt werden.^[164] Hierzu musste erst einmal erfolgreich das sogenannte Brassard-Dien **124** synthetisiert werden (Schema 76).^[220]



Schema 76: Herstellung des Brassard Diens **124**.

Ausgehend von *tert*-Butylacetoacetat (**216**) wurde zuerst das Dimethoxyacetal **217** hergestellt. Dieses wurde allerdings nur kurz mit Pentan ausgeschüttelt, um das überschüssige Methanol zu entfernen, und nicht weiter gereinigt. Stattdessen wurde es unter Säurekatalyse einer Eliminierung zum Ester **218** unterworfen. Dieser konnte, nach einigen Optimierungen, in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Das Dien **124** wurde nach einer Vorschrift von Krohn *et al.* mittels Deprotonierung und Silylierung mit TMSCl hergestellt.^[267] Das Dien **124** zeigte sehr schnelle Zersetzungserscheinungen auch bei -20 °C, weshalb es nicht isoliert, sondern als Rohprodukt eingesetzt wurde und auch nicht lange gelagert werden durfte.

Die Herstellung des 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinons (**125**) wurde ausgehend von 2 verschiedenen Benzochinonen **123a** und **123b** probiert (Schema 77).

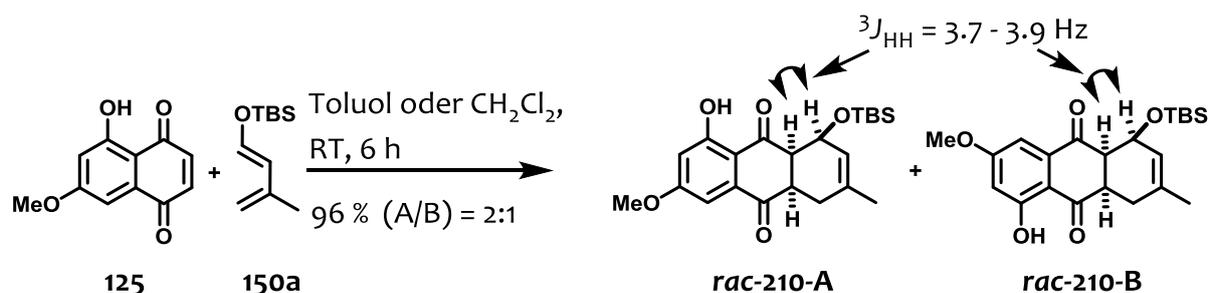


Schema 77: Herstellung des Eduktes 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**).

Ausgehend vom einfachen Benzochinon (**123b**) konnte, unter Einsatz von Dichlormaleinsäureanhydrid (**219**) als Katalysator, ein guter Umsatz erzielt werden. Bei der Isolierung stellte sich allerdings heraus, dass das Hauptprodukt **125b** noch die *tert*-Butylgruppe am phenolischen Sauerstoff trug, während nur ca. 15 % des gewünschten Produktes **125** isoliert werden konnten. Jegliche Versuche diese *tert*-Butylgruppe sauer abzuspalten blieben jedoch erfolglos. Unter Verwendung des Chlorbenzochinons **123a** konnte die Ausbeute auf 45 % gesteigert werden. Allerdings stellte sich dieses Ergebnis als sehr schwer zu reproduzieren heraus und im Folgenden schwankten die Ausbeuten zwischen 5 % und 45 %. Ein weiteres Problem stellte die hohe Oxidationsempfindlichkeit des 1,4-Naphthochinons **125** dar. Dieses konnte als Feststoff zwar problemlos an Luft gehandhabt werden, oxidierte in Lösung aber so schnell, dass die Reaktion mit bloßem Auge anhand eines Farbumschlags von hellorange zu tiefbraun verfolgt werden konnte. Auch wurde die säulenchromatographische Aufreinigung von Problemen begleitet. Das Produkt **125** zeigte nicht nur eine sehr hohe Affinität zu dem verwendeten Kieselgel, sondern blieb auch an allen Glasoberflächen irreversibel haften. Dadurch musste eine sehr schnelle Chromatographie mit sehr polaren Lösungsmitteln durchgeführt werden.

4.6.2 Untersuchungen zur Kinetik der racemischen Diels-Alder Reaktion von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon mit (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien

Nachdem die Edukte **125** und **150a** zur Verfügung standen, wurde zuerst die entsprechende racemische Diels-Alder Reaktion untersucht (Schema 78).



Schema 78: Racemische Diels-Alder Reaktion zwischen 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) mit (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150a**).

Die in Schema 78 gezeigte Reaktion verlief schon bei Raumtemperatur sehr schnell und ohne den Zusatz eines Katalysators ab. Dabei wurden zwei verschiedene Produkte *rac*-210-A und *rac*-210-B gebildet. Diese konnten nur mittels MPLC getrennt werden und eine eingehende NMR-Analyse offenbarte, dass es sich bei den beiden Produkten *rac*-210-A und *rac*-210-B um Regioisomere handelte (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16). Beiden wurden als *endo*-Produkte gebildet und es konnten keinerlei *exo*-Isomere beobachtet werden. Die in Schema 78 dargestellte Kopplungskonstante $^3J_{\text{HH}} = 3.7 - 3.9 \text{ Hz}$ ist relativ klein und deutet eine *syn*-Stellung der beiden Protonen im Ring an.

Enantioselective Diels-Alder Reaktionen in der Naturstoffsynthese

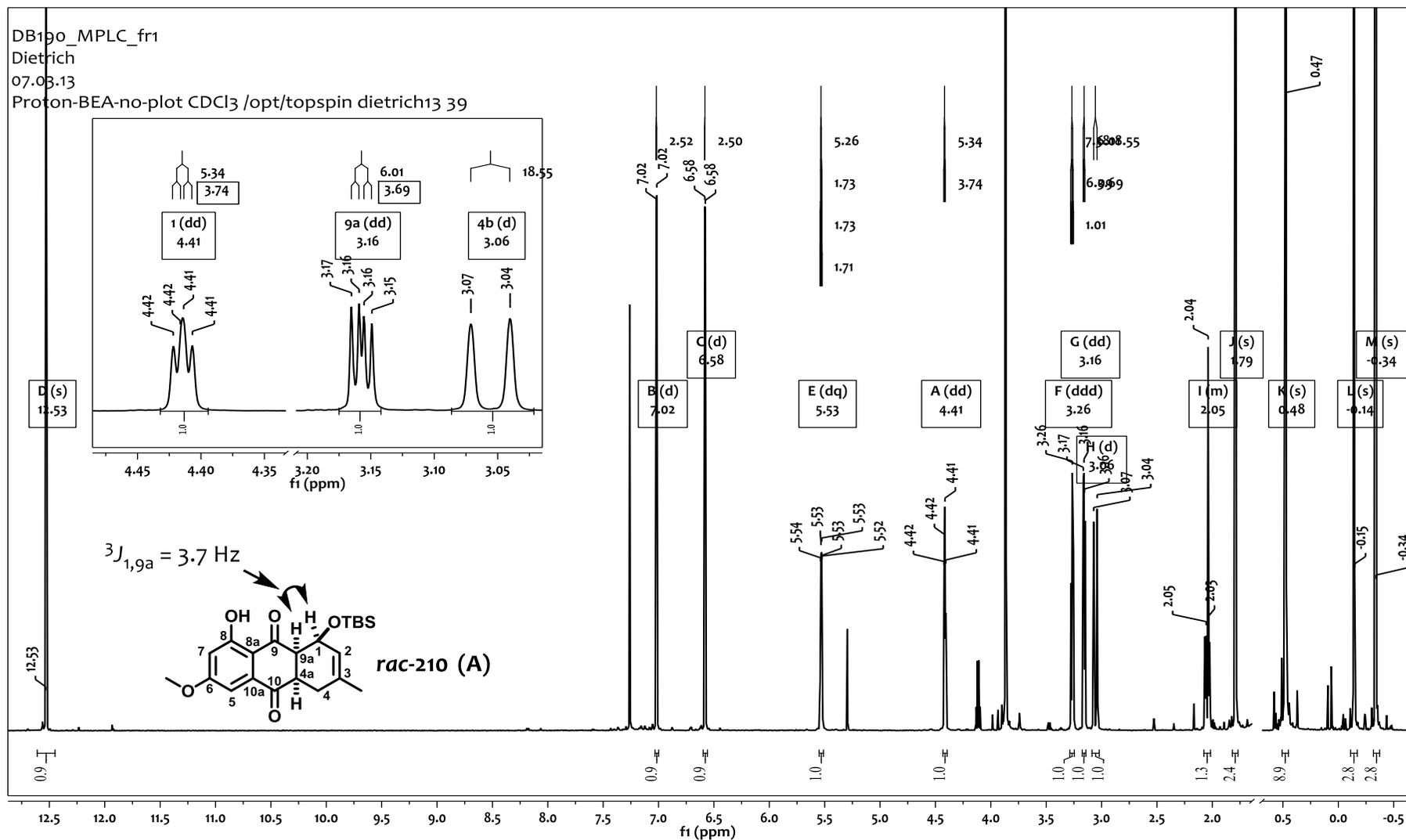


Abbildung 15: ¹H-NMR Spektrum des Produktes *rac*-210-A.

Versuche zur Synthese von Altersolanol M

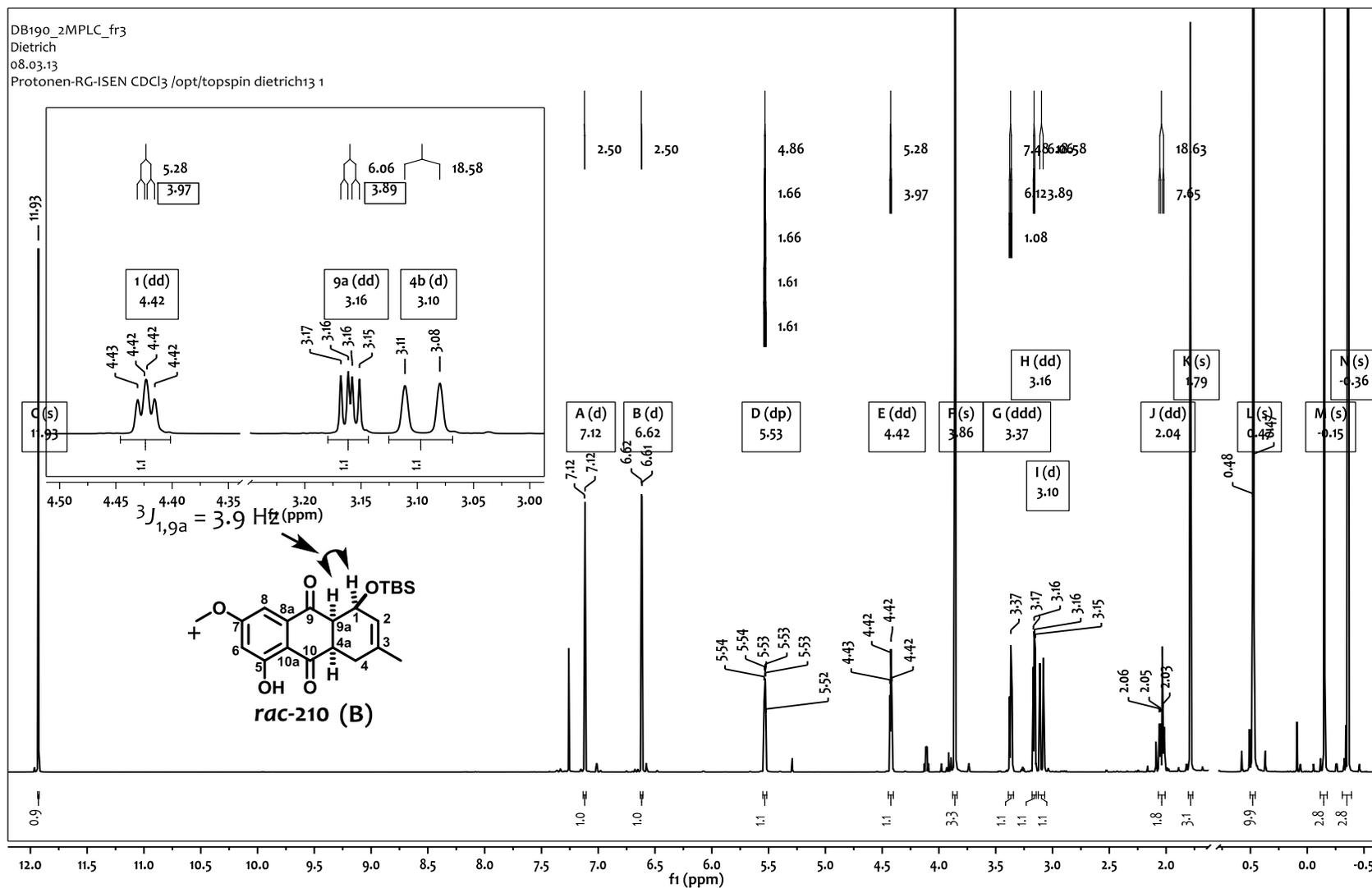


Abbildung 16: ¹H-NMR Spektrum des Produktes *rac*-210-B.

Die Bildung der beiden Regioisomere ist hierbei auf die doppelte Aktivierung des Dienophils, und somit auf eine fehlende starke Polarisierung der Doppelbindung in **125**, zurückzuführen. Dieses Phänomen ist bereits in der Literatur beschrieben worden und entsprach damit den Erwartungen.^[9, 189, 211-217, 221, 268] Auch eine Änderung des Lösungsmittels von Dichlormethan zu Toluol änderte nichts an dem Verhältnis. Um zu überprüfen, wie durch Veränderung der Dien-Konzentration Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Produktverteilung genommen werden konnte, wurde eine ausführliche Analyse der Reaktionskinetik durchgeführt. Hierzu wurde die Reaktion in deuteriertem Toluol mit verschiedenen Ausgangskonzentrationen des Diens **150a** durchgeführt. Dabei wurden laufend ¹H-NMR-Spektren aufgenommen und so der Reaktionsverlauf analysiert. Zuerst wurde eine genau definierte Menge des Dienophils **125** in deuteriertem Toluol gelöst und ein ¹H-NMR Spektrum aufgenommen. Somit konnte, mit Hilfe des Signals für die Methylgruppe des Toluols als internen Standard, eine Normierung auf die Ausgangskonzentration vorgenommen werden. Dadurch konnten aus den Spektren nicht nur die relativen, sondern auch die absoluten Konzentrationen bestimmt werden. Als nächstes wurde das Dien **150a** zugegeben und die Reaktion bei 20 °C im NMR-Spektrometer durchgeführt (Abbildung 17).

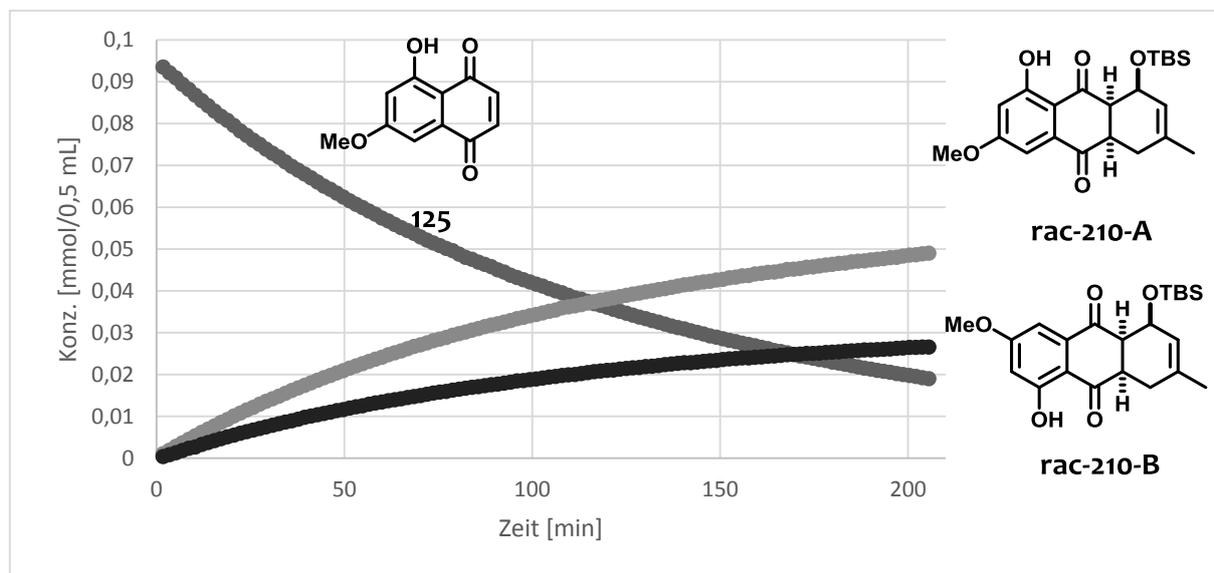


Abbildung 17: ¹H-NMR-Verfolgung des Reaktionsverlaufs der Cycloaddition.

Aus der Analyse der gewonnenen Daten (siehe Abbildung 17) lässt sich die sehr schnelle Diels-Alder Reaktion beobachten. Dabei wird das konstante Verhältnis der beiden Produkte *rac*-

210-A und *rac*-**210-B** (2 : 1) im Verlauf der Reaktion deutlich. Als nächstes wurde eine Reihe dieser Analysen mit jeweils verschiedenen Anfangskonzentrationen des Diens **150a** durchgeführt (Abbildung 18). Dabei wurde der Gesamte Umsatz der Reaktion in Schema 78, also die Bildung der beiden Produkte *rac*-**210-A** und *rac*-**210-B**, gegen die Reaktionszeit aufgetragen. Gut zu erkennen ist dabei die starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Ausgangskonzentration des Diens **150a**. Gleichzeitig wurde beobachtet, dass die Selektivität, mit der die beiden Diastereomere gebildet wurden, nicht von der Dien Konzentration abhängt (nicht gezeigt).

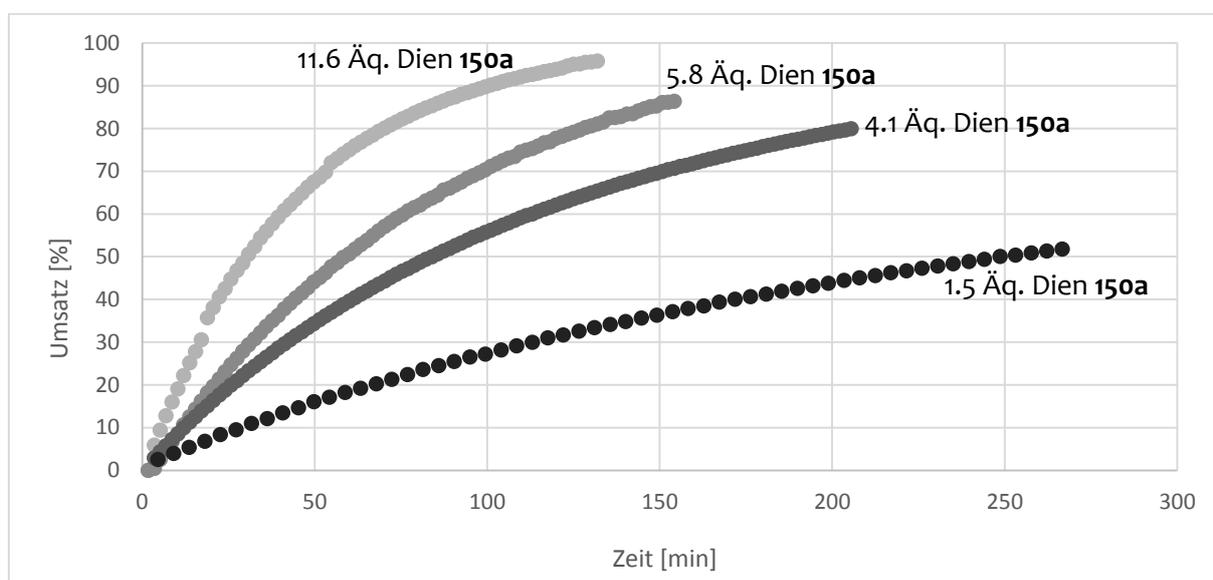


Abbildung 18: Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeit der Diels-Alder Reaktion in Abhängigkeit der Dien **150a** Konzentration.

Aus der Abbildung 18 ist ebenfalls gut der nahezu lineare Reaktionsverlauf zu Beginn der Reaktion zu erkennen. Somit ist die Möglichkeit zur Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeit und der Reaktionsordnung in Dien **150a** gegeben. Geht man von einer Reaktion zweiter Ordnung aus, so ist die Reaktionsgeschwindigkeit beschrieben durch:

$$V = -\frac{d[A]}{dt} = k * [125]_t * [150a]_t$$

Gleichung I: (V – Reaktionsgeschwindigkeit, $[125]_t$ – Konzentration des Dienophils **125** zum Zeitpunkt t , $[150a]_t$ – Konzentration des Diens **150a** zum Zeitpunkt t , k - Geschwindigkeitskonstante).

Trägt man nun die Anfangskonzentrationen $[125]_0$ und $[150a]_0$ ein und stellt die Gleichung um, so erhält man:

$$\frac{V_0}{[125]_0} = k * [150a]_0.$$

Gleichung II: (V_0 – Anfangsgeschwindigkeit, $[125]_0$ – Konzentration des Dienophils **125** zum Zeitpunkt $t = 0$, $[150a]_0$ – Konzentration des Diens **150a** zum Zeitpunkt $t = 0$, k - Geschwindigkeitskonstante).

In Abbildung 19 wurde das Verhältnis der Anfangsgeschwindigkeit V_0 und der Ausgangskonzentration $[125]_0$ des Dienophils **125** gegen die Anfangskonzentration $[150a]_0$ des Diens **150a** aufgetragen.

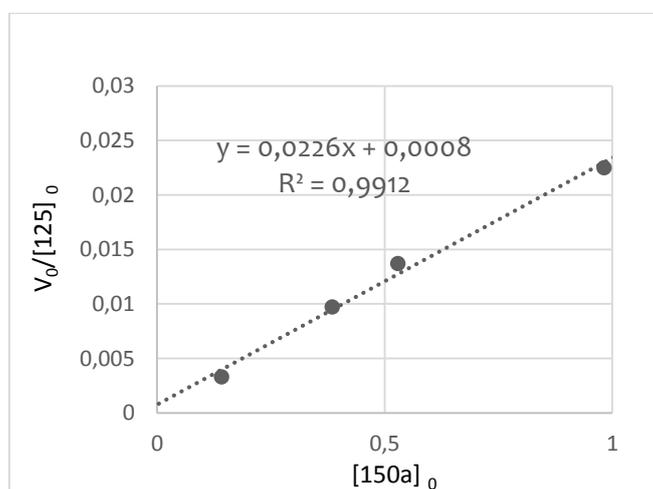


Abbildung 19: Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante k durch die Methode der Anfangsgeschwindigkeiten.

Aus der Steigung der Geraden ergibt sich nun direkt die Geschwindigkeitskonstante k der Reaktion. Die Konstante konnte hier mit $k = 0.0226 \text{ ml}/(\text{mmol} \cdot \text{Min})$ bestimmt werden.

Alternativ kann auch die integrierte Lösung der Geschwindigkeitsgleichung herangezogen werden:

$$\frac{[125]_t}{[150a]_t} = \frac{[125]_0}{[150a]_0} e^{([125]_0 - [150a]_0)k \cdot t}$$

Gleichung III: ($[125]_t$ – Konzentration des Dienophils **125** zum Zeitpunkt t , $[150a]_t$ – Konzentration des Diens **150a** zum Zeitpunkt t , k - Geschwindigkeitskonstante).

Es wurde nach $k \cdot t$ aufgelöst:

$$k \cdot t = \frac{1}{[\mathbf{150a}]_0 - [\mathbf{125}]_0} \ln\left(\frac{[\mathbf{150a}]_t \cdot [\mathbf{125}]_0}{[\mathbf{125}]_t \cdot [\mathbf{150a}]_0}\right)$$

Gleichung IV: ($[\mathbf{125}]_t$ – Konzentration des Dienophils **125** zum Zeitpunkt t , $[\mathbf{150a}]_t$ – Konzentration des Diens **150a** zum Zeitpunkt t , k - Geschwindigkeitskonstante)

Da aus der Abbildung 17 sowohl die Ausgangskonzentrationen, wie auch alle Konzentrationen der Edukte zum beliebigen Zeitpunkt t durch Integration ermittelt werden können, lässt sich nun der ganze rechte Term aus der Gleichung IV gegen t auftragen.

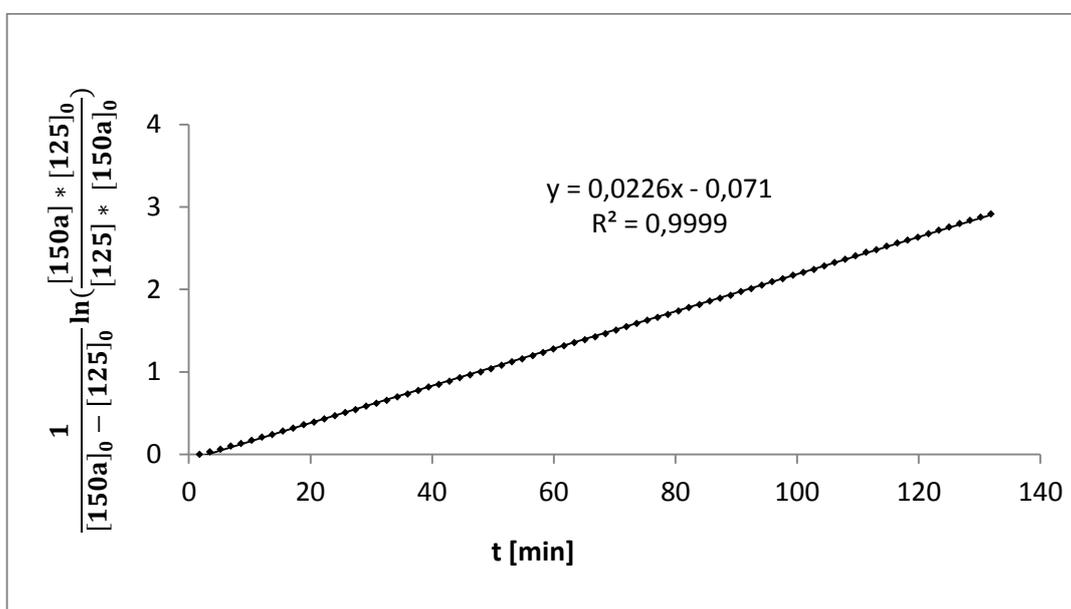
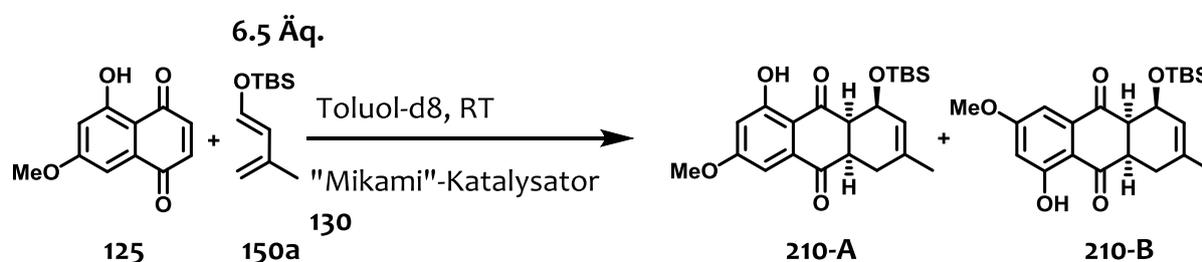


Abbildung 20: Linearisierter Umsatz der Diels-Alder Reaktion.

Aus der Steigung der Geraden in Abbildung 20 lässt sich wieder direkt die Geschwindigkeitskonstante k ablesen. Die Konstante konnte hier wieder mit $k = 0.0226 \text{ ml}/(\text{mmol} \cdot \text{Min})$ bestimmt werden, was exakt zu dem Ergebnis aus Abbildung 19 passt. Mit diesem Wert lässt sich nun die Geschwindigkeit der unkatalysierten Hintergrundreaktion bei beliebigen Konzentrationsverhältnissen der Edukte berechnen.

4.6.3 Untersuchungen zur Kinetik der Lewis-Säure katalysierten, enantioselektiven Diels-Alder Reaktion von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon mit (E)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien

Im nächsten Schritt wurde die enantioselektive, Lewis-Säure katalysierte Reaktion mit derselben Technik kinetisch untersucht. Hierzu wurde ein „Mikami“-Katalysator **130** nach der Vorschrift in Kapitel 6.8.1 hergestellt, wobei abweichend von der Vorschrift Molekularsieb der Firma Sigma-Aldrich verwendet wurde. Als erstes wurde eine Reihe an „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen durchgeführt, wobei nur die Beladung mit dem Katalysator variiert wurde. Gemessen wurde die initiale Reaktionsgeschwindigkeit und das Verhältnis der beiden regioisomeren Produkte **210-A** und **210-B** (Schema 79).



Schema 79: Kinetische Untersuchungen der "Mikami"-katalysierten Diels-Alder Reaktion.

In Abbildung 21 sind die Anfangsgeschwindigkeit (\blacklozenge , Primärachse) und Selektivität (\blacktriangle , Sekundärachse) gegen die Katalysatorbeladung aufgetragen. Zum Vergleich ist noch die Anfangsgeschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion (\times , Primärachse) eingetragen.

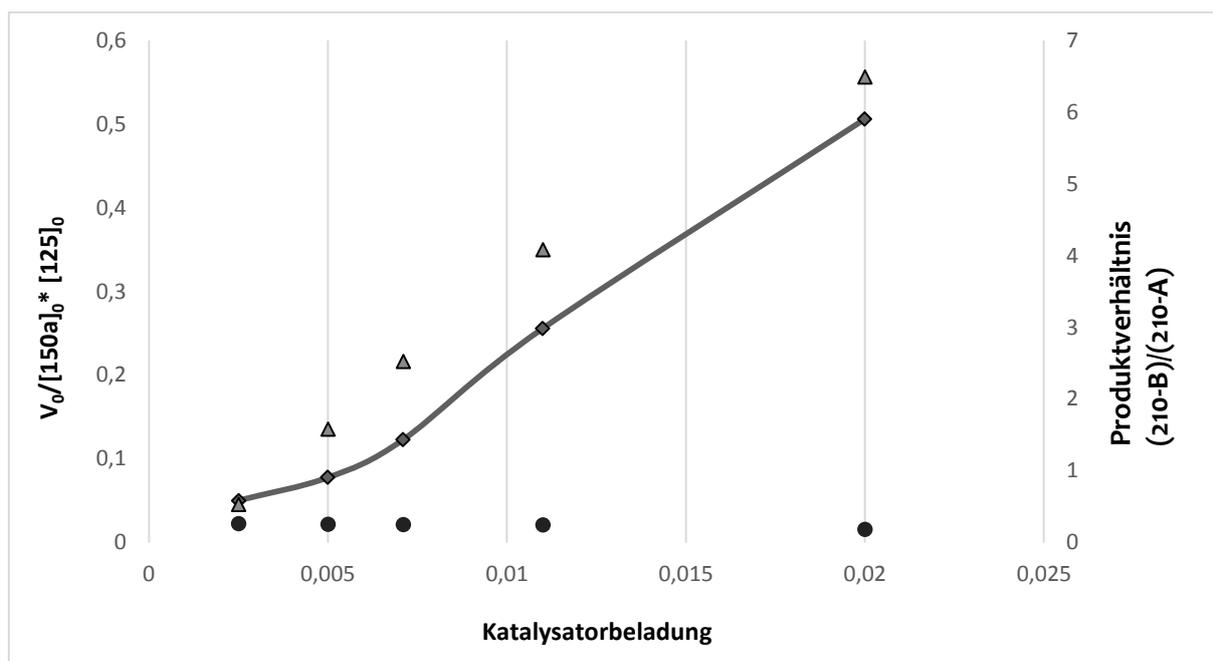


Abbildung 21: Kinetische Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeit (◆) und Selektivität (▲) der Diels-Alder Reaktion in Abhängigkeit der Katalysatorbeladung.

Die starke, in weiten Bereichen lineare, Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Katalysatorbeladung beweist die Beteiligung der Lewis-Säure am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion. Die Reaktionsgeschwindigkeit steigt im gleichen Maße wie die Selektivität der Reaktion an, was dem steigenden Verhältnis von katalysierter und unkatalysierter Reaktion entspricht. Bei einer Katalysatorbeladung von 20 mol% wird eine Selektivität von 6.5 : 1 (**210-B** : **210-A**) erreicht.

Als nächstes wurde untersucht, ob die Konzentration des Diens **150a** einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der katalysierten Reaktion nimmt. Hierzu wurde die Reaktion mit 10 mol% des Katalysators und variierenden Äquivalenten des Diens **150a** durchgeführt. In Abbildung 22 sind die Anfangsgeschwindigkeit (◆, Primärachse) und Selektivität (▲, Sekundärachse) gegen die Dien-Konzentration aufgetragen. Hier zeigt sich die sehr starke Abhängigkeit beider Größen von der Ausgangskonzentration des Diens **150a**. Während die Reaktionsgeschwindigkeit linear mit der Konzentration zunimmt, fällt die Selektivität im gleichen Maße bis auf ein Verhältnis von 4 : 1 ab (**210-B** : **210-A**) (Abbildung 22).

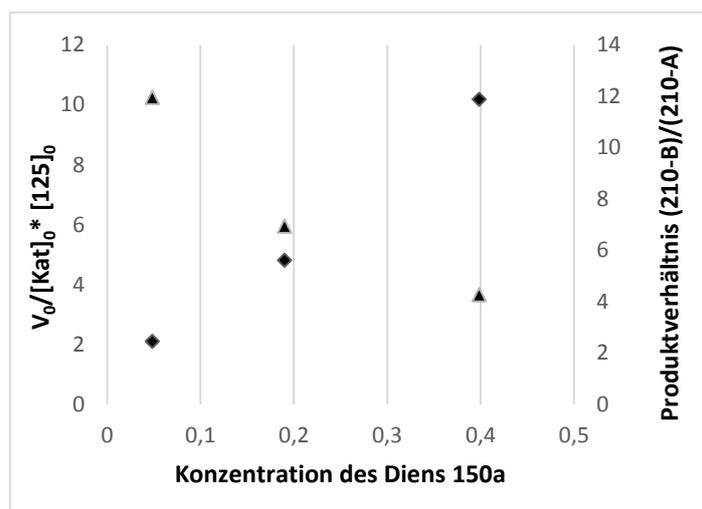
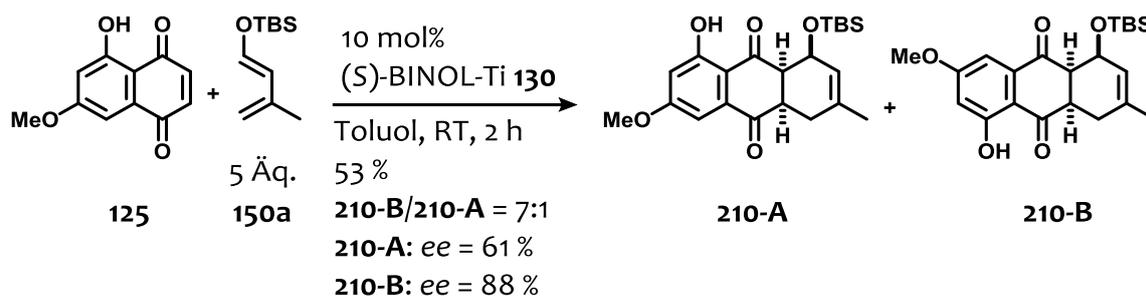


Abbildung 22: Analyse der Reaktionsgeschwindigkeit (◆, Primärachse) und der Regioselektivität (▲, Sekundärachse) der katalysierten Diels-Alder Reaktion.

Auch hier liegt die Erklärung in dem Verhältnis der katalysierten Reaktion zur unkatalysierten Hintergrundreaktion. Offensichtlich zeigt die unkatalysierte Hintergrundreaktion eine viel stärkere Abhängigkeit von dem Dien **150a** und wird durch die Zugabe von steigenden Dien **150a** Mengen viel stärker beschleunigt, als die katalysierte Reaktion. Dadurch verschiebt sich die Regioselektivität zu Gunsten des Isomers **210-A**. Hieraus kann ein wichtiger Rückschluss für die Durchführung der enantioselektiven Diels-Alder Reaktion gezogen werden. Denn um möglichst hohe Enantioselektivitäten zu erreichen, muss die katalysierte Reaktion sehr viel schneller als die Hintergrundreaktion ablaufen. Um das zu realisieren, muss die Dien-Konzentration während der Reaktion möglichst niedrig gehalten werden. Allerdings wurde dadurch auch deutlich, dass die „Mikami“-katalysierte Diels-Alder Reaktion nicht zum Erfolg führen kann, denn es wurde hauptsächlich das falsche Regioisomer **210-B** produziert.

Neben diesen analytischen Versuchen wurde auch eine Reaktion durchgeführt, um die Ausbeute und die Enantioselektivität bestimmen zu können (Schema 80).

Versuche zur Synthese von Altersolanol M



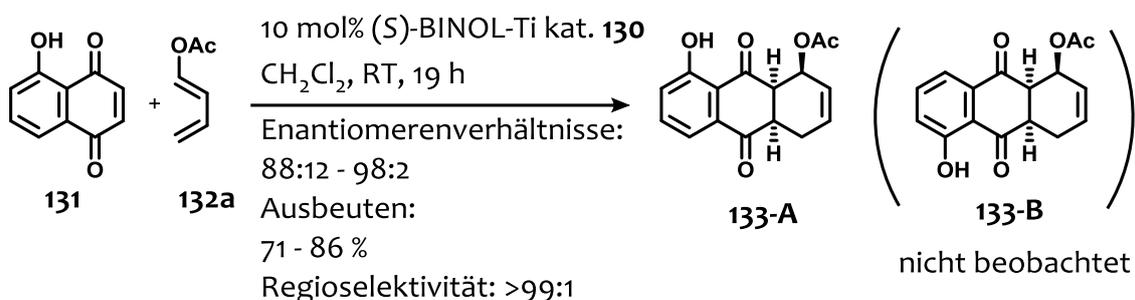
Schema 80: Versuch zur Realisierung der enantioselektiven Diels Alder Reaktion zwischen Dienophil **125** und Dien **150a** im synthetischen Maßstab.

Auch hier zeigte sich die Selektivität zu Gunsten des falschen Regioisomers **210-B**. Auch deutlich wurde die unterschiedliche Enantioselektivität mit der die beiden Regioisomere produziert wurden. Während das angestrebte Regioisomer **210-A** mit nur 61 % ee entstanden ist, zeigte sich beim unerwünschten Isomer **210-B** eine höhere Selektivität von 88 % ee. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der aufgestellten These, wonach die unkatalysierte Hintergrundreaktion hauptsächlich Isomer **210-A** produziert und somit die Regio- und Enantioselektivität senkt.

Zusammengefasst stellte sich auch die zweite Synthesestrategie (siehe Schema 75) als nicht zielführend bezüglich der Synthese von Altersolanol M (**120**) und Derivaten heraus. Hier konnte die von der Mikami-Gruppe publizierte enantioselektive Diels-Alder Reaktion (siehe Schema 81) nicht auf das benötigte Substrat übertragen werden. Während die erhaltenen Enantioselektivitäten hinter den erwarteten Werten zurück blieben, wurden die Regioselektivitäten nahezu komplett umgekehrt. Auch konnte eine Abhängigkeit der Katalysator-Aktivität von den Bedingungen der Präparation beobachtet werden. Je nach eingesetztem Molekularsieb (Sigma Aldrich oder Wako) konnten unterschiedlich hohe Enantioselektivitäten erreicht werden. Die optimierte Vorgehensweise ist im Detail in Kapitel 6.8.1 beschrieben.

4.6.4 Studien zur substratabhängigen Regioselektivität von Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder Reaktionen zwischen 1-oxygenierten Dienen und Juglon-basierten Dienophilen

Die Totalsynthese von 1,4-Naphthochinon-haltigen Naturstoffen mittels enantioselektiver, Lewis-Säure-katalysierter Diels-Alder Reaktionen stellt eine sehr vielversprechende Methode dar. Besonders Vertreter der Altersolanol Reihe und Verwandte scheinen für diesen Syntheseweg geradezu prädestiniert zu sein. Mit Blick auf den von Mikami publizierten Komplex,^[192] welcher die Cycloaddition von 5-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Juglon) (**131**) mit dem 1-oxygenierten Dien **132a** mit beeindruckenden Enantio- und Regioselektivitäten zu katalysieren vermochte (Schema 81), schienen die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Synthese gelegt worden zu sein.^[9]



Schema 81: Von Mikami et al. publizierte enantioselektive Diels-Alder Reaktion.

Obwohl verschiedenste Verwandte oder Vertreter dieser Zielstrukturen synthetisch mit Hilfe von Diels-Alder Reaktionen adressiert wurden, geschah dies doch häufig im racemischen oder diastereoselektiven Sinne.^[164, 266, 269, 270] Enantioselektive Varianten solcher Synthesen, unter Ausnutzung des BINOL-Ti-Komplexes, wurden wesentlich seltener publiziert.^[195, 197-200] Eine mögliche Erklärung dieser Tatsache scheint in dem inhärenten Regioselektivitätsproblem von unsymmetrisch substituierten 1,4-Naphthochinonen **131** und **125** zu liegen. Dieses wird durch die doppelte Aktivierung des Dienophils durch die beiden Carbonylgruppen erzeugt. Verschiedene Gruppen haben dieses Problem studiert und den Einfluss einfacher Lewis-Säuren wie BF₃·OEt₂, AlCl₃, B(OAc)₃ oder MgI₂ auf die Regioselektivität untersucht.^[189, 211-217, 221] Die höchsten Regioselektivitäten lieferten demnach elektronenreiche, stark polarisierte Diene mit einer Sauerstofffunktionalität in 1-Position.^[214] Außerdem wurde eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung vorgeschlagen, welche zu

einer Polarisierung des Dienophils und somit zu höheren Regioselektivitäten führt (Abbildung 23).

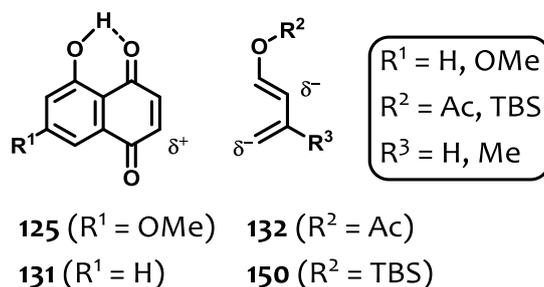
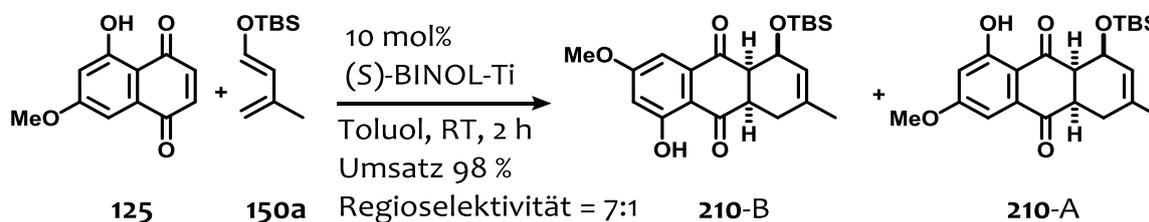


Abbildung 23: Polarisierung von 5-Hydroxy-1,4-naphthochinonen **125**, **131** und 1-oxygenierten Dienen **132** und **150**.

Die Gruppe um Corey hat eine Reihe an Regeln für ein sehr ähnliches System aufgestellt, wonach die Koordination der Lewis-Säure immer an der stärker Lewis-basischen Carbonyl-Gruppe auftritt. Danach wird das Dien an das Dienophil gekoppelt, indem dessen nukleophilster Kohlenstoff an den Kohlenstoff in β -Position der koordinierten Carbonylgruppe gebunden wird.^[268] Die Basizität der beiden Carbonylgruppen wird auch von weiter entfernten elektronenschiebenden sowie elektronenziehenden Gruppen (R^1) beeinflusst.^[213, 268]

Bei dem Versuch den chiralen BINOL-Ti-Komplex in der Totalsynthese von Altersolanol M (**120**) - im Sinne einer enantioselektiven Diels-Alder Reaktion - nutzbar zu machen, wurden 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) und 1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-3-methyl-2-butadiene (**150**) unter den katalytischen Bedingungen angesetzt (Schema 82).



Schema 82: Versuch zur enantioselektiven, "Mikami"-katalysierten Diels-Alder Reaktion zur Synthese von Altersolanol M (**120**).

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Nr.	A:B ^a	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute ^b
4	H	Ac	Me	132b	88:12	18	221	97
5	H	TBS	Me	150a	90:10	2	222	97
6	OMe	Ac	H	132a	57:43	48	223	78
7	OMe	TBS	H	150b	60:40	24	224	85
8	OMe	Ac	Me	132b	50:50	12	225	83
9	OMe	TBS	Me	150a	66:34	8	210	89
10^d	OMe	TBS	Me	150a	66:34	8	210	86

^{a)} Die Regioselektivität wurde mittels ¹H-NMR Analyse des Rohproduktes bestimmt. ^{b)} Ausbeute der isolierten Produkte nach der säulenchromatographischen Reinigung. ^{c)} Literaturwert.^[9] ^{d)} Reaktion wurde in Toluol durchgeführt.

Die in Tabelle 24 gezeigten Ergebnisse machen eine ganze Reihe an Effekten deutlich; zuerst wurde der von Mikami publizierte Versuch wiederholt und es wurden identische Ergebnisse erhalten. Zu erkennen ist die leicht gesteigerte Regioselektivität bei den TBS-substituierten Dienen (**150a** und **150b**, R² = TBS) im Vergleich zu den Ac substituierten Dienen (**132a** und **132b**, R² = Ac) (Eintrag 2 vs. 3, Eintrag 4 vs. 5, Eintrag 6 vs. 7 und Eintrag 8 vs. 9). Dies ist mit der Elektronik der Diene zu erklären, da die TBS-Gruppe weniger elektronenziehend wirkt und das Dien somit stärker polarisiert wird. Dieser Befund steht im Einklang mit den bereits erwähnten Ergebnissen von Boeckman *et al.*^[214] Die Selektivität wird ebenfalls verbessert, wenn die Methylgruppe im Dien (**132b** und **150a**, R³ = Me) vorhanden ist (Eintrag 2 vs. 4 und Eintrag 3 vs. 5), was sich in gleicher Weise erklären lässt. Überraschenderweise verschlechtert sich die Regioselektivität dramatisch mit dem Einführen der OMe Gruppe in das Dienophil **125** (Einträge 2-5 vs. 6-9). Die Reaktivität der Diene geht mit der Selektivität einher, d.h. je schneller das Dien reagiert, desto besser ist auch die Regioselektivität. Bei den Dienophilen ist dieser Trend nicht zu beobachten. Hier reagieren beide Dienophile ungefähr gleich schnell, zeigen aber stark unterschiedliche Selektivitäten. Das Wechseln des Lösungsmittels hin zu Toluol zeigte keinerlei Einfluss auf die Ergebnisse der Reaktion.

Bemerkenswert bei allen Reaktionen aus Tabelle 24 ist die extrem hohe *endo*-Selektivität; dies konnte anhand der kleinen Kopplungskonstante zwischen der 1-Position und der 9a-

Position von nur $^3J_{1,9a} = 3.6 - 3.9$ Hz in allen Produkten nachgewiesen werden (siehe Abbildung 24). In keinem der Fälle konnten auch nur Spuren des *exo*-Produktes festgestellt werden. Die stereochemische Zuordnung der Regio- und Diastereomere wurde durch die schnell verlaufende Aromatisierung der Produkte, welche über eine Eliminierung und Oxidation verläuft, stark erschwert. Diese Folgereaktion ist gut bekannt und führte dazu, dass bisher keinerlei analytische Daten für die Produkte **133**, **210**, **220** – **225** publiziert wurden.^[9, 212-214, 221] Die Isolation der Produkte gelang, wenn die Reaktionen unter strikt inerten Bedingungen durchgeführt wurden und die säulenchromatographische Aufreinigung möglichst zügig durchgeführt wurde. Anschließend konnten einige der Produkte **133**, **210**, **220** – **225** durch Umkristallisation oder durch einfaches Umfällen aus Petrolether analytisch rein gewonnen werden. Die Trennung der beiden Regioisomere **A** und **B** war mittels einfacher Chromatographie nicht möglich und erfolgte mittels MPLC. In einigen Fällen konnte allerdings keine vollständige Trennung erreicht werden und es mussten die Gemische analysiert werden.

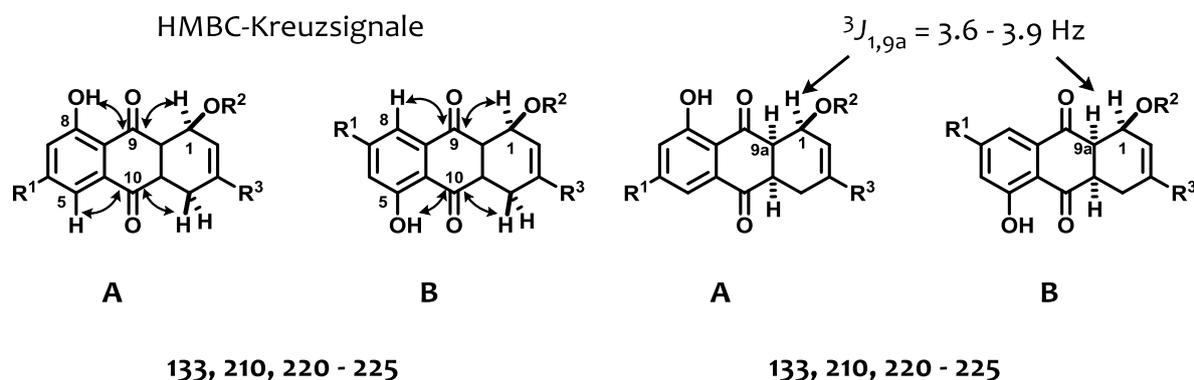


Abbildung 24: Analyse der Regio- und Stereochemie der Diels-Alder Produkte **133**, **210**, **220** – **225** (**A** und **B**).

Die genaue Zuordnung der Regioisomere erfolgte mittels HMBC. Hierbei wurden die Fernkopplungen ($> ^2J$) zwischen Wasserstoffen und Kohlenstoffen untersucht (Abbildung 24). Ausgehend von der Hydroxygruppe in 8-Position oder 5-Position und von dem aromatischen Proton in 5- oder 8-Position wurden die beiden Carbonylgruppen 9 und 10 identifiziert. Danach konnte die Nachbarschaft der Protonen des zweiten Ringes eindeutig diesen beiden Carbonylgruppen zugeordnet werden. Weil beide Regioisomere analysiert werden

konnten, wurden auf diese Weise die meisten Produkte eindeutig identifiziert. Die $^1\text{H-NMR}$ Spektren der beiden Regioisomere **A** und **B** wurden für alle Produkte **133**, **210**, **220** – **225** als nahezu identisch gefunden. Lediglich die Signale für die OH-Gruppen (in 5-bzw.8-Position) zeigten charakteristische Verschiebungen. Somit konnten, mittels Analogie letztlich alle Produkte eindeutig zugeordnet werden (Tabelle 25).

Tabelle 25: Charakteristische chemische Verschiebungen der OH-Protonen (OH an C-8).

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Produkt	δ A	δ B	$\Delta\delta$
1	H	Ac	H	133	11.99	11.75	0.24
2	H	TBS	H	220	12.21	11.64	0.57
3	H	Ac	Me	221	12.01	11.75	0.26
4	H	TBS	Me	222	12.22	11.65	0.57
5	OMe	Ac	H	223	12.32	12.03	0.29
6	OMe	TBS	H	224	12.52	11.93	0.59
7	OMe	Ac	Me	225	12.35	12.03	0.33
8	OMe	TBS	Me	210	12.53	11.93	0.60

Wie aus Tabelle 25 zu erkennen ist, zeigten die Regioisomere **A** der D.A. Produkte **210**, **220**, **222** und **224** mit der TBS-Schutzgruppe immer um ca. 0.6 ppm ins Tieffeld verschobene Signale im Vergleich zu den **A**-Regioisomeren. Bei den Produkten mit der Ac-Schutzgruppe **133**, **221**, **223** und **225** wurde immer eine Tieffeldverschiebung der Signale, gehörend zu den Isomeren **A** um ca. 0.2 ppm – 0.3 ppm, im Vergleich zu den Signalen gehörend zu **B**, beobachtet. Diese Signale wurden verwendet, um das Regioisomerenverhältnis aus den Rohprodukten zu bestimmen. Letztendlich konnten die Zuordnungen durch eine Röntgenstrukturanalyse des Produktes **222-A** bewiesen werden (Abbildung 25).

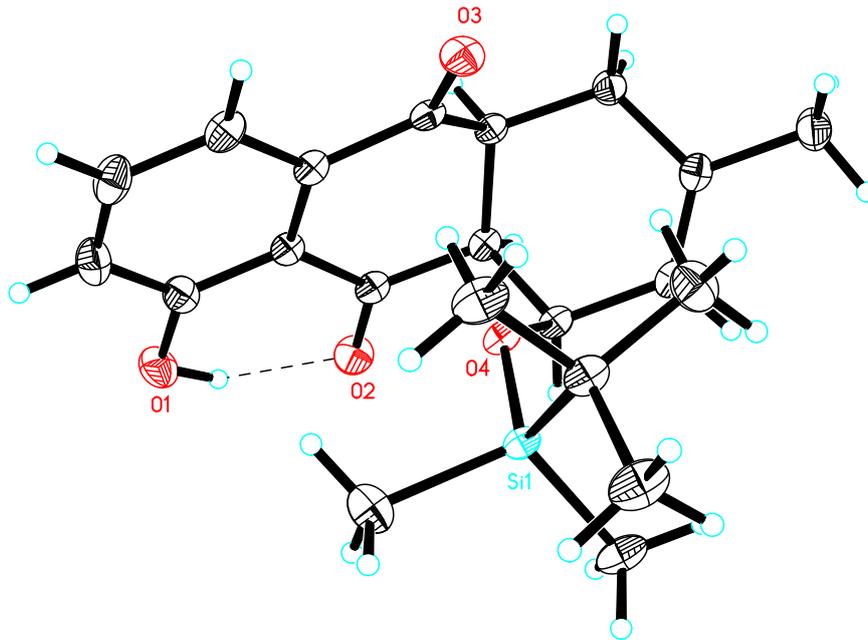


Abbildung 25: Kristallstruktur des Diels-Alder Produktes **222-A** (CCDC 1000648).

In der Kristallstruktur der Verbindung **222-A** kann sowohl die korrekte Regioselektivität, als auch die korrekte *endo*-Zuordnung eindeutig erkannt werden. Des Weiteren ist die intramolekulare Wasserstoffbrücke zu erkennen. Bemerkenswert ist hier die offensichtliche starke Ringspannung, welche zu der Verzerrung und Verbiegung des Tricyclus führt.

Als nächstes wurden die katalytischen, enantioselektiven Reaktionen mit dem chiralen Ti-(*S*)-BINOL-Komplex als Katalysator durchgeführt. Dabei wurden die Reaktionen nach genau 2 h Reaktionszeit gestoppt und auf Umsatz und Regioselektivität untersucht. Auf diese Weise sollten die relativen Reaktivitäten abgeschätzt werden (Tabelle 26).

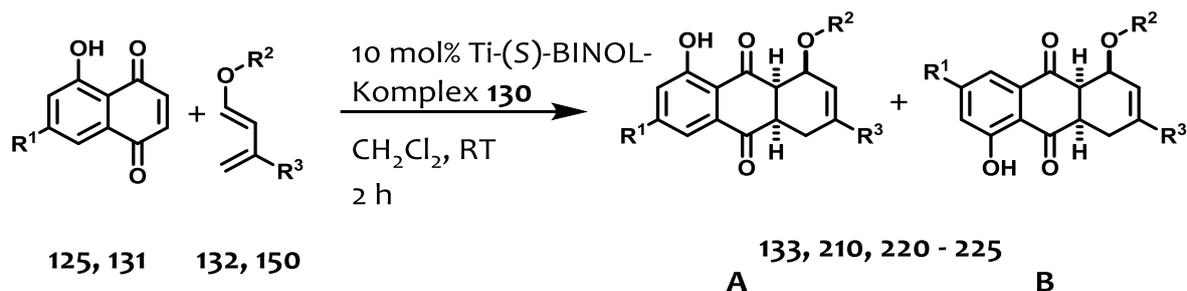


Tabelle 26: Ergebnisse der „Mikami“-katalysierten, enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Umsatz nach 2 h [%] ^a	Produkt	A:B	e.r. ^b A	e.r. ^b B
1 ^c	H	Ac	H	-	133	99:01	88:12– 98:2	-
2	H	Ac	H	37	133	28:72	76:23	97:03
3 ^d	H	Ac	H	19	133	66:34	73:27	82:18
4	H	TBS	H	18	220	78:22	60:40	99:01
5	H	Ac	Me	74	221	26:74	70:30	97:03
6	H	TBS	Me	26	222	01:99	-	99:01
7	OMe	Ac	H	41	223	10:90	77:23	96:04
8	OMe	TBS	H	15	224	17:83	n.b.	n.b.
9	OMe	Ac	Me	93	215	01:99	-	99:01
10	OMe	TBS	Me	29	210	01:99	-	99:01
11 ^d	OMe	TBS	Me	53	210	1:7	76:24	94:06

^a) Umsätze und Regioselektivitäten wurden mittels ¹H-NMR Analyse der Roh-Produkte bestimmt. ^b) Enantioselektivitäten wurden mittels HPLC-Analyse bestimmt. ^c) Literaturwert.^[9]

^d) Reaktion wurde in Toluol durchgeführt.

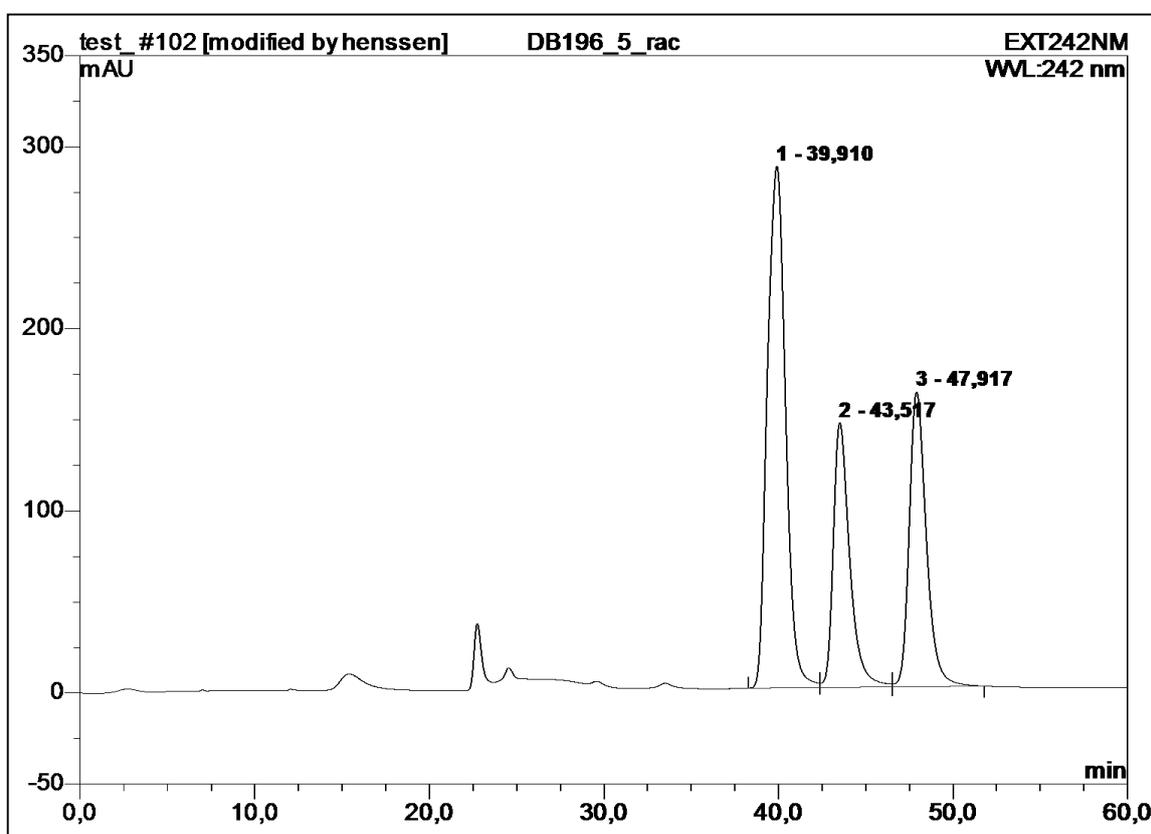
Zuerst wurde das ursprüngliche Experiment, das von Mikami publiziert wurde, exakt reproduziert.^[9] Überraschenderweise wich das Ergebnis jedoch stark von den veröffentlichten Werten ab (Eintrag 1). Während die Gruppe um Mikami das Regioisomer **133-A** als einziges Produkt mit sehr guter Enantioselektivität erhalten hatte, wurde hier das Regioisomer **133-B** als Hauptprodukt mit sehr guter Enantioselektivität (e.r. = 97:3) erhalten (Eintrag 2). Es

ist gerade für diesen Komplex bekannt, dass die Selektivität, besonders die Enantioselektivität, von der Präparation des Katalysators abhängt. Insbesondere spielt die Quelle des Molekularsiebs (Hersteller), sowie seine Verarbeitung und Wassergehalt eine entscheidende Rolle. Der hier aufgetretene starke Einfluss auf die Regioselektivität ist jedoch bisher nicht beobachtet worden. Wurde die Reaktion noch einmal in Toluol wiederholt, so konnte die Regioselektivität umgekehrt werden und es wurde Regioisomer **133-A** als Hauptprodukt (Eintrag 3) erhalten. Gleichzeitig verlief die Reaktion langsamer (19 % vs. 37 % Umsatz) und mit einer schlechteren Enantioselektivität für Regioisomer **133-B** (*e.r.* = 82:18) und einer unverändert mittleren Enantioselektivität für das Regioisomer **133-A** (*e.r.* = 73:27) (Eintrag 3). Insgesamt wurden mit Juglone (**131**) eher schlechte bis mittlere Regioselektivitäten erhalten (Einträge 2 – 6), während mit 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) gute (17:83, Eintrag 8) bis sehr gute (01:99, Einträge 9 und 10) Regioselektivitäten, zu Gunsten des Regioisomers **A**, erhalten wurden. Das bedeutet, dass die Methoxygruppe im Dienophil **125** sowohl bei der unkatalysierten, als auch bei der katalysierten Reaktion das Produktverhältnis hin zum Isomer **B** verschiebt. Für alle Reaktionen zeigte das Produkt **A** schlechtere Enantiomerenverhältnisse (*e.r.* = 60:40, Eintrag 4 bis *e.r.* = 77:23 Eintrag 7) als das Produkt **B**, welches durchgehend sehr gute Enantiomerenverhältnisse (*e.r.* = 97:03 bis 99:01) lieferte. Eine mögliche Erklärung könnte in der schnelleren, unkatalysierten Hintergrundreaktion liegen. Einen weiteren Einfluss zeigt die Methylgruppe in 3-Position (R^3) der Diene **132b** und **150a**. Diese verschiebt das Produktverhältnis noch etwas mehr in Richtung der Regioisomere **B**. Der Einfluss der OTBS-Gruppe, welche gleichzeitig sterisch anspruchsvoller und noch elektronenschiebender als die OAc-Gruppe ist, zeigt keine eindeutigen Tendenzen. Während in manchen Fällen die Regioselektivität mit OTBS verbessert wird, verschlechtert sie sich in manchen Fällen wieder im Vergleich zur OAc Gruppe. Der vergrößerte sterische Anspruch der TBS-Gruppe schlägt sich auch in den leicht verbesserten Enantioselektivitäten der Reaktionen nieder. Zwar zeigen alle Reaktionen sehr gute Enantioselektivitäten für das Regioisomer **B** die größer als *e.r.* = 96:04 sind, doch wurden mit den TBS-geschützten Dienen **150a** und **150b** durchgehend perfekte Enantiomerenüberschüsse von *e.r.* = 99:01 erhalten. Die TBS-geschützten Diene **150a** und **150b** zeigten unter Lewis-sauren Bedingungen Zersetzungserscheinungen, was zu schlechteren Umsätzen im Vergleich zu den Ac-geschützten Dienen **132a** und **132b** führte. Zwar kann das durch den Einsatz von Toluol als

Lösungsmittel abgefangen werden, doch führt das gleichzeitig zu schlechteren Enantiomenüberschüssen (vergleiche Schema 82). Vermutlich ließe sich das Problem auch durch eine langsamere Zugabe des Diens oder sukzessive Zugabe des Diens in verschiedenen Zeitabständen lösen. Das beste Ergebnis wurde für die Reaktion von 1-Acetoxy-3-methyl-2-butadien (**132b**) mit 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) beobachtet. Hier wurde nach 2 h fast vollständiger Umsatz erreicht und das Produkt konnte in 93 % Ausbeute mit perfekten Regioisomeren- und Enantiomerenverhältnissen isoliert werden (siehe Abbildung 26 und Abbildung 27).

102 DB196_5_rac

Sample Name:	DB196_5_rac	Injection Volume:	5,0
Vial Number:	GC4	Channel:	EXT242NM
Sample Type:	unknown	Wavelength:	242
Control Program:	IC 100A-0,5mlpromin-60 min	Bandwidth:	0
Quantif. Method:	test_BEA	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	5:05 PM	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	60,00	Sample Amount:	1,0000

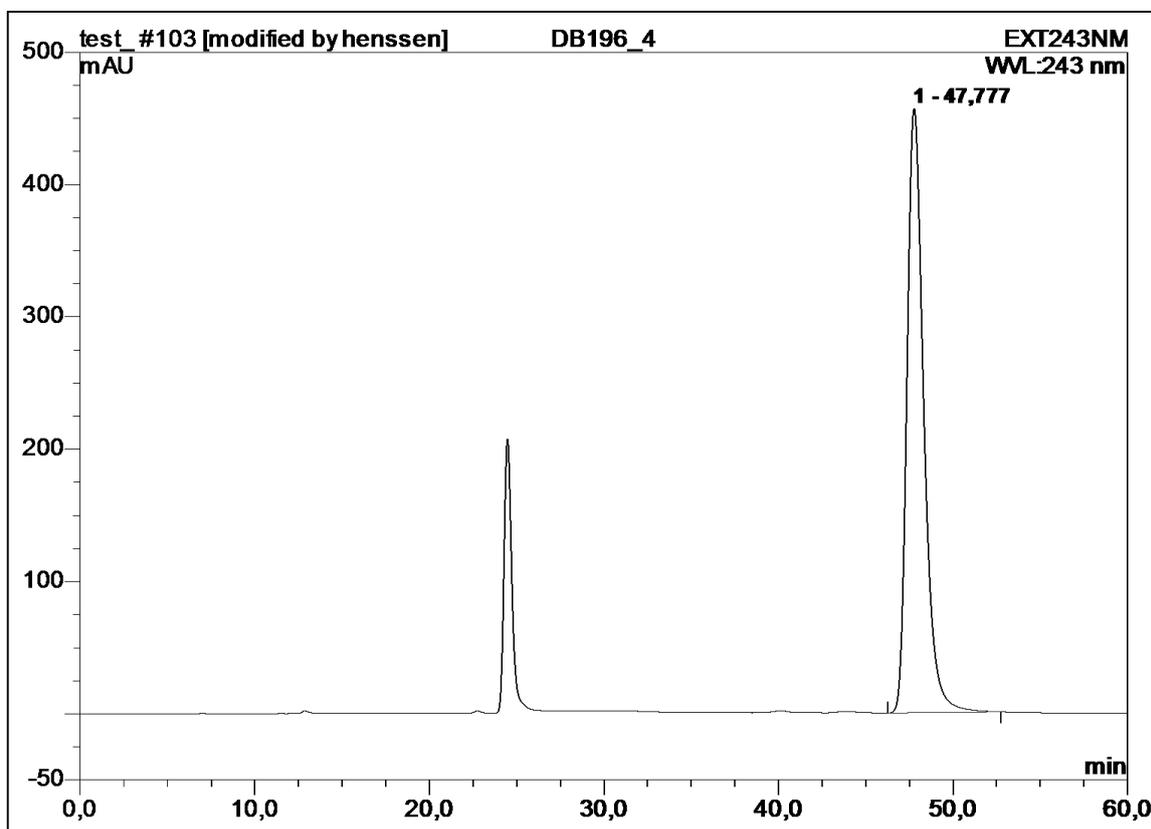


No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	39,91	n.a.	286,411	346,002	50,31	n.a.	BM
2	43,52	n.a.	145,210	158,271	23,01	n.a.	M
3	47,92	n.a.	161,869	183,454	26,68	n.a.	MB
Total:			593,490	687,727	100,00	0,000	

Abbildung 26: HPLC-Chromatogramm der racemischen Verbindungen 225-A und 225-B.

103 DB196_4

Sample Name:	DB196_4	Injection Volume:	5,0
Vial Number:	GC6	Channel:	EXT243NM
Sample Type:	unknown	Wavelength:	243
Control Program:	IC 100A-0,5mlpromin-60 min	Bandwidth:	0
Quantif. Method:	test_BEA	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	6:07 PM	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	60,00	Sample Amount:	1,0000



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	47,78	n.a.	456,708	509,287	100,00	n.a.	BMB
Total:			456,708	509,287	100,00	0,000	

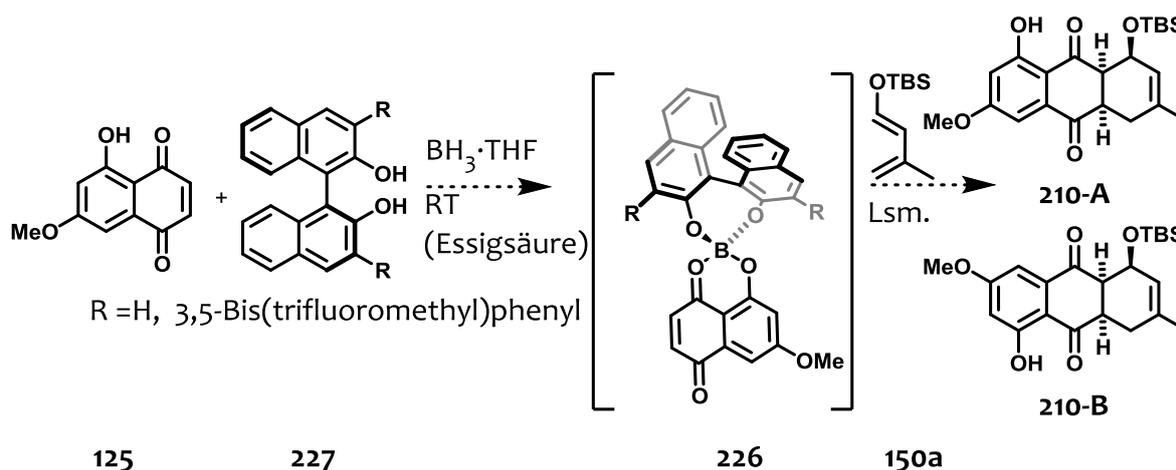
Abbildung 27: HPLC-Chromatogramm der enantiomerenreinen Verbindung 225-B.

Für diese Substanz **225-B** konnte ein sehr großer Drehwert bestimmt werden ($[\alpha]_D^{20} = +420.7$, $c = 0.27$, CHCl_3), leider konnte mangels Referenzen die absolute Konfiguration des Produktes **225-B** nicht ermittelt werden.

Eine ganze Reihe an Publikationen beschäftigt sich mit der Struktur und insbesondere mit der optimalen Herstellung des „Mikami“-Katalysators.^[192, 194-196] Bei dieser Studie hat sich gezeigt, dass sorgfältige Optimierungen der „Mikami“-Katalysator Präparationen notwendig, aber auch lohnenswert sind. Die durchgehend hohen Enantioselektivitäten aus Tabelle 26 wurden alle mit nur einer Charge des Katalysators erreicht. Die optimierte Herstellung dieses Katalysators ist detailliert in Kapitel 6.8.1 beschrieben. Doch leider sind bisher alle Versuche, die Struktur des Komplexes zu bestimmen, gescheitert. Berichte wonach BINOL-TiCl₂ die katalytisch aktive Spezies sei, konnten widerlegt werden. Zum Beispiel anhand eines starken nicht linearen positiven Effektes.^[9, 196] Aus diesen Gründen kann hier keine Aussage zu der wirklich katalytischen Spezies und somit auch nicht zu dem Übergangszustand gemacht werden. Nichtsdestotrotz konnte mit der vorgelegten Studie eine Reihe an Regeln abgeleitet werden, die für die Vorhersage von Produktverteilungen für zukünftige Diels-Alder Reaktionen von hohem Wert sein werden.

4.6.5 Versuche zur enantioselektiven Lewis-Säure vermittelten Diels-Alder Reaktion

Ein weiterer möglicher Ansatz zur Lösung des Regioselektivitätsproblems basierte auf der Publikation von Kelly *et al.*^[189, 271] Hier wurde die Bildung eines Komplexes zwischen einer chiralen Lewis-Säure und dem Substrat berichtet. Dieser Komplex ist in der Lage, in einer diastereoselektiven Diels-Alder Reaktion mit einem Dien zu reagieren. Anschließend wurde der Komplex während der Aufarbeitung gespalten und es wurde das enantiomerenangereicherte Produkt isoliert. Als chirale Lewis-Säure Komplexe wurden Derivate des BINOL verwendet, welche an ein Bor-Atom gebunden waren. Dieses konnte nun an eine β -Hydroxycarbonylfunktion koordinativ binden und so gleichzeitig die Carbonylgruppe aktivieren und eine chirale Umgebung um diese schaffen. Das System wurde auf die hier gegebene Fragestellung übertragen und ist in Schema 83 gezeigt.

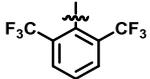


Schema 83: Versuche zur enantioselektiven Lewis-Säure vermittelten Diels-Alder Reaktion.

Demnach wurde versucht, erst den chiralen Komplex **226** aus BINOL **227** (oder einem Derivat), BH_3 und dem Dienophil **125** zu erzeugen. Dieser sollte dann sofort weiter mit dem Dien **150a** zu dem gewünschten Produkt **210-A** reagieren. Hierbei wurde die Vorschrift von Kelly *et al.*^[189] übernommen und es wurde versucht, diese durch Variation an das gegebene System anzupassen und zu optimieren. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Versuche zur Lewis-Säure vermittelten, enantioselektiven Diels-Alder Reaktion.

Eintrag	R	Essig-säure	Lsm.	Temp. [°C]	A:B	Ausbeute [%]	ee (210-A)	ee (210-B)
1	H	Ja	THF	-78	-	0	-	-
2	H	Ja	THF	-78 bis RT	3:1	63	68	0
3	H	Ja	Toluol	-78	3:1	30	76	0
4	H	Nein	Toluol	-50	1:1	<30	0	0
5	H	Nein	THF	-50	3:1	<30	60	0
6	H	Nein	CH_2Cl_2	-50	2:1	<30	63	0

Eintrag	R	Essigsäure	Lsm.	Temp. [°C]	A:B	Ausbeute [%]	ee (210-A)	ee (210-B)
7		Ja	THF	-78	-	0	-	-

Bei den Versuchen konnten Enantioselektivitäten bis zu 76 % für das Regioisomer **210-A** erreicht werden (Eintrag 3). Die regioisomeren Produkte **210-B** wurden immer als racemische Gemische erhalten. Dieser Befund ist ein starker Hinweis, der die in Schema 83 gezeigte Hypothese zum Reaktionsablauf stark unterstützt. Leider konnte die Reaktion nicht weiter optimiert werden. So konnte zum Beispiel der Einsatz des sterisch wesentlich anspruchsvolleren 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-BINOL Liganden nicht erfolgreich durchgeführt werden, obwohl dieser als der beste Ligand für diese Reaktion beschrieben wurde. Ein weiterer wichtiger Nachteil der gezeigten Methode stellt der stöchiometrische Einsatz des Liganden dar. Dies macht die Aufarbeitung und Isolation der Produkte sehr schwierig und die ganze Methode sehr teuer. Aus diesem Grund wurde darauf verzichtet weitere Untersuchungen zu dieser Strategie anzustellen.

