

**Studien
zur
Asymmetrischen
Vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
– **Dr. rer. nat.** –

genehmigte Dissertation
von
Dipl.-Chem. Serkan Simsek
geboren am 27.06.1981 in Hannover

2009

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2006 bis Juli 2009 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogenen Institutionen vollständig angegeben wurden.

Diese Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 31.07.2009

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 16.09.2009

Kurzfassung

Studien zur Asymmetrischen Vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion

Schlagworte: Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion, Asymmetrische Synthese, chirale Lewis-Säuren, Oxazaborolidine, Polyketide, Streptogramine

Polyketide stellen heute eine der wichtigsten Naturstoffklassen dar. Die strukturelle Komplexität und die daraus resultierenden vielfältigen biologischen Aktivitäten dieser Verbindungen waren in den letzten Jahrzehnten Anreiz für die synthetische organische Chemie zur Totalsynthese vieler unterschiedlicher Polyketide.

Stereoselektive Aldolreaktionen sind hierfür die wichtigsten Synthesemethoden. Allerdings ermöglichen diese nur den Aufbau von 1,3-funktionalisierten Bausteinen. Durch die vinyloge Erweiterung der Aldolreaktion in einer vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) können in einem Syntheseschritt γ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen generiert werden. Diese 1,5-funktionalisierten Intermediate können durch einfache Transformationen in größere Polyketidfragmenten umgewandelt werden, wodurch diese Methode immer mehr an Bedeutung für die Polyketidsynthese gewinnt. So wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Methoden zur stereoselektiven Reaktionsführung der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion entwickelt. Diese gewährleisteten jedoch nur eine eingeschränkte Anwendung in der Polyketidsynthese, da sie nur auf wenige, für die Polyketidsynthese eher unbedeutende Substrate beschränkt sind. Für eine breite Anwendung dieser Reaktion in der Polyketidsynthese bedarf es deswegen der Entwicklung neuer Methoden.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden unterschiedliche chirale Lewis-Säuren auf ihr Potential in der asymmetrischen vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit γ -methylierten Ketenacetalen untersucht. Hier erwiesen sich Oxazaborolidine als besonders effektiv, um die Reaktion in hohen Stereoselektivitäten durchzuführen.

Die neu entwickelten asymmetrischen vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktionen, wurden anschließend in der Formalsynthese von Streptogramin Naturstoffen angewandt.

Abstract

Studies on Asymmetric Vinylogous MUKAIYAMA-Aldolreaction

Keywords: vinylogous MUKAIYAMA-Aldolreaction, Asymmetric Synthesis, chiral Lewis-acids, Oxazaborolidines, Polyketides, Streptogramines

Today the polyketide class of natural products represents a great variety of structures with manifold biological activities. For this reason a lot of research groups work on the total synthesis on different polyketide derived natural products.

Stereoselective aldolreactions are one of the most important methods for synthesis of polyketides. However these high stereoselective methods allow only the construction of 1,3-functionalised fragments. Through the vinylogous extension of the aldolreaction in a vinylogous MUKAIYAMA-aldolreaction (VMAR), γ -hydroxy- α,β -unsaturated carbonyl-compounds can be generated in one step. These 1,5-functionalised versatile intermediates can easily be transformed to larger polyketidfragments with simple reactions, that is why this reaction becomes more important in total synthesis of polyketides. In the last years different approaches were described to control the vinylogous MUKAIYAMA-aldolreaction in high enantioselectivities. However previous methods are limited to few substrates which are rather unimportant for the synthesis of polyketides. Especially aliphatic aldehydes are a unmet challenge in this reaction.

In the course of this thesis different chiral Lewis-acids were tested in the asymmetric vinylogous MUKAIYAMA-aldolreaction on terminal substituted ketene acetals. Herein the use of Oxazaborolidines for the asymmetric vinylogous MUKAIYAMA-aldolreaction provided an efficient access to chiral building blocks for polyketide synthesis.

Additionally the new developed enantioselective method was used in the formal synthesis of Streptogramin natural products.

Danksagung

Für die Überlassung des Interessanten Themas, die intensive Betreuung während der Doktorarbeit und die ständig vorhandene Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse herzlich bedanken.

Herrn Professor Dr. Andreas Kirschning danke ich für die sehr freundliche Übernahme des Korreferates.

Beim VMAR-Team Melanie Horzella und Yi Su danke ich für die gute Zusammenarbeit und die langen wissenschaftlichen Gespräche über die VMAR und darüber hinaus.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des Arbeitskreises Kalesse für die gute Arbeitsatmosphäre und die immerwährende Hilfsbereitschaft.

Ferner möchte ich auch allen Mitgliedern des Arbeitskreises Kirschning, Boysen, Duddeck und Butenschön danken.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, vor allem Monika Rettstadt und Dagmar Körtje.

Besonders möchte ich mich auch bei Michael Richter und Tobias Brodmann für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit und die tolle Arbeitsatmosphäre bedanken.

Der größte Dank gebührt aber meinen Eltern für die sehr große Unterstützung in allen möglichen Bereichen während des Studiums und speziell während der letzten Zeit, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkung

1. Einleitung	1
1.1 Polyketide als wichtige Quellen für neue Wirkstoffe	1
1.2 Stereoselektive Methoden zur Polyketidsynthese	3
1.2.1 Die Aldolreaktion	3
1.2.1.1 Die EVANS-Variante	4
1.2.1.2 Die PATERSON-Variante	5
1.2.3 Die MUKAIYAMA-Aldolreaktion	6
1.3 Die Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion	8
1.3.1 Die Vinyloge Erweiterung der Aldolreaktion	8
1.3.2 Relevante Varianten der VMAR	11
1.3.2.1 Die CAMPAGNE-Variante	11
1.3.2.2 Die KALESSE-Variante	13
1.3.2.3 Die DENMARK-Variante	15
1.3.2.4 Die KOBAYASHI-Variante	16
2. Aufgabenstellung	18
3. Studien zur Entwicklung neuer VMAR-Methoden	20
3.1 Biphenyl-Borane als chirale Lewis-Säuren für die VMAR	20
3.2 BINOL-Liganden in der asymmetrischen VMAR	24
3.2.1 3,3'-substituierte BINOL-Liganden	24
3.2.2 BINOL-Trimethylborat Komplex nach KECK	27
3.2.3 Schiff'sche Base-Liganden nach CARREIRA	28
3.3 Bisoxazolin-Liganden in der asymmetrischen VMAR	30
3.4 Chirale Ammoniumsalze als potentielle Lewis-Säuren für die VMAR	32
3.5 Oxazaborolidine als potentielle chirale Lewis-Säuren für die VMAR	34
3.5.1 <i>N</i> -Ts-Aminosäure abgeleitete Oxazaborolidinone	34
3.5.2 Oxazaborolidinon vermittelte VMAR am γ -unsubstituiertem Ketenacetal	42
3.5.3 Weinsäure abgeleitete Acyloxyborane	50
3.5.4 Aminoalkohol basierende Oxazaborolidine	53

Inhaltsverzeichnis

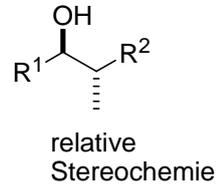
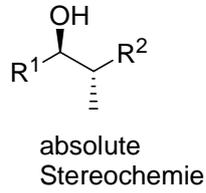
4. Studien zur Anwendung der neuen VMAR-Methode	62
4.1 Die VMAR als Schlüsselschritt in der Synthese von Streptograminen	62
4.2 Retrosynthese des Polyketidfragments von Madumycin II auf Basis der neuen VMAR-Methoden	65
4.3 Synthetische Arbeiten zum Polyketidfragment von Madumycin II	67
4.3.1 Erste Route zur Synthese des Polyketidfragments	67
4.3.2 Zweite Route zur Synthese des Polyketidfragments	69
4.3.3 Verknüpfung von West- und Ostfragment	74
4.3.3.1 STILLE-Kupplung	74
4.3.3.2 SUZUKI-Kupplung	75
4.3.3.3 HECK-Kupplung	76
5. Zusammenfassung und Ausblick	78
6. Experimenteller Teil	82
6.1 Allgemeine Arbeitshinweise	82
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	83
6.3 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3	85
6.4 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 4	119
7. Literaturverzeichnis	131

Spektrenanhang

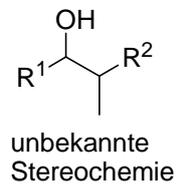
Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Å	Angström	KA	Ketenacetal
Abb.	Abbildung	L	Liter
ATP	Adenosin-5'-triphosphat	LS	Lewis-Säure
AXB	Acyloxyboran	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Bn	Benzyl	NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
Bu	Butyl	M	molar
BuLi	Butyllithium	m	multiplett (NMR)
bzw.	Beziehungsweise	Me	Methyl
CAN	Cerammoniumnitrat	MeOH	Methanol
CSA	Camphersulfonsäure	MHz	Megahertz
d	dublett (NMR)	min	Minuten
δ	Chemische Verschiebung	mL	Milliliter
d.h.	das heißt	MS	Molsieb
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	MTPA	Methoxy- <i>a</i> -(trifluormethyl)-phenylessigsäure
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss	Nr.	Nummer
DET	Diethyltartrat	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DiBAI-H	Di-isobutylaluminiumhydrid	OXI	Oxazaborolidin
DIPP	Diisopropylphenol	OXB	Oxazaborolidinon
DMAP	4-Dimehtylaminopyridin	PE	Petrolether
DMF	Dimethylformamid	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4-5,6-tetrahydro-2-(1H)-Pyrimidion	PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	ppm	parts per million
eq	Äquivalente	Pr	Propyl
ESI	Elektrospray-Ionisation	PrCN	Butyronitril
Et	Ethyl	R _f	Retentionsfaktor
Et ₂ O	Diethylether	s	singulett (NMR)
<i>et al.</i>	et alli	SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung
EtCN	Propionitril	RT	Raumtemperatur
EtOAc	Essigsäureethylester	t	triplett (NMR)
Eu(hfc) ₃	Tris-[3-(heptafluorpropyl hydroxymethylen)-(+)-camphorato]-Europium	TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
g	Gramm	TBS	tert-Butyldimethylsilyl
GC	Gaschromatographie	Tf	Trifluormethylsulfonyl
h	Stunde	THF	Tetrahydrofuran
HMDS	Hexamethyldisilazan	TMS	Trimethylsilyl
Hz	Hertz	TPPB	Tris(pentafluorphenyl)boran
Ipc	Isopinocampheyl	Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
<i>i</i> -Pr	Isopropyl	VMAR	Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol	z.B.	zum Beispiel

Im Verlauf der Arbeit werden zur Darstellung der absoluten Stereochemie Keile verwendet, die relative Stereochemie wird durch Balken beschrieben,



während Striche benutzt werden, wenn die Konfiguration nicht bekannt ist.