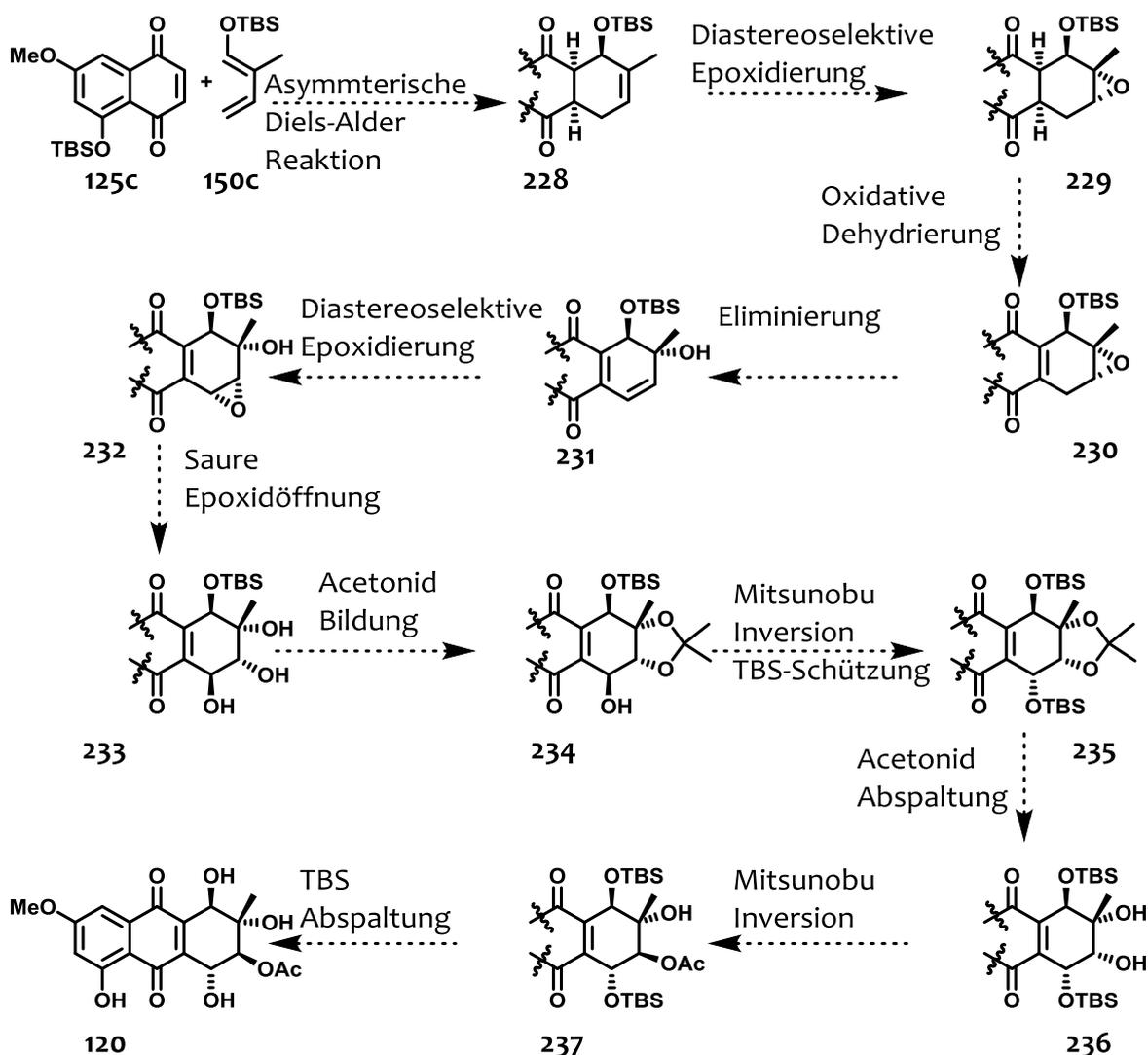
4.7 Mögliche zukünftige Lösungen für die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol M

Um die Totalsynthese von Altersolanol M (**120**) doch noch zum Abschluss bringen zu können, müssen einige Schlüsse aus den gemachten Erfahrungen gezogen werden. Wenn eine enantioselektive Diels-Alder Reaktion unter Einsatz des „Mikami“-Katalysators erfolgreich sein soll, so muss die beobachtete Regioselektivität beachtet werden. Das heißt, dass das Dien in einer solchen Weise verändert werden muss, dass die neue Regioselektivität konstruktiv genutzt werden kann (Substratengineering). Auch wird es wohl nötig sein, weitere Katalysatoren für die Cycloaddition zu finden, oder gar neue, auf das Substrat angepasste, Varianten zu entwickeln (Katalysatorengineering). Und schließlich müssen in Zukunft zusätzlich alternative, nicht auf einer enantioselektiven Diels-Alder Reaktion beruhende, Ansätze entwickelt und getestet werden, um möglichst mehrere „Standbeine“ bei der Synthese zu haben (Strategieengineering). In diesem Kapitel sollen drei mögliche Lösungen, unter Einbeziehung der oben genannten Kriterien vorgestellt werden.

4.7.1 Modifikation des Dienes hin zur konstruktiven Nutzung der beobachteten Regioselektivität (Substratengineering)

Die in Kapitel 5.2.3 beschriebene Regioselektivität der „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktion wird sich kaum durch einfache Veränderung der Reaktionsbedingungen, wie Temperatur, Lösungsmittel etc. umkehren lassen. Deshalb muss das Dien so modifiziert werden, dass die Methylgruppe im Endprodukt an der richtigen Position vorliegt. Das bedeutet nichts anderes als, statt dem (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150a**) muss das (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl-1,3-butadien (**150c**) eingesetzt werden (Schema 84).

Enantioselektive Diels-Alder Reaktionen in der Naturstoffsynthese



Schema 84: Vorgeschlagene Strategie zur konstruktiven Nutzung der beobachteten Regioselektivität der Diels-Alder Reaktion.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Schutzgruppen am Alkohol von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) die Regioselektivität der unkatalysierten Diels-Alder Reaktion im gleichen Sinne umkehren, wie es auch von den hier beschriebenen „Mikami“-katalysierten Reaktionen beobachtet wurde.^[164, 213, 214] Aus diesem Grund sollte die katalytische, enantioselektive Diels-Alder Reaktion zwischen 5-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125c**) und (*E*)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl-1,3-butadien (**150c**) absolut regioselektiv verlaufen. Die anschließenden Schritte sollten sehr ähnlich denen aus Schema 75 machbar sein. Nach der diastereoselektiven Epoxidierung, der oxidativen Dehydrierung und der basenvermittelten Eliminierung muss der entstehende Alkohol **231** wie-

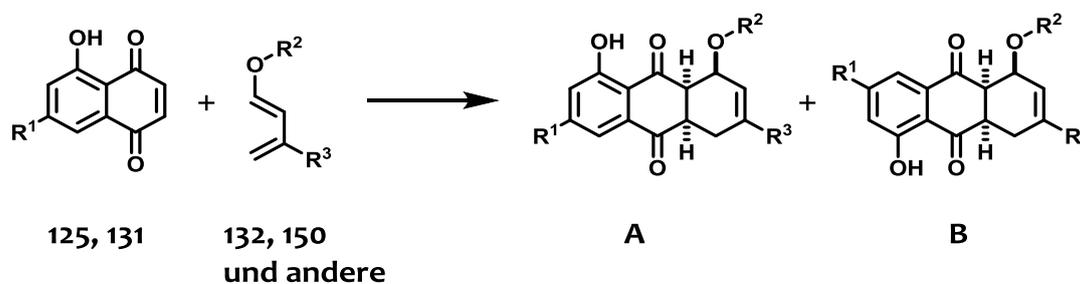
der einer diastereoselektiven Epoxidierung unterworfen werden. Hierbei schirmt die Methylgruppe zusammen mit der OTBS-Gruppe die Vorderseite sterisch ab und die OH-Gruppe wirkt dirigierend zur Rückseite. Hierdurch sollte diese Epoxidierung mit sehr guten Diastereoselektivitäten ablaufen. Die regioselektive Epoxidöffnung, wie auch die Acetonid Bildung sind sehr stark an die Arbeiten von Krohn angelehnt, welcher diese Reaktionen bei der Totalsynthese von Altersolanol A (**121a**) mit nahezu identischen Substraten durchgeführt hat.^[164] Eine Mitsunobu-Inversion mit anschließender TBS-Schützung würde den Alkohol in 4-Position in die richtige Konfiguration überführen. Als nächstes soll dann die Acetal-Schutzgruppe wieder abgespalten werden und der sekundäre Alkohol, selektiv neben dem tertiären Alkohol, auch mittels einer Mitsunobu-Inversion direkt in das entsprechende Acetat **237** überführt werden. Zum Schluss müssen nur noch die drei TBS-Gruppen abgespalten werden, um zu dem Naturstoff **120** zu kommen. Diese Synthesestrategie ist zwar einerseits länger als die bisher versuchten, andererseits ist sie aber wesentlich näher an die von Krohn publizierte Totalsynthese von Altersolanol A (**121a**) angelehnt, was die Synthese erheblich vereinfacht. Auch wäre mit dieser Taktik zumindest die Möglichkeit einer enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol A (**121a**) möglich. Hierzu müsste nur der erste Schritt der Synthese nach Krohn (siehe Schema 42) in einer „Mikami“-katalysierten Variante durchgeführt werden. Alle weiteren Schritte könnten unverändert übernommen werden.

4.7.2 Mit neuen Katalysatorsystemen zur gewünschten Regioselektivität (Katalysatorengineering)

Der Hauptnachteil des „Mikami“-Katalysators ist nicht die unerwünschte Regioselektivität der Cycloaddition, schließlich vermag der Komplex die Reaktion mit exzellenter Regio-, Diastereo und Enantioselektivität zu katalysieren (siehe Kapitel 4.6.4). Der größte Nachteil des Katalysators ist die Tatsache, dass weder die Struktur der katalytisch aktiven Spezies noch Präkatalysatoren mit definierter Struktur bekannt sind. Denn das ist der Grund, warum es immer noch keine neuen Varianten dieses Komplexes gibt. Besonders deutlich wird diese Tatsache, wenn man die Entwicklung anderer Katalysatorsysteme in den letzten Jahren zum Vergleich nimmt, wie z.B. die Entwicklung, die die Metathesekatalysatoren in den

letzten Jahren durchgemacht haben. Die Entwicklungen von enantioselektiven Katalysatoren,^[85-87] von (*Z*)-selektiven Katalysatoren^[60, 84, 88-92] und die Entwicklung von Alkin-Metathese Katalysatoren^[93] waren nur mit der detaillierten Kenntnis der katalytisch aktiven Spezies und dem tiefen Verständnis für den Mechanismus möglich. Im Lichte dieser Entwicklungen vermag man das Potential, welches dem „Mikami“-Komplex noch innewohnt zu erahnen.

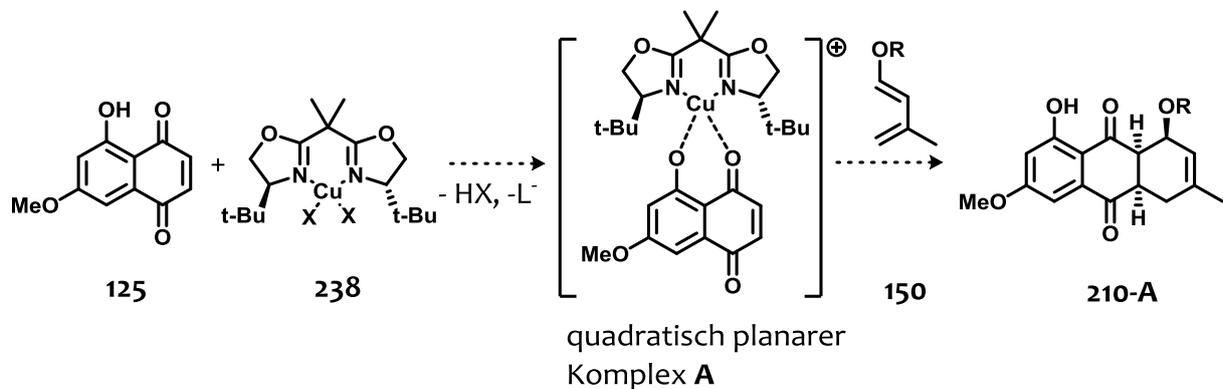
Um einen neuen Katalysator zu finden, der in der Lage ist, die erwünschte Diels-Alder Reaktion der zweiten Synthesestrategie (siehe Schema 75) mit hohen Enantio- und vor allem Regioselektivitäten zu katalysieren, müssen die substratspezifischen Gegebenheiten berücksichtigt werden. Der Katalysator muss so designt sein, dass er selektiv nur an die Carbonylgruppe in 1-Position des Dienophils **125** oder **131** koordiniert. Aus verschiedenen Studien zu achiralen, Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder Reaktionen mit Juglone basierten Dienophilen ist bekannt, dass diese mit einigen Lewis-Säuren [$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{B}(\text{OAc})_3$] die Regioselektivität zu Gunsten von Produkt **A** verschoben haben. Dagegen konnte mit anderen Lewis-Säuren (MgI_2 oder AlCl_3), die Regioselektivität hin zum Produkt **B** verschoben werden (Schema 85).^[212, 214, 272]



Schema 85: Lewis-Säure abhängige Regioselektivität der Diels-Alder Reaktion von Juglone basierten Dienophilen **125**, **131** mit verschiedenen Dienen **132**, **150**.

Diese Beobachtungen machen deutlich, wie schwierig es ist, die richtige Lewis-Säure für diese Reaktion vorherzusagen und dass ein Screening an vielen verschiedenen Metallen nötig sein wird, um den optimalen Metallkatalysator zu finden. Andererseits sollte eine Alkoholfunktion in 8-Position des Dienophils es möglich machen, einen Katalysator zu entwickeln, der selektiv an die Carbonylgruppe in 1-Position bindet. Hierzu muss der Katalysator so gestaltet sein, dass zwei Koordinationsstellen am Katalysator frei sind, um an die beiden

Sauerstofffunktionalitäten zu binden. Damit dieser Komplex dann noch die beiden enantiotropen Seiten des Dienophils unterschiedlich stark abschirmen kann, muss der Ligand eine C_2 -Symmetrie aufweisen. Aus der Vielzahl an C_2 -symmetrischen Liganden stechen die Bis(oxazolin)-Liganden, die sogenannten BOX-Liganden und ihre Derivate stark heraus.^[273-275] Von diesen Liganden sind vielfältige chirale Varianten und auch Komplexe mit vielen verschiedenen Metallen bereits synthetisiert worden. Als Lewis-Säure Katalysatoren in enantioselektiven Reaktionen, oft auch in Diels-Alder Reaktionen, sind diese Komplexe schon oft eingesetzt worden.^[276-283] Damit sollte es möglich sein, eine Metall-Ligand-Kombination zu finden, welche optimal an das Dienophil koordiniert und so eine hohe Regio- und Enantioselektivität für die Diels-Alder Reaktion liefert (Schema 86).



Schema 86: Vorschlag für eine Cu-BOX **238** katalysierte Diels-Alder Reaktion zur Herstellung von Altersolanol M (**120**).

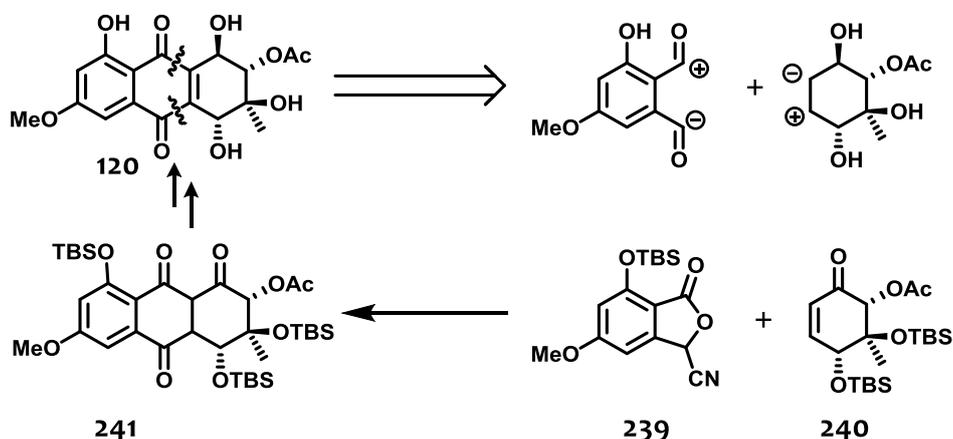
Wie eine solche Reaktion aussehen könnte, ist in Schema 86 beispielhaft an einem Cu-BOX Komplex **238** gezeigt. Dabei wird Kupfer, welches bevorzugt planar-quadratische Komplexe bildet, von dem zweizähligen BOX-Liganden komplexiert. Dieser Komplex, oder eine Variante davon mit einem anderen Metall, sollte dann bevorzugt an die Oberseite des Dienophils **125** binden und einen kationischen Komplex **A** formen. Dieser sollte dann wesentlich reaktiver gegenüber Dienen **150** werden und so die Reaktion stark beschleunigen. Durch die beiden *tert*-Butyl Reste am Komplex sollten die beiden Seiten des Dienophils **125** sehr stark unterschiedliche sterische Abschirmung erfahren und so die Reaktion nur von der Vorderseite zu dem Produkt **210-A** stattfinden. Mit diesem, für das Substrat optimierten Komplex, sollte dann wieder die Strategie, wie sie in Schema 75 gezeigt ist, gangbar sein

und so die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol M (**120**) komplettiert werden können.

4.7.3 Mögliche neue Synthesestrategien zur Totalsynthese von Altersolanol M (Strategieengineering)

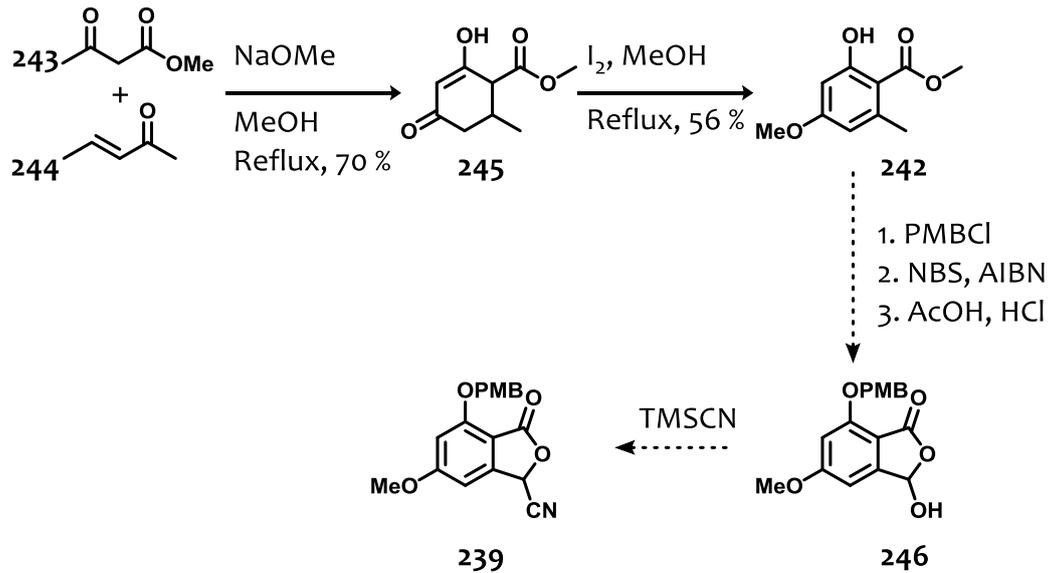
Abgesehen davon, die bisherigen Synthesestrategien durch Substratvariation oder Katalysatorvariation wieder aufzunehmen, besteht auch die Möglichkeit, eine komplett neue Synthesestrategie zu entwickeln, welche z.B. nicht auf einer enantioselektiven Diels-Alder Reaktion basiert. Eine mögliche alternative Lösung dieses Syntheseproblems soll in diesem Kapitel vorgestellt werden.

Ein alternativer retrosynthetischer Schnitt zur Diels-Alder Reaktion ist in Schema 87 gezeigt und besteht aus einer Michael-Addition / Claisen-Kondensations-Kaskade, welche zu den beiden Synthons **239** und **240** führt (Schema 87). Diese würden zu dem Vorläufer **241** reagieren. Diese Kaskade ist in die Literatur als die Kraus- oder - leicht verändert - auch als die Hauser Anellierung eingegangen.^[284-287]



Schema 87: Alternativer retrosynthetischer Schnitt zur Synthese von Altersolanol M (**120**).

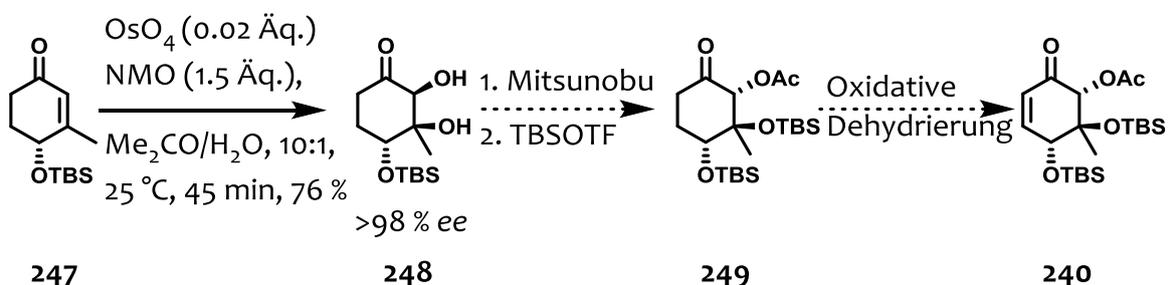
Die Synthese der beiden Bausteine Cyanophthalat **239** und Cyclohexenon **240** könnte analog den literaturbekannten Synthesen einiger enger Verwandter ablaufen. Der aromatische Vorläufer **242** wurde bereits erfolgreich im Multigramm-Maßstab synthetisiert und auch die darauf folgenden Stufen sind, mit anderen Schutzgruppen als PMB, bereits durchgeführt worden (Schema 88).^[288, 289]



Schema 88: Synthese der aromatischen Vorstufe **239** für die Michael-Claisen-Kaskade.

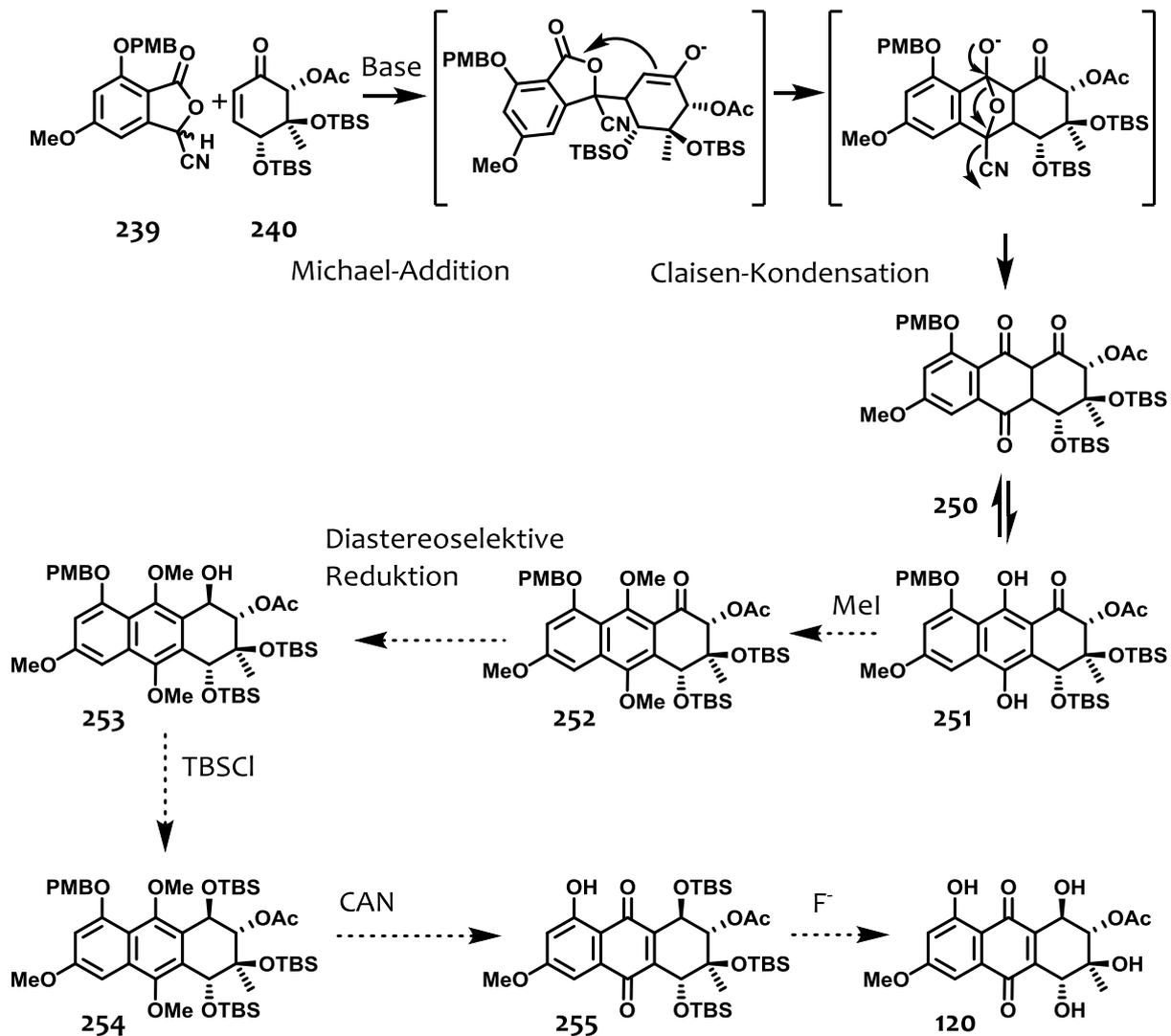
Hierbei soll zuerst, analog der publizierten Synthese, Methylacetoacetat (**243**) mit Methylcrotonat (**244**) zum cyclischen Produkt **245** kondensiert werden. Dieses kann dann anschließend zu dem Produkt **242** durch Iod aromatisiert werden.^[289] Nach der Schützung des phenolischen Alkohols mittels PMBCl und einer radikalischen Dibromierung der Methylgruppe soll eine Hydrolyse erfolgen, welche direkt das cyclisierte Produkt **246** liefern würde.^[289] Eine Behandlung mit dem Reagenz TMSCN zum Cyanphthalat **239** ist als letzte Stufe für die Synthese dieser Zwischenstufe geplant.^[287]

Der enantiomerenreine Cyclohexenon Baustein **240** ist in dieser Form nicht literaturbekannt, allerdings sind bereits mehrere Diastereomere und Derivate dieses hergestellt worden und die Synthese soll sich an diesen Literaturvorschriften orientieren.^[290, 291]



Schema 89: Enantioselektive Synthese des Cyclohexenon Bausteins **240**.

Ausgehend von bekanntem Cyclohexenon **247**,^[290] welches in sechs Schritten aus kommerziell erhältlichen Materialien organokatalytisch herstellbar ist,^[292] kann eine Dihydroxylierung zum Diol **248** nach Literaturvorschrift durchgeführt werden.^[293] Dabei kann der Enantiomerenüberschuss des Produktes durch mehrere Umkristallisationen auf bis zu >98 % ee gesteigert werden. Daran anschließend ist eine selektive Mitsunobu-Reaktion, welche eine Acetatgruppe unter Inversion des stereogenen Zentrums einführen soll, geplant. Dabei ist anzunehmen, dass der sekundäre Alkohol in Gegenwart des tertiären Alkohols reagieren sollte. Dieser soll dann in einer weiteren Stufe vorzugsweise mit einer TBS-Gruppe, zu dem Produkt **249**, geschützt werden. Eventuell lässt sich auf eine Schützung an dieser Stelle ganz verzichten. Mit den beiden Bausteinen **239** und **240** sind die Kraus Anellierung und weitere finale Syntheseschritte geplant (Schema 90).



Schema 90: Geplante Kraus-Anellierung und finale Synthesestufen auf dem Weg zu Altersolanol M (**120**).

Die Bedingungen für eine Kraus-Anellierung, die in der Literatur erfolgreich angewandt wurden, sind vielfältig, sodass es hier einigen Spielraum bezüglich der Base oder des Lösungsmittels gibt.^[286] Das nach der Anellierung entstehende Produkt liegt in zwei tautomeren Formen **250** und **251** vor, wobei das Gleichgewicht stark zu Gunsten der Enolform **251** verschoben ist. Dieses lässt sich auch leicht abfangen, indem man die beiden Enol-Gruppen methyliert (»**252**), was auch eine häufig angewandte Reaktion in der Literatur ist.^[291, 293, 294] Für die diastereoselektive Reduktion steht eine ganze Reihe an möglicher Reduktionsmittel bereit, welche auf ihre Effektivität und Selektivität getestet werden müssen (»**253**). Nach der Schützung mit TBS (»**254**), kann mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) der mittlere

aromatische Ring oxidiert werden, wobei auch die PMB-Schutzgruppe entfernt wird (»255).^[291, 293] Die Abspaltung aller TBS Gruppen soll dann das Altersolanol M (**120**) als Endprodukt liefern.

Vergleicht man diese vorgestellte Syntheseroute mit den bisherigen, Diels-Alder basierten, Strategien, so lassen sich bereits jetzt einige Vor- und Nachteile des neuen Plans abschätzen. Zwar wäre die Gesamtzahl der Synthesestufen etwas höher, aber diese Synthese wäre wesentlich konvergenter, so dass die Anzahl der Stufen in der längsten linearen Sequenz ungefähr gleich bliebe. Der Hauptnachteil dieser Synthese wäre die fehlende Möglichkeit zur späten Diversifizierung. Die Synthese von Regioisomeren, mit verschiedenen Positionen für die Acetat Gruppe, wäre sehr aufwendig, da fast die gesamte Sequenz dazu wiederholt werden müsste.

Abschließend lässt sich wohl sagen, dass die Entwicklung eines geeigneten Katalysators, wie sie ein Kapitel 4.7.2 beschrieben wird, wohl den vielversprechendsten Ansatz zur Lösung dieses Syntheseproblems liefert. Dabei könnte man auf bereits gesammelte Erfahrungen und etablierte Analytik zurückgreifen. Hinzu kommt, dass dann die Anzahl der Synthesestufen, im Vergleich zu den anderen beiden Strategien, geringer wäre und die Möglichkeit zur späten Diversifizierung bestünde. Zuletzt sei noch darauf hingewiesen, dass eine sehr große Anzahl an verschiedenen BOX-Liganden bereits kommerziell erhältlich ist und somit eine breit angelegte Studie zur Bestimmung des optimalen Katalysators vereinfacht ist.

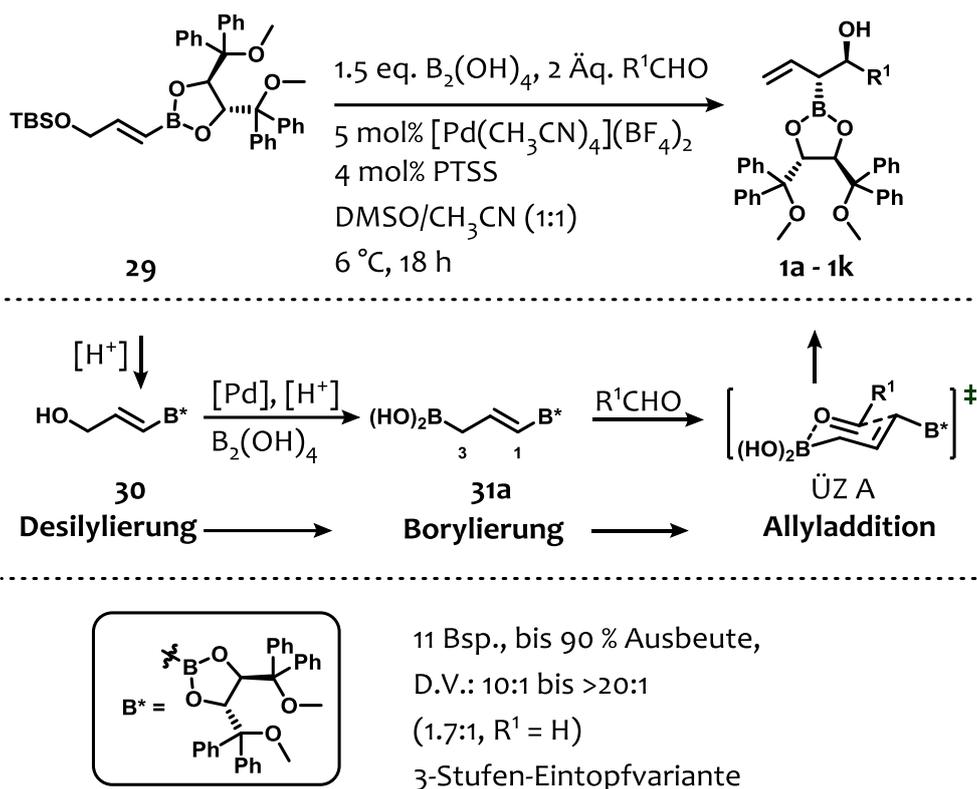
5 Zusammenfassung

5.1 Enantiomerenreine α -chirale Allylboronsäureester als Werkzeuge in der Totalsynthese Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe

5.1.1 Synthese enantiomerenreiner α -chiraler Allylboronsäureester

Das erste Projekt befasste sich mit der Entwicklung stabiler, enantiomerenreiner, α -chiraler Allylboronsäureester **1a** – **1k**. Im Rahmen dieses Projektes wurde die erste Säure und Palladium kokatalysierte Desilylierungs-, Borylierungs- und Allyladditions-Sequenz für den TBS-geschützten Alkohol **29** entwickelt (Schema 91). Hierbei wurde die erste Methode zur direkten Verwendung dieses wenig aktivierten Substrates entwickelt, die eine zusätzliche Entschützung vermeidet. Im Vergleich zu der bisherigen Methode werden einige wichtige Vorteile deutlich. Durch die Verwendung des ungiftigen Tetrahydroxydiboron als Metallierungsreagenz an Stelle von Zinn(II)Chlorid wird die Methode sicherer und umweltfreundlicher. Die dreistufige Eintopfvariante vereinfacht die Synthese der wichtigen Synthesebausteine **1a** – **1k** erheblich, auch durch die Verwendung von Lösungsmitteln, die weder getrocknet, noch entgast werden mussten. Zusätzlich laufen die Reaktionen nun mit stark verbesserten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten ab. Dies lässt sich durch den stärker kontrahierten Übergangszustand **A** aufgrund der stärkeren O-B-Koordination im Vergleich zu einer O-Sn-Koordination erklären. Im Kapitel 3 wird die Anwendung der so hergestellten Allylboronsäureester **1a** – **1k** in der Naturstofftotalsynthese gezeigt. Besonders die beiden Allylboronate (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** ($R^1 = H$), welche auch im größeren Maßstab hergestellt und per MPLC in die beiden Diastereomere (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** getrennt werden konnten, haben sich als wertvolle Reagenzien in der Synthese von Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen **107** erwiesen.

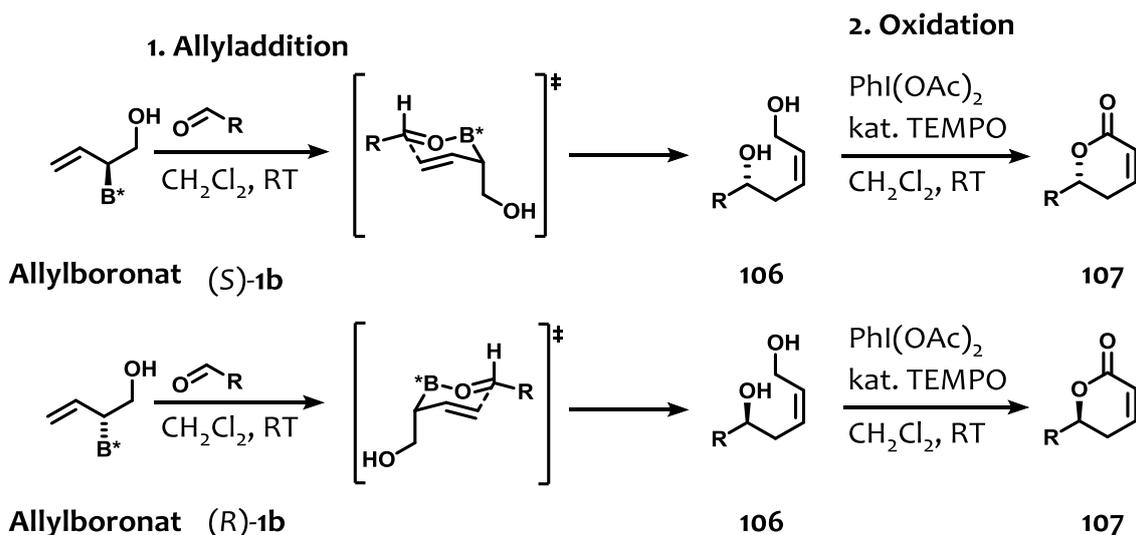
Zusammenfassung



Schema 91: Palladium-katalysierte Carbonyllallylierung hin zu enantiomerenreinen, α -substituierten Allylboronsäureestern **1a – 1k**.

5.1.2 Die Anwendung der α -substituierten Allylboronsäureester in der Synthese von Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen

Die hohe Stabilität, der einfache Zugang, die hohe Diastereoselektivität, sowie die milden Bedingungen in der Allyladdition prädestinieren diese α -substituierten Allylboronsäureester auch für mehrstufige Naturstoffsynthesen. Anhand von 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on enthaltenden Naturstoffen wie dem Rugulacton (**102**), Goniotalamin (**107b**), Parasorbinsäure (**107c**), Massoialacton (**107d**) und deren Derivate und Analoga konnte der zuverlässige und effektive Einsatz in der Synthese gezeigt werden (Schema 92).



Naturstoff	R	Gesamt- ausbeute	<i>e.r.</i>
Parasorbinsäure (107c)		26 %	>99:1
Goniothalamine (107b)		51 %	97:3
Massoia Lacton (107d)		75 %	97:3
Rugulacton (107a)		85 %	99:1
5 weitere Bsp.	R = Alkyl, Aryl	33 bis 83 %	95:5 bis 99:1

Schema 92: Ergebnisse zur Synthese verschiedener 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on-haltiger Naturstoffe **102**, **107**.

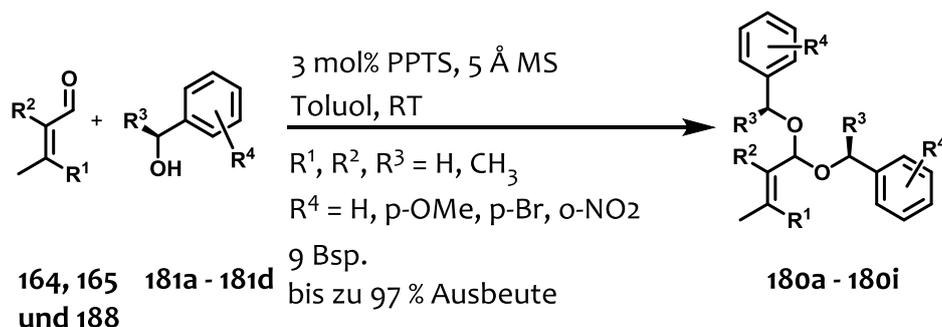
5.2 Versuche zu enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen auf dem Weg zur Totalsynthese von Tetrahydroanthrachinon-haltigen Naturstoffen

5.2.1 Säurekatalysierte benzyliche Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden

Auf dem Weg zu Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder Reaktionen in der Naturstoffsynthese wurden 10 verschiedene 1-funktionalisierte Diene (**132**, **150** und **190**) für den Einsatz in enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen auf verschiedenste Arten hergestellt. Zusätzlich

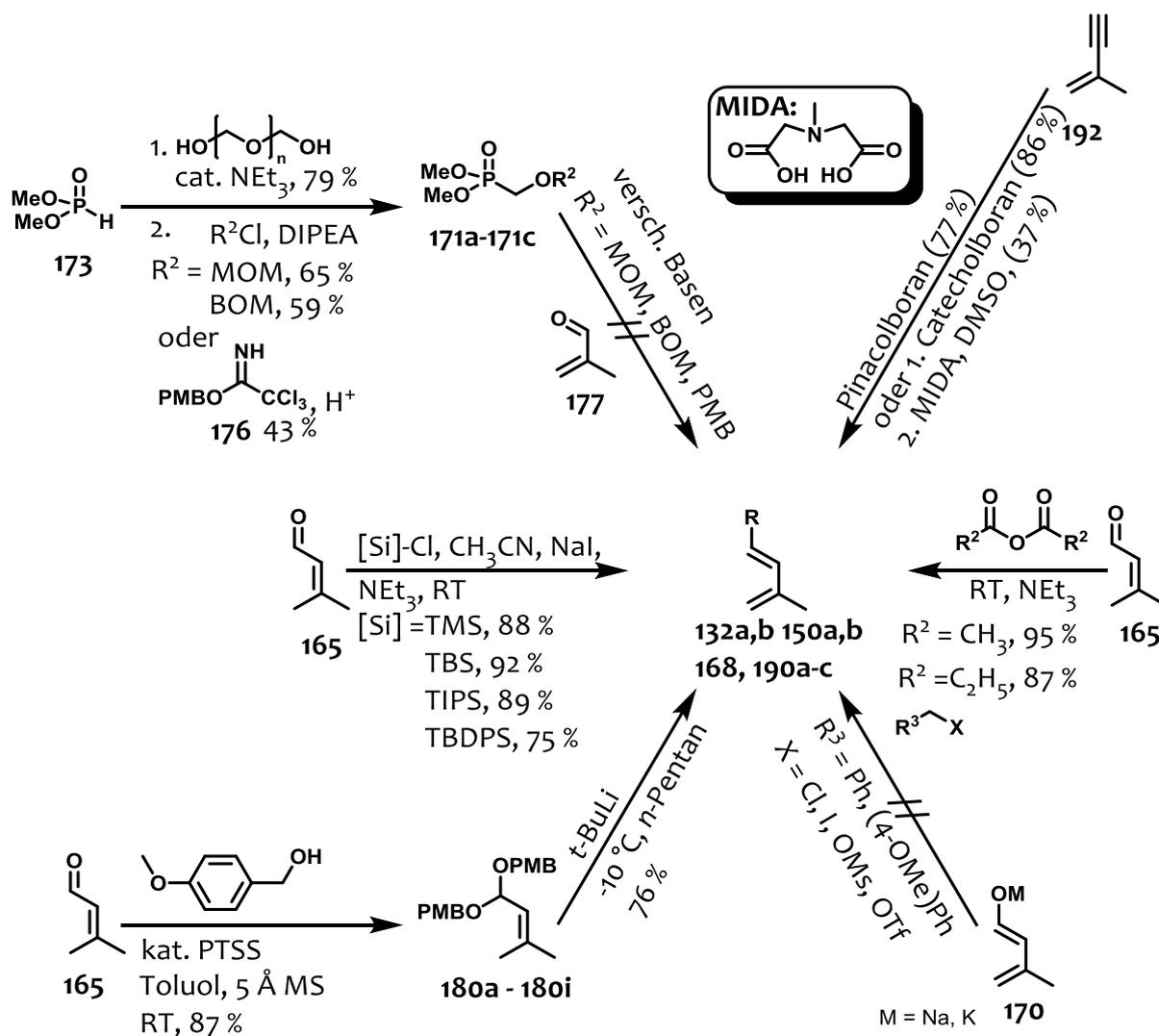
zu diesen Dienen sollten 1-Alkyloxy-substituierte Diene **168** hergestellt werden. Allerdings stellte sich die direkte Synthese dieser Diene als sehr schwierig heraus und verschiedene konventionelle Methoden versagten. Deshalb war es nötig O-Benzylacetale **180** von α,β -ungesättigten Aldehyden **164**, **165** und **188** zu synthetisieren.

Als Problemlösung konnte eine neue, milde und einfache direkte Synthese von O-Benzylacetalen **180a** – **180i** ausgehend von α,β -ungesättigten Aldehyden **164**, **165** und **188** und den entsprechenden Benzylalkoholen **181a** – **181d** entwickelt werden. Diese neue Methode ermöglicht erstmal einen einstufigen Zugang zu diesen sehr empfindlichen Verbindungen. Hierbei sind die Verwendung der milden Brønsted –Säure Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS) als Katalysator und der Einsatz von 5 Å Molekularsieb als Trockenmittel essentiell für den Erfolg (Schema 93).



Schema 93: PPTS-katalysierte Synthese von O-Benzylacetalen **180a** – **180i** aus α,β -ungesättigten Aldehyden **164**, **165** und **188** und den benzylichen Alkoholen **181a** – **181i**.

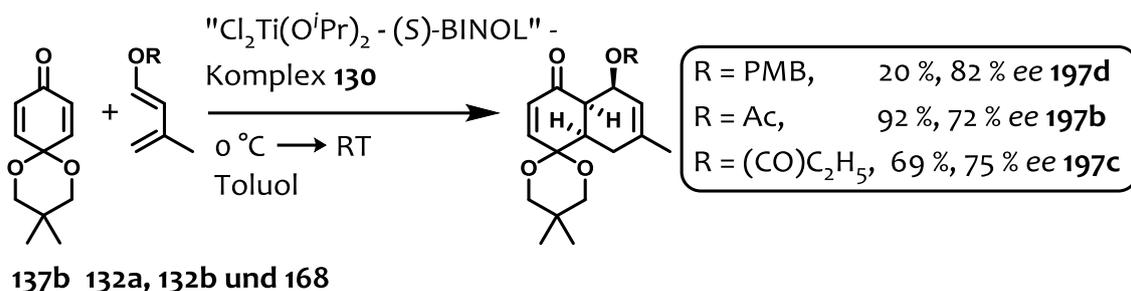
Ein Vertreter dieser Acetale, das 3-Methyl-2-butenal-bis(*para*-methoxy)benzylacetal (**180a**), konnte erfolgreich im großen Maßstab (30 mmol) hergestellt und einer 1,4-Eliminierung unter stark basischen Bedingungen unterworfen werden. Auf diese Weise wurde ein effizienter Zugang (bis 30 mmol pro Reaktion) zu dem (*E*)-4-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**) geschaffen (siehe Schema 94). Eine vollständige Übersicht zu allen angestrebten und erfolgreich synthetisierten Dienen ist im Schema 94 abgebildet.



Schema 94: Alle angestrebten und erfolgreichen Versuche zur Herstellung von 1-funktionalisierten-Dienen **132a**, **132b**, **150a**, **150b**, **168**, **190a** – **190c**.

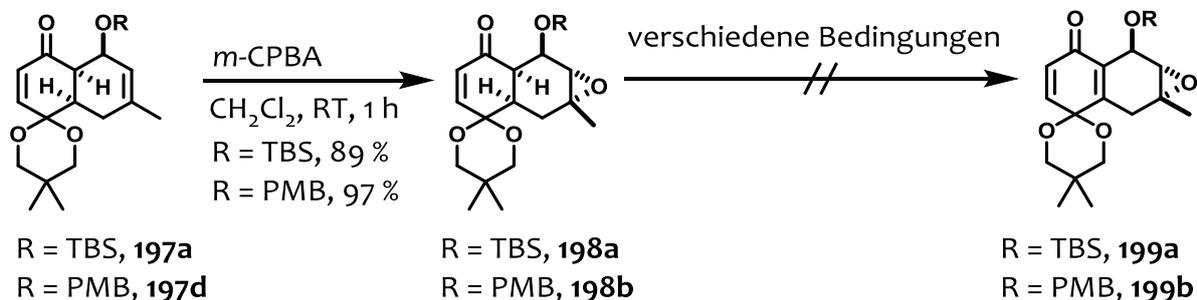
5.2.2 Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M

Die Versuche zur Synthese von Altersolanol M (**120**) wurden auf Basis von zwei verschiedenen Strategien getestet. Beide Ansätze beruhen auf der enantioselektiven Diels-Alder Reaktion unter Ausnutzung des chiralen $Cl_2Ti(O^iPr)_2$ -BINOL-Komplex (**130**), auch „Mikami“-Katalysator genannt. In der ersten Synthesestrategie wurde als Dienophil das 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) getestet. Dieses lieferte zwar ausgezeichnete Regio- und Diastereoselektivitäten, die Reaktivität und die Enantioselektivitäten blieben jedoch hinter den Erwartungen zurück (Schema 95).



Schema 95: Ergebnisse der enantioselektiven Diels-Alder Reaktion von 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) mit verschiedenen Dienen **132a**, **132b** und **168**.

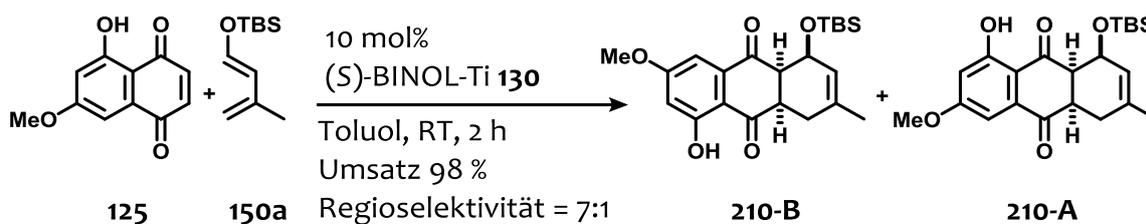
Zwar konnte die nächste Stufe, die diastereoselektive Epoxidierung, erfolgreich durchgeführt werden, trotzdem musste dieser Strategie-Ansatz verworfen werden. Die angestrebte oxidative Dehydrierung, wenn auch unter zahlreichen Bedingungen getestet, konnte letztendlich nicht realisiert werden. Da dieser Schritt aber den Schlüssel für die weiteren Transformationen darstellte, wurde dieser Plan verworfen und stattdessen eine neue Strategie entwickelt (Schema 96).



Schema 96: Erfolgreiche Epoxidierung und gescheiterte oxidative Dehydrierung auf dem Weg zu Altersolanol M (**120**).

Die zweite Synthesestrategie zur Totalsynthese von Altersolanol M (**120**), basierte auf der enantioselektiven Diels-Alder Reaktion von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) mit verschiedenen 1-oxygenierten Dienen **150**. Auch hier sollte der „Mikami“-Komplex **130** die Katalyse des Schlüsselschrittes übernehmen (Schema 97).

Zusammenfassung



Schema 97: Ergebnis der enantioselektiven Diels-Alder Reaktion auf dem Weg zur Synthese von Altersolanol M (**120**).

Überraschenderweise hatte sich aber bei der Reaktion nicht - wie erwartet - das Regioisomer **210-A**, sondern das Isomer **210-B** als Hauptprodukt gebildet. Alle Versuche den Katalysator weiter zu entwickeln, führten nur zu noch höheren Selektivitäten für das Regioisomer **210-B**. Deshalb musste auch dieser Ansatz zur Totalsynthese verworfen werden. Stattdessen wurde entschieden den Grund für diese unerwartete Änderung der Selektivität zu untersuchen, um das Ergebnis solcher „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktion in der Zukunft besser verstehen und vorhersagen zu können.

5.2.3 Untersuchungen zur Regio-, Diastereo- und Enantioselectivität Mikami-katalysierter Diels-Alder Reaktionen von 5-Hydroxy-1,4-naphthochinonen mit unterschiedlichen 1-oxygenierten Dienen

Die unerwartete Wendung in der Regioselectivität der „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen, führte zu der Entscheidung, die Parameter, die das stereochemische Ergebnis dieser Reaktion kontrollieren, zu studieren (Tabelle 28).

Zusammenfassung

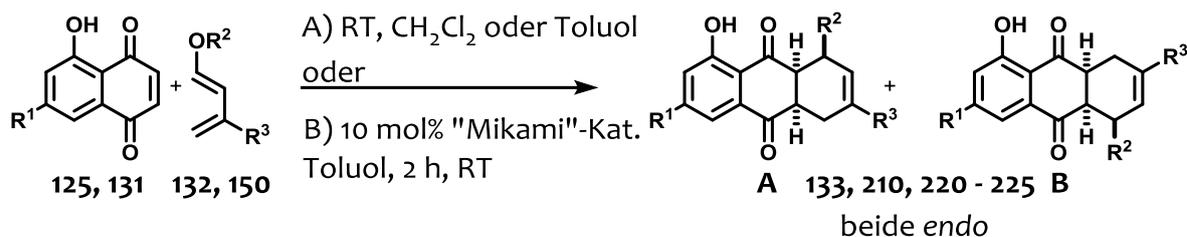


Tabelle 28: Ergebnisse der Studie zur substratabhängigen Regioselektivität der "Mikami"-katalysierten Diels-Alder Reaktion.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	A:B (<i>rac</i>) ^a	Ausb. ^b (<i>rac</i>) [%]	Umsatz nach 2 h [%] ^a	A:B (<i>kat.</i>) ^a	<i>e.r.</i> (A) ^e	<i>e.r.</i> (B) ^e
1 ^c	H	Ac	H	80:20	quant.	-	99:01	98:2	-
2	H	Ac	H	80:10	99	37	28:72	76:23	97:03
3	H	Ac	H	-	-	19	66:34	73:27	82:18
4	H	TBS	H	81:19	60	18	78:22	60:40	99:01
5	H	Ac	Me	88:12	97	74	26:74	70:30	97:03
6	H	TBS	Me	90:10	97	26	01:99	-	99:01
7	OMe	Ac	H	57:43	78	41	10:90	77:23	96:04
8	OMe	TBS	H	60:40	85	15	17:83	n.d.	n.d.
9	OMe	Ac	Me	50:50	83	93	01:99	-	99:01
10	OMe	TBS	Me	66:34	89	37	01:99	-	99:01
11 ^d	OMe	TBS	Me	66:34	86	-	-	-	-

^a) Regioselektivitäten und Umsätze wurden mittels ¹H-NMR Analyse des Roh-Produktes bestimmt. ^b) Ausbeute des isolierten Produktes. ^c) Literaturwert.^[9] ^d) Durchgeführt in Toluol. ^e) *e.r.* Werte wurden mittels HPLC bestimmt.

Um die Möglichkeiten zur Einflussnahme auf die Regioselektivität der "Mikami"-katalysierten Reaktion zu untersuchen, wurde eine Reihe an Versuchen durchgeführt. Die Substrate dieser Studie wurden so gewählt, dass der Einfluss jeder der drei Gruppen (R¹, R² und R³) in den Edukten auf das Ergebnis untersucht werden konnte. Es konnte gezeigt werden, dass die Methoxy-Gruppe in 7-Position des Dienophils **125** (R¹) den größten Einfluss auf die Regi-

oselektivität ausübt. Zusätzlich zu diesem elektronischen Effekt konnte ein sterischer Einfluss der Methylgruppe in 3-Position der Diene **132b** und **150a** (R^3) aufgedeckt werden. Beide Effekte sorgen dafür, dass die Produktverteilung in Richtung des Regioisomers **B** verschoben wird. Eine Mischung aus elektronischen und sterischen Effekten zeigt sich beim Wechsel von der Acetatgruppe zu OTBS-Gruppe in 1 Position der Diene **132** und **150** (R^1). Während die TBS-Gruppe etwas stärker elektronenschiebend wirkt, ist sie auch sterisch sehr viel anspruchsvoller im Vergleich zur Acetatgruppe. Auch wenn die Struktur des Mikami-Katalysators immer noch unbekannt bleibt und es auch deshalb keinen Vorschlag zu den Übergangszuständen der Reaktion geben kann, so werden die hier gezeigten Ergebnisse die Vorhersage solcher Reaktionen für zukünftige Forschung stark vereinfachen und so dazu beitragen, diese Methode weiter in der synthetischen Chemie zu etablieren.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien und Methoden

Die Chemikalien, die für die in dieser Arbeit, durchgeführten Versuche eingesetzt wurden, wurden von den Firmen Sigma-Aldrich/Fluka, TCI International, Alpha Aesar und VWR International/Merck bezogen oder stammten aus Schenkungen. Das „Diol“ wurde entsprechend der publizierten Vorschrift synthetisiert.^[65] Die verwendeten Lösungsmittel wurden in reiner Form käuflich erworben oder nach laborüblichen Vorschriften weitestgehend von Wasser und weiteren Verunreinigungen befreit. Darüber hinaus wurden die absoluten Lösungsmittel Tetrahydrofuran, Diethylether, Dichlormethan und Toluol einem Lösungsmitteltrocknungssystem der Firma MBraun (Model MB SPS-800) entnommen. Die destillative Entfernung von Lösungsmitteln erfolgte an Rotationsverdampfern der Firma Büchi (Badtemperatur 40 °C, wenn nicht anders angegeben) und an Hochvakuum-pumpen. Einige Reagenzien wurden vor dem Einsatz laut Literaturvorschriften frisch destilliert. Die jeweiligen Durchführungen und Vorschriften sind im Experimenterteil aufgeführt.

Glasgeräte, die für Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre verwendet wurden, wurden im Voraus bei 120 °C über Nacht im Trockenschrank getrocknet. Üblicherweise wurden diese Reaktionen in Schlenk-Kolben bzw. -Rohren verschiedener Größen durchgeführt.

Chromatographie

Für die Säulenchromatographie wurden zylindrische Glassäulen verschiedener Größen, gefüllt mit Kieselgel 60M der Firma Macherey-Nagel (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh), verwendet. Als Lösungsmittel bzw. für Lösungsmittelgemische wurden Petrolether (Siedebereich: 40-60 °C), Ethylacetat und bei bestimmten Reaktionen, die eine einfache Entfernung der Lösungsmittel erforderten, *n*-Pentan, Aceton und Diethylether eingesetzt.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel, POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ mit Fluoreszenz-Indikator, benutzt. Die Detektion erfolgte entweder über die UV-Absorption oder durch Behandlung mit einer Cer-Molybdat-Lösung (10 g

Ce(SO₄)₂·4 H₂O, 25 g Molybdätosphorsäure, 60 mL konz. H₂SO₄, 940 mL H₂O) und anschließende Entwicklung mit einem Heißluftfön. Zudem wurden alle dargestellten Produkte gekennzeichnet, ob sie UV-aktiv (UV +) oder nicht UV-aktiv (UV –) sind.

Medium Pressure-Liquid Chromatographie (MPLC)

Die Trennung von Diastereomergemischen erfolgte unter Verwendung einer Säulenchromatographie Anlage der Firma Biotage bei Drücken zwischen 8 und 10 bar. Die Detektion erfolgte bei $\lambda = 205$ nm. Das verwendete Kieselgel stammte von der Firma Macherey-Nagel (unmodifiziertes Kieselgel, 15-25 μm , 60 Å). Die Säulen wurden nach einer Vorschrift von *Helmchen* und *Glätz* gepackt. Als Lösungsmittel kamen PE/EE-Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung zum Einsatz.

High-Performance-Liquid Chromatographie (HPLC)

Die HPLC-Messungen wurden an stationärer chiraler Phase mit einem Gerät der Firma Dionex durchgeführt. Die Parameter der Messungen, wie die verwendete Säule, Lösungsmittel, Flussgeschwindigkeit und die zur Detektion verwendete Wellenlänge, werden im Zuge der Charakterisierung der jeweiligen Substanz angegeben.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden entweder durch GC-MS oder HRMS analysiert.

GC-MS (EI): Thermo Elektron MAT 95

70 eV, geheizt (Temperaturgradient).

Helium als Trägergas bei GC-MS.

Temperaturprogramm: 60 °C-1', 15 °C/min auf 185 °C, 120 °C/min auf 280 °C-5'.

Die Intensität der Fragmentpeaks wurde in Relation zum Hauptfragmentpeak (100 %) angegeben.

Hochauflösende Massenspektrometrie (FT-ICR-MS bzw. HR-MS)

Hochauflösende Massenspektren wurden von der Gruppe Biospec im Forschungszentrum Jülich an einem Gerät der Firma Thermo Fisher (Model LTQ FT Ultra) aufgenommen. Die Probe wurde in MeOH aufgenommen und per Elektronensprühionisation ionisiert.

Bedingungen: Fließinjektion 3-12 $\mu\text{L}/\text{min}$, FT-ICR-MS Massenbereich: positiv, 100-1100, Auflösung 100000, 2 Microscans, Kapillartemperatur 275 $^{\circ}\text{C}$.

Die gemessenen und erwarteten Molekularzusammensetzungen wurden bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

NMR-Spektroskopie

Die Messung der NMR-Spektren erfolgte an folgenden Geräten:

Bruker Avance/DRX 600 (Messfrequenz: 600 MHz)

Bruker Avance/DRX 600 (Messfrequenz: 151 MHz)

Alle Spektren wurden in käuflich erworbenen, deuterierten Lösungsmitteln bei einer Temperatur von 297.0 K aufgenommen. Die Kalibrierung aller Spektren erfolgte stets auf das jeweilige Lösungsmittelsignal mit den charakteristischen chemischen Verschiebungen:^[295]

Acetonitril-d₃: 1.94 ppm (¹H-Spektren) und 118.69 ppm (¹³C-Spektren)

Chloroform-d₁: 7.26 ppm (¹H-Spektren) und 77.00 ppm (¹³C-Spektren)

Dimethylsulfoxid-d₆: 2.50 ppm (¹H-Spektren) und 39.52 ppm (¹³C-Spektren)

Toluol-d₈: 2.08 ppm (¹H-Spektren) und 20.43 ppm (¹³C-Spektren)

Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm, die Größe der Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Zur Zuordnung der Signale wurden teilweise auch DEPT- (45 $^{\circ}$ -, 90 $^{\circ}$ -, 135 $^{\circ}$ -Pulse), ¹H-¹H-COSY, ¹H-¹³C-HSQC-, oder ¹H-¹³C-HMBC-Spektren verwendet. Die Multiplizitäten der einzelnen Signale wurden mit den folgenden, gängigen Abkürzungen bezeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), m_c (zentriertes Multipllett) und brs (breites Singulett). Zur exakteren Analyse der Kopplungskonstanten wurde die *Lorentz-Gauß*-Transformation verwendet. Spektren höherer Ordnung wurden nicht korri-

giert. Wenn nicht anders angegeben, wurden bei der Bestimmung von Diastereomerenverhältnissen die Integrale der entsprechenden Signale des Rohprodukts in Relation zueinander gesetzt.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem PerkinElmer SpectrumOne IR-Spektrometer aufgenommen. Die Proben wurden hierbei im ATR-Verfahren (abgeschwächte Totalreflexion) vermessen, die Lage der Absorptionsbanden im Spektrum wurde in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben. Die Substanzen wurden in Lösung auf den Kristall aufgetragen, das Lösungsmittel wurde verdampft und die Probe vermessen.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden in der Zentralabteilung für chemische Analysen (ZCH) des Forschungszentrums Jülich angefertigt. Die gemessenen und erwarteten Molekularzusammensetzungen wurden bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem Gerät der Firma Büchi (Model Melting Point B-540) aufgenommen und sind nicht korrigiert.

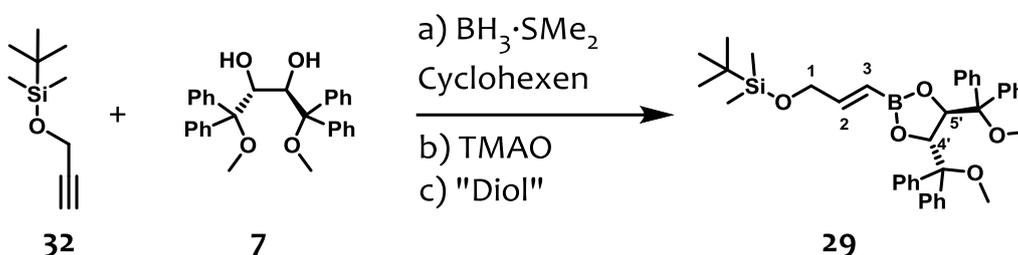
Drehwerte

Optisch aktive Substanzen wurden an einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (Typ 341) bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Proben wurden in dem angegebenen Lösungsmittel gelöst und in einer auf 20 °C temperierten Messzelle mit einer Schichtdicke von 1 dm vermessen.

6.2 Synthese der α -chiralen Allylboronsäureester

6.2.1 Herstellung der Ausgangsmaterialien

(2E)-1-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-[(4'R,5'R)-4',5'-bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-prop-2-en (29)



In einem 250 mL *Schlenk*-Kolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 4.91 mL (48.4 mmol, 2.42 Äq.) frisch destilliertes Cyclohexen in 42 mL frisch destilliertem DME vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 2.41 mL Boran-Dimethylsulfid-Komplex (94 %, 24.2 mmol, 1.21 Äq.) hinzugegeben, wobei sich nach 10 Minuten ein weißer Niederschlag gebildet hat. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5.06 g (24.2 mmol, 1.21 Äq.) des TBS-geschützten Propargylalkohols **32**, klarte die Lösung unter einer Gasentwicklung auf. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur wurden innerhalb von 5 min 5.38 g (48.4 mmol, 2.42 Äq.) Trimethylaminoxid-Dihydrat portionsweise hinzugegeben, wobei sich der Reaktionsansatz wiederum erwärmte. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden 9.29 g (20 mmol, 1.00 Äq.) des Diols **7**, gelöst in 30 mL Dimethoxyethan (DME), hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 40 mL Diethylether verdünnt, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (2x 25 mL) und ges. NaCl (2x 25 mL) extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde mehrfach (1. PE:EE 98:2, 2. PE: CH_2Cl_2 70:30, 3. Pentan/Ether 95:5) chromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Schaum in 64 % Ausbeute (8.12 g, 126 mmol) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[125]

$R_f = 0.30$ (PE/EE 98:02).

$[\alpha]_D^{20} = -57$ ($c = 1.0$, CHCl_3). Lit. $[\alpha]_D^{20} = -60$ ($c = 2.6$, CHCl_3).^[125]

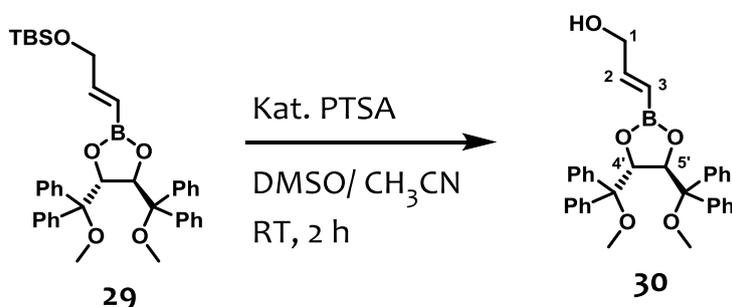
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.80 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.93 (s, 6 H, OCH_3), 4.01 (dd, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, $^4J_{1,3} = 2.0$ Hz, 2 H, 1-H), 5.27 (dt, $^3J_{3,2} = 17.9$ Hz, $^4J_{3,1} = 2.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.27 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 6.18 (dt, $^3J_{2,3} = 17.9$ Hz, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, 1 H, 2-H), 7.20-7.37 (m, 20 H, arom. CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 51.8 (OCH_3), 64.5 (C-1), 77.6 (C-4' und C-5'), 83.4 (CPh_2OMe), 115.1 (C-3), 127.2, 127.3, 127.3, 127.5, 128.4, 129.7 (arom. CH), 141.1, 141.5, (arom. C_{ipso}), 151.6 (C-2).

(2E)-3-[(4'R,5'R)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-prop-2-en-1-ol (30)



In einem 20 mL Rundkolben wurden 1.5 g (2.36 mmol) des TBS-geschützten Allylalkohols **29** in 6 mL DMSO (nicht getrocknet oder entgast) und 6 mL CH_3CN (nicht getrocknet oder entgast) gelöst. Zu der Lösung wurden 47 mg (0.27 mmol, 0.12 Äq.) PTSS zugegeben. Die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz (2 h) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 150 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) einmal extrahiert. Das Produkt wurde chromatographisch (PE:EE = 80:20) gereinigt und als farbloser Schaum in 99 % Ausbeute (1.22 g, 3.36 mmol) erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten genau überein.^[10, 11]

$R_f = 0.21$ (PE-EE 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -87.3$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -86$ ($c = 1.0$, CHCl_3).^[125]

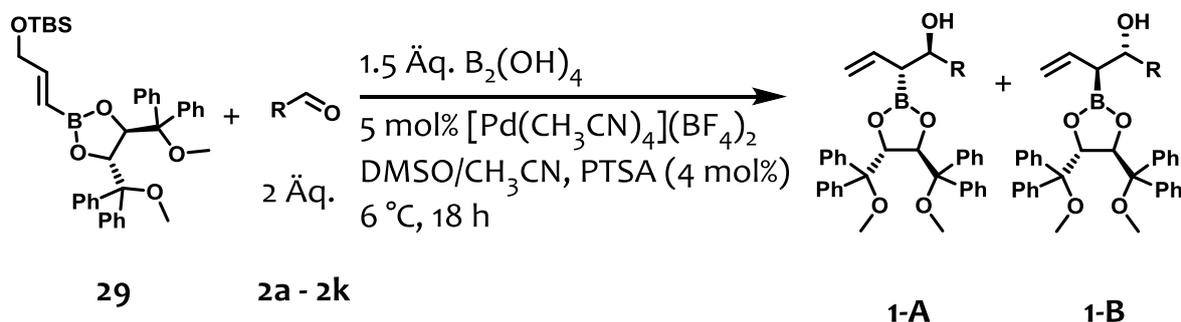
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.26 (t, $^3J_{\text{OH},1} = 7.1$ Hz, 1 H, OH), 2.99 (s, 6 H, OCH_3), 4.06 (ddd, $^3J_{1,\text{OH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.1$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.9$ Hz, 2 H, 1-H), 5.29 (dt, $^3J_{3,2} = 18.1$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 5.35 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 6.31 (dt, $^3J_{2,3} = 18.1$ Hz, $^3J_{2,1} = 4.1$ Hz, 1 H, 2-H), 7.20-7.37 (m, 20 H, arom. CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 51.8 (OCH_3), 64.5 (C-1), 77.7 (C-4' und C-5'), 83.3 (CPh_2OMe), 116.2 (C-3), 127.3, 127.3, 127.5, 127.8, 128.5, 129.7 (arom. CH), 141.1, 141.3, (arom. C_{ipso}), 152.2 (C-2).

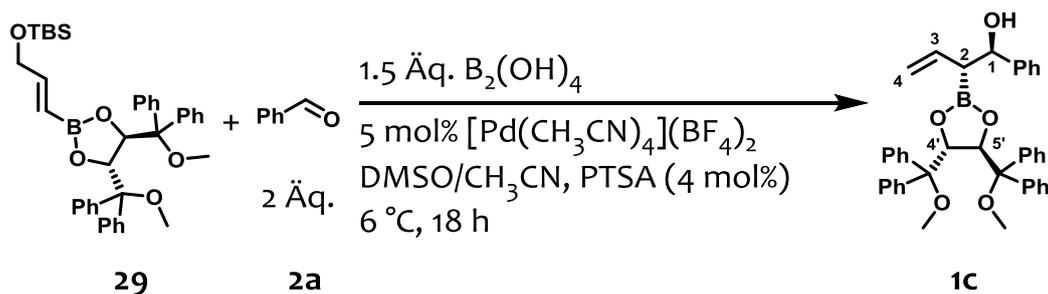
6.2.2 Allgemeine Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung



In einem Schraubdeckelglas (3 mL) wurden 100 mg (0.16 mmol) des TBS-geschützten Allylkohols **29** und 22 mg (0.24 mmol, 1.5 Äq.) frisch umkristallisiertes^[126] $\text{B}_2(\text{OH})_4$ in 1 ml einer $\text{DMSO-CH}_3\text{CN}$ Mischung (1:1) bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend wurden der entsprechende Aldehyd **2a-2k** (0.32 mmol, 2 Äq.), PTSS (Stammlösung in $\text{DMSO-CH}_3\text{CN}$ (1:1), 0.01 g/mL, 0.1 mL, 0.04 Äq.) und der angegebene Katalysator $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ (Stammlösung in trockenem CH_3CN , 0.1 g/mL, 35 μl , 0.05 Äq.) oder $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (Stammlösung in trockenem DMSO , 0.01 g/mL, 452 μl , 0.05 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde in einem Schüttler (ohne Magnetrührfisch, ohne Schutzatmosphäre aber fest verschlossen) im Kühlschrank für die angegebene Zeit (18 h oder 42 h) durchgeführt. Die Reaktionsumsätze, wie auch die Diastereomerenverhältnisse wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie (128 Scans) anhand einer Probe aus dem Reaktionsgemisch bestimmt. Das Reaktionsgemisch wurde

mit 30 mL CH₂Cl₂ verdünnt und mit 3 g Kieselgel versetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das adsorbierte Produktgemisch wurde direkt per Säulenchromatographie, unter Verwendung von Pentan/Ether Gemischen als Eluens, gereinigt. Die Allylboronsäureester **1a** – **1k** wurden meist als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form isoliert. Im Falle der Reaktionen mit Formaldehyd wurde ein 1.7:1 ((*S*)-**1b** : (*R*)-**1b**) Diastereomengemisch erhalten. Dieser wurde anschließend per MPLC in die beiden Diastereomere aufgetrennt. Diese literaturbekannten Verbindungen wurden per ¹H- und ¹³C-NMR Spektroskopie, wie auch bezüglich ihrer Drehwerte und ihrer IR Spektren untersucht und zeigten volle Übereinstimmung mit den publizierten Daten.^[10, 11]

(1*R*,2*R*)-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-1-phenylbut-3-en-1-ol (1c)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonylallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1c**, nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (80:20), in 86 % (84 mg, 0.14 mmol, Reaktion mit [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ als Katalysator) oder in 88 % (86 mg, 0.14 mmol, Reaktion mit Pd(dba)₂ als Katalysator) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

R_f = 0.28 (Pentan/Ether 80:20).

[α]_D²⁰ = -89.2 (c = 0.89, CHCl₃).

Lit. [α]_D²⁰ = -93.2 (c = 1.02, CHCl₃).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060, 2936, 1601, 1495, 1447, 1377, 1341, 1229, 1197, 1076, 1032, 1013, 967, 910, 758, 733, 729.

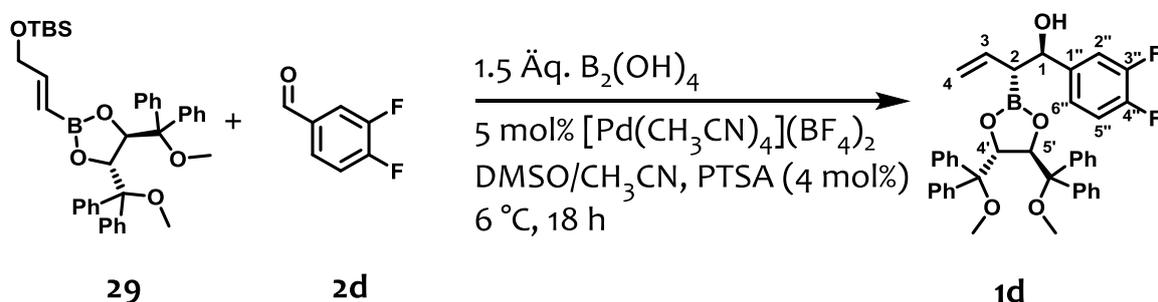
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 1.71 (dd, $^3J_{2,3} = 9.5$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 1 H, 2-H), 2.86 (s, 6 H, OCH₃), 4.35 (dd, $^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, $^3J_{1,\text{OH}} = 4.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.50 (dd, $^3J_{4\text{E},3} = 17.2$ Hz, $^2J_{4\text{E},4\text{Z}} = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H_E), 4.70 (dd, $^3J_{4\text{Z},3} = 10.2$ Hz, $^2J_{4\text{Z},4\text{E}} = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H_Z), 4.74 (d, $^3J_{\text{OH},1} = 4.5$ Hz, 1 H, 1-OH), 5.14 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.54 (ddd, $^3J_{3,4\text{E}} = 17.2$ Hz, $^3J_{3,4\text{Z}} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,2} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.92-7.36 (m, 25 H, arom. CH).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 39.8 (C-2), 51.4 (OCH₃), 71.7 (C-1), 77.4 (C-4' und C-5'), 82.7 (CPh₂OMe), 115.0 (C-4), 126.2, 126.4, 127.2, 127.3, 127.8, 128.1, 129.1 (arom. CH), 135.9 (C-3), 140.7, 140.9, 145.7 (arom. C_{ipso}).

(1*R*,2*R*)-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-1-(3'',4''-difluorophenyl)but-3-en-1-ol (**1d**)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1d**, nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (80:20), in 84 % (87 mg, 0.13 mmol) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.23$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -109.1$ ($c = 1.01$, CHCl₃).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -113.8$ ($c = 1.06$, CHCl₃).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060, 2938, 2835, 1611, 1519, 1495, 1447, 1377, 1341, 1279, 1230, 1206, 1076, 1032, 1012, 967, 909, 817, 757, 733, 729.

Synthese der Allylboronsäureester

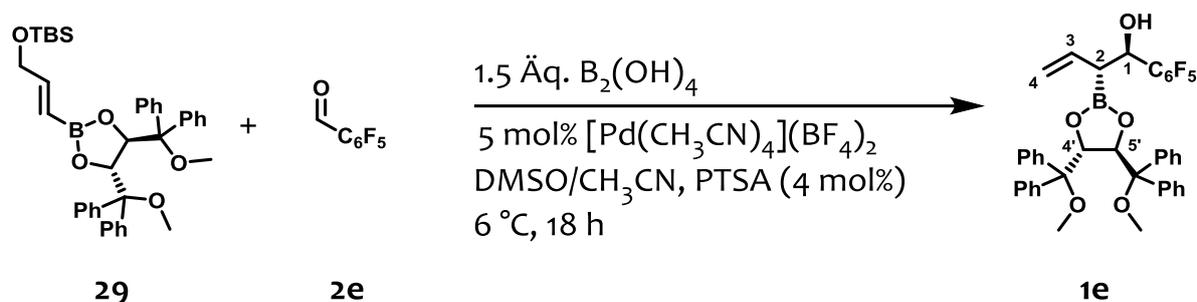
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 1.69 (dd, $^3J_{2,3} = 9.6$ Hz, $^3J_{2,1} = 7.9$ Hz, 1 H, 2-H), 2.87 (s, 6 H, OCH₃), 4.21 (dd, $^3J_{1,2} = 7.9$ Hz, $^3J_{1,\text{OH}} = 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 4.54 (dd, $^3J_{4\text{E},3} = 17.0$ Hz, $^2J_{4\text{E},4\text{Z}} = 2.5$ Hz, 1 H, 4-H_E), 4.73 (dd, $^3J_{4\text{Z},3} = 10.2$ Hz, $^2J_{4\text{Z},4\text{E}} = 2.5$ Hz, 1 H, 4-H_Z), 4.95 (d, $^3J_{\text{OH},1} = 4.9$ Hz, 1 H, 1-OH), 5.12 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.49 (ddd, $^3J_{3,4\text{E}} = 17.0$ Hz, $^3J_{3,4\text{Z}} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,2} = 9.6$ Hz, 1 H, 3-H), 6.69 (dd, $^3J_{6'',5''} = 9.3$ Hz, $^4J_{6'',4''\text{F}} = 4.2$ Hz, 1 H, 6''-H), 6.85 (dd, $^3J_{2'',3''\text{F}} = 12.1$ Hz, $^3J_{2'',4''\text{F}} = 8.0$ Hz, 1 H, 2''-H), 7.03 (ddd, $^3J_{5'',4''\text{F}} = 10.7$ Hz, $^3J_{5'',6''} = 9.3$ Hz, $^3J_{5'',3''\text{F}} = 8.0$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.06-7.40 (m, 20 H, arom. CH).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 39.4 (C-2), 51.3 (OCH₃), 70.9 (C-1), 77.2 (C-4' und C-5'), 82.6 (CPh₂OMe), 115.3 (C-4), 115.2 (d, $^3J_{2'',3''\text{F}} = 17.0$ Hz, C-2''), 116.0 (d, $^2J_{5'',4''\text{F}} = 16.8$ Hz, C-5''), 127.2, 127.3, 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 129.0 (arom. CH), 136.0 (C-3), 140.7, 140.8, 143.5 (arom. C_{ipso}), 148.0 (dd, $^1J_{3'',3''\text{F}} = 243.5$ Hz, $^2J_{3'',4''\text{F}} = 12.7$ Hz) (C-3''), 148.7 (dd, $^1J_{4'',4''\text{F}} = 243.9$ Hz, $^2J_{4'',3''\text{F}} = 12.5$ Hz) (C-4'').

(1*R*,2*R*)-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-1-(perfluorophenyl)but-3-en-1-ol (**1e**)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonylallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1e**, nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (80:20), in 83 % (93 mg, 0.13 mmol) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.25$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -127.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -134.4$ ($c = 1.06$, CHCl₃).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3470, 3068, 2941, 2833, 1611, 1549, 1496, 1457, 1377, 1341, 1279, 1230, 1206, 1076, 1032, 1012, 967, 909, 817, 757, 733, 729.

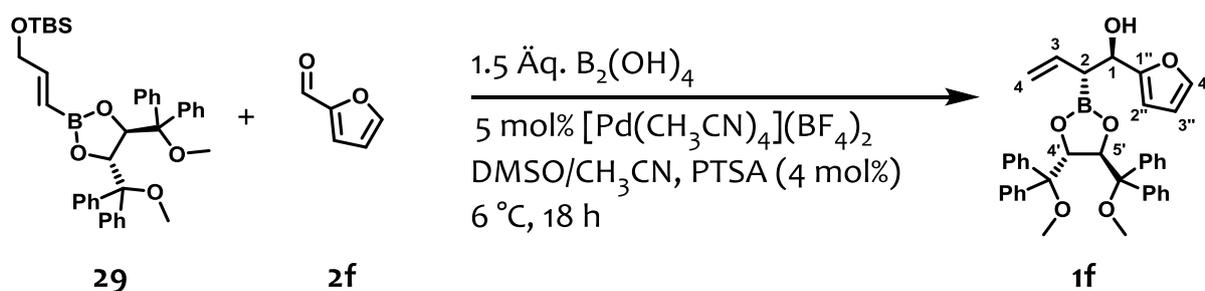
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 2.10 (dd, $^3J_{2,1} = 11.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.7$ Hz, 1 H, 2-H), 2.87 (s, 6 H, OCH_3), 4.38 (dd, $^3J_{1,2} = 11.4$ Hz, $^3J_{1,\text{OH}} = 5.1$ Hz, 1 H, 1-H), 4.68 (dd, $^3J_{4E,3} = 17.2$ Hz, $^2J_{4E,4Z} = 2.0$ Hz, 1 H, 4-HE), 4.83 (dd, $^3J_{4Z,3} = 10.3$ Hz, $^2J_{4Z,4E} = 2.0$ Hz, 1 H, 4-HZ), 5.13 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.49 (d, $^3J_{\text{OH},1} = 5.0$ Hz, 1 H, 1-OH), 5.53 (ddd, $^3J_{3,4E} = 17.2$ Hz, $^3J_{3,4Z} = 10.3$ Hz, $^3J_{3,2} = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.00-7.39 (m, 20 H, arom. CH).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 35.8 (C-2), 51.2 (OCH_3), 62.2 (C-1), 77.1 (C-4' und C-5'), 82.5 (CPh_2OME), 115.4 (C-4), 127.1, 127.6, 127.7, 127.9, 128.9, (arom. CH), 136.2 (C-3), 140.1, 140.1 (arom. C_{ipso}).

(1*R*,2*R*)-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-1-(furan-2-yl)but-3-en-1-ol (**1f**)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1f**, nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (70:30), in 57 % (55 mg, 0.09 mmol) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.15$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -113.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -115.4$ ($c = 0.68$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3465, 3072, 2940, 2833, 1611, 1549, 1496, 1457, 1377, 1341, 1289, 1230, 1226, 1076, 1032, 1013, 969, 911, 817, 757, 743.

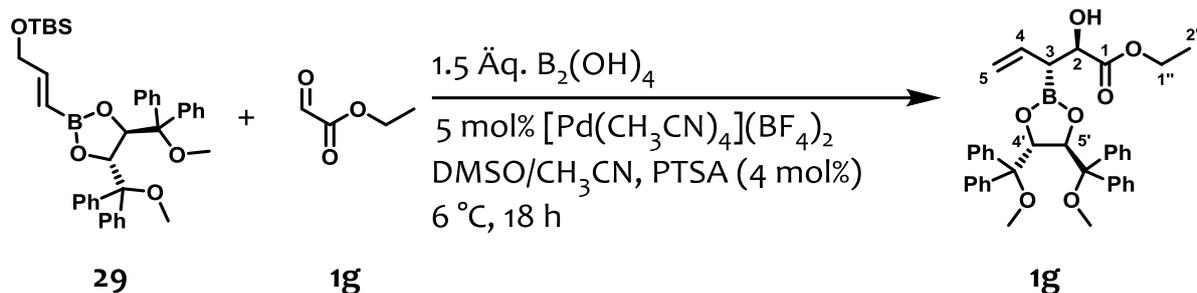
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 1.92 (dd, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 1 H, 2-H), 2.87 (s, 6 H, OCH_3), 4.37 (dd, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, $^3J_{1,\text{OH}} = 4.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (dd, $^3J_{4\text{E},3} = 16.8$ Hz, $^2J_{4\text{E},4\text{Z}} = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H_E), 4.73 (dd, $^3J_{4\text{Z},3} = 10.1$ Hz, $^2J_{4\text{Z},4\text{E}} = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H_Z), 4.92 (d, $^3J_{\text{OH},1} = 5.5$ Hz, 1 H, 1-OH), 5.16 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.53 (ddd, $^3J_{3,4\text{E}} = 16.8$ Hz, $^3J_{3,4\text{Z}} = 10.1$ Hz, $^3J_{3,2} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.85 (d, $^3J_{2'',3''} = 3.2$ Hz, 1 H, 2''-H), 6.13 (m, 1 H, 3''-H), 7.13-7.39 (m, 21 H, arom. CH und 4''-H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 36.5 (C-2), 51.4 (OCH_3), 65.4 (C-1), 77.6 (C-4' und C-5'), 82.8 (CPh_2OMe), 105.4 (C-2''), 109.7 (C-3''), 115.2 (C-4), 127.2, 127.4, 127.9, 128.0, 129.1, (arom. CH), 135.5 (C-3), 140.7, 140.8, 140.9 (arom. C_{ipso} und C-4''), 157.4 (C-1'').

(2*R*,3*R*)-Ethyl-3-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-4-en-2-ol-pentanoat (1g**)**



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonylallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1g** nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (80:20) in 56 % (54 mg, 0.09 mmol, Reaktion mit $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ als Katalysator) oder in 42 % (41 mg, 0.07 mmol, Reaktion mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ als Katalysator) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.21$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -117.5$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -120.9$ ($c = 1.02$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3562, 3060, 2935, 2299, 1611, 1519, 1494, 1447, 1376, 1341, 1279, 1207, 1076, 1032, 1012, 967, 908, 818, 757, 731, 695.

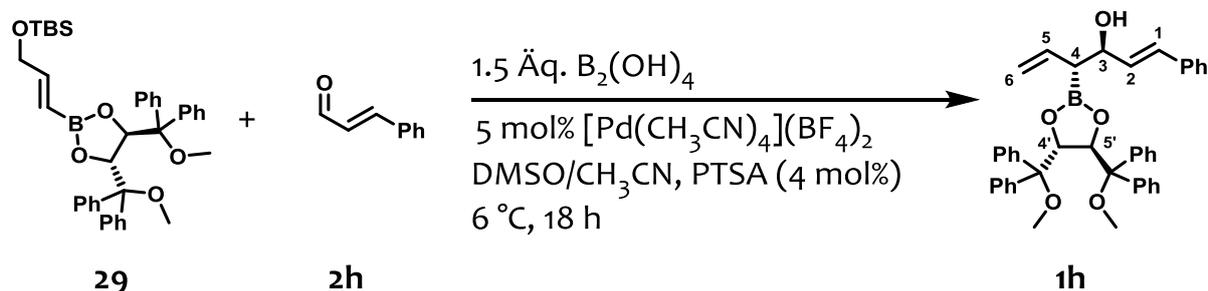
^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 1.07 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 3 H, 2''-H), 1.83 (dd, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,2} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 2.88 (s, 6 H, OCH_3), 3.79 (dd, $^3J_{2,\text{OH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.83 (m_c, 2 H, 1''-H_a, 1''-H_b), 4.64 (dd, $^3J_{5E,4} = 17.2$ Hz, $^2J_{5E,5Z} = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H_E), 4.75 (dd, $^3J_{5Z,4} = 10.1$ Hz, $^2J_{5Z,5E} = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H_Z), 5.11 (d, $^3J_{\text{OH},2} = 6.0$ Hz, 1 H, 2-OH), 5.22 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.49 (ddd, $^3J_{4,5E} = 17.2$ Hz, $^3J_{4,5Z} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,3} = 9.7$ Hz, 1 H, 4-H), 7.19-7.37 (m, 20 H, arom. CH).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 14.0 (C-2''), 34.7 (C-3), 51.5 (OCH_3), 59.7 (C-1''), 69.7 (C-2), 77.8 (C-4' und C-5'), 82.8 (CPh_2OMe), 116.0 (C-5), 127.3, 127.4, 127.6, 127.9, 129.0, (arom. CH), 134.1 (C-4), 140.5, 140.9, (arom. C_{ipso}), 172.9 (C-1).

(3*R*,4*R*,1*E*)-4-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-1-phenylhexa-1,5-dien-3-ol (1h)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonylallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1h** nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (80:20) in 72 % (73 mg, 0.12 mmol, Reaktion mit $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ als Katalysator) oder in 34 % (35 mg, 0.05 mmol, Reaktion mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ als Katalysator) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

Synthese der Allylboronsäureester

$R_f = 0.22$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -75.0$ ($c = 1.12$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -79.7$ ($c = 1.07$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3466, 3059, 1494, 1447, 1398, 1342, 1200, 1076, 1032, 967, 910, 757, 697$.

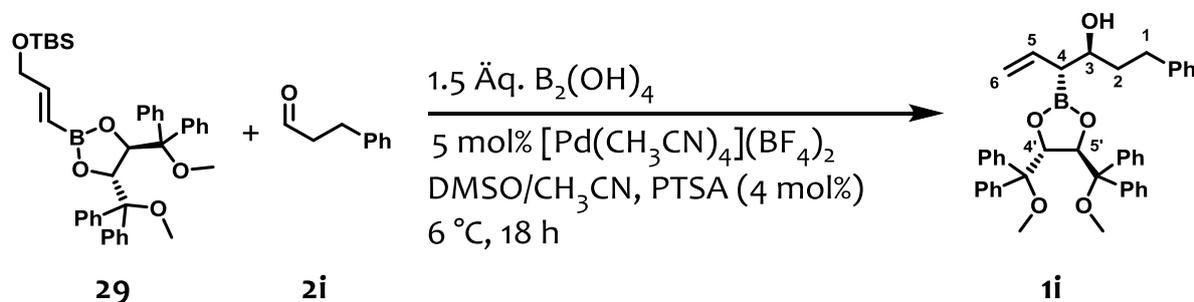
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 1.54 (dd, $^3J_{4,5} = 9.3$ Hz, $^3J_{4,3} = 8.1$ Hz, 1 H, 4-H), 2.92 (s, 6 H, OCH_3), 3.89 (ddd, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, $^3J_{3,2} = 5.2$ Hz, $^3J_{3,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.55 (d, $^3J_{\text{OH},3} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-OH), 4.65 (dd, $^3J_{6E,5} = 17.1$ Hz, $^2J_{6E,6Z} = 2.2$ Hz, 1 H, 6- H_E), 4.76 (dd, $^3J_{6Z,5} = 10.1$ Hz, $^2J_{6Z,6E} = 2.2$ Hz, 1 H, 1- H_Z), 5.25 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.48 (ddd, $^3J_{5,6E} = 17.1$ Hz, $^3J_{5,6Z} = 10.1$ Hz, $^3J_{5,4} = 9.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.99 (dd, $^3J_{2,1} = 16.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.28 (d, $^3J_{1,2} = 16.0$ Hz, 1 H, 1-H), 7.05-7.36 (m, 25 H, arom. CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 40.1 (C-4), 51.4 (OCH_3), 69.8 (C-3), 77.3 (C-4' und C-5'), 82.8 (CPh_2OMe), 114.9 (C-6), 125.9, 126.8, 127.3, 127.3, 127.6, 127.9, 128.1, 128.4, 129.1, (arom. CH), 127.1 (C-1), 133.8 (C-2), 136.6 (C-5), 136.9, 140.7, 140.9 (arom. C_{ipso}).

(3*S*,4*R*)-4-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-1-phenylhexa-5-en-3-ol (**1i**)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1i** nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (85:15) in 90 % (92 mg, 0.14 mmol) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.31$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -91.0$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -99.3$ ($c = 0.98$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3572, 3061, 3026, 2927, 2852, 1735, 1602, 1495, 1447, 1378, 1339, 1120, 1076, 1032, 1014, 967, 910, 758, 733, 698.

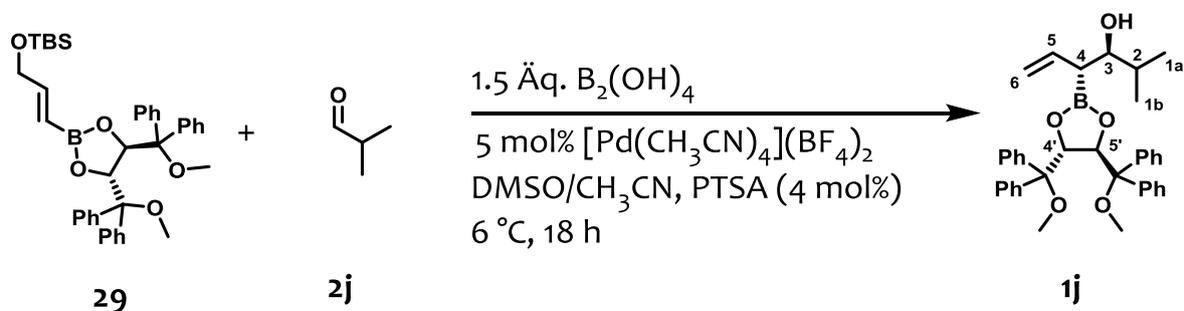
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 1.26 (m_c , 1 H, 2- H_a), 1.43 (m_c , 1 H, 2- H_b), 1.51 (dd, $^3J_{4,5} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,3} = 6.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.36 (ddd, $^2J_{1a,1b} = 13.5$ Hz, $^3J_{1a,2a} = 10.9$ Hz, $^3J_{1a,2b} = 5.7$ Hz, 1 H, 1- H_a), 2.54 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 13.5$ Hz, $^3J_{1b,2b} = 11.0$ Hz, $^3J_{1b,2a} = 5.1$ Hz, 1 H, 1- H_b), 2.89 (s, 6 H, OCH_3), 3.34 (m_c , 1 H, 2-H), 3.93 (d, $^3J_{\text{OH},3} = 5.7$ Hz, 1 H, 3-OH), 4.63 (dd, $^3J_{6E,5} = 17.1$ Hz, $^2J_{6E,6Z} = 2.4$ Hz, 1 H, 6- H_E), 4.76 (dd, $^3J_{6Z,5} = 10.1$ Hz, $^2J_{6Z,6E} = 2.4$ Hz, 1 H, 6- H_Z), 5.23 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.48 (ddd, $^3J_{5,6E} = 17.1$ Hz, $^3J_{5,6Z} = 10.1$ Hz, $^3J_{5,4} = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.00-7.35 (m, 25 H, arom. CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 31.2 (C-1), 37.6 (C-4), 37.7 (C-2), 51.4 (OCH_3), 68.7 (C-3), 77.4 (C-4' und C-5'), 82.8 (CPh_2OMe), 115.0 (C-6), 123.3, 127.2, 127.3, 127.4, 127.6, 127.9, 128.0, 128.1, 129.1, (arom. CH), 136.5 (C-5), 140.6, 141.0, 142.5 (arom. C_{ipso}).

(3*R*,4*R*)-2-Methyl-4-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-hexa-5-en-3-ol (**1j**)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1j** nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (90:10) in 75 %

Synthese der Allylboronsäureester

(69 mg, 0.12 mmol Reaktion mit $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ als Katalysator) oder in 79 % (73 mg, 0.13 mmol, Reaktion mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ als Katalysator) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.35$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -102.5$ ($c = 0.57$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -131.2$ ($c = 1.01$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2926, 2852, 1623, 1495, 1447, 1379, 1340, 1186, 1077, 1033, 1013, 970, 910, 758, 733, 695$.

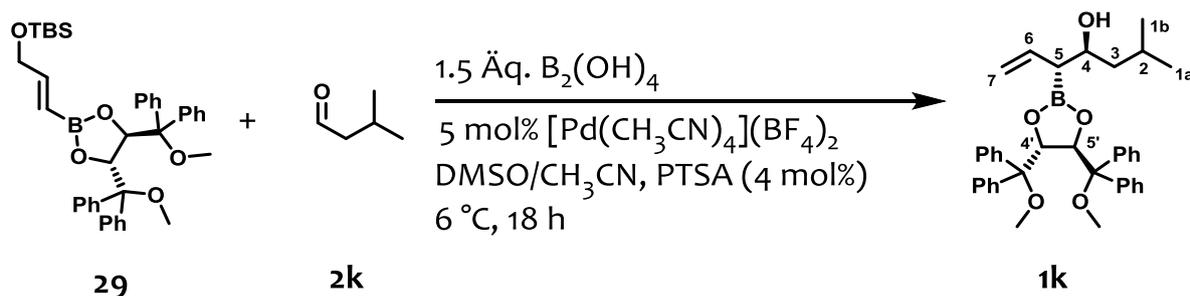
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 0.67 (d, $^3J_{1,2} = 6.7$ Hz, 6 H, 6-H), 1.15 (m_c, 1 H, 2-H), 1.59 (dd, $^3J_{4,5} = 9.9$ Hz, $^3J_{4,3} = 6.0$ Hz, 1 H, 4-H), 2.89 (s, 6 H, OCH_3), 3.06 (dd, $^3J_{3,4} = 6.0$ Hz, $^3J_{3,2} = 5.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.60 (s, 1 H, 3-OH), 4.61 (dd, $^3J_{6E,5} = 17.1$ Hz, $^2J_{6Z,6Z} = 2.4$ Hz, 1 H, 6-H_E), 4.73 (dd, $^3J_{6Z,5} = 10.2$ Hz, $^2J_{6Z,6E} = 2.4$ Hz, 1 H, 6-H_Z), 5.24 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.51 (ddd, $^3J_{5,6E} = 17.1$ Hz, $^3J_{5,6Z} = 10.2$ Hz, $^3J_{5,4} = 9.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.20-7.35 (m, 20 H, arom. CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 16.7 (C-1_a), 19.0 (C-1_b), 31.2 (C-2), 35.8 (C-4), 51.4 (OCH_3), 74.0 (C-2), 77.4 (C-4' und C-5'), 82.9 (CPh_2OMe), 114.7 (C-6), 127.2, 127.3, 127.5, 129.0, (arom. CH), 136.5 (C-5), 140.6, 141.0 (arom. C_{ipso}).

(4*S*,5*R*,4'*R*,5'*R*)-2-Methyl-5-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-hept-6-en-4-ol (1k)



Experimenteller Teil

Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1k**, nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (90:10), in 89 % (84 mg, 0.14 mmol) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.35$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -133.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -131.3$ ($c = 1.02$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2927, 2851, 1626, 1495, 1447, 1379, 1337, 1191, 1078, 1033, 1013, 970, 910, 758, 733, 695$.

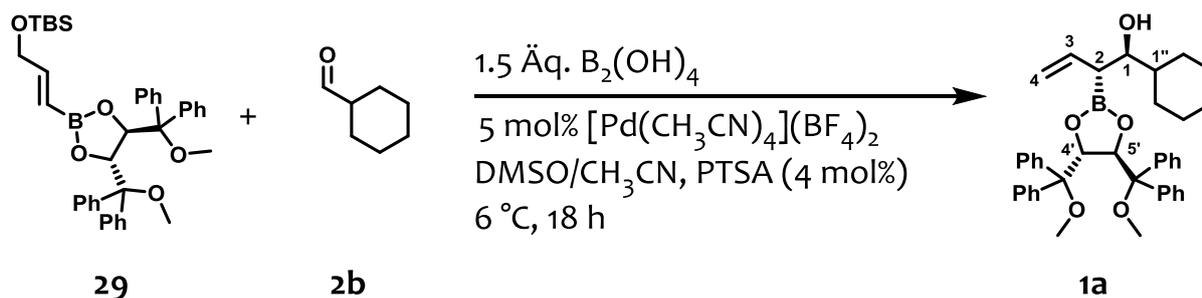
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 0.69 (d, $^3J_{1a,2} = 4.9$ Hz, 3 H, 7-H_a), 0.70 (d, $^3J_{1b,2} = 5.1$ Hz, 3 H, 1-H_b), 1.01 (m_c, 2 H, 3-H), 1.40 (dd, $^3J_{5,6} = 9.8$ Hz, $^3J_{5,4} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 1.55 (m_c, 1 H, 2-H), 2.89 (s, 6 H, OCH_3), 3.33 (m_c, 1 H, 4-H), 3.66 (d, $^3J_{\text{OH},4} = 3.7$ Hz, 1 H, 4-OH), 4.60 (dd, $^3J_{7E,6} = 17.3$ Hz, $^2J_{7E,7Z} = 2.4$ Hz, 1 H, 7-H_E), 4.76 (dd, $^3J_{7Z,6} = 10.1$ Hz, $^2J_{7Z,7E} = 2.4$ Hz, 1 H, 7-H_Z), 5.20 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.48 (ddd, $^3J_{6,7E} = 17.3$ Hz, $^3J_{6,7Z} = 10.1$ Hz, $^3J_{6,5} = 9.8$ Hz, 1 H, 6-H), 7.20-7.35 (m, 20 H, arom. CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 21.7 (C-1_a), 23.5 (C-1_b), 23.9 (C-2), 38.4 (C-5), 45.1 (C-3), 51.4 (OCH_3), 67.2 (C-4), 77.5 (C-4' und C-5'), 82.9 (CPh_2OMe), 115.0 (C-7), 127.3, 127.4, 127.8, 128.2, 129.1, 129.9 (arom. CH), 136.4 (C-6), 140.6, 141.0 (arom. C_{ipso}).

(1*R*,2*R*,4'*R*,5'*R*)-1-Cyclohexyl-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol (**1a**)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonylallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1a**, nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (90:10), in 82 % (81 mg, 0.13 mmol, Reaktion mit $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ als Katalysator) oder in 87 % (86 mg, 0.14 mmol, Reaktion mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ als Katalysator) als weißer Schaum in diastereomerenreiner Form erhalten.

$R_f = 0.35$ (Pentan/Ether 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -130.2$ ($c = 0.87$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -127.7$ ($c = 1.05$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2927, 2852, 1738, 1495, 1447, 1378, 1342, 1202, 1077, 1033, 970, 909, 758, 733, 698$.

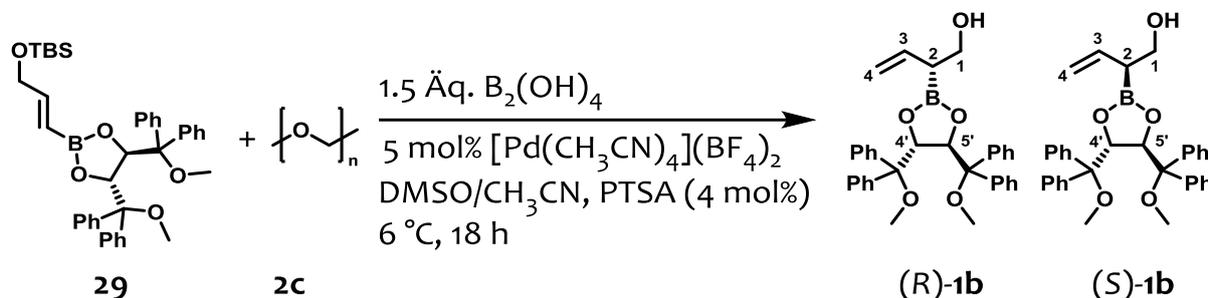
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 0.68 (m, 1 H, 1''-H), 0.77 – 1.62 (m, 10 H, Cy-H), 1.61 (m, 1 H, 2-H), 2.92 (s, 6 H, OCH_3), 3.02 (ddd, $^3J_{1,2} = 7.4$ Hz, $^3J_{1,\text{OH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{1,1''} = 4.5$ Hz, 1 H, 1-H), 3.56 (d, $^3J_{\text{OH},1} = 6.0$ Hz, 1 H, 1-OH), 4.57 (dd, $^3J_{4E,3} = 17.1$ Hz, $^2J_{4E,4Z} = 2.4$ Hz, 1 H, 4- H_E), 4.70 (dd, $^3J_{4Z,3} = 10.1$ Hz, $^2J_{4Z,4E} = 2.4$ Hz, 1 H, 4- H_Z), 5.23 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.45 (ddd, $^3J_{3,4E} = 17.1$ Hz, $^3J_{3,4Z} = 10.1$ Hz, $^3J_{3,2} = 9.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.20-7.34 (m, 20 H, arom. CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 25.7, 26.0, 26.2, 29.8 (C-Cy), 35.4 (C-2), 40.9 (C-1''), 51.4 (OCH_3), 73.2 (C-1), 77.1 (C-4' und C-5'), 82.8 (CPh_2OMe), 114.6 (C-4), 127.2, 127.3, 127.6, 127.9, 128.0, 129.1 (arom. CH), 137.2 (C-3), 140.8, 141.0 (arom. C_{ipso}).

(2*R*,4'*R*,5'*R*)-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol ((*R*)-**1b**) und (2*S*,4'*R*,5'*R*)-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol ((*S*)-**1b**)



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonylallylierung (6.2.2) folgend, wurde Allylboronsäureester **1b** nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (90:10) in 88 % (75 mg, 0.14 mmol, Reaktion mit $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ als Katalysator) als weißer Schaum in Form eines Diastereomerengemisches ((*S*)-**1b** : (*R*)-**1b** = 1.7 : 1) erhalten. Die beiden Produkte konnten mittels MPLC getrennt werden. Der Diastereomerenüberschuss der Proben wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ und chiraler HPLC bestimmt.

$R_f = 0.25$ (Pentan/Ether 90:10).

Analytische Daten für (*R*)-**1b**:

$[\alpha]_D^{20} = -133.2$ ($c = 0.51$, CHCl_3). Lit. $[\alpha]_D^{20} = -133.1$ ($c = 1.12$, CHCl_3).^[11]

HPLC (Chiralcel OD-H, Heptan/*i*PrOH 99.8:0.2, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 200$ nm) t_R [(*S*)-**1b**] = 38.4 min, t_R [(*R*)-**1b**] = 45.7 min, t_R [ent-(*S*)-**1b**] = 42.9 min, t_R [ent-(*R*)-**1b**] = 48.6 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2924, 2861, 1737, 1463, 1379, 1272, 1122, 1074, 1031, 1014, 966, 743, 707$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.41 (dd, $^3J_{\text{OH},1\text{b}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{OH},1\text{a}} = 5.7$ Hz, 1 H, OH), 1.64 (dd, $^3J_{2,1} = 14.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.00 (s, 6 H, OCH₃), 3.32 (m, 2 H, 1-H), 4.83 (ddd, $^3J_{4\text{E},3} = 17.2$ Hz, $^2J_{4\text{E},4\text{Z}} = 1.7$ Hz, $^4J_{4\text{E},2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-*H_E*), 4.90 (ddd, $^3J_{4\text{Z},3} = 10.3$ Hz, $^2J_{4\text{Z},4\text{E}} = 1.7$ Hz, $^4J_{4\text{Z},2} = 1.0$ Hz, 1 H, 4-*H_Z*), 5.34 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.49 (ddd, $^3J_{3,4\text{E}} = 17.2$ Hz, $^3J_{3,4\text{Z}} = 10.3$ Hz, $^3J_{3,2} = 8.3$ Hz, 1 H, 3-H), 7.26-7.34 (m, 20 H, arom. CH).

Synthese der Allylboronsäureester

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 34.0 (C-2), 51.9 (OCH_3), 62.2 (C-1), 77.9 (C-4' und C-5'), 83.5 (CPh_2OMe), 116.4 (C-4), 127.6, 127.6, 127.8, 128.0, 128.6, 129.8 (arom. CH), 135.4 (C-3), 141.1, 141.1 (arom. C_{ipso}).

Analytische Daten für (S)-**1b**:

$[\alpha]_D^{20} = -141.2$ ($c = 0.61$, CHCl_3).

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -142.4$ ($c = 1.02$, CHCl_3).^[11]

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2855, 2373, 2346, 1727, 1464, 1379, 1274, 1122, 1075, 1036, 967, 797, 743, 701.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.43 (dd, $^3J_{\text{OH},1a} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{OH},1b} = 5.7$ Hz, 1 H, OH), 1.64 (ddd, $^3J_{2,1a} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,1b} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 3.00 (s, 6 H, OCH_3), 3.27 (ddd, $^2J_{1a,1b} = 10.8$ Hz, $^3J_{1a,2} = 8.7$ Hz, $^3J_{1a,\text{OH}} = 7.4$ Hz, 1 H, 1- H_a), 3.27 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 10.8$ Hz, $^3J_{1b,\text{OH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{1b,2} = 5.6$ Hz, 1 H, 1- H_b), 4.83 (ddd, $^3J_{4E,3} = 17.2$ Hz, $^2J_{4E,4Z} = 1.8$ Hz, $^4J_{4E,2} = 1.1$ Hz, 1 H, 4- H_E), 4.89 (ddd, $^3J_{4Z,3} = 10.2$ Hz, $^2J_{4Z,4E} = 1.8$ Hz, $^4J_{4Z,2} = 0.8$ Hz, 1 H, 4- H_Z), 5.34 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.37 (ddd, $^3J_{3,4E} = 17.2$ Hz, $^3J_{3,4Z} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,2} = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.26- 7.34 (m, 20 H, arom. CH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 34.2 (C-2), 52.0 (OCH_3), 62.3 (C-1), 77.9 (C-4' und C-5'), 83.5 (CPh_2OMe), 116.5 (C-4), 127.6, 127.8, 127.8, 128.1, 128.6, 129.8 (arom. CH), 135.5 (C-3), 141.1, 141.2 (arom. C_{ipso}).

User	Dietrich		
Sample Name	2013-Jun-27 14.08		
Date	2013-Jun-27 14.08		
Method	RUN		
Project			
Comment			
Cartridge	Saskia	Detection Mode	UV1+UV2
Flowrate	30 ml/min	UV1 (Collection)	205 nm
Solvent A	Petrolether	UV2 (Collection)	200 nm
Solvent B	Ethyl acetate	Start Threshold	50 mAU
		Slope Mode	Medium Slope
Rack Type	16x150 mm_18ml		
Max Fraction Volume	20 ml		
Dispense Order	S		
Initial Waste	1 CV		

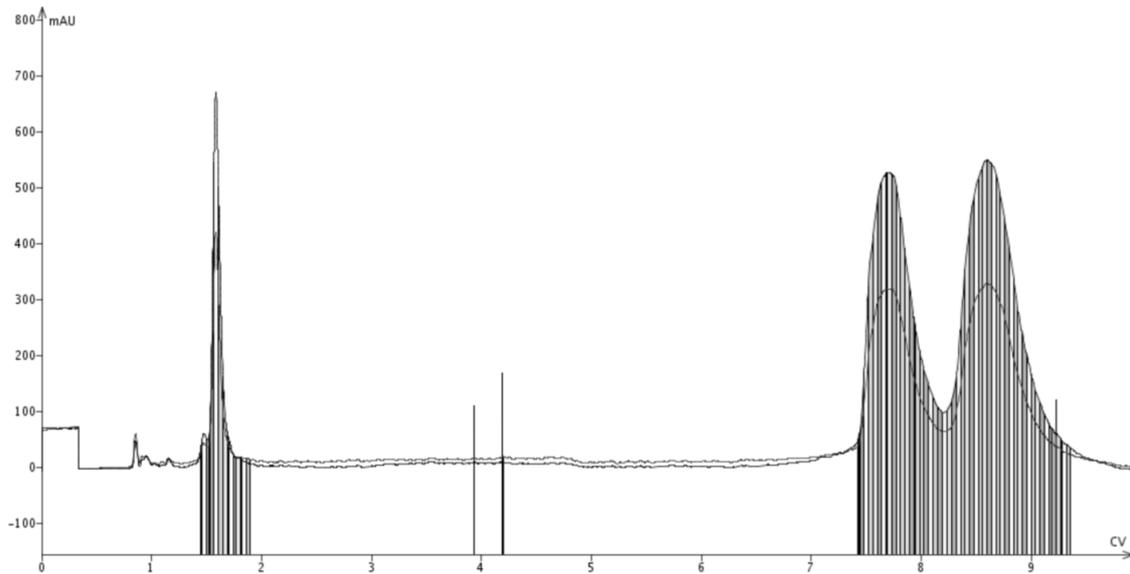
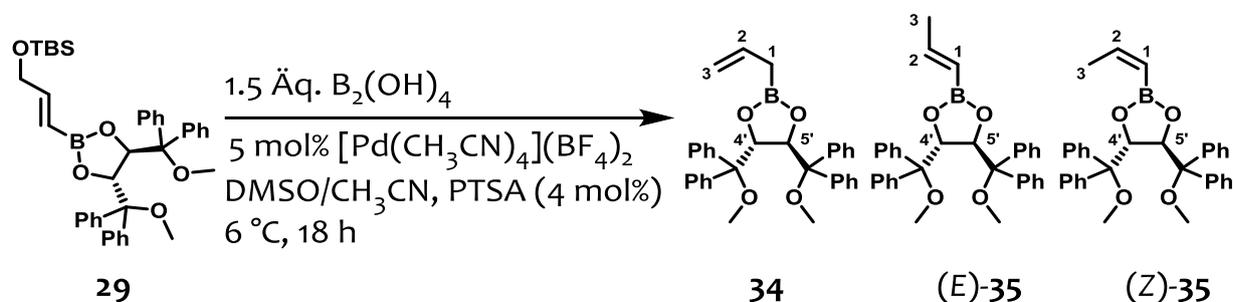


Abbildung 28: MPLC-Chromatogramm der beiden diastereomeren Allylboronsäureester (S)-**1b** und (R)-**1b**.

1-[(4'R,5'R)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-prop-2-en (**34**),
 1-[(4'R,5'R,1E)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-prop-1-en
 [(E)-**35**], 1-[(4'R,5'R,1Z)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-prop-
 1-en [(Z)-**35**]



Der allgemeinen Synthesevorschrift für die Carbonyllallylierung (6.2.2) folgend, allerdings ohne den Zusatz eines Aldehyds, wurden die drei Produkte als untrennbares Isomerengemisch, nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (95:5), in 94 % (76 mg, 0.15 mmol, 1 : 0.2 : 0.1 **34** : (E)-**35** : (Z)-**35**, (Reaktion mit $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ als Katalysator) als weißer Schaum erhalten.

$R_f = 0.70$ (Pentan/Ether 80:20).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6):

Signale, gehörend zu **34**:

δ (ppm) = 1.14 (dd, $^3J_{1a,1b} = 16.0$ Hz, $^3J_{1a,2} = 8.0$ Hz, 1 H, 1- H_a), 1.21 (dd, $^3J_{1b,1a} = 16.0$ Hz, $^3J_{1b,2} = 7.1$ Hz, 1 H, 1- H_b), 2.94 (s, 6 H, OCH_3), 4.68 (m, 1 H, 3- H_z), 4.70 (m, 1 H, 1- H_E), 5.24 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 5.34 (dddd, $^3J_{2,3E} = 15.6$ Hz, $^3J_{2,3Z} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,1a} = 8.0$ Hz, $^3J_{2,1b} = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H), 7.20-7.35 (m, arom. CH).

Signale, gehörend zu (E)-**35**:

δ (ppm) = 1.62 (d, $^3J_{3,2} = 6.4$ Hz, 1 H, 3-H), 2.91 (s, 6 H, OCH_3), 4.99 (d, $^3J_{1,2} = 17.8$ Hz, 1 H, 1-H), 5.25 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 6.09 (dq, $^3J_{2,1} = 17.8$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 7.20-7.35 (m, arom. CH).

Signale, gehörend zu (Z)-**35**:

Experimenteller Teil

δ (ppm) = 1.50 (d, $^3J_{3,2} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H), 2.91 (s, 6 H, OCH₃), 4.85 (d, $^3J_{1,2} = 13.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.25 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 6.25 (dq, $^3J_{2,1} = 13.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.20-7.35 (m, arom. CH).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

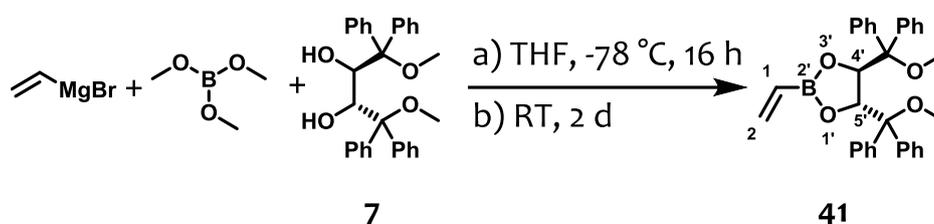
Signale, gehörend zu **34**:

δ (ppm) = 17.2 (C-1), 51.3 (OCH₃), 77.1 (C-4' und C-5'), 82.6 (CPh₂OMe), 114.7 (C-3), 127.3, 127.4, 127.7, 127.9, 128.0, 129.1, (arom. CH), 133.5 (C-2), 140.5, 140.6 (arom. C_{ipso}).

¹³C NMR Signale, die zu (E)-**35** und (Z)-**35** gehören, erscheinen zu schwach um ausgewertet zu werden.

6.3 Versuche zur Synthese chiraler 1,3-diborylierter Allylverbindungen mittels Kreuzmetathese

(4'R,5'R)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-2'-vinyl-1',3',2'-dioxaborolan (41)



In einem Schlenk-Kolben wurde eine Lösung von Trimethylborat (0.36 mL, 3.22 mmol, 1.25 Äq.) in THF (2.60 mL) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von Vinyl-Grignard in THF (1.0 M, 3.60 mL, 3.60 mmol, 1.38 Äq.) innerhalb von 15 min zugetropft und das Gemisch wurde über Nacht (ca. 16 h) gerührt, wobei sich die Reaktionstemperatur langsam auf Raumtemperatur erwärmt hat. Anschließend wurde (2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (1.19 g, 2.61 mmol, 1.0 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 weitere Tage gerührt (Achtung die DC-Kontrolle zeigt hier zwar keinem vollständigen Umsatz an, die Reaktion verläuft aber trotzdem quantitativ) bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) gequenchet wurde. Der Ansatz wurde dann mit Wasser (15 mL) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine säulenchromatographische (PE/EE, 98:2) Reinigung lieferte das Produkt in 97 % Ausbeute (1.24 g, 2.53 mmol) (Die Ausbeute hängt stark mit der Qualität der Vinyl-Grignard-Lsg. zusammen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.33$ (PE/EE, 98:02).

$[\alpha]_D^{20} = -128.7$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3058, 3023, 2971, 2834, 1739, 1618, 1495, 1447, 1371, 1343, 1325, 1255, 1218, 1076, 1033, 1017, 967, 757, 700.$

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.00 (s, 6 H, OCH_3), 5.35 (s, 2 H, 4'-H, 5'-H), 5.45 (dd, $^3J_{1,2E} = 19.8$ Hz, $^3J_{1,2Z} = 13.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.70-5.76 (m, 2 H, 2-H), 7.23-7.37 (m, 20 H, Ar-H).

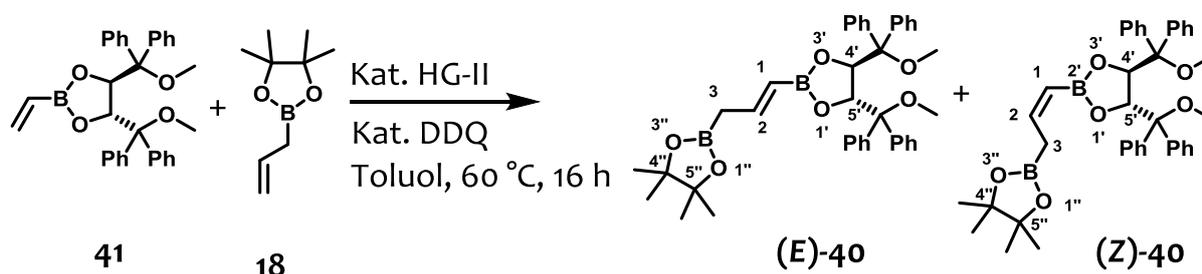
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 51.8 (OCH_3), 77.7 (C-4', C-5'), 83.3 (CPh_2OMe), 127.3, 127.5, 127.8, 128.5, 129.7 (Ar-CH), 136.7 (C-2), 141.1, 141.4 (Ar- C_{ipso}), (C-1) kann nicht detektiert werden.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{BO}_4 + \text{Na} [(M + \text{Na})^+]$: 513.221, gefunden: 513.223.

2''-((E)-1-((4'R,5'R)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl)allyl)-4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',3'',2''-dioxaborolan [(E)-40] und 2''-((Z)-1-((4'R,5'R)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl)allyl)-4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',3'',2''-dioxaborolan [(Z)-40]



In einem Schlenk-Rohr wurde (4'R,5'R)-4',5'-bis(Methoxydiphenylmethyl)-2'-vinyl-1',3',2'-dioxaborolan (**41**) (100 mg, 0.20 mmol) und der Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator (3.1 mg, 0.005 mmol, 2.5 mol%) vorgelegt, für 1 h am Hochvakuum getrocknet und in trockenem, entgastem und über basischem Alox filtriertem Toluol (1.0 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurden eine Lösung von DDQ in Toluol (2.5 mol%) und der frisch gereinigte Allylboronsäurepinacolester (0.11 mL, 0.60 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft und das Gemisch wurde über Nacht (ca. 16 h) bei 60 °C gerührt. Eine direkte säulenchromatographische (Ether/Aceton, 98:2) Reinigung lieferte das Produkt in 55 % Ausbeute (69 mg, 0.11 mmol, E/Z = 5:1) (Die Ausbeute hängt stark mit der Qualität des Allylboronsäurepinacolesters zusammen) als farblosen

Schaum. Die beiden Diastereoisomere (*E*)-**40** und (*Z*)-**40** konnten mittels einfacher Säulenchromatographie (*n*-Pentan/EE, 96:4) getrennt werden.

Analytische Daten für das (*E*)-konfigurierte Produkt (*E*)-40**:**

$R_f = 0.33$ (PE/EE, 98:02).

$[\alpha]_D^{20} = -39.2$ ($c = 0.81$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2978, 1634, 1494, 1447, 1370, 1323, 1244, 1198, 1143, 1076, 1034, 1018, 990, 967, 885, 850, 795, 758, 733, 698.$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.20 (s, 12 H, CH_3), 1.67 (dd, $^3J_{3,2} = 7.6$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.5$ Hz, 2 H, 3-H), 2.97 (s, 6 H, OCH_3), 5.02 (dt, $^3J_{1,2} = 17.7$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.29 (s, 2 H, 4'-H, 5'-H), 6.26 (dt, $^3J_{2,1} = 17.$ Hz, $^3J_{2,3} = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 7.22-7.36 (m, 20 H, Ar-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 24.8 (CH_3), 51.9 (OCH_3), 77.5 (C-4', C-5'), 83.2 (CMe_2), 83.4 (CPh_2OMe), 127.1, 127.3, 127.4, 127.7, 128.5, 129.7 (Ar-CH), 141.2, 141.6 (Ar- C_{ipso}), 149.6 (C-2), (C-1) und (C-3) können nicht detektiert werden.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{B}_2\text{O}_6 + \text{Na} [(M + \text{Na})^+]$: 653.222, gefunden: 653.226.

Analytische Daten für das (*Z*)-konfigurierte Produkt (*Z*)-40**:**

$R_f = 0.40$ (PE/EE, 98:02).

$[\alpha]_D^{20} = -143.0$ ($c = 0.96$, CHCl_3).

IR (Film):

Versuche zur Synthese chiraler 1,3-diborylierter Allylverbindungen

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2977, 1624, 1494, 1429, 1446, 1379, 1341, 1319, 1260, 1198, 1143, 1075, 1033, 1017, 967, 847, 757, 733, 701.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.05 (s, 6 H, CH₃), 1.08 (s, 6 H, CH₃), 1.58 (dd, ²J_{3a,3b} = 15.3 Hz, ³J_{3a,2} = 7.1 Hz, 1 H, H_{a-3}), 1.91 (dd, ²J_{3b,3a} = 15.3 Hz, ³J_{3b,2} = 9.7 Hz, 1 H, H_{b-3}), 2.98 (s, 6 H, OCH₃), 4.92 (d, ³J_{1,2-z} = 13.3 Hz, 1 H, 1-H), 5.30 (s, 2 H, 4'-H und 5'-H), 6.32 (ddd, ³J_{2,1-z} = 13.3 Hz, ³J_{2,3b} = 9.7 Hz, ³J_{2,3a} = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.21-7.36 (m, 20 H, Ar-H).

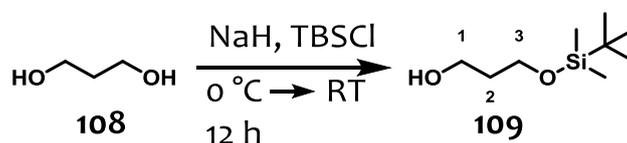
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 24.6, 24.7 (CH₃), 51.8 (OCH₃), 77.3 (C-4' und C-5'), 82.9 (CMe₂), 83.4 (CPh₂OMe), 127.1, 127.2, 127.3, 127.7, 128.4, 129.7 (arom. C), 141.3, 141.7 (Ar-C_{ipso}), 150.5 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₃₉H₄₄B₂O₆ + Na [(M + Na)⁺]: 653.222, gefunden: 653.223.

6.4 Synthese von Rugulacton

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanol (**109**)

In einem 250 ml *Schlenk*-Kolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 0.79 g (32.9 mmol, 1.0 Äq.) Natriumhydrid in 30 ml absolutem THF vorgelegt und bei 0 °C langsam mit 2.50 g (32.9 mmol, 1.0 Äq.) 1,3-Propanediol (**108**) versetzt. Die Mischung wurde für 1 h bei RT gerührt bevor sie wieder auf 0 °C abgekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurden 4.91 g (36.2 mmol, 1.1 Äq.) TBSCl, gelöst in 10 ml THF, tropfenweise zu der Reaktionsmischung zugegeben. Der Ansatz wurde für 12 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 50 ml Wasser versetzt und mit EE (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde zur Aufreinigung über eine Kolonne im Vakuum destilliert, bevor das analysenreine Produkt **109** als klares Öl in 80 % Ausbeute (5.01 g, 26.3 mmol) erhalten wurde. Die analytischen Daten der isolierten Verbindung stimmen mit den Literaturdaten überein.^[140]

$R_f = 0.4$ (PE/EE, 80:20).

Sdp.: 74 °C (9 mbar).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3348, 2954, 2929, 2858, 1472, 1254, 1087.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.03 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.73 (tt, ³J_{2,3} = 5.7 Hz, ³J_{2,1} = 5.4 Hz, 2 H, 2-H), 2.58 (s, 1 H, 1-OH), 3.76 (t, ³J_{1,2} = 5.4 Hz, 2 H, 1-H), 3.79 (t, ³J_{3,2} = 5.7 Hz, 2 H, 3-H).

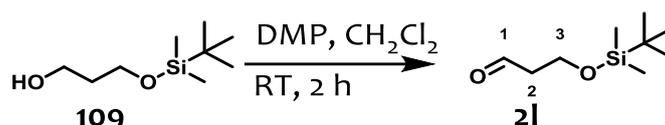
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -5.3 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 34.4 (C-2), 62.6 (C-3), 63.1 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 6.0 min,

m/z (%) = 133 (26) [(M-C₄H₉)⁺], 105 (54), 75 (100) [(M-Si C₆H₁₅)⁺].

3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propanal (**2l**)



In einem 100 ml Schlenk-Kolben wurden 2.00 g (10.5 mmol) **108** in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 4.90 g (11.5 mmol, 1.1 Äq.) Dess-Martin-Periodinan (DMP) versetzt. Der Ansatz wurde für 2 h bei RT gerührt und mit 25 ml NaHCO₃-Lsg. (10 %) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit EE (2x 20 ml) gewaschen und die organischen Phasen vereint. Diese wurden nochmals mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Et₂O/*n*-Pentan, 5:95) gereinigt und das Produkt **2l** als klares, farbloses Öl in 95 % Ausbeute (1.88 g, 10.0 mmol) erhalten. Die analytischen daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[296]

R_f = 0.61 (PE/EE, 80:20).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.04 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 2.56 (td, ³J_{2,3} = 6.1 Hz, ³J_{2,1} = 2.1 Hz, 2 H, 2-H), 3.97 (t, ³J_{3,2} = 6.1 Hz, 2 H, 3-H), 9.78 (t, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -5.5 (Si(CH₃)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 46.6 (C-2), 57.4 (C-3), 202.0 (C-1).

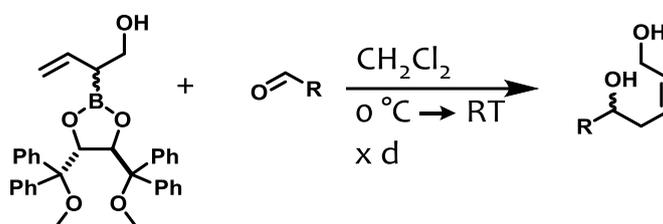
IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2955, 2930, 2856, 1716, 1472, 1254, 1101.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 5.5 min,

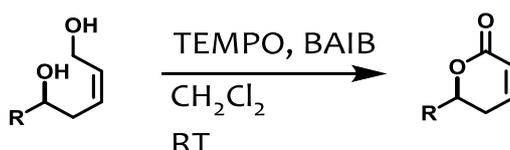
m/z (%) = 131 (96) [(M-C₄H₉)⁺], 101 (100).

6.4.1 Allgemeine Vorschrift der Allyladdition an Aldehyde



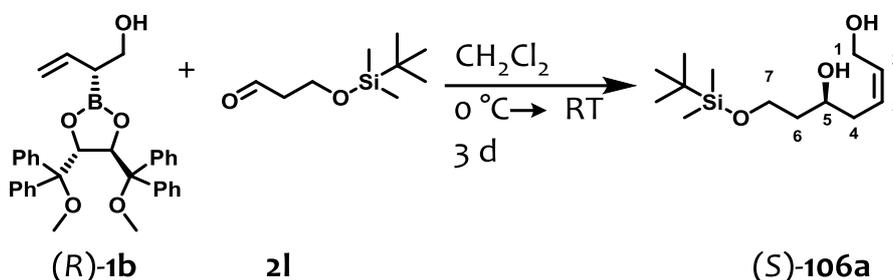
In einem Rundkolben wird der entsprechende Allylboronsäureester in trockenem Dichlormethan (0.5 mL pro 1 mmol Allylboronsäureester) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird der Aldehyd zugetropft und der Kolben fest mit einem Stopfen verschlossen (kein Septum verwenden!). Die Reaktion wird bis zum vollständigen Umsatz weitergerührt, wobei sich die Reaktion langsam auf RT erwärmt. Anschließend wird per ¹H-NMR das Diastereomerenverhältnis der Produkte bestimmt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.4.2 Allgemeine Vorschrift zur oxidativen Lactonisierung mit TEMPO und BAIB



Zu einer Lösung des entsprechenden Alkohols (1 Äq.) in 4 mL Dichlormethan wurden [Bis(acetoxy)iod]benzol (BAIB) (4.0 Äq.) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxid (TEMPO) (0.05 Äq.) zugegeben und der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit einer Mischung aus ges. NaHCO₃-Lsg. und Na₂S₂O₃-Lsg. (10 %) gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ergab das Produkt als farbloses Öl.

(5*S*,2*Z*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hept-2-en-1,5-diol (**106a**)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde der Allylboronsäureester (**(R)-1b**) (513 mg, 0.96 mmol) mit 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanal (**2l**) (361 mg, 1.92 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (**(S)-106a**) in 93 % Ausbeute (226 mg, 0.87 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (PE/EE, 75:25).

$[\alpha]_D^{20} = -4.6$ ($c = 0.81$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3339, 2929, 2857, 1471, 1253, 1086, 1005, 832, 774$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.08 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (dddd, $^2J_{6a,6b} = 14.4$ Hz, $^3J_{6a,7b} = 4.5$ Hz, $^3J_{6a,7a} = 4.0$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.3$ Hz, 1 H, 6- H_a), 1.73 (dddd, $^2J_{6b,6a} = 14.4$ Hz, $^3J_{6b,7a} = 9.7$ Hz, $^3J_{6b,5} = 9.4$ Hz, $^3J_{6b,7b} = 4.4$ Hz, 1 H, 6- H_b), 2.23 (dddd, $^2J_{4a,4b} = 14.1$ Hz, $^3J_{4a,3} = 7.4$ Hz, $^3J_{4a,5} = 3.7$ Hz, $^4J_{4a,2} = 1.4$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.37 (dddd, $^2J_{4b,4a} = 14.1$ Hz, $^3J_{4b,5} = 8.0$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.4$ Hz, $^4J_{4b,2} = 1.2$ Hz, 1 H, 4- H_b), 2.58 (s, 1 H, 5-OH), 3.83 (ddd, $^2J_{7a,7b} = 10.2$ Hz, $^3J_{7a,6b} = 9.7$ Hz, $^3J_{7a,6a} = 4.0$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.88 (dddd, $^3J_{5,6b} = 9.4$ Hz, $^3J_{5,4b} = 8.0$ Hz, $^3J_{5,4a} = 3.7$ Hz, $^3J_{5,6a} = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 3.91 (ddd, $^2J_{7b,7a} = 10.2$ Hz, $^3J_{7b,6a} = 4.5$ Hz, $^3J_{7b,6b} = 4.4$ Hz, 1 H, 7- H_b), 4.06 (ddd, $^2J_{1a,1b} = 12.5$ Hz, $^3J_{1a,2} = 7.0$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.4$ Hz, 1 H, 1- H_a), 4.18 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 12.5$ Hz, $^3J_{1b,2} = 8.0$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.4$ Hz, 1- H_b), 5.66 (dddd, $^3J_{2,3} = 10.9$ Hz, $^3J_{2,1b} = 8.0$ Hz, $^3J_{2,1a} = 7.0$ Hz, $^4J_{2,4a} = 1.4$ Hz, $^4J_{2,4b} = 1.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.90 (dddd, $^3J_{3,2} = 10.9$ Hz, $^3J_{3,4a} = 7.4$ Hz, $^3J_{3,4b} = 7.4$ Hz, $^4J_{3,1a} = 1.4$ Hz, $^3J_{3,1b} = 1.4$ Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

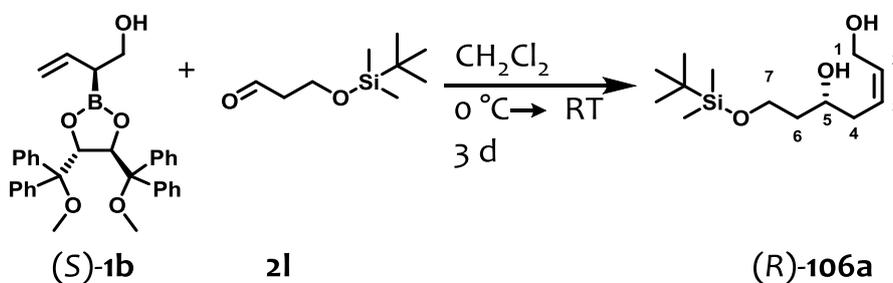
δ (ppm) = -5.4, -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 35.4 (C-4), 38.0 (C-6), 57.7 (C-1), 63.1 (C-7), 71.3 (C-5), 129.5 (C-3), 131.5 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 10.4 min,

m/z (%) 189 (40), 131 (100), 105 (50), 75 (70).

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$: C 59.95, H 10.84, gefunden: C 59.65, H 10.68.

(5R,2Z)-7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hept-2-en-1,5-diol (106a)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester **(S)-1b** (327 mg, 0.61 mmol) mit 3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propanal **(2I)** (229 mg, 1.22 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt **(R)-106a** in 93 % Ausbeute (151 mg, 0.57 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

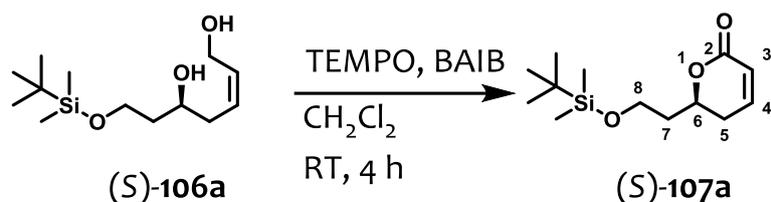
R_f = 0.26 (PE/EE, 75:25).

$[\alpha]_D^{20} = +3.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **(S)-106a** vollkommen überein.

(6S)-6-(8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (107a)

Experimenteller Teil



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift zur oxidativen Lactonisierung (6.4.2) wurden zu einer Lösung des Alkohols **(S)-106a** (75 mg, 0.29 mmol) in 4 mL Dichlormethan BAIB (388 mg, 1.20 mmol, 4.0 Äq.) und TEMPO (9 mg, 0.06 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und der Ansatz für 4 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 90:10) ergab das Produkt **(S)-107a** als farbloses Öl in 92 % Ausbeute (68 mg, 0.27 mmol).

$R_f = 0.54$ (PE/EE, 90:10).

$[\alpha]_D^{20} = -47.3$ ($c = 1.24$, CHCl_3).

$ee = 98\%$; HPLC (Chiralcel IA, Heptan/*i*PrOH 97:3, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R (**(S)-107a**) = 12.9 min, t_R (**(R)-107a**) = 13.7 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2954, 2929, 1723, 1388, 1251, 1088, 836, 777, 662$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.05 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.84 (dddd, $^2J_{7a,7b} = 10.1$ Hz, $^3J_{7a,8b} = 8.2$ Hz, $^3J_{7a,8a} = 5.5$ Hz, $^3J_{7a,6} = 4.7$ Hz, 1 H, 1-H'a), 1.99 (dddd, $^2J_{7b,7a} = 10.1$ Hz, $^3J_{7b,6} = 7.8$ Hz, $^3J_{7b,8a} = 5.4$ Hz, $^3J_{7b,8b} = 4.6$ Hz, 1 H, 7-Hb), 2.33-2.43 (m, 2 H, 5-H_a und 5-H_b), 3.76 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 10.5$, $^3J_{8a,7a} = 5.5$ Hz, $^3J_{8a,7a} = 5$ Hz, 1 H, 8-H_a), 3.82 (ddd, $^2J_{8b,8a} = 10.5$ Hz, $^3J_{8b,7a} = 8.2$ Hz, $^3J_{8b,7a} = 4.6$ Hz, 1 H, 8-H_b), 4.59-4.61 (m, 1 H, 6-H), 6.02 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5a} = 2.3$ Hz, $^4J_{3,5b} = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.87-6.89 (m, 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

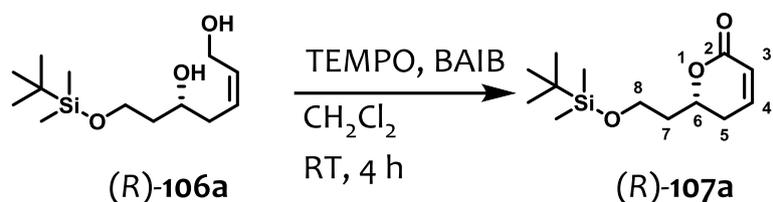
δ (ppm) = -5.3, -5.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 (C-5), 38.0 (C-7), 58.6 (C-8), 76.3 (C-6), 121.6 (C-3), 145.6 (C-4), 164.7 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 10.5$ min,

m/z (%) 204 (100), 127 (10), 77 (50), 51 (20).

Elementaranalyse (%) berechnet für C₁₃H₂₄O₃Si: C 60.89, H 9.43, gefunden: C 60.56, H 9.56.

(6R)-6-(8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (107a)



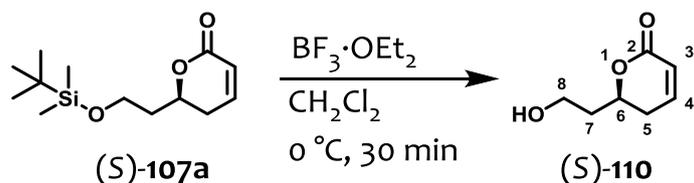
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift zur oxidativen Lactonisierung (6.4.2) wurden zu einer Lösung des Alkohols (R)-106a (79 mg, 0.30 mmol) in 4 mL Dichlormethan BAIB (390 mg, 1.22 mmol, 4.0 Äq.) und TEMPO (9 mg, 0.06 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und der Ansatz für 4 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 90:10) ergab das Produkt (R)-107a als farbloses Öl in 92 % Ausbeute (72 mg, 0.28 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = +44.9$ (c = 0.98, CHCl₃).

ee = 96 %.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (S)-107a vollkommen überein.

(6S)-6-(8-Hydroxyethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (110)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Lactons (S)-107a (101 mg, 0.39 mmol) in 5 mL Dichlormethan wurde BF₃·OEt₂ (124 µL mg, 0.98 mmol, 2.51 Äq.) zugegeben und der Ansatz für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit einer ges. NaHCO₃-Lsg (1 mL) gequencht.

Experimenteller Teil

Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 98:02) ergab das Produkt (*S*)-**110** als farbloses Öl in 92 % Ausbeute (52 mg, 0.36 mmol).

R_f = 0.33 (PE/EE, 90:10).

$[\alpha]_D^{20} = -118.0$ (c = 1.29, CHCl₃).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3425, 2927, 1699, 1393, 1255, 1056, 818.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.91 (dddd, ²J_{7a,7b} = 14.5 Hz, ³J_{7a,6} = 8.2 Hz, ³J_{7a,8b} = 5.2 Hz, ³J_{7a,8a} = 4.8 Hz, 1 H, 7-H_a), 2.03 (dddd, ²J_{7b,7a} = 14.5 Hz, ³J_{7b,6} = 8.5 Hz, ³J_{7b,8a} = 5.6 Hz, ³J_{7b,8b} = 4.6 Hz, 1 H, 7-H_b), 2.39-2.42 (m, 2 H, 5-H_a und 5-H_b), 3.83 (ddd, ²J_{8a,8b} = 10.9 Hz, ³J_{8a,7b} = 5.6 Hz, ³J_{8a,7a} = 4.8 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.90 (ddd, ²J_{8b,8a} = 10.9 Hz, ³J_{8b,7a} = 5.2 Hz, ³J_{8b,7b} = 4.6 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.67 (dddd, ³J_{6,7b} = 8.5 Hz, ³J_{6,7a} = 8.2 Hz, ³J_{6,5} = 7.5 Hz, ³J_{6,5} = 4.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.03 (ddd, ³J_{3,2} = 9.8 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.8 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.90 (ddd, ³J_{4,3} = 9.8 Hz, ³J_{4,5} = 4.3 Hz, ³J_{4,5} = 4.3 Hz, 1 H, 4-H).

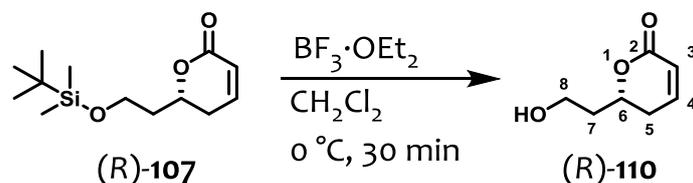
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 29.8 (C-5), 37.1 (C-7), 58.7 (C-8), 75.8 (C-6), 121.6 (C-3), 145.7 (C-4), 164.2 (C-2).

MS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) 159.8 (100) [(M+NH₄)⁺], 142.9 (40) [(M)⁺].

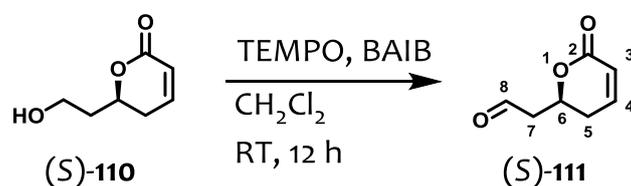
Elementaranalyse (%) berechnet für C₇H₁₀O₃: C 59.14, H 7.09, gefunden: C 59.10, H 7.03.

(6R)-6-(8-Hydroxyethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (110)


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Lactons (R)-**107a** (78 mg, 0.30 mmol) in 5 mL Dichlormethan wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (95 μL mg, 0.75 mmol, 2.52 Äq.) zugegeben und der Ansatz für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg (1 mL) gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:02) ergab das Produkt (R)-**110** als farbloses Öl in 93 % Ausbeute (40 mg, 0.28 mmol).

$$[\alpha]_D^{20} = +119.6 \text{ (c = 0.54, CHCl}_3\text{)}.$$

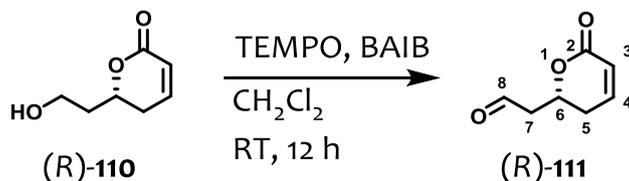
Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (S)-**110** vollkommen überein.

(6S)-6-(8-Oxoethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (111)


Der Alkohol (S)-**110** (25 mg, 0.18 mmol) wurde in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit BAIB (210 mg, 0.65 mmol, 3.61 Äq.) sowie TEMPO (4 mg, 0.03 mmol, 0.09 Äq.) bei RT versetzt. Die Lösung wurde für 12 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit einer Mischung aus ges. NaHCO_3 -Lsg (0.5 mL) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg (0.5 mL, 10 %) gequencht wurde. Es wurde mit

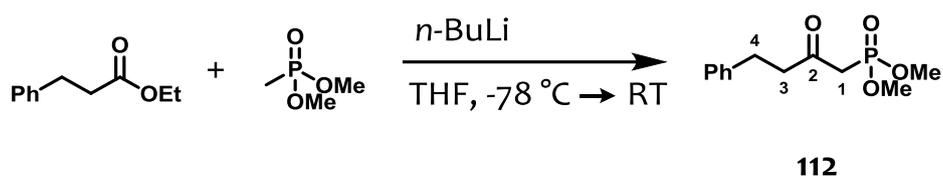
Dichlormethan extrahiert (5 x 5 mL) und über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde direkt in trockenem THF aufgenommen und für die weitere Umsetzung in einer HWE-Reaktion verwendet.

(6R)-6-(8-Oxoethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (111)



Der Alkohol (R)-110 (25 mg, 0.18 mmol) wurde in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit BAIB (210 mg, 0.65 mmol, 3.61 Äq.) sowie TEMPO (4 mg, 0.03 mmol, 0.09 Äq.) bei RT versetzt. Die Lösung wurde für 12 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit einer Mischung aus ges. NaHCO₃-Lsg (0.5 mL) und Na₂S₂O₃-Lsg (0.5 mL, 10 %) gequenchet wurde. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert (5 x 5 mL) und über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde direkt in trockenem THF aufgenommen und für die weitere Umsetzung in einer HWE-Reaktion verwendet.

Dimethyl-(2-oxo-4-phenylbutyl)phosphonat (112)



Zu einer vorgekühlten (-78 °C) Lösung von *n*-Butyllithium in THF (1.55 mmol/mL, 2.35 mL, 3.65 mmol) wurde der Methanphosphonsäuredimethylester (452 mg, 3.65 mmol) zuge tropft. Nach 30 min bei dieser Temperatur wurde der Phenylpropionsäureethylester (0.64 mL, 3.65 mmol) zugegeben und die Reaktion für weitere 4 h gerührt, wobei sich der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt hat. Es wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. versetzt und die Mischung mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Säulenchromatographische Aufreinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) lieferte das Produkt **112** in 69 % Ausbeute (642 mg, 2.51 mmol)

R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3458, 3027, 2971, 2952, 1738, 1455, 1366, 1229, 1217, 1027, 811, 701.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 2.89 – 2.98 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.07 (d, ²J_{1,P} = 22.7 Hz, 2 H, 1-H), 3.75 (d, ³J_{OMe,P} = 11.2 Hz, 6 H, OCH₃), 7.17 – 7.29 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

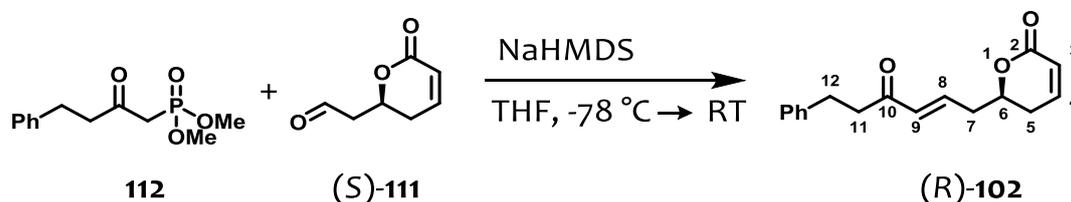
δ (ppm) = 29.6 (C-4), 41.7 (d, ¹J_{C-1,P} = 128.0 Hz, C-1), 45.7 (C-3), 53.1 (d, ²J_{OCH₃,P} = 6.5 Hz, OCH₃), 126.3, 128.5, 128.6 (Ar-C), 140.7 (Ar-C_{ipso}), 201.0 (d, ²J_{C-2,P} = 6.2 Hz, C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 10.5 min,

m/z (%) 256 (70) [M⁺], 151 (40) [(M-PhCH₂CH₂)⁺], 124 (100), 109 (30), 94 (50), 79 (25).

Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[297]

Rugulacton [(R)-102]



Zu einer Lösung von Dimethyl-(2-oxo-4-phenylbutyl)phosphonat (**112**) (186 mg, 0.73 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde eine 1 M Lösung von NaHMDS in THF (0.72 mL, 0.72 mmol) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben und der Ansatz auf -78 °C abgekühlt. Hierzu wurde eine vorgekühlte Lösung des Aldehyds (S)-**111** in THF, wie sie aus dem vorherigen Versuch gewonnen wurde, langsam zugetropft. Nach 1 h bei dieser

Experimenteller Teil

Temperatur wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt (über 1 h) und mit der Zugabe von 5 mL einer gesättigten NaCl-Lsg. gequenchet. Der Ansatz wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 10 mL), die organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Produkt wurde durch zweifache Säulenchromatographie gereinigt (erst mit reinem Dichlormethan, dann mit PE/EE, 60:40) und als farbloses Öl in 48 % Ausbeute (22 mg, 0.08 mmol) über zwei Stufen erhalten.

$R_f = 0.21$ (PE/EE, 50:50).