1. EINLEITUNG

1.1 Polyketide als wichtige Quellen für neue Wirkstoffe

Polyketide stellen heute eine der größten und bedeutendsten Naturstoffklassen dar. Es handeln sich hierbei um Sekundärmetaboliten, die typischerweise in Pflanzen und Mikroorganismen vorkommen und eine hohe biologische Aktivität aufweisen. Die instabile und empfindliche Struktur der Polyketide führt allerdings dazu, dass bei der Isolierung ein großer Teil dieser Verbindungen zersetzt werden. Dennoch sind heute mehr als 10.000 Polyketide bekannt, wovon bisher nur für 1% eine pharmakologische Wirkung nachgewiesen werden konnte. Wegen ihres hohen Wirkungsspektrums sind sie für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse. Einer der wichtigsten Anwendungsgebiete der Polyketide sind Wirkstoffe als Zytostatika, Immunsuppressiva und Antibiotika. ^[1]

Einige der bekanntesten Beispiele für pharmakologisch aktive Polyketide stellen z.B. Erythromycin (1), Epothilon B (2) und Rapamycin (3) dar (Abb. 1). Hierbei handelt es sich um Verbindungen, die bereits als Medikamente verwendet werden. Während Erythromycin (1)

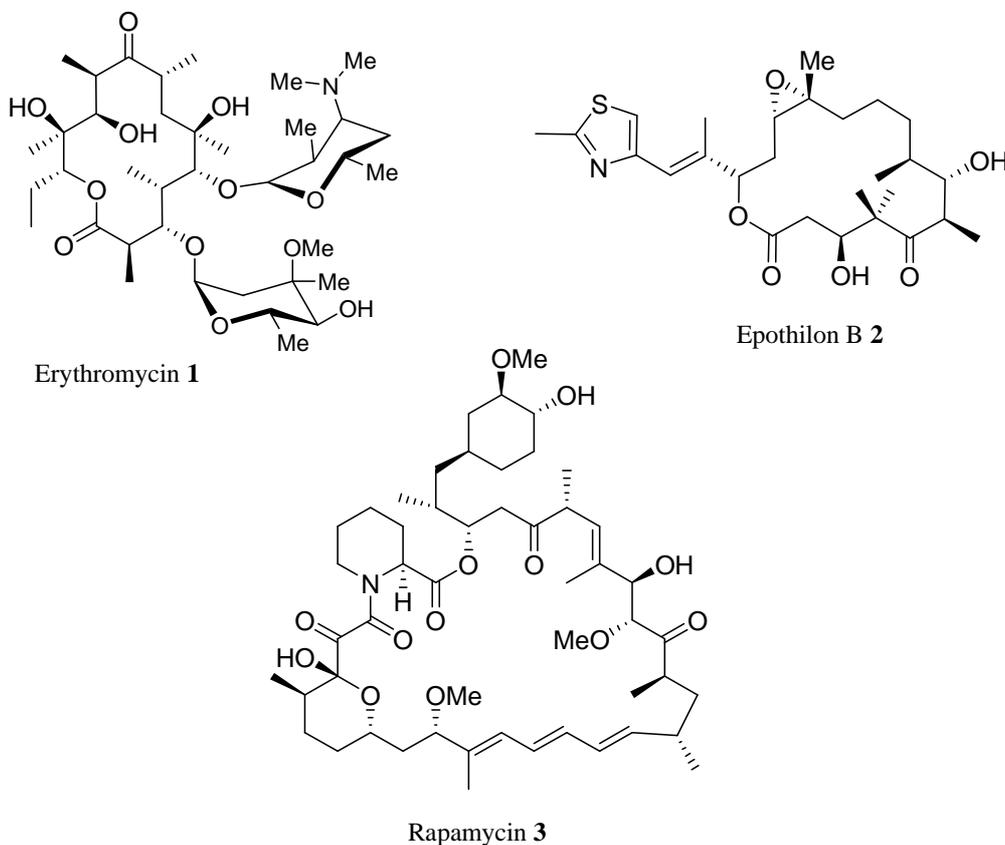
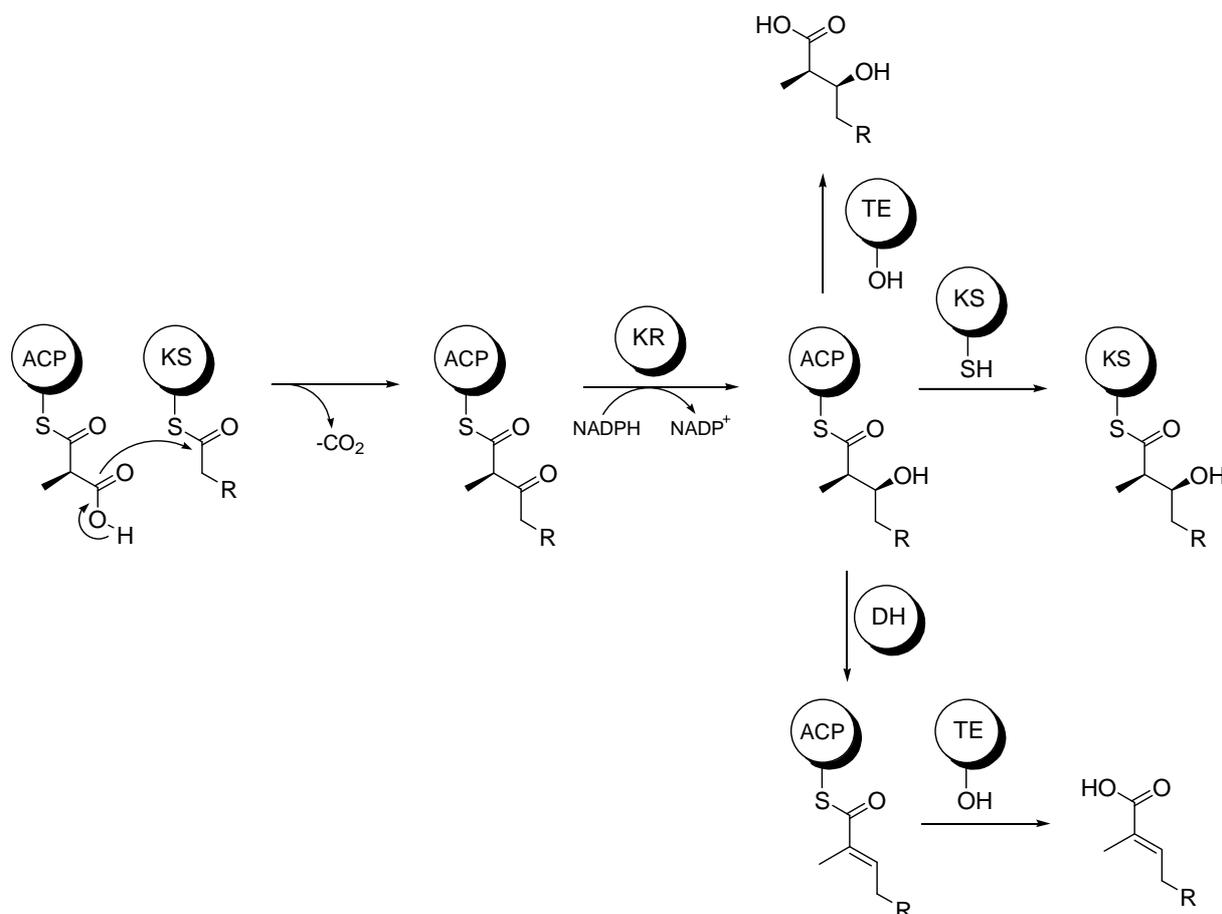


Abbildung 1. Wichtige Polyketid-Naturstoffe für neue Wirkstoffe.

und Rapamycin (**3**) in *Streptomyces* vorkommen und antibakteriell ^[2] oder immunsuppressiv ^[3] wirken, wird Epothilon B (**2**) aus dem Myxobakterium *Sorangium Cellulosum* isoliert und in der Krebstherapie eingesetzt. ^[4] Seit 2007 wird das Epothilon-Derivat Ixabepilone als neues Medikament unter dem Namen Ixempra[®] zur Behandlung von Brustkrebs weiträumig eingesetzt. Ein Charakteristikum der Polyketid-Naturstoffklasse ist die komplexe Polyol-Kernstruktur mit sich wiederholenden 1,3-Diol-Mustern. Obwohl sich viele Polyketide strukturell stark voneinander unterscheiden, erfolgt ihre Biosynthese nach identischem Mechanismus. Durch biosynthetische Studien ist bewiesen, dass die komplexe Polyol-Kernstruktur in der Natur durch multifunktionale Enzyme, sogenannte Polyketidsynthasen synthetisiert wird. ^[5] Durch Verwendung von kleinen Carboxylaten, wie Acetat oder Propionat, die als Thioester am Acylträgerprotein (ACP) gebunden sind, wird die Kernstruktur eines Polyketids schrittweise um weitere zwei Kohlenstoffatome verlängert. Dieses erfolgt durch enzymatische decarboxylierende Claisen-Kondensation (Schema 1). Das resultierende β -Keto-Thioester Intermediat wird durch NADPH zum entsprechenden β -Hydroxy-Thioester reduziert. Da die Proteine die Orientierung der Thioester zueinander fixieren, erfolgt der



Schema 1. Biosynthese der Polyol-Kernstruktur durch Polyketidsynthasen (ACP = Acylträgerprotein, KS = Ketosynthaseprotein, KR = Ketoreduktase, DH = Dehydratase, TE = Thioesterase).^[5]

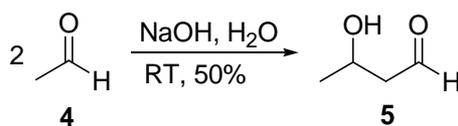
Aufbau sämtlicher Stereozentren in hohen Stereoselektivitäten. Anschließend wird der β -Hydroxy-Thioester auf eine Ketosynthaseprotein (KS) transferiert, wodurch der Einbau einer weiteren C_2 -Einheit ermöglicht wird. Neben 1,3-Diol-Mustern weisen Polyketide ebenfalls eine hohe Anzahl an Doppelbindungen auf. Diese resultieren bei der Biosynthese ebenfalls aus den β -Hydroxy-Thioestern. Unter der Einwirkung von Dehydratase (DH) wird durch Wasserabspaltung die Doppelbindung generiert. Mittels Wiederholung dieser Sequenzen wird die erwünschte Polyolstruktur aufgebaut. Ist die erwünschte Struktur erzeugt, erfolgt der Kettenabbruch mit der Thioesterase (TE), wodurch die Verbindung als freie Säure vom Protein abgespalten wird. Durch weitere Enzyme kann das Molekül zusätzlich noch weiteren Modifizierungen wie Epoxidierungen oder Glykosidierungen unterzogen werden.