$[\alpha]_D^{20} = -82.5$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2924, 1722, 1674, 1387, 1246, 1043, 816$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.32 – 2.34 (m, 2 H, 5-H), 2.61 (dddd, $^2J_{7a,7b} = 14.9$ Hz, $^3J_{7a,8} = 7.3$ Hz, $^3J_{7a,6} = 5.5$ Hz, $^4J_{7a,9} = 1.5$ Hz, 1 H, 7-H_a), 2.67 (dddd, $^2J_{7b,7a} = 14.9$ Hz, $^3J_{7b,8} = 7.0$ Hz, $^3J_{7b,6} = 6.8$ Hz, $^4J_{7b,9} = 1.5$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.88 – 2.94 (m, 2 H, 12-H), 2.93 – 2.96 (m, 2 H, 11-H), 4.55 (dddd, $^3J_{6,5} = 8.2$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.6$ Hz, $^3J_{6,7b} = 6.8$ Hz, $^3J_{6,7a} = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H), 6.05 (ddd, $^3J_{3,2} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.90 (ddd, $^3J_{9,8} = 15.9$ Hz, $^4J_{9,7a} = 1.5$ Hz, $^4J_{8b,7b} = 1.5$ Hz, 1 H, 9-H), 6.80 (ddd, $^3J_{8,9} = 15.9$ Hz, $^3J_{8,7a} = 7.3$ Hz, $^3J_{8,7b} = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H), 6.88 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.8$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.6$ Hz, 1 H, 4-H).

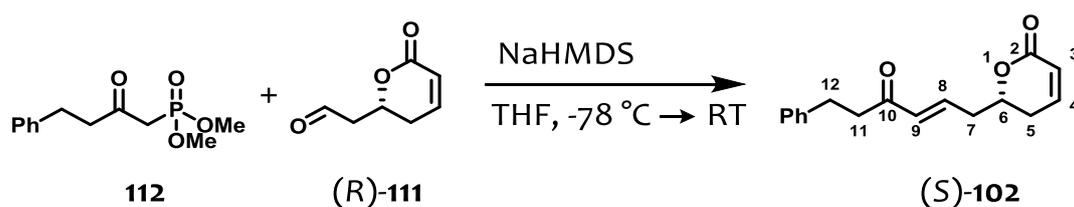
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 29.1 (C-5), 30.1 (C-12), 37.7 (C-7), 41.9 (C-11), 76.2 (C-6), 121.7 (C-3), 126.3, 128.5, 128.7 (Ar-C), 133.7 (C-8), 140.1 (C-4), 141.2 (Ar-C_{ipso}), 144.7 (C-30), 163.8 (C-2), 199.1 (C-9).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 293.11482, gefunden: 293.11472.

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C 75.53, H 6.71, gefunden: C 75.50, H 6.69.

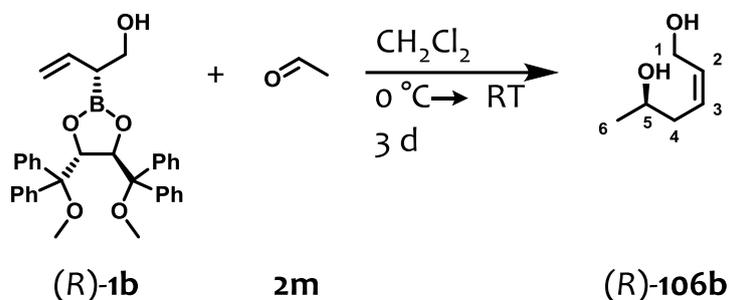
ent-Rugulacton [(S)-102]


Zu einer Lösung von Dimethyl-(2-oxo-4-phenylbutyl)phosphonat (**112**) (85 mg, 0.33 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde eine 1 M Lösung von NaHMDS in THF (0.33 mL, 0.33 mmol) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben und der Ansatz auf -78 °C abgekühlt. Hierzu wurde eine vorgekühlte Lösung von (R)-**111** in THF, wie sie aus dem vorherigen Versuch gewonnen wurde, langsam zugetropft. Nach 1 h bei dieser Temperatur wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt (über 1 h) und mit der Zugabe von 5 mL einer gesättigten NaCl-Lsg. gequenchet. Der Ansatz wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 5 mL), die organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Produkt wurde durch zweifache Säulenchromatographie gereinigt (erst mit reinem Dichlormethan, dann mit PE/EE, 60:40) und als farbloses Öl in 47 % Ausbeute (10 mg, 0.04 mmol) über zwei Stufen erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = +78.9 \text{ (} c = 0.53, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (R)-**102** vollkommen überein.

6.5 Synthese von Goniotalamin und Derivaten

(5*R*,2*Z*)-Hex-2-en-1,5-diol [(*R*)-106b]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (**(R)-1b**) (343 mg, 0.64 mmol) mit Acetaldehyd (**2m**) (0.12 mL, 2.14 mmol, 3.3 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05) ergab das Produkt (**(R)-106b**) in 72 % Ausbeute (54 mg, 0.46 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.29$ (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05).

$[\alpha]_D^{20} = -15.0$ ($c = 0.20$, CHCl₃).

99 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 95.0:5.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R [(**(R)-106b**)] = 44.5 min, t_R [(**(S)-106b**)] = 47.2 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3313, 3017, 2968, 2921, 2875, 1737, 1653, 1374, 1125, 1075, 1044, 1006, 939, 843.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.24 (d, ³ $J_{6,5} = 6.2$ Hz, 3 H, 6-H), 1.97 (br, 2 H, OH), 2.25 (dddd, ² $J_{4a,4b} = 14.0$ Hz, ³ $J_{4a,3} = 8.7$ Hz, ³ $J_{4a,5} = 7.6$ Hz, ⁴ $J_{4a,2} = 1.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.31 (dddd, ² $J_{4b,4a} = 14.0$ Hz, ³ $J_{4b,3} = 7.3$ Hz, ³ $J_{4b,5} = 4.3$ Hz, ⁴ $J_{4b,2} = 1.4$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.87 (dq, ³ $J_{5,4a} = 7.6$ Hz, ³ $J_{5,6} = 6.2$ Hz, ³ $J_{5,4b} = 4.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.13 (ddd, ² $J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1a,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1a,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.21 (ddd, ² $J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1b,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1b,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.65 (dddd, ³ $J_{3,2} = 11.0$ Hz, ³ $J_{3,4a} = 8.7$ Hz, ³ $J_{3,4b} =$

7.3 Hz, $^4J_{3,1a} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.88 (dddd, $^3J_{2,3} = 11.0$ Hz, $^3J_{2,1a} = 7.0$ Hz, $^3J_{2,1b} = 7.0$ Hz, $^4J_{2,4a} = 1.4$ Hz, $^4J_{2,4b} = 1.4$ Hz, 1 H, 2-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 23.2 (C-6), 36.8 (C-4), 57.9 (C-1), 66.6 (C-5), 129.3 (C-3), 131.5 (C-2).

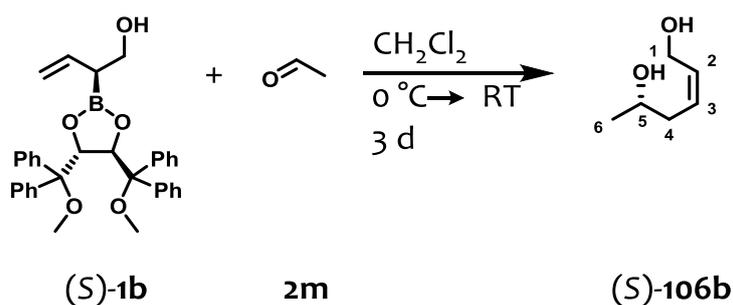
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 5.9$ min

m/z (%) = 98 (6) $[(M-H_2O)^+]$, 83 (10) $[(M-CH_3O)^+]$, 69 (6) $[(M-C_2H_7O)^+]$, 57 (12) $[(M-C_3H_7O)^+]$, 54 (100) $[(M-C_2H_6O)_2^+]$.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2 + \text{Na}$ $[(M + \text{Na})^+]$: 138.0735, gefunden: 138.0730.

(5S,2Z)-Hex-2-en-1,5-diol [(S)-106b]

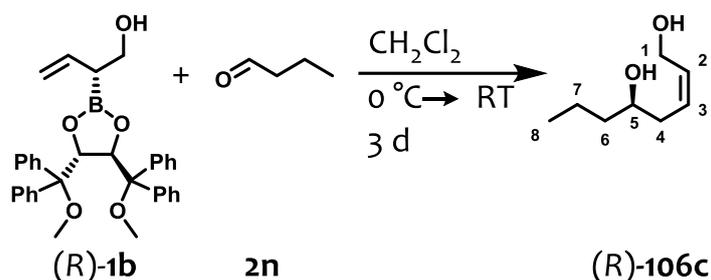


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester **(S)-1b** (342 mg, 0.64 mmol) mit Acetaldehyd (**2m**) (0.12 mL, 2.14 mmol, 3.3 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:05) ergab das Produkt **(S)-106b** in 85 % Ausbeute (63 mg, 0.54 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +19.0$ ($c = 0.19$, CHCl_3).

98 % ee.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **(R)-106b** vollkommen überein.

(5*R*,2*Z*)-Oct-2-en-1,5-diol [(*R*)-106c]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allylladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*R*)-**1b** (233 mg, 0.44 mmol) mit Butanal (**2n**) (0.17 mL, 1.89 mmol, 4.3 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05) ergab das Produkt (*R*)-**106c** in 90 % Ausbeute (57 mg, 0.40 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05).

$[\alpha]_D^{20} = -3.0$ ($c = 2.19$, CHCl₃).

99 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 95.0:5.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 202$ nm) t_R [(*R*)-**106c**] = 37.0 min, t_R [(*S*)-**106c**] = 38.5 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3335, 3017, 2958, 2926, 2870, 1738, 1366, 1217, 1010.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.94 (t, $^3J_{8,7} = 7.2$ Hz, 3 H, 8-H), 1.32-1.52 (m, 4 H, 6-H und 7-H), 2.06 (br, 2 H, OH), 2.28 (m, 2 H, 4-H), 3.65-3.69 (m, 1 H, 5-H), 4.12 (ddd, $^2J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, $^3J_{1a,2} = 6.9$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.20 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, $^3J_{1b,2} = 7.1$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.66 (dddd, $^3J_{3,2} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.5$ Hz, $^4J_{3,1b} = 1.3$ Hz, $^4J_{3,1a} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.89 (dddd, $^3J_{2,3} = 11.0$ Hz, $^3J_{2,1b} = 7.1$ Hz, $^3J_{2,1a} = 6.9$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 14.0 (C-8), 18.9 (C-7), 35.0 (C-4), 39.3 (C-6), 57.8 (C-1), 70.4 (C-5), 129.5 (C-3), 131.5 (C-2).

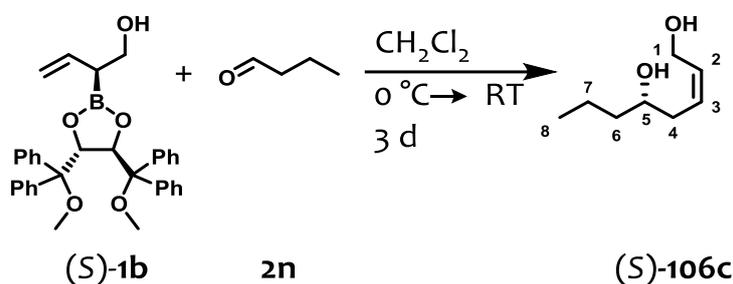
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 7.9$ min,

m/z (%) = 99 (27) $[C_5H_7O_2^+]$, 83 (20) $[C_5H_7O^+]$, 71 (34) $[C_5H_{11}^+]$, 54 (100) $[C_4H_6^+]$.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $C_8H_{16}O_2 + Na$ $[(M + Na)^+]$: 167.1048, gefunden: 167.1043.

(5*S*,2*Z*)-Oct-2-en-1,5-diol [(*S*)-106c]



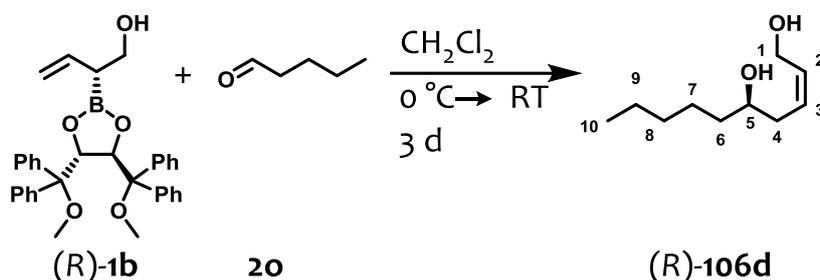
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*S*)-**1b** (354 mg, 0.66 mmol) mit Butanal (**2n**) (0.25 mL, 2.77 mmol, 4.2 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:05) ergab das Produkt (*S*)-**106c** in 80 % Ausbeute (91 mg, 0.53 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:05).

$[\alpha]_D^{20} = +1.0$ ($c = 3.73$, $CHCl_3$).

93 % *ee*.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**106c** vollkommen überein.

(5*R*,2*Z*)-Dec-2-en-1,5-diol [(*R*)-106d]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allylladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*R*)-**1b** (300 mg, 0.56 mmol) mit Hexanal (**2o**) (0.20 mL, 1.68 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05) ergab das Produkt (*R*)-**106d** in 91 % Ausbeute (88 mg, 0.51 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05).

$[\alpha]_D^{20} = -3.0$ ($c = 0.82$, CHCl₃).

95 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 95.0:5.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 200$ nm) t_R [(*R*)-**106d**] = 13.5 min, t_R [(*S*)-**106d**] = 14.3 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3329, 2926, 2926, 2859, 1458, 1018.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.90 (t, ³ $J_{10,9} = 7.0$ Hz, 3 H, 10-H), 1.25-1.33 (m, 6 H, 7-H, 8-H und 9-H), 1.41-1.50 (m, 2 H, 6-H), 2.23-2.33 (m, 2 H, 4-H), 2.80 (br, 2 H, OH), 3.62-3.66 (m, 1 H, 5-H), 4.09 (ddd, ² $J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1a,2} = 6.8$ Hz, ⁴ $J_{1a,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.19 (ddd, ² $J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1b,2} = 7.4$ Hz, ⁴ $J_{1b,3} = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.64 (dddd, ³ $J_{3,2} = 11.1$ Hz, ³ $J_{3,4} = 8.6$ Hz, ³ $J_{3,4} = 7.3$ Hz, ⁴ $J_{3,1a} = 1.3$ Hz, ⁴ $J_{3,1b} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.87 (dddd, ³ $J_{2,3} = 11.1$ Hz, ³ $J_{2,1b} = 7.4$ Hz, ³ $J_{2,1a} = 6.8$ Hz, ⁴ $J_{2,4} = 1.5$ Hz, ⁴ $J_{2,4} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 14.0 (C-10), 22.6 (C-7), 25.4 (C-8), 31.8 (C-9), 35.0 (C-4), 37.1 (C-6), 57.6 (C-1), 70.7 (C-5), 129.6 (C-3), 131.3 (C-2).

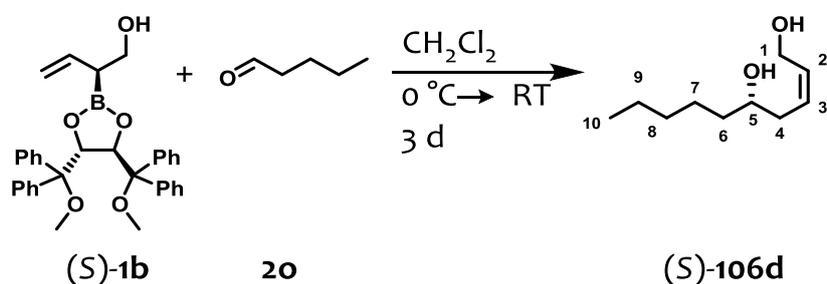
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 83 (14, [(M-C₃H₉O)⁺]), 73 (8, [(M-C₄H₇O)⁺]), 71 (34 [(M-C₄H₉O)⁺]), 54 (100 [(M-C₄H₁₀O₂)⁺]).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₀H₂₀O₂ + Na [(M + Na)⁺]: 195.1361, gefunden: 195.1356.

(5*S*,2*Z*)-Dec-2-en-1,5-diol [(*S*)-106*c*]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*S*)-**1b** (354 mg, 0.66 mmol) mit Hexanal (**20**) (0.25 mL, 2.10 mmol, 3.2 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05) ergab das Produkt (*S*)-**106c** in 85 % Ausbeute (96 mg, 0.56 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

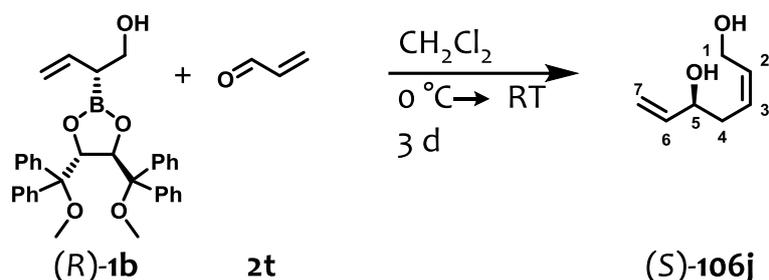
$R_f = 0.31$ (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05).

$[\alpha]_D^{20} = +1.4$ ($c = 1.04$, CHCl₃).

94 % *ee*.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**106c** vollkommen überein.

(5*S*,2*Z*)-Dec-2-en-1,5-diol [(*S*)-106j]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allylladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*R*)-**1b** (278 mg, 0.52 mmol) mit Acrolein (**2z**) (0.20 mL, 2.70 mmol, 5.2 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05) ergab das Produkt (*S*)-**106j** in 59 % Ausbeute (39 mg, 0.31 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (CH₂Cl₂/MeOH, 95:05).

$[\alpha]_D^{20} = -22.5$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

98 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 95.0:5.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 200$ nm) t_R [(*R*)-**106j**] = 41.6 min, t_R [(*S*)-**106j**] = 45.3 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3329, 2926, 2926, 2859, 1458, 1018.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.92 (br, 2 H, 1-OH, 5-OH), 2.35 (dddd, ² $J_{4a,4b} = 14.2$ Hz, ³ $J_{4a,3} = 7.4$ Hz, ³ $J_{4a,5} = 4.7$ Hz, ⁴ $J_{4a,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.40 (dddd, ² $J_{4b,4a} = 14.2$ Hz, ³ $J_{4b,5} = 8.7$ Hz, ³ $J_{4b,3} = 7.4$ Hz, ⁴ $J_{4b,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 4.11 (ddd, ² $J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1a,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1a,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.18 (dddd, ³ $J_{5,4b} = 8.7$ Hz, ³ $J_{5,6} = 5.9$ Hz, ³ $J_{5,4a} = 4.7$ Hz, ⁴ $J_{5,7E} = 1.3$ Hz, ⁴ $J_{5,7Z} = 1.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.19 (ddd, ² $J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1b,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1b,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.15 (ddd, ³ $J_{7Z,6} = 10.4$ Hz, ² $J_{7Z,7E} = 1.3$ Hz, ⁴ $J_{7Z,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 7-H_Z), 5.27 (ddd, ³ $J_{7E,6} = 17.2$ Hz, ² $J_{7E,7Z} = 1.3$ Hz, ⁴ $J_{7E,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 7-H_E), 5.64 (dddd, ³ $J_{3,2} = 11.0$ Hz, ³ $J_{3,4a} = 7.4$ Hz, ³ $J_{3,4b} = 7.4$ Hz, ⁴ $J_{3,1a} = 1.1$ Hz, ⁴ $J_{3,1b} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.88 (dddd, ³ $J_{2,3} = 11.0$ Hz, ³ $J_{2,1a} = 7.0$ Hz, ³ $J_{2,1b} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{2,4a} = 1.3$ Hz, ⁴ $J_{2,4b} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.90 (ddd, ³ $J_{6,7E} = 17.2$ Hz, ³ $J_{6,7Z} = 10.4$ Hz, ³ $J_{6,5} = 5.9$ Hz, 1 H, 6-H).

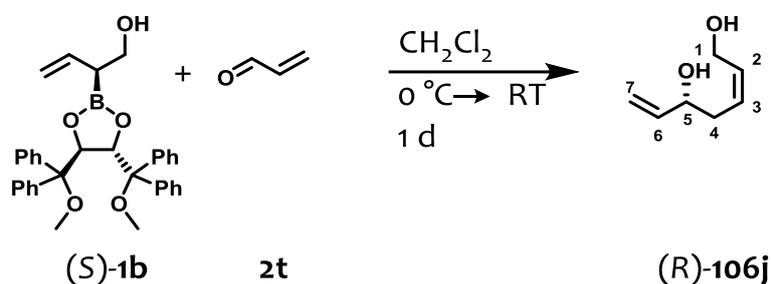
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 34.9 (C-4), 57.9 (C-1), 71.7 (C-5), 115.1 (C-7), 128.6 (C-3), 132.7 (C-2), 140.2 (C-6).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_{R} = 5.7 min,

m/z (%) = 57 (50) $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O})^+]$, 54 (100) $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2)^+]$.

(5R,2Z)-Dec-2-en-1,5-diol [(R)-106j]

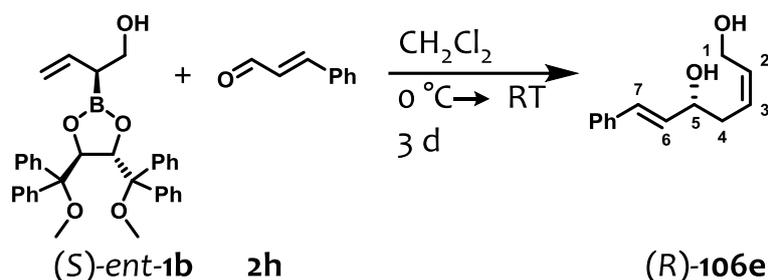


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester **(S)-1b** (591 mg, 1.10 mmol) mit Acrolein (**2t**) (0.37 mL, 5.54 mmol, 5.0 Äq.) umgesetzt und für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:05) ergab das Produkt **(R)-106j** in 99 % Ausbeute (141 mg, 1.10 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +23.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

99 % ee.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **(R)-106j** vollkommen überein.

(5*R*,2*Z*,6*E*)-7-Phenylhepta-2,6-dien-1,5-diol [(*R*)-106e]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allylladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*S*)-ent-**1b** (350 mg, 0.65 mmol) mit Zimtaldehyd (**2h**) (0.25 mL, 1.97 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 99:01) ergab das Produkt (*R*)-**106e** in 70 % Ausbeute (94 mg, 0.46 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.16$ (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +83.4$ ($c = 0.21$, CHCl₃).

94 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 90.0:10.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R [(*R*)-**106e**] = 14.7 min, t_R [(*S*)-**106e**] = 17.9 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3332, 3023, 2871, 1494, 1029, 966, 749, 697.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.96 (br, 1 H, OH), 2.05 (br, 1 H, OH), 2.45 (dddd, ² $J_{4a,4b} = 14.2$ Hz, ³ $J_{4a,3} = 7.4$ Hz, ³ $J_{4a,5} = 4.7$ Hz, ⁴ $J_{4a,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.50 (dddd, ² $J_{4b,4a} = 14.2$ Hz, ³ $J_{4b,5} = 8.7$ Hz, ³ $J_{4b,3} = 7.4$ Hz, ⁴ $J_{4b,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 4.15 (ddd, ² $J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1a,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1a,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.22 (ddd, ² $J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1b,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1b,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 4.37 (m_c, 1 H, 5-H), 5.69 (dddd, ³ $J_{3,2} = 11.0$ Hz, ³ $J_{3,4a} = 7.4$ Hz, ³ $J_{3,4b} = 7.4$ Hz, ⁴ $J_{3,1a} = 1.1$ Hz, ⁴ $J_{3,1b} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.91 (dddd, ³ $J_{2,3} = 11.0$ Hz, ³ $J_{2,1a} = 7.0$ Hz, ³ $J_{2,1b} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{2,4a} = 1.3$ Hz, ⁴ $J_{2,4b} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.26 (dd, ³ $J_{6,7} = 15.9$ Hz, ³ $J_{6,5} = 6.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.62 (dd, ³ $J_{7,6} = 15.9$ Hz, ⁴ $J_{7,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.25 – 7.38 (m, 5 H, Ar-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 35.3 (C-4), 57.9 (C-1), 71.6 (C-5), 128.6 (C-3), 126.5, 127.8, 128.6 (C-Ar), 130.7 (C-7), 131.4 (C-6), 131.8 (C-2), 136.4 (C-Ar_{ipso}).

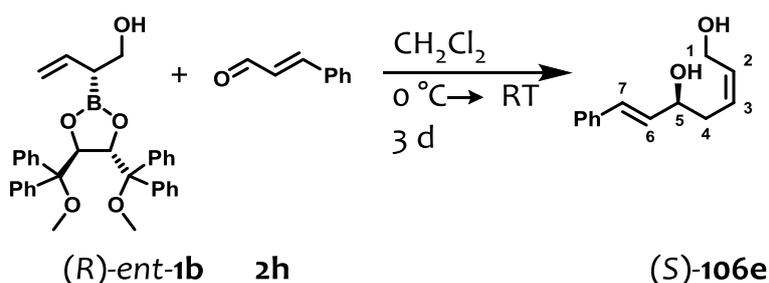
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 10.1$ min,

m/z (%) = 186 (9) [(M-H₂O)⁺], 144 (20), 131 (100) [C₉H₇O⁺], 115 (17), 104 (77), 91 (10) [C₇H₇⁺], 77 (13) [C₆H₅⁺], 54 (26)

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₃H₁₆O₂ + Na [(M + Na)⁺]: 227.1048, gefunden: 227.1043.

(5*S*,2*Z*,6*E*)-7-Phenylhepta-2,6-dien-1,5-diol [(*S*)-106e]

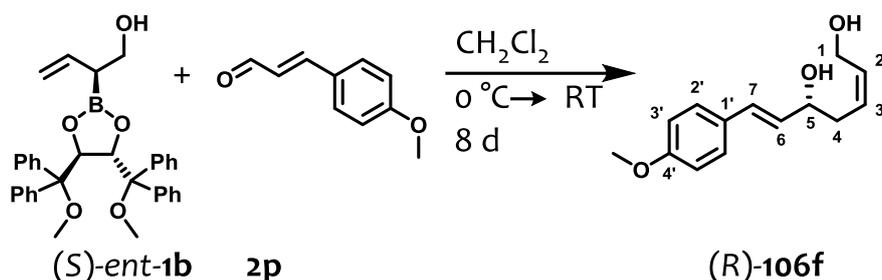


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*R*)-ent-**1b** (350 mg, 0.65 mmol) mit Zimtaldehyd (**1h**) (0.25 mL, 1.97 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:01) ergab das Produkt (*S*)-**106e** in 88 % Ausbeute (118 mg, 0.58 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -85.9$ ($c = 0.20$, CHCl_3).

97 % ee.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**106e** vollkommen überein.

(5*R*,2*Z*,6*E*)-7-(4-Methoxyphenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(*R*)-106f]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*S*)-ent-**1b** (350 mg, 0.65 mmol) mit 4-Methoxyzimtaldehyd (**2p**) (327 mg, 1.97 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 8 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 98:02) ergab das Produkt (*R*)-**106f** in 78 % Ausbeute (120 mg, 0.51 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.12$ (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +77.6$ ($c = 0.48$, CHCl₃).

95 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R [(*R*)-**106f**] = 22.6 min, t_R [(*S*)-**106f**] = 27.6 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3334, 3013, 2935, 2835, 1607, 1512, 1250, 1175, 1032, 969, 816.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.99 (br, 2 H, OH), 2.43 (dddd, ² $J_{4a,4b} = 14.2$ Hz, ³ $J_{4a,3} = 7.4$ Hz, ³ $J_{4a,5} = 4.7$ Hz, ⁴ $J_{4a,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.50 (dddd, ² $J_{4b,4a} = 14.2$ Hz, ³ $J_{4b,5} = 8.7$ Hz, ³ $J_{4b,3} = 7.4$ Hz, ⁴ $J_{4b,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 4.14 (ddd, ² $J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1a,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1a,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.22 (ddd, ² $J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, ³ $J_{1b,2} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{1b,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 4.34 (m_c, 1 H, 5-H), 5.69 (dddd, ³ $J_{3,2} = 11.0$ Hz, ³ $J_{3,4a} = 7.4$ Hz, ³ $J_{3,4b} = 7.4$ Hz, ⁴ $J_{3,1a} = 1.1$ Hz, ⁴ $J_{3,1b} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.91 (dddd, ³ $J_{2,3} = 11.0$ Hz, ³ $J_{2,1a} = 7.0$ Hz, ³ $J_{2,1b} = 7.0$ Hz, ⁴ $J_{2,4a} = 1.3$ Hz, ⁴ $J_{2,4b} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.12 (dd, ³ $J_{6,7} = 15.9$ Hz, ³ $J_{6,5} = 6.8$ Hz, 1 H, 6-H), 6.55 (dd, ³ $J_{7,6} = 15.9$ Hz, ⁴ $J_{7,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 7-H), 6.86 (d, ³ $J_{3',2'} = 6.6$ Hz, 2 H, 3'-H), 7.32 (d, ³ $J_{2',3'} = 6.6$ Hz, 2 H, 2'-H)

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

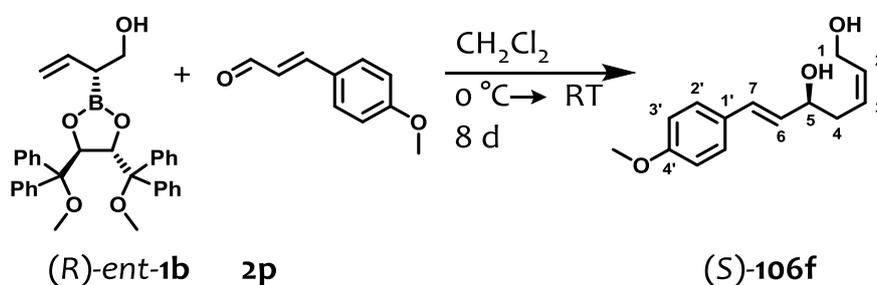
δ (ppm) = 35.3 (C-4), 55.3 (OCH₃), 57.9 (C-1), 71.8 (C-5), 114.1 (C-3'), 127.7 (C-2'), 128.7 (C-3), 129.2 (C-6), 129.2 (C-1'), 130.3 (C-7), 131.7 (C-2), 159.4 (C-4').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 12.5 min,

m/z (%) = 216 (7) [(M-H₂O)⁺], 163 (100) [C₁₀H₁₁O₂⁺], 145 (16) [(C₁₀H₁₁O₂-H₂O)⁺], 134 (22), 121 (14), 91 (12) [C₇H₇⁺], 77 (8) [C₆H₅⁺], 55 (14).

Elementaranalyse (%) berechnet für C₁₄H₁₈O₃: C 71.77, H 7.74, gefunden: C 71.60, H 7.66.

(5*S*,2*Z*,6*E*)-7-(4-Methoxyphenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(*S*)-106f]

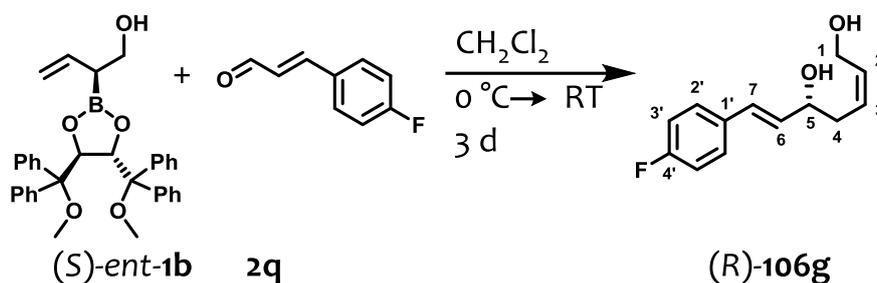


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*R*)-ent-1b (350 mg, 0.65 mmol) mit 4-Methoxyzimtaldehyd (2h) (327 mg, 1.97 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 8 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 99:01) ergab das Produkt (*S*)-106f in 92 % Ausbeute (142 mg, 0.61 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -84.5$ ($c = 0.49$, CHCl₃).

93 % *ee*.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-106f vollkommen überein.

(5R,2Z,6E)-7-(4-Fluorphenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(R)-106g]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*S*)-ent-**1b** (102 mg, 0.19 mmol) mit 4-Fluorzimtaldehyd (**2q**) (0.05 mL, 0.56 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:05) ergab das Produkt (*R*)-**106g** in 90 % Ausbeute (38 mg, 0.17 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.12$ (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +84.4$ ($c = 0.53$, CHCl_3).

91 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 90.0:10.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R [(*R*)-**106g**] = 26.6 min, t_R [(*S*)-**106g**] = 29.0 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3338, 3018, 2932, 2876, 1602, 1509, 1228, 968, 816.$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.92 (br, 1 H, OH), 2.08 (br, 1 H, OH), 2.44 (dddd, $^2J_{4a,4b} = 14.2$ Hz, $^3J_{4a,3} = 7.4$ Hz, $^3J_{4a,5} = 4.7$ Hz, $^4J_{4a,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.49 (dddd, $^2J_{4b,4a} = 14.2$ Hz, $^3J_{4b,5} = 8.7$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.4$ Hz, $^4J_{4b,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 4.15 (ddd, $^2J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, $^3J_{1a,2} = 7.0$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.22 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, $^3J_{1b,2} = 7.0$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 4.35 (m_c, 1 H, 5-H), 5.69 (dddd, $^3J_{3,2} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,4a} = 7.4$ Hz, $^3J_{3,4b} = 7.4$ Hz, $^4J_{3,1a} = 1.1$ Hz, $^4J_{3,1b} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.91 (dddd, $^3J_{2,3} = 11.0$ Hz, $^3J_{2,1a} = 7.0$ Hz, $^3J_{2,1b} = 7.0$ Hz, $^4J_{2,4a} = 1.3$ Hz, $^4J_{2,4b} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.17 (dd, $^3J_{6,7} = 15.9$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.58 (dd, $^3J_{7,6} = 15.9$ Hz, $^4J_{7,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.01 (dd, $^3J_{3',2'} = 8.7$ Hz, $^3J_{3',F} = 8.7$ Hz, 2 H, 3'-H), 7.35 (dd, $^3J_{2',3'} = 8.7$ Hz, $^4J_{2',F} = 5.3$ Hz, 2 H, 2'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

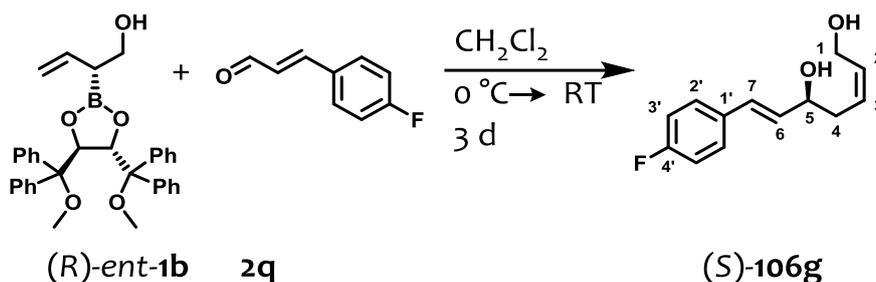
δ (ppm) = 35.3 (C-4), 57.9 (C-1), 71.5 (C-5), 115.6 (d, $^2J_{3',F} = 21.4$ Hz, C-3'), 128.0 (d, $^3J_{2',F} = 8.2$ Hz, C-2'), 128.6 (C-3), 129.5 (C-7), 131.1 (C-6), 131.9 (C-2), 132.6 (d, $^4J_{1',F} = 3.3$ Hz, C-1'), 162.4 (d, $^1J_{4',F} = 247.0$ Hz, C-1').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 11.6$ min,

m/z (%) = 204 (4) [(M-H $_2$ O) $^+$], 151 (100) [C $_9$ H $_8$ FO $^+$], 149 (30) [C $_9$ H $_6$ FO $^+$], 133 (48) [(C $_9$ H $_8$ FO-H $_2$ O) $^+$], 122 (25), 109 (17), 101 (17), 77 (7) [C $_6$ H $_5^+$], 55 (18).

Elementaranalyse (%) berechnet für C $_{13}$ H $_{15}$ FO $_2$: C 70.25, H 6.80, gefunden: C 70.28, H 6.83.

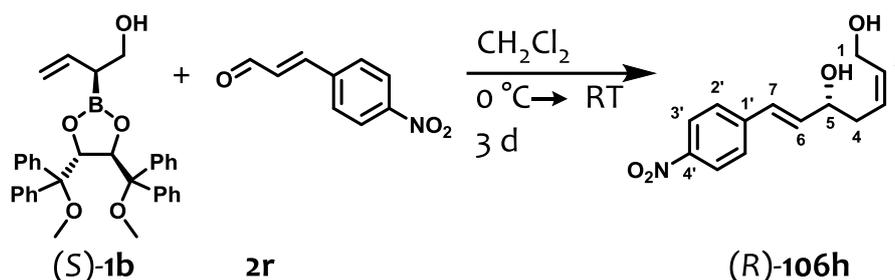
(5*S*,2*Z*,6*E*)-7-(4-Fluorphenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(*S*)-106g]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*R*)-ent-**1b** (345 mg, 0.64 mmol) mit 4-Fluorzimtaldehyd (**2q**) (0.26 mL, 1.97 mmol, 3.1 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:05) ergab das Produkt (*S*)-**106g** in 95 % Ausbeute (136 mg, 0.61 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -93.4$ ($c = 0.50$, CHCl_3). 97 % ee.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**106g** vollkommen überein.

(5*R*,2*Z*,6*E*)-7-(4-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(*R*)-106h]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allylladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*S*)-**1b** (377 mg, 0.71 mmol) mit 4-Nitrozimtaldehyd (**2r**) (375 mg, 2.12 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:02) ergab das Produkt (*R*)-**106h** in 90 % Ausbeute (159 mg, 0.64 mmol) in diastereomerenreiner Form als farblosen Feststoff.

Smp.: 85 °C.

$R_f = 0.22$ (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +129.3$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

97 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R [(*R*)-**106h**] = 34.9 min, t_R [(*S*)-**106h**] = 30.8 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3329, 2871, 1594, 1509, 1338, 1108, 971, 747.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.16 (br, 1 H, OH), 2.63 (br, 1 H, OH), 2.46-2.54 (m, 2 H, 4-H_a, 4-H_b), 4.16 (ddd, $^2J_{1a,1b} = 12.3$ Hz, $^3J_{1a,2} = 7.1$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.23 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 12.3$ Hz, $^3J_{1b,2} = 7.1$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_b), 4.43 (dddd, $^3J_{5,6} = 5.4$ Hz, $^3J_{5,4a} = 5.4$ Hz, $^3J_{5,4b} = 5.4$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.7$ Hz, 1 H, 5-H), 5.69 (dddd, $^3J_{3,2} = 10.9$ Hz, $^3J_{3,4a} = 7.8$ Hz, $^3J_{3,4b} = 6.6$ Hz, $^4J_{3,1a} = 1.1$ Hz, $^4J_{3,1b} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.93 (dddd, $^3J_{2,3} = 10.9$ Hz, $^3J_{2,1a} = 7.1$ Hz, $^3J_{2,1b} = 6.9$ Hz, $^4J_{2,4a} = 1.5$ Hz, $^4J_{2,4b} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.45 (dd, $^3J_{6,7} = 15.9$ Hz, $^3J_{6,5} = 5.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.71 (dd, $^3J_{7,6} = 15.9$ Hz, $^4J_{7,5} = 1.7$ Hz, 1 H, 7-H), 7.50 (d, $^3J_{3',2'} = 8.8$ Hz, 2 H, 3'-H), 8.20 (d, $^3J_{2',3'} = 8.8$ Hz, 2 H, 2'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

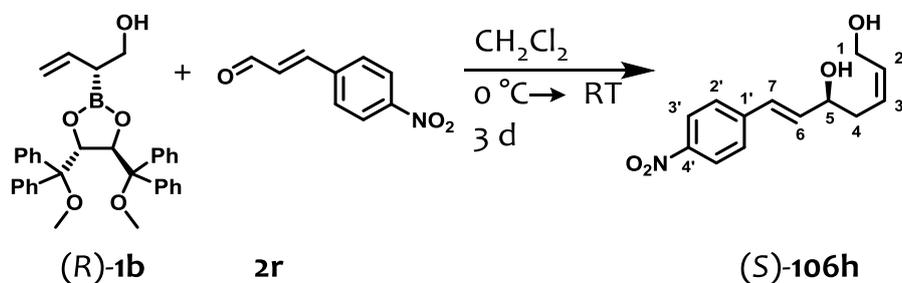
δ (ppm) = 35.2 (C-4), 57.1 (C-1), 70.8 (C-5), 124.1 (C-3'), 127.0 (C-2'), 128.1 (C-7), 128.4 (C-2), 132.0 (C-3), 136.5 (C-6), 143.1 (C-1'), 147.0 (C-4').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 231 (10) $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+]$, 178 (55) $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O})^+]$, 132 (68) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}^+]$, 77 (70) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$.

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 62.64, H 6.07, gefunden: C 62.53, H 6.09.

(5*S*,2*Z*,6*E*)-7-(4-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(*S*)-106h]

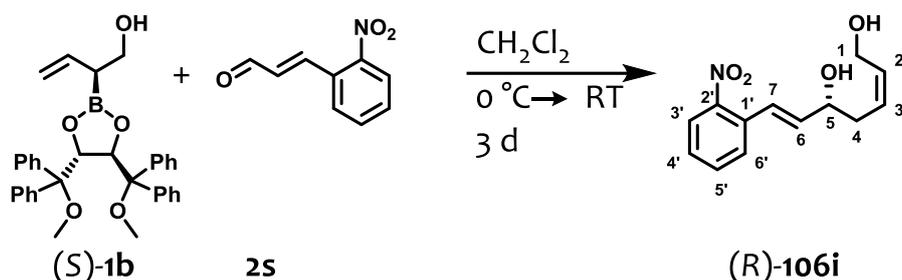


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (**(R)-1b**) (320 mg, 0.60 mmol) mit 4-Nitrozimtaldehyd (**2r**) (318 mg, 1.80 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:02) ergab das Produkt (**(S)-106h**) in 91 % Ausbeute (136 mg, 0.54 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -114.7$ ($c = 0.48$, CHCl_3). 95 % ee.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (**(R)-106h**) vollkommen überein.

(5*R*,2*Z*,6*E*)-7-(2-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(*R*)-106i]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allylladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (*S*)-**1b** (320 mg, 0.60 mmol) mit 2-Nitrozimtaldehyd (**2s**) (318 mg, 1.80 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:02) ergab das Produkt (*R*)-**106i** in 93 % Ausbeute (139 mg, 0.56 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.22$ (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +56.7$ ($c = 0.93$, CHCl_3).

97 % ee, HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R [(*R*)-**106i**] = 44.4 min, t_R [(*S*)-**106i**] = 47.7 min.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3342, 1521, 1345, 967, 742.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.21 (br, 1 H, OH), 2.60 (br, 1 H, OH), 2.45-2.55 (m, 2 H, 4- H_a , 4- H_b), 4.16 (ddd, $^2J_{1a,1b} = 12.4$ Hz, $^3J_{1a,2} = 6.9$ Hz, $^4J_{1a,3} = 0.9$ Hz, 1 H, 1- H_a), 4.22 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 12.4$ Hz, $^3J_{1b,2} = 7.0$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1- H_b), 4.42 (dddd, $^3J_{5,6} = 7.0$ Hz, $^3J_{5,4a} = 6.2$ Hz, $^3J_{5,4b} = 4.6$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.69 (dddd, $^3J_{3,2} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,4a} = 8.0$ Hz, $^3J_{3,4b} = 7.6$ Hz, $^4J_{3,1a} = 1.0$ Hz, $^4J_{3,1b} = 0.9$ Hz, 1 H, 3-H), 5.89-5.95 (m, 1 H, 2-H), 6.23 (dd, $^3J_{6,7} = 15.8$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.08 (dd, $^3J_{7,6} = 15.8$ Hz, $^4J_{7,5} = 1.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.40 (ddd, $^3J_{3',2'} = 8.3$ Hz, $^3J_{3',4'} = 7.0$ Hz, $^4J_{3',5'} = 1.8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.55-7.60 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.92 (dd, $^3J_{2',3'} = 8.3$ Hz, $^4J_{2',4'} = 0.9$ Hz, 1 H, 2'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

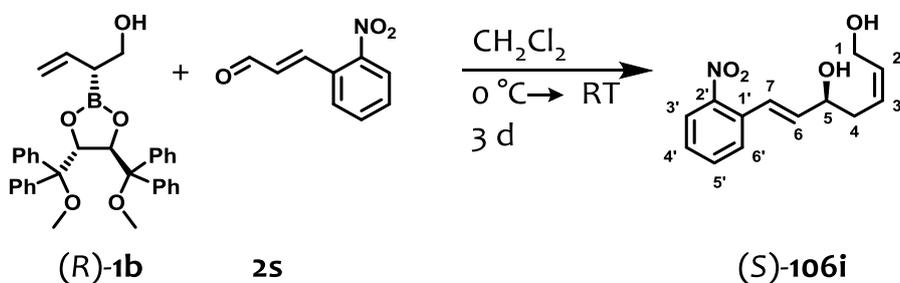
δ (ppm) = 35.2 (C-4), 57.1 (C-1), 70.8 (C-5), 124.1 (C-3'), 127.0 (C-2'), 128.1 (C-7), 128.4 (C-2), 132.0 (C-3), 136.5 (C-6), 143.1 (C-1'), 147.0 (C-4').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 231 (10) $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+]$, 178 (55) $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O})^+]$, 132 (74) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}^+]$, 77 (70) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$.

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 62.64, H 6.07, gefunden: C 62.36, H 6.07.

(5*S*,2*Z*,6*E*)-7-(2-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol [(*S*)-106i]

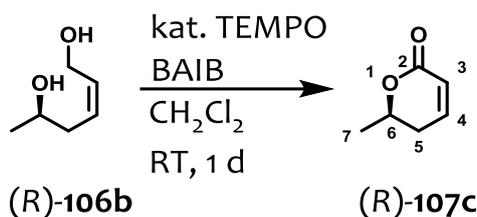


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Allyladdition (6.4.1) wurde Allylboronsäureester (**(R)-1b**) (320 mg, 0.60 mmol) mit 2-Nitrozimtaldehyd (**2s**) (318 mg, 1.80 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:02) ergab das Produkt (**(S)-106i**) in 99 % Ausbeute (148 mg, 0.59 mmol) in diastereomerenreiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -56.3$ ($c = 0.94$, CHCl_3). 95 % ee.

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (**(R)-106i**) vollkommen überein.

(R)-Parasorbinsäure [(6R)-6-Methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on] [(R)-107c]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol **(R)-106b** (58 mg, 0.50 mmol) mit BAIB (823 mg, 2.50 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (16 mg, 0.10 mmol, 25 mol%) in 1.1 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt **(R)-107c** in 30 % Ausbeute (17 mg, 0.15 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.29$ (PE/EE, 70:30).

$[\alpha]_D^{20} = +156.8$ ($c = 0.49$, CHCl_3).

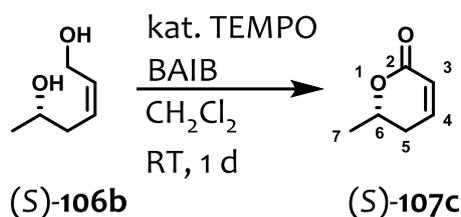
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.44 (d, $^3J_{7,6} = 6.4$ Hz, 3 H, 7-H), 2.30 (dddd, $^2J_{5a,5b} = 18.3$ Hz, $^3J_{5a,6} = 11.3$ Hz, $^4J_{5a,3} = 2.6$ Hz, $^3J_{5a,4} = 2.6$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.37 (dddd, $^2J_{5b,5a} = 18.3$ Hz, $^4J_{5b,3} = 5.9$ Hz, $^3J_{5b,6} = 4.2$ Hz, $^3J_{5b,4} = 1.1$ Hz, 1 H, 5-H_b), 4.57 (dq, $^3J_{6,5a} = 11.3$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.4$ Hz, $^3J_{6,5b} = 4.2$ Hz, 1 H, 6-H), 6.03 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,5a} = 2.6$ Hz, $^3J_{4,5b} = 1.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.87 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, $^4J_{3,5b} = 5.9$ Hz, $^4J_{3,5a} = 2.6$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 20.8 (C-7), 31.0 (C-5), 74.4 (C-6), 121.4 (C-3), 144.9 (C-4), 164.6 (C-2).

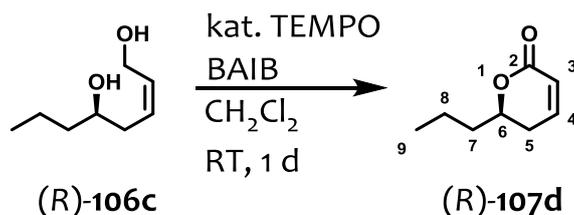
Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[298-300]

(S)-Parasorbinsäure [(6S)-6-Methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on] [(S)-107c]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol **(S)-106b** (41 mg, 0.35 mmol) mit BAIB (397 mg, 1.21 mmol, 3.5 Äq.) und TEMPO (8 mg, 0.05 mmol, 14 mol%) in 1.1 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt **(S)-107c** in 41 % Ausbeute (16 mg, 0.14 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$$[\alpha]_D^{20} = -160.1 \text{ (c = 0.51, CHCl}_3\text{)}.$$

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **(R)-107c** vollkommen überein.

(6R)-6-Propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(R)-107d]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol **(R)-106c** (71 mg, 0.49 mmol) mit BAIB (678 mg, 2.06 mmol, 4.2 Äq.) und TEMPO (14 mg, 0.09 mmol, 18 mol%) in 1.8 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt **(R)-107d** in 51 % Ausbeute (35 mg, 0.25 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$$R_f = 0.47 \text{ (PE/EE, 70:30)}.$$

Experimenteller Teil

$$[\alpha]_D^{20} = -109.1 \text{ (c = 0.63, CHCl}_3\text{)}.$$

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960, 2931, 2875, 2298, 1716, 1467, 1421, 1386, 1245, 1158, 1114, 1069, 1028, 960, 920, 814, 743, 662.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.96 (t, ³J_{9,8} = 7.3 Hz, 3 H, 9-H), 1.45 (ddqd, ²J_{8a,8b} = 14.5 Hz, ³J_{8a,7b} = 10.2 Hz, ³J_{8a,9} = 7.3 Hz, ³J_{8a,7a} = 5.8 Hz, 1 H, 8-H_a), 1.55 (ddqd, ²J_{8b,8a} = 14.5 Hz, ³J_{8b,7a} = 10.0 Hz, ³J_{8b,9} = 7.3 Hz, ³J_{8b,7b} = 5.2 Hz, 1 H, 8-H_b), 1.62 (dddd, ²J_{7a,7b} = 13.7 Hz, ³J_{7a,8b} = 10.0 Hz, ³J_{7a,8a} = 5.8 Hz, ³J_{7a,6} = 5.3 Hz, 1 H, 7-H_a), 1.80 (dddd, ²J_{7b,7a} = 13.7 Hz, ³J_{7b,8a} = 10.2 Hz, ³J_{7b,6} = 7.5 Hz, ³J_{7b,8b} = 5.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 2.28-2.38 (m, 2 H, 5-H), 4.44 (dddd, ³J_{6,5a} = 10.3 Hz, ³J_{6,7b} = 7.5 Hz, ³J_{6,7a} = 5.3 Hz, ³J_{6,5b} = 5.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.02 (ddd, ³J_{3,4} = 9.7 Hz, ⁴J_{3,5a} = 2.5 Hz, ⁴J_{3,5b} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H) 6.88 (ddd, ³J_{4,3} = 9.7 Hz, ³J_{4,5b} = 5.5 Hz, ³J_{4,5a} = 2.8 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

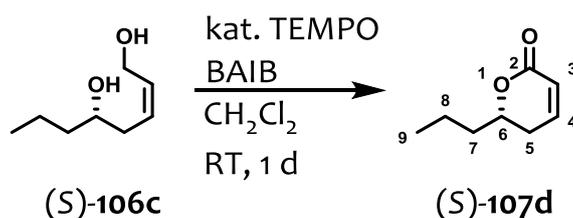
δ (ppm) = 13.8 (C-9), 18.1 (C-8), 29.4 (C-5), 36.9 (C-7), 77.7 (C-6), 121.5 (C-3), 145.0 (C-4), 164.6 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 8.0 min

m/z (%) = 97 (100) [(M-C₃H₇)⁺], 68 (73) [(M-C₄H₈O)⁺].

Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[300]

(6S)-6-Propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(S)-107d]

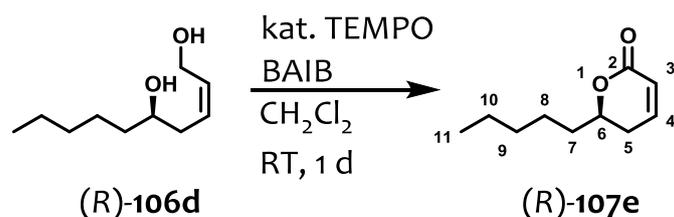


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*S*)-**106c** (71 mg, 0.49 mmol) mit BAIB (678 mg, 2.06 mmol, 4.2 Äq.) und TEMPO (14 mg, 0.09 mmol, 18 mol%) in 1.8 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*S*)-**107d** in 50 % Ausbeute (35 mg, 0.25 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$$[\alpha]_D^{20} = +135.1 (c = 1.20, \text{CHCl}_3).$$

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**107d** vollkommen überein.

(*R*)-Massoialacton [(6*R*)-6-Pentyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on] [(*R*)-107e]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*R*)-**106d** (50 mg, 0.29 mmol) mit BAIB (636 mg, 1.94 mmol, 6.7 Äq.) und TEMPO (10 mg, 0.06 mmol, 21 mol%) in 1.7 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*R*)-**107e** in 82 % Ausbeute (40 mg, 0.24 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$$R_f = 0.49 (\text{PE/EE, 70:30}).$$

$$[\alpha]_D^{20} = -112.5 (c = 0.65, \text{CHCl}_3).$$

IR (Film):

$$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2931, 2861, 1712, 1467, 1386, 1248, 1037, 813.$$

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.90 (t, $^3J_{11,10} = 6.9$ Hz, 3 H, 11-H), 1.28-1.35 (m, 4 H, 9-H und 10-H), 1.37 - 1.44 (m, 1 H, 8- H_a), 1.49 - 1.55 (m, 1 H, 8- H_b), 1.64 (dddd, $^2J_{7a,7b} = 13.9$ Hz, $^3J_{7a,8b} = 10.4$ Hz, $^3J_{7a,8a} = 5.4$ Hz, $^3J_{7a,6} = 5.2$ Hz, 1 H, 7- H_a), 1.80 (dddd, $^2J_{7b,7a} = 13.9$ Hz, $^3J_{7b,8a} = 10.4$ Hz, $^3J_{7b,6} = 7.4$ Hz, $^3J_{7b,8b} = 5.2$ Hz, 1 H, 7- H_b), 2.28-2.38 (m, 2 H, 5-H), 4.42 (dddd, $^3J_{6,5a} = 10.4$ Hz, $^3J_{6,7b} = 7.4$ Hz, $^3J_{6,7a} = 5.4$ Hz, $^3J_{6,5b} = 5.2$ Hz, 1 H, 6-H), 6.02 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5a} = 2.5$ Hz, $^4J_{3,5b} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H) 6.88 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,5b} = 5.5$ Hz, $^3J_{4,5a} = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

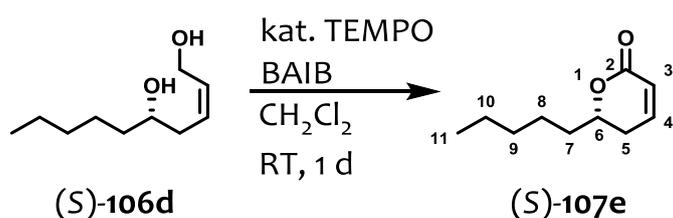
δ (ppm) = 14.0 (C-11), 22.5 (C-10), 24.5 (C-8), 29.4 (C-5), 31.6 (C-9), 34.8 (C-7), 78.0 (C-6), 121.5 (C-3), 145.0 (C-4), 164.6 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 97 (100) [(M-C₅H₁₁)⁺], 68 (90) [(M-C₆H₁₂O)⁺].

Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[301]

(6S)-6-Pentyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(S)-107e]

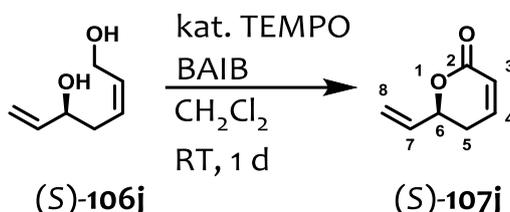


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (S)-106d (46 mg, 0.27 mmol) mit BAIB (581 mg, 1.77 mmol, 6.6 Äq.) und TEMPO (10 mg, 0.06 mmol, 22 mol%) in 1.7 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (S)-107e in 98 % Ausbeute (44 mg, 0.26 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +113.1$ (c = 0.65, CHCl_3).

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**107e** vollkommen überein.

(6*S*)-6-Vinyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-107j]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*S*)-**106j** (100 mg, 0.78 mmol) mit BAIB (2.5 g, 7.66 mmol, 9.8 Äq.) und TEMPO (25 mg, 0.15 mmol, 20 mol%) in 3.2 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2) ergab das Produkt (*S*)-**107j** in 84 % Ausbeute (81 mg, 0.65 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (PE/EE, 85:15).

$[\alpha]_D^{20} = -92.3$ ($c = 1.02$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2902, 1721, 1386, 1247, 1032, 816$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.44 (dddd, $^2J_{5a,5b} = 18.3$ Hz, $^3J_{5a,6} = 10.4$ Hz, $^3J_{5a,4} = 3.0$ Hz, $^4J_{5a,3} = 2.5$ Hz, 1 H, 5- H_a), 2.49 (dddd, $^2J_{5b,5a} = 18.3$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.5$ Hz, $^3J_{5b,6} = 4.7$ Hz, $^4J_{5b,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 5- H_b), 4.94 (dddd, $^3J_{6,5a} = 10.4$ Hz, $^3J_{6,7} = 5.7$ Hz, $^3J_{6,5b} = 4.7$ Hz, $^4J_{6,8E} = 1.3$ Hz, $^4J_{6,8Z} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-H), 5.30 (ddd, $^3J_{8Z,7} = 10.6$ Hz, $^2J_{8Z,8E} = 1.3$ Hz, $^4J_{8Z,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H_Z), 5.41 (ddd, $^3J_{8E,7} = 17.2$ Hz, $^2J_{8E,8Z} = 1.3$ Hz, $^4J_{8E,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H_E), 5.96 (ddd, $^3J_{7,8E} = 17.2$ Hz, $^3J_{7,8Z} = 10.6$ Hz, $^3J_{7,6} = 5.7$ Hz, 1 H, 7-H), 6.06 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5a} = 2.5$ Hz, $^4J_{3,5b} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.88 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,5b} = 5.5$ Hz, $^3J_{4,5a} = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

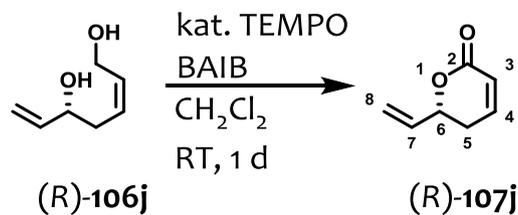
δ (ppm) = 29.4 (C-5), 77.8 (C-6), 117.9 (C-8), 121.7 (C-3), 134.9 (C-7), 144.4 (C-4), 163.8 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): 6.0 min

m/z (%) = 96 (34) $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4)^+]$, 68 (100) $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO})^+]$.

Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[298-300, 302]

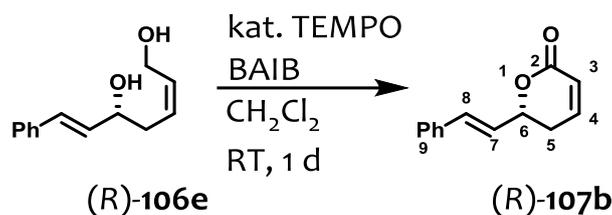
(6R)-6-Vinyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(R)-107j]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (R)-**106j** (55 mg, 0.43 mmol) mit BAIB (714 mg, 2.26 mmol, 5.3 Äq.) und TEMPO (14 mg, 0.09 mmol, 22 mol%) in 2.0 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (R)-**107j** in 36 % Ausbeute (19 mg, 0.15 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +85.0$ ($c = 1.52$, CHCl_3).

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (R)-**107j** vollkommen überein.

(R)-Goniotalamin [(6R)-6-Styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on] [(R)-107b]


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol **(R)-106e** (80 mg, 0.39 mmol) mit BAIB (650 mg, 1.98 mmol, 5.1 Äq.) und TEMPO (13 mg, 0.08 mmol, 21 mol%) in 1.6 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt **(R)-107b** in 73 % Ausbeute (63 mg, 0.28 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

Smp.: 83 °C.

$R_f = 0.21$ (PE/EE, 81:15).

$[\alpha]_D^{20} = +167.1$ ($c = 0.21$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3028, 1722, 1494, 1383, 1245, 1058, 1021, 968, 814, 750, 695.$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.53-2.56 (m, 2 H, 5-H), 5.11 (dddd, $^3J_{6,5} = 9.1$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.2$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.2$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-H), 6.10 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 6.28 (dd, $^3J_{7,8} = 15.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 6.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.73 (dd, $^3J_{8,7} = 15.9$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H), 6.93 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.6$ Hz, 1 H, 4-H), 7.28 (t, $^3J_{12,11} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (dd, $^3J_{11,12} = 7.4$ Hz, $^3J_{11,10} = 7.4$ Hz, 2 H, 11-H), 7.40 (d, $^3J_{10,11} = 7.4$ Hz, 2 H, 10-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

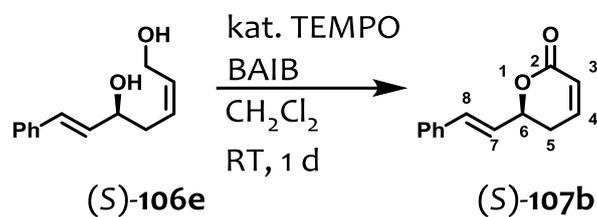
δ (ppm) = 29.9 (C-5), 78.0 (C-6), 121.7 (C-3), 125.7 (C-7), 126.7 (C-10), 128.4 (C-12), 128.7 (C-11), 133.2 (C-8), 135.8 (C-9), 144.6 (C-4), 163.9 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 8.0$ min

m/z (%) = 200 (61) [M^+], 172 (27) [($M-CO$) $^+$], 131 (28) [$C_9H_7O^+$], 115 (26), 104 (100) [$C_8H_8^+$], 91 (42) [$C_7H_7^+$], 77 (31) [$C_6H_5^+$], 68 (93).

Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[303-310]

(6S)-6-Styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(S)-107b]

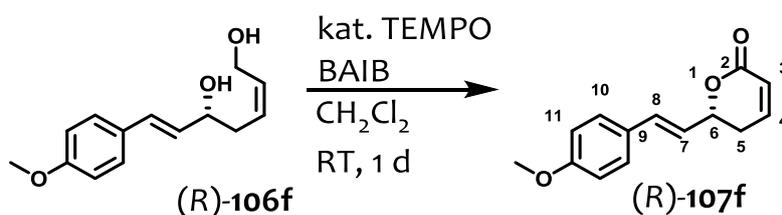


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (S)-106e (100 mg, 0.49 mmol) mit BAIB (807 mg, 2.46 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (16 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in 1.6 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (S)-107b in 50 % Ausbeute (35 mg, 0.25 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -166.4$ ($c = 0.19$, CHCl_3).

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (R)-107b vollkommen überein.

(6R,7E)-6-[2-(4-Methoxyphenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(R)-107f]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (R)-**106f** (100 mg, 0.43 mmol) mit BAIB (702 mg, 2.14 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (14 mg, 0.09 mmol, 21 mol%) in 1.8 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (R)-**107f** in 52 % Ausbeute (51 mg, 0.22 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

Smp.: 102 °C.

R_f = 0.43 (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +140.5$ (c = 0.51, CHCl₃).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2935, 1708, 1607, 1515, 1260, 1027, 969, 848, 812.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 2.52-2.55 (m, 2 H, 5-H), 3.82 (s, 3 H, OCH₃) 5.08 (dddd, ³J_{6,5} = 9.1 Hz, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, ³J_{6,7} = 6.6 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 6.09 (ddd, ³J_{3,4} = 9.8 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.14 (dd, ³J_{7,8} = 15.9 Hz, ³J_{7,6} = 6.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.67 (dd, ³J_{8,7} = 15.9 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.87 (d, ³J_{11,10} = 8.7 Hz, 2 H, 11-H), 6.92 (ddd, ³J_{4,3} = 9.8 Hz, ³J_{4,5b} = 4.5 Hz, ³J_{4,5} = 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.34 (d, ³J_{10,11} = 8.7 Hz, 2 H, 10-H).

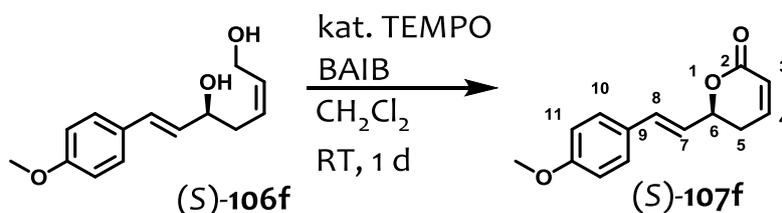
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 30.0 (C-5), 55.3 (OCH₃), 78.3 (C-6), 114.1 (C-11), 121.7 (C-3), 123.4 (C-7), 128.0 (C-10), 128.5 (C-9), 132.9 (C-8), 144.6 (C-4), 159.8 (C-12), 164.0 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 12.8 min

m/z (%) = 230 (73) [M⁺], 202 (5) [(M-CO)⁺], 185 (21), 162 (42), 161 (41) [C₁₀H₉O₂⁺], 134 (100), 121 (41), 108 (11), 91 (18) [C₇H₇⁺], 68 (11).

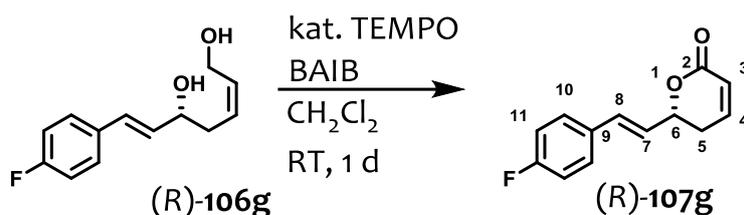
Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[311, 312]

(6*S*,7*E*)-6-[2-(4-Methoxyphenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-107*f*]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*S*)-**106f** (100 mg, 0.43 mmol) mit BAIB (702 mg, 2.14 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (14 mg, 0.09 mmol, 21 mol%) in 1.8 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*S*)-**107f** in 52 % Ausbeute (51 mg, 0.22 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_D^{20} = -141.7 \text{ (} c = 0.35, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**107f** vollkommen überein.

(6*R*,7*E*)-6-[2-(4-Fluorphenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-107*g*]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*R*)-**106g** (100 mg, 0.45 mmol) mit BAIB (740 mg, 2.25 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (15 mg, 0.09 mmol, 21 mol%) in 1.9 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*R*)-**107g** in 77 % Ausbeute (75 mg, 0.58 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

Smp.: 128 °C.

$R_f = 0.39$ (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +156.8$ ($c = 0.51$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3043, 2916, 1713, 1600, 1508, 1417, 1380, 1246, 1228, 1053, 1014, 972, 849, 821.$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.53-2.56 (m, 2 H, 5-H), 5.09 (dddd, $^3J_{6,5} = 9.3$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.3$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.3$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-H), 6.10 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.3$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.19 (dd, $^3J_{7,8} = 15.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 6.3$ Hz, 1 H, 7-H), 6.70 (dd, $^3J_{8,7} = 15.9$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H), 6.93 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.6$ Hz, 1 H, 4-H), 7.03 (dd, $^3J_{11,10} = 8.7$ Hz, $^3J_{11,F} = 8.7$ Hz, 2 H, 11-H), 7.37 (d, $^3J_{10,11} = 8.7$ Hz, $^4J_{10,F} = 5.3$ Hz, 2 H, 10-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

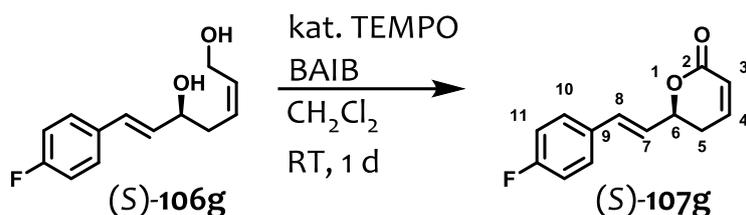
δ (ppm) = 29.9 (C-5), 77.8 (C-6), 115.7 (d, $^2J_{11,F} = 21.7$ Hz, C-11), 121.7 (C-3), 125.4 (C-7), 128.3 (d, $^3J_{10,F} = 8.2$ Hz, C-10), 132.0 (d, $^4J_{9,F} = 3.4$ Hz, C-9), 132.0 (C-8), 144.6 (C-4), 162.7 (d, $^1J_{12,F} = 247.9$ Hz, C-12), 163.8 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 11.8$ min

m/z (%) = 230 (73) [M^+], 202 (5) [($\text{M}-\text{CO}$) $^+$], 185 (21), 162 (42), 161 (41) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$], 134 (100), 121 (41), 108 (11), 91 (18) [C_7H_7^+], 68 (11).

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_2$: C 71.55, H 5.06, gefunden: C 71.38, H 5.15.

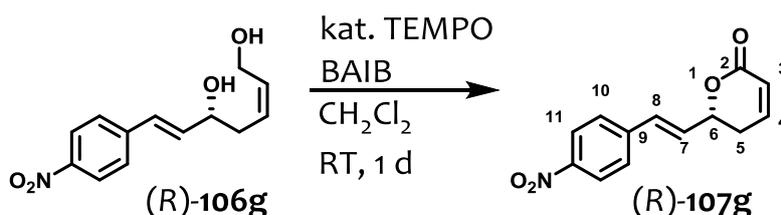
Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[311]

(6*S*,7*E*)-6-[2-(4-Fluorphenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-107*g*]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*S*)-**106g** (100 mg, 0.45 mmol) mit BAIB (740 mg, 2.25 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (15 mg, 0.09 mmol, 21 mol%) in 1.8 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*S*)-**107g** in 77 % Ausbeute (76 mg, 0.35 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_D^{20} = -160.1 \text{ (c = 0.51, CHCl}_3\text{)}.$$

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**107g** vollkommen überein.

(6*R*,7*E*)-6-[2-(4-Nitrophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-106*h*]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*R*)-**106h** (95 mg, 0.38 mmol) mit BAIB (627 mg, 1.91 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (12 mg, 0.08 mmol, 21 mol%) in 1.6 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*R*)-**107h** in 80 % Ausbeute (74 mg, 0.30 mmol) in spektroskopisch reiner Form als gelben Feststoff.

Smp.: 125 °C.

$R_f = 0.31$ (PE/EE, 60:40).

$[\alpha]_D^{20} = +196.2$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3032, 1721, 1594, 1509, 1340, 1246, 1107, 1089, 979, 822$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.55 (dddd, $^2J_{5a5b} = 18.3$ Hz, $^3J_{5a,6} = 10.7$ Hz, $^3J_{5a,4} = 2.8$ Hz, $^4J_{5a,3} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.62 (dddd, $^2J_{5b,5a} = 18.3$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.7$ Hz, $^3J_{5b,6} = 4.5$ Hz, $^4J_{5b,3} = 1.2$ Hz, 1 H, 5-H_b), 5.17 (dddd, $^3J_{6,5a} = 10.7$ Hz, $^3J_{6,7} = 5.7$ Hz, $^3J_{6,5b} = 4.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 6.12 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, $^4J_{3,5b} = 2.5$ Hz, $^4J_{3,5a} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.45 (dd, $^3J_{7,8} = 15.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 5.7$ Hz, 1 H, 7-H), 6.84 (dd, $^3J_{8,7} = 15.9$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.5$ Hz, 1 H, 8-H), 6.96 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,5b} = 5.7$ Hz, $^3J_{4,5a} = 2.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.50 (d, $^3J_{10,11} = 9.0$ Hz, 1 H, 10-H), 8.20 (d, $^3J_{11,10} = 9.0$ Hz, 1 H, 11-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 29.6 (C-5), 77.0 (C-6), 121.7 (C-3), 124.1 (C-11), 127.3 (C-10), 130.2 (C-7), 130.5 (C-8), 142.4 (C-9), 144.4 (C-4), 147.4 (C-12), 164.6 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

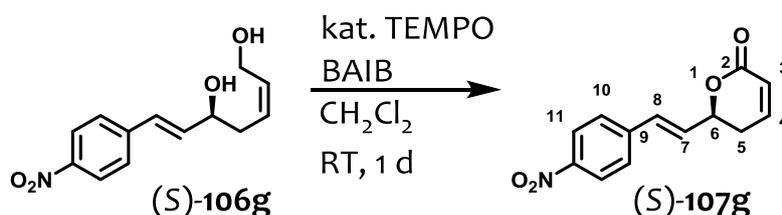
m/z (%) = 245 (35) [M^+], 217 (31) [($\text{M}-\text{CO}$) $^+$], 149 (24) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2^+$], 68 (100) [$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}^+$].

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C 63.67, H 4.52, gefunden: C 63.59, H 4.56.

Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.

[311]

(6*S*,7*E*)-6-[2-(4-Nitrophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-107g]

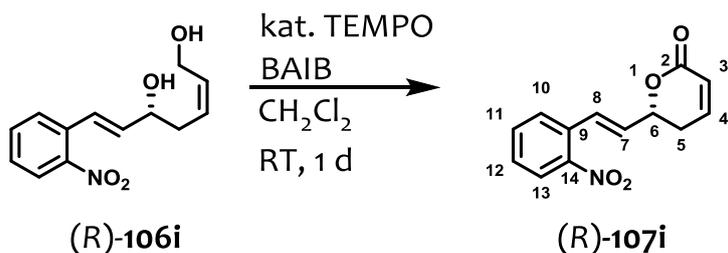


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*S*)-**106g** (100 mg, 0.40 mmol) mit BAIB (656 mg, 2.00 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (13 mg, 0.08 mmol, 21 mol%) in 1.7 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*S*)-**107g** in 77 % Ausbeute (76 mg, 0.31 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_D^{20} = -191.6 \text{ (} c = 1.04, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**107g** vollkommen überein.

(6*R*,7*E*)-6-[2-(2-Nitrophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-107i**]**



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*R*)-**106i** (111 mg, 0.45 mmol) mit BAIB (732 mg, 2.25 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (14 mg, 0.09 mmol, 20 mol%) in 1.9 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*R*)-**107i** in 78 % Ausbeute (85 mg, 0.35 mmol) in spektroskopisch reiner Form als gelben Feststoff.

Smp.: 78 °C.

$R_f = 0.33$ (PE/EE, 60:40).

$$[\alpha]_D^{20} = +134.4 \text{ (} c = 1.01, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3027, 2338, 1721, 1520, 1344, 1243, 1059, 1023, 964, 812.$

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.55-2.65 (m, 2 H, 5-H), 5.16 (dddd, $^3J_{6,5} = 10.2$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.4$ Hz, $^3J_{6,5} = 5.1$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-H), 6.11 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.9$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.5$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.26 (dd, $^3J_{7,8} = 15.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 6.4$ Hz, 1 H, 7-H), 6.95 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.20 (dd, $^3J_{8,7} = 15.9$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H), 7.46 (ddd, $^3J_{12,11} = 8.2$ Hz, $^3J_{12,13} = 8.2$ Hz, $^4J_{12,10} = 1.7$ Hz, 1 H, 12-H), 7.59-7.63 (m, 2 H, 13-H und 14-H), 7.99 (dd, $^3J_{11,12} = 8.2$ Hz, $^4J_{11,13} = 1.7$ Hz, 1 H, 11-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 25.9 (C-5), 77.5 (C-6), 121.6 (C-3), 124.7 (C-11), 128.8 (C-8), 128.9 (C-12), 130.0 und 133.4 (C-13 und C-14), 131.0 (C-7), 131.8 (C-9), 144.5 (C-4), 147.8 (C-10), 163.5 (C-2).

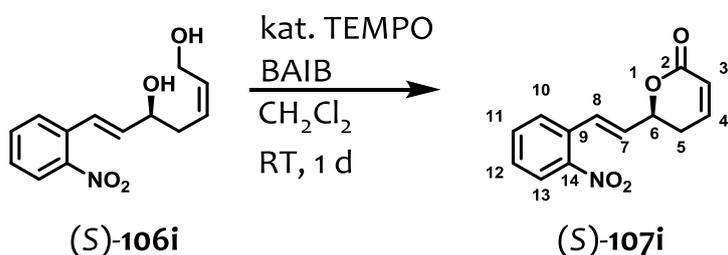
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 97 (64) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2^+$], 68 (100) [$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}^+$].

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C 63.67, H 4.52, gefunden: C 63.59, H 4.56.

Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[311]

(6*S*,7*E*)-6-[2-(2-Nitrophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-106i]



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die oxidative Lactonisierung (6.4.2) wurde der Alkohol (*S*)-106i (120 mg, 0.48 mmol) mit BAIB (792 mg, 2.41 mmol, 5.0 Äq.) und TEMPO (16 mg, 0.10 mmol, 21 mol%) in 2.0 mL Dichlormethan oxidiert und die Reaktion für 1 d ge-

Experimenteller Teil

rührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 75:25) ergab das Produkt (*S*)-**107i** in 59 % Ausbeute (70 mg, 0.28 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_D^{20} = -128.6 \text{ (c = 1.03, CHCl}_3\text{)}.$$

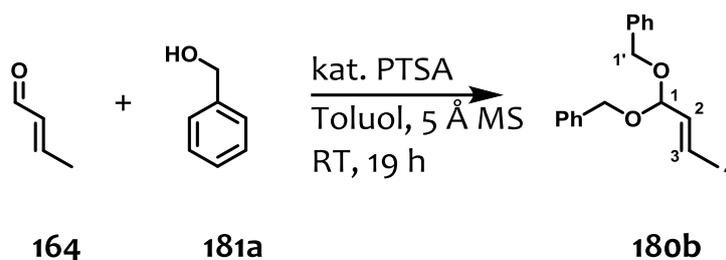
Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**107i** vollkommen überein.

6.6 Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit benzylichen Alkoholen

6.6.1 Allgemeine Synthesevorschrift zur Acetalisierung

Zu einer Lösung des entsprechenden Aldehyds **164**, **165** oder **188** (3.0 mmol) in trockenem Toluol wurden nacheinander Molekularsieb (MS) (5 Å, 4 g), benzylicher Alkohol **181a** – **181e** (38.6 mmol, 12.7 Äq.) und Pyridinium *para*-Toluolsulfonsäure (PPTS) (20 mg, 0.08 mmol, 3 mol%) zugegeben. Die Suspension wurde so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis kein weiterer Umsatz mehr zu beobachten war. Die Analyse des Umsatzes erfolgte hierbei immer mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektralanalyse (128 scans) eines kleinen Aliquots der Reaktion. Anschließend wurde die Reaktion mit Essigsäureethylester (100 mL) verdünnt und über Celite® filtriert. Das Filtrat wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg (30 mL) und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes wurde immer mittels einer wassergekühlten Säule bei ca. 7 °C, mit verschiedenen PE/EE-Gemischen durchgeführt.

2-Butenal-bisbenzyl acetal (**180b**)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylichen Alkoholen (6.6.1) wurde 2-Butenal (**164**) (0.3 mL, 3.6 mmol) mit Benzylalkohol (**181a**) (4.7 mL, 45.3 mmol, 12.7 Äq.) und PTSS (20 mg, 0.08 mmol, 2 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 19 h gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Produkt **180b** in 45 % Ausbeute (430 mg, 1.62 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.12$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3031, 2869, 1674, 1497, 1454, 1378, 1112, 1036, 1021, 963, 732, 693.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.75-1.77 (m, 3 H, 4-H), 4.56 (d, ²J_{1'a,1'b} = 11.7 Hz, 2 H, 1'-H_a), 4.66 (d, ²J_{1'b,1'a} = 11.7 Hz, 2 H, 1'-H_b), 5.08 (d, ³J_{1,2} = 5.2 Hz, 1 H, 1-H), 5.60-5.66 (m, 1 H, 2-H), 5.89-5.96 (m, 1 H, 3-H), 7.27-7.36 (m, 10 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 17.4 (C-4), 67.1 (C-1'), 100.6 (C-1), 127.5, 127.8 und 128.3 (C-3', C-4' and C-5'), 128.2 (C-2), 130.6 (C-3), 138.2 (C-2').

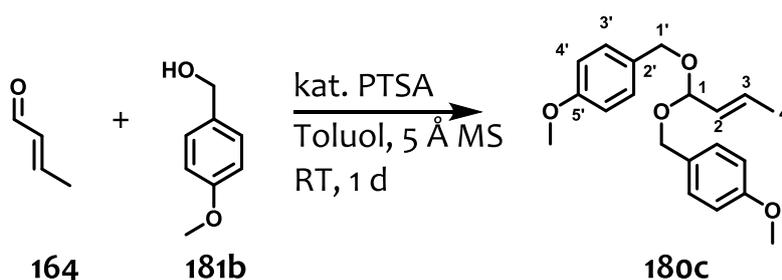
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 161.1 (15) [(M-OBn)⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₈H₂₁O₂Na [(M + Na)⁺]: 291.1361, gefunden: 291.1356.

2-Butenal-bis(*para*-methoxy)benzyl acetal (180c)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylichen Alkoholen (6.6.1) wurde 2-Butenal (**164**) (0.3 mL, 3.6 mmol) mit *para*-Methoxybenzylalkohol (**181b**) (6.0 mL, 45.3 mmol, 12.7 Äq.) und PTSS (20 mg, 0.08 mmol, 2 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 19 h gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Produkt **180c** in 33 % Ausbeute (380 mg, 1.19 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden

$R_f = 0.28$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3000, 2936, 2836, 1612, 1586, 1512, 1464, 1301, 1244, 1173, 1108, 1028, 1007, 964, 817, 756.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.75 (dd, $^3J_{4,3} = 6.6$ Hz, $^4J_{4,2} = 1.7$ Hz, 3 H, 4-H), 3.80 (s, 6 H, OCH_3), 4.48 (d, $^2J_{1'a,1'b} = 11.4$ Hz, 2 H, 1'- H_a), 4.57 (d, $^2J_{1'b,1'a} = 11.4$ Hz, 2 H, 1'- H_b), 5.03 (d, $^3J_{1,2} = 5.4$ Hz, 1 H, 1-H), 5.61 (ddq, $^3J_{2,3} = 15.5$ Hz, $^3J_{2,1} = 5.4$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H), 5.88 (dq, $^3J_{3,2} = 15.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 6.88 (d, $^3J_{4',3'} = 8.6$ Hz, 4 H, 4'-H), 7.27 (d, $^3J_{3',4'} = 8.6$ Hz, 4 H, 3'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 17.7 (C-4), 55.3 (OCH_3), 66.8 (C-1'), 100.3 (C-1), 113.8 (C-4'), 128.4 (C-2), 129.4 (C-3'), 130.3 (C-2'), 130.4 (C-3), 159.1 (C-5').

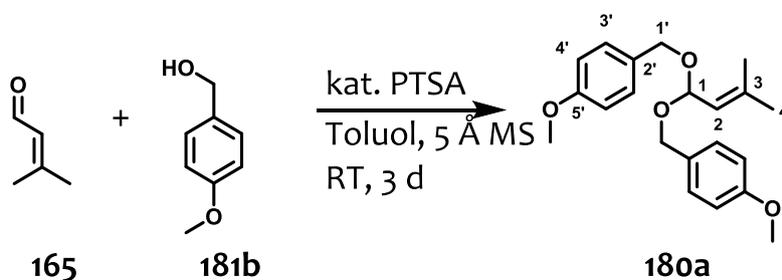
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 121 (100) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 351.1752, gefunden: 351.1567.

3-Methyl-2-butenal-bis(*para*-methoxy)benzyl acetal (180a)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylischen Alkoholen (6.6.1) wurde 3-Methyl-2-butenal (**165**) (3.0 mL, 30.4 mmol) mit *para*-Methoxybenzylalkohol

(**181b**) (37.0 mL, 298.3 mmol, 9.8 Äq.) und PTSS (229 mg, 0.91 mmol, 3 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 3 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 90:10) ergab das Produkt **180a** in 87 % Ausbeute (9.0 g, 26.4 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.29$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2911, 2836, 1612, 1586, 1511, 1464, 1377, 1301, 1247, 1173, 1138, 1076, 1026, 1007, 815, 757.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.67 (d, $^4J_{4,2} = 1.2$ Hz, 3 H, 4-H), 1.76 (d, $^4J_{3\text{Me},2} = 1.1$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 3.80 (s, 6 H, OCH_3), 4.49 (d, $^2J_{1'a,1'b} = 11.3$ Hz, 2 H, 1'- H_a), 4.57 (d, $^2J_{1'b,1'a} = 11.3$ Hz, 2 H, 1'- H_b), 5.31 (d, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.40-5.42 (m, 1 H, 2-H), 6.87 (d, $^3J_{3',4'} = 8.7$ Hz, 4 H, 3'-H), 7.27 (d, $^3J_{4',3'} = 8.7$ Hz, 4 H, 4'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

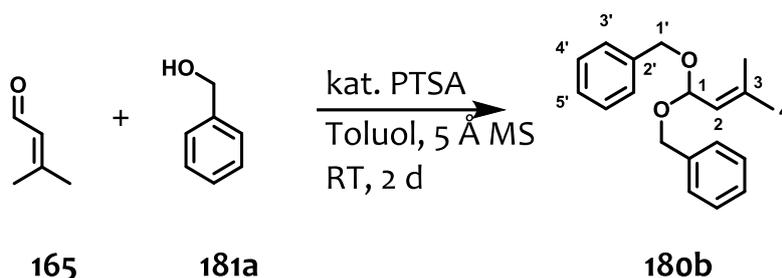
δ (ppm) = 18.6 (C-4), 25.7 (C-3- CH_3), 55.3 (OCH_3), 66.5 (C-1'), 97.6 (C-1), 113.8 (C-4'), 122.6 (C-2), 129.5 (C-3'), 130.5 (C-2'), 138.6 (C-3), 159.1 (C-5').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 121 (100, $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 365.1729, gefunden: 365.1724.

3-Methyl-2-butenal-bisbenzyl acetal (180d)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylichen Alkoholen (6.6.1) wurde 3-Methyl-2-butenal (**165**) (0.3 mL, 3.0 mmol) mit Benzylalkohol (**181a**) (4.0 mL, 38.6 mmol, 12.7 Äq.) und PTSS (23 mg, 0.09 mmol, 3 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 2 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Produkt **180d** in 97 % Ausbeute (830 mg, 2.9 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.49$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3031, 2912, 2869, 1679, 1497, 1454, 1377, 1202, 1138, 1072, 1035, 1020, 932, 693, 732.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.69 (d, $^4J_{4,2} = 1.0$ Hz, 3 H, 4-H), 1.77 (d, $^4J_{\text{Me},2} = 1.1$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 4.57 (d, $^2J_{1'a,1'b} = 11.7$ Hz, 2 H, 1'- H_a), 4.66 (d, $^2J_{1'b,1'a} = 11.7$ Hz, 2 H, 1'- H_b), 5.37 (d, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.43-5.44 (m, 1 H, 2-H), 7.27-7.34 (m, 10 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

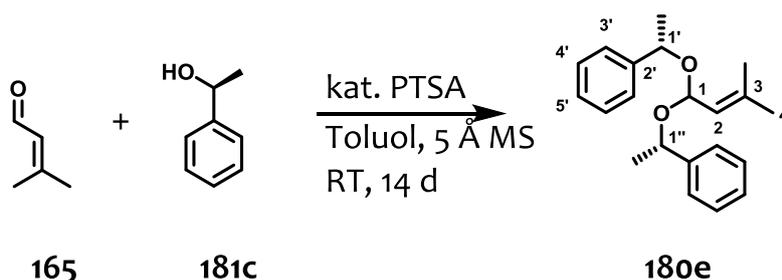
δ (ppm) = 18.6 (C-4), 25.7 (C-3- CH_3), 66.9 (C-1'), 98.0 (C-1), 122.4 (C-2), 127.5 (C-4'), 127.9 und 128.4 (C-3' und C-4'), 138.4, 138.8 (C-3 und C-2').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 175 (50) [(M-OBn) $^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 305.1517, gefunden: 305.1513.

(S,S)-3-Methyl-2-butenal-bis(1-phenylethyl) acetal (180e)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylichen Alkoholen (6.6.1) wurde 3-Methyl-2-butenal (**165**) (0.3 mL, 3.0 mmol) mit (*S*)-1-Phenylethanol (**181c**) (4.0 mL, 34.2 mmol, 11.2 Äq.) und PTSS (23 mg, 0.09 mmol, 3 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 14 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 97:03) ergab das Produkt **180e** in 71 % Ausbeute (670 mg, 2.1 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.51$ (PE/EE, 95:05).

$[\alpha]_D^{20} = -21.1$ ($c = 1.55$, CHCl_3).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3029, 2974, 2929, 1493, 1450, 1371, 1212, 1147, 1072, 1014, 998, 979, 911, 759, 698$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.21 (d, $^4J_{4,2} = 1.2$ Hz, 3 H, 4-H), 1.43 und 1.45 (2xd, $^3J_{1',\text{Me},1'} = 6.6$ Hz, 2x3 H, 1'- CH_3 und 1''- CH_3), 1.66 (d, $^4J_{3,\text{Me},2} = 1.2$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 4.39 und 4.73 (2xq, $^3J_{1',1',\text{Me}} = 6.6$ Hz, 2x1 H, 1'-H und 1''-H), 4.75 (d, $^3J_{1,2} = 7.8$ Hz 1 H, 1-H), 5.27 (dq, $^3J_{2,1} = 7.8$, $^4J_{2,4} = 1.2$ Hz, $^4J_{2,3,\text{Me}} = 1.2$ Hz 1 H, 2-H), 6.98-7.32 (m, 10 H, Ar-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 18.1 (C-4), 24.1 und 24.3 (CH_3 -C-1' und CH_3 -C-1''), 25.7 (C-3- CH_3), 72.6 und 73.7 (C-1' and C-1''), 95.1 (C-1), 123.3 (C-2), 126.4 und 126.5 (C-3' und C-3''), 127.2 und 127.3 (C-5' und C-5''), 128.1 und 128.3 (C-4' und C-4''), 137.8 (C-3), 143.3 und 144.4 (C-2' und C-2'').

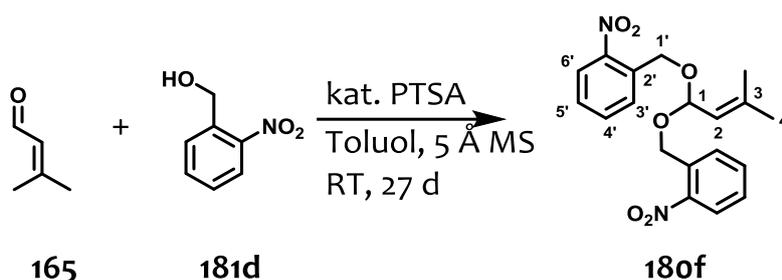
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 105 (100) [$C_8H_9^+$].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $C_{21}H_{27}O_2Na$ [($M + Na$) $^+$]: 333.1830, gefunden: 333.1826.

3-Methyl-2-butenal-bis(ortho-nitro)benzyl acetal (**180f**)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzyllischen Alkoholen (6.6.1) wurde 3-Methyl-2-butenal (**165**) (0.5 mL, 5.1 mmol) mit *ortho*-Nitrobenzylalkohol (**181d**) (4.0 g, 26.1 mmol, 5.2 Äq.) und PTSS (38 mg, 0.15 mmol, 3 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 27 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Produkt **180f** in 28 % Ausbeute (530 mg, 1.4 mmol) in spektroskopisch reiner Form als gelben Feststoff.

R_f = 0.33 (PE/EE, 90:10).

Smp.: 43 °C

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2916, 1612, 1522, 1447, 1339, 1305, 1139, 1074, 1029, 858, 788, 726.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.76 (d, $^4J_{4,2} = 0.9$ Hz, 3 H, 4-H), 1.79 (d, $^4J_{3Me,2} = 0.7$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 4.95 (d, $^2J_{1'a,1'b} = 15.1$ Hz, 2 H, 1'- H_a), 5.04 (d, $^2J_{1'a,1'b} = 15.1$ Hz, 2 H, 1'- H_b), 5.45 (m, 1 H, 2-H), 5.52 (d, $^3J_{1,2} = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 7.43 (ddd, $^3J_{4',3'} = 8.2$ Hz, $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz, $^4J_{4',6'} = 1.4$ Hz, 2 H, 4'-H), 7.63 (ddd, $^3J_{5',4'} = 7.7$ Hz, $^3J_{5',6'} = 7.7$ Hz, $^4J_{5',3'} = 0.9$ Hz, 2 H, 5'-H), 7.81 (dd, $^3J_{6',5'} = 7.5$ Hz, $^4J_{6',4'} = 1.4$ Hz, 2 H, 6'-H), 8.04 (dd, $^3J_{3',4'} = 8.2$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz, 2 H, 3'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 18.7 (C-4), 25.7 (C-3- CH_3), 63.9 (C-1'), 99.5 (C-3), 121.5 (C-2), 124.6 (C-3'), 127.9 (C-4'), 128.9 (C-6'), 133.6 (C-5'), 135.0 (C-2'), 140.0 (C-3), 147.2 (C-7').

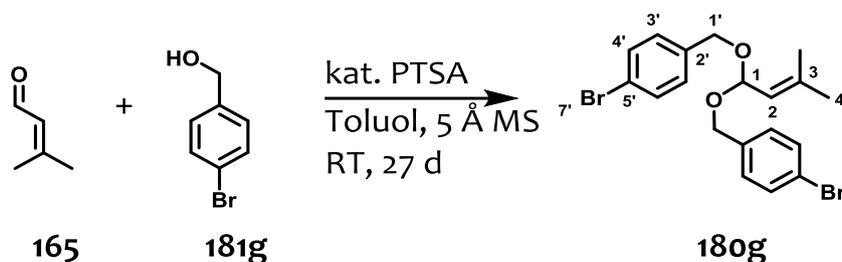
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 136 (100) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2^+$], 78 (50) [C_6H_6^+].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 395.1219, gefunden: 395.1214.

3-Methyl-2-butenal-bis(*para*-bromo)benzyl acetal (180g)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylichen Alkoholen (6.6.1) wurde 3-Methyl-2-butenal (**165**) (1.0 mL, 10.1 mmol) mit *para*-Brombenzylalkohol (**181e**) (10.0 g, 53.5 mmol, 5.3 Äq.) und PTSS (76 mg, 0.30 mmol, 3 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 27 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 97:03) ergab das Produkt **180g** in 82 % Ausbeute (3.67 g, 8.3 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

R_f = 0.48 (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2912, 2868, 1487, 1377, 1139, 1069, 1030, 1006, 799.

Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.68 (d, $^4J_{4,2} = 1.1$ Hz, 3 H, 4-H), 1.77 (d, $^4J_{3\text{Me},2} = 1.0$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 4.49 (d, $^2J_{1'a,1'b} = 12.0$ Hz, 2 H, 1'- H_a), 4.57 (d, $^2J_{1'b,1'a} = 12.0$ Hz, 2 H, 1'- H_b), 5.32 (d, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.37-5.40 (m, 1 H, 2-H), 7.19 (d, $^3J_{3',4'} = 8.4$ Hz 4 H, 3'-H), 7.46 (d, $^3J_{4',3'} = 8.4$ Hz, 4 H, 4'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 18.7 (C-4), 25.7 (C-3- CH_3), 66.1 (C-1'), 98.2 (C-1), 121.4 (C-2), 122.0 (C-5'), 129.4 (C-3'), 131.5 (C-4'), 137.3 (C-2'), 139.3 (C-3).

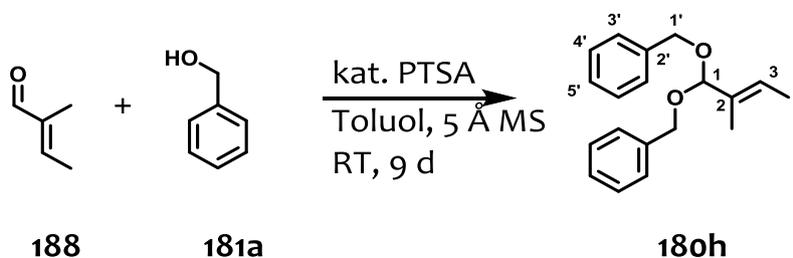
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 169 (100) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}^+$], 171 (98) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}^+$].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{O}_2\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 462.9707, gefunden: 462.9702.

2-Methyl-2-butenal-bisbenzyl acetal (18oh)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylicen Alkoholen (6.6.1) wurde 2-Methyl-2-butenal (**188**) (0.3 mL, 3.0 mmol) mit Benzylalkohol (**181a**) (4.0 mL, 38.6 mmol, 12.7 Äq.) und PTSS (23 mg, 0.09 mmol, 3 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 9 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Produkt **18oh** in 79 % Ausbeute (680 mg, 2.4 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.49$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3031, 2863, 1497, 1454, 1380, 1332, 1209, 1044, 1023, 930, 828, 732, 695.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.67 (d, ³J_{4,3} = 7.5 Hz, 3 H, 4-H), 1.69 (m, 3 H, 2-CH₃), 4.50 (d, ²J_{1'a,1'b} = 11.9, 2 H, 1'-H_a), 4.57 (d, ²J_{1'b,1'a} = 11.9 Hz, 2 H, 1'-H_b), 4.83 (s, 1 H, 1-H), 5.72 (m, 1 H, 3-H), 7.28-7.33 (m, 10 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 11.3 (C-2-CH₃), 13.0 (C-4), 67.7 (C-1'), 104.3 (C-1), 124.0 (C-3), 127.5 (C-5'), 127.8 und 128.3 (C-3' und C-4'), 132.8, (C-2), 138.3 (C-2').

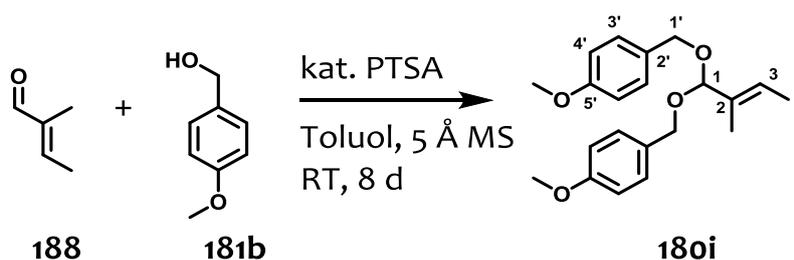
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 175 (15) [(M - OBn)⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₉H₂₃O₂Na [(M + Na)⁺]: 305.1517, gefunden: 305.1513.

2-Methyl-2-butenal-bis(*para*-methoxy)benzyl acetal (180i)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Acetalisierung mit benzylichen Alkoholen (6.6.1) wurde 2-Methyl-2-butenal (**188**) (0.3 mL, 3.0 mmol) mit *para*-Methoxybenzylalkohol (**181b**) (5.1 mL, 38.6 mmol, 12.7 Äq.) und PTSS (23 mg, 0.09 mmol, 3 mol%) in Toluol durchgeführt und die Reaktion für 8 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Produkt **180i** in 76 % Ausbeute (790 mg, 2.3 mmol) in spektroskopisch reiner Form als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2935, 2863, 2836, 1612, 1512, 1464, 1301, 1244, 1172, 1031, 1008, 818, 756.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.65 - 1.67 (m, 6 H, 4-H und 2- CH_3), 3.81 (s, 6 H, OCH_3), 4.42 (d, $^2J_{1'a,1'b} = 11.6$ Hz, 2 H, 1'- H_a), 4.48 (d, $^2J_{1'b,1'a} = 11.6$, 2 H, 1'- H_b), 4.76 (s, 1 H, 1-H), 5.67-5.69 (m, 1 H, 3-H), 6.85-6.89 (m, 4 H, 4'-H), 7.23-7.29 (m, 4 H, 3'-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 11.2 (C-2- CH_3), 13.0 (C-4), 55.3 (OCH_3), 67.4 (C-1'), 113.7 (C-4'), 123.8 (C-1), 129.4 (C-3'), 130.4 (C-2'), 133.0 (C-2), 159.1 (C-5').

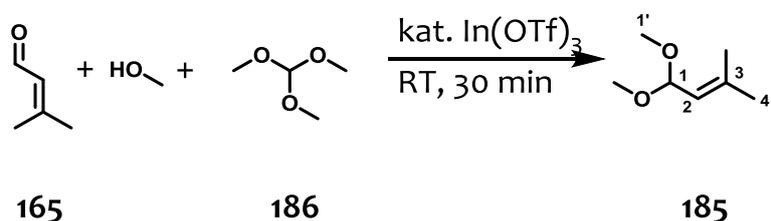
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 121 (100) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 365.1729, gefunden: 365.1724.

3-Methyl-2-butenal-bis-methyl acetal (185)



Zu einer Mischung aus 3-Methyl-2-butenal (**165**) (2.0 mL, 20.7 mmol), Methanol (17 mL, 400 mmol, 19.3 Äq.) und Trimethylorthoformiat (4.0 mL, 36.6 mmol, 1.8 Äq.) wurde bei Raumtemperatur $\text{In}(\text{OTf})_3$ (116 mg, 0.21 mmol, 1 mol%) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde für 30 min gerührt, bevor sie mit *n*-Pentan verdünnt (150 mL) und mit NaOH-Lsg. (1 M, 3 x 20 mL) gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet

und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene, spektroskopisch reine Produkt wurde in quantitativer Ausbeute (2.70 g, 20.7 mmol) als hellgelbes Öl erhalten. Eine destillative Reinigung führte zu dem analytisch sauberen Produkt **185** als farbloses Öl.

Sdp.: 58 °C, 100 mbar.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2934, 2827, 1680, 1448, 1378, 1136, 1087, 1050, 962, 906 .

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.73 (d, ⁴J_{4,2} = 1.0 Hz, 3 H, 4-H), 1.77 (d, ⁴J_{3Me,2} = 1.0 Hz, 3 H, 3-CH₃), 3.31 (s, 6 H, 1'-H), 5.01 (d, ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.26 (m, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

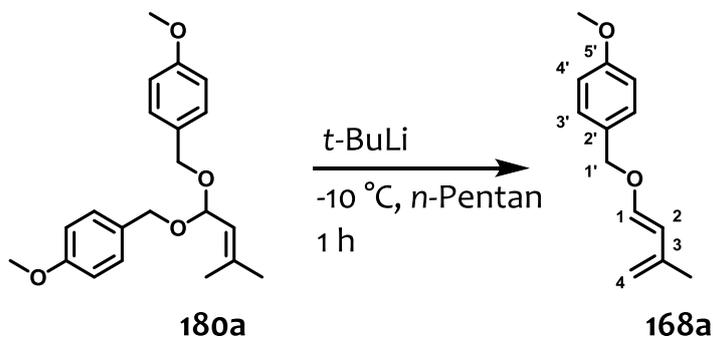
δ (ppm) = 18.5 (C-4), 25.7 (C-3-CH₃), 52.3 (C-1'), 100.5 (C-1), 121.9 (C-2), 138.6 (C-3).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 99 (100) [(M-OMe)⁺], 115 (30) [(M-Me)⁺].

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Ergebnissen überein.^[313]

(E)-*para*-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**)



Nach einer Vorschrift von Duhamel *et al.*^[240] Zu einer Lösung von 3-Methyl-2-butenal-bis(*para*-methoxy)benzyl acetal (**180a**) (10.0 g, 29.2 mmol) in Pentan (360 mL) bei -10 °C

Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden

wurde eine Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan (1.7 M, 40 mL, 68.0 mmol, 2.3 Äq.) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigem Umsatz (ca. 1 h) gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit Diethylether (400 mL) verdünnt und mit Wasser (1 x 100 mL) und mit NaCl-Lsg. (1 x 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer bis maximal 300 mbar bei 40 °C (Achtung Produkt ist sehr leicht flüchtig!) entfernt. Das so entstandene Produkt wurde mit einer wassergekühlten Säule bei ca. 6 °C (Pentan/Ether, 95:05) gereinigt und in 76 % Ausbeute (4.55 g, 22.2 mmol) als farbloser, luftempfindlicher Feststoff **168a** erhalten.

$R_f = 0.31$ (Pentan/Ether, 95:05).

IR (Film):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2920, 1635, 1515, 1331, 1250, 1175, 1033, 936, 877, 813.$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.81 (s, 3 H, 3- CH_3), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.70 (s, 1 H, 4- H_a), 4.74 (s, 2 H, 1'-H), 4.78 (s, 1 H, 4- H_b), 5.77 (d, $^3J_{2,1} = 12.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.60 (d, $^3J_{1,2} = 12.8$ Hz, 1 H, 1-H), 6.90 (d, $^3J_{4',3'} = 8.7$ Hz, 2 H, 4'-H), 7.28 (d, $^3J_{3',4'} = 8.7$ Hz, 2 H, 3'-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 19.0 (C-3- CH_3), 55.3 (OCH_3), 71.5 (C-1'), 110.0 (C-2), 111.8 (C-4), 114.0 (C-4'), 128.9 (C-2'), 129.3 (C-3'), 139.7 (C-3), 147.9 (C-1), 159.5 (C-5').

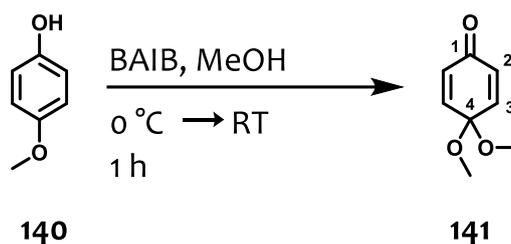
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 204.0 (10) [M^+], 121 (100) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$].

6.7 Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M

6.7.1 Herstellung der zugrundeliegenden Diene und Dienophile

4,4-Dimethoxycyclohexa-2,5-dienon (141)



Nach einer Vorschrift von Hammill *et al.*^[209] wurde zu einer Lösung *para*-Methoxyphenol (**140**) (10.0 g, 80.56 mmol) in trockenem Methanol (200 mL) bei 0 °C [Bis(acetoxy)iod]benzol (BAIB) (27.24 g, 84.58 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde bis zum vollständigem Umsatz (ca. 1 h) gerührt, wobei die Temperatur der Lösung langsam auf Raumtemperatur erhöht wurde. Danach wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO₃-Lsg. (300 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **141** wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 60:40 + 1 % Et₃N) gereinigt und in 97 % Ausbeute (12.41 g, 78.14 mmol) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.41 (PE/EE, 60:40).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3003, 2971, 2945, 1739, 1687, 1638, 1456, 1366, 1229, 1217, 1106, 1083, 1059, 1035, 957, 914, 852, 697.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 3.37 (s, 6 H, OCH₃), 6.27 (d, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, 2 H, 2-H), 6.81 (d, ³J_{3,2} = 10.4 Hz, 2 H, 3-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 50.4 (OCH_3), 92.5 (C-4), 130.0 (C-2), 143.2 (C-3), 185.1 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 6.3 min,

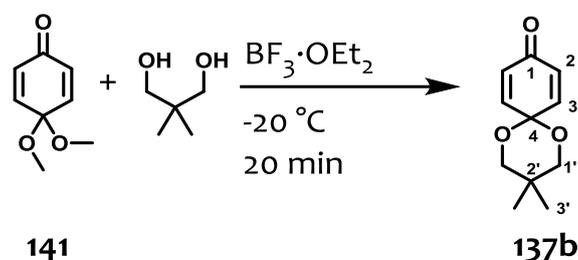
m/z (%) = 154 (20) [M^+], 139 (30) [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$], 123 (100) [$(\text{M}-\text{OCH}_3)^+$], 111 (19), 95 (37).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3$ [$(\text{M} + \text{H})^+$]: 155.07082, gefunden: 155.07025.

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[209, 314, 315]

1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (137b)



Nach einer Vorschrift von Pirrung *et al.*^[203] wurde zu einer Lösung 4,4-Dimethoxycyclohexa-2,5-dienon (**141**) (1.0 g, 6.49 mmol) und Neopentylglycol (1.0 g, 9.6 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem Dimethoxyethan (15 mL) bei -20 °C Bortrifluorid Diethyletherat (0.82 mL, 6.49 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde bis zum vollständigem Umsatz (ca. 20 min) gerührt, wobei die Temperatur der Lösung konstant gehalten wurde. Danach wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **137b** wurde säulenchromatographisch (Pentan/Ether, 75:25) gereinigt und in 63 % Ausbeute (798 mg, 4.11 mmol) als orangener Feststoff erhalten.

R_f = 0.32 (Pentan/Ether, 75:25).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3005, 2968, 1739, 1687, 1638, 1456, 1366, 1229, 1217, 1106, 1083, 1059, 1035, 957, 914, 852, 697.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.06 (s, 6 H, 3'-H), 3.69 (s, 4 H, 2'-H), 6.19 (d, $^3J_{2,3} = 10.3$ Hz, 2 H, 2-H), 7.13 (d, $^3J_{3,2} = 10.3$ Hz, 2 H, 3-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

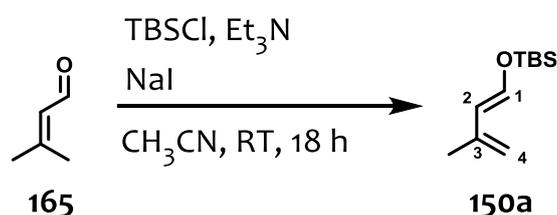
δ (ppm) = 22.8 (5'-Me), 30.1 (C-5'), 71.4 (C-4', C-6'), 88.7 (C-4), 128.9 (C-2), 141.3 (C-3), 185.1 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_{\text{R}} = 9.1$ min,

m/z (%) = 194 (20) [M^+], 164 (20), 149 (20), 109 (36), 56 (100).

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

(E)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (150a)



In Anlehnung an ein Protokoll von Cazeau *et al.*^[227] wurde zu einer Lösung 3-Methyl-2-butenal (**165**) (5.00 mL, 51.8 mmol) in trockenem Acetonitril (50 mL) bei Raumtemperatur Natriumiodid (12.43 g, 82.93 mmol, 1.6 Äq.), Triethylamin (11.55 mL, 82.93 mmol, 1.6 Äq.) und TBSCl (11.71 g, 77.75 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigem Umsatz (ca. 18 h) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Pentan (3 x 100 mL) extrahiert, die Extrakte kombiniert und mit NaHCO_3 -Lsg. (1 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **150a** wurde destillativ gereinigt und in 93 % Ausbeute (9.54 g, 48.09 mmol, $E/Z = 20:1$) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.91$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956, 2931, 2888, 2859, 1643, 1472, 1464, 1253, 1168, 923, 871, 828, 779, 671.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.16 (s, 6 H, Si-(CH₃)₂), 0.93 (s, 9 H, Si-C(CH₃)₃), 1.80 (s, 3 H, 3-CH₃), 4.68, 4.75 (2x m_c, 2x 1 H, 4-H_a, 4-H_b), 5.82 (d, ³J_{2,1} = 12.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.53 (d, ³J_{1,2} = 12.1 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -5.2 (Si-(CH₃)₂), 18.3 (Si-C(CH₃)₃), 19.0 (3-CH₃), 25.6 (Si-C(CH₃)₃), 111.7 (C-4), 116.1 (C-2), 139.9 (C-3), 142.3 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

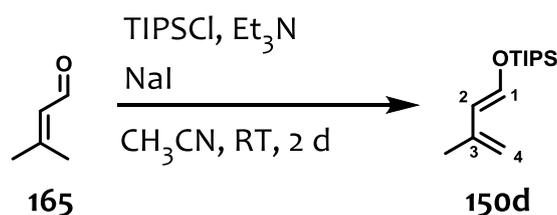
m/z (%) = 198 (30) [M⁺], 141 (100) [(M-tBu)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₁H₂₃OSi [(M + H)⁺]: 199.15182, gefunden: 199.15123.

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[225, 226]

(E)-1-(Triisopropylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (150d)



In Anlehnung an ein Protokoll von Cazeau *et al.*^[227] wurde zu einer Lösung 3-Methyl-2-butenal (**165**) (2.00 mL, 20.7 mmol) in trockenem Acetonitril (20 mL) bei Raumtemperatur Natriumiodid (4.97 g, 33.17 mmol, 1.6 Äq.), Triethylamin (4.91 mL, 35.25 mmol, 1.7 Äq.) und TIPSCl (6.22 mL, 29.03 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 2 d) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Pentan (3 x

50 mL) extrahiert, die Extrakte kombiniert und mit NaHCO₃-Lsg. (1 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **150d** wurde säulenchromatographisch (Alox, Pentan) gereinigt und in 89 % Ausbeute (4.42 g, 18.20 mmol, E/Z = 10:1) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.93 (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2967, 2944, 2866, 1739, 1643, 1463, 1366, 1229, 1217, 1204, 1175, 1130, 1092, 1067, 994, 921, 881, 784, 680.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.09 (s, 9 H, Si-CH(CH₃)₃), 1.18 (s, 3 H, Si-CH), 1.80 (s, 3 H, 3-CH₃), 4.67, 4.74 (2x m, 2x 1 H, 4-H_a, 4-H_b), 5.82 (d, ³J_{2,1} = 12.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.62 (d, ³J_{1,2} = 12.0 Hz, 1 H, 1-H).

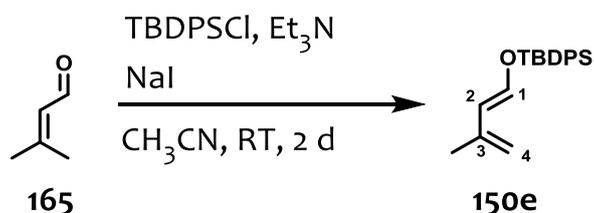
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 12.0 (Si-CH), 17.7 (Si-CH(CH₃)₃), 19.1 (3-CH₃), 111.5 (C-4), 115.8 (C-2), 140.0 (C-3), 142.0 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 8.6 min

m/z (%) = 240 (50) [M⁺], 197 (100) [(M-iPr)⁺], 155 (48), 127 (56), 113 (59).

(E)-1-(Triisopropylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150e**)



In Anlehnung an ein Protokoll von Cazeau *et al.*^[227] wurde zu einer Lösung 3-Methyl-2-butenal (**165**) (2.00 mL, 20.7 mmol) in trockenem Acetonitril (20 mL) bei Raumtemperatur Natriumiodid (4.97 g, 33.17 mmol, 1.6 Äq.), Triethylamin (4.62 mL, 33.17 mmol, 1.6 Äq.) und

TBDPSCI (6.92 mL, 26.95 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 2 d) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$ geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Pentan (3 x 50 mL) extrahiert, die Extrakte kombiniert und mit NaHCO_3 -Lsg. (1 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **150e** wurde säulenchromatographisch (Alox, Pentan) gereinigt und in 75 % Ausbeute (5.03 g, 15.60 mmol, E/Z = 10:1) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.91$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3072, 3017, 2970, 2932, 2859, 1738, 1643, 1472, 1428, 1365, 1229, 1217, 1205, 1155, 1113, 998, 925, 869, 821, 791, 738, 689.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

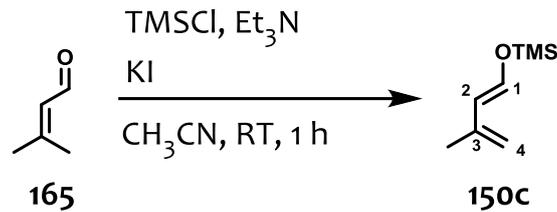
δ (ppm) = 1.08 (s, 9 H, $\text{Si-CH}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (s, 3 H, 3- CH_3), 4.66, 4.75 (2x m, 2x 1 H, 4- H_a , 4- H_b), 5.98 (d, $^3J_{2,1} = 12.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.56 (d, $^3J_{1,2} = 12.0$ Hz, 1 H, 1-H), 7.38 – 7.46, 7.67 – 7.69 (m, 10 H, Ph-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 19.0 ($\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (3- CH_3), 26.8 (Si-C), 112.0 (C-4), 116.8 (C-2), 140.0 (C-3), 142.6 (C-1), 127.8, 130.0, 132.6, 135.4, 135.5 (Ph-C).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 11.5$ min

m/z (%) = 322 (30) [M^+], 265 (100) [(M-tBu) $^+$], 247 (30), 231 (37), 187 (86), 123 (49).

(E)-1-(Trimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (150c)

In Anlehnung an ein Protokoll von Cazeau *et al.*^[227] wurde zu einer Lösung 3-Methyl-2-butenal (**165**) (2.00 mL, 20.7 mmol) in trockenem Acetonitril (20 mL) bei Raumtemperatur Kaliumiodid (5.51 g, 33.17 mmol, 1.6 Äq.), Triethylamin (4.91 mL, 35.25 mmol, 1.7 Äq.) und TMSCl (3.67 mL, 29.03 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigem Umsatz (ca. 1 h) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Pentan (3 x 50 mL) extrahiert, die Extrakte kombiniert und mit NaHCO₃-Lsg. (1 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **150c** wurde destillativ gereinigt und in 88 % Ausbeute (2.84 g, 18.17 mmol, *E/Z* = 10:1) als farbloses Öl erhalten.

Sdp.: 54 °C, 20 mbar

R_f = 0.95 (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970, 1642, 1456, 1366, 1253, 1166, 923, 879, 837, 752.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.22 (s, 9 H, Si-(CH₃)₃), 1.80 (s, 3 H, 3-CH₃), 4.69, 4.75 (2x m_c, 2 x 1 H, 4-H_a, 4-H_b), 5.82 (d, ³J_{2,1} = 12.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.50 (d, ³J_{1,2} = 12.1 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

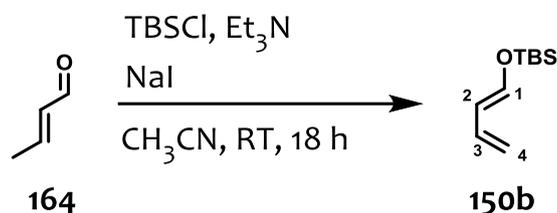
δ (ppm) = -0.4 (Si-(CH₃)₃), 19.0 (3-CH₃), 112.0 (C-4), 116.5 (C-2), 139.8 (C-3), 141.5 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 3.8 min,

m/z (%) = 156 (85) [M⁺], 141 (89) [(M-Me)⁺], 113 (50), 101 (43), 73 (100).

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

(E)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-1,3-butadien (150b)



In Anlehnung an ein Protokoll von Cazeau *et al.*^[227] wurde zu einer Lösung von 2-Butenal (**164**) (2.00 mL, 24.19 mmol) in trockenem Acetonitril (23 mL) bei Raumtemperatur Natriumiodid (5.80 g, 38.70 mmol, 1.6 Äq.), Triethylamin (5.39 mL, 38.70 mmol, 1.6 Äq.) und TBSCl (5.47 g, 36.28 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigem Umsatz (ca. 18 h) gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Pentan (3 x 50 mL) extrahiert, die Extrakte kombiniert und mit NaHCO₃-Lsg. (1 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **150b** wurde destillativ gereinigt und in 66 % Ausbeute (2.96 g, 16.09 mmol, *E/Z* > 20:1) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.92$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3311, 2956, 2930, 2887, 2859, 1648, 1472, 1254, 1174, 831, 771, 669.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.16 (s, 6 H, Si-(CH₃)₂), 0.92 (s, 9 H, Si-C(CH₃)₃), 4.81 (dd, ³J_{4Z,3} = 10.4 Hz, ⁴J_{4Z,2} = 2.0 Hz, 1 H, 4-H_Z), 4.98 (dd, ³J_{4E,3} = 17.0 Hz, ⁴J_{4E,2} = 2.0 Hz, 1 H, 4-H_E), 5.56 (d, ³J_{1,2} = 11.8 Hz, 1 H, 1-H), 5.73 (dd, ³J_{2,1} = 11.8 Hz, ³J_{2,3} = 10.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.22 (ddd, ³J_{3,4E} = 17.0 Hz, ³J_{3,2} = 10.8 Hz, ³J_{3,4Z} = 10.4 Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

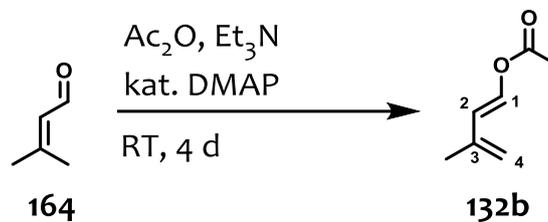
δ (ppm) = -5.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 ($\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.7 (C-4), 114.1 (C-2), 133.3 (C-3), 145.3 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{OSi}$ $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 185.13617, gefunden: 185.13559.

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[224]

(E)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (132b)



Zu einer Mischung von 3-Methyl-2-butenal (**165**) (5.00 mL, 51.77 mmol), Triethylamin (50.51 mL, 362.41 mmol, 7.0 Äq.) und Essigsäureanhydrid (25.00 mL, 246.48 mmol, 5.11 Äq.) wurde bei Raumtemperatur Dimethylaminopyridin (DMAP) (1.25 g, 10.13 mmol, 20 mol%) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 4 d) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (200 mL) verdünnt und mit NaHCO_3 -Lsg. (3 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **132b** wurde säulenchromatographisch (Pentan/Ether, 97:3) gereinigt und in 95 % Ausbeute (6.19 g, 49.10 mmol, $E/Z = 5:1$) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.27$ (Pentan/Ether, 97:03).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3311, 2956, 2930, 2887, 2859, 1648, 1472, 1254, 1174, 831, 771, 669.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.15 (s, 3 H, COCH_3), 1.85 (m, 3 H, 3- CH_3), 4.92 (m, 1 H, 4- H_a), 4.95 (m, 1 H, 4- H_b), 6.14 (dd, $^3J_{2,1} = 12.6$ Hz, $^4J_{2,4} = 0.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.36 (d, $^3J_{1,2} = 12.6$ Hz, 1 H, 1-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 20.7 (COCH_3), 18.8 (3- CH_3), 116.7 (C-4), 118.1 (C-2), 136.2 (C-1), 138.5 (C-3), 168.1 (CO).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

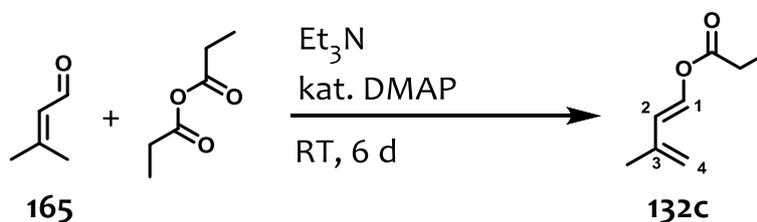
m/z (%) = 126 (70) [M^+], 83 (100) [(M-OAc) $^+$].

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ [($\text{M} + \text{Na}$) $^+$]: 149.05785, gefunden: 149.05727.

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[225, 226, 316, 317]

(E)-1-Propionat-3-methyl-1,3-butadien (**132c**)



Zu einer Mischung von 3-Methyl-2-butenal (**165**) (5.00 mL, 51.77 mmol), Triethylamin (28.86 mL, 207.09 mmol, 4.0 Äq.) und Propionsäureanhydrid (20.00 mL, 165.97 mmol, 3.21 Äq.) wurde bei Raumtemperatur Dimethylaminopyridin (DMAP) (1.00 g, 8.18 mmol, 16 mol%) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 6 d) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (200 mL) verdünnt und mit NaHCO_3 -Lsg. (3 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **132c** wurde säulenchromatographisch (Pentan/Ether, 97:3) gereinigt und in 87 % Ausbeute (6.33 g, 45.16 mmol, $E/Z = 3:1$) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.32$ (Pentan/Ether, 97:03).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2945, 1746, 1676, 1463, 1359, 1170, 1010, 941.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.19 (t, $^3J_{3',2'} = 7.5$ Hz, 3'-H), 1.86 (m, 3 H, 3- CH_3), 2.43 (q, $^3J_{2',3'} = 7.5$ Hz, 2'-H), 4.92 (m, 1 H, 4- H_a), 4.95 (m, 1 H, 4- H_b), 6.14 (d, $^3J_{2,1} = 12.6$ Hz, 1 H, 2-H), 7.39 (d, $^3J_{1,2} = 12.6$ Hz, 1 H, 1-H).

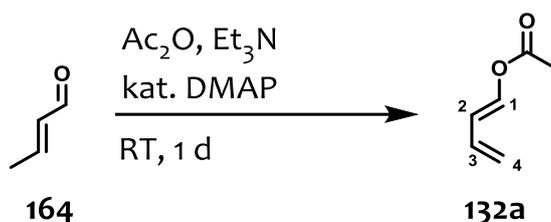
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 8.7 (C-3'), 18.8 (3- CH_3), 27.4 (C-2'), 116.5 (C-4), 118.1 (C-2), 136.5 (C-1), 138.6 (C-3), 171.6 (CO).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 5.1$ min

m/z (%) = 140 (45) [(M) $^+$], 84 (52), 83 (25), 57 (100).

(E)-1-Acetoxy-1,3-butadien (132a)



Zu einer Mischung von 2-Butenal (**164**) (2.00 mL, 24.19 mmol), Triethylamin (7.01 mL, 50.28 mmol, 2.1 Äq.) und Essigsäureanhydrid (11.68 mL, 123.57 mmol, 5.11 Äq.) wurde bei Raumtemperatur Dimethylaminopyridin (DMAP) (0.58 g, 4.73 mmol, 20 mol%) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 1 d) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (100 mL) verdünnt und mit NaHCO_3 -Lsg. (3 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel

mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **132a** wurde säulen-chromatographisch (Pentan/Ether, 97:3) gereinigt und in 80 % Ausbeute (2.18 g, 19.44 mmol, *E/Z* = 10:1) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.28 (Pentan/Ether, 97:03).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1758, 1659, 1419, 1371, 1203, 1173, 1101, 1046, 995, 923, 889.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 2.15 (s, 3 H, COCH_3), 5.09 (dd, $^3J_{4z,3} = 10.3$ Hz, $^2J_{4z,4E} = 1.6$ Hz, $^4J_{4E,2} = 0.8$ Hz, 1 H, 4-Hz), 5.21 (ddd, $^3J_{4E,3} = 17.0$ Hz, $^2J_{4E,4Z} = 1.6$ Hz, $^4J_{4E,2} = 0.8$ Hz, 1 H, 4-H_E), 6.04 (dddd, $^3J_{2,1} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 11.0$ Hz, $^4J_{2,4E} = 0.8$ Hz, $^4J_{2,4Z} = 0.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.27 (dddd, $^3J_{3,4E} = 17.0$ Hz, $^3J_{3,2} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,4Z} = 10.3$ Hz, $^4J_{3,1} = 0.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.39 (dd, $^3J_{1,2} = 12.4$ Hz, $^4J_{1,3} = 0.8$ Hz, 1 H, 1-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

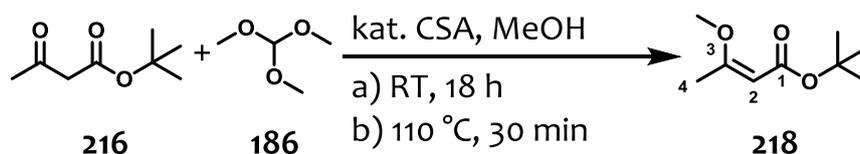
δ (ppm) = 20.7 (COCH_3), 116.1 (C-2), 117.3 (C-4), 132.0 (C-3), 138.7 (C-1), 167.8 (CO).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ [$(2M + \text{Na})^+$]: 247.09463, gefunden: 247.09409.

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[316]

tert-Butyl -3-methoxybut-2-enoat (218)



In einem Rundkolben wurden *tert*-Butylacetoacetat (**216**) (50.0 mL, 296.8 mmol) und Orthoameisensäuretrimethylester (50 mL, 456.1 mmol) in trockenem Methanol (25.0 mL) gelöst und mit Camphersulfonsäure (350 mg, 1.5 mmol, 10 mol%) versetzt. Der Ansatz wurde

bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Verbrauch des Eduktes (ca. 18 h, Kontrolle per GC-MS) gerührt, anschließend mit *n*-Pentan (250 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde mit Camphersulfonsäure (50 mg, 0.22 mmol, 1.4 mol%) versetzt und so lange auf 110 °C erhitzt bis nur noch Produkt im ¹H-NMR zu sehen ist (ca. 30 min). Anschließend wurde der Rückflusskühler gegen eine Destillationsbrücke getauscht und das Produkt **218** im Vakuum (20 mbar) destilliert. Das Produkt wurde als farbloses Öl in 99 % Ausbeute (50.48 g, 293,1 mmol) erhalten.

Sdp.: 89 °C (20 mbar).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3016, 2971, 2947, 1738, 1436, 1366, 1229, 1217, 900.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.48 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 2.25 (s, 3 H, 1-H), 1.36 (s, 3 H, OCH₃), 4.94 (s, 3 H, 3-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

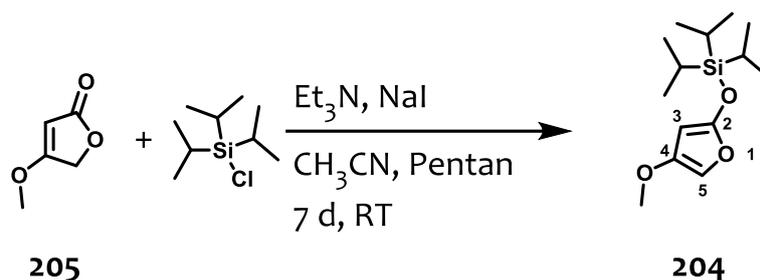
δ (ppm) = 18.7 (C-1), 28.4 (OC(CH₃)₃), 55.2 (OCH₃), 79.1 (OC(CH₃)₃), 92.6 (C-3), 167.4 (C-4), 171.9 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 6.2 min,

m/z (%) 172 (10) [M⁺], 116 (55) [(M-C₄H₈)⁺], 99 (100) [(M-C₄H₁₂O)⁺], 87 (33), 69 (30), 57 (38).

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[318]

4-Methoxy-2-triisopropylsilyloxyfuran (204)



Zu einer Suspension 4-Methoxy-(5H)-furan-2-on (**205**) (2.0 g, 17.53 mmol), Natriumiodid (5.3 g, 35.1 mmol, 2.0 Äq.) und Triethylamin (7.33 mL, 52.6 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem Acetonitril (25 mL) und Pentan (30 mL) wurde Triisopropylsilylchlorid (6.0 mL, 28.1 mmol, 1.6 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz (ca. 7 d) unter striktem Luftausschluss gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt, die Pentan-Phase mit NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene, sehr empfindliche Produkt **204** wurde ohne weitere Aufarbeitung weiter verwendet. Eine Analyse mittels ¹H-NMR zeigte noch deutliche Verunreinigungen an.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3457, 3016, 2971, 1738, 1625, 1441, 1365, 1229, 1217, 1050, 939, 886.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

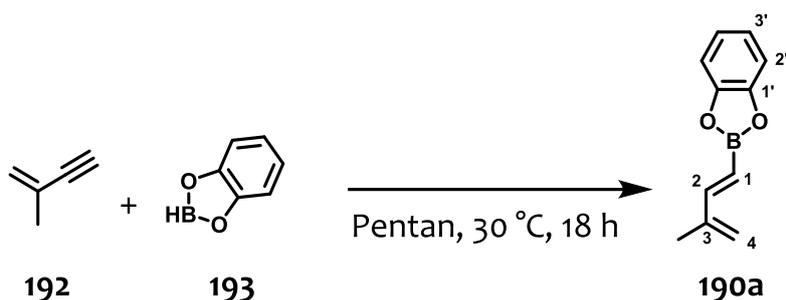
δ (ppm) = 1.06 (s, 6 H, 3'-H), 3.69 (s, 4 H, 2'-H), 6.19 (d, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, 2 H, 2-H), 7.13 (d, ³J_{3,2} = 10.3 Hz, 2 H, 3-H).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 10. min,

m/z (%) = 270 (100) [M⁺], 157 (50) [Si(iPr₃)⁺], 129 (45), 115 (90), 87 (50), 73 (49), 59 (55).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₄H₂₇O₃Si [(M + H)⁺]: 271.17294, gefunden: 271.17232.

(E)-2-(3-methylbuta-1,3-dien-1-yl)benzo[d][1,3,2]dioxaborol (190a)

Nach einem Protokoll von Lallemand *et al.*^[251] wurde zu einer Lösung 2-Methylbut-1-en-3-in (**192**) (1.34 mL, 14.07 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem Pentan (10 mL) bei 0 °C eine Lösung von Catecholboran **193** (1.00 mL, 9.38 mmol) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde bei 30 °C bis zum vollständigem Umsatz (ca. 18 h) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt wurde nicht destillativ gereinigt und in 85 % Ausbeute (1.49 g, 8.0 mmol, *E/Z* = 20:1) als farblosen Feststoff erhalten. Die sehr empfindliche Substanz **190a** wurde bei -18 °C gelagert und bald nach der Synthese aufgebraucht.

$R_f = 0.94$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3297, 2960, 1451, 1182, 1022, 884, 801, 708.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.95 (s, 3 H, 3-CH₃), 5.31 (s, 2 H, 4-H), 5.88 (d, ³J_{1,2} = 18.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.09 (m_c, 2 H, 3'-H), 7.24 (m_c, 2 H, 2'-H), 7.47 (d, ³J_{2,1} = 18.2 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 17.7 (3-CH₃), 112.3 (C-2'), 115.5 (C-4), 121.3 (C-3'), 121.9 (C-1), 143.5 (C-3), 143.5 (C-3'), 154.7 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 8.7$ min

m/z (%) = 186 (100) [M⁺], 171 (20) [(M-CH₄)⁺], 158 (32), 144 (35), 120 (43), 66 (42).

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[251]

(E)-4',4',5',5'-Tetramethyl-2'-(3-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-1',3',2'-dioxaborolan (190b)



Nach einem Protokoll von Lallemand *et al.*^[319] wurde zu einer Lösung 2-Methylbut-1-en-3-in (**192**) (1.00 mL, 10.51 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem Pentan (10 mL) bei 0 °C eine Lösung von Pinacolboran **194** (1.00 mL, 6.88 mmol) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde bei 30 °C bis zum vollständigem Umsatz (ca. 18 h) gerührt. Wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR geschah. Danach wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt wurde nicht destillativ gereinigt und in 77 % Ausbeute (1.03 g, 5.3 mmol, E/Z = 20:1) als farbloser Feststoff erhalten. Die sehr empfindliche Substanz **190b** wurde bei -18 °C gelagert und bald nach der Synthese aufgebraucht.

R_f = 0.94 (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3444, 2972, 2927, 1739, 1601, 1474, 1445, 1372, 1348, 1271, 1217, 1142, 982, 970, 850, 673.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.27, 1.29 (2 x s, 2 x 6 H, 4'-CH₃), 1.85 (s, 3 H, 3-CH₃), 5.16 (s, 2 H, 4-H), 5.56 (d, ³J_{1,2} = 18.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.11 (d, ³J_{2,1} = 18.3 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

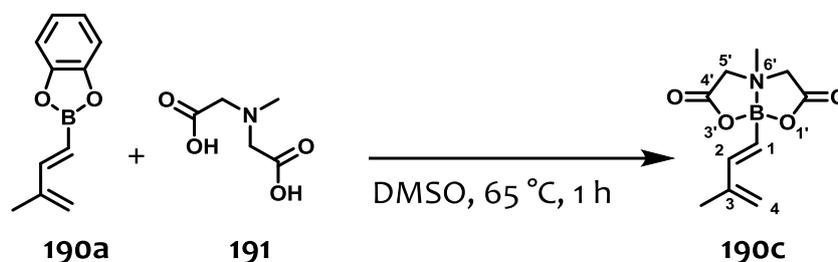
δ (ppm) = 17.8 (3-CH₃), 24.7, 24.9 (4'-CH₃), 83.3 (C-4'), 120.3 (C-4), 143.1 (C-3), 152.4 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 6.7 min

m/z (%) = 194 (90) [M^+], 179 (80) [($M-CH_4$) $^+$], 137 (62), 108 (65), 95 (100), 93 (95).

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[252, 319]

4*H*-1',3',6',2'-Dioxazaborocine-4',8'-(5*H*)-dion-dihydro-6'-methyl-2'-[(*E*)-3-methyl-1,3-butadien-1-yl] (190c)



Zu einer Lösung (*E*)-4',4',5',5'-Tetramethyl-2'-(3-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-1',3',2'-dioxaborolan (**190a**) (700 mg, 3.76 mmol) in DMSO (40 mL) wurde *N*-Methyliminodiacetic acid (**191**) (1.1 g, 7.51 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde bei 65 °C bis zum vollständigen Umsatz (ca. 1 h) gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 300 mL Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **190c** wurde aus EE umkristallisiert und in 37 % Ausbeute (310 mg, 1.4 mmol, *E/Z* = 20:1) als farblosen Feststoff erhalten.

R_f = 0.10 (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3457, 3004, 2971, 1741, 1599, 1449, 1366, 1281, 1230, 1217, 1153, 1114, 1091, 1030, 992, 953, 893, 871, 828, 717.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.86 (s, 3 H, 3- CH_3), 2.85 (s, 3 H, N- CH_3), 3.71 (d, $^2J_{5'a,5'b}$ = 16.4 Hz, 2 H, 5'a-H), 3.91 (d, $^2J_{5'b,5'a}$ = 16.4 Hz, 2 H, 5'b-H), 5.08, 5.11 (2 x m, 2 x 1 H, 4-H), 5.54 (d, $^3J_{1,2}$ = 18.0 Hz, 1 H, 1-H), 6.76 (d, $^3J_{2,1}$ = 18.0 Hz, 1 H, 2-H).

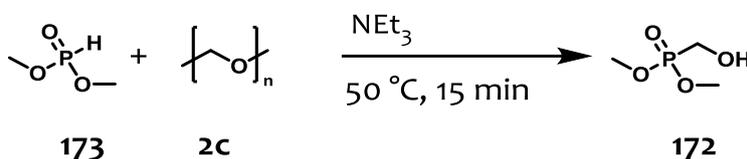
^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 18.1 (3- CH_3), 46.7 (6'- CH_3), 61.5 (C-5'), 118.9 (C-4), 142.5 (C-3), 147.2 (C-2), 167.3 (C-4').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 12.1$ min

m/z (%) = 223 (30) [M^+], 207 (100) [($M-CH_4$) $^+$], 100 (22).

Dimethyl-(hydroxymethyl)phosphonat (172)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Andrew *et al.*^[232] wurde Dimethylphosphit (**173**) (10.7 mL, 116.7 mmol), Paraformaldehyd (**2c**) (11.56 g, 128.3 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (1.7 mL, 12.20 mmol, 0.1 Äq.) vermischt. Die entstandene Suspension wurde vorsichtig auf 50 °C erwärmt, wobei eine stark exotherme Reaktion (bis 130 °C) eintrat. Die Reaktion wurde sofort mit Hilfe eines Eisbades gekühlt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (500 mL) verdünnt und über wenig Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **172** wurde in 74 % Ausbeute (12.1 g, 86.36 mmol) als farbloses Öl erhalten.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3309, 2970, 1738, 1448, 1366, 1229, 1022, 885, 799, 732, 699.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.68 (s, 1 H, OH), 3.82 (d, $^3J_{\text{OCH}_3,\text{P}} = 6.9$ Hz, 6 H, OCH_3), 3.95 (d, $^2J_{1,\text{P}} = 6.1$ Hz, 2 H, 1-H),.

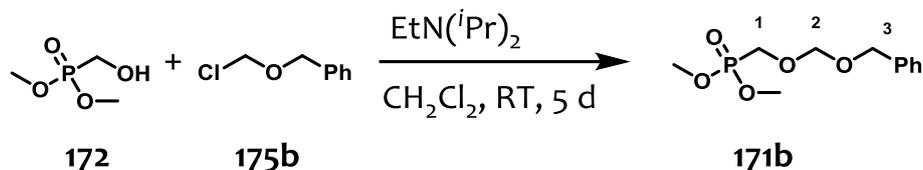
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 53.2 (d, $^2J_{\text{OCH}_3,\text{P}} = 6.5$ Hz, OCH_3), 56.5 (d, $^1J_{1,\text{P}} = 161.4$ Hz, C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 5.6$ min

m/z (%) = 140 (10) [M^+], 110 (100) [($M-\text{CHO}$) $^+$], 95 (22), 79 (55).

Die gefundenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[236]

Dimethyl-((benzyloxymethoxy)methyl)phosphonat (171b)


Dimethyl-(hydroxymethyl)phosphonat (**172**) (7.1 g, 50.4 mmol) und Diisopropylethylamin (25.7 mL, 151.1 mmol, 3.0 Äq.) wurden in trockenem Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Lösung wurde langsam (Chlormethyl)benzylether **175b** (14.0 ml, 100.8 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz (5 Tage) gerührt, wobei die Temperatur bis auf Raumtemperatur stieg. Es wurde mit Diethylether (500 mL) verdünnt und mit verdünnter Phosphorsäure (1 M, 50 mL) und mit ges. NaHCO₃ Lsg. (50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **171b** wurde destillativ ($3 \cdot 10^{-3}$ mbar, 130 °C) und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) gereinigt bevor es in 59 % Ausbeute (7.72 g, 30.0 mmol) als farbloses Öl erhalten wurde.

Sdp.: 130 °C ($3 \cdot 10^{-3}$ mbar)

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3467, 2956, 2893, 1455, 1247, 1165, 1109, 1022, 945, 888, 835, 802, 739, 698.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 3.82 (d, ³J_{OCH₃,P} = 10.7 Hz, 6 H, OCH₃), 3.93 (d, ²J_{1,P} = 9.2 Hz, 2 H, 1-H), 4.63 (s, 2 H, 3-H), 4.81 (d, ⁴J_{2,P} = 0.8 Hz 2 H, 2-H), 7.29 – 7.38 (m, 5 H, Ph-H).

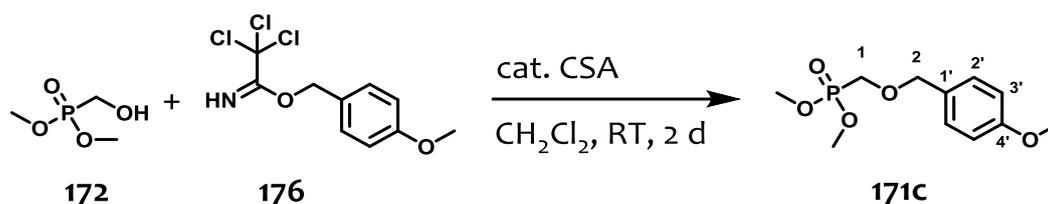
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 53.1 (d, ²J_{OCH₃,P} = 6.5 Hz, OCH₃), 60.0 (d, ¹J_{1,P} = 169.6 Hz, C-1), 69.5 (C-3), 95.5 (d, ³J_{3,P} = 12.3 Hz, C-2), 127.9, 128.5, 137.3 (Ar-C).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 10.9 min

m/z (%) = 153 (30), 124 (100), 91 (100), 79 (31).

Dimethyl-(((4'-methoxy)benzyloxymethoxy)methyl)phosphonat (171c)



Dimethyl-(hydroxymethyl)phosphonat (**172**) (0.5 g, 3.57 mmol) und 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat (**176**) (0.9 mL, 4.28 mmol, 1.2 Äq.) wurden in trockenem Dichlormethan (7 mL) gelöst. Zu der Lösung wurde Camphersulfonsäure (CSA) (83 mg, 0.36 mmol, 10 mol%) zugegeben und die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz (2 Tage) bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Diethylether (50 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO₃ Lsg. (2 x 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **171c** wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 50:50) gereinigt und in 43 % Ausbeute (402 mg, 1.54 mmol) als farbloses Öl erhalten.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3016, 2971, 2949, 1612, 1513, 1441, 1366, 1229, 1217, 1093, 1022, 889, 816, 761.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 3.80 (d, ³J_{POCH₃,P} = 4.2 Hz, 6 H, POCH₃), 3.75 (d, ²J_{1,P} = 8.7 Hz, 2 H, 1-H), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 4.57 (s, 2 H, 2-H), 6.88 (d, ³J_{2',3'} = 8.7 Hz, 2 H, 2'-H), 7.26 (d, ³J_{3',2'} = 8.7 Hz, 2 H, 3'-H).

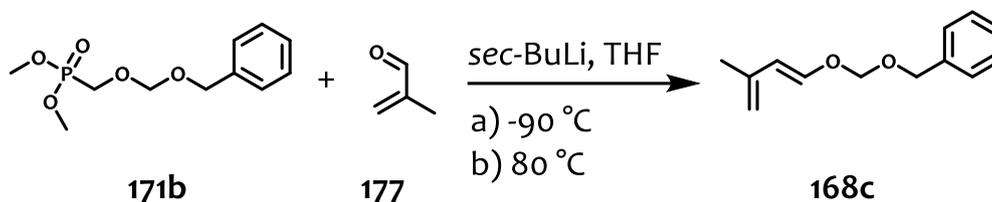
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 53.0 (d, ²J_{POCH₃,P} = 6.5 Hz, OCH₃), 55.3 (OCH₃), 62.4 (d, ¹J_{1,P} = 167.0 Hz, C-1), 74.7 (d, ³J_{2,P} = 12.9 Hz, C-2), 113.9 (C-2'), 128.8 (C-1'), 129.8 (C-3'), 159.6 (C-4').

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): t_R = 11.1 min

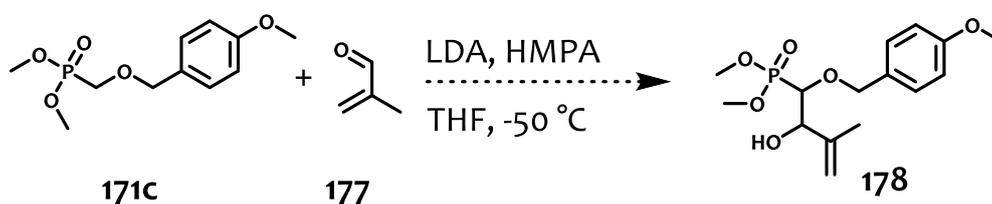
m/z (%) = 137 (20), 124 (100), 121 (82), 109 (25), 94 (95), 79 (33).

entfernt, ein Rückflusskühler auf den Kolben gesetzt und die Reaktion für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Eine $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes zeigte keine Produktbildung, sondern eine vollständige Zersetzung des Eduktes an.



Eine Lösung von Dimethyl-((benzyloxymethoxy)methyl)phosphonat (**171b**) (1.00 g, 3.48 mmol) in THF (10 mL) wurde vorgelegt und auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von *sec*-Butyllithium in Pentan (3.3 mL, 4.61 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft und die Reaktion bei dieser Temperatur für 15 min gerührt. Danach wurde Methacrolein (**177**) (0.4 mL, 4.23 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und der Ansatz für weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Eisbad entfernt, ein Rückflusskühler auf den Kolben gesetzt und die Reaktion für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Eine $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes zeigte Produktbildung, wenn auch sehr stark verunreinigt, an. Das Produkt konnte nicht isoliert werden.

Dimethyl-(2-hydroxy-1-((4'-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbut-3-en-1-yl)phosphonat (**178**)

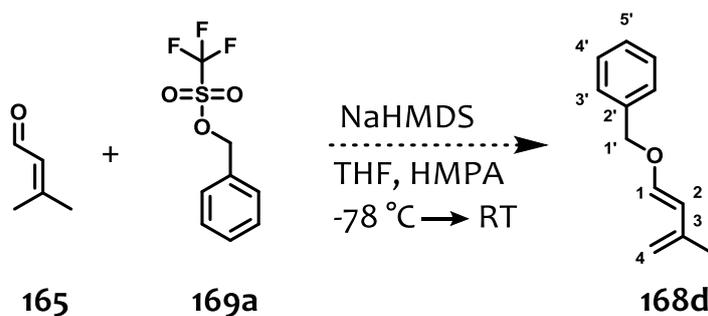


Eine Lösung von LDA in THF (1.28 mL, 2.31 mmol, 1.5 Äq.) wurde zu einer, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlten, Lösung von Dimethyl-(((4'-methoxy)benzyloxymethoxy)methyl)phosphonat (**171c**) (0.4 g, 1.54 mmol) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) (1.34 mL, 7.69 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und die Reaktion bei dieser Temperatur für 15 min gerührt. Danach wurde Methacrolein (**177**) (0.32 mL, 3.07 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und der Ansatz für weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Eisbad entfernt

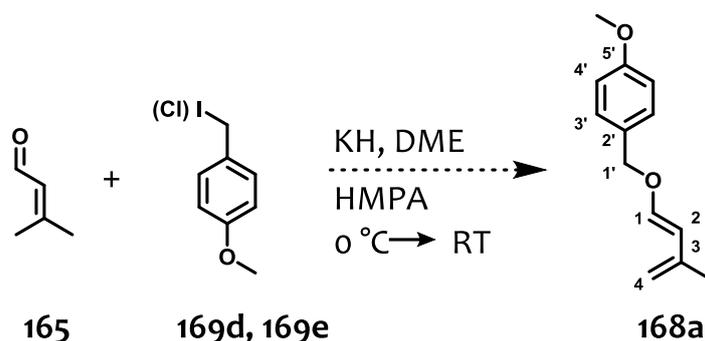
und die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde verdünnte Phosphorsäure (3 mL) zugegeben und das Gemisch mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Eine $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes zeigte keine Produktbildung, sondern eine vollständige Rückgewinnung des Eduktes an.

6.7.3 Versuche zur Synthese von Sauerstoff-substituierten Dienen durch eine O-Alkylierung

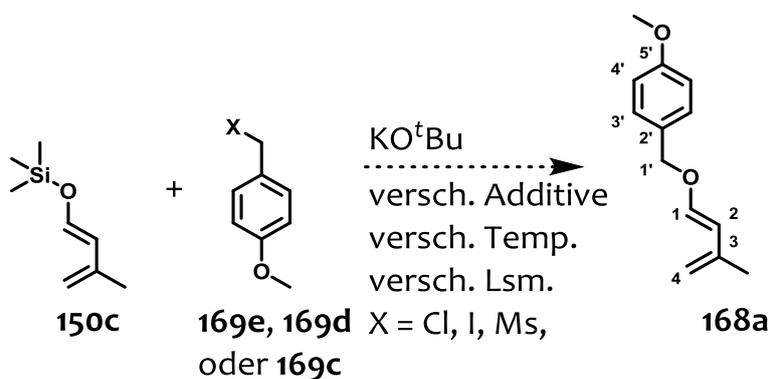
(E)-Benzyl-(3-methyl)butadienyl Diethylether (168d)



Zu einer Lösung von Natriumhexamethyldisilazan (NaHMDS) (2.85 mL, 5.70 mmol, 1.1 Äq.) in THF (12 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das 3-Methyl-2-butenal (**165**) (0.5 mL, 5.18 mmol) und das HMPA (5.44 mL, 31.10 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und für 2 h gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit dem Benzyltrifluormethansulfonat (**169a**) versetzt und die Reaktion für weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ überprüft welches keinerlei Produktbildung anzeigte.

(E)-para-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienyl Diethylether (168a)

In Anlehnung zu einer Vorschrift von Nicolaou und Baran^[230] wurden in zwei Versuchen zu einer Lösung des 3-Methyl-2-butenal (**165**) (0.50 mL, 5.18 mmol) in Dimethoxyethan (DME) (10 mL) bei 0 °C HMPA (7.3 mL, 41.5 mmol, 8.0 Äq.) und Kaliumhydrid (3.5 g, 25.9 mmol, 30 %, 5.0 Äq.) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde für 1 h gerührt. Danach wurden die Reaktionslösungen je mit *para*-Methoxybenzyljodid (**169d**) oder *para*-Methoxybenzylchlorid (**169e**) versetzt und die Reaktionen für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels ¹H-NMR überprüft welches keinerlei Produktbildung anzeigte.