Einer der wichtigsten Aufgabenstellungen der organischen Synthesechemie ist die Entwicklung nicht-enzymatischer asymmetrischer Reaktionen, die inspiriert durch die Natur ebenso hoch selektiv verlaufen. Zum einen ist es wichtig neue Methoden zu etablieren die einen schnellen synthetischen Zugang zu biologisch aktiven Naturstoffen ermöglichen, zum anderen können hierdurch umfangreichere Derivatisierungsversuche für SAR-(Struktur-Aktivitäts-Beziehung)-Studien durchgeführt werden, welche für die Aufklärung der Wirkmechanismen von Naturstoffen unerlässlich sind. Zusätzlich erlaubt die Synthese von Derivaten unerwünschte Nebenwirkungen eines biologisch aktiven Stoffes zu reduzieren und somit ihr Wirkprofil zu optimieren. Insofern ist heute die Entwicklung neuer asymmetrischer Synthesemethoden ein wichtiges Forschungsgebiet, um einen möglichst direkten und ökonomischen Zugang zu einer Vielzahl von Naturstoffderivaten zu erhalten.

1.2 Stereoselektive Methoden zur Polyketidsynthese

1.2.1 Die Aldolreaktion

Die gekreuzte Aldolreaktion stellt heute eine der wichtigsten Methoden zur Darstellung von Polyketidbausteinen dar. Die erstmals zeitgleich von WURTZ ^[6] und BORODIN ^[7] im 19. Jahrhundert beschriebene Reaktion ermöglicht den Zugang zu β -Hydroxy-Carbonyl-Verbindungen und erlaubt so den Aufbau von 1,3-Diol-Mustern (Schema 2). Durch geeignete Substrate können hierdurch bis zu zwei neuen Stereozentren aufgebaut werden. Seit ihrer ersten Beschreibung wurden viele Konzepte zum Verständnis und zur Stereokontrolle der Aldolreaktion entwickelt. So konnte man anhand des von ZIMMERMANN und TRAXLER postulierten Übergangszustands für die Aldolreaktion ein allgemeines Verständnis bezüglich



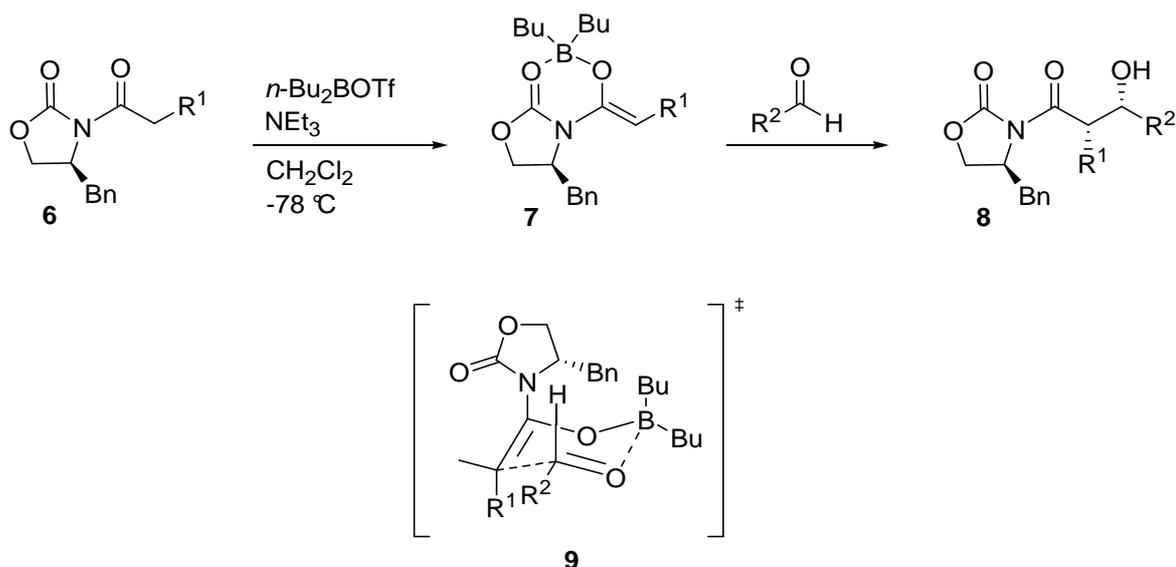
Schema 2. Erste beschriebene Aldolreaktion mit Acetaldehyd als Substrat.^[6,7]

der Diastereoselektivität der Reaktion erlangen und so gezielt *anti*- bzw. *syn*-Aldolprodukte generieren.^[8] Die bedeutenden Fortschritte, die in den letzten 30 Jahren in der stereoselektiven Aldolreaktion sowie ihrer Variationen erzielt wurden, revolutionierten die Naturstoffchemie und öffneten den Weg zur Totalsynthese von einer Vielzahl von biologisch aktiven Naturstoffen.^[9] So hielt 1956 WOODWARD die Synthese von Erythromycin (**1**) mit den damaligen Synthesemethoden aufgrund seiner komplexen Polyol-Struktur für unmöglich.^[10] Schließlich sollte er 25 Jahre später von einer erfolgreichen Totalsynthese berichten, in der die damals neu entwickelten stereoselektiven Aldol-Methoden eine wesentliche Rolle spielten.^[11] Seither stehen für den linearen Aufbau und die Erweiterung von Polyketidfragmenten eine Vielzahl von asymmetrischen Aldolreaktionen zur Verfügung.^[12]

1.2.1.1 Die EVANS-Variante

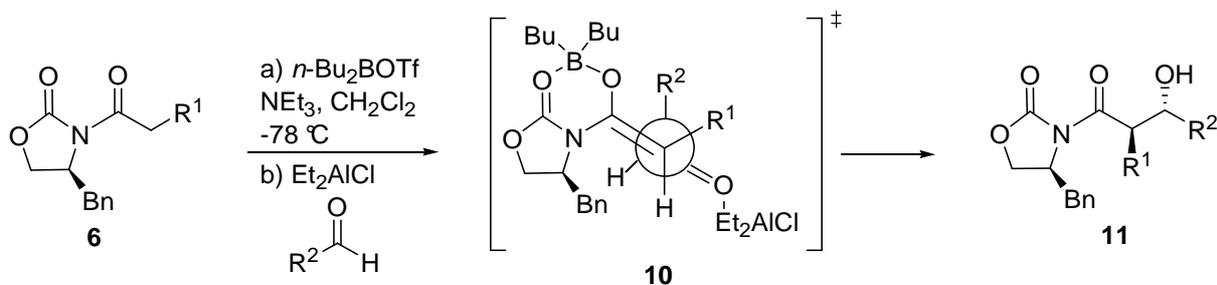
Die am weitesten etablierte Methode für den stereoselektiven Aufbau von Polyketidfragmenten stellt zweifelsfrei die von EVANS entwickelte und durch chirale Auxiliare kontrollierte Aldolreaktion dar.^[13] Als chirales Auxiliar wird ein Hilfsreagenz bezeichnet, welches kovalent an das prochirale Edukt gebunden wird. Im Übergangszustand der Reaktion kann dieses chirale Auxiliar seine stereochemische Information auf das Produkt übertragen und dadurch Chiralität induzieren. Dieses geschieht gewöhnlich, durch Abschirmung einer Seite des Edukts durch sterisch anspruchsvolle Gruppen des Auxiliars, so dass diese für eine mögliche chemische Reaktion unzugänglich gemacht wird. Bei der EVANS-Aldolreaktion werden aus Aminosäuren abgeleitete Oxazolidin-2-on-Derivate als chirale Auxiliare verwendet, die oftmals aus Phenylalanin bzw. Valin dargestellt werden. Die hohen Stereoselektivitäten, die bei dieser Reaktion erzielt werden können, resultieren aus der Bildung eines starr fixierten Komplexes zwischen Lewis-Säure und den Reaktanden. Die Reorganisation der Bindungen erfolgt nach ZIMMERMANN und TRAXLER über einen sechsgliedrigen zyklischen Übergangszustand. Hierbei wird eine Anordnung bevorzugt, in dem 1,3-diaxiale Wechselwirkungen vermieden und die Dipolmomente von Enolat- und Oxazolidinon-Sauerstoff in entgegengesetzte Richtungen zeigen (Schema 3, **9**).^[14]

Entsprechend dem postuliertem Übergangszustand von ZIMMERMANN und TRAXLER resultieren aus den gebildeten *E*- oder *Z*-Enolaten die entsprechenden *anti*- bzw. *syn*-Aldolprodukte.



Schema 3. Die EVANS-Aldolreaktion. ^[14]

In der Praxis hat sich jedoch gezeigt, dass die selektive Bildung des *E*-Enolats aufgrund sterischer Wechselwirkungen mit dem Auxiliar nur in seltenen Fällen möglich ist. Dennoch kann ein Zugang zu *anti*-Aldolprodukten geschaffen werden, indem eine weitere sterisch anspruchsvolle Lewis-Säure (z. B. Et₂AlCl) zur Reaktionslösung gegeben und somit verhindert wird, dass sich ein zyklischer Übergangszustand gebildet wird. Die selektive Bildung eines *E*-Enolats wird durch den sogenannten offenen Übergangszustand begünstigt, welcher das erwünschte *anti*-Aldolprodukt liefert (Schema 4, **10**). ^[15]



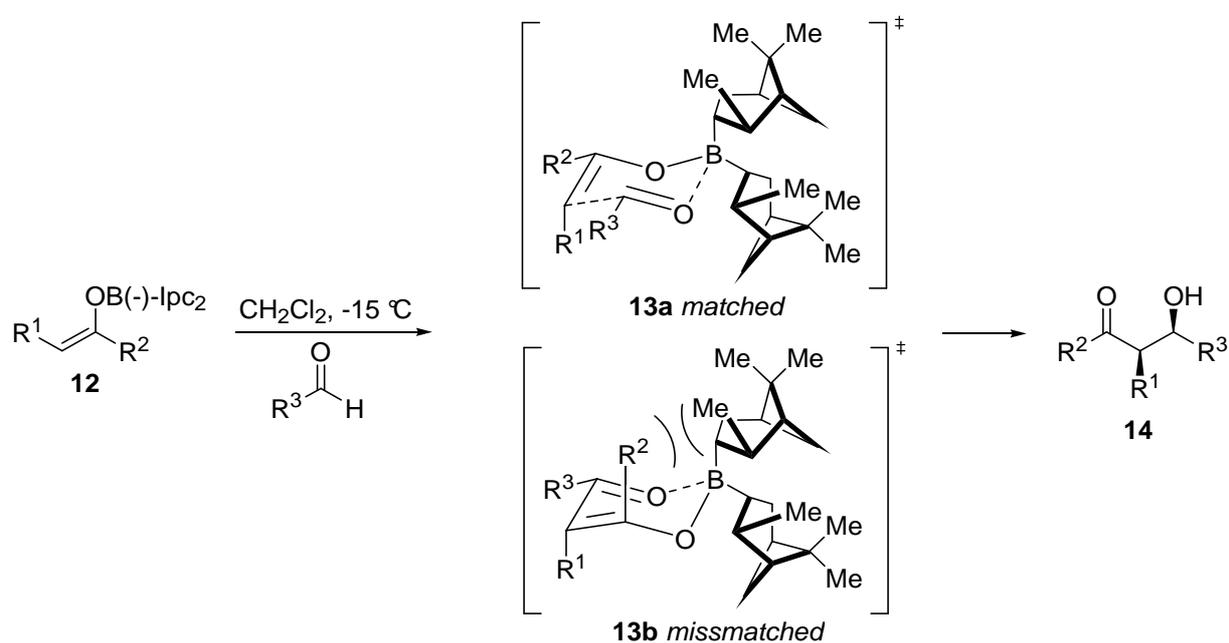
Schema 4. Der offene Übergangszustand und die resultierende Bildung von *anti*-Aldolprodukten. ^[15]

Trotz der häufig sehr guten Diastereoselektivitäten dieser Reaktion, können die zwei zusätzlichen Reaktionsschritte, die für das Einbringen des chiralen Auxiliars an das Edukt und das Entfernen aus dem Produkt erforderlich sind, als Nachteil gedeutet werden.