Angelehnt an eine Vorschrift von Duhamel *et al.*^[225, 226] wurden verschiedene Versuche zur Synthese von (*E*)-*para*-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**) durch Alkylierung durchgeführt. Sie wurden alle nach derselben Vorschrift durchgeführt, unterscheiden sich aber durch die Wahl der Lösungsmittel, Additive usw. Die verschiedenen Bedingungen wurden tabellarisch zusammengefasst. Bei allen Versuchen konnte keinerlei Produkt nachgewiesen oder isoliert werden.

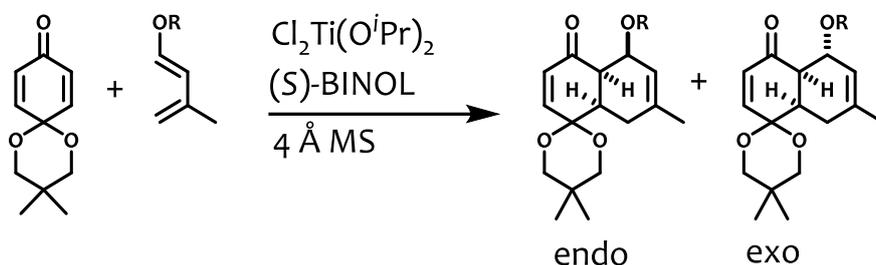
Beispielhafte Durchführung der versuchten O-Alkylierung (Eintrag Nr. 1):

Das Edukt (*E*)-1-(Trimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150c**) (0.5 g, 3.20 mmol) wurde in DME (5 mL) gelöst und mit HMPA (4.4 mL, 25.6 mmol, 8.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde auf -45 °C abgekühlt und mit Kalium-*tert*-butanolat (395 mg, 3.52 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in DME (5 mL), versetzt. Das Gemisch wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor es mit *para*-Methoxybenzylchlorid **169e** (0.65 mL, 4.80 mmol, 1.5 Äq.) versetzt wurde. Anschließend wurde der Ansatz langsam auf 0 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur für weitere 3 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Wasser (5 mL) versetzt und mit Pentan extrahiert (3 x 5 mL). Die organische Phase wurde einrotiert und per ¹H-NMR untersucht.

Tabelle 29: Versuche zur Umetherung.

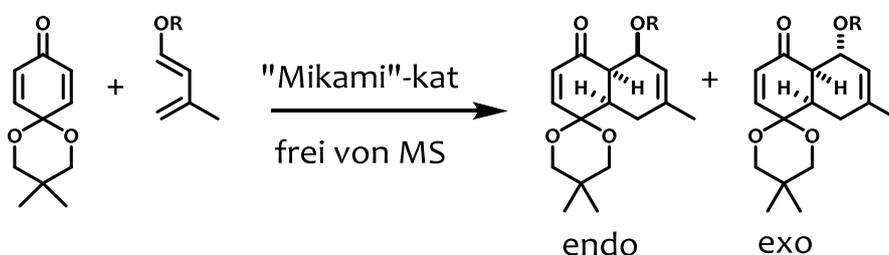
Nr.	X	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zusatz	Zeit [h]
1	Cl	DME	-45	HMPA	3
2	Cl	THF	-78	HMPA	2
3	Cl	THF	-78	HMPA	10
4	Cl	DME	-78	DMPU	18
5	Ms	DME	-50	HMPA	1
6	Ms	DME	-78	DMPU	1
7	Ms	THF	-78	-	1
8	I	THF	-78	-	1

6.7.4 Allgemeine Vorschrift für die enantioselektive, „Mikami-Komplex“ katalysierte Diels-Alder Reaktion nach Corey und Breuning^[190]



In einem Schlenk-Rohr wurde unter Schutzgasatmosphäre 4 Å Molekularsieb (Pulver, versch. Hersteller, versch. Wassergehalt) vorgelegt und es wurde eine 0.02 M Lösung von (S)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) (**227**) (0.5 mL, 0.01 mmol) in trockenem Dichlormethan und eine 0.3 M Lösung von $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ in trockenem Toluol (0.033 mL, 0.01 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die rot-braune Suspension wurde für 1 h gerührt, bevor das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**), gelöst in einem Lösungsmittel (0.5 M, 0.4 mL, 0.20 mmol), zugegeben wurde. Nach weiteren 10 min wurde das Gemisch auf die gewünschte Temperatur eingestellt und das entsprechende Dien in einer oder mehreren Portionen zugegeben. Die Reaktion wurde für die angegebene Zeit gerührt und anschließend per ¹H-NMR auf Umsatz und Diastereoselektivität überprüft. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung wurde die Enantioselektivität per HPLC untersucht.

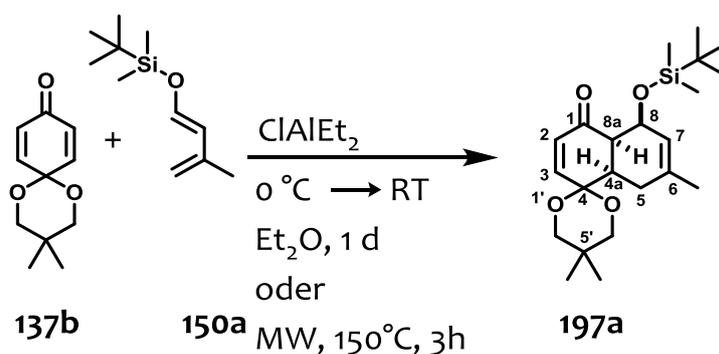
6.7.5 Allgemeine Vorschrift für die enantioselektive, „Mikami-Komplex“ katalysierte Diels-Alder Reaktion nach Mikami und Posner^[9, 192, 195]



In einem Schlenk-Rohr wurde das Dienophil 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) gut vorgetrocknet in dem jeweiligen trockenen Lösungsmittel gelöst

(4.0 mL/mmol). Danach wurden 10 mol% des vorgebildeten, molekularsiebfreien Katalysators in Form einer Stammlösung (0.03 mg/mL) oder als Feststoff zugegeben und die Mischung auf die entsprechende Temperatur gebracht. Das entsprechende Dien wurde über ein Septum zugetropft und die Reaktion wurde für die angegebene Zeit gerührt. Vor der säulenchromatographischen Reinigung, welche direkt und ohne weitere Aufreinigung oder Aufkonzentration geschah, wurde noch eine kleine Probe der Reaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ bezüglich des Umsatzes und der Diastereoselektivität untersucht. Anschließend wurden die Enantiomerenverhältnisse (e.r.) mittels HPLC untersucht.

8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-spiro[naphthalen-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (197a)



Das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) (1.0 g, 5.15 mmol) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und im Vakuum gut getrocknet. Danach wurde das Edukt in trockenem Diethylether (16 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde zuerst eine Lösung von Aluminiumdiethylchlorid (0.50 mL, 0.50 mmol, 0.1 Äq.) und dann (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150a**) (0.67 g, 3.4 mmol, 0.67 Äq.) zugegeben. Diese Prozedur wurde 4 weitere Mal, alle 10 min, wiederholt und der Ansatz für ca. 16 h gerührt, wobei sich seine Temperatur auf Raumtemperatur erhöhte. Danach wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **197a** wurde säulenchromatographisch (Pentan/Ether, 95:05) gereinigt und in 89 % Ausbeute (1.8 g, 4.45 mmol) als hellgelber Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 2.6:1 bis 5:1 erhalten. Die Diastereomere konnten per MPLC (PE/EE, 95:05) getrennt werden.

Alternativ wurde das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) (443 mg, 2.28 mmol) in trockenem Toluol (6 mL) in einem Mikrowellen-Rohr vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde dann (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methyl-1,3-butadien (**150a**) (782 mg, 3.94 mmol, 1.7 Äq.) zugegeben und der Ansatz in der Mikrowelle bis zum vollständigen Umsatz (ca. 3 h) bei 150 °C gerührt. Das so entstandene Produkt wurde direkt säulenchromatographisch (PE/EE, 95:05) gereinigt und die beiden Diastereomere in 11 % (96 mg, 0.23 mmol, Nebendiastereomer **exo-197a**) und in 77 % Ausbeute (665 mg, 1.77 mmol, Hauptdiastereomer **endo-197a**) als hellgelbe Feststoffe erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE/EE, 90:10).

Analytische Daten für das Nebendiastereomer-Produkt **exo-197a**:

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3727, 2970, 2954, 1739, 1436, 1366, 1229, 1217, 1124, 1109, 1091, 1049, 908, 835, 775.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.05, 0.09 (2 x s, 2 x 3 H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.95, 1.10 (2 x s, 2 x 3 H, 5'-CH₃), 1.62 (d, ⁴J_{6Me,7} = 2.3 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.90 – 2.02 (m, 2 H, 5-H), 2.79 (dddd, ³J_{4a,5} = 9.0 Hz, ³J_{4a,5} = 6.5 Hz, ³J_{4a,8a} = 4.2 Hz, ⁴J_{4a,3} = 2.0 Hz, 1 H, 4a-H), 3.11 (dd, ³J_{8a,8} = 4.8 Hz, ³J_{8a,4a} = 4.2 Hz, 1 H, 8a-H), 3.48 (dd, ²J_{4'a,4'b} = 11.5 Hz, ⁴J_{4a',6a'} = 1.7 Hz, 1 H, 4'-Ha), 3.56 (dd, ²J_{6'a,6'b} = 11.5 Hz, ⁴J_{6a',4a'} = 1.7 Hz, 1 H, 6'-Ha), 3.67 (dd, ²J_{4'b,4'a} = 11.5 Hz, ⁴J_{4'b,6'b} = 3.4 Hz, 1 H, 4'-Hb), 3.67 (dd, ²J_{6'b,6'a} = 11.5 Hz, ⁴J_{6'b,4'b} = 3.4 Hz, 1 H, 6'-Hb), 4.45 (dd, ³J_{8,7} = 5.0 Hz, ³J_{8,8a} = 4.8 Hz, 1 H, 8a-H), 5.45 (m, 1 H, 7-H), 5.94 (d, ³J_{2,3} = 10.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.88 (dd, ³J_{3,2} = 10.5 Hz, ⁴J_{3,4a} = 2.0 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -4.4, -4.8 (Si(CH₃)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 22.4, 22.8 (5'-(CH₃)₂), 23.0 (6-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.6 (C-5), 30.1 (C-5'), 41.7 (C-4a), 48.6 (C-8a), 69.3 (C-8), 70.5, 71.4 (C-4', C-6'), 96.0 (C-4a), 125.9 (C-7), 130.8 (C-2), 133.2 (C-6), 138.4 (C-3), 197.6 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₂H₃₆NaO₄Si⁺ [(M + Na)⁺]: 415.2275, gefunden: 415.2299.

Analytische Daten für das Hauptdiastereomer-Produkt endo-197a:

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2928, 2856, 1698, 1472, 1397, 1381, 1363, 1280, 1255, 1092, 1001, 907, 883, 834, 773, 731, 665.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.01, 0.01 (2 x s, 2 x 3 H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.91, 1.14 (2 x s, 2 x 3 H, 5'-CH₃), 1.64 (d, ⁴J_{6Me,7} = 1.4 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.80 (dd, ²J_{5Ha,5Hb} = 18.4 Hz, ³J_{5Ha,4a} = 11.8 Hz, 1 H, 5-Ha), 1.94 (dd, ²J_{5Hb,5Ha} = 18.4 Hz, ³J_{5Hb,4a} = 5.8 Hz, 1 H, 5-Hb), 2.91 (dd, ³J_{8a,4a} = 4.4 Hz, ³J_{8a,8} = 2.0 Hz, 1 H, 8a-H), 3.39 (dddd, ³J_{4a,5Ha} = 11.8 Hz, ³J_{4a,5Hb} = 5.8 Hz, ³J_{4a,8a} = 4.4 Hz, ⁴J_{4a,3} = 2.5 Hz, 1 H, 4a-H), 3.54 (2 x d, ²J_{4'a,4'b} = 11.5 Hz, ²J_{6'a,6'b} = 11.5 Hz, 2 x 1 H, 4'-Ha, 6'-Ha), 3.63 (d, ²J_{4'b,4'a} = 11.5 Hz, 1 H, 4'-Ha), 3.74 (d, ²J_{6'b,6'a} = 11.5 Hz, 1 H, 6'-Ha), 4.81 (dd, ³J_{8,7} = 5.0 Hz, ³J_{8,8a} = 2.0 Hz, 1 H, 8a-H), 5.49 (dq, ³J_{7,8} = 5.0 Hz, ⁴J_{7,6Me} = 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 5.99 (d, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.66 (dd, ³J_{3,2} = 10.5 Hz, ⁴J_{3,4a} = 2.5 Hz, 1 H, 3-H).

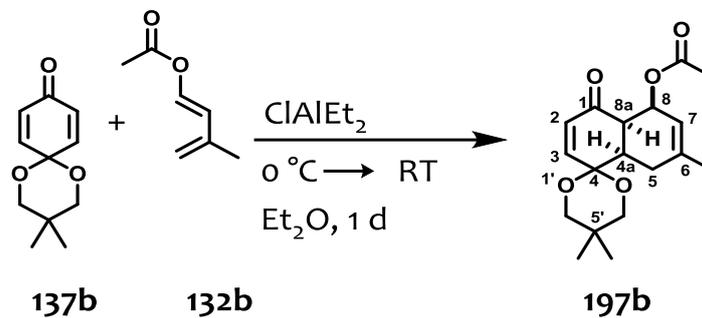
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -4.7, -4.7 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 22.4, 22.9 (5'-(CH₃)₂), 23.7 (6-CH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 28.7 (C-5), 32.1 (C-4a), 32.3 (C-5'), 50.0 (C-8a), 63.6 (C-8), 70.1, 71.1 (C-4', C-6'), 96.7 (C-4), 122.6 (C-7), 130.6 (C-2), 136.2 (C-6), 136.2 (C-3), 197.8 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₂H₃₆NaO₄Si⁺ [(M + Na)⁺]: 415.2275, gefunden: 415.2283.

8-(Acetoxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[naphthalen-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (197b)



Racemische Synthese:

Das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) (1.0 g, 5.15 mmol) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und im Vakuum gut getrocknet. Danach wurde das Edukt in trockenem Diethylether (16 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde zuerst eine Lösung von Aluminiumdiethylchlorid (0.50 mL, 0.50 mmol, 0.1 Äq.) und dann (E)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (**132b**) (429 mg, 3.4 mmol, 0.67 Äq.) zugegeben. Diese Prozedur wurde 4 weitere Mal, alle 10 min, wiederholt und der Ansatz für ca. 16 h gerührt, wobei sich seine Temperatur auf Raumtemperatur erhöhte. Danach wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO₃-Lsg. (30 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **197b** wurde säulenchromatographisch (Pentan/Ether, 85:15) gereinigt und in 92 % Ausbeute (1.5 g, 4.74 mmol) als hellgelber Feststoff erhalten.

Versuche zur enantioselektiven Synthese:

Die enantioselektive Diels-Alder Reaktion wurde analog der allgemeinen Vorschrift für die "Mikami"-katalysierten Reaktionen 6.7.5 durchgeführt und in tabellarischer Form zusammengefasst. Alle Abweichungen und Veränderungen sind innerhalb der Tabelle angegeben.

Tabelle 30: Detaillierte Ergebnisse zur enantioselektiven Diels-Alder Reaktion

Nr.	Kat. Beladung [mol%]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Umsatz [%]	Zeit [h]	ee [%]
1	10	Toluol	0	91	18	71
2	10	Toluol	-20	0	18	n.b.
3	10	CH ₂ Cl ₂	0	0	18	n.b.
4	10	Et ₂ O	0	91	18	n.b.
5	10	CDCl ₃	0	91	18	n.b.
6	20	Benzol	20	47	72	66
7	10	p-Xylol	20	65	72	68
8	10	Mesitylen	20	65	72	72
9	5	Toluol	20	28	18	72
10	10	Toluol	20	71	18	72
11	15	Toluol	20	91	18	72
12	20	Toluol	20	92	18	72

Beispielhafte Umsetzung analog der Vorschrift 6.7.5 (Eintrag Nr. 12):

In einem Schlenk-Rohr wurde unter Schutzgasatmosphäre das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**), (50 mg, 0.26 mmol) und der vorgebildete Katalysator (20.8 mg, 0.05 mmol, 20 mol%) vorgelegt und im Vakuum getrocknet. Danach wurde 1 mL Toluol zugegeben und das Dien (*E*)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (**132b**) (162 mg, 1.29 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wurde für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend per ¹H-NMR auf Umsatz (ca. 95 % nach 18 h) überprüft. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE, 70:30) wurde das Produkt **197b** in 92 % Ausbeute (77 mg, 0.24 mmol) erhalten. Eine Analyse der Enantioselektivität per HPLC zeigte einen Enantiomerenüberschuss von 72 %ee.

R_f = 0.28 (PE/EE, 80:20).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957, 2871, 1725, 1691, 1471, 1438, 1398, 1375, 1243, 1119, 1096, 1035, 1016, 915, 732.

$[\alpha]_D^{20} = -74.0$ (72 % ee, $c = 3.17$, CHCl_3).

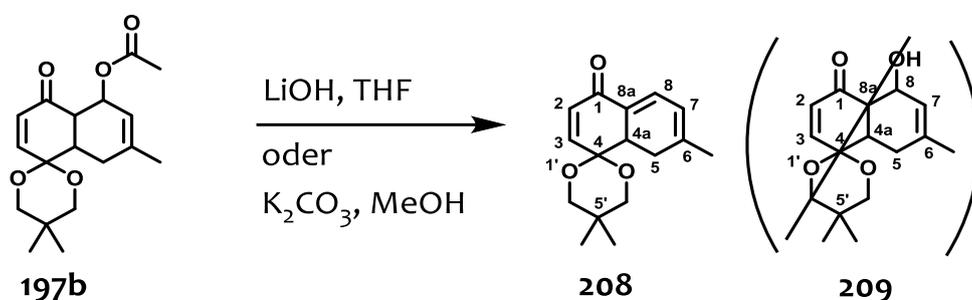
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.97, 1.06 (2 x s, 2 x 3 H, 5'- CH_3), 1.64 (d, $^4J_{\text{Me},7} = 2.3$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 1.91 (dd, $^2J_{5\text{Ha},5\text{Hb}} = 18.0$ Hz, $^3J_{5\text{Ha},4\text{a}} = 6.1$ Hz, 1 H, 5-Ha), 2.04 (dd, $^2J_{5\text{Hb},5\text{Ha}} = 18.0$ Hz, $^3J_{5\text{Hb},4\text{a}} = 11.0$ Hz, 1 H, 5-Hb), 2.10 (s, 3 H, COCH_3), 2.94 (m_c, 1 H, 4a-H), 3.51 (dd, $^2J_{4'\text{a},4'\text{b}} = 11.6$ Hz, $^4J_{4'\text{a},6'\text{a}} = 1.3$ Hz, 1 H, 4'-Ha), 3.57 (dd, $^2J_{6'\text{a},6'\text{b}} = 11.5$ Hz, $^4J_{6'\text{a},4'\text{a}} = 1.3$ Hz, 1 H, 6'-Ha), 3.58 (m_c, 1 H, 8a-H), 3.60 (d, $^2J_{6'\text{b},6'\text{a}} = 11.5$ Hz, 1 H, 6'-Hb), 3.66 (d, $^2J_{4'\text{b},4'\text{a}} = 11.6$ Hz, 1 H, 4'-Hb), 5.39 (m, 1 H, 8-H), 5.44 (m, 1 H, 7-H), 5.93 (d, $^3J_{2,3} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.85 (dd, $^3J_{3,2} = 10.4$ Hz, $^4J_{3,4\text{a}} = 2.3$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 21.4 (COCH_3), 22.3, 22.6 (5'- $(\text{CH}_3)_2$), 22.8 (6- CH_3), 28.7 (C-5), 30.1 (C-5'), 41.6 (C-4a), 45.2 (C-8a), 71.0 (C-8), 70.5, 71.4 (C-4', C-6'), 95.9 (C-4), 121.0 (C-7), 130.1 (C-2), 135.5 (C-6), 139.6 (C-3), 197.2 (C-1).

5',5',6-Trimethyl-4a,5-dihydro-1H-spiro[naphthalene-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (208)



Das Edukt 8-(Acetoxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[naphthalen-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**197b**) (78 mg, 0.24 mmol) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und in Methanol (1 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Kaliumcarbonat (336 mg, 2.43 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt (5 mL) und mit NH_4Cl -Lsg. (2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Eliminationsprodukt **208** wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 70:30) gereinigt und in 30 % Ausbeute (20 mg, 0.07 mmol) als farbloses Öl erhalten.

Alternativ wurde das Edukt 8-(Acetoxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[naphthalen-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**197b**) (60 mg, 0.19 mmol) in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Lithiumhydroxid-Lsg (1 mL, 1.00 mmol, 5 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäurethylester verdünnt (5 mL) und mit NH₄Cl-Lsg. (2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Eliminationsprodukt **208** wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 70:30) gereinigt und in 99 % Ausbeute (49 mg, 0.19 mmol) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.30 (PE/EE, 70:30).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2870, 1671, 1553, 1471, 1397, 1254, 1131, 1095, 1075, 1016, 968, 910, 832, 731.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.78, 1.23 (2 x s, 2 x 3 H, 5'-CH₃), 1.93 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.43 (dd, ²J_{5Ha,5Hb} = 17.8 Hz, ³J_{5Ha,4a} = 8.5 Hz, 1 H, 5-Ha), 2.88 (dd, ³J_{5Hb,4a} = 18.3 Hz, ²J_{5Hb,5Ha} = 17.8 Hz, 1 H, 5-Hb), 3.04 (ddd, ³J_{4a,5Hb} = 18.3 Hz, ³J_{4a,5Ha} = 8.5 Hz, ⁴J_{4a,8} = 2.6 Hz, 1 H, 4a-H), 3.40 (dd, ²J_{4'a,4'b} = 11.5 Hz, ⁴J_{4'a,6'a} = 2.7 Hz, 1 H, 4'-Ha), 3.50 (dd, ²J_{6'a,6'b} = 11.7 Hz, ⁴J_{6'a,4'a} = 2.7 Hz, 1 H, 6'-Ha), 3.60 (d, ²J_{4'b,4'a} = 11.7 Hz, 1 H, 4'-Hb), 3.92 (d, ²J_{6'b,6'a} = 11.7 Hz, 1 H, 6'-Hb), 5.89 (m_c, 1 H, 7-H), 6.23 (d, ³J_{2,3} = 10.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.10 (dd, ³J_{8,7} = 5.0 Hz, ⁴J_{8,4a} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.39 (d, ³J_{3,2} = 10.6 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

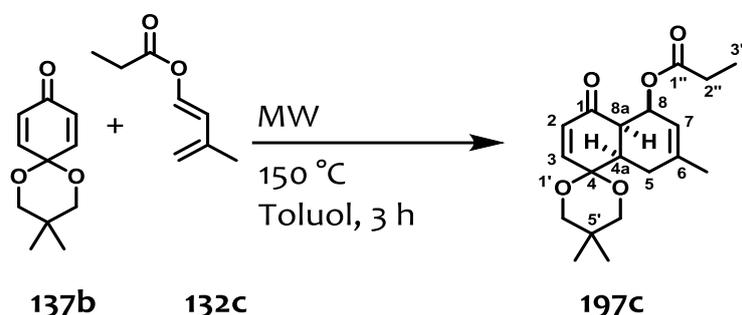
δ (ppm) = 22.0, 22.9 (5'-(CH₃)₂), 24.0 (6-CH₃), 27.9 (C-5), 29.8 (C-5'), 42.0 (C-4a), 70.8, 72.0 (C-4', C-6'), 94.7 (C-4), 119.0 (C-7), 126.2 (C-8a), 131.9 (C-2), 132.9 (C-8), 145.9 (C-6), 141.5 (C-3), 185.9 (C-1).

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 215 nm) t_R [(*ent*1)-**208**] = 21.9 min, t_R [(*ent*2)-**208**] = 25.4 min.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₆H₂₀NaO₃⁺ [(M + Na)⁺]: 283.1305, gefunden: 283.1307.

8-(Propionat)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[naphthalen-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (197c)



Racemische Synthese:

Das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) (50 mg, 0.26 mmol) wurde in einem Mikrowellen-Rohr vorgelegt und im Vakuum gut getrocknet. Danach wurde das Edukt in trockenem Toluol (2.0 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde (*E*)-1-Propionat-3-methyl-1,3-butadien (**132c**) (108 mg, 0.8 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion im fest verschlossenen Rohr bei 150 °C in der Mikrowelle bis zum vollständigen Umsatz (ca. 3 h) erhitzt. Danach wurde die Reaktionsmischung direkt säulenchromatographisch (Pentan/Ether, 80:20) gereinigt und das Produkt in 81 % Ausbeute (70 mg, 0.21 mmol) als farbloses Öl erhalten.

Enantioselektive Synthese:

In einem Schlenk-Rohr wurde unter Schutzgasatmosphäre das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**), (50 mg, 0.26 mmol) und der vorgebildete Katalysator **130** (20.8 mg, 0.05 mmol, 20 mol%) vorgelegt und im Vakuum getrocknet. Danach wurde 1 mL Toluol zugegeben und das Dien (*E*)-1-Propionat-3-methyl-1,3-butadien (**143c**) (108 mg, 0.77 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wurde für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend per ¹H-NMR auf Umsatz (ca. 85 % nach 18 h) überprüft. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE, 70:30) wurde das Produkt **197c** in 69 % Ausbeute (60 mg, 0.18 mmol) erhalten. Eine Analyse der Enantioselektivität per HPLC zeigte einen Enantiomerenüberschuss von 75 %*ee*.

$R_f = 0.28$ (PE/EE, 80:20).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957, 2871, 1729, 1689, 1563, 1464, 1397, 1382, 1278, 1191, 1096, 1013, 975, 907, 806, 733.

$[\alpha]_D^{20} = +109.0$ (75 % ee, c = 1.78, CHCl₃).

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 204 nm) t_R [(ent1)-**197c**] = 16.6 min, t_R [(ent2)-**197c**] = 17.6 min.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.96, 1.05 (2 x s, 2 x 3 H, 5'-CH₃), 1.63 (d, ⁴J_{6Me,7} = 1.5 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.13 (t, ³J_{3'',2''} = 7.6 Hz, 3 H, 3''-H), 1.90 (dd, ²J_{5Ha,5Hb} = 18.8 Hz, ³J_{5Ha,4a} = 10.3 Hz, 1 H, 5-Ha), 2.03 (dd, ²J_{5Hb,5Ha} = 18.8 Hz, ³J_{5Hb,4a} = 6.0 Hz, 1 H, 5-Hb), 2.38 (q, ³J_{2'',3''} = 7.6 Hz, 2 H, 2''-H), 2.93 (dddd, ³J_{4a,5Ha} = 10.3 Hz, ³J_{4a,5Hb} = 6.0 Hz, ³J_{4a,8a} = 3.7 Hz, ⁴J_{4a,3} = 2.3 Hz, 1 H, 4a-H), 3.50 (dd, ²J_{4'a,4'b} = 11.5 Hz, ⁴J_{4'a,6'a} = 1.3 Hz, 1 H, 4'-Ha), 3.56 (dd, ²J_{6'a,6'b} = 11.5 Hz, ⁴J_{6'a,4'a} = 1.3 Hz, 1 H, 6'-Ha), 3.56 (m_c, 1 H, 8a-H), 3.59 (d, ²J_{6'b,6'a} = 11.5 Hz, 1 H, 6'-Hb), 3.65 (d, ²J_{4'b,4'a} = 11.5 Hz, 1 H, 4'-Hb), 5.39 (m, 1 H, 8-H), 5.43 (m_c, 1 H, 7-H), 5.91 (d, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.84 (dd, ³J_{3,2} = 10.4 Hz, ⁴J_{3,4a} = 2.3 Hz, 1 H, 3-H).

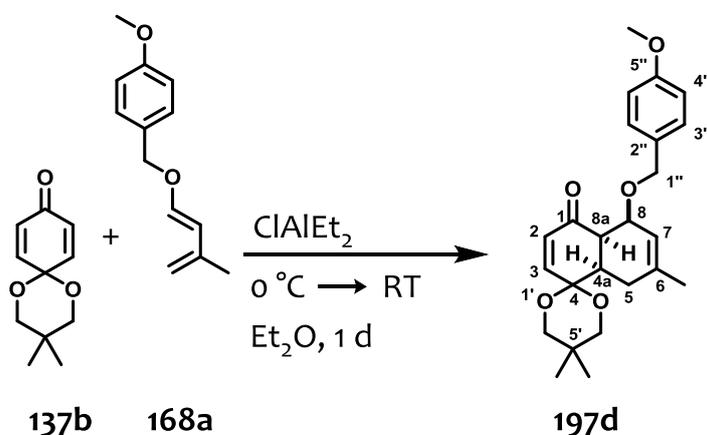
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 8.9 (C-3''), 22.3, 22.6 (5'-(CH₃)₂), 22.8 (6-CH₃), 27.7 (C-2''), 28.8 (C-5), 30.0 (C-5'), 41.4 (C-4a), 45.2 (C-8a), 70.8 (C-8), 70.5, 71.4 (C-4', C-6'), 95.8 (C-4), 121.1 (C-7), 130.0 (C-2), 135.4 (C-6), 139.6 (C-3), 197.1 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₉H₂₆NaO₅⁺ [(M + Na)⁺]: 357.1672, gefunden: 357.1665.

8-((*para*-Methoxy)benzyloxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[naphthalen-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (197d)



Racemische Synthese:

Das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**) (60 mg, 0.31 mmol) wurde in einem Schlenk-Rohr vorgelegt und im Vakuum gut getrocknet. Danach wurde das Edukt in trockenem Diethylether (1.6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde zuerst eine Lösung von Aluminiumdiethylchlorid (0.03 mL, 0.03 mmol, 0.1 Äq.) und dann (*E*)-4-Methoxybenzyl(3-methyl)butadienylether (**168a**) (150 mg, 0.73 mmol, 2.4 Äq.) zugegeben und der Ansatz für ca. 16 h gerührt, wobei sich seine Temperatur auf Raumtemperatur erhöhte. Danach wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO₃-Lsg. (3 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Die Analyse des Roh-Produktes lieferte eine Diastereomerenverhältnis von 5:1. Das so entstandene Produkt wurde säulenchromatographisch (Pentan/Ether, 60:40) gereinigt und das Hauptdiastereomer **197d** in 29 % Ausbeute (36 mg, 0.09 mmol), bei 37 % Umsatz, als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.35 (PE/EE, 70:30).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2868, 1689, 1612, 1513, 1464, 1442, 1397, 1302, 1279, 1244, 1172, 1092, 1032, 819.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.97, 1.08 (2 x s, 2 x 3 H, 5'-CH₃), 1.61 (d, ⁴J_{6-CH₃,7} = 1.4 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.90 (dd, ²J_{5Ha,5Hb} = 18.6 Hz, ³J_{5Ha,4a} = 11.0 Hz, 1 H, 5-Ha), 2.01 (dd, ²J_{5Hb,5Ha} = 18.6 Hz, ³J_{5Hb,4a} = 6.0 Hz, 1 H,

5-Hb), 2.78 (dddd, $^3J_{4a,5Ha} = 11.0$ Hz, $^3J_{4a,5Hb} = 6.0$ Hz, $^3J_{4a,8a} = 3.8$ Hz, $^4J_{4a,8} = 2.5$ Hz, 1 H, 4a-H), 3.41 (dd, $^3J_{8a,8} = 4.6$ Hz, $^3J_{8a,4a} = 3.8$ Hz, 1 H, 8a-H), 3.50 (dd, $^2J_{4'a,4'b} = 11.6$ Hz, $^4J_{4'a,6'a} = 1.6$ Hz, 1 H, 4'-Ha), 3.55 (dd, $^2J_{6'a,6'b} = 11.5$ Hz, $^4J_{6'a,4'a} = 1.6$ Hz, 1 H, 6'-Ha), 3.63 (d, $^2J_{6'b,6'a} = 11.5$ Hz, 1 H, 6'-Hb), 3.69 (d, $^2J_{4'b,4'a} = 11.6$ Hz, 1 H, 4'-Hb), 3.80 (s, 3 H, 5''-OCH₃), 4.15 (ddd, $^3J_{8,8a} = 4.6$ Hz, $^3J_{8,7} = 2.8$ Hz, $^4J_{8,4a} = 2.5$ Hz, 1 H, 8-H), 4.49 (d, $^2J_{1''a,1''b} = 8.6$ Hz, 1 H, 1''-Ha), 4.62 (d, $^2J_{1''b,1''a} = 8.6$ Hz, 1 H, 1''-Hb), 5.57 (dq, $^3J_{7,8} = 2.8$ Hz, $^4J_{7,6-CH_3} = 1.4$ Hz, 1 H, 7-H), 5.97 (d, $^3J_{2,3} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (d, $^3J_{3,2} = 10.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (d, $^3J_{3'',4''} = 8.6$ Hz, 2 H, 3''-H), 7.31 (d, $^3J_{4'',3''} = 8.6$ Hz, 2 H, 4''-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 22.4, 22.7 (5'-(CH₃)₂), 22.8 (6-CH₃), 29.2 (C-5), 30.1 (C-5'), 42.0 (C-4a), 45.0 (C-8a), 55.3 (5''-OCH₃), 75.3 (C-8), 70.0 (C-1''), 70.4, 71.5 (C-4', C-6'), 96.3 (C-4), 113.6 (C-3''), 123.7 (C-7), 129.3 (C-4''), 130.6 (C-2), 130.7 (C-2''), 133.4 (C-6), 138.7 (C-3), 159.0 (C-5''), 197.5 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₄H₃₀NaO₅⁺ [(M + Na)⁺]: 421.1985, gefunden: 421.1984.

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 225 nm) t_R [(ent1)-**197d**] = 70.5 min, t_R [(ent2)-**197d**] = 91.6 min.

Versuche zur enantioselektiven Synthese:

Die enantioselektive Diels-Alder Reaktion wurde analog der allgemeinen Vorschriften für die "Mikami"-katalysierten Reaktionen 6.7.4 (Einträge 1 - 23) und 6.7.5 (24 und 25) durchgeführt und in tabellarischer Form zusammengefasst. Alle Abweichungen und Veränderungen sind innerhalb der Tabelle angegeben.

Tabelle 31: Detaillierte Angaben zur Optimierung der enantioselektiven Diels-Alder Reaktion.

Nr.	Titan-Salz	MS-Quelle	MS-Vorbehandlung	Kat. Beladung [mmol/l]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Umsatz [%]	Zeit [h]	Zersetzung Dien	ee [%]
1	Cl ₂ Ti(O ⁱ Pr) ₂	Sigma	keine	10	CH ₂ Cl ₂	20	15	14	Ja	n.b.
2	Cl ₂ Ti(O ⁱ Pr) ₂	Sigma	getr.	10	CH ₂ Cl ₂	20	15	14	Ja	n.b.
3	Cl ₂ Ti(O ⁱ Pr) ₂	Sigma	keine	10	Et ₂ O	0	30	14	Ja	n.b.
4	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	10	Et ₂ O	0	40	14	Nein	n.b.
5	Ti(OⁱPr)₄	Sigma	keine	10	Et₂O	0	60	63	Ja	52
6	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	10	THF	0	0	63	Nein	n.b.
7	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	10	CH ₂ Cl ₂	0	0	16	Ja	n.b.
8	ClTi(O ⁱ Pr) ₃	Sigma	keine	10	Et ₂ O	-15	30	14	Ja	n.b.
9	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	10	Et ₂ O	20	55	40	Nein	34
10	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	10	Toluol	20	60	40	Nein	33
11	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	5	Toluol	20	38	38	Nein	20
12	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	10	Toluol	20	51	38	Nein	21
13	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	15	Toluol	20	38	20	Ja	n.b.
14	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	20	Toluol	20	50	20	Ja	n.b.
15	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Fluka	keine	10	Toluol	0 -> 20	<10	18	Ja	n.b.
16	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Fluka	getr.	10	Toluol	0 -> 20	30	18	Nein	36
17	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Wako	keine	10	Toluol	0 -> 20	0	18	Nein	n.b.
18	Ti(OⁱPr)₄	Wako	getr.	10	To- luol	0 -> 20	30	18	Nein	51
19	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	keine	10	Toluol	0 -> 20	15	18	Nein	25

Nr.	Titan-Salz	MS-Quelle	MS-Vorbehandlung	Kat. Beladung [mmol/g]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Umsatz [%]	Zeit [h]	Zersetzung Dien	ee [%]
20	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	getr.	10	Toluol	0 → 20	20	18	Nein	50
21	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Fluka	getr.	10	Toluol	0	0	18	Nein	n.b.
22	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Wako	getr.	10	Toluol	0	0	18	Nein	n.b.
23	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Sigma	getr.	10	Et ₂ O	0	0	18	Nein	n.b.
24	Cl ₂ Ti(O ⁱ Pr) ₂	Sigma	getr.	10	Et ₂ O	20	50	18	Nein	22
25 ^a	Cl ₂ Ti(O ⁱ Pr) ₂	Sigma	getr.	20	Toluol	0	20	18	Nein	82

a) Bei diesem Versuch wurde das Dien langsam über einen Zeitraum von 12 h zugegeben.

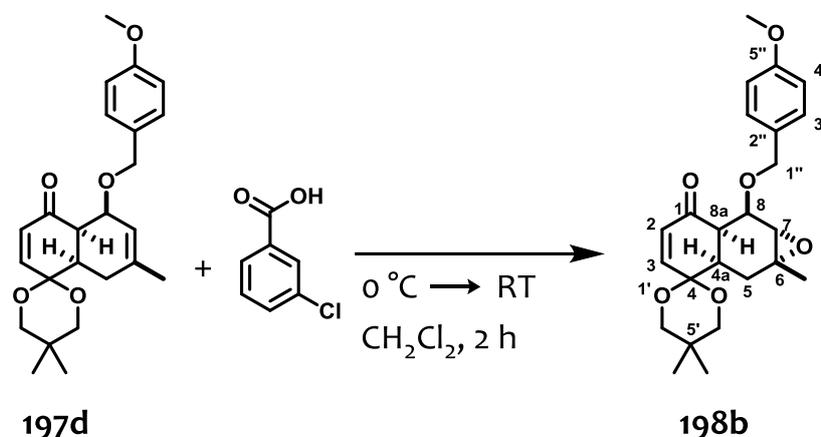
Beispielhafte Umsetzung analog der Vorschrift 6.7.4 (Eintrag Nr. 5):

In einem Schlenk-Rohr wurde unter Schutzgasatmosphäre 4 Å Molekularsieb (50 mg) (Pulver, Sigma-Aldrich, nicht vorgetrocknet) vorgelegt und es wurde eine 0.02 M Lösung von (S)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) (**227**) (0.05 mL, 0.01 mmol) in trockenem Dichlormethan und eine 0.3 M Lösung von Cl₂Ti(OⁱPr)₂ in trockenem Toluol (0.035 mL, 0.01 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die rot-braune Suspension wurde für 1 h gerührt, bevor das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**), (20 mg, 0.10 mmol) zugegeben wurde. Nach weiteren 10 min wurde das Gemisch auf 0 °C eingestellt und das Dien (E)-4-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**) (75 mg, 0.42 mmol, 4.2 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktion wurde für 63 h gerührt und anschließend per ¹H-NMR auf Umsatz (ca. 40 % nach 15 h, ca. 60 % nach 63 h) überprüft. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE, 75:25) wurde das Produkt **197d** in 58 % Ausbeute (23 mg, 0.058 mmol) erhalten. Eine Analyse der Enantioselektivität per HPLC zeigte einen Enantiomerenüberschuss von 51 %ee.

Beispielhafte Umsetzung analog der Vorschrift 6.7.5 (Eintrag Nr. 25):

In einem Schlenk-Rohr wurde unter Schutzgasatmosphäre das Edukt 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal (**137b**), (30 mg, 0.15 mmol) und der vorgebildete Katalysator (12 mg, 0.03 mmol, 20 mol%) vorgelegt und im Vakuum getrocknet. Danach wurde 1 mL Toluol zugegeben und nach weiteren 10 min wurde das Gemisch auf 0 °C eingestellt. Das Dien (E)-4-Methoxybenzyl-(3-methyl)butadienylether (**168a**) (100 mg, 0.49 mmol, 3.2 Äq.), gelöst in 0.5 mL Toluol wurde mittels einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 12 h zugetropft. Die Reaktion wurde für weitere 6 h bei 0 °C gerührt und anschließend per ¹H-NMR auf Umsatz (ca. 20 % nach 18 h) überprüft. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE, 75:25) wurde das Produkt **197d** in 18 % Ausbeute (11 mg, 0.027 mmol) erhalten. Eine Analyse der Enantioselektivität per HPLC zeigte einen Enantiomerenüberschuss von 82 %ee.

8-((*para*-Methoxy)benzyloxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-spiro[naphth[2,3-b]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (198b)



Das Edukt 8-((*para*-Methoxy)benzyloxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[naphthalen-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**197d**) (160 mg, 0.40 mmol) wurde in einem Schlenk-Rohr vorgelegt, in trockenem Dichlormethan (4.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) (100 mg, 0.72 mmol, 1.8 Äq.) zugegeben und der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz (ca. 2 h) gerührt, wobei sich seine Temperatur auf Raumtemperatur erhöhte. Danach wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO₃-Lsg. (3 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **198b** wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 70:30) gereinigt und in 97 % Ausbeute (161 mg, 388 μmol) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.32 (PE/EE, 70:30).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3414, 2957, 2928, 2871, 1726, 1613, 1515, 1465, 1380, 1250, 1176, 1079, 1036, 824, 747.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.98, 1.00 (2 x s, 2 x 3 H, 5'-CH₃), 1.27 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.49 (dd, ²J_{5Ha,5Hb} = 15.8 Hz, ³J_{5Ha,4a} = 12.0 Hz, 1 H, 5-Ha), 2.03 (dd, ²J_{5Hb,5Ha} = 15.8 Hz, ³J_{5Hb,4a} = 5.5 Hz, 1 H, 5-Hb), 2.53 (dddd, ³J_{4a,5Ha} = 12.0 Hz, ³J_{4a,5Hb} = 5.5 Hz, ³J_{4a,8a} = 3.8 Hz, ⁴J_{4a,3} = 2.3 Hz, 1 H, 4a-H), 3.24 (s, 1 H, 7-H), 3.27 (m_c, 1 H, 8a-H), 3.45 – 3.59 (m, ⁴H, 4'-Ha, 4'-Hb, 6'-Ha und 6'-Hb), 3.54 (m_c, 1 H, 8-H), 3.79 (s,

3 H, 5''-OCH₃), 4.58 (d, ²J_{1''a,1''b} = 11.8 Hz, 1 H, 1''-Ha), 4.65 (d, ²J_{1''b,1''a} = 11.8 Hz, 1 H, 1''-Hb), 6.01 (d, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.71 (dd, ³J_{3,2} = 10.4 Hz, ⁴J_{3,4a} = 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (d, ³J_{3'',4''} = 8.9 Hz, 2 H, 3''-H), 7.30 (d, ³J_{4'',3''} = 8.9 Hz, 2 H, 4''-H).

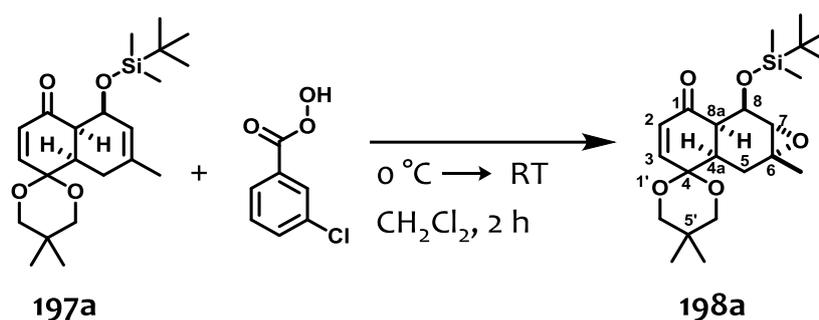
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 22.4, 22.5 (5'-(CH₃)₂), 23.0 (6-CH₃), 27.7 (C-5), 30.0 (C-5'), 38.0 (C-4a), 46.0 (C-8a), 55.3 (5''-OCH₃), 59.3 (C-6), 62.4 (C-7), 75.1 (C-8), 71.2 (C-1''), 70.3, 71.4 (C-4', C-6'), 96.3 (C-4), 113.8 (C-3''), 129.4 (C-4''), 130.9 (C-2), 130.7 (C-2''), 139.6 (C-3), 159.2 (C-5''), 198.3 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₄H₃₀NaO₆⁺ [(M + Na)⁺]: 437.1935, gefunden: 437.1967.

8-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6,5',5'-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-spiro[naphtho[2,3-b]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (198a)



Das Edukt 8-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5',5',6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[naphthalene-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**197a**) (Hauptdiastereomer) (160 mg, 0.42 mmol) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt, in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) (150 mg, 0.9 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben und der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz (ca. 2 h) gerührt, wobei sich seine Temperatur auf Raumtemperatur erhöhte. Danach wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO₃-Lsg. (30 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **198a** wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 90:10) gereinigt und in 89 % Ausbeute (153 mg, 0.37 mmol) als diastereomerenreiner hellgelber Feststoff erhalten

R_f = 0.24 (PE/EE, 80:20).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 2955, 2858, 1721, 1688, 1472, 1397, 1252, 1087, 1101, 1019, 995, 914, 836, 778.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.03, 0.10 (2 x s, 2 x 3 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.96, 1.03 (2 x s, 2 x 3 H, 5'-CH₃), 1.27 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.63 (dd, ²J_{5Ha,5Hb} = 15.7 Hz, ³J_{5Ha,4a} = 10.4 Hz, 1 H, 5-Ha), 1.97 (dd, ²J_{5Hb,5Ha} = 15.7 Hz, ³J_{5Hb,4a} = 5.9 Hz, 1 H, 5-Hb), 2.51 (dddd, ³J_{4a,5Ha} = 10.4 Hz, ³J_{4a,5Hb} = 5.9 Hz, ³J_{4a,8a} = 4.0 Hz, ⁴J_{4a,3} = 1.9 Hz, 1 H, 4a-H), 2.99 (dd, ³J_{8a,8} = 5.1 Hz, ³J_{8a,4a} = 4.0 Hz, 1 H, 8a-H), 3.06 (s, 1 H, 7-H), 3.44 (dd, ²J_{4'a,4'b} = 11.6 Hz, ⁴J_{4a',6a'} = 1.4 Hz, 1 H, 4'-Ha), 3.53 (dd, ²J_{6'a,6'b} = 11.5 Hz, ⁴J_{6a',4a'} = 1.4 Hz, 1 H, 6'-Ha), 3.57 (d, ²J_{6'b,6'a} = 11.6 Hz, 1 H, 6'-Hb), 3.62 (d, ²J_{4'b,4'a} = 11.5 Hz, 1 H, 4'-Hb), 5.92 (d, ³J_{8,8a} = 5.1 Hz, 1 H, 8-H), 5.97 (d, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.78 (dd, ³J_{3,2} = 10.4 Hz, ⁴J_{3,4a} = 1.9 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -5.0, -4.8 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 22.4, 22.7 (5'-(CH₃)₂), 23.2 (6-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 27.4 (C-5), 30.0 (C-5'), 37.9 (C-4a), 47.8 (C-8a), 59.2 (C-6), 64.2 (C-7), 69.5 (C-8), 70.4, 71.2 (C-4', C-6'), 96.0 (C-4), 131.2 (C-2), 139.3 (C-3), 198.2 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

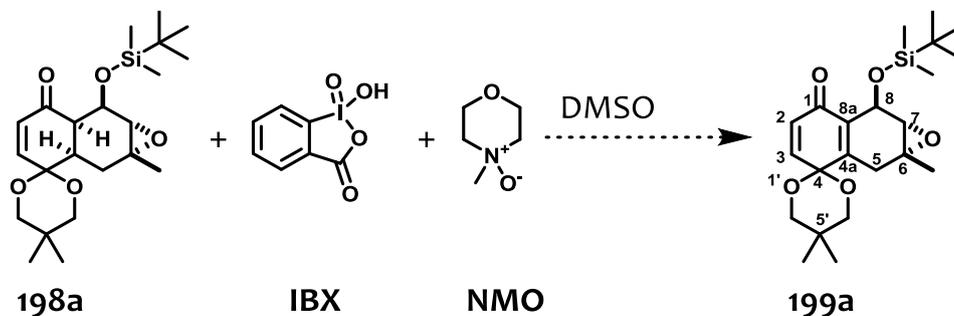
m/z (%) berechnet für C₂₂H₃₇O₅Si⁺ [(M + H)⁺]: 409.2405, gefunden: 409.2411.

m/z (%) berechnet für C₂₂H₃₆O₅SiNa⁺ [(M + Na)⁺]: 432.2224, gefunden: 431.2229.

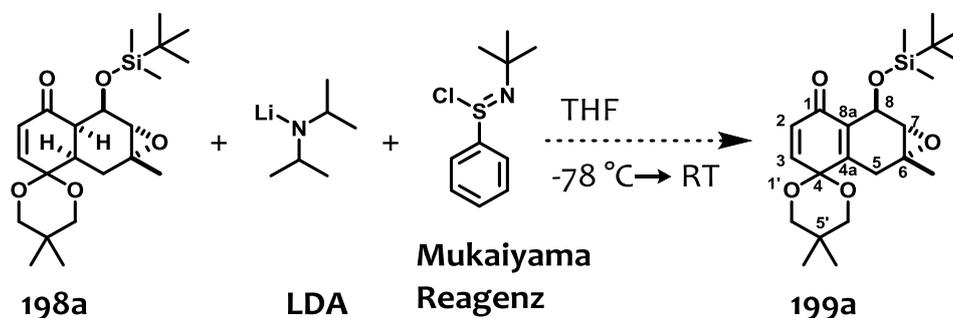
m/z (%) berechnet für C₂₂H₃₆O₅SiK⁺ [(M + K)⁺]: 447.1964, gefunden: 447.1973.

6.7.6 Versuche zur oxidativen Dehydrierung

8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5',5',6-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-spiro[naphth[2,3-b]oxiran-3,2'-[1',3']dioxan]-1-on (199a)

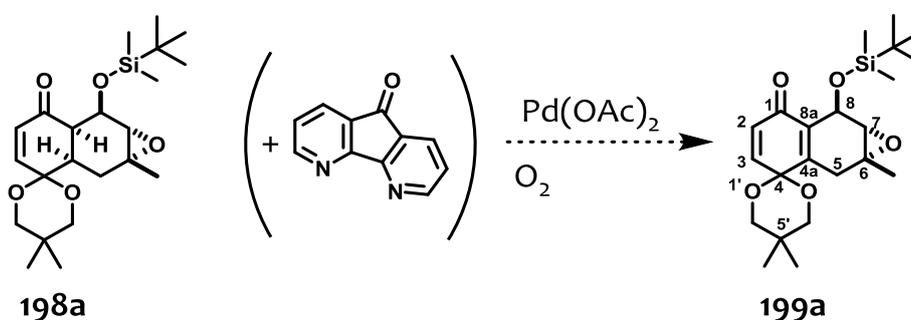


Angelehnt an Vorschrift von Nicolaou *et al.*^[258-260] wurden für 4 Versuche jeweils das Edukt 8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6,5',5'-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-spiro[naphtho[2,3-b]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**198a**) (40 mg, 0.08 mmol) in 0.8 mL Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) (18 mg, 0.16 mmol, 2 Äq.) und mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) (35 mg, 0.13 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionen wurden bei verschiedenen Temperaturen (20 °C, 40 °C, 60 °C und 85 °C) jeweils 2 Tage gerührt und die Reaktionen mittels Dünnschichtchromatographie und ¹H-NMR verfolgt. In allen Fällen zeigte sich keine Produktbildung, sondern eine von der Temperatur abhängige Zersetzung des Ausgangsmaterials.



Nach einer Vorschrift von Mukaiyama *et al.*^[261, 262] wurde das Edukt 8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6,5',5'-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-spiro[naphtho[2,3-b]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**198a**) (40 mg, 0.13 mmol) in 5.0 mL THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und

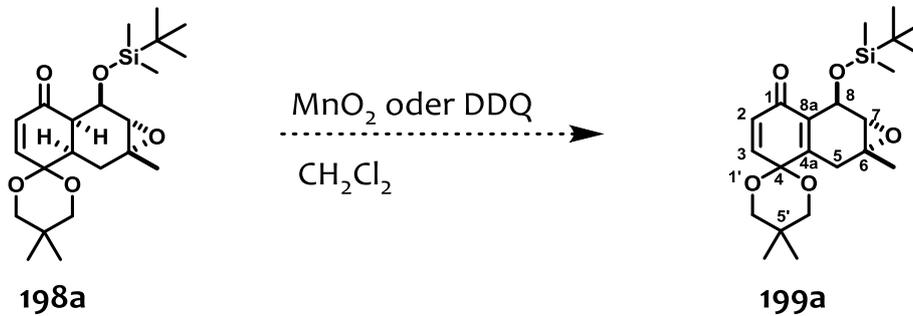
mit Lithiumdiisopropylamid-Lsg. (LDA) in THF (0.12 mL, 1.8 mmol, 12 Äq.) versetzt. Nach ca. 40 min bei dieser Temperatur wurde N-tert-Butylphenylsulfonimidoylchlorid (70 mg, 0.3 mmol, 2 Äq.) zugegeben und die Reaktion für weitere 2 h weitergerührt, bevor der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde die Reaktion mit Diethylether (10 mL) verdünnt und mit NH₄Cl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Analyse des Rohproduktes offenbarte die Zersetzung des Eduktes unter den gegebenen Reaktionsbedingungen.



Nach den Vorschriften von Stahl *et al.*^[264, 265] wurde das Edukt 8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6,5',5'-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-spiro[naphtho[2,3-*b*]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**198a**) (30 mg, 0.08 mmol) in 0.5 mL Mesitylen gelöst und mit Palladium(II)-acetat (2.8 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) und DMSO (0.002 mL, 0.03 mmol, 20 mol%) versetzt. Der Reaktionskolben wurde verschlossen und mit einem luftgefüllten Ballon verbunden. Der Ansatz wurde auf 70 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 18 h gerührt. Eine ¹H-NMR-Analyse des Rohproduktes offenbarte die Zersetzung des Eduktes unter den gegebenen Reaktionsbedingungen.

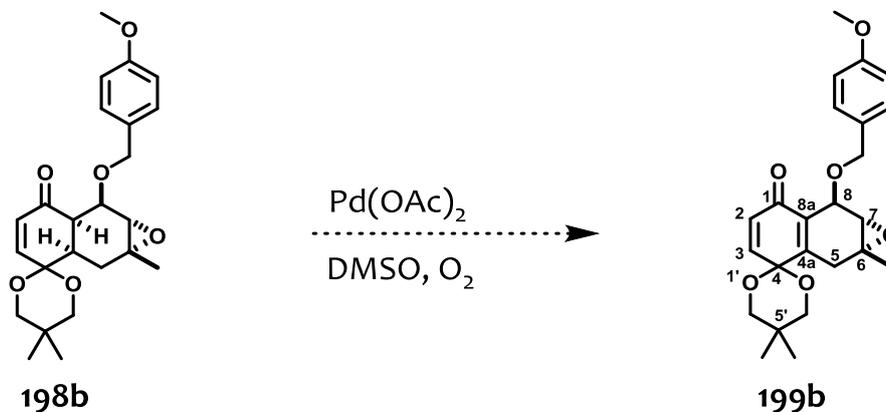
Nach der Vorschrift von Gao *et al.*^[263] wurde das Edukt 8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6,5',5'-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-spiro[naphtho[2,3-*b*]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**198a**) (57 mg, 0.14 mmol) in 1 mL DMF gelöst und mit Palladium(II)-acetat (4.4 mg, 0.02 mmol, 14 mol%), sowie 4,5-Diazafluoren-9(1*H*)-on (6 mg, 0.03 mmol, 21 mol%) versetzt. Der Reaktionskolben wurde verschlossen und mit einem luftgefüllten Ballon verbunden. Der Ansatz wurde auf 50 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 18 h gerührt. Eine ¹H-NMR

Analyse des Rohproduktes offenbarte die Zersetzung des Eduktes unter den gegebenen Reaktionsbedingungen.



In zwei Versuchen wurde das Edukt 8-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,5,5'-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-spiro[naphtho[2,3-*b*]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (198a) (30 mg, 0.07 mmol) in 1 mL CH_2Cl_2 gelöst und einmal mit aktiviertem Mangandioxid (500 mg, 5.75 mmol, 78 Äq.) und einmal mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) (168 mg, 0.74 mmol, 10 Äq.) versetzt. In beiden wurde die Reaktion bei Raumtemperatur für mehrere Tage gerührt, ohne dass die Bildung einer Reaktionsproduktes festgestellt werden konnte. Bei der Reaktion mit dem DDQ wurde nach mehreren Tagen die Zersetzung des Eduktes beobachtet.

8-((*para*-Methoxy)benzyloxy)-5',5',6-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-spiro[naphth[2,3-*b*]oxiran-3,2'-[1',3']dioxan]-1-on (199b)



In einer Versuchsreihe angelehnt an die Vorschriften von Stahl *et al.*^[264, 265] wurde jeweils das Edukt 8-((*para*-Methoxy)benzyloxy)-6,5,5'-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-

spiro[naphtho[2,3-b]oxiran-4,2'-[1',3']dioxan]-1-on (**198b**) (20 mg, 0.05 mmol) in 0.5 mL Lösungsmittel (1,4-Dioxan, Essigsäureethylester, Mesitylen, DMSO oder Essigsäureanhydrid) gelöst und mit Palladium(II)-acetat (1.1 mg, 0.005 mmol, 10 mol%) und DMSO (0.007 mL, 0.01 mmol, 20 mol%) versetzt. Die Reaktionskolben wurden verschlossen und mit einem luftgefüllten Ballon verbunden. Die Versuche wurden auf 80 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 18 h gerührt. Eine ¹H-NMR Analyse der Reaktionsmischungen offenbarte die Zersetzung der Edukte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen.

6.8 Studien zur substratabhängigen Regioselektivität von Diels-Alder Reaktionen

6.8.1 Synthese des „Mikami“-Katalysators und der Edukte

Herstellung von $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ ^[192]

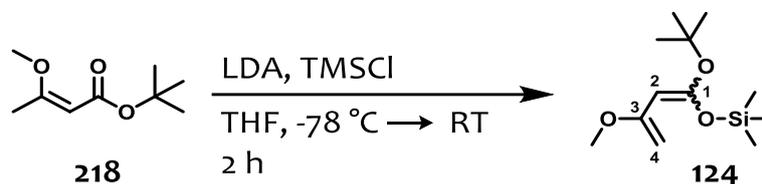
Zu einer Lösung von Titan(IV)-isopropylat (2.98 mL, 10.00 mmol) in Pentan (15 mL) wurde Titan(IV)-chlorid (1.10 mL, 10.0 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 14 h bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ wurde mit weiterem Pentan (3 x 5 mL) gewaschen, am Hochvakuum getrocknet und im Kühlschrank bei 6 °C aufbewahrt. Das selbst hergestellte Salz zeigte deutlich bessere Ergebnisse als das kommerziell erhältliche Salz. Dies vermutlich weil nach längerer Lagerung und wiederholtem Luftkontakt sich TiO_4 gebildet hatte, welches als unlöslicher Niederschlag in Toluol zu beobachten war.

Herstellung des „Mikami“-Katalysators (S)-130

Die Herstellung des Ti-BINOL-Katalysators erfolgte analog der Vorschriften von Mikami^[192] und Posner^[195]. 4 Å Molekularsieb (Wako) wurde für 2 d offen bei Raumtemperatur stehen gelassen um eine volle Hydrierung zu gewährleisten. Anschließend wurde das Molekularsieb im Trockenschrank (120 °C) für 90 min getrocknet um eine partielle Dehydrierung zu erreichen. Hierbei ist zu beachten, dass der Wassergehalt des Molekularsieves extrem wichtig für eine optimale Katalysatorherstellung ist und dass die optimalen Molekularsieve und Trockenzeiten für jede Fragestellung neu ermittelt werden müssen. Das so partiell dehydrierte Molekularsieb (7.75 g) wurde mit (S)-BINOL (0.50 g, 1.75 mmol) in trockenem Dichlormethan (50 mL) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert. Nach ca. 30 min wurde eine Lösung von $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ in trockenem Toluol (1 M, 8.75 mL) langsam zugegeben, wobei sich die Farbe zu tief braun verfärbte. Nach 2 weiteren Stunden wurde die Mischung mittels Transferkanülen in vakuumgetrocknete und mit Septen verschlossene Zentrifugenröhrchen überführt. Die Suspension wurde bei 7500 rpm und 5 °C für 30 min zentrifugiert und die überstehende, tiefrote Lsg. vorsichtig mit einer Spritze entnommen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum bis zur

Trockne eingedampft. Danach wurde der fest gewordene Rückstand mit trockenem Pentan (100 mL) überschichtet. Der Feststoff wurde mit einem Spatel zerrieben um ein sehr feines Pulver zu erreichen und mögliche Einschlüsse aufzubrechen. Zum Schluss wurde der rot-braune Feststoff abfiltriert, mit zusätzlichem Pentan gewaschen und in Hochvakuum getrocknet. Für die Verwendung in Diels-Alder Experimenten wurde eine Stammlösung (0.03 mg/mL) dieses Katalysators (mit unbekannter Struktur) in trockenem Toluol angefertigt.

1-(tert-Butoxy)-1-trimethylsiloxy-3-methoxybuta-1,3-dien (124)



In einem Schlenk-Kolben wurde Diisopropylamin (5.0 mL, 35.58 mmol) in trockenem THF (20.0 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von Butyllithium ($c = 2.5\text{ mmol/mL}$, 14.0 mL, 35.0 mmol) in THF zugetropft. Nach fünf Minuten wurde tert-Butyl-3-methoxybut-2-enoat (**218**) (5.0 g, 29.03 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei konstanter Temperatur für eine weitere Stunde gerührt, bevor Trimethylsilylchlorid (4.50 mL, 35.54 mmol) zugetropft wurde. Danach wurde der Ansatz für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Vakuum (nicht am Rotationsverdampfer) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und möglichst niedrigem Druck (bis 1^{-2} mbar) entfernt. Das Produkt wurde sodann in kaltem Pentan (50 mL) gelöst und einmal mit kalter, halbgesättigter NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei $30\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Das sehr empfindliche Produkt wurde als hellgelbes Öl in quantitativer Ausbeute (7.18 g, 29.1 mmol) erhalten. Es musste möglichst zeitnah weiter umgesetzt werden. Eine Lagerung, auch bei $-18\text{ }^\circ\text{C}$, führte unweigerlich zur Zersetzung des Produktes innerhalb von wenigen Tagen. Die Identität und Reinheit (in der Regel ca. 90 %) der Verbindung **124** wurden per $^1\text{H-NMR}$ bestimmt.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.15 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 3.44 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (s, 3 H, 3-H), 4.20 (d, $^2J_{1a,1b} = 1.8$ Hz, 1-Ha), 4.26 (d, $^2J_{1b,1a} = 1.8$ Hz, 1-Hb).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

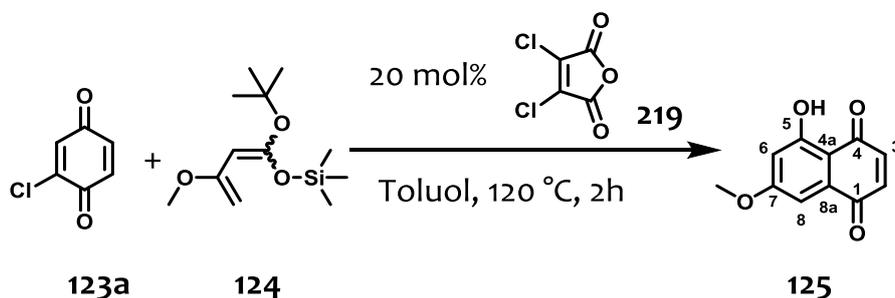
δ (ppm) = 0.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 54.5 (OCH_3), 80.2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 87.7 (C-2), 154.2 (C-3), 159.2 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 7.8$ min,

m/z (%) 188 (40) [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8)^+$], 173 (100), 98 (51), 89 (53), 73 (45), 57 (38).

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[164, 267]

5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**)



In einem sekurierten Rundkolben wurden 2-Chlor-1,4-benzochinon (**123a**) (2.0 g, 14.03 mmol) und Dichlormaleinsäureanhydrid (**219**) (446 mg, 2.67 mmol, 20 mol%) in 100 ml trockenem Toluol gelöst. Zu der Lösung wurde 1-(tert-Butoxy)-1-trimethylsilyloxy-3-methoxybuta-1,3-dien (**124**) (ca. 90 % Reinheit, 7.62 g, 28.06 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde ein Teil des Lösungsmittels am Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE/Aceton, 85:14:1) gereinigt. Das Produkt wurde als hellorangener Feststoff in 2-43 % Ausbeute erhalten. Die Ausbeute dieser Reaktion erwies als nur schwer zu reproduzieren. Die Ursache hierfür konnte nicht abschließend geklärt werden. In jedem Fall ist das Produkt **125** in gelöster Form sehr oxidationsempfindlich gegenüber Luft und es zeigt eine sehr hohe Affinität zu Kieselgel,

was eine säulenchromatographische Reinigung sehr schwierig macht. Als sauberer Feststoff hingegen ist die Substanz absolut luft- und temperaturstabil und kann ohne besondere Vorkehrungen an Luft gehandhabt und gelagert werden.

$R_f = 0.31$ (PE/EE/Aceton, 85:14:1).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2920, 1662, 1639, 1611, 1585, 1447, 1395, 1312, 1220, 1113, 995, 851.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.91 (s, 3 H, OCH_3), 6.67 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H), 6.88 (d, $^2J_{3,2} = 10.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.91 (d, $^2J_{2,3} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 7.17 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1 H, 8-H), 12.14 (s, 1 H, 5-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

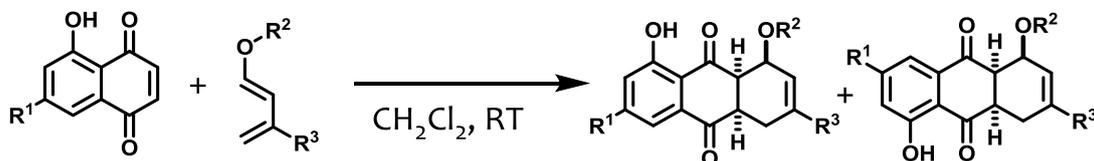
δ (ppm) = 56.0 (OCH_3), 106.4 (C-6), 107.8 (C-8), 109.5 (C-4a), 138.9, 139.3 (C-2, C-3), 164.3, 166.1 (C-5, C-7), 184.2, 188.2 (C-1, C-4).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): $t_R = 11.0$ min,

m/z (%) 204 (100) [M^+], 176 (20), 150 (19), 133 (19), 122 (21).

Die gefundenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[164]

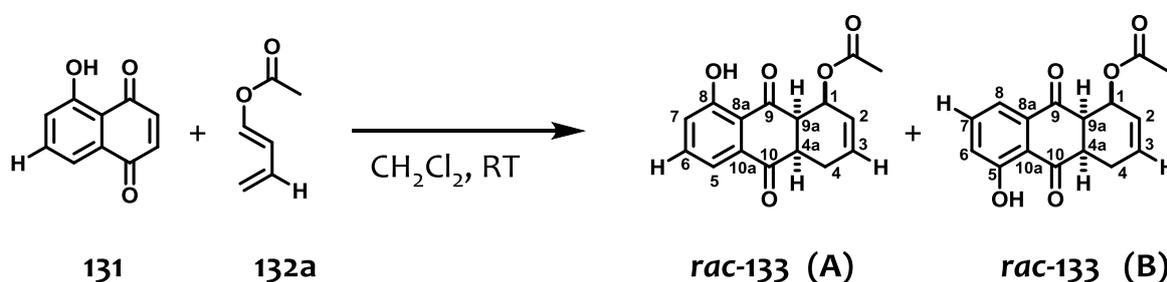
6.8.2 Allgemeine Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen



In einem Schlenk-Rohr wurde das Dienophil **125** oder **131** in trockenem Dichlormethan (4.0 mL/mmol) bei Raumtemperatur gelöst. Das entsprechende Dien **132a**, **132b**, **150a** oder **150b** wurde über ein Septum zugegeben und die Reaktion wurde für die angegebene Zeit, bis zum vollständigen Umsatz laut DC, bei Raumtemperatur gerührt. Vor der säulenchro-

matographischen Reinigung, welche direkt und ohne weitere Aufarbeitung oder Aufkonzentration geschah, wurde noch eine kleine Probe der Reaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ bezüglich des Umsatzes, sowie der Diastereo- und Regioselektivität untersucht. Falls möglich wurden die beiden Regioisomere mittels MPLC getrennt und einzeln charakterisiert. Wenn dies nicht möglich war, erfolgte die Charakterisierung des Isomerengemisches.

1-Acetoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-133) (A) und 1-Acetoxy-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-133) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde Juglon (**131**) (196 mg, 1.13 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-1,3-butadien (**132a**) (401 mg, 3.58 mmol, 3.2 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 d gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 85:15) ergab das Regioisomerengemisch *rac*-133-A und *rac*-133-B (**A:B** = 4:1) in 99 % Ausbeute (318 mg, 1.12 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Trennung der beiden Isomere mittels MPLC (PE/EE, 85:15) lieferte reines Regioisomer **A** (*rac*-133) und ein 1:3 (**A:B**) Gemisch der beiden Regioisomere.

Analytische Daten für das Regioisomerengemisch:

$R_f = 0.11$ (PE/EE, 90:10).

MS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) = 304.1 (100) $[(M + \text{NH}_4)^+]$, 309.0 (100) $[(M + \text{Na})^+]$, 325.1 (30) $[(M + \text{K})^+]$.

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C 67.13, H 4.93, gefunden: C 66.94 \pm 0.10, H 4.92 \pm 0.01.

Analytischen Daten für Regioisomer A: 1-Acetoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-133-A)

Smp.: 132 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3040, 1740, 1702, 1642, 1454, 1369, 1246, 1221, 1162, 1017, 824, 714.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.38 (s, 3 H, COCH₃), 2.22 (dddd, ²J_{4Ha,4Hb} = 19.2 Hz, ³J_{4Ha,4a} = 7.1 Hz, ³J_{4Ha,3} = 2.7 Hz, ⁴J_{4Ha,2} = 2.3 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.25 (dddd, ²J_{4Hb,4Ha} = 19.2 Hz, ³J_{4Hb,3} = 4.8 Hz, ⁴J_{4Hb,2} = 2.0 Hz, ³J_{4Hb,4a} = 1.0 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.42 (ddd, ³J_{4a,4Ha} = 7.1 Hz, ³J_{4a,9a} = 6.0 Hz, ³J_{4a,4Hb} = 4.8 Hz, 1 H, 4a-H), 3.47 (dd, ³J_{9a,4a} = 6.0 Hz, ³J_{9a,1} = 4.0 Hz, 1 H, 9a-H), 5.47 (dd, ³J_{1,2} = 5.1 Hz, ³J_{1,9a} = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.93 (dddd, ³J_{2,3} = 10.1 Hz, ³J_{2,1} = 5.1 Hz, ⁴J_{2,4Ha} = 2.3 Hz, ⁴J_{2,4Hb} = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.09 (ddd, ³J_{3,2} = 10.1 Hz, ⁴J_{3,4Hb} = 4.8 Hz, ³J_{3,4Ha} = 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.23 (dd, ³J_{7,6} = 8.4 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.56 (dd, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.64 (dd, ³J_{6,7} = 8.4 Hz, ³J_{6,5} = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 11.99 (s, 1 H, 8-OH).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 20.0 (COCH₃), 21.9 (C-4), 42.4 (C-4a), 50.7 (C-9a), 65.8 (C-1), 117.3 (C-5), 118.4 (C-8a), 122.8 (C-2), 123.0 (C-7), 131.8 (C-3), 136.8 (C-10a), 136.9 (C-6), 161.7 (C-8), 169.2 (C=O), 194.8 (C-10), 203.0 (C-9).

Analytischen Daten für Regioisomer B: 1-Acetoxy-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-133-B)

Smp.: 120 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3041, 1740, 1695, 1650, 1455, 1369, 1266, 1224, 1163, 1016, 824, 716.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

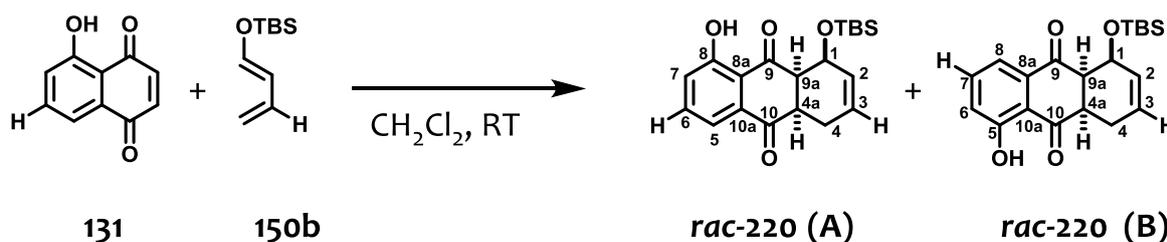
δ (ppm) = 1.39 (s, 3 H, COCH₃), 2.20 – 2.29 (m, 1 H, 4-H_a), 3.20 – 3.30 (m, 1 H, 4-H_b), 3.40 – 3.53 (m, 2 H, 9a-H, 4a-H), 5.47 (dd, ³J_{1,2} = 4.9 Hz, ⁴J_{1,9a} = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.93 (dddd, ³J_{2,3} = 10.2 Hz,

$^3J_{2,1} = 4.9$ Hz, $^4J_{2,4Ha} = 2.3$ Hz, $^4J_{2,4Hb} = 2.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.08 (ddd, $^3J_{3,2} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.26 (dd, $^3J_{6,7} = 8.1$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (dd, $^3J_{8,7} = 7.4$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.61 (dd, $^3J_{7,6} = 8.1$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.4$ Hz, 1 H, 7-H), 11.75 (s, 1 H, 5-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 20.0 (COCH_3), 21.6 (C-4), 42.3 (C-4a), 50.3 (C-9a), 65.7 (C-1), 118.2 (C-8), 118.8 (C-10a), 123.5 (C-2), 123.8 (C-6), 131.1 (C-3), 135.7 (C-8a), 136.0 (C-7), 160.2 (C-5), 169.1 (C=O), 195.4 (C-9), 202.3 (C-10).

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-220) (A) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-220) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde Juglon (**131**) (299 mg, 1.72 mmol) (*E*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1,3-butadien (**150b**) (635 mg, 3.45 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 90:10) ergab das Regioisomerenmisch *rac*-220-A und *rac*-220-B (A:B = 7:1) in 61 % Ausbeute (250 mg, 1.05 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Trennung der beiden Isomere mittels MPLC (PE/EE, 85:15) lieferte reines Regioisomer **A** (*rac*-220) und reines Regioisomer **B** (*rac*-220).

Analytische Daten für das Regioisomerenmisch:

$R_f = 0.30$ (PE/EE, 90:10).

MS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) = 381.2 (100) [(M + NH_4)⁺], 358.8 (40) [(M + H)⁺].

Elementaranalyse (%) berechnet für C₂₀H₂₆O₄Si: C 67.00, H 7.31, gefunden: C 66.96 ± 0.10, H 7.39 ± 0.02.

Analytischen Daten für Regioisomer A: 1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**220-A**)

Smp.: 160 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951, 2930, 2876, 2858, 1698, 1637, 1452, 1327, 1246, 1158, 1107, 1040, 950, 896, 824, 776, 698.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -0.35, -0.13 (2 x s, 2 x 3 H, Si(CH₃)₂), 0.44 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 2.19 (dddd, ²J_{4Ha,4Hb} = 19.1 Hz, ³J_{4Ha,4a} = 7.0 Hz, ³J_{4Ha,3} = 2.7 Hz, ⁴J_{4Ha,2} = 2.7 Hz, 1 H, 4-Ha), 3.19 (dddd, ²J_{4Hb,4Ha} = 19.1 Hz, ³J_{4Hb,3} = 4.7 Hz, ²J_{4Hb,2} = 2.0 Hz, ³J_{4Hb,4a} = 0.9 Hz, 1 H, 4-Hb), 3.29 – 3.34 (m, 2 H, 4a-H, 9a-H), 4.45 (dd, ³J_{1,2} = 5.0 Hz, ³J_{1,9a} = 3.8 Hz, 1 H, 1-H), 5.80 (dddd, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, ³J_{2,1} = 5.0 Hz, ⁴J_{2,4Ha} = 2.7 Hz, ⁴J_{2,4Hb} = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.92 (ddd, ²J_{3,2} = 10.2 Hz, ³J_{3,4Hb} = 4.7 Hz, ³J_{3,4Ha} = 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.16 (dd, ²J_{7,6} = 8.4 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.48 (dd, ²J_{5,6} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.56 (dd, ³J_{6,7} = 8.4 Hz, ³J_{6,5} = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 12.20 (s, 1 H, 8-OH).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -5.7, -4.9 (Si(CH₃)₂), 17.5 (SiC), 21.8 (C-4), 25.1 (SiC(CH₃)₃), 42.4 (C-4a), 53.3 (C-9a), 65.5 (C-1), 117.3 (C-5), 119.4 (C-8a), 122.4 (C-7), 126.9 (C-2), 128.8 (C-3), 136.4 (C-6), 137.8 (C-10a), 161.6 (C-8), 195.2 (C-10), 205.5 (C-9).

Analytischen Daten für Regioisomer B: 1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**220-B**)

Smp.: 138 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2883, 2929, 2857, 1690, 1651, 1455, 1331, 1298, 1263, 11207, 1161, 1046, 953, 894, 836, 777, 716.

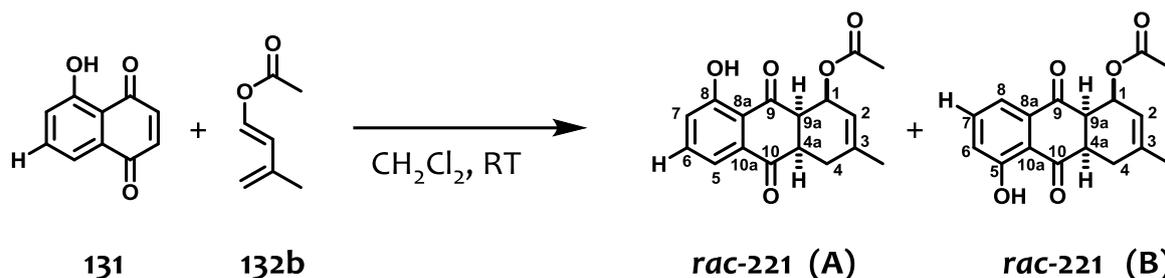
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.39, -0.13 (2 x s, 2 x 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.46 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.16 (dddd, $^2J_{4\text{Ha},4\text{Hb}} = 19.2$ Hz, $^3J_{4\text{Ha},4\text{a}} = 7.5$ Hz, $^4J_{4\text{Ha},2} = 2.6$ Hz, $^3J_{4\text{Ha},3} = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.23 (ddd, $^2J_{4\text{Hb},4\text{Ha}} = 19.2$ Hz, $^3J_{4\text{Hb},3} = 4.7$ Hz, $^3J_{4\text{Hb},4\text{a}} = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.28 (dd, $^3J_{9\text{a},4\text{a}} = 6.0$ Hz, $^3J_{9\text{a},1} = 3.8$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.42 (dd, $^2J_{4\text{a},4\text{Ha}} = 7.5$ Hz, $^3J_{4\text{a},9\text{a}} = 6.0$ Hz, $^3J_{4\text{a},4\text{Hb}} = 1.2$ Hz, 1 H, 4a-H), 4.45 (ddd, $^3J_{1,2} = 4.8$ Hz, $^3J_{1,9\text{a}} = 3.8$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.2$ Hz, 1 H, 1-H), 5.82 (ddd, $^3J_{2,3} = 10.2$ Hz, $^3J_{2,1} = 4.8$ Hz, $^3J_{2,4\text{Ha}} = 2.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.90 (dddd, $^3J_{3,2} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,4\text{Hb}} = 4.7$ Hz, $^3J_{3,4\text{Ha}} = 2.6$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.19 (dd, $^3J_{6,7} = 8.3$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.54 (dd, $^3J_{7,6} = 8.3$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.6$ Hz, 1 H, 7-H), 7.61 (dd, $^3J_{8,7} = 7.6$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.2$ Hz, 1 H, 8-H), 11.64 (s, 1 H, 5-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.6, -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.5 (SiC), 21.2 (C-4), 25.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 42.0 (C-4a), 52.8 (C-9a), 65.5 (C-1), 118.0 (C-8), 119.9 (C-10a), 123.4 (C-6), 127.5 (C-2), 128.3 (C-3), 135.2 (C-7), 136.2 (C-8a), 159.9 (C-5), 197.7 (C-9), 202.8 (C-10).

1-Acetoxy-3-methyl-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (rac-221) (A)
und Acetoxy-3-methyl-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (rac-221) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde Juglon (**131**) (155 mg, 0.89 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (**132b**) (336 mg, 2.66 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 18 h gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 85:15) ergab das Regioisomerenmisch *rac*-**221-A** und *rac*-**221-B** (**A:B** = 4.4:1) in 97 % Ausbeute (259 mg, 0.86 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Trennung der beiden Isomere mittels

MPLC (PE/EE, 85:15) lieferte reines Regioisomer **A** (*rac*-**221**) und ein 1:2.3 (**A**:**B**) Gemisch der beiden Regioisomere.

Analytischen Daten für Regioisomer A: 1-Acetoxy-3-methyl-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**221-A**)

$R_f = 0.10$ (PE/EE, 90:10).

Smp.: 141 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2916, 1739, 1702, 1642, 1454, 1368, 1346, 1240, 1219, 1159, 1014, 925, 901, 826, 770, 729.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.36 (s, 3 H, COCH_3), 1.84 (s, 3 H, 3- CH_3), 2.15 (ddd, $^2J_{4\text{Ha},4\text{Hb}} = 18.7$ Hz, $^3J_{4\text{Ha},4\text{a}} = 7.3$ Hz, $^4J_{4\text{Ha},2} = 3.0$ Hz, 1 H, 4- H_a), 3.12 (d, $^2J_{4\text{Hb},4\text{Ha}} = 18.7$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.38 (dd, $^3J_{9\text{a},4\text{a}} = 6.0$ Hz, $^3J_{9\text{a},1} = 4.0$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.43 (dd, $^3J_{4\text{a},4\text{Ha}} = 7.3$ Hz, $^3J_{4\text{a},9\text{a}} = 6.0$ Hz, 1 H, 4a-H), 5.45 (dd, $^3J_{1,2} = 5.5$ Hz, $^3J_{1,9\text{a}} = 4.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.67 (dd, $^3J_{2,1} = 5.5$ Hz, $^2J_{2,4\text{Ha}} = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 7.22 (dd, $^3J_{7,6} = 8.4$ Hz, $^4J_{7,5} = 1.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.55 (dd, $^3J_{5,6} = 7.6$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.63 (dd, $^3J_{6,7} = 8.4$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 12.00 (s, 1 H, 8-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 20.0 (COCH_3), 23.5 (3- CH_3), 26.9 (C-4), 43.1 (C-4a), 50.5 (C-9a), 67.0 (C-1), 117.2 (C-5), 117.7 (C-2), 118.4 (C-8a), 123.0 (C-7), 136.8 (C-6), 136.8 (C-10a), 140.5 (C-3), 161.6 (C-8), 169.3 (C=O), 194.9 (C-10), 203.3 (C-9).

MS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) = 317.9 (100) [$(\text{M} + \text{NH}_4)^+$], 323.2 (90) [$(\text{M} + \text{Na})^+$].

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C 67.99, H 5.37, gefunden: C 67.80 \pm 0.15, H 5.34 \pm 0.03.

Analytischen Daten für Regioisomer B: 1-Acetoxy-3-methyl-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**221-B**)

Experimenteller Teil

$R_f = 0.10$ (PE/EE, 90:10).

Smp.: 110 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2916, 1740, 1695, 1650, 1455, 1369, 1266, 1224, 1163, 1013, 909, 723.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

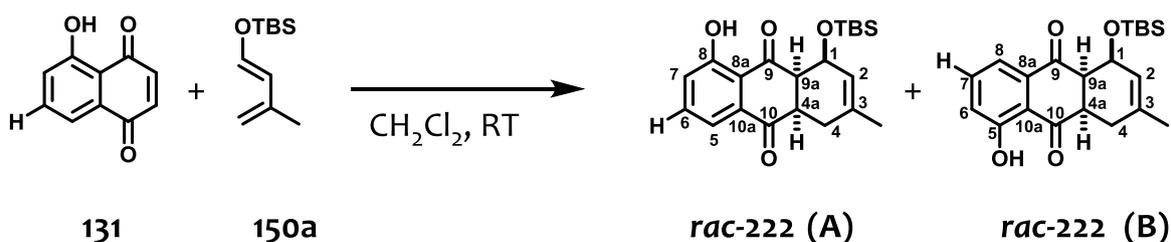
δ (ppm) = 1.37 (s, 3 H, COCH_3), 1.86 (s, 3 H, 3- CH_3), 2.18 (dd, $^2J_{4\text{Ha},4\text{Hb}} = 18.6$ Hz, $^3J_{4\text{Ha},4\text{a}} = 7.5$ Hz, 1 H, 4- H_a), 3.14 (d, $^2J_{4\text{Hb},4\text{Ha}} = 18.6$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.41 (dd, $^3J_{9\text{a},4\text{a}} = 5.9$ Hz, $^3J_{9\text{a},1} = 4.2$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.53 (ddd, $^3J_{4\text{a},4\text{Ha}} = 7.5$ Hz, $^3J_{4\text{a},9\text{a}} = 5.9$ Hz, $^4J_{4\text{a},2} = 1.6$ Hz, 1 H, 4a-H), 5.44 – 5.49 (m, 1 H, 1-H), 5.68 (dd, $^3J_{2,1} = 5.3$ Hz, $^4J_{2,4\text{a}} = 1.6$ Hz, 1 H, 2-H), 7.26 (dd, $^3J_{6,7} = 7.8$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.7$ Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (dd, $^2J_{7,6} = 7.8$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.60 (dd, $^3J_{8,7} = 7.5$ Hz, $^3J_{8,6} = 1.7$ Hz, 1 H, 8-H), 11.76 (s, 1 H, 5-OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 20.0 (COCH_3), 23.5 (3- CH_3), 26.2 (C-4), 42.9 (C-4a), 50.1 (C-9a), 66.9 (C-1), 118.2 (C-2), 118.2 (C-8), 118.8 (C-10a), 123.8 (C-6), 135.8 (C-8a), 135.9 (C-3), 139.8 (C-3), 160.2 (C-5), 169.2 (C=O), 195.7 (C-9), 202.3 (C-10).

Elementaranalyse (%) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C 67.99, H 5.37, gefunden: C 67.86 \pm 0.10, H 5.37 \pm 0.01.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-222) (A) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-222) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde Juglon (**131**) (146 mg, 0.84 mmol) (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150b**) (500 mg, 2.52 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Regioisomerengemisch *rac*-**222-A** und *rac*-**222-B** (**A**:**B** = 9:1) in 97 % Ausbeute (304 mg, 0.81 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Trennung der beiden Isomere mittels MPLC (PE/EE, 95:05) lieferte reines Regioisomer **A** (*rac*-**222-A**) und reines Regioisomer (**B**) (*rac*-**222-B**).

Analytische Daten für das Regioisomerengemisch:

$R_f = 0.47$ (PE/EE, 90:10).

MS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) = 395.3 (100) [(M + Na)⁺], 390.0 (50) [(M + NH₄)⁺].

Elementaranalyse (%) berechnet für C₂₁H₂₈O₄Si: C 67.71, H 7.58, gefunden: C 67.41 ± 0.06, H 7.62 ± 0.04.

Analytischen Daten für Regioisomer A: 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**222-A**)

Smp.: 123 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928, 2884, 2857, 1706, 1640, 1454, 1334, 1247, 1044, 953, 828, 768, 699.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -0.35, -0.15 (2 x s, 2 x 3 H, Si(CH₃)₂), 0.44 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.80 (s, 3 H, 3-CH₃), 2.06 (dd, ²J_{4Ha,4Hb} = 18.6 Hz, ³J_{4Ha,4a} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.07 (d, ²J_{4Hb,4Ha} = 18.6 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.22 (dd, ²J_{9a,4a} = 6.0 Hz, ²J_{9a,1} = 3.6 Hz, 1 H, 9a-H), 3.32 (dd, ³J_{4a,4Ha} = 7.5 Hz, ³J_{4a,9a} = 6.0 Hz, 1 H, 4a-H), 4.44 (dd, ³J_{1,2} = 5.2 Hz, ³J_{1,9a} = 3.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.53 (d, ³J_{2,1} = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.16 (dd, ³J_{7,6} = 8.4 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.47 (dd, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.55 (dd, ³J_{6,7} = 8.4 Hz, ³J_{6,5} = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 12.22 (s, 1 H, 8-OH).

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.6, -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.5 (SiC), 23.5 (3- CH_3), 25.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 43.0 (C-4a), 53.1 (C-9a), 66.5 (C-1), 117.3 (C-5), 119.4 (C-8a), 121.9 (C-2), 122.3 (C-7), 136.3 (C-6), 136.9 (C-3), 137.7 (C-10a), 161.6 (C-8), 195.2 (C-10), 205.9 (C-9).

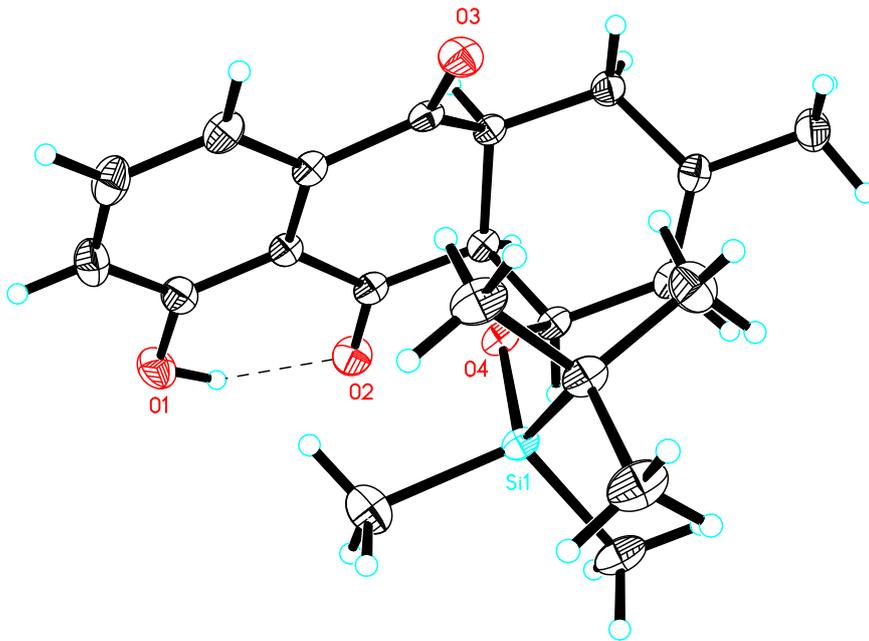


Abbildung 29: Kristallstruktur des Diels-Alder Produktes *rac*-222-A.

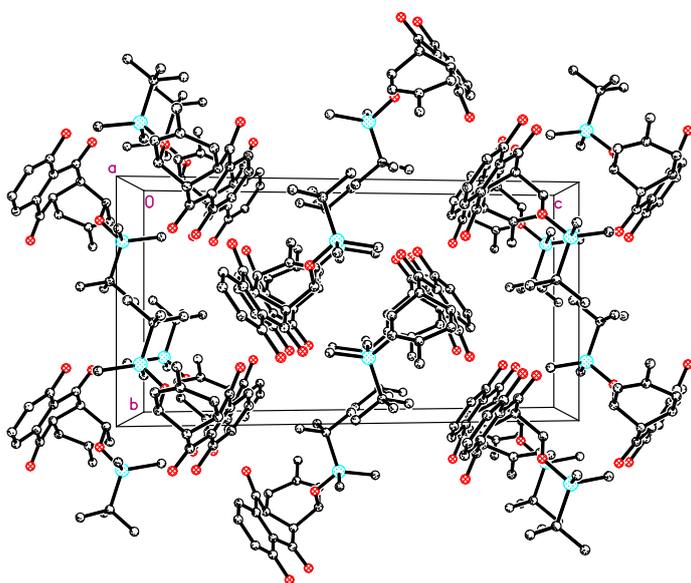
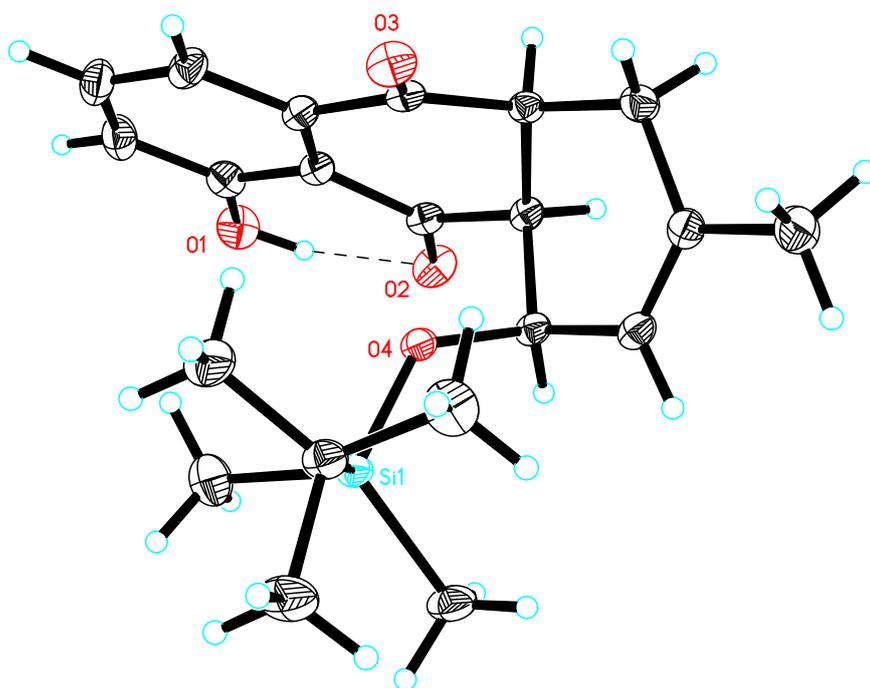


Tabelle 32: Crystal data and structure refinement for pieto5a (*rac*-**222-A**).

Identification code	pieto5a
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₈ O ₄ Si
Formula weight	372.52
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 10.0812(10) Å $\alpha = 90^\circ$
	b = 10.2646(10) Å $\beta = 101.318(3)^\circ$
	c = 19.772(2) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2006.2(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.233 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.139 mm ⁻¹
F(000)	800
Crystal size	0.41 x 0.29 x 0.28 mm
Theta range for data collection	2.06 to 30.59°
Limiting indices	-14 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 25
Reflections collected / unique	22501 / 6164 [R(int) = 0.0358]
Completeness to theta	30.59 99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.7128
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6164 / 0 / 246
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0363, wR ₂ = 0.1050
R indices (all data)	R ₁ = 0.0455, wR ₂ = 0.1104
Extinction coefficient	0.0081(13)
Largest diff. peak and hole	0.488 and -0.222 e.Å ⁻³

Tabelle 33: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for pieto5a. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Si(1)	7419(1)	7613(1)	342(1)	15(1)
O(1)	5753(1)	12153(1)	1473(1)	27(1)
C(1)	6159(1)	11090(1)	1860(1)	20(1)
O(2)	8015(1)	11985(1)	1064(1)	25(1)
C(2)	5271(1)	10549(1)	2242(1)	25(1)
O(3)	9385(1)	7693(1)	2566(1)	23(1)
C(3)	5640(1)	9456(1)	2638(1)	25(1)
O(4)	8355(1)	8572(1)	918(1)	17(1)
C(4)	6902(1)	8877(1)	2663(1)	21(1)
C(5)	11550(1)	8949(1)	2094(1)	20(1)
C(6)	11643(1)	8390(1)	1401(1)	18(1)
C(7)	10716(1)	8622(1)	837(1)	18(1)
C(8)	9460(1)	9401(1)	840(1)	15(1)
C(9)	9157(1)	8783(1)	2331(1)	16(1)
C(10)	8342(1)	11040(1)	1449(1)	17(1)
C(11)	7797(1)	9402(1)	2290(1)	16(1)
C(12)	7439(1)	10525(1)	1884(1)	16(1)
C(13)	10225(1)	9645(1)	2123(1)	15(1)
C(14)	9663(1)	10359(1)	1447(1)	15(1)
C(15)	12844(1)	7534(1)	1390(1)	26(1)
C(16)	5644(1)	8117(1)	321(1)	30(1)
C(17)	7848(1)	7844(1)	-523(1)	26(1)
C(18)	7698(1)	5875(1)	644(1)	19(1)
C(19)	6995(1)	5639(1)	1256(1)	27(1)
C(20)	9212(1)	5573(1)	875(1)	27(1)
C(21)	7099(1)	4956(1)	52(1)	30(1)

Tabelle 34: Bond lengths [\AA] for pieto5a
(*rac*-222-A).

Bindungslängen	
Si(1)-O(4)	1.6526(7)
Si(1)-C(16)	1.8549(12)
Si(1)-C(17)	1.8607(10)
Si(1)-C(18)	1.8852(10)
O(1)-C(1)	1.3484(13)
O(1)-H(1)	0.88(2)
C(1)-C(2)	1.3960(14)
C(1)-C(12)	1.4072(13)
O(2)-C(10)	1.2358(12)
C(2)-C(3)	1.3771(16)
C(2)-H(2)	0.9500
O(3)-C(9)	1.2166(12)
C(3)-C(4)	1.3961(15)
C(3)-H(3)	0.9500
O(4)-C(8)	1.4340(11)
C(4)-C(11)	1.3835(13)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.5043(13)
C(5)-C(13)	1.5265(13)
C(5)-H(5A)	0.9900
C(5)-H(5B)	0.9900
C(6)-C(7)	1.3289(14)
C(6)-C(15)	1.4999(14)
C(7)-C(8)	1.4985(13)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(14)	1.5338(13)
C(8)-H(8)	1.0000
C(9)-C(11)	1.4979(13)

Bindungslängen	
C(9)-C(13)	1.5118(13)
C(10)-C(12)	1.4683(12)
C(10)-C(14)	1.5047(13)
C(11)-C(12)	1.4102(13)
C(13)-C(14)	1.5310(13)
C(13)-H(13)	1.0000
C(14)-H(14)	1.0000
C(15)-H(15A)	0.9800
C(15)-H(15B)	0.9800
C(15)-H(15C)	0.9800
C(16)-H(16A)	0.9800
C(16)-H(16B)	0.9800
C(16)-H(16C)	0.9800
C(17)-H(17A)	0.9800
C(17)-H(17B)	0.9800
C(17)-H(17C)	0.9800
C(18)-C(21)	1.5333(14)
C(18)-C(20)	1.5359(16)
C(18)-C(19)	1.5367(14)
C(19)-H(19A)	0.9800
C(19)-H(19B)	0.9800
C(19)-H(19C)	0.9800
C(20)-H(20A)	0.9800
C(20)-H(20B)	0.9800
C(20)-H(20C)	0.9800
C(21)-H(21A)	0.9800
C(21)-H(21B)	0.9800
C(21)-H(21C)	0.9800

Tabelle 35: Bond angles for pieto5a (*rac*-222-A).

Bindungswinkel	
O(4)-Si(1)-C(16)	105.56(5)
O(4)-Si(1)-C(17)	110.64(4)
C(16)-Si(1)-C(17)	109.91(6)
O(4)-Si(1)-C(18)	108.41(4)
C(16)-Si(1)-C(18)	110.76(5)
C(17)-Si(1)-C(18)	111.39(5)
C(1)-O(1)-H(1)	106.8(12)
O(1)-C(1)-C(2)	118.22(10)
O(1)-C(1)-C(12)	121.82(9)
C(2)-C(1)-C(12)	119.96(9)
C(3)-C(2)-C(1)	120.12(10)
C(3)-C(2)-H(2)	119.9
C(1)-C(2)-H(2)	119.9
C(2)-C(3)-C(4)	120.65(9)
C(2)-C(3)-H(3)	119.7
C(4)-C(3)-H(3)	119.7
C(8)-O(4)-Si(1)	129.09(6)
C(11)-C(4)-C(3)	120.04(10)
C(11)-C(4)-H(4)	120.0
C(3)-C(4)-H(4)	120.0
C(6)-C(5)-C(13)	115.10(8)
C(6)-C(5)-H(5A)	108.5
C(13)-C(5)-H(5A)	108.5
C(6)-C(5)-H(5B)	108.5
C(13)-C(5)-H(5B)	108.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	107.5
C(7)-C(6)-C(15)	121.97(9)
C(7)-C(6)-C(5)	122.46(9)

Bindungswinkel	
C(15)-C(6)-C(5)	115.56(9)
C(6)-C(7)-C(8)	123.20(9)
C(6)-C(7)-H(7)	118.4
C(8)-C(7)-H(7)	118.4
O(4)-C(8)-C(7)	110.96(7)
O(4)-C(8)-C(14)	106.51(7)
C(7)-C(8)-C(14)	111.24(8)
O(4)-C(8)-H(8)	109.4
C(7)-C(8)-H(8)	109.4
C(14)-C(8)-H(8)	109.4
O(3)-C(9)-C(11)	120.89(9)
O(3)-C(9)-C(13)	123.46(9)
C(11)-C(9)-C(13)	115.44(8)
O(2)-C(10)-C(12)	121.42(9)
O(2)-C(10)-C(14)	119.58(8)
C(12)-C(10)-C(14)	118.94(8)
C(4)-C(11)-C(12)	120.12(9)
C(4)-C(11)-C(9)	119.42(9)
C(12)-C(11)-C(9)	120.46(8)
C(1)-C(12)-C(11)	119.11(8)
C(1)-C(12)-C(10)	120.09(9)
C(11)-C(12)-C(10)	120.62(8)
C(9)-C(13)-C(5)	114.31(8)
C(9)-C(13)-C(14)	110.90(8)
C(5)-C(13)-C(14)	111.56(7)
C(9)-C(13)-H(13)	106.5
C(5)-C(13)-H(13)	106.5
C(14)-C(13)-H(13)	106.5
C(10)-C(14)-C(13)	113.37(7)
C(10)-C(14)-C(8)	108.47(8)

Experimenteller Teil

Bindungswinkel	
C(13)-C(14)-C(8)	110.24(7)
C(10)-C(14)-H(14)	108.2
C(13)-C(14)-H(14)	108.2
C(8)-C(14)-H(14)	108.2
C(6)-C(15)-H(15A)	109.5
C(6)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(6)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
Si(1)-C(16)-H(16A)	109.5
Si(1)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
Si(1)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17A)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
C(21)-C(18)-C(20)	108.81(9)
C(21)-C(18)-C(19)	109.34(9)
C(20)-C(18)-C(19)	108.65(9)

Bindungswinkel	
C(21)-C(18)-Si(1)	109.17(7)
C(20)-C(18)-Si(1)	111.29(7)
C(19)-C(18)-Si(1)	109.56(7)
C(18)-C(19)-H(19A)	109.5
C(18)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(18)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(18)-C(20)-H(20A)	109.5
C(18)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)- H(20B)	109.5
C(18)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)- H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)- H(20C)	109.5
C(18)-C(21)-H(21A)	109.5
C(18)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(18)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5

Tabelle 36: Anisotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$) for **pieto5a** (*rac*-**222-A**). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U₁₁	U₂₂	U₃₃	U₂₃	U₁₃	U₁₂
Si(1)	18(1)	14(1)	13(1)	0(1)	3(1)	-3(1)
O(1)	26(1)	22(1)	31(1)	3(1)	4(1)	8(1)
C(1)	21(1)	17(1)	22(1)	-3(1)	3(1)	1(1)
O(2)	33(1)	17(1)	25(1)	7(1)	9(1)	4(1)
C(2)	19(1)	26(1)	33(1)	-6(1)	8(1)	-2(1)
O(3)	30(1)	15(1)	23(1)	5(1)	5(1)	2(1)
C(3)	24(1)	26(1)	29(1)	-4(1)	13(1)	-7(1)
O(4)	21(1)	17(1)	14(1)	-2(1)	6(1)	-6(1)
C(4)	27(1)	18(1)	21(1)	1(1)	9(1)	-5(1)
C(5)	18(1)	23(1)	19(1)	-4(1)	2(1)	1(1)
C(6)	19(1)	16(1)	21(1)	-3(1)	6(1)	-3(1)
C(7)	22(1)	16(1)	17(1)	-2(1)	8(1)	-3(1)
C(8)	20(1)	13(1)	14(1)	1(1)	6(1)	-4(1)
C(9)	21(1)	14(1)	12(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
C(10)	23(1)	11(1)	16(1)	-1(1)	5(1)	-2(1)
C(11)	20(1)	13(1)	16(1)	-1(1)	5(1)	-2(1)
C(12)	19(1)	12(1)	16(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(13)	18(1)	14(1)	14(1)	-2(1)	3(1)	-2(1)
C(14)	19(1)	11(1)	16(1)	0(1)	6(1)	-3(1)
C(15)	22(1)	29(1)	28(1)	-7(1)	4(1)	4(1)
C(16)	22(1)	31(1)	36(1)	2(1)	4(1)	1(1)
C(17)	37(1)	27(1)	15(1)	0(1)	7(1)	-9(1)
C(18)	26(1)	15(1)	18(1)	-1(1)	5(1)	-4(1)
C(19)	36(1)	23(1)	22(1)	4(1)	8(1)	-8(1)
C(20)	30(1)	18(1)	34(1)	1(1)	5(1)	2(1)
C(21)	44(1)	19(1)	26(1)	-6(1)	5(1)	-9(1)

Tabelle 37: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for pieto5a (*rac*-222-A).

	x	y	z	U(eq)
H(1)	6401(19)	12341(18)	1251(10)	57(6)
H(2)	4409	10934	2229	30
H(3)	5031	9093	2897	30
H(4)	7145	8121	2937	25
H(5A)	12304	9572	2232	24
H(5B)	11676	8234	2436	24
H(7)	10856	8277	410	21
H(8)	9215	9896	398	19
H(13)	10445	10330	2487	18
H(14)	10341	11027	1371	18
H(15A)	12748	6720	1635	39
H(15B)	13670	7984	1616	39
H(15C)	12899	7339	911	39
H(16A)	5497	8218	793	45
H(16B)	5029	7451	82	45
H(16C)	5469	8948	75	45
H(17A)	7879	8778	-623	39
H(17B)	7159	7424	-873	39
H(17C)	8733	7453	-528	39
H(19A)	6017	5762	1106	40
H(19B)	7341	6258	1626	40
H(19C)	7177	4748	1427	40
H(20A)	9328	4655	1009	41
H(20B)	9595	6125	1269	41
H(20C)	9678	5746	494	41
H(21A)	7615	5033	-318	45
H(21B)	6153	5191	-127	45
H(21C)	7146	4056	221	45

Tabelle 38: Torsion angles [deg] for
pieto5a (*rac*-222-A).

Torsionswinkel	
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	179.41(10)
C(12)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.52(16)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.03(17)
C(16)-Si(1)-O(4)-C(8)	-124.99(8)
C(17)-Si(1)-O(4)-C(8)	-6.13(10)
C(18)-Si(1)-O(4)-C(8)	116.29(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(11)	0.25(16)
C(13)-C(5)-C(6)-C(7)	8.06(14)
C(13)-C(5)-C(6)-C(15)	-171.16(9)
C(15)-C(6)-C(7)-C(8)	175.95(9)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-3.22(15)
Si(1)-O(4)-C(8)-C(7)	-75.82(10)
Si(1)-O(4)-C(8)-C(14)	162.97(6)
C(6)-C(7)-C(8)-O(4)	-92.96(11)
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	25.42(12)
C(3)-C(4)-C(11)-C(12)	0.10(15)
C(3)-C(4)-C(11)-C(9)	178.93(9)
O(3)-C(9)-C(11)-C(4)	15.37(14)
C(13)-C(9)-C(11)-C(4)	-159.55(9)
O(3)-C(9)-C(11)-C(12)	-165.80(9)
C(13)-C(9)-C(11)-C(12)	19.28(12)
O(1)-C(1)-C(12)-C(11)	-179.07(9)
C(2)-C(1)-C(12)-C(11)	0.85(15)
O(1)-C(1)-C(12)-C(10)	-3.82(15)
C(2)-C(1)-C(12)-C(10)	176.11(9)
C(4)-C(11)-C(12)-C(1)	-0.64(14)
C(9)-C(11)-C(12)-C(1)	-179.46(8)

Torsionswinkel	
C(4)-C(11)-C(12)- C(10)	-175.87(9)
C(9)-C(11)-C(12)- C(10)	5.32(14)
O(2)-C(10)-C(12)-C(1)	1.24(14)
C(14)-C(10)-C(12)- C(1)	-175.73(9)
O(2)-C(10)-C(12)- C(11)	176.41(9)
C(14)-C(10)-C(12)- C(11)	-0.55(13)
O(3)-C(9)-C(13)-C(5)	11.65(13)
C(11)-C(9)-C(13)-C(5)	-173.58(8)
O(3)-C(9)-C(13)-C(14)	138.81(9)
C(11)-C(9)-C(13)- C(14)	-46.41(10)
C(6)-C(5)-C(13)-C(9)	91.72(10)
C(6)-C(5)-C(13)-C(14)	-35.11(11)
O(2)-C(10)-C(14)- C(13)	155.10(9)
C(12)-C(10)-C(14)- C(13)	-27.87(12)
O(2)-C(10)-C(14)- C(8)	-82.10(10)
C(12)-C(10)-C(14)- C(8)	94.93(10)
C(9)-C(13)-C(14)- C(10)	50.31(10)
C(5)-C(13)-C(14)- C(10)	178.97(8)

Experimenteller Teil

Torsionswinkel	
C(9)-C(13)-C(14)-C(8)	-71.51(9)
C(5)-C(13)-C(14)-C(8)	57.15(10)
O(4)-C(8)-C(14)- C(10)	-55.11(9)
C(7)-C(8)-C(14)-C(10)	-176.15(7)
O(4)-C(8)-C(14)- C(13)	69.57(9)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-51.47(9)
O(4)-Si(1)-C(18)- C(21)	-167.48(7)
C(16)-Si(1)-C(18)- C(21)	77.14(9)
C(17)-Si(1)-C(18)- C(21)	-45.52(9)

Torsionswinkel	
O(4)-Si(1)-C(18)- C(20)	-47.37(8)
C(16)-Si(1)-C(18)- C(20)	-162.74(8)
C(17)-Si(1)-C(18)- C(20)	74.60(8)
O(4)-Si(1)-C(18)- C(19)	72.81(8)
C(16)-Si(1)-C(18)- C(19)	-42.57(9)
C(17)-Si(1)-C(18)- C(19)	-165.23(7)

Analytischen Daten für Regioisomer B: 1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-222-B)

Smp.: 122 °C.

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928, 2884, 2858, 1686, 1654, 1602, 1455, 1378, 1335, 1301, 1265, 1202, 1164, 1120, 1049, 1028, 1004, 954, 890, 835, 810, 772, 739, 688.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

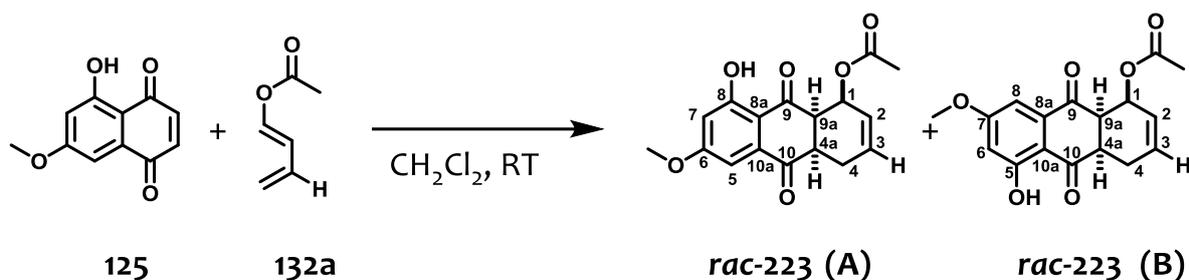
δ (ppm) = -0.39, -0,15 (2 x s, 2 x 3 H, Si(CH₃)₂), 0.45 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.80 (d, ⁴J_{3Me,2} = 1.8 Hz, 3 H, 3-CH₃), 2.07 (ddd, ²J_{4Ha,4Hb} = 18.8 Hz, ³J_{4Ha,4a} = 7.6 Hz, ⁴J_{4Ha,2} = 2.1 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.10 (d, ²J_{4Hb,4Ha} = 18.6 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.19 (dd, ³J_{9a,4a} = 6.1 Hz, ³J_{9a,1} = 3.8 Hz, 1 H, 9a-H), 3.42 (dd, ³J_{4a,4Ha} = 7.6 Hz, ³J_{4a,9a} = 6.1 Hz, 1 H, 4a-H), 4.44 (dd, ³J_{1,2} = 5.5 Hz, ³J_{1,9a} = 3.8 Hz, 1 H, 1-H), 5.82 (ddq, ³J_{2,1} = 5.5 Hz, ⁴J_{2,4Ha} = 2.1 Hz, ⁴J_{2,3Me} = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.18 (dd, ³J_{6,7} = 8.3 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.2 Hz, 1 H,

6-H), 7.53 (dd, $^3J_{7,6} = 8.3$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.9$ Hz, 1 H, 7-H), 7.58 (dd, $^3J_{8,7} = 7.9$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.2$ Hz, 1 H, 8-H), 11.65 (s, 1 H, 5-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.6, -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.6 (SiC), 23.6 (3- CH_3), 25.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (C-4), 42.8 (C-4a), 52.7 (C-9a), 66.6 (C-1), 117.8 (C-8), 119.9 (C-10a), 122.5 (C-2), 123.2 (C-6), 135.4 (C-7), 136.3 (C-8a), 136.4 (C-3), 159.9 (C-5), 198.2 (C-9), 202.8 (C-10).

1-Acetoxy-8-hydroxy-6-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (rac-223) (A) and 1-Acetoxy-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (rac-223) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) (168 mg, 0.82 mmol) mit (E)-1-Acetoxy-1,3-butadien (**132a**) (330 mg, 2.94 mmol, 3.6 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 80:20) ergab das Regioisomerengemisch *rac-223-A* und *rac-223-B* (**A:B** = 1.3:1) in 78 % Ausbeute (203 mg, 0.64 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Eine versuchte Trennung der beiden Isomere mittels MPLC (PE/EE, 85:15) lieferte ein 1.1:1 (**A:B**) Gemisch der beiden Regioisomere.

Analytische Daten für das Regioisomerengemisch:

$R_f = 0.43$ (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2943, 1740, 1699, 1632, 1613, 1574, 1443, 1370, 12194, 1219, 1161, 1128, 1011, 970, 932, 909, 846, 782, 723 .

MS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) = 339.1 (100) [(M + Na)⁺], 334.0 (70) [(M + NH₄)⁺].

Elementaranalyse (%) berechnet für C₁₇H₁₆O₆: C 64.55, H 5.10, gefunden: C 66.32 ± 0.18, H 5.12 ± 0.01.

NMR-Daten für Regioisomer A: 1-Acetoxy-8-hydroxy-6-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**223-A**)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.44 (s, 3 H, COCH₃), 2.19 – 2.26 (m, 1 H, 4-H_a), 3.17 – 3.25 (m, 1 H, 4-H_b), 3.35 – 3.48 (m, 2 H, 4a-H, 9a-H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 5.45 (dd, ³J_{1,2} = 5.0 Hz, ³J_{1,9a} = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.88 – 5.95 (m, 1 H, 2-H), 6.02 – 6.09 (m, 1 H, 3-H), 6.63 (d, ⁴J_{7,5} = 1.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.08 (d, ⁴J_{5,7} = 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 12.32 (s, 1 H, 8-OH).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 20.2 (COCH₃), 21.6 (C-4), 41.7 (C-4a), 50.4 (C-9a), 65.8 (C-1), 56.0 (OCH₃), 105.1 (C-7), 105.3 (C-5), 113.0 (C-8a), 122.9 (C-3), 130.9 (C-2), 137.3 (C-10a), 163.0 (C-8), 166.3 (C-6), 169.1 (C=O), 195.4 (C-10), 200.6 (C-9).

NMR-Daten für Regioisomer B: 1-Acetoxy-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**223-B**)

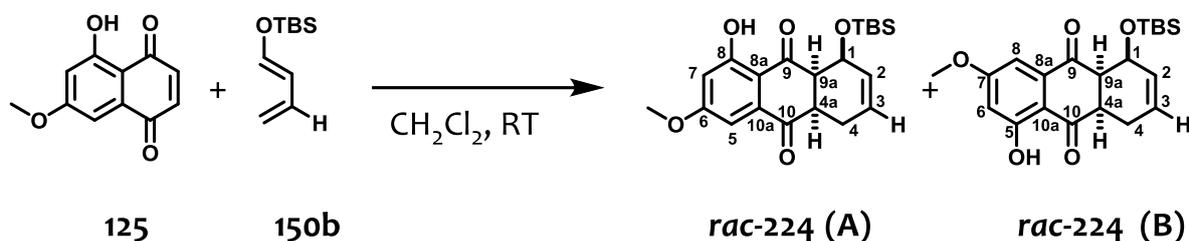
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.47 (s, 3 H, COCH₃), 2.19 – 2.26 (m, 1 H, 4-H_a), 3.17 – 3.25 (m, 1 H, 4-H_b), 3.35 – 3.48 (m, 2 H, 4a-H, 9a-H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 5.45 (dd, ³J_{1,2} = 5.0 Hz, ³J_{1,9a} = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.88 – 5.95 (m, 1 H, 2-H), 6.02 – 6.09 (m, 1 H, 3-H), 6.67 (d, ⁴J_{6,8} = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.09 (d, ⁴J_{8,6} = 1.5 Hz, 1 H, 8-H), 12.03 (s, 1 H, 5-OH).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 20.1 (COCH₃), 21.9 (C-4), 42.6 (C-4a), 50.1 (C-9a), 65.8 (C-1), 56.0 (OCH₃), 105.3 (C-8), 106.6 (C-6), 113.1 (C-10a), 123.6 (C-3), 132.0 (C-2), 138.5 (C-8a), 164.5 (C-5), 165.5 (C-7), 169.3 (C=O), 194.9 (C-9), 200.7 (C-10).

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-224) (A) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-224) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) (226 mg, 1.11 mmol) mit (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-1,3-butadien (**150b**) (500 mg, 2.52 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 1 d gerührt. Anschließende, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 93:07) ergab das Regioisomerengemisch *rac*-224-A und *rac*-224-B (A:B = 1.5:1) in 85 % Ausbeute (366 mg, 0.94 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Trennung der beiden Isomere mittels MPLC war nicht möglich.

Analytische Daten für das Regioisomerengemisch:

R_f = 0.49(PE/EE, 90:10).

Smp.: 89 °C.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₁H₂₉O₅Si [(M + H)⁺]: 389.17843, gefunden: .389.17795.

Elementaranalyse (%) berechnet für C₂₁H₂₈O₅Si: C 65.32, H 6.75, gefunden: C 64.73 ± 0.10, H 7.27 ± 0.01.

NMR-Daten für Regioisomer A: 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-224-A)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) -0.33, -0.12 (2 x s, 2 x 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.48 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.09 – 2.17 (m, 1 H, 4- H_a), 3.18 (ddd, $^2J_{4\text{Hb},4\text{H}_a} = 19.0$ Hz, $^3J_{4\text{Hb},3} = 4.8$ Hz, $^4J_{4\text{Hb},2} = 2.1$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.24 (m_c, 1 H, 9a-H), 3.27 (m_c, 1 H, 4a-H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 4.43 (m_c, 1 H, 1-H), 5.78 – 5.92 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 6.59 (d, $^4J_{7,5} = 2.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.03 (d, $^4J_{5,7} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H), 12.51 (s, 1 H, 8-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.7, -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.5 (SiC), 21.8 (C-4), 25.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 42.6 (C-4a), 53.1 (C-9a), 56.0 (OCH_3), 63.3 (C-1), 105.0 (C-5), 105.1 (C-7), 114.2 (C-8a), 128.6, 127.0 (C-2, C-3), 139.5 (C-10a), 164.5 (C-8), 166.1 (C-6), 195.2 (C-10), 203.9 (C-9).

NMR-Daten für Regioisomer B: 1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**224-B**)

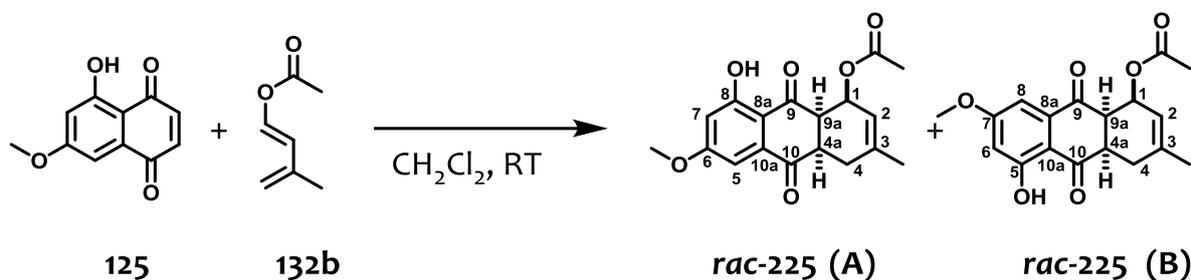
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.35, -0.13 (2 x s, 2 x 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.48 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.09 – 2.17 (m, 1 H, 4- H_a), 3.23 (ddd, $^2J_{4\text{Hb},4\text{H}_a} = 19.0$ Hz, $^3J_{4\text{Hb},3} = 4.7$ Hz, $^4J_{4\text{Hb},2} = 2.2$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.25 (m_c, 1 H, 9a-H), 3.36 (dd, $^3J_{4a,9a} = 7.3$, $^3J_{4a,4\text{H}_a} = 6.0$ Hz, 1 H, 4a-H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 4.43 (m_c, 1 H, 1-H), 5.78 – 5.92 (m, 1 H, 2-H, 3-H), 6.63 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.13 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1 H, 8-H), 11.92 (s, 1 H, 5-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.6, -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.5 (SiC), 21.1 (C-4), 25.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 41.3 (C-4a), 52.6 (C-9a), 55.9 (OCH_3), 65.5 (C-1), 104.7 (C-8), 106.6 (C-6), 114.6 (C-10a), 127.5, 128.3 (C-2, C-3), 137.7 (C-8a), 162.5 (C-5), 165.1 (C-7), 197.8 (C-9), 201.1 (C-10).

1-Acetoxy-3-methyl-8-hydroxy-6-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-225) (A) und 1-Acetoxy-3-methyl-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-225) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) (140 mg, 0.68 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (**132b**) (320 mg, 2.54 mmol, 3.7 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 12 h gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 80:20) ergab das Regioisomerengemisch *rac*-225-A und *rac*-225-B (**A:B** = 1:1) in 85 % Ausbeute (193 mg, 0.58 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Eine versuchte Trennung der beiden Isomere mittels MPLC (PE/EE, 85:15) lieferte ein 1:1 (**A:B**) Gemisch der beiden Regioisomere.

Analytische Daten für das Regioisomerengemisch:

Smp.: 104 °C.

R_f = 0.38 (PE/EE, 90:10).

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2940, 1740, 1693, 1639, 1613, 1575, 1491, 1441, 1377, 1300, 1223, 1159, 1129, 1013, 927.

MS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) = 348.0 (100) [(M + NH₄)⁺], 353.1 (30) [(M + Na)⁺].

Elementaranalyse (%) berechnet für C₁₈H₁₈O₆: C 65.45, H 5.49, gefunden: C 65.25 ± 0.16, H 5.46 ± 0.01.

NMR-Daten für Regioisomer A: 1-Acetoxy-3-methyl-8-hydroxy-6-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-225-A)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.43 (s, 3 H, COCH_3), 1.83 (m, 3 H, 3- CH_3), 2.10 – 2.17 (m, 1 H, 4- H_a), 3.10 (d, $^2J_{4\text{Hb},4\text{H}_a}$ = 18.5 Hz, 1 H, 4- H_b), 3.32 (dd, $^3J_{9a,4a}$ = 6.0 Hz, $^3J_{9a,1}$ = 4.0 Hz, 1 H, 9a-H), 3.36 – 3.39 (m, 1 H, 4a-H), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 5.44 (dd, $^3J_{1,2}$ = 5.3 Hz, $^3J_{1,9a}$ = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.68 (dq, $^3J_{2,1}$ = 5.3 Hz, $^4J_{2,4\text{H}_a}$ = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.62 (d, $^4J_{7,5}$ = 2.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.07 (d, $^4J_{5,7}$ = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 12.34 (s, 1 H, 8-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 20.3 (COCH_3), 23.5 (3- CH_3), 26.5 (C-4), 42.3 (C-4a), 50.2 (C-9a), 55.9 (6- OCH_3), 66.9 (C-1), 105.2 (C-5), 105.3 (C-7), 113.1 (C-8a), 117.8 (C-2), 134.4 (C-10a), 140.2 (C-3), 164.6 (C-8), 166.2 (C-6), 169.3 (C=O), 195.0 (C-10), 201.1 (C-9).

NMR-Daten für Regioisomer B: 1-Acetoxy-3-methyl-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-225-B)

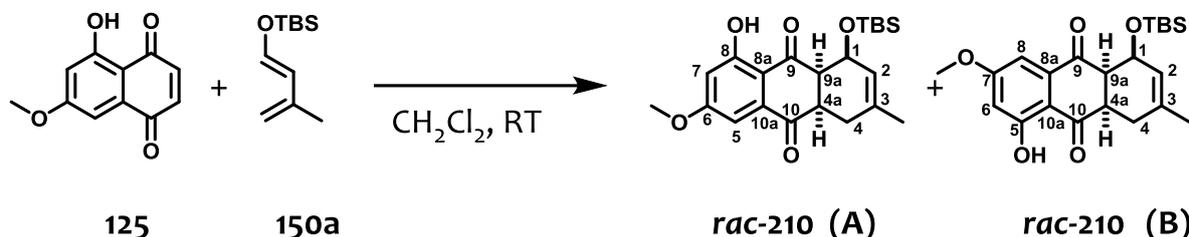
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.44 (s, 3 H, COCH_3), 1.83 (d, $^4J_{3\text{Me},2}$ = 1.6 Hz, 3 H, 3- CH_3), 2.14 (dd, $^2J_{4\text{H}_a,4\text{H}_b}$ = 18.6 Hz, $^3J_{4\text{H}_a,4a}$ = 7.5 Hz, 1 H, 4- H_a), 3.10 (d, $^2J_{4\text{Hb},4\text{H}_a}$ = 18.6 Hz, 1 H, 4- H_b), 3.38 (dd, $^3J_{9a,4a}$ = 5.8 Hz, $^3J_{9a,1}$ = 4.3 Hz, 1 H, 9a-H), 3.46 (dd, $^3J_{4a,4\text{H}_a}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4a,9a}$ = 5.8 Hz, 1 H, 4a-H), 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 5.45 (dd, $^3J_{1,2}$ = 5.3 Hz, $^3J_{1,9a}$ = 4.3 Hz, 1 H, 1-H), 5.66 (dq, $^3J_{2,1}$ = 5.3 Hz, $^3J_{2,3\text{Me}}$ = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.68 (d, $^4J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.10 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 12.00 (s, 1 H, 5-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 20.3 (COCH_3), 23.6 (3- CH_3), 26.3 (C-4), 42.4 (C-4a), 50.0 (C-9a), 55.9 (7- OCH_3), 66.9 (C-1), 105.1 (C-8), 106.8 (C-6), 113.4 (C-10a), 118.3 (C-2), 137.4 (C-8a), 139.7 (C-3), 162.9 (C-2), 165.6 (C-7), 169.4 (C=O), 195.8 (C-9), 200.8 (C-10).

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-6-methoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-210) (A) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-210) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen (6.8.2) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) (100 mg, 0.49 mmol) mit (*E*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-1,3-butadien (**150a**) (243 mg, 1.22 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 8 h gerührt. Anschließend, säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 90:10) ergab das Regioisomerengemisch *rac*-210-A und *rac*-210-B (A:B = 2:1) in 89 % Ausbeute (173 mg, 0.44 mmol) in spektroskopisch reiner Form als hell-gelben Feststoff. Trennung der beiden Isomere mittels MPLC lieferte die beiden Regioisomere in analytisch reiner Form.

Analytische Daten für das Regioisomerengemisch:

$R_f = 0.31$ (PE/EE, 90:10).

Smp.: 102 °C.

FT-IR (Film): 2929, 2884, 2857, 1707, 1627, 1557, 1443, 1380, 1295, 1258, 1204, 1160, 1128, 1045, 1021, 995, 952, 896, 826, 775, 699

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $C_{22}H_{30}O_5SiNa$ [(M + Na)⁺]: 425.17602, gefunden: .425.17586.

Elementaranalyse (%) berechnet für $C_{22}H_{30}O_5Si$: C 65.64, H 7.51, gefunden: C 65.22 ± 0.21, H 7.54 ± 0.04.

NMR-Daten für Regioisomer A: 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-6-methoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-210-A)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.34, -0.14 (2 x s, 2 x 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.47 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (s, 3 H, 3- CH_3), 2.04 (m_c , 1 H, 4- H_a), 3.05 (m_c , 1 H, 4- H_b), 3.16 (dd, $^3J_{9a,4a} = 6.0$ Hz, $^3J_{9a,1} = 3.6$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.26 (dd, $^3J_{4a,4Ha} = 7.6$ Hz, $^3J_{4a,9a} = 6.0$ Hz, 1 H, 4a-H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 4.41 (dd, $^3J_{1,2} = 5.4$ Hz, $^3J_{1,9a} = 3.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.53 (m_c , 1 H, 2-H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H), 12.53 (s, 1 H, 8-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) -5.6, -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.5 (SiC), 23.4 (C-3), 25.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 (C-4), 43.2 (C-4a), 53.0 (C-9a), 55.9 (OCH_3), 66.3 (C-1), 105.0 (C-5), 105.0 (C-7), 114.2 (C-8a), 122.0 (C-2), 136.7 (C-3), 139.4 (C-10a), 164.4 (C-8), 166.0 (C-6), 199.2 (C-10), 203.6 (C-9).

NMR-Daten für Regioisomer B: 1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (*rac*-**210-B**)

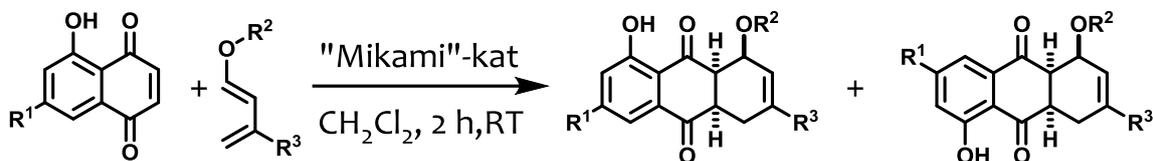
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.36, -0.15 (2 x s, 2 x 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.47 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.79 (s, 3 H, 3- CH_3), 2.04 (m_c , 1 H, 4- H_a), 3.10 (m_c , 1 H, 4- H_b), 3.16 (dd, $^2J_{9a,4a} = 6.1$ Hz, $^3J_{9a,1} = 4.0$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.37 (dd, $^3J_{4a,4Ha} = 7.8$ Hz, $^3J_{4a,9a} = 6.1$ Hz, 1 H, 4a-H), 3.86 (s, 3 H, OCH_3), 4.42 (dd, $^3J_{1,2} = 5.1$ Hz, $^3J_{1,9a} = 4.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.53 (m_c , 1 H, 2-H), 6.62 (d, $^4J_{6,8} = 2.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.13 (d, $^4J_{8,6} = 2.6$ Hz, 1 H, 8-H), 11.90 (s, 1 H, 5-OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3):

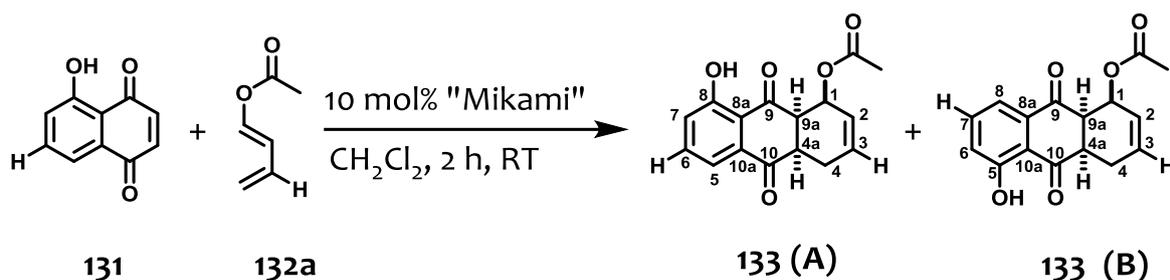
δ (ppm) = -5.5, -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.6 (SiC), 23.4 (3- CH_3), 25.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (C-4), 41.9 (C-4a), 52.4 (C-9a), 55.9 (OCH_3), 65.6 (C-1), 104.6 (C-8), 106.6 (C-6), 114.5 (C-10a), 122.4 (C-2a), 136.4 (C-3), 137.8 (C-8a), 162.5 (C-5), 165.0 (C-7), 198.1 (C-9), 201.2 (C-10).

6.8.3 Allgemeine Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen



In einem Schlenk-Rohr wurde das Dienophil **125** oder **131** in trockenem Dichlormethan (4.0 mL/mmol) bei Raumtemperatur gelöst und 10 mol% des Katalysators **130** wurden in Form einer Stammlösung (0.03 mg/mL) mittels einer Spritze zugegeben. Das entsprechende Dien **132a**, **132b**, **150a** oder **150b** wurde über ein Septum zugetropft und die Reaktion wurde für genau 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Vor der säulenchromatographischen Reinigung, welche direkt und ohne weitere Aufarbeitung oder Aufkonzentration geschah, wurde noch eine kleine Probe der Reaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ bezüglich des Umsatzes, sowie der Diastereo- und Regioselektivität untersucht. Anschließend wurden die Enantiomerenverhältnisse (*e.r.*) mittels HPLC untersucht. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt.

1-Acetoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**133**) (A) und 1-Acetoxy-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**133**) (B)



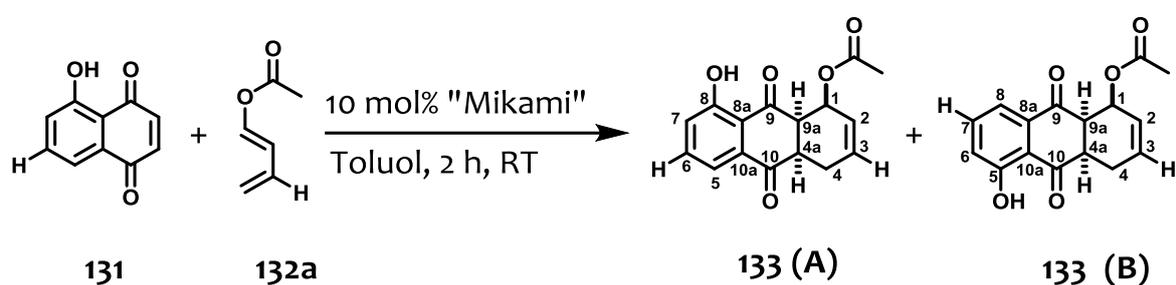
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde Juglon (**131**) (30 mg, 0.17 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-1,3-butadien (**132a**) (48 mg, 0.43 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 85:15) ergab das Regioisomerenmisch **133-A** und **133-B**.

37 % Umsatz, **A/B** = 28:72,

e.r. (**A**) = 76:23, *e.r.* (**B**) = 97:03

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 205 nm) t_R [(*ent*1)-**133** (**A**)] = 25.1 min, t_R [(*ent*2)-**133** (**A**)] = 36.0 min, t_R [(*ent*1)-**133** (**B**)] = 26.6 min, t_R [(*ent*2)-**133** (**B**)] = 53.9 min.

1-Acetoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (133) (A) und **1-Acetoxy-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (133) (B)**



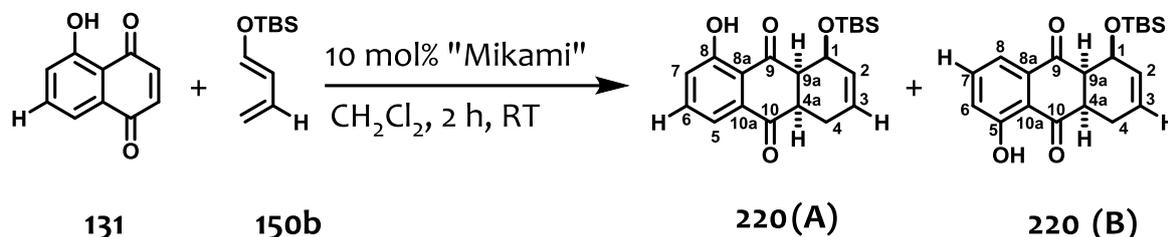
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde Juglon (**131**) (30 mg, 0.17 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-1,3-butadien (**132a**) (48 mg, 0.43 mmol, 2.5 Äq.) in 1.7 mL trockenem Toluol umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 85:15) ergab das Regioisomerengemisch **133-A** und **133-B**.

19 % Umsatz, **A/B** = 66:34,

e.r. (**A**) = 73:27, *e.r.* (**B**) = 82:18

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 205 nm) t_R [(*ent*1)-**133** (**A**)] = 25.1 min, t_R [(*ent*2)-**133** (**A**)] = 36.0 min, t_R [(*ent*1)-**133** (**B**)] = 26.6 min, t_R [(*ent*2)-**133** (**B**)] = 53.9 min.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (220) (A) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (220) (B)



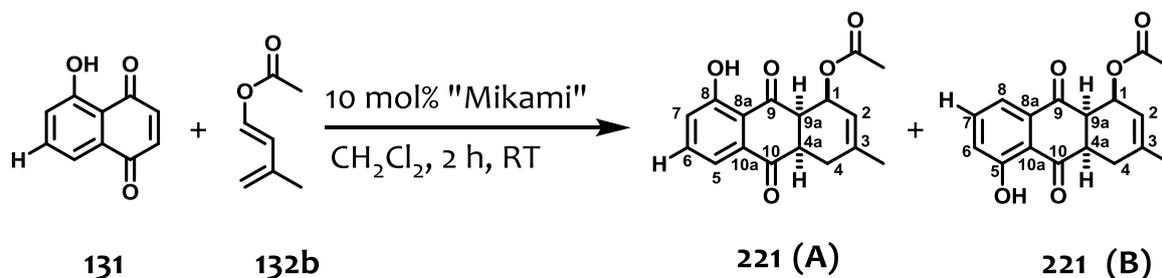
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde Juglon (**131**) (30 mg, 0.17 mmol) mit (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-1,3-butadien (**150b**) (79 mg, 0.43 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 90:10) ergab das Regioisomeregemisch **220-A** und **220-B**.

18 % Umsatz, **A/B** = 78:22,

e.r. (**A**) = 60:40, *e.r.* (**B**) = 99:01

HPLC (Chiracel OD-H, Heptan/*i*PrOH 99.8:0.2, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 231 nm) t_R [(*ent*1)-**220 (A)**] = 25.5 min, t_R [(*ent*2)-**220 (A)**] = 44.0 min, t_R [(*ent*1)-**220 (B)**] = 26.5 min, t_R [(*ent*2)-**220 (B)**] = 27.1 min.

1-Acetoxy-3-methyl-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (221) (A) und 1-Acetoxy-3-methyl-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (221) (B)



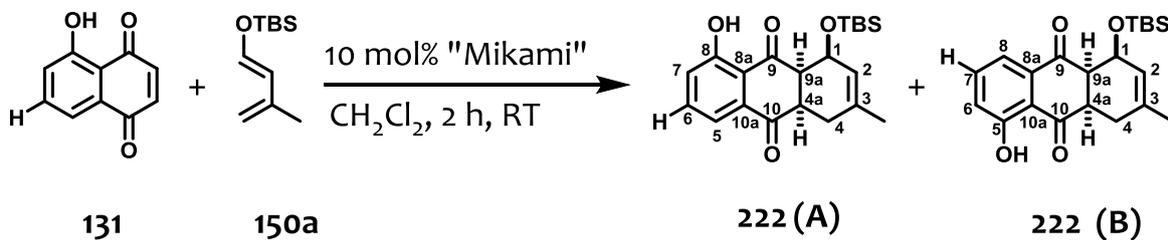
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde Juglon (**131**) (30 mg, 0.17 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (**132b**) (49 mg, 0.39 mmol, 2.3 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 80:20) ergab das Regioisomeren-gemisch **221-A** und **221-B**.

74 % Umsatz, **A/B** = 26:74,

e.r. (**A**) = 70:30, *e.r.* (**B**) = 97:03

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 230 nm) t_R [(*ent*1)-**221 (A)**] = 24.9 min, t_R [(*ent*2)-**221 (A)**] = 29.6 min, t_R [(*ent*1)-**221 (B)**] = 28.6 min, t_R [(*ent*2)-**221 (B)**] = 37.5 min.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydro-anthracinon (**222 (A)**) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthracinon (**222 (B)**)



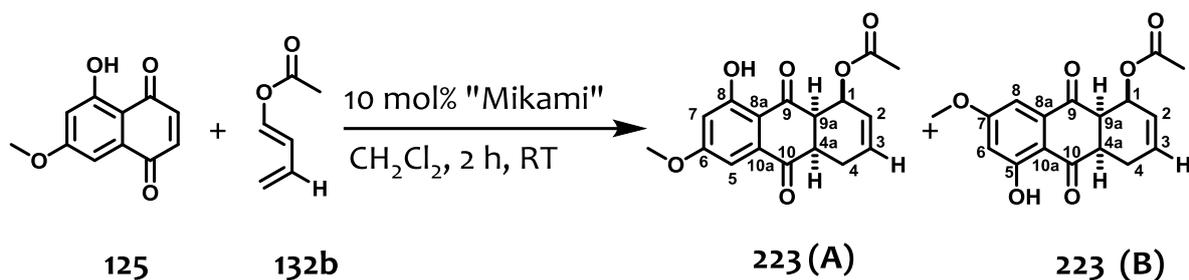
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde Juglon (**131**) (30 mg, 0.17 mmol) mit (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150a**) (85 mg, 0.43 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 95:05) ergab das Regioisomer **222-B** in diastereomerenreiner Form.

26 % Umsatz, **A/B** = 01:99,

e.r. (**A**) = n.b. , *e.r.* (**B**) = 99:01

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 99.8:0.2, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 230$ nm) t_R [(*ent*1)-**222 (A)**] = 19.5 min, t_R [(*ent*2)-**222 (A)**] = 52.3 min, t_R [(*ent*1)-**222 (B)**] = 23.0 min, t_R [(*ent*2)-**222 (B)**] = 25.2 min.

1-Acetoxy-8-hydroxy-6-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (223) (A)
und 1-Acetoxy-5-hydroxy-7-methoxy 9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (223) (B)



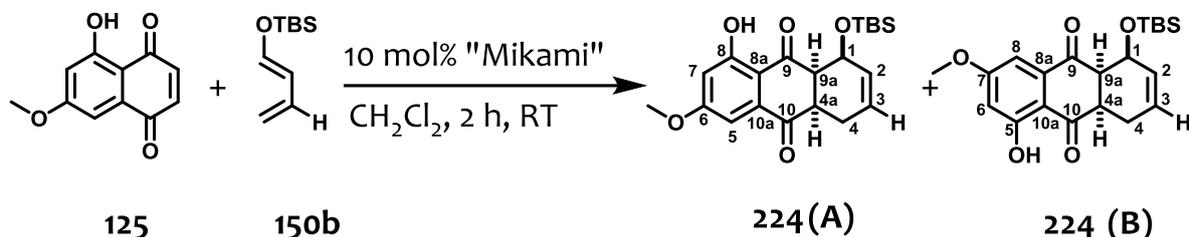
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthoquinon (**125**) (30 mg, 0.15 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-1,3-butadien (**132a**) (41 mg, 0.37 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 85:15) ergab das Regioisomeregemisch **223-A** und **223-B**.

41 % Umsatz, **A/B** = 10:90,

e.r. (**A**) = 77:23, *e.r.* (**B**) = 96:04

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm) t_R [(*ent*1)-**223 (A)**] = 40.7 min, t_R [(*ent*2)-**223 (A)**] = 57.7 min, t_R [(*ent*1)-**223 (B)**] = 36.5 min, t_R [(*ent*2)-**223 (B)**] = 64.3 min.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**224**) (A) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**224**) (B)

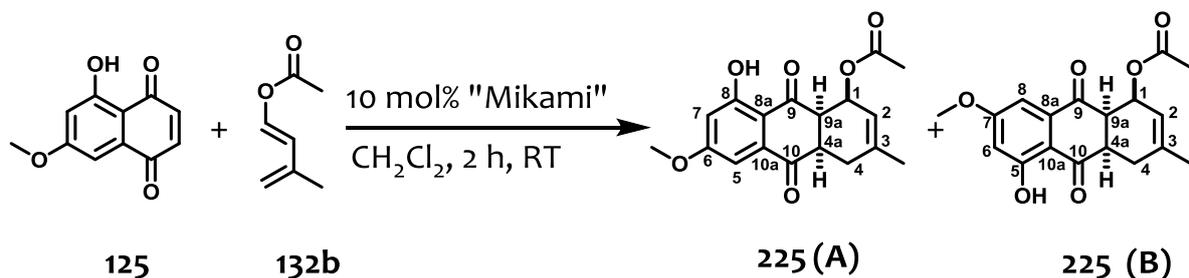


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) (30 mg, 0.15 mmol) mit (*E*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1,3-butadien (**150b**) (46 mg, 0.37 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 93:07) ergab das Regioisomerengemisch **224-A** und **224-B**. Eine Trennung der Enantiomere per HPLC konnte für diese Produkte nicht etabliert werden.

15 % Umsatz, **A/B** = 17:83,

e.r. (**A**) = n.b., *e.r.* (**B**) = n.b.

1-Acetoxy-3-methyl-8-hydroxy-6-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**225**) (A) und 1-Acetoxy-3-methyl-5-hydroxy-7-methoxy 9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**225**) (B)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) (30 mg, 0.15 mmol) mit (*E*)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (**132b**) (46 mg, 0.37 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 85:15) ergab das Regioisomer **225-B** in diastereomerenreiner Form als gelblichen Feststoff.

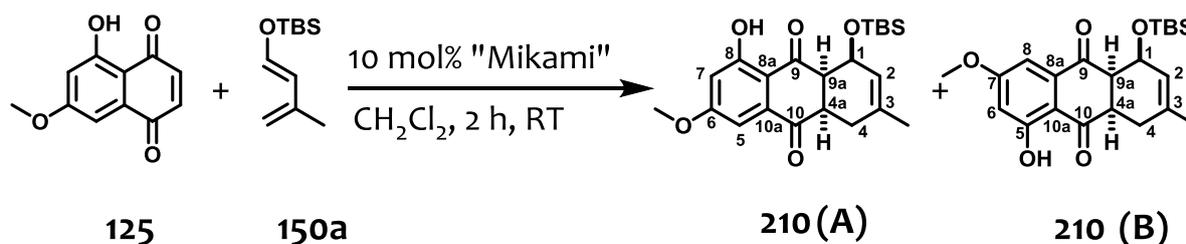
93 % Umsatz, **A/B** = 01:99,

$[\alpha]_D^{20} = +420.7$ ($c = 0.27$, CHCl_3), Smp.: 111 °C

e.r. (**A**) = n.b., *e.r.* (**B**) = 01:99

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 80.0:20.0, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 243$ nm) t_R [(*ent*1)-**225** (**A**)] = 39.9 min, t_R [(*ent*2)-**225** (**A**)] = 43.5 min, t_R [(*ent*1)-**225** (**B**)] = 39.9 min, t_R [(*ent*2)-**225** (**B**)] = 47.8 min.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-6-methoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**210**) (**A**) und 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-hydroxy-7-methoxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (**210**) (**B**)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen (6.8.3) wurde 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**125**) (30 mg, 0.17 mmol) mit (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (**150a**) (73 mg, 0.37 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt und die Reaktion für 2 h gerührt. Eine sehr kurze säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 90:10) ergab das Regioisomer **210-B** als diastereomerenreines Produkt in Form von gelblichen Öl.

29 % Umsatz, **A/B** = 01:99,

e.r. (**A**) = n.b. , *e.r.* (**B**) = 99:01

HPLC (Chiralpak IC, Heptan/*i*PrOH 99.8:0.2, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 242$ nm) t_R [(*ent*1)-**210** (**A**)] = 28.6 min, t_R [(*ent*2)-**210** (**A**)] = 40.4 min, t_R [(*ent*1)-**210** (**B**)] = 31.0 min, t_R [(*ent*2)-**210** (**B**)] = 36.3 min.

7 Abkürzungen

Abk.	Abkürzung
Chx	Cyclohexyl
Ac	Acetyl-
Ar	Aryl-
Äq.	Äquivalente
BAIB	Bis-Acetoxyiodobenzol
BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonan
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl-
^t Bu	tert-Butyl
BOM	Benzyloxymethyl-
BQ	Benzochinon
CSA	Camphersulfonsäure
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
D.V.	Diastereomerenverhältnis

EE	Essigsäureethylester
ee	<i>enantiomeric excess</i>
EI	Elektronenstoßionisation
ent	enantiomer
e.r.	<i>enantiomeric ratio</i>
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl-
GC	Gaschromatographie
G-I	Grubbs Katalysator erster Generation
G-II	Grubbs Katalysator zweiter Generation
ges.	gesättigt
h	Stunde bzw. Stunden
HG-I	Hoveyda-Grubbs Katalysator erster Generation
HG-II	Hoveyda-Grubbs Katalysator zweiter Generation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion
lpc	Isopinocampheyl

Abkürzungen

iPr	iso-Propyl
IR	Infrarot
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsm.	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	Multipllett
m-CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MIDA	<i>N</i> -Methyliminodiessigsäure
min	Minute bzw. Minuten
MOM	Methoxymethyl-
MPLC	<i>medium pressure liquid chro- matography</i>
MS	Molekularsieb
Ms	Mesylat
NaHMDS	Natrium-bis(trimethyl- silyl)amid
n. b.	nicht bekannt
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
PE	Petrolether
Pin	Pinacolato-
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsul- fonsäure
PTSS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure

q	Quartett
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
TAD-DOL	Tetraaryldioxolandimetha- nol
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Temp.	Temperatur
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidi- nyloxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
Tos	Tosyl-
TMAO	Trimethylamin- <i>N</i> -oxid
TMS	Trimethylsilyl
TRIP	3,3'-Bis(2,4,6-triisopropy- lphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'- diylhydrogenphosphat
ÜZ	Übergangszustand

8 Literaturverzeichnis

- [1] D. UNESCO-Kommission, **1999**.
- [2] A. Fleming, *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236; 'On The Antibacterial Action Of Cultures Of a Penicillium, with Social Reference To Their Use In The Isolation Of *B. Influenze*'.
- [3] H. C. Wegener, *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, *6*, 439-445; 'Antibiotics in animal feed and their role in resistance development'.
- [4] L. A. Mitscher, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 497-509; 'Coevolution: Mankind and microbes'.
- [5] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129; 'Antibacterial Natural Products in Medicinal Chemistry—Exodus or Revival?'.
- [6] A. Raja, J. LaBonte, J. Lebbos, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2003**, *2*, 943-944; 'Daptomycin'.
- [7] W. H. Organization, *Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance*, WHO, WHO Press, Geneva, **2014**.
- [8] P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, DOI: 10.1002/anie.201310843; 'The Evolving Role of Chemical Synthesis in Antibacterial Drug Discovery'.
- [9] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820; 'Asymmetric Catalysis of Diels-Alder Cycloadditions by an MS-Free Binaphthol-Titanium Complex: Dramatic Effect of MS, Linear vs Positive Nonlinear Relationship, and Synthetic Applications'.
- [10] E. Fernández, J. Pietruszka, *Synlett* **2009**, 1474-1476; 'Palladium-Catalyzed Carbonyl Allylation: Synthesis of Enantiomerically Pure α -Substituted Allylboronic Esters'.
- [11] E. Fernández, J. Pietruszka, W. Frey, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5580-5589; 'Palladium-Catalyzed Synthesis of Enantiomerically Pure α -Substituted Allylboronic Esters and Their Addition to Aldehydes'.
- [12] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293; 'Selective reactions using allylic metals'.
- [13] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923; 'The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I'.