1.2.1.2 Die PATERSON-Variante

Einen von der EVANS-Aldolreaktion abweichenden Ansatz zur stereoselektiven Kontrolle der Aldolreaktion wurde 1986 von PATERSON beschrieben. ^[16] Dabei wurde Diisopinocampheylbortriflat (Ipc₂BOTf) als chirales Reagenz verwendet und auf diese Weise

ebenfalls hohe Stereoselektivitäten erzielt. Die Carbonylverbindung wird in dieser Variante mit tertiären Aminen enolisiert und durch das chirale Bor-Reagenz abgefangen. Hierdurch wird am Enolat eine chirale Umgebung erzeugt, und durchläuft ähnlich der EVANS-Aldolreaktion, einen zyklischen, fixierten Übergangszustand. Ausschlaggebend für die entstehende Diastereoselektivität ist die Verminderung der Wechselwirkung zwischen den Ipc-Resten und dem R²-Enolat-Rest im Übergangszustand (Schema 5). Es kommt zur einer *matched-mismatched*-Situation, wobei das *matched*-Paar **13a** bevorzugt gebildet wird. Im Gegensatz zur EVANS-Variante in der *anti*- sowie *syn*-Aldolprodukte generiert werden können, liefert die PETERSON-Aldolreaktion, wegen der bevorzugten Ausbildung von Z-Enolaten, lediglich



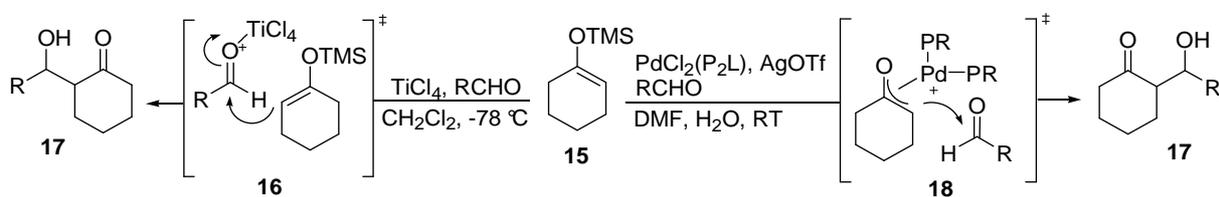
Schema 5. Die PATERSON-Aldolreaktion. [16]

syn- konfigurierte Aldolprodukte. Ein weiterer Nachteil ist die limitierte Anwendbarkeit dieser Reaktion, da sie auf ein kleines Eduktspektrum beschränkt ist. So resultieren beispielsweise bei Methylketonen und sterisch gehinderten Aldehyden nur moderate Stereoselektivitäten. Dennoch findet die PETERSON-Variante häufig Verwendung in der Naturstoffsynthese, da hier mehrere Syntheseschritte wie das Einfügen und die Abspaltung von Auxiliaren wegfallen.

1.2.2 Die MUKAIYAMA-Aldolreaktion

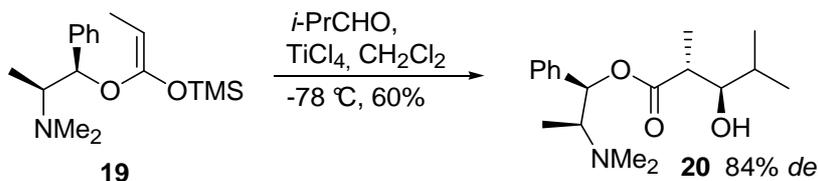
MUKAIYAMA *et al.* konnten 1973 zeigen, dass Silylenolether unter der Einwirkung von Lewis-Säuren mit Aldehyden zu Aldolprodukten reagieren. [17] Seither ist sie eine häufig angewandte Methode zur diastereoselektiven C-C-Verknüpfung in der Naturstoffsynthese. [18] Der genaue Reaktionsablauf ist bislang nicht abschließend aufgeklärt. Angenommen wird jedoch, dass die

Reaktion nicht über einen zyklischen Übergangszustand verläuft und ihr keine Transmetallierung zugrunde liegt. Vorliegende 1,2- sowie 1,3- asymmetrischer Induktionen waren der Grund vielseitiger Diskussionen über einen möglichen azyklischen Übergangszustand.^[19] Durch Einwirkung von Chelatisierungsprozessen konnten diese Annahmen weiter gestärkt werden. Gewöhnlich koordiniert die Lewis-Säure an der Carbonylverbindung und leitet durch die Aktivierung den nucleophilen Angriff ein (Schema 6, **16**). Dieses wird als Aldehydaktivierung bezeichnet. Eine weitere Form der Aktivierung ist die Aktivierung des Silylenolethers durch Übergangsmetalle wie Palladium oder Kupfer. Hier findet eine Transmetallierung statt, wodurch ein delokalisierte Enolat-Palladium-Komplex **18** entsteht. Dieser aktive Komplex ist ausreichend reaktiv, um im weiteren Reaktionsverlauf unaktivierte Aldehyde nucleophil anzugreifen.



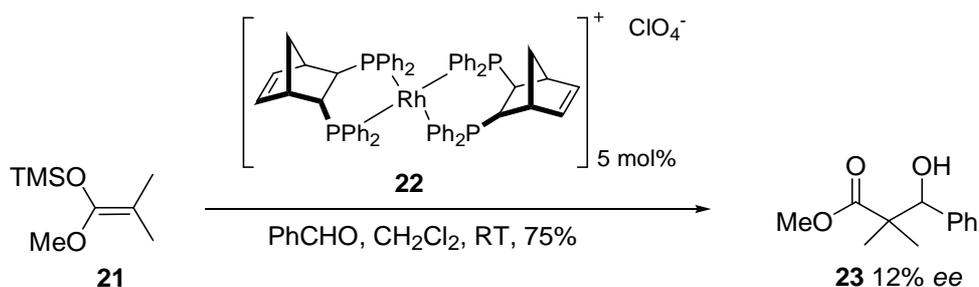
Schema 6. Allgemeiner Mechanismus der MUKAIYAMA-Aldolreaktion
(links : Aldehyd-Aktivierung; rechts : Enolat-Aktivierung).

Anfängliche Studien zu enantioselektiven Varianten durch chirale Reagenzien wurden Mitte der 80er Jahre veröffentlicht. Ähnlich wie bei der Aldolreaktion, wurden die ersten Versuche über die Auxiliar-Methode mittels chiraler Silylketenacetalen durchgeführt. Ein Beispiel hierfür ist die Variante nach GENNARI, in der durch Verwendung von *N*-Methyl-Ephedrin-Derivaten hohe Enantioselektivitäten erzielt werden konnten (Schema 7).^[20]



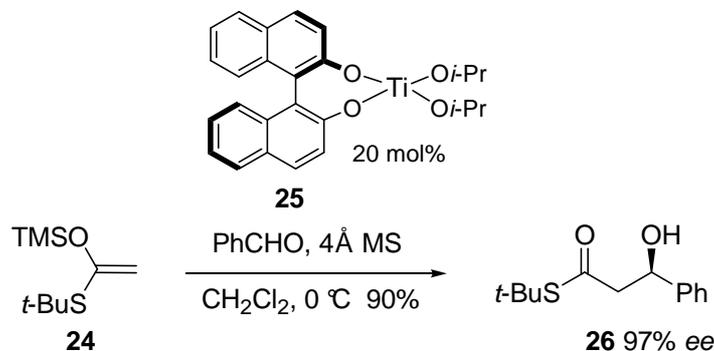
Schema 7. Auxiliar kontrollierte MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach GENNARI.^[20]

Präparative Fortschritte in der Chemie führten ebenfalls zur Entwicklung chiraler Lewis-Säuren. Im Gegensatz zu den reinen anorganischen Lewis-Säuren sind die Lewis-Säuren mit einem organischen Anteil meist deutlich stärker hydrolyseempfindlich und können nur in Einzelfällen gelagert werden, weswegen sie oftmals *in situ* generiert werden müssen. Ein wichtiges Anwendungsgebiet der chiralen Lewis-Säuren ist die asymmetrische MUKAIYAMA-Aldolreaktion. REETZ versuchte als einer der Ersten die MUKAIYAMA-Aldolreaktion durch Einsatz von chiralem Rhodium-Komplex **22** stereoselektiv zu katalysieren (Schema 8).^[21]



Schema 8. MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit chiralen Lewis-Säuren nach REETZ. ^[21]

Obwohl anfänglich unbrauchbare Enantioselektivitäten erzielt wurden, konnten diese Studien die klaren Vorteile der Stereokontrolle durch chirale Lewis-Säuren aufzeigen. So kann in dieser Variante eine deutlich höhere Anzahl an Substraten verwendet werden. Inspiriert durch diese Studien arbeiteten in den letzten zwei Jahrzehnten viele renommierte Arbeitsgruppen an der Entwicklung leistungsfähiger chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren und deren Anwendung in der MUKAIYAMA-Aldolreaktion. Ein breites Spektrum an unterschiedlichen Methoden, die zu hohen Selektivitäten führen, war das Ergebnis dieser Bemühungen. ^[22] Hierbei zählt die Titan-katalysierte MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach KECK ^[23] sicherlich zu den populärsten Beispielen, in der das chirale Binaphtyl-Derivat **25** zur Stereokontrolle verwendet wird (Schema 9).



Schema 9. Chirale Titan-Lewis-Säure von KECK in der asymmetrischen Mukaiyama-Reaktion. ^[23]

Obwohl mittlerweile viele Methoden existieren, besteht immer noch ein großer Bedarf an weiteren Entwicklungen, die einen effizienten und stereoselektiven Zugang zu Polyketidbausteinen ermöglichen.