- [14] S. E. Denmark, E. J. Weber, *Hel. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655-1660; 'On the stereochemistry of allylmetal-aldehyde condensations. Preliminary communication'.
- [15] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2794; 'Catalytic Enantioselective Addition of Allylic Organometallic Reagents to Aldehydes and Ketones'.
- [16] M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854; 'Catalytic Enantioselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines'.
- [17] M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595-5698; 'Diastereoselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines: Application to the Synthesis of Natural Products'.
- [18] T. Herold, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 768-769; 'Enantioselective Synthesis of Homoallyl Alcohols via Chiral Allylboronic Esters'.
- [19] W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190; 'Diastereo- and enantioselective aldehyde addition reactions of 2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic esters, a useful class of tartrate ester modified allylboronates'.
- [20] W. R. Roush, L. Banfi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3979-3982; '*N,N'*-dibenzyl-*N,N'*-ethylenetartramide: a rationally designed chiral auxiliary for the allylboration reaction'.
- [21] E. J. Corey, C. M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495-5496; 'A practical and efficient method for enantioselective allylation of aldehydes'.
- [22] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701-2704; 'Asymmetric Allylboration of Aldehydes and Ketones Using 3,3'-Disubstitutedbinaphthol-Modified Boronates'.
- [23] H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093; 'Asymmetric carbon-carbon bond formation via β -allyldiisopinocampheylborane. Simple synthesis of secondary homoallylic alcohols with excellent enantiomeric purities'.
- [24] H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 319-320; ' β -Allyldiisopinocampheylborane: a remarkable reagent for the diastereoselective allylboration of α -substituted chiral aldehydes'.
- [25] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404; 'Chiral synthesis via organoboranes. 27. Remarkably rapid and exceptionally enantioselective

- (approaching 100% ee) allylboration of representative aldehydes at -100.degree. under new, salt-free conditions'.
- [26] H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, U. S. Racherla, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2389-2392; 'Chiral synthesis via organoboranes. 24. B-allylbis(2-isocaranyl)borane as a superior reagent for the asymmetric allylboration of aldehydes'.
- [27] H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570-1576; 'Chiral synthesis via organoboranes. 21. Allyl- and crotylboration of α -chiral aldehydes with diisopinocampheylboron as the chiral auxiliary'.
- [28] J. Garcia, B. M. Kim, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4831-4832; 'Asymmetric addition of (E)- and (Z)-crotyl-trans-2,5-dimethylborolanes to aldehydes'.
- [29] R. P. Short, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892-1894; 'Asymmetric allylboration with B-allyl-2-(trimethylsilyl)borolane'.
- [30] C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044-8049; 'Asymmetric Allyl- and Crotylboration with the Robust, Versatile, and Recyclable 10-TMS-9-borabicyclo[3.3.2]decanes'.
- [31] E. Canales, K. G. Prasad, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11572-11573; 'B-Allyl-10-Ph-9-borabicyclo[3.3.2]decanes: Strategically Designed for the Asymmetric Allylboration of Ketones'.
- [32] R. W. Hoffmann, B. Landmann, *Angew. Chem. Intern. Edi.* **1984**, *23*, 437-438; 'Transfer of Chirality in the Addition of Chiral α -Chloroallylboronate Esters to Aldehydes'.
- [33] R. Vahabi, W. Frey, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11549-11559; 'Synthesis of Highly-Substituted Enantiomerically Pure Allylboronic Esters and Investigation of Their Stereoselective Addition to Aldehydes'.
- [34] J. Pietruszka, N. Schöne, W. Frey, L. Grundl, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5178-5197; 'Diastereo- and Enantiomerically Pure Allylboronates: Their Synthesis and Scope'.
- [35] D. Böse, E. Fernández, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3463-3469; 'Stereoselective Synthesis of Both Enantiomers of Rugulactone'.
- [36] M. Althaus, A. Mahmood, J. R. Suárez, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4025-4028; 'Application of the Lithiation-Borylation Reaction to the Preparation of Enantioenriched Allylic Boron Reagents and Subsequent In Situ

- Conversion into 1,2,4-Trisubstituted Homoallylic Alcohols with Complete Control over All Elements of Stereochemistry'.
- [37] R. W. Hoffmann, B. Landmann, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1039-1053; 'Stereoselective synthesis of alcohols, XXII. *E/Z*-selectivity on addition of α -substituted allylboronates to aldehydes'.
- [38] R. W. Hoffmann, B. Landmann, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2013-2024; 'Stereoselective synthesis of alcohols, XXIII. Transfer of chirality on addition of (α -chloroallyl)boronates to aldehydes'.
- [39] R. W. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 123-130; ' α -Chiral allylboronates: reagents for asymmetric synthesis'.
- [40] R. W. Hoffmann, S. Dresely, J. W. Lanz, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1501-1507; 'Stereoselective Synthesis of Alcohols, XXVII. Addition of (α -Chlorocrotyl)boronates to Aldehydes'.
- [41] R. W. Hoffmann, J. Jens Wolff, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 563-569; 'Stereoselective Synthesis of Alcohols, XXXVII. Origins of Stereoselectivity in Reactions of α -Substituted Allylboronates with Aldehydes'.
- [42] R. W. Hoffmann, H. J. Zeiss, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1309-1314; 'Stereoselective Synthesis of Alcohols .8. Diastereoselective Synthesis of Beta-Methylhomoallyl Alcohols via Crotylboronates'.
- [43] G. W. Kramer, H. C. Brown, *J. Organom. Chem.* **1977**, 132, 9-27; 'Organoboranes: XIX. The preparation and some unusual chemistry of B-allyl derivatives of 9-borabicyclo[3.3.1]Nonane'.
- [44] Y. N. Bubnov, M. E. Gurskii, I. D. Gridnev, A. V. Ignatenko, Y. A. Ustynyuk, V. I. Mstislavsky, *J. Organom. Chem.* **1992**, 424, 127-132; 'Determination of the activation parameters of permanent allylic rearrangement in allyl- and methallylboranes and in 1,1-bis(dipropylborylmethyl)ethylene by dynamic NMR spectroscopy'.
- [45] D. S. Matteson, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1535-1551; ' α -Halo Boronic Esters - Intermediates for Stereodirected Synthesis'.
- [46] D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 54, 10555-10606; ' α -halo boronic esters in asymmetric synthesis'.

- [47] A. Z. González, J. G. Román, E. Alicea, E. Canales, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 1269-1273; 'Borabicyclo[3.3.2]decanes and the Stereoselective Asymmetric Synthesis of 1,3-Diol Stereotriads from 1,3-Diborylpropenes'.
- [48] X. Gao, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9308-9309; '3-Boronoacrolein as an Exceptional Heterodiene in the Highly Enantio- and Diastereoselective Cr(III)-Catalyzed Three-Component [4+2]/Allylboration'.
- [49] X. R. Gao, D. G. Hall, M. Deligny, A. Favre, F. Carreaux, B. Carboni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3132-3142; 'Catalytic enantioselective three-component hetero- 4+2 cycloaddition/allylboration approach to alpha-hydroxyalkyl pyrans: Scope, limitations, and mechanistic proposal'.
- [50] L. Carosi, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5913-5915; 'Catalytic Enantioselective Preparation of α -Substituted Allylboronates: One-Pot Addition to Functionalized Aldehydes and a Route to Chiral Allylic Trifluoroborate Reagents'.
- [51] F. Peng, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3305-3309; 'Preparation of α -substituted allylboronates by chemoselective iridium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of 1-propenylboronates'.
- [52] F. Peng, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3070-3071; 'Simple, Stable, and Versatile Double-Allylation Reagents for the Stereoselective Preparation of Skeletally Diverse Compounds'.
- [53] S. p. Lessard, F. Peng, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9612-9613; ' α -Hydroxyalkyl Heterocycles via Chiral Allylic Boronates: Pd-Catalyzed Borylation Leading to a Formal Enantioselective Isomerization of Allylic Ether and Amine'.
- [54] J. C. H. Lee, R. McDonald, D. G. Hall, *Nat Chem* **2011**, *3*, 894-899; 'Enantioselective preparation and chemoselective cross-coupling of 1,1-diboron compounds'.
- [55] D. G. Hall, J. C. H. Lee, J. Ding, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2263-2277; 'Catalytic enantioselective transformations of borylated substrates: Preparation and synthetic applications of chiral alkylboronates'.
- [56] A. Guzman-Martinez, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10634-10637; 'Enantioselective Synthesis of Allylboronates Bearing a Tertiary or Quaternary B-Substituted Stereogenic Carbon by NHC-Cu-Catalyzed Substitution Reactions'.
- [57] J. Mulzer, L. Kattner, A. R. Strecker, C. Schroeder, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4218-4229; 'Highly Felkin-Anh selective Hiyama

- additions of chiral allylic bromides to aldehydes. Application to the first synthesis of nephromopsinic acid and its enantiomer'.
- [58] E. M. Flamme, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13644-13645; 'Enantioselective Synthesis of 1,5-anti- and 1,5-syn-Diols Using a Highly Diastereoselective One-Pot Double Allylboration Reaction Sequence'.
- [59] M. Chen, M. Handa, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14602-14603; 'Enantioselective Synthesis of 2-Methyl-1,2-syn- and 2-Methyl-1,2-anti-3-butenediols via Allene Hydroboration–Aldehyde Allylboration Reaction Sequences'.
- [60] S. M. Winbush, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4344-4347; 'Enantioselective Synthesis of (Z)-1,2-anti-2,5-anti-Triol Monosilyl Ethers Using a Cross-Metathesis Allylboration Sequence'.
- [61] H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14856-14857; 'Copper-Catalyzed Enantioselective Substitution of Allylic Carbonates with Diboron: An Efficient Route to Optically Active α -Chiral Allylboronates'.
- [62] H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1039-1045; 'Copper-catalyzed substitution of allylic carbonates with diboron: A new approach to allylboronate synthesis'.
- [63] Y. Sasaki, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1226-1227; 'Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Monoborylation of 1,3-Dienes: Synthesis of Enantioenriched Cyclic Homoallyl- and Allylboronates'.
- [64] C. A. Berg, N. C. Eichenauer, J. Pietruszka, *Pure Appl. Chem.* **2012**, 84, 2339-2416; '(2R,3R)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol: Valuable reagent in the asymmetric synthesis of organoboronates'.
- [65] M. Bishop, V. Cmrecki, V. Ophoven, J. Pietruszka, *Synthesis* **2008**, 2488-2490; 'Synthesis of (2R,3R)-1,4-dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol'.
- [66] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9194-9200; '(2R,3R)-1,4-dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenyl-2,3-butanediol: Chiral auxiliary and efficient protecting group for boronic acids'.
- [67] J. Pietruszka, N. Schone, *Angew.Chem.Int. Ed.* **2003**, 42, 5638-5641; '[3,3] sigmatropic rearrangement of boron-containing allyl alcohols: Synthesis of allyl addition reagents'.

- [68] J. Pietruszka, N. Schoene, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5011-5019; 'New 1,3-disubstituted enantiomerically pure allylboronic esters by Johnson rearrangement of boron-substituted allyl alcohols'.
- [69] U. Henriksen, J. P. Snyder, T. A. Halgren, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3767-3768; '(1,3)-Sigmatropic shifts of allylamine and allylborane. Flexible models for possible pseudopericyclic reactions'.
- [70] K. G. Hancock, J. D. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6463-6465; 'Thermal isomerization of but-1-en-3-yl(dimethylamino)ethylborane. Reluctant 1,3-sigmatropic shift of boron in an unusually stable allylborane'.
- [71] A. K. Mandal, J. S. Schneekloth, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3645-3648; 'Stereoselective Assembly of a 1,3-Diene via Coupling between an Allenic Acetate and a (B)-Alkylborane: Synthetic Studies on Amphidinolide B1'.
- [72] S. Tang, X. Xie, X. Wang, L. He, K. Xu, X. She, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8234-8240; 'Concise Total Syntheses of (+)-Strictifolione and (6R)-6-[(4R,6R)-4,6-Dihydroxy-10-phenyldec-1-enyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one'.
- [73] A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, P. D. de Koning, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1999**, 65, 375-380; 'Bidirectional Asymmetric Allylboration. A Convenient Asymmetric Synthesis of C₂-Symmetric 3-Methylenepentane-1,5-diols and Rapid Access to C₂-Symmetric Spiroketal'.
- [74] J. Kister, P. Nuhant, R. Lira, A. Sorg, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1868-1871; 'Enantio- and Diastereoselective Synthesis of (E)-1,5-syn-Diols: Application to the Synthesis of the C(23)-C(40) Fragment of Tetrafibricin'.
- [75] E. M. Flamme, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1411-1414; 'Synthesis of the C(1)-C(25) Fragment of Amphidinol 3: Application of the Double-Allylboration Reaction for Synthesis of 1,5-Diols'.
- [76] R. M. Owen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3941-3944; 'Stereoselective Synthesis of the C(1)-C(11) Fragment of Peloruside A'.
- [77] S. R. Chemler, W. R. Roush, in *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2007**, pp. 403-490.
- [78] R. Lira, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2007**, 9, 533-536; 'Stereoselective Synthesis of the C(1)-C(19) Fragment of Tetrafibricin'.

- [79] R. H. Bates, J. B. Shotwell, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4343-4346; 'Stereoselective Syntheses of the C(1)–C(9) Fragment of Amphidinolide C'.
- [80] J. D. Hicks, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 681-684; 'Synthesis of the C(26)–C(42) and C(43)–C(67) Pyran-Containing Fragments of Amphidinol 3 via a Common Pyran Intermediate'.
- [81] P. Nuhant, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5340-5343; 'Enantio- and Diastereoselective Synthesis of N-Acetyl Dihydropyridone Methyl Ester'.
- [82] P. Nuhant, J. Kister, R. Lira, A. Sorg, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 6497-6512; 'Development of a double allylboration reagent targeting 1,5-syn-(E)-diols: application to the synthesis of the C(23)–C(40) fragment of tetrafibricin'.
- [83] M. J. Hesse, S. Essafi, C. G. Watson, J. N. Harvey, D. Hirst, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, n/a-n/a; 'Highly Selective Allylborations of Aldehydes Using α,α -Disubstituted Allylic Pinacol Boronic Esters'.
- [84] E. T. Kiesewetter, R. V. O'Brien, E. C. Yu, S. J. Meek, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6026-6029; 'Synthesis of Z-(Pinacolato)allylboron and Z-(Pinacolato)alkenylboron Compounds through Stereoselective Catalytic Cross-Metathesis'.
- [85] A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945-950; 'Catalytic Asymmetric Olefin Metathesis'.
- [86] R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633; 'Molybdenum and Tungsten Imido Alkylidene Complexes as Efficient Olefin-Metathesis Catalysts'.
- [87] J. A. Jernelius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 7345-7351; 'Enantioselective synthesis of cyclic allylboronates by Mo-catalyzed asymmetric ring-closing metathesis (ARCM). A one-pot protocol for net catalytic enantioselective cross metathesis'.
- [88] J. S. Cannon, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9001-9004; 'Alkene Chemoselectivity in Ruthenium-Catalyzed Z-Selective Olefin Metathesis'.
- [89] R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10258-10261; 'Readily Accessible and Easily Modifiable Ru-Based Catalysts for Efficient and Z-Selective Ring-Opening Metathesis Polymerization and Ring-Opening/Cross-Metathesis'.

- [90] G. Occhipinti, F. R. Hansen, K. W. Törnroos, V. R. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3331-3334; 'Simple and Highly Z-Selective Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalyst'.
- [91] M. J. Koh, R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1968-1972; 'Broadly Applicable Z- and Diastereoselective Ring-Opening/Cross-Metathesis Catalyzed by a Dithiolate Ru Complex'.
- [92] B. L. Quigley, R. H. Grubbs, *Chemical Science* **2014**, *5*, 501-506; 'Ruthenium-catalysed Z-selective cross metathesis of allylic-substituted olefins'.
- [93] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2794-2819; 'Alkyne Metathesis on the Rise'.
- [94] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527; 'Metathesis Reactions in Total Synthesis'.
- [95] H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Busmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 58-71; 'New Approaches to Olefin Cross-Metathesis'.
- [96] C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031-6034; 'Synthesis of Functionalized Vinyl Boronates via Ruthenium-Catalyzed Olefin Cross-Metathesis and Subsequent Conversion to Vinyl Halides'.
- [97] J. Esteban, A. M. Costa, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4843-4846; 'Synthesis of Amphidinolide E C₁₀-C₂₆ Fragment'.
- [98] C. H. Xing, Y. X. Liao, Y. M. Zhang, D. Sabarova, M. Bassous, Q. S. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1115-1118; 'Asymmetric Allylboration of Aldehydes with Pinacol Allylboronates Catalyzed by 1,1'-Spirobiindane-7,7'-diol (SPINOL) Based Phosphoric Acids'.
- [99] P. Jain, H. Wang, K. N. Houk, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391-1394; 'Bronsted Acid Catalyzed Asymmetric Propargylation of Aldehydes'.
- [100] Y. Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11121-11124; 'A Catalytic Asymmetric Borono Variant of Hosomi-Sakurai Reactions with N,O-Aminals'.
- [101] P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886; 'Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Allylboration of Aldehydes'.

- [102] D. G. Hall, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 913-927; 'New preparative methods for allylic boronates and their application in stereoselective catalytic allylboration'.
- [103] L. Carosi, H. Lachance, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8981-8985; 'Additions of functionalized α -substituted allylborationates to aldehydes under the novel Lewis and Brønsted acid catalyzed manifolds'.
- [104] H. Wang, P. Jain, J. C. Antilla, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1208-1215; 'Origins of Stereoselectivities in Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Allylboration and Propargylations of Aldehydes'.
- [105] S. Gandhi, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2573-2576; 'Catalytic Asymmetric Three-Component Synthesis of Homoallylic Amines'.
- [106] D. S. Barnett, P. N. Moquist, S. E. Schaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8679-8682; 'The Mechanism and an Improved Asymmetric Allylboration of Ketones Catalyzed by Chiral Biphenols'.
- [107] M. N. Grayson, S. C. Pellegrinet, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2716-2722; 'Mechanistic Insights into the BINOL-Derived Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Allylboration of Aldehydes'.
- [108] C. Yang, X. S. Xue, J. L. Jin, X. Li, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076-7085; 'Theoretical Study on the Acidities of Chiral Phosphoric Acids in Dimethyl Sulfoxide: Hints for Organocatalysis'.
- [109] D. Böse, P. Niesobski, M. Lübcke, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4699-4703; 'A Diastereoselective One-Pot, Three-Step Cascade toward α -Substituted Allylborationic Esters'.
- [110] J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 4179-4212; 'Palladium-catalysed reactions of alcohols. Part B: Formation of C–C and C–N bonds from unsaturated alcohols'.
- [111] Z.-L. Tao, W.-Q. Zhang, D.-F. Chen, A. Adele, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9255-9258; 'Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Pyrazol-5-ones with Allylic Alcohols: The Role of the Chiral Phosphoric Acid in C–O Bond Cleavage and Stereocontrol'.
- [112] F. Ozawa, H. Okamoto, S. Kawagishi, S. Yamamoto, T. Minami, M. Yoshifuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968-10969; ' $(\pi$ -Allyl)palladium Complexes Bearing Diphosphinidenecyclobutene Ligands (DPCB): Highly Active Catalysts for Direct Conversion of Allylic Alcohols'.

- [113] Y. Tamaru, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647-2656; 'Activation of Allyl Alcohols as Allyl Cations, Allyl Anions, and Amphiphilic Allylic Species by Palladium'.
- [114] B. Sundararaju, M. Achard, C. Bruneau, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4467-4483; 'Transition metal catalyzed nucleophilic allylic substitution: activation of allylic alcohols via π -allylic species'.
- [115] M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 994-995; 'Allylic Alcohols: Sustainable Sources for Catalytic Enantioselective Alkylation Reactions'.
- [116] M. Raducan, R. Alam, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13050-13053; 'Palladium-Catalyzed Synthesis and Isolation of Functionalized Allylboronic Acids: Selective, Direct Allylboration of Ketones'.
- [117] N. Selander, S. Sebelius, C. Estay, K. J. Szabó, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4085-4087; 'Highly Selective and Robust Palladium-Catalyzed Carbon–Carbon Coupling between Allyl Alcohols and Aldehydes via Transient Allylboronic Acids'.
- [118] V. J. Olsson, S. Sebelius, N. Selander, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4588-4589; 'Direct Boronation of Allyl Alcohols with Diboronic Acid Using Palladium Pincer-Complex Catalysis. A Remarkably Facile Allylic Displacement of the Hydroxy Group under Mild Reaction Conditions'.
- [119] S. Sebelius, V. J. Olsson, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8150-8151; 'Palladium-Catalyzed Coupling of Allylboronic Acids with Iodobenzenes. Selective Formation of the Branched Allylic Product in the Absence of Directing Groups'.
- [120] N. Selander, A. Kipke, S. Sebelius, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13723-13731; 'Petasis Borono-Mannich Reaction and Allylation of Carbonyl Compounds via Transient Allyl Boronates Generated by Palladium-Catalyzed Substitution of Allyl Alcohols. An Efficient One-Pot Route to Stereodefined α -Amino Acids and Homoallyl Alcohols'.
- [121] N. Selander, J. R. Paasch, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 133, 409-411; 'Palladium-Catalyzed Allylic C–OH Functionalization for Efficient Synthesis of Functionalized Allylsilanes'.
- [122] R. Alam, M. Raducan, L. Eriksson, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2546-2549; 'Selective Formation of Adjacent Stereocenters by Allylboration of Ketones under Mild Neutral Conditions'.

- [123] G. Jiang, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9471-9474; 'Direct Asymmetric α -Allylation of Aldehydes with Simple Allylic Alcohols Enabled by the Concerted Action of Three Different Catalysts'.
- [124] S. Bartlett, D. Böse, D. Ghori, B. Mechsner, J. Pietruszka, *Synthesis* **2013**, 1106-1114; 'Enantiomerically Pure Allylboronic Esters as Versatile Reagents in the Enantioselective Synthesis of Dihydro- α -pyrone-Containing Natural Products'.
- [125] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8287-8297; 'Synthesis of Enantiomerically Pure Cyclopropanes from Cyclopropylboronic Acids†'.
- [126] J. M. Larsson, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 443-455; 'Mechanistic Investigation of the Palladium-Catalyzed Synthesis of Allylic Silanes and Boronates from Allylic Alcohols'.
- [127] P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1416-1419; 'Ni- and Pd-Catalyzed Synthesis of Substituted and Functionalized Allylic Boronates'.
- [128] T. Ishiyama, T.-a. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6889-6892; 'A synthesis of Allylboronates via the Palladium(o)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Bis(pinacolato)diboron with Allylic Acetates'.
- [129] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17160-17161; 'Prevention of Undesirable Isomerization during Olefin Metathesis'.
- [130] S. Manzini, A. Poater, D. J. Nelson, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, n/a-n/a; 'Insights into the Decomposition of Olefin Metathesis Precatalysts'.
- [131] B. K. Keitz, A. Fedorov, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2040-2043; 'Cis-Selective Ring-Opening Metathesis Polymerization with Ruthenium Catalysts'.
- [132] M. Nagano, M. Tanaka, M. Doi, Y. Demizu, M. Kurihara, H. Suemune, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1135-1137; 'Helical-Screw Directions of Diastereoisomeric Cyclic α -Amino Acid Oligomers'.
- [133] F. M. Geisler, G. Helmchen, *Synthesis* **2006**, 2201-2205; 'A Straightforward Synthesis of (3S)-4-Methoxybutane-1,3-diol and its Use as Chiral Auxiliary for the Preparation of (pS)-1-(Diphenylphosphino)-2-formyl-1',2',3',4',5'-pentamethylferrocene'.
- [134] M. Chen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2706-2709; 'Highly (E)-Selective $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -Promoted Allylboration of Chiral Nonracemic α -Substituted Allylboronates and Analysis of the Origin of Stereocontrol'.

- [135] C. A. Incerti-Pradillos, M. A. Kabeshov, A. V. Malkov, *Angew.Chem.Int. Ed.* **2013**, *52*, 5338-5341; 'Highly Stereoselective Synthesis of Z-Homoallylic Alcohols by Kinetic Resolution of Racemic Secondary Allyl Boronates'.
- [136] D. R. Fandrick, J. Saha, K. R. Fandrick, S. Sanyal, J. Ogikubo, H. Lee, F. Roschangar, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5616-5619; 'Zinc-Catalyzed Allenylations of Aldehydes and Ketones'.
- [137] H. Wu, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3780-3783; 'An Efficient, Practical, and Enantioselective Method for Synthesis of Homoallenylamides Catalyzed by an Aminoalcohol-Derived, Boron-Based Catalyst'.
- [138] N. W. Mszar, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3362-3365; 'NHC-Cu-Catalyzed Addition of Propargylboron Reagents to Phosphinoylimines. Enantioselective Synthesis of Trimethylsilyl-Substituted Homoallenylamides and Application to the Synthesis of S(-)-Cyclosporidin'.
- [139] T. M. Hansen, G. J. Florence, P. Lugo-Mas, J. H. Chen, J. N. Abrams, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57-59; 'Highly chemoselective oxidation of 1,5-diols to delta-lactones with TEMPO/BAIB'.
- [140] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390; 'A convenient procedure for the monosilylation of symmetric 1,n-diols'.
- [141] G. Reddipalli, M. Venkataiah, N. W. Fadnavis, *Tetrahedron* **2010**, *21*, 320-324; 'Chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of rugulactone'.
- [142] F. Allais, M. Aouhansou, A. Majira, P. H. Ducrot, *Synthesis* **2010**, 2787-2793; 'Asymmetric Total Synthesis of Rugulactone, an alpha-Pyrone from *Cryptocarya rugulosa*'.
- [143] D. K. Reddy, V. Shekhar, P. Prabhakar, B. C. Babu, B. Siddhardha, U. S. N. Murthy, Y. Venkateswarlu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4657-4663; 'Stereoselective synthesis and biological evaluation of (R)-rugulactone, (6R)-((4R)-hydroxy-6-phenyl-hex-2-enyl)-5,6-dihydro-pyran-2-one and its 4S epimer'.
- [144] D. K. Reddy, V. Shekhar, T. S. Reddy, S. P. Reddy, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron* **2009**, *20*, 2315-2319; 'Stereoselective first total synthesis of (R)-rugulactone'.
- [145] D. Bose, M. Lubcke, J. Pietruszka, *Synthesis* **2013**, 729-733; 'A Mild PPTS-Catalyzed Acetalization of alpha,beta-Unsaturated Aldehydes: The First Single-Step Protocol towards Benzylic Acetals'.

- [146] J. S. Yadav, B. Ganganna, D. C. Bhunia, *Synthesis* **2012**, 1365-1372; 'First Stereoselective Total Synthesis of Cryptomoscatone D2 and Syntheses of (5*R*,7*S*)-Kurzilactone and (+)-Cryptofolione by an Asymmetric Acetate Aldol Approach'.
- [147] G. E. Raelison, C. Terreaux, E. F. Queiroz, F. Zsila, M. Simonyi, S. Antus, A. Randriantsoa, K. Hostettmann, *Hel. Chim. Acta* **2001**, 84, 3470-3476; 'Absolute Configuration of Two New 6-Alkylated α -Pyrones (=2*H*-Pyran-2-ones) from *Ravensara crassifolia*'.
- [148] G. Sabitha, B. Vangala, S. S. S. Reddy, J. S. Yadav, *Hel. Chim. Acta* **2010**, 93, 329-338; 'Total Synthesis of (+)-Cryptocaryalactone and of a Diastereoisomer of (+)-Strictifolione via Ring-Closing Metathesis (RCM) and Olefin Cross-Metathesis (CM)'.
- [149] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 660-719; 'Recent Advances in the Chemistry and Biology of Naturally Occurring Antibiotics'.
- [150] G. Taubes, *Science* **2008**, 321, 356-361; 'The Bacteria Fight Back'.
- [151] L. L. Silver, *Clin. Microbiol. Rev.* **2011**, 24, 71-109; 'Challenges of Antibacterial Discovery'.
- [152] G. D. Wright, *Can. J. Microbiology* **2014**, 60, 147-154; 'Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery'.
- [153] G. A. Strobel, *Critical reviews in biotechnology* **2002**, 22, 315-333; 'Rainforest endophytes and bioactive products'.
- [154] B. Schulz, C. Boyle, S. Draeger, A.-K. Römmert, K. Krohn, *Mycol. Res.* **2002**, 106, 996-1004; 'Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites'.
- [155] H. W. Zhang, Y. C. Song, R. X. Tan, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 753-771; 'Biology and chemistry of endophytes'.
- [156] N. Okamura, H. Haraguchi, K. Hashimoto, A. Yagi, *Phytochemistry* **1993**, 34, 1005-1009; 'Altersolanol-related antimicrobial compounds from a strain of *Alternaria solani*'.
- [157] A. Debbab, A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, W. E. G. Müller, F. Totzke, U. Zirrgiebel, C. Schächtele, M. H. G. Kubbutat, W. H. Lin, M. Mosaddak, A. Hakiki, P. Proksch, R. Ebel, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 626-631; 'Bioactive Metabolites from the Endophytic Fungus *Stemphylium globuliferum* Isolated from *Mentha pulegium*'.

- [158] H. Haraguchi, T. Abo, A. Fukuda, N. Okamura, A. Yagi, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 989-992; 'Mode of phytotoxic action of altersolanols'.
- [159] N. Okamura, K. Mimura, H. Haraguchi, K. Shingu, K. Miyahara, A. Yagi, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 77-80; 'Altersolanol-related compounds from the culture liquid of *Alternaria solani*'.
- [160] A. Debbab, A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, A. Pretsch, G. Pescitelli, T. Kurtan, P. Proksch, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1351-1359; 'New Anthracene Derivatives - Structure Elucidation and Antimicrobial Activity'.
- [161] A. Pretsch, P. Proksch, A. Debbab, 2010, Novel Anthraquinone Derivatives, SEALIFE PHARMA GMBH (Technopark 1, Tulln, A-3430, AT).
- [162] A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, W. E. Muller, S. Kozytska, U. Hentschel, P. Proksch, R. Ebel, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1716-1725; 'Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Ampelomyces* sp. isolated from the medicinal plant *Urospermum picroides*'.
- [163] R. Suemitsu, T. Ueshima, T. Yamamoto, S. Yanagawase, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3251-3254; 'Alterporriol C: A modified bianthraquinone from *Alternaria porri*'.
- [164] K. Krohn, H. Markus, H. P. Kraemer, W. Frank, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1033-1041; '*rac*-Altersolanol-A and Related Tetrahydroanthraquinones, Total Synthesis and Cyto-Toxic Properties'.
- [165] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122; 'Synthesis in the hydroaromatic tier'.
- [166] J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 16-33; 'Diels-Alder reactions II: The Reaction Mechanism'.
- [167] J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 211-230; 'Diels-Alder-Reactions Part I: New Preparative Aspects'.
- [168] P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436-4437; 'Acceleration Of The Diels-Alder Reaction by Aluminium Chloride'.
- [169] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797-869; 'Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie'.
- [170] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17-22; 'Conservation of orbital symmetry'.

- [171] L. Burke, G. Leroy, M. Sana, *Theor. Chim. Acta* **1975**, *40*, 313-321; 'Theoretical study of the Diels-Alder reaction'.
- [172] D. Poppinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7486-7488; 'Concerted 1,3-dipolar addition of fulminic acid to acetylene and ethylene. Ab initio molecular orbital study'.
- [173] R. E. Townshend, G. Ramunni, G. Segal, W. J. Hehre, L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2190-2198; 'Organic transition states. V. The Diels-Alder reaction'.
- [174] P. Caramella, K. N. Houk, L. N. Domelsmith, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4511-4514; 'The dichotomy between cycloaddition transition states calculated by semiempirical and ab initio techniques'.
- [175] K. Fukui, in *Orientation and Stereoselection*, Vol. 15/1, Springer Berlin Heidelberg, **1970**, pp. 1-85.
- [176] W. C. Herndon, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 157-179; 'Theory of cycloaddition reactions'.
- [177] K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361-369; 'Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions'.
- [178] R. Sustmann, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 40, **1974**, p. 569.
- [179] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094; 'Generalized frontier orbitals of alkenes and dienes. Regioselectivity in Diels-Alder reactions'.
- [180] S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1979**, 437-438; 'Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Alkoxyaluminium Dichloride'.
- [181] H. Du, K. Ding, in *Handbook of Cyclization Reactions*, Vol. 1 (Ed.: S. Ma), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2010**, pp. 1-57.
- [182] E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667; 'Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications'.
- [183] D. A. Evans, J. S. Johnson, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Vol. 3 (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, pp. 1177-1235.
- [184] H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019; 'Catalytic asymmetric Diels Alder reactions'.
- [185] W. Oppolzer, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 315-399.

- [186] C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2056-2077; 'Quinones as Dienophiles in the Diels–Alder Reaction: History and Applications in Total Synthesis'.
- [187] J.-A. Funel, S. Abele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822-3863; 'Industrial Applications of the Diels–Alder Reaction'.
- [188] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698; 'The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis'.
- [189] T. R. Kelly, A. Whiting, N. S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510-3512; 'Rationally designed, chiral Lewis acid for the asymmetric induction of some Diels–Alder reactions'.
- [190] M. Breuning, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1559-1562; 'Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions of 1,4-Quinone Monoketals'.
- [191] J. Maddaluno, *Synlett* **2006**, 2534-2547; 'Selectivity controls in the 4+2 cycloadditions of 1-oxygenated dienes'.
- [192] K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949-3954; 'Catalytic asymmetric glyoxylate-ene reaction: a practical access to α -hydroxy esters in high enantiomeric purities'.
- [193] K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asym.* **1991**, *2*, 643-646; 'Chiral titanium complex-catalyzed Diels–Alder reaction: A practical route to anthracycline intermediates'.
- [194] K. Mikami, M. Terada, Y. Matsumoto, M. Tanaka, Y. Nakamura, *Microporous and Mesoporous Materials* **1998**, *21*, 461-466; 'Efficient preparation of binaphthol-derived active $[\mu]_3$ -oxo titanium catalyst by using hydrated Na-zeolites (molecular sieves)'.
- [195] G. H. Posner, H. Dai, D. S. Bull, J.-K. Lee, F. Eydoux, Y. Ishihara, W. Welsh, N. Pryor, S. Petr, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 671-676; 'Lewis Acid-Promoted, Stereocontrolled, Gram Scale, Diels–Alder Cycloadditions of Electronically Matched 2-Pyrones and Vinyl Ethers: The Critical Importance of Molecular Sieves and the Temperature of Titanium Coordination with the Pyrone'.
- [196] M. Terada, Y. Matsumoto, Y. Nakamura, K. Mikami, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 267-272; 'Molecular assembly of BINOL-Ti complexes into an active μ_3 -oxo titanium catalyst'.

- [197] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359-5371; 'Total Synthesis of Colombiasin A and Determination of Its Absolute Configuration'.
- [198] J. D. White, Y. Choi, *Hel. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4306-4327; 'Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reactions of Benzoquinone. Total Synthesis of (-)-Ibogamine'.
- [199] J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373-2376; 'Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction of Benzoquinone. Total Synthesis of (-)-Ibogamine†'.
- [200] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543-2547; 'Totalsynthese von Colombiasin A'.
- [201] D. E. Ward, J. Shen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2843-2846; 'Enantioselective Total Synthesis of Cyathin A₃†'.
- [202] Y. Tamura, T. Yakura, H. Tohma, K. Ki-kuchi, Y. Kita, *Synthesis* **1989**, 126-127; 'Hypervalent Iodine Oxidation of p-Alkoxy- and Related Phenols: A Facile and Efficient Synthesis of p-Quinones'.
- [203] M. C. Pirrung, D. S. Nunn, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6591-6594; 'Synthesis of quinone monoketals by diol exchange'.
- [204] M.-E. Trân-Huu-Dâu, R. Wartchow, E. Winterfeldt, Y.-S. Wong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2349-2369; 'New Cyclohexadienone Derivatives: Preparation and Chiral Discrimination in High-Pressure Diels-Alder Cycloadditions'.
- [205] R. W. Hoffmann, H. Knust, *Synlett* **2004**, 1419,1421; 'Synthesis and Refunctionalization of Hexahydro-naphthalenone Systems'.
- [206] D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1430; 'Cyclohexadienone Ketals and Quinols: Four Building Blocks Potentially Useful for Enantioselective Synthesis'.
- [207] S. Rodríguez, P. Wipf, *Synthesis* **2004**, 2767-2783; 'Oxidative Spiroacetalizations and Spirolactonizations of Arenes'.
- [208] A. E. Hayden, J. DeChancie, A. H. George, M. Dai, M. Yu, S. J. Danishefsky, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6770-6776; 'Origins of the Regioselectivities in the Diels-Alder Reactions of Vinylindenes with 1,4-Quinone Monoketal and Acrolein Dienophiles'.

- [209] J. T. Hammill, J. Contreras-García, A. M. Virshup, D. N. Beratan, W. Yang, P. Wipf, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 5852-5862; 'Synthesis and chemical diversity analysis of bicyclo[3.3.1]non-3-en-2-ones'.
- [210] L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 2235-2261; 'Hypervalent iodine-mediated phenol dearomatization in natural product synthesis'.
- [211] B. M. Trost, J. Ippen, W. C. Vladuchick, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8116-8118; 'The regioselectivity of the catalyzed and uncatalyzed Diels-Alder reaction'.
- [212] T. R. Kelly, M. Montury, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4311-4314; 'Lewis acid-catalyzed diels-alder reactions of peri-hydroxylated naphthoquinones: A regiochemical divergence'.
- [213] T. R. Kelly, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1387-1390; 'Regiochemical control in the diels alder reactions of substituted naphthoquinones: Orientational manipulation in the synthesis of anthraquinones'.
- [214] R. K. Boeckman, T. M. Dolak, K. O. Culos, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7098-7100; 'Diels-Alder cycloaddition of juglone derivatives: elucidation of factors influencing regiochemical control'.
- [215] A. E. Hayden, R. S. Paton, J. Becker, Y. H. Lim, K. C. Nicolaou, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 922-928; 'Origins of Regioselectivity of Diels-Alder Reactions for the Synthesis of Bisanthraquinone Antibiotic BE-43472B'.
- [216] K. C. Nicolaou, J. Becker, Y. H. Lim, A. Lemire, T. Neubauer, A. Montero, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14812-14826; 'Total Synthesis and Biological Evaluation of (+)- and (-)- Bisanthraquinone Antibiotic BE-43472B and Related Compounds'.
- [217] L. F. Tietze, C. Güntner, K. M. Gericke, I. Schuberth, G. Bunkoczi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2459-2467; 'A Diels–Alder Reaction for the Total Synthesis of the Novel Antibiotic Antitumor Agent Mensacarcin'.
- [218] Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538-7539; 'Vicinal diol cyclic sulfates. Like epoxides only more reactive'.
- [219] H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 56, 7051-7091; 'Cyclic Sulfites and Cyclic Sulfates in Organic Synthesis'.
- [220] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4911-4914; 'Regiospecific syntheses of quinones using vinylketene acetals derived from unsaturated esters'.

- [221] L. Boisvert, P. Brassard, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4052-4059; 'Regiospecific addition of monooxygenated dienes to halo quinones'.
- [222] B. Caron, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 771-784; 'An integrated approach to the synthesis of contiguously substituted xanthopurpurins, pachybasins and purpurins'.
- [223] T. N. Van, M. D'Hooghe, S. Pattyn, N. De Kimpe, *Synlett* **2004**, 1913-1916; 'Synthesis of functionalized 1,4-dihydro-9,10-anthraquinones and anthraquinones by ring closing metathesis using Grubbs' catalyst'.
- [224] A. Defoin, J. Pires, J. Streith, *Hel. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1653-1670; 'From 1-(Silyloxy)Butadiene to 4-Amino-4-Deoxy-DL-Erythrose and to 1-Amino-1-Deoxy-DL-Erythritol Derivatives via Hetero-Diels-Alder Reactions with Acylnitroso Dienophiles'.
- [225] P. Duhamel, D. Cahard, J.-M. Poirier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2509-2511; 'Unprecedented route to enolates from silyl enol ethers and enol acetates: reaction with hard and soft electrophiles'.
- [226] D. Cahard, P. Duhamel, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1023-1031; 'Alkoxide-mediated preparation of enolates from silyl enol ethers and enol acetates - From discovery to synthetic applications'.
- [227] P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunogues, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *43*, 2075-2088; 'A new practical synthesis of silyl enol ethers: Part I. From simple aldehydes and ketones'.
- [228] P. J. Kocienski, in *Protecting Groups*, Vol. 3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**.
- [229] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, pp. i-xxviii.
- [230] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669-1675; 'Total Synthesis of the CP Molecules CP-263,114 and CP-225,917— Part 1: Synthesis of Key Intermediates and Intelligence Gathering'.
- [231] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Hel. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385-391; 'Substitution of HMPT by the cyclic urea DMPU as a cosolvent for highly reactive nucleophiles and bases'.

- [232] D. P. Phillion, S. S. Andrew, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1477-1480; 'Synthesis and Reactivity of Diethyl Phosphonomethyltriflate'.
- [233] A. F. Kluge, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3629-3632; 'Phosphonate Reagents for Synthesis of Enol Ethers and Aldehyde Homologation'.
- [234] M. Tajbakhsh, A. Heydari, M. A. Khalilzadeh, M. M. Lakouraj, B. Zamenian, S. Khaksar, *Synlett* **2007**, 2347,2350; 'Amberlyst-15 as a Heterogeneous Reusable Catalyst for the Synthesis of α -Hydroxy Phosphonates in Water'.
- [235] A. F. Kluge, I. S. Cloudsdale, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4847-4852; 'Phosphonate reagents for the synthesis of enol ethers and one-carbon homologation to aldehydes'.
- [236] F. Iftene, G. David, B. Boutevin, R. Auvergne, A. Alaaeddine, R. Meghabar, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2012**, 50, 2432-2443; 'Novel dialkyl vinyl ether phosphonate monomers: Their synthesis and alternated radical copolymerizations with electron-accepting monomers'.
- [237] Y. Voquang, D. Carniato, L. Voquang, F. Legoffic, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1983**, 1505-1506; 'A Convenient One-Pot Synthesis of Polyenic Enol Ethers'.
- [238] J. Maddaluno, O. Gaonach, Y. Legallic, L. Duhamel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8591-8594; 'Conjugate-Elimination on Unsaturated Acetals - a One-Step Route to Functionalized 1,3-Dienes'.
- [239] C. Mioskowski, S. Manna, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 519-522; 'Reactivity of α,β -unsaturated acetals and ketals toward organolithium reagents in pentane'.
- [240] J. Maddaluno, O. Gaonach, Y. Le Gallic, L. Duhamel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8591-8594; 'Conjugate-elimination on unsaturated acetals: A one-step route to functionalized 1,3-dienes'.
- [241] C. Prandi, P. Venturello, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5458-5462; ' α,β -Unsaturated Acetals as Precursors of α -Substituted Ethoxy Dienes. Useful Reagents for Nucleophilic Acylation'.
- [242] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357-1358; 'A facile procedure for acetalization under aprotic conditions'.

- [243] J. L. Carr, D. A. Offermann, M. D. Holdom, P. Dusart, A. J. P. White, A. J. Beavil, R. J. Leatherbarrow, S. D. Lindell, B. J. Sutton, A. C. Spivey, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1824-1826; 'Total synthesis of (+/-)-aspercyclide A and its C19 methyl ether'.
- [244] B. M. Smith, A. E. Graham, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9317-9319; 'Indium triflate mediated acetalization of aldehydes and ketones'.
- [245] J. W. de Leeuw, E. R. de Waard, T. Beetz, H. O. Huisman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, 92, 1047-1052; ' α,β -Unsaturated acetals: Synthesis and mechanism of formation'.
- [246] T.-J. Lu, J.-F. Yang, L.-J. Sheu, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2931-2934; 'An Efficient Method for the Acetalization of α,β -Unsaturated Aldehydes'.
- [247] C. Huo, T. H. Chan, *Adv Synth Catal* **2009**, 351, 1933-1938; 'Carbon Tetrabromide/Sodium Triphenylphosphine-m-sulfonate (TPPMS) as an Efficient and Easily Recoverable Catalyst for Acetalization and Tetrahydropyranlation Reactions'.
- [248] K. Nakabayashi, M. Ohho, T. Niino, T. Kitamura, T. Yamaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 157; 'Synthesis of Allyl Acetals and Their Catalytic Claisen-Cope Rearrangement'.
- [249] M. Flock, M. Nieger, E. Breitmaier, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1993, 451-455; 'Diastereoselektive Synthese von Anthracyclinon-Vorläufern'.
- [250] B. E. Uno, E. P. Gillis, M. D. Burke, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 3130-3138; 'Vinyl MIDA boronate: a readily accessible and highly versatile building block for small molecule synthesis'.
- [251] J.-Y. Lallemand, Y. Six, L. Ricard, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 503-513; 'A Concise Synthesis of an Advanced Clerodin Intermediate through a Vaultier Tandem Reaction'.
- [252] T. W. Funk, J. Efskind, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2004**, 7, 187-190; 'Chemoselective Construction of Substituted Conjugated Dienes Using an Olefin Cross-Metathesis Protocol'.
- [253] J. Gorzynski Smith, *Synthesis* **1984**, 629-656; 'Synthetically Useful Reactions of Epoxides'.
- [254] G. A. Kraus, K. Frazier, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2579-2581; 'Preparation of allylic alcohols from epoxides using iodotrimethylsilane'.

- [255] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 247-254; 'Ring Opening of Oxiranes by Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate'.
- [256] A. Pelter, R. Al-Bayati, W. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 353-356; '2-trimethylsilyloxy-4-methoxyfuran: An excellent synthon for the production of 50substituted tetronates (4omethoxybutenolides)'.
- [257] F. F. Paintner, L. Allmendinger, G. Bauschke, *Synlett* **2005**, 2735,2738; 'A General Method for the Highly Regioselective Introduction of Substituents into the 3-Position of 5-Unsubstituted 4-O-Alkyl Tetronates'.
- [258] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258; 'Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 4. o-Iodoxybenzoic Acid as a Chemospecific Tool for Single Electron Transfer-Based Oxidation Processes'.
- [259] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993-996; 'Modulation of the Reactivity Profile of IBX by Ligand Complexation: Ambient Temperature Dehydrogenation of Aldehydes and Ketones to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds'.
- [260] K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, T. Montagnon, S. T. Harrison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996-1000; 'Oxidation of Silyl Enol Ethers by Using IBX and IBX·N-Oxide Complexes: A Mild and Selective Reaction for the Synthesis of Enones'.
- [261] T. Mukaiyama, J.-i. Matsuo, M. Yanagisawa, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1072-1073; 'A New and Efficient Method for Oxidation of Various Alcohols by Using *N*-tert-Butyl Phenylsulfinimidoyl Chloride'.
- [262] T. Mukaiyama, J.-i. Matsuo, H. Kitagawa, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1250-1251; 'A New and One-Pot Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones by Dehydrogenation of Various Ketones with *N*-tert-Butyl Phenylsulfinimidoyl Chloride'.
- [263] W. Gao, Z. He, Y. Qian, J. Zhao, Y. Huang, *Chemical Science* **2012**, *3*, 883-886; 'General palladium-catalyzed aerobic dehydrogenation to generate double bonds'.
- [264] T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566-14569; 'Synthesis of Cyclic Enones via Direct Palladium-Catalyzed Aerobic Dehydrogenation of Ketones'.
- [265] T. Diao, T. J. Wadzinski, S. S. Stahl, *Chemical Science* **2012**, *3*, 887-891; 'Direct aerobic α,β -dehydrogenation of aldehydes and ketones with a Pd(TFA)₂/4,5-diazafluorenone catalyst'.

- [266] K. Krohn, K. Tolkiehn, V. Lehne, H. W. Schmale, H. F. Grutzmacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1311-1328; 'Quinone Antibiotics with 5 Substituents at the Hydroaromatic Ring'.
- [267] K. Krohn, J. Vitz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1, 209-219; 'Total Synthesis of Premithramycinone H and Related Anthrapyran Antibiotics'.
- [268] D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4800-4802; 'Enantioselective and Structure-Selective Diels–Alder Reactions of Unsymmetrical Quinones Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Cation. Predictive Selection Rules'.
- [269] L. Foulgoc, D. Sissouma, M. Evain, S. Collet, A. Guingant, *Synlett* **2012**, 768-772; 'A Diels-Alder Approach to Anthrapyran Antibiotics'.
- [270] T. R. Kelly, M. Montury, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4309-4310; 'A regiochemically-controlled synthesis of altersolanol B'.
- [271] P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1092-1093; 'Total Synthesis of the Spiroketal Naphthoquinone (±)-Diepoxin σ '.
- [272] B. M. G. Gaveby, J. C. Huffman, P. Magnus, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3779-3780; '11a-Chlorination of the Shemyakin tricyclic ketone'.
- [273] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asym.* **1998**, 9, 1-45; 'C₂-Symmetric chiral bis(oxazoline)–metal complexes in catalytic asymmetric synthesis'.
- [274] R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 702-714; 'Metal-bis(oxazoline) complexes: From coordination chemistry to asymmetric catalysis'.
- [275] G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR284-PR437; 'Update 1 of: C₂-Symmetric Chiral Bis(oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis'.
- [276] E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807-6810; 'Highly enantioselective catalytic Diels-Alder addition promoted by a chiral bis(oxazoline)-magnesium complex'.
- [277] G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, N. Sardone, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 52, 12019-12030; 'Catalysis with inorganic cations. VI. The effect of chiral bis-oxazoline-magnesium perchlorate catalysts on chemo- and enantioselectivity of intramolecular Hetero Diels-Alder and ene reaction'.

- [278] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3815-3818; 'Conformationally constrained bis(oxazoline) derived chiral catalyst: A highly effective enantioselective Diels-Alder reaction'.
- [279] K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 346-355; 'Control of Diastereo- and Enantioselectivity in Metal-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones with Alkenes. Experimental and Theoretical Investigations'.
- [280] J. M. Takacs, E. C. Lawson, J. Michael Reno, M. A. Youngman, D. A. Quincy, *Tetrahedron: Asym.* **1997**, 8, 3073-3078; 'Enantioselective Diels-Alder reactions: room temperature bis(oxazoline)-zinc, -magnesium, and -copper triflate catalysts'.
- [281] P. Carbone, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 54, 6099-6110; 'Chiral Lewis acid controlled Diels-Alder reaction: Factors affecting the stereoselective formation of both enantiomers in the bis(oxazoline)-magnesium catalyzed process'.
- [282] D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559-7573; 'Chiral Bis(oxazoline)copper(II) Complexes as Lewis Acid Catalysts for the Enantioselective Diels-Alder Reaction'.
- [283] D. A. Evans, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10162-10163; 'Enantioselective Rare-Earth Catalyzed Quinone Diels-Alder Reactions'.
- [284] F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 178-180; 'New synthetic methods for the regioselective annelation of aromatic rings: 1-hydroxy-2,3-disubstituted naphthalenes and 1,4-dihydroxy-2,3-disubstituted naphthalenes'.
- [285] G. A. Kraus, H. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2263-2266; 'An annelation route to quionones'.
- [286] D. Mal, P. Pahari, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1892-1918; 'Recent Advances in the Hauser Annulation†'.
- [287] J. N. Freskos, G. W. Morrow, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 805-810; 'Synthesis of functionalized hydroxyphthalides and their conversion to 3-cyano-1(3H)-isobenzofuranones. The Diels-Alder reaction of methyl 4,4-diethoxybutynoate and cyclohexadienes'.
- [288] R. S. Marmor, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2901-2904; 'Improved synthesis of 5-alkylresorcinols'.

- [289] D. Mal, P. Pahari, S. R. De, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63, 11781-11792; 'Regiospecific synthesis of 3-(2,6-dihydroxyphenyl)phthalides: application to the synthesis of isopestacin and cryphonectric acid'.
- [290] G. Giuffredi, C. Bobbio, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5361-5364; 'Enantioselective Synthesis of a Key "A-Ring" Intermediate for the Preparation of 1 α -Fluoro Vitamin D₃ Analogues'.
- [291] M.-D. Ouzouni, D. Fokas, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6181-6189; 'Synthetic Studies of Kinamycin Antibiotics: Stereoselective Synthesis of the Highly Oxygenated D-Ring and Construction of the ABD-Ring System of Kinamycins'.
- [292] J.-T. Zhang, X.-L. Qi, J. Chen, B.-S. Li, Y.-B. Zhou, X.-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3946-3959; 'Total Synthesis of Malyngamides K, L, and 5"-*epi*-C and Absolute Configuration of Malyngamide L'.
- [293] K. C. Nicolaou, H. Li, A. L. Nold, D. Pappo, A. Lenzen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10356-10357; 'Total Synthesis of Kinamycins C, F, and J'.
- [294] X. Lei, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14790-14791; 'Total Synthesis of the Diazobenzofluorene Antibiotic (-)-Kinamycin C₁'.
- [295] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179; 'NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist'.
- [296] P. Li, J. Li, F. Arikian, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2429-2444; 'Stereoselective Total Synthesis of Etnangien and Etnangien Methyl Ester'.
- [297] K. J. Frankowski, B. Neuenswander, J. Aubé, *J. Chem. Res., Syn.* **2008**, 10, 721-725; 'Explorations of Stemona Alkaloid-Inspired Analogues: Skeletal Modification and Functional Group Diversification'.
- [298] P. V. Ramachandran, M. V. R. Reddy, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 583-586; 'Asymmetric synthesis of goniotalamin, hexadecanolide, massoia lactone, and parasorbic acid via sequential allylboration-esterification ring-closing metathesis reactions'.
- [299] G. Procter, A. T. Russell, P. J. Murphy, T. S. Tan, A. N. Mather, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 44, 3953-3973; 'Epoxy-silanes in organic synthesis'.

- [300] L. Shao, H. Kawano, M. Saburi, Y. Uchida, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 1997-2010; 'Asymmetric hydrogenation of 3,5-Dioxoesters catalyzed by Ru-binap complex: A short step asymmetric synthesis of 6-substituted 5,6-dihydro-2-pyrones'.
- [301] J. M. Oliveira, J. C. R. Freitas, J. V. Comasseto, P. H. Menezes, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 3003-3009; 'Synthesis of substituted α,β -unsaturated δ -lactones from vinyl tellurides'.
- [302] K. S. Kumar, C. S. Reddy, *Org Biomol Chem* **2012**, 10, 2647-2655; 'Total synthesis of (+)-anamarine'.
- [303] J. Pospíšil, I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5933-5937; 'Total synthesis of (R)-(+)-goniothalamine and (R)-(+)-goniothalamine oxide: first application of the sulfoxide-modified Julia olefination in total synthesis'.
- [304] M.-A. Virolleaud, C. Bressy, O. Piva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8081-8084; 'A straightforward synthesis of (E)- δ -alkenyl- β,γ -unsaturated δ -lactones by a tandem ring-closing/cross-coupling metathesis process'.
- [305] M. Quitschalle, M. Christmann, U. Bhatt, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1263-1265; 'Synthesis of unsaturated lactone moieties by asymmetric hetero Diels–Alder reactions with binaphthol-titanium complexes'.
- [306] G. Sabitha, K. Sudhakar, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8599-8602; 'Application of the Cosford cross-coupling protocol for the stereoselective synthesis of (R)-(+)-goniothalamine, (R)-(+)-kavain and (S)-(+)-7,8-dihydrokavain'.
- [307] A. Job, M. Wolberg, M. Müller, D. Enders, *Synlett* **2001**, 1796-1798; 'Asymmetric Synthesis of S-(+)-Argentilactone and S-(-)-Goniothalamine'.
- [308] M. Bishop, J. Pietruszka, *Synlett* **2011**, 2689-2692; 'Synthesis of Vinyl lactones via Allylic Oxidation of Alkenoic Acids'.
- [309] B. Bazán-Tejeda, G. Bluet, G. Broustal, J.-M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8358-8366; ' α,β -Unsaturated δ -Lactones from Copper-Catalyzed Asymmetric Vinylogous Mukaiyama Reactions of Aldehydes: Scope and Mechanistic Insights'.
- [310] Â. de Fátima, L. K. Kohn, M. A. Antônio, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, 13, 2927-2933; '(R)-Goniothalamine: total syntheses and cytotoxic activity against cancer cell lines'.

- [311] Â. de Fátima, L. K. Kohn, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 622-631; 'Cytotoxic activity of (S)-goniothalamin and analogues against human cancer cells'.
- [312] R. C. Barcelos, J. C. Pastre, V. Caixeta, R. A. Pilli, D. B. Vendramini-Costa, J. E. De Carvalho, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3635 - 3651; 'Synthesis of methoxylated goniothalamin, aza-goniothalamin and gamma-pyrone and their in vitro evaluation against human cancer cells'.
- [313] J. T. North, D. R. Kronenthal, A. J. Pullockaran, S. D. Real, H. Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3397-3400; 'Synthesis of 6-Cyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran and Other Substituted 2,2-Dimethyl-2H-1-benzopyrans'.
- [314] A. Nilsson, A. Ronlán, Vs. D. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1107-1110; 'A novel synthesis of 4-chloro-4-hethylcyclohexa-2,5-dienone and 4,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dienone'.
- [315] N. Bodipati, R. K. Peddinti, *Org Biomol Chem* **2012**, *10*, 4549-4553; 'Hypervalent iodine mediated synthesis of carbamate protected p-quinone monoimine ketals and p-benzoquinone monoketals'.
- [316] R. E. Banks, J. A. Miller, M. J. Nunn, P. Stanley, T. J. R. Weakley, Z. Ullah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1096-1102; 'Diels-Alder route to potential trichothecene precursors'.
- [317] R. J. Stoodley, W.-H. Yuen, *Chem. Commun.* **1997**, 1371-1372; 'Enhancement of endo selectivity in Diels-Alder reactions of methyl (E)-3-nitroacrylate with (E)-1-oxybuta-1,3-dienes'.
- [318] Y. Zhu, K. Burgess, *Adv Synth Catal* **2008**, *350*, 979-983; 'Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Vinyl Ethers'.
- [319] C. Gunawan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1388-1391; 'Mulberry Diels-Alder Adducts: Synthesis of Chalcomoracin and Mulberrofuran C Methyl Ethers'.

9 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. Jörg Pietruszka für die interessante und herausfordernde Zeit bedanken. Besonders für die vielen Freiheiten, die er mir während der Doktorarbeit gewährt hat, bin ich ihm zu Dank verpflichtet. Diese Freiheiten haben mir die Möglichkeit gegeben eigene Ideen zu entwickeln und zu verfolgen. Seine Ermutigungen haben mir geholfen auch schwierige Projekte zu Ende zu bringen.

Ebenso bei Prof. Dr. Müller möchte ich mich für die bereitwillige Übernahme der Bewertung der Arbeit als Zweitgutachter bedanken.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für ein zweijähriges Promotionsstipendium.

Es wäre unmöglich alle aktuellen und ehemaligen Mitarbeiter und Kollegen aus dem Institut für Bioorganische Chemie namentlich zu erwähnen ohne jemanden zu vergessen. Ihnen Allen bin ich für die familiäre Atmosphäre im Institut, für die tolle Zeit und für ihre Hilfsbereitschaft sehr dankbar. Konstruktives Arbeiten wäre ohne ein solches Umfeld nicht denkbar. Einige wenige möchte ich an dieser Stelle aber besonders erwähnen, weil sie aktiv zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Da sind zum einen meine Kollegen Rainer, Vera, Bea, Moni, Erik und Brigit, welche immer für einen reibungslosen Ablauf im Labor gesorgt haben und auf deren Unterstützung bei der Synthese und Analytik ich oft angewiesen war. Zum anderen sei an dieser Stelle auch den Mitarbeitern der Zentralanalytik (ZEA 3) für ihre Unterstützung in Analysefragen gedankt. Vielen Dank auch an Dr. Wolfgang Frey von Universität Stuttgart für die Röntgenstrukturanalysen.

Ganz besonders wird mir die Arbeit mit Marvin fehlen. Sein synthetisches Geschick und seine absolute Ruhe haben über die Jahre mehr als eines meiner Projekte gerettet. Auch ich habe viel von ihm gelernt. Danke auch an Patrik, Daniel, Basti und Sean, welche mir im Labor eine große Hilfe waren. Tom, der die Werte einer kritischen Diskussion hochgehalten und so manches meiner Manuskripte überprüft hat. Dennis danke ich für die vielen Korrekturen meiner Publikationen und Texte, welche dadurch eine neue Qualität erreicht haben. Von beinahe unschätzbarem Wert war die Hilfe von Caro für das Entstehen des vorliegenden Manuskripts. Besonders in der Schlussphase dieser Arbeit hat sie auf vielfältige Weise

Danksagung

mir viele Lasten und Sorgen abgenommen und so einen großen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Sie hat durch ihre Korrekturen diese Arbeit erst in eine leserliche Form gebracht. Vielen Dank dafür.

Wichtig waren mir aber auch die vielen Freundschaften, die aus den letzten Jahren hervorgegangen sind und die auch mal für Abwechslung bei der Arbeit und nach Feierabend gesorgt haben. Die „Lerngruppentreffen“ mit ihnen werden mir schon sehr bald fehlen.

Außerhalb des Labors konnte ich mir der stetigen Unterstützung durch meine große Familie immer sicher sein. Sie gab mir den Rückhalt und die Basis, die für die Bewältigung einer solchen Mammutaufgabe nötig waren und ihnen bin ich zum größten Dank verpflichtet.

Danke für Alles!

10 Erklärung

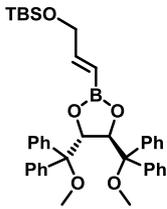
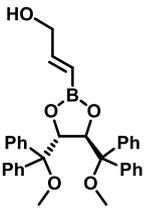
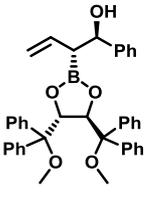
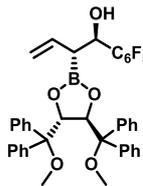
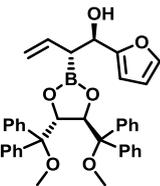
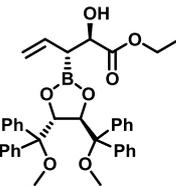
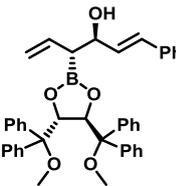
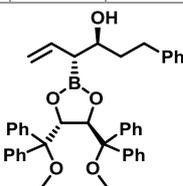
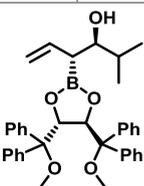
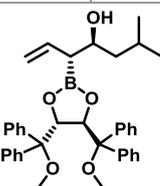
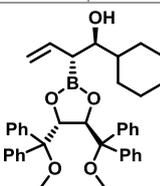
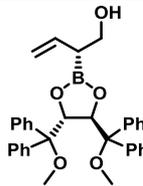
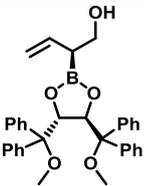
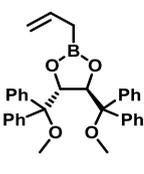
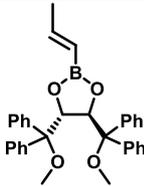
Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Dissertation wurde ausschließlich an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt. Es wurde zuvor kein weiterer Promotionsversuch unternommen.

Dietrich Böse

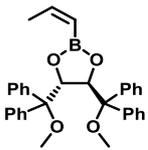
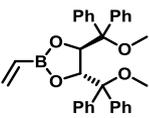
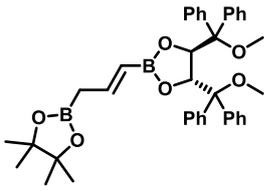
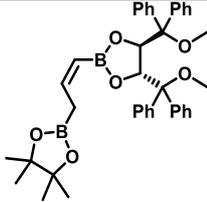
11 Formelregister

In Tabelle 39 sind alle in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen mit den entsprechenden Nummern dargestellt. Zusätzlich ist ein Verweis auf das entsprechende Kapitel im experimentellen Teil und auf die Abkürzung im Laborjournal gegeben.

Tabelle 39: Formelregister.

Synthese der α -chiralen Allylboronsäureester											
											
29	6.2.1		30	6.2.1		1c	6.2.2	DB233_1	1d	6.2.2	DB233_2
											
1e	6.2.2	DB233_3	1f	6.2.2	DB233_4	1g	6.2.2	DB233_5	1h	6.2.2	DB233_6
											
1i	6.2.2	DB233_7	1j	6.2.2	DB233_8	1k	6.2.2	DB233_9	1a	6.2.2	DB233_10
											
(R)-1b	6.2.2	(R)-DB236	(S)-1b	6.2.2	(S)-DB236	34	6.2.2		(E)-35	6.2.2	

Formelregister

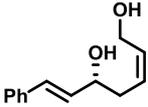
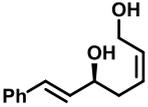
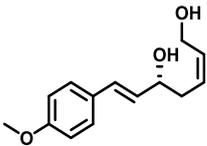
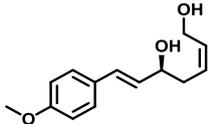
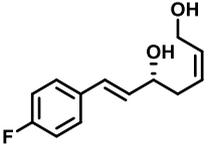
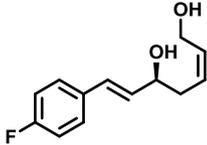
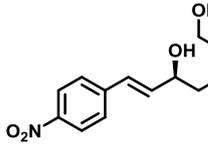
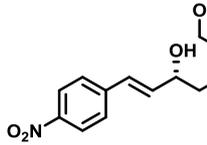
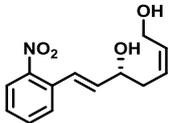
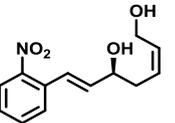
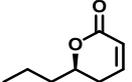
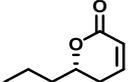
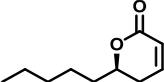
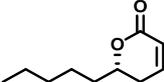
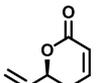
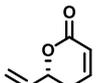
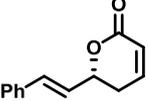
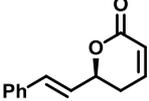
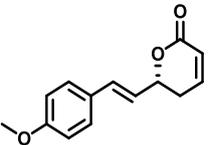
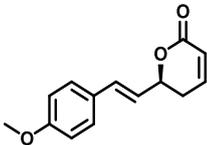
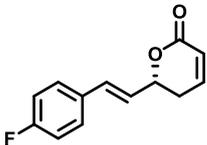
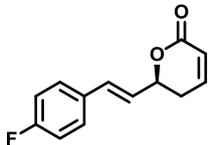
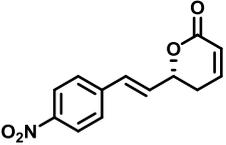
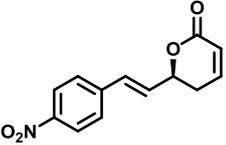
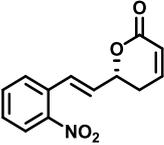
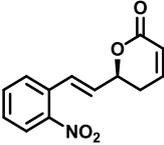
										
(Z)- 35	6.2.2	41	6.3	ML012	(E)- 40	6.3	(E)- ML013	(Z)- 40	6.3	(Z)- ML013

Formelregister

Synthese von Rugulacton											
109	6.4	DB011	2l	6.4	DB012	(S)- 106a	6.4.1	DB045_4	(R)- 106a	6.4.1	DB045_2
(S)- 107a	6.4.1	DB053_6	(R)- 107a	6.4.1	DB053_3	(S)- 110	6.4.1	DB054_7	(R)- 110	6.4.1	DB054_3
(S)- 111	6.4.1	DB055_8	(R)- 111	6.4.1	DB055_7	112	6.4.1	DB052	(R)- 102	6.4.1	DB056_5
(S)- 102	6.4.1	DB056_2									

Synthese von Goniotalamin und Derivaten											
(R)- 106b	6.5	BM013_1	(S)- 106b	6.5	BM013_1_1	(R)- 106c	6.5	BM013_2	(S)- 106c	6.5	BM013_2_1
(R)- 106d	6.5	SB008	(S)- 106d	6.5	SB008-B	(S)- 106j	6.5	SB009-B	(R)- 106j	6.5	SB009

Formelregister

							
(R)- 106e	6.5 DG014	(S)- 106e	6.5 DG014_2	(R)- 106f	6.5 DG016	(S)- 106f	6.5 DG016_2
							
(R)- 106g	6.5 SB007-B	(S)- 106g	6.5 SB007	(S)- 106h	6.5 SB004	(R)- 106h	6.5 SB004-B
							
(R)- 106i	6.5 SB003-B	(S)- 106i	6.5 SB003	(R)- 107c	6.5 BM014_1	(S)- 107c	6.5 BM014_1_1
							
(R)- 107d	6.5 BM014_2	(S)- 107d	6.5 BM014_2_1	(R)- 107e	6.5 SB011-B	(S)- 107e	6.5 SB011
							
(S)- 107j	6.5 DG008	(R)- 107j	6.5 DG008_2	(R)- 107b	6.5 DG015	(S)- 107b	6.5 DG015_2
							
(R)- 107f	6.5 DG017	(S)- 107f	6.5 DG017_2	(R)- 107g	6.5 DG019	(S)- 107g	6.5 DG019_2
							

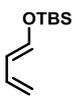
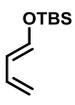
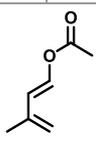
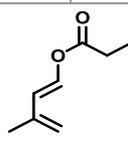
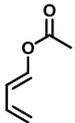
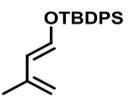
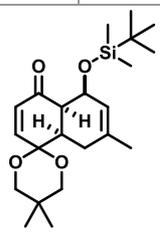
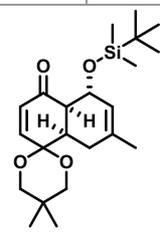
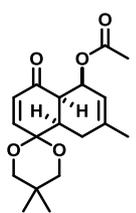
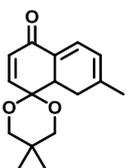
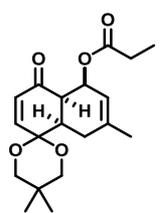
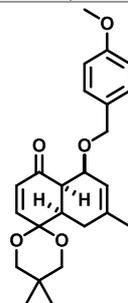
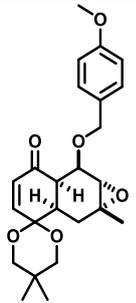
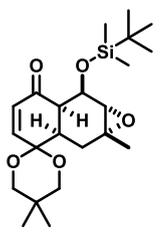
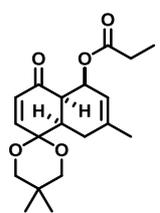
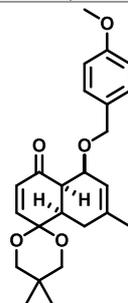
Formelregister

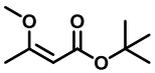
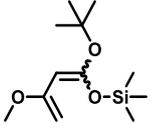
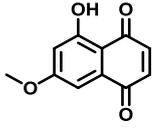
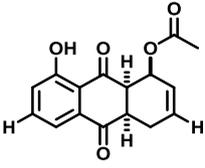
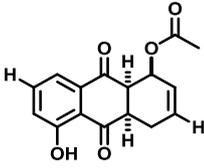
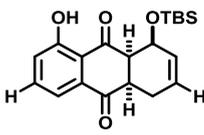
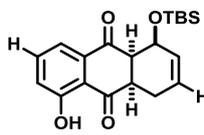
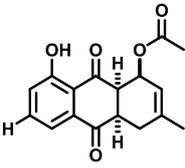
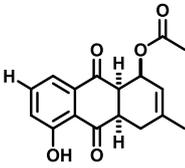
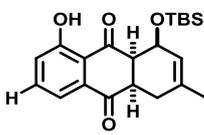
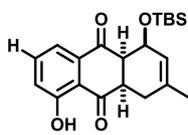
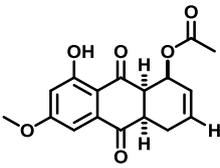
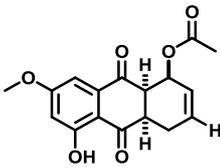
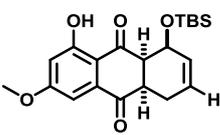
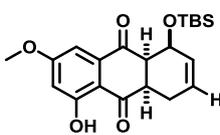
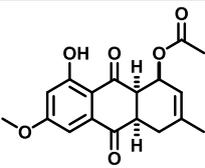
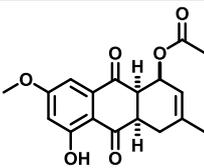
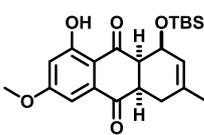
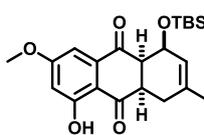
(R)- 107h	6.5	SB006-B	(S)- 107h	6.5	SB006	(R)- 107i	6.5	SB005-B	(S)- 107i	6.5	SB005
---------------------	-----	---------	---------------------	-----	-------	---------------------	-----	---------	---------------------	-----	-------

Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit benzylichen Alkoholen											
180a	6.6.1	DB141	180b	6.6.1	DB175	180c	6.6.1	DB166	180d	6.6.1	DB163
180e	6.6.1	DB168	180f	6.6.1	DB176	180g	6.6.1	DB177	180h	6.6.1	DB164
180i	6.6.1	DB165	185	6.6.1	DB155	168a	6.6.1	DB141			

Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M											
141	6.7	DB060	137b	6.7	DB081	204	6.7.1	DB083	190a	6.7.1	DB122
190b	6.7.1	DB128	190c	6.7.1	DB126	172	6.7.2	DB112	171a	6.7.2	DB115
						OTBS			OTIPS		

Formelregister

171b	6.7.2	DB117	171c	6.7.2	DB120	150a	6.7.1	DB096	150d	6.7.1	DB110
											
150c	6.7.1	DB140	150b	6.7.1	DB246	132b	6.7.1	DB102	132c	6.7.1	DB184
											
132a	6.7.1	DB247	150e	6.7.1	DB109	<i>endo</i> - 197a	6.7.4	DB097_endo	<i>exo</i> - 197a	6.7.4	DB097_exo
											
197b	6.7.4	DB108	208	6.7.4	DB181	197c	6.7.4	DB189	197d	6.7.4	DB157
											
198b	6.7.4	DB169	198a	6.7.4	DB121						

Studien zur substratabhängigen Regioselektivität von Diels-Alder Reaktionen											
											
218	6.8.1	DB033	124	6.8.1	DB042	125	6.8.1	DB043			
											
133-A	6.8.2	DB248_A	133-B	6.8.2	DB248_B	220-A	6.8.2	DB249_A	220-B	6.8.2	DB249_B
											
221-A	6.8.2	DB250_A	221-B	6.8.2	DB250_B	222-A	6.8.2	DB251_A	222-B	6.8.2	DB251_B
											
223-A	6.8.2	DB252_A	223-B	6.8.2	DB252_B	224-A	6.8.2	DB253_A	224-B	6.8.2	DB253_B
											
225-A	6.8.2	DB196_A	225-B	6.8.2	DB196_B	210-A	6.8.2	DB190_A	210-B	6.8.2	DB190_B