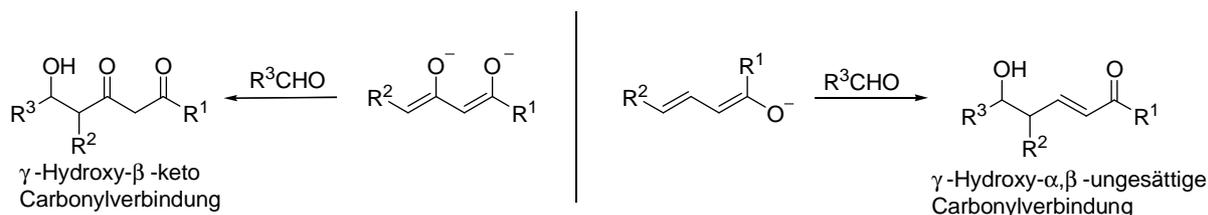
1.3 Die Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion

1.3.1 Die Vinyloge Erweiterung der Aldolreaktion

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Relevanz der Polyketidsynthese für die Entwicklung neuer potentieller Medikamente dargestellt. Stereoselektive Aldol- oder Aldol

ähnliche Reaktionen sind hierfür die wichtigsten Synthesemethoden. Einige der populärsten Vertreter wurden in Kapitel 1.2 diskutiert. Diese führen jedoch nur zu 1,3-funktionalisierten Fragmenten. Ständig verfeinerte Isolations- und Analysemethoden ermöglichen den Zugang zu deutlich größeren und biologisch aktiveren Naturstoffen. Eine Totalsynthese solcher Verbindungen über gewöhnliche 1,3-Funktionalisierung ist jedoch ein mühsames Unterfangen. Deswegen ist die heutige Synthesechemie bemüht, neue effizientere Methoden zu entwickeln, die den Zugang zu größeren Polyol-Fragmenten in äquivalenten Selektivitäten gewährleisten.

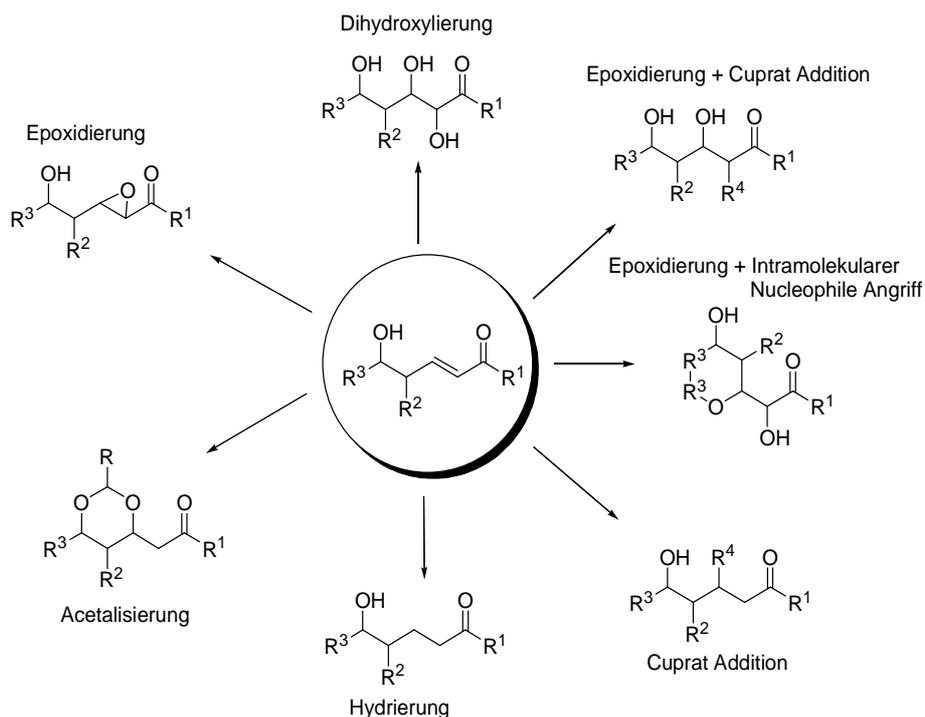
1935 veröffentlichte FUSON das Konzept der Vinylogie.^[24] Darin wird die Übertragung von elektronischen Effekten durch ein konjugiertes π -System beschrieben. Resultierend kann durch eine vinyloge Erweiterung, die nucleophile oder elektrophile Eigenschaft einer funktionalen Gruppe erweitert und somit 1,5-funktionalisierte Synthesebausteine in einem Schritt generiert werden. Dieses wird entsprechend als vinyloge Aldolreaktion bezeichnet. Dabei resultieren abhängig vom verwendeten Enolat, δ -hydroxy- β -keto- oder δ -hydroxy- α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Schema 10).



Schema 10. FUSON's Prinzip der Vinylogie an Dienolaten (rechts) und Dienolethern (links).

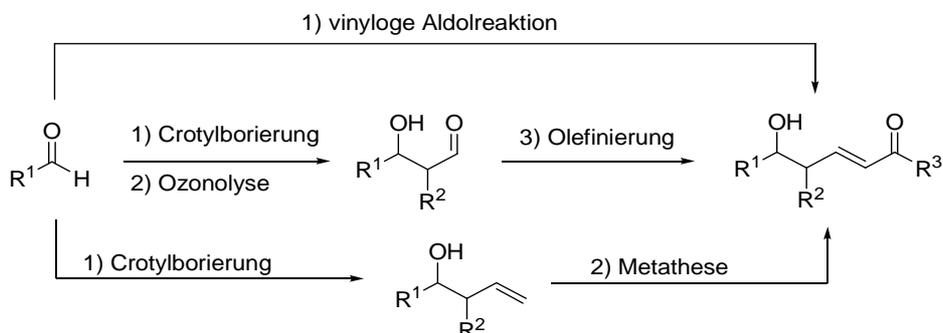
Besonders δ -hydroxy- α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen stellen interessante Intermediate für die Synthese komplexer Polyketide dar. Die unterschiedlichen funktionellen Gruppen in diesen Bausteinen erlauben eine große Anzahl an nachfolgenden Transformationen (Schema 11). So können durch einfache Dihydroxylierung, Epoxidierung oder weiteren Methoden in kurzen Schritten größere 1,3-Polyole mit beliebigen Substitutionsmustern synthetisiert werden. Des Weiteren können mit diesen Bausteinen ebenfalls sehr leicht Tetrahydropyranstrukturen konstruiert werden.

Für die Synthese von δ -hydroxy- α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wurden zuvor mehrere Stufen benötigt. Eine der häufig verwendeten Routen hierfür ist die Ozonolyse von Homoallylalkoholen mit anschließender Olefinierung (Schema 12). Eine modernere Variante stellt die Kreuzmetathese zwischen Acrylaten mit Homoallylalkoholen dar. Die Metathese zwischen diesen beiden Substraten ist jedoch nur bedingt einsetzbar und erfordert substratspezifische Optimierungen. So steht die vinyloge Aldolreaktion als einzige und



Schema 11. Mögliche Transformationen von γ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

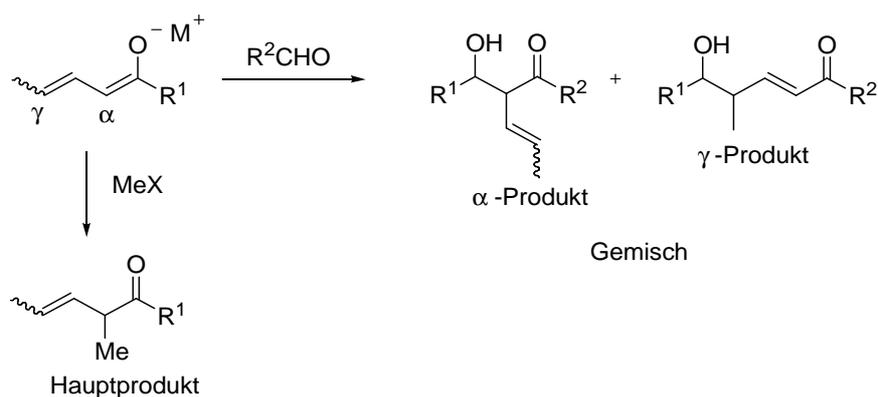
effizienteste Methode zur Darstellung von δ -hydroxy- α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen in einem Syntheseschritt.



Schema 12. Moderne Routen zur Synthese von δ -hydroxy- α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

Trotz ihrer Vorteile ist die stereoselektive Kontrolle dieser Reaktionen eine deutlich größere Problemstellung als in gewöhnlichen Aldolreaktionen. Neben den üblichen Herausforderungen wie Enantio- oder Diastereoselektivität, muss hier zusätzlich die Regioselektivität kontrolliert werden. So kann ein nucleophiler Angriff an der α -Position oder γ -Position erfolgen (Schema 13). SCHLESSINGER^[25] und RHATKE^[26] veranschaulichten in ihren Studien bezüglich der Regioselektivität von Metalldienolaten mit Alkylhalogeniden, eine starke Affinität für die unerwünschte α -Alkylierung.

Durch Verwendung von Silyldienolethern in einer MUKAIYAMA-Typ Reaktion wird die Regioselektivität zugunsten des γ -Produkts verschoben. Dieses wird dementsprechend als vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) bezeichnet. Diese Tatsache kann durch



Schema 13. Regioselektive Herausforderungen durch die vinyloge Erweiterung von Enolaten.

die Betrachtung der HOMO-Koeffizienten der Molekülorbitale verstanden werden (Abb. 2). Hiernach weisen Metalldienolate am α -C-Atom hohe HOMO-Werte auf, wodurch ein nucleophiler Angriff von dieser Position bevorzugt wird. Silyldienolether hingegen weisen auf ein HOMO-Maximum am γ -C-Atom hin, was zur erwünschten γ -Alkylierung führt. [27, 28a]

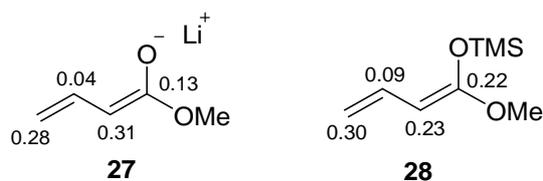


Abbildung 2. Vergleich der HOMO-Koeffizienten vom Metalldienolat **27** und Silyldienolether **28**. [28a]

Angeregt durch die besseren Regioselektivitäten wurden seit Anfang der 90er Jahre die ersten Studien zur stereoselektiven Synthese von δ -hydroxy- α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen über die vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion veröffentlicht. [28] Viele verschiedene Ansätze zur Stereokontrolle über Auxiliare oder über chirale Lewis-Säuren, wurden hierfür untersucht. Diese weisen zwar hohe Stereoselektivitäten auf, sind bisher nur für eine beschränkte Anzahl von Substraten anwendbar. Als besondere Herausforderung gilt die VMAR mit Dienolethern, speziell terminal substituierten, da hier in den meisten Versuchen nur geringe Stereoselektivitäten erzielt werden konnten. Gerade diese Substrate würden jedoch eine enorme Bereicherung für die Polyketidsynthese darstellen.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollen die einzigen vorhandenen Methoden dargestellt werden, die eine stereoselektive Addition mit terminal substituierten Dienolaten ermöglichen.

1.3.2 Relevante Varianten der VMAR

1.3.2.1 Die CAMPAGNE-Variante

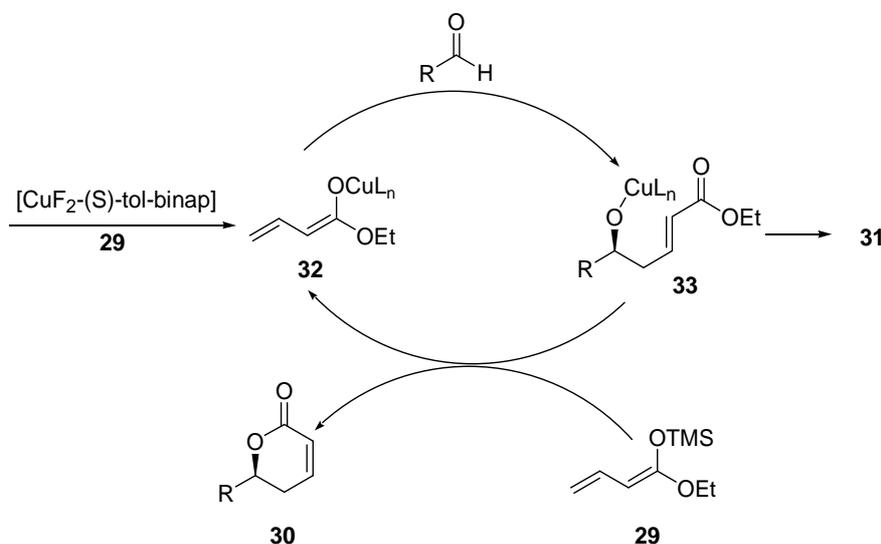
Als einer der ersten Arbeitsgruppen veröffentlichten CAMPAGNE *et al.* ihre Ergebnisse zur asymmetrischen VMAR mit γ -methyl substituierten Dienolethern. [29] Dabei wurden chirale

Kupfer-Komplexe, welche zuvor von CARREIRA^[30] entwickelt und bereits erfolgreich an der VMAR mit Dienolaten untersucht wurden, eingesetzt. Sie katalysierten hiermit die VMAR am Silyl-Ketenacetal **29** in hohen Stereoselektivitäten. Durch diese Enolat-Aktivierte Variante konnte sowohl das erwünschte VMAR-Produkt **31**, als auch das entsprechende ungesättigte Lacton **30** isoliert werden, wobei nur das Lacton in akzeptablen Stereoselektivitäten gebildet wird (Tab. 1). Das Verhältnis beider Produkte sowie die Enantioselektivitäten hängen dabei

Tabelle 1. VMAR nach CAMPAGNE.^[29]

Nr.	Aldehyd	Ausbeute (%) 30+31	Verhältnis 30/31	ee (%) 30
1	Benzaldehyd	85	86/14	87
2	2-Napthaldehyd	95	80/20	85
3	(E)-Zimtaldehyd	60	70/30	82
4	2-Furfural	60	50/50	86

stark vom verwendeten Aldehyd ab. In den zahlreichen Beispielen wurde jedoch das Lacton **30** als Hauptprodukt isoliert. Das resultierende Produktgemisch lässt sich durch den postulierten Mechanismus erklären, der allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt ist (Schema 14). Hiernach bildet der chirale Kupfer-Komplex mit dem Ketenacetal **29** das Kupfer-Enolat **32**. Das aktivierte Enolat **32** reagiert mit dem zugesetzten Aldehyd, wodurch es zur Generierung des Kupfer-Alkoxids **33** kommt, welches weiter zum offenkettigen γ -VMAR-Produkt **31** reagiert. Das Kupfer-Alkoxid **33** kann seinerseits in einer Folgereaktion mit dem Ketenacetal **29** eine Transmetallierung eingehen,

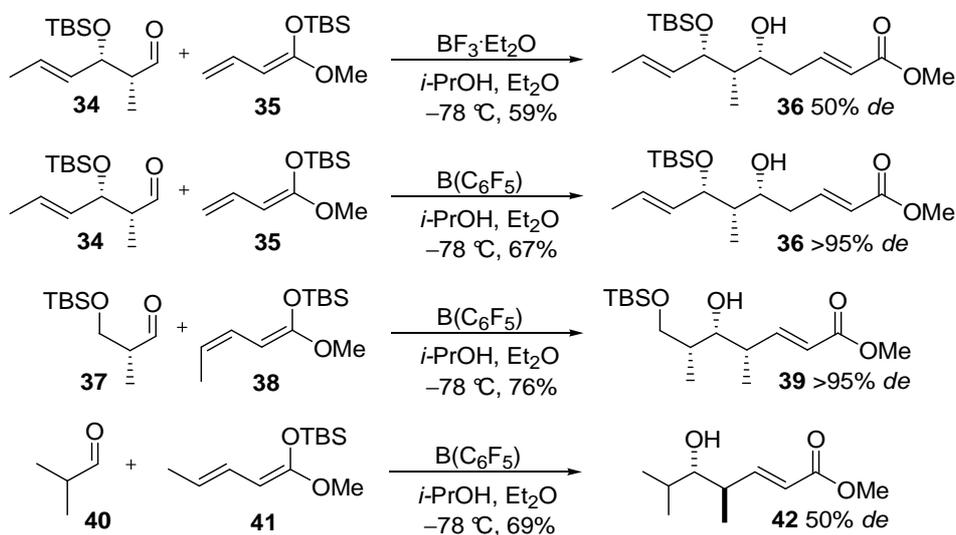


Schema 14. Vorgeschlagener Mechanismus für die Kupfer-Katalysierten VMAR nach CAMPAGNE.^[29]

wodurch es zur spontanen Zyklisierung kommt, indem das ungesättigte Lacton **30** entsteht und das aktivierte Kupfer-Enolat **32** regeneriert wird. Hohe Stereoselektivitäten und Ausbeuten, die mit dem CAMPAGNE-Protokoll erzielt werden können, etablierten diese zur wichtigen Methode für die angewandte Naturstoffchemie, wodurch sie bereits in einigen Totalsynthesen Anwendung fand.^[29f] Das Anwendungsspektrum dieser Methode ist jedoch aufgrund der entstehenden Produktgemische stark begrenzt.

1.3.2.2 Die KALESSE-Variante

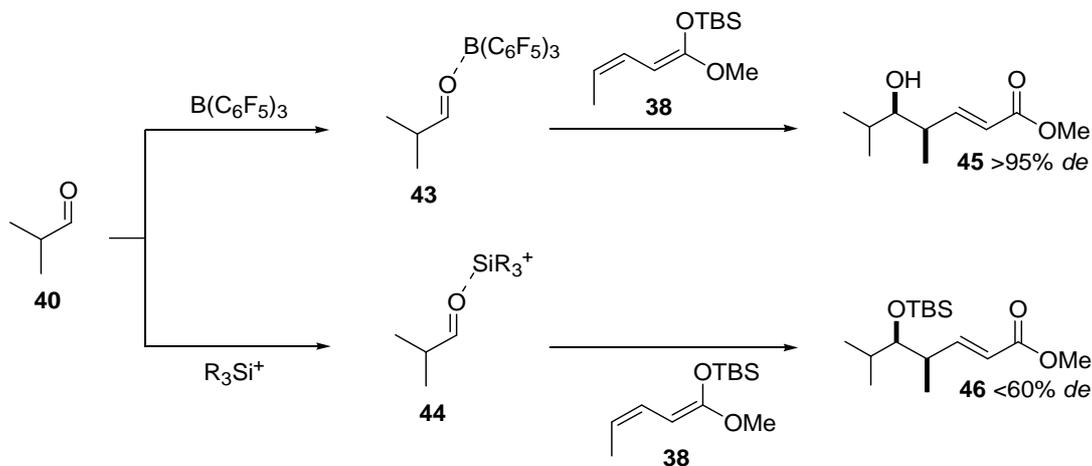
In vorherigen Arbeiten wurde bereits die VMAR in unserem Arbeitskreis ausführlich untersucht. Inspiriert durch die Forschungsergebnisse von PATERSON *et al.*^[31], konnte eine weitere Variante zur Substratkontrollierten VMAR mit von Estern abgeleiteten Ketenacetalen etabliert werden. So konnten in Studien zur Totalsynthese unterschiedlicher Polyketide^[32] erfolgreich gezeigt werden, dass durch Einwirkung von Tris(pentafluorophenyl)boran (TPPB) als sterisch anspruchsvolle Lewis-Säure im Gegensatz zur Bortrifluoretherat oder weiteren Titan-Lewis-Säuren deutlich höhere Ausbeuten und Stereoselektivitäten resultieren (Schema 15).^[33] In sämtlichen Beispielen mit den Ketenacetalen **35**, **38** und **41** konnte das Felkin-Produkt als Hauptprodukt synthetisiert werden. Dabei führt wie erwartet das 3,4-Z-Ketenacetal **38** zum *syn*-Felkin Produkt.



Schema 15. VMAR mit TPPB nach KALESSE.^[33]

Essentiell für diese Variante ist dabei der Zusatz von Additiven wie Isopropanol. Veröffentlichte Arbeiten von CARREIRA konnten zeigen, dass Silylkationen bereits ausreichende Lewis-Säure Eigenschaften aufweisen um Aldehyde für MUKAIYAMA- oder MUKAIYAMA-ähnliche Reaktionen zu aktivieren.^[34] Dieses führt schließlich dazu, dass in

einigen MUKAIYAMA-Reaktionen eine durch freie Silylkationen hervorgerufene Nebenreaktion eintritt, welche in deutlich geringeren Stereoselektivitäten verläuft (Schema 16).



Schema 16. Vergleich der Diastereoselektivitäten in der TPPB und R_3Si^+ katalysierten VMAR. ^[33b]

Durch den Einsatz von weichen Lewis-Basen wie Alkohole oder Amine, können diese freien Silylkationen abgefangen und somit die unselektive Nebenreaktion unterdrückt werden. Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass mit dem 3,4-*Z*-Ketenacetal **38** deutlich höhere Selektivitäten resultieren als mit dem entsprechenden 3,4-*E*-Ketenacetal **41**. Dieses kann durch genaue Veranschaulichung der möglichen Konstellationen in einem offenen Übergangszustand erklärt werden (Abb. 3). Während beim *Z*-konfigurierten Ketenacetal **38** keine sterische Wechselwirkungen vorzufinden sind, tritt beim *E*-Ketenacetal **41** in allen möglichen Konstellationen **47 - 49** eine Wechselwirkung zwischen den Substituenten des Aldehyds und dem Ketenacetal auf, was zu geringeren Diastereoselektivitäten führt.

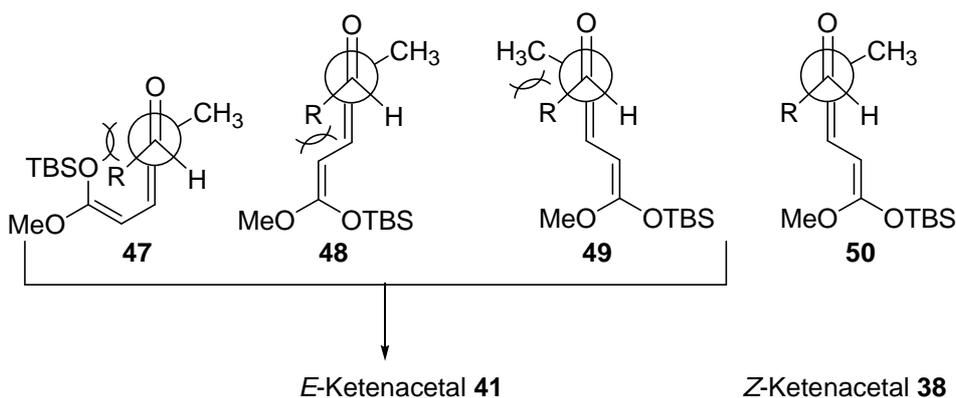
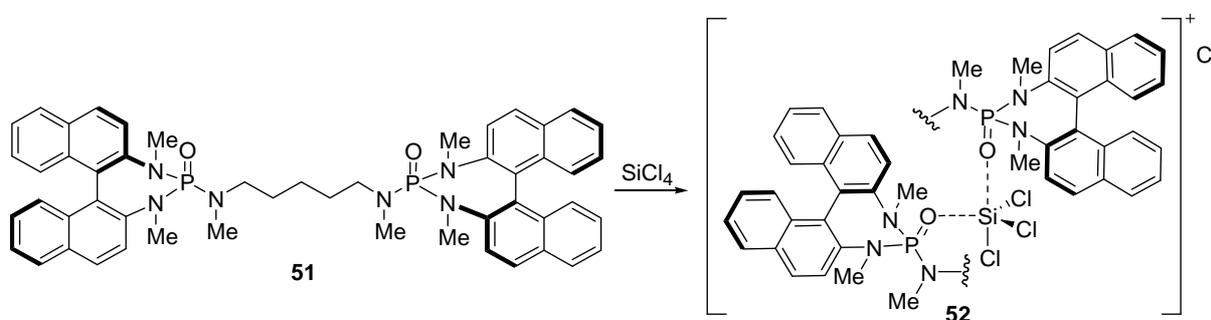


Abbildung 3. Vorgeschlagener Übergangszustand für die Ketenacetale **38** und **41**. ^[33b]

Die KALESSE Variante ermöglicht die Synthese von *syn*-Felkin Produkten und gehört bisher zu den VMAR-Methoden mit den höchsten Diastereoselektivitäten. Bisher ist sie allerdings nur auf *syn*-Produkte beschränkt.

1.3.2.3 Die DENMARK-Variante

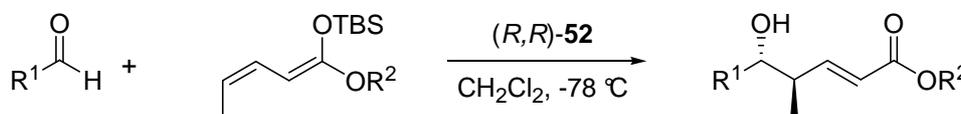
Als einer der wertvollsten Arbeiten zur vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion sind die Studien von DENMARK *et al.* anzusehen. Hier wurden chirale Phosphoramide zur Enolataktivierung verwendet. ^[35] Das dimere Phosphoramid wurde mit Siliziumtetrachlorid umgesetzt, was zu dem pentakoordinierten Katalysator **52** (Schema 17) führt. Durch Interaktion der Lewis-Base mit Silizium, ist die Aktivität der Lewis-Säure entsprechend nach GUTMANN ^[36] erhöht, wodurch höhere Ausbeuten und Stereoselektivitäten resultieren. DENMARK untersuchte den entwickelten Katalysator auf seine Stereoselektivität an unterschiedlichen Diensystemen sowie Aldehyden. Die in Tabelle 2 gezeigten Ergebnisse verdeutlichen, dass mit dem vom DENMARK entwickelten Katalysator sogar mit γ -methylierten Ketenacetalen hohe Dia- und Enantioselektivitäten resultieren.



Schema 17. Penta-koordinierter Katalysator von DENMARK. ^[35]

In sämtlichen Beispielen wurde hierbei das *anti*-konfigurierte VMAR-Produkt isoliert. Allerdings ist das Anwendungsspektrum dieser Methode nur auf ungesättigte Aldehyde beschränkt. Bei Verwendung von aliphatischen Aldehyden kann mit der DENMARK-Variante keine Produktbildung beobachtet werden (Tab. 2, Nr. 3, 6, 8).

Tabelle 2. VMAR nach DENMARK. ^[35]

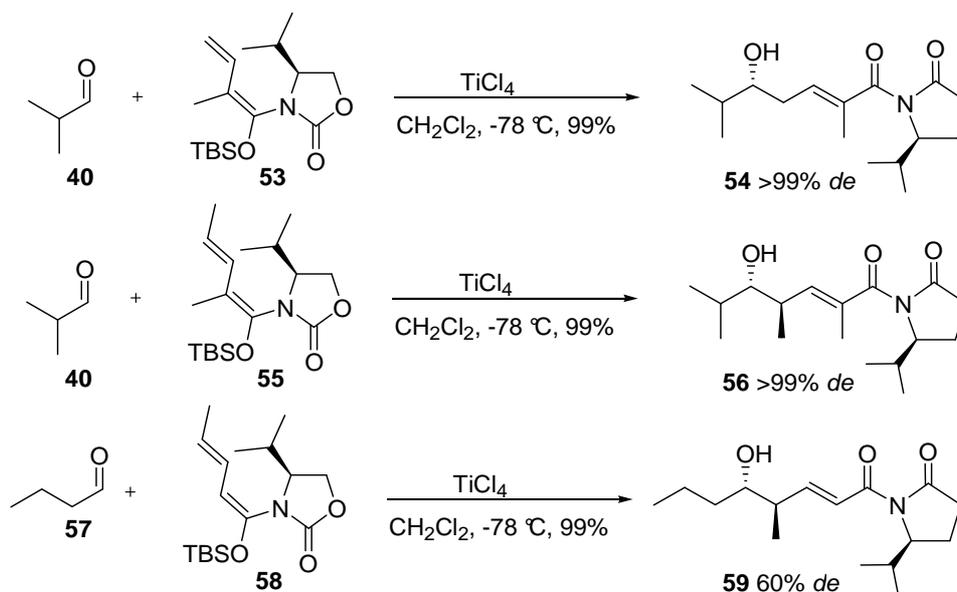


Nr.	Aldehyd	R ²	Ausbeute (%)	de (%)	ee (%)
1	Benzaldehyd	<i>Ot</i> -Bu	85	82	87
2	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	<i>Ot</i> -Bu	95	60	85
3	dihydro-Zimtaldehyd	<i>Ot</i> -Bu	-	-	-
4	Benzaldehyd	<i>t</i> -Bu	92	99	89
5	(<i>E</i>)-Zimtaldehyd	<i>t</i> -Bu	71	99	82
6	dihydro-Zimtaldehyd	<i>t</i> -Bu	-	-	-
7	Benzaldehyd	ON(CH ₂ CH ₂) ₂ O	98	94	78
8	dihydro-Zimtaldehyd	ON(CH ₂ CH ₂) ₂ O	-	-	-

Obwohl diese Variante nur auf ungesättigte Aldehyde beschränkt ist, fand sie Verwendung in einigen Totalsynthesen von Polyketiden.^[37]

1.3.2.4 Die KOBAYASHI-Variante

Im Jahr 2004 konnte KOBAYASHI *et al.* von einer weiteren bedeutenden Möglichkeit zur stereoselektiven Reaktionsführung der VMAR berichten.^[38] Chirale *N,O*-Silyl-Ketenacetale reagieren hier unter Einwirkung von Lewis-Säuren mit Aldehyden durch eine 1,7- oder 1,6,7-Induktion in hohen Stereoselektivitäten. Als chirale Quelle wird das bekannte EVANS-Auxiliar (siehe Kapitel 1.2.1.1) verwendet. Einige Beispielreaktionen sind in Schema 18 gezeigt. Hier wird ersichtlich, dass mit α -methylierten Ketenacetalen **53** und **55** hohe Stereoselektivitäten erzielbar sind. Die VMAR mit α -unsubstituierten Ketenacetal **58** hingegen, liefert mit dieser Methode nur moderate Stereoselektivitäten.



Schema 18. Auxiliar-Kontrollierte VMAR nach KOBAYASHI.^[38]

Diese Beobachtung kann anhand von KOBAYASHI's postuliertem offenen Übergangszustand begründet werden. Bei Betrachtung der Anordnung in der NEWMAN-Projektion ist zu erkennen, dass im Fall des α -unsubstituierten Ketenacetals **58** der Aldehyd-Rest entgegengesetzt zu dem chiralen Auxiliar positioniert ist (Abb. 4, **61**). Hierdurch ist eine chirale Induktion nur noch bedingt effektiv. Eine Methylgruppe in α -Position führt durch Verminderung der sterischen Wechselwirkung zu einer Anordnung, in dem der Aldehyd und das Auxiliar-Rest auf der gleichen Seite stehen **60**. Dieses ermöglicht eine optimale Stereokontrolle durch das Auxiliar und führt so zu hohen Stereoselektivitäten.

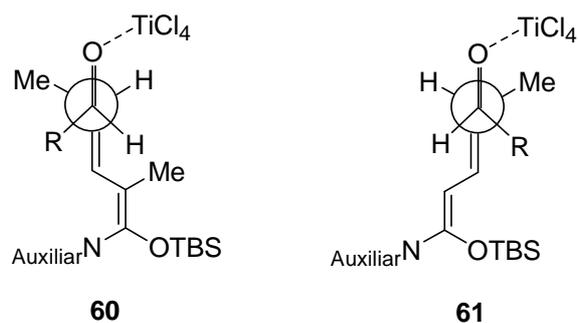


Abbildung 4. Postulierter offener Übergangszustand für die Ketenacetale **55** und **58**. ^[38a]

Die KOBAYASHI-Variante gehört unumstritten zur wichtigsten Methode, um α -methylierte Ketenacetale stereoselektiv in einer VMAR umzusetzen. KOBAYASHI wendete diese Methode bereits erfolgreich in einigen seiner Naturstoffsynthesen an und konnte dadurch nochmals das Potential seiner Methode untermauern.

2. AUFGABENSTELLUNG

Das steigende Bedürfnis nach neuen potentiellen Wirkstoffen stellt insbesondere die Polyketidsynthese in den Vordergrund, weswegen ein enormer Bedarf an neuen Synthesemethoden besteht, welche einen schnellen und effizienten Zugang zu größeren Polyketidbausteinen ermöglichen. In den vorherigen Kapiteln dieser Arbeit wurde die steigende Bedeutung der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) für die Naturstoffchemie diskutiert, welche eine hervorragende Möglichkeit zur Synthese von γ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen in einem Syntheseschritt darstellt. Diese hochfunktionalisierten Bausteine spielen in der Polyketidsynthese eine wichtige Rolle, da sie durch einfache Transformationen schnell in größere Polyol-Einheiten überführt werden können. Angeregt durch die synthetische Bedeutung dieser Methode, haben viele Forschungsgruppen versucht, enantioselektive Varianten dieser Reaktion zu etablieren. Die hohen stereoselektiven Herausforderungen der VMAR waren bisher die Hauptgründe, dass nur wenige asymmetrische Methoden mit begrenzten Anwendungsmöglichkeiten bekannt sind. Speziell die enantioselektive Reaktionsführung mit γ -alkylierten Ketenacetalen erwies sich hier als besonders schwierig. Die in Kapitel 1.3 vorgestellten Methoden sind die einzigen, die eine hoch enantioselektive VMAR mit γ -methylierten Ketenacetalen ermöglichen, die aber hauptsächlich nur zu *anti*-konfigurierten Produkten führen. Zudem ist das Anwendungsspektrum dieser Methoden nur auf eine geringe Anzahl von Substraten beschränkt. Besonders die aliphatischen Aldehyde sind hier nur geringfügig einsetzbar. Allerdings sind gerade diese Substrate essentiell für die Polyketidsynthese. Wie bedeutend die VMAR mit aliphatischen Aldehyden ist, soll an einigen Polyketid-Antibiotika verdeutlicht werden (Abb. 5). Die hervorgehobenen Bausteine könnten leicht durch eine *syn*-selektive VMAR ausgehend von Isobutyraldehyd (**40**) und den Ketenacetalen **38** oder **41** synthetisiert werden, welche jedoch mit den bestehenden Methoden nicht in brauchbaren Enantioselektivitäten durchgeführt werden kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte eine weitere asymmetrische VMAR-Variante für γ -methylierte Ketenacetale etabliert werden, die den Einsatz von aliphatischen Aldehyden ermöglicht. Primärziel war dabei die Entwicklung einer *syn*-selektiven VMAR. Dieses sollte unter Verwendung verschiedener literaturbekannter, sowie neuer chiraler Lewis-Säuren erreicht werden.

Als Ausgangsverbindungen für die Studien zur asymmetrischen VMAR wurden Isobutyral-

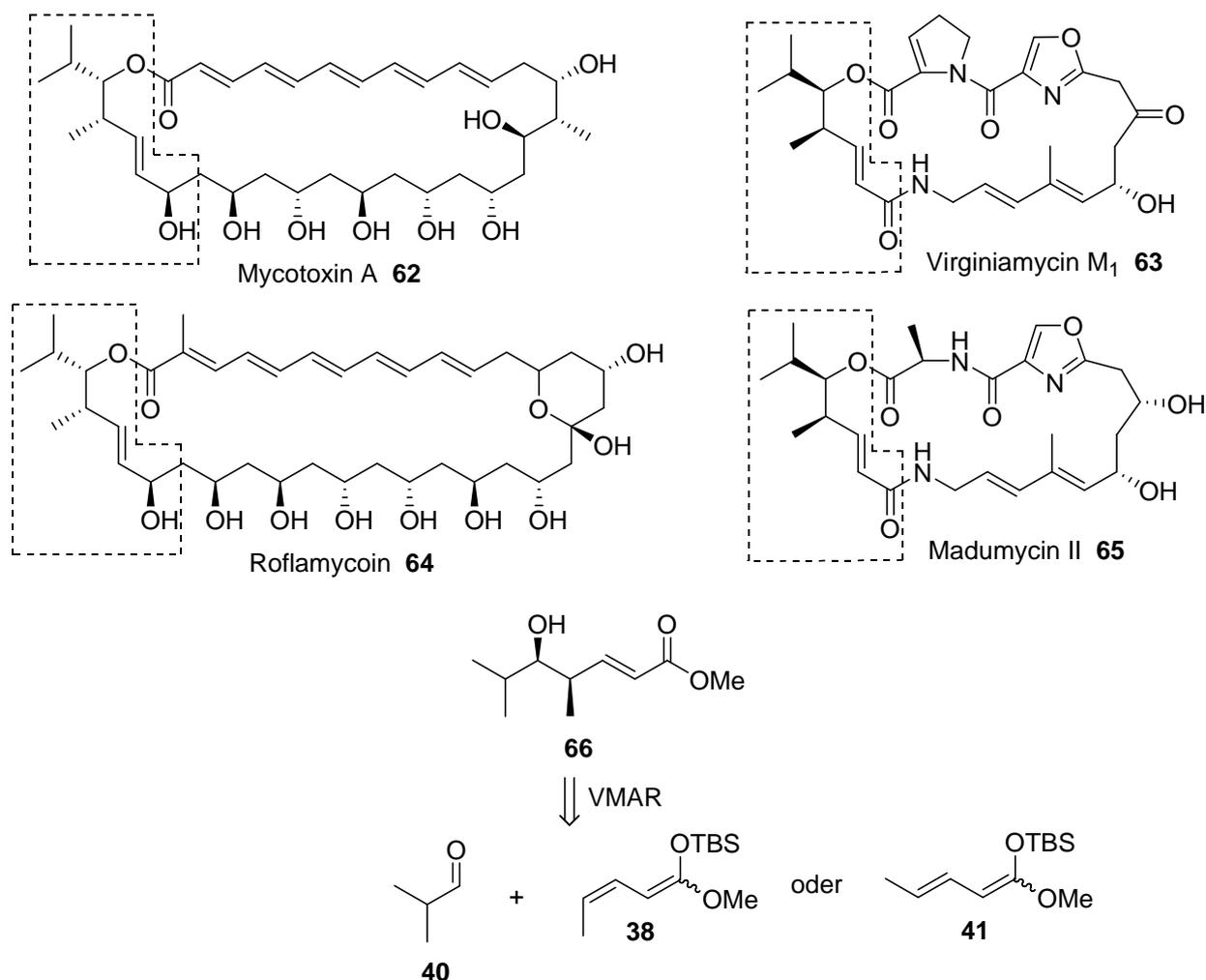


Abbildung 5. VMAR-Bausteine in unterschiedlichen Polyketid-Antibiotika.

aldehyd (**40**) und die γ -methylierten Ketenacetale **38** und **41** gewählt, da hier bereits das entsprechende VMAR-Produkt **66** einen interessanten Baustein für eine Vielzahl von Naturstoffen darstellt. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der isolierten VMAR-Produkte sollten mittels chiraler Lanthanoid Shift-Reagenzien erfolgen und diese zusätzlich mit gängigen instrumentellen Methoden abgeglichen werden.

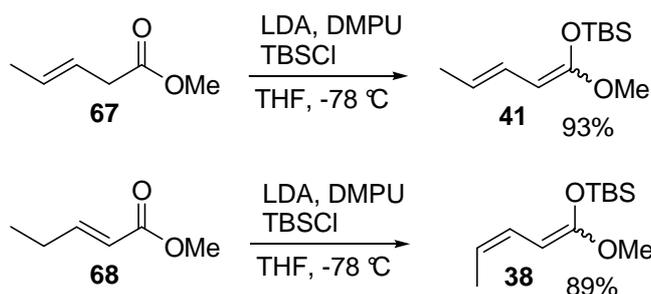
Um die VMAR in erwünschten Enantioselektivitäten zu kontrollieren, sollten neben verschiedenen chiralen Lewis-Säuren auch Reaktionsparameter wie Temperatur, als auch Lösungsmittel variiert und zusätzlich Reagenzien zum Abfangen der Siliziumkationspezies verwendet werden. Zudem sollten neben den γ -methylierten Ketenacetalen **38** und **41** auch weitere Ketenacetale wie das γ -unsubstituierte und das α -methylierte Ketenacetal in die Studien miteinbezogen werden.

Nach einer erfolgreichen Entwicklung der *syn*-selektiven VMAR mit hohen Enantioselektivitäten, sollte diese anschließend in der Synthese der in Abbildung 5 dargestellten Polyketide angewendet werden.

3. STUDIEN ZUR ENTWICKLUNG NEUER VMAR-METHODEN

3.1 Biphenyl-Borane als chirale Lewis-Säuren für die VMAR

Die Untersuchung der asymmetrischen vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion begann mit der Synthese der benötigten 3,4-*Z*- bzw. 3,4-*E*-Ketenacetale **38** und **41**. Ausgehend von kommerziell erhältlichen *trans*-3- bzw. *trans*-2-Pentensäuremethylester (**67**) und (**68**) konnten diese durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamin in Gegenwart von Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) und anschließendes Abfangen vom Esterenolat mit TBS-Chlorid in hohen Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 19).^[39] DMPU dient hierbei als Chelatbildner zur Freisetzung des Esterenolat-Anions, wodurch erst die Silylierung ermöglicht wird. Mit dieser Methode konnten ebenfalls für das 3,4-*Z*-Ketenacetal **38** hohe Isomerenverhältnisse von >20:1 bezüglich der 3,4-*Z*- Konfiguration erzielt werden.



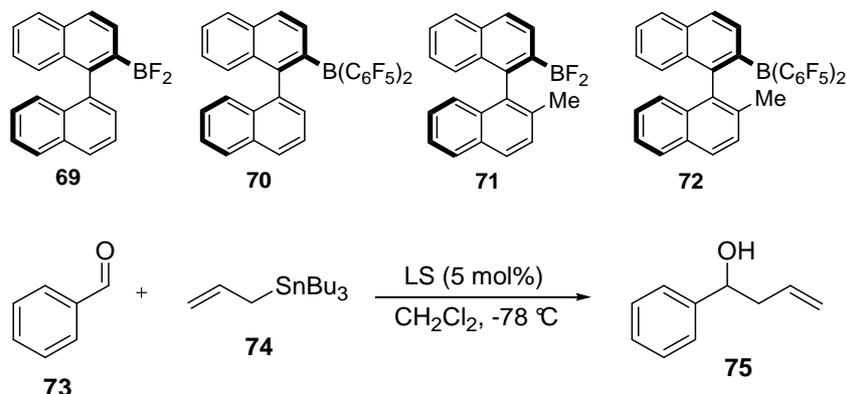
Schema 19. Darstellung der 3,4-*E*- und 3,4-*Z*-Ketenacetale **38** und **41**.

Nachdem die benötigten Ketenacetale erfolgreich synthetisiert wurden, sollten anfänglich chirale Triarylborane zur chiralen Induktion eingesetzt werden. Triarylborane wurden in unserem Arbeitskreis bereits erfolgreich in der diastereoselektiven VMAR eingeführt (siehe Kapitel 1.3.2.2). Die positiven Ergebnisse die mit Triarylboranen erlangt wurden, führten zu der Annahme, dass chiral modifizierte Arylborane ebenfalls fähig sind, die VMAR enantioselektiv zu kontrollieren.

Als einer der ersten Arbeitsgruppen berichteten PIERS *et al.* über chirale Arylborane in der asymmetrischen Synthese.^[40] Sie entwickelten unterschiedliche axial chirale mono-1,1'-Binaphthyl substituierte Borane. Diese wurden in einer Allylstannylierung eingesetzt, welche eine verwandte Form der VMAR darstellt (Tab. 3). Obwohl nur geringe Stereoselektivitäten erzielt wurden, konnten diese Studien zeigen, dass chirale Arylborane durchaus fähig sind, Aldol-ähnliche Reaktionen stereoselektiv zu steuern. Wie auch schon in den Untersuchungen vom Arbeitskreis KALESSE beobachtet, führten sterisch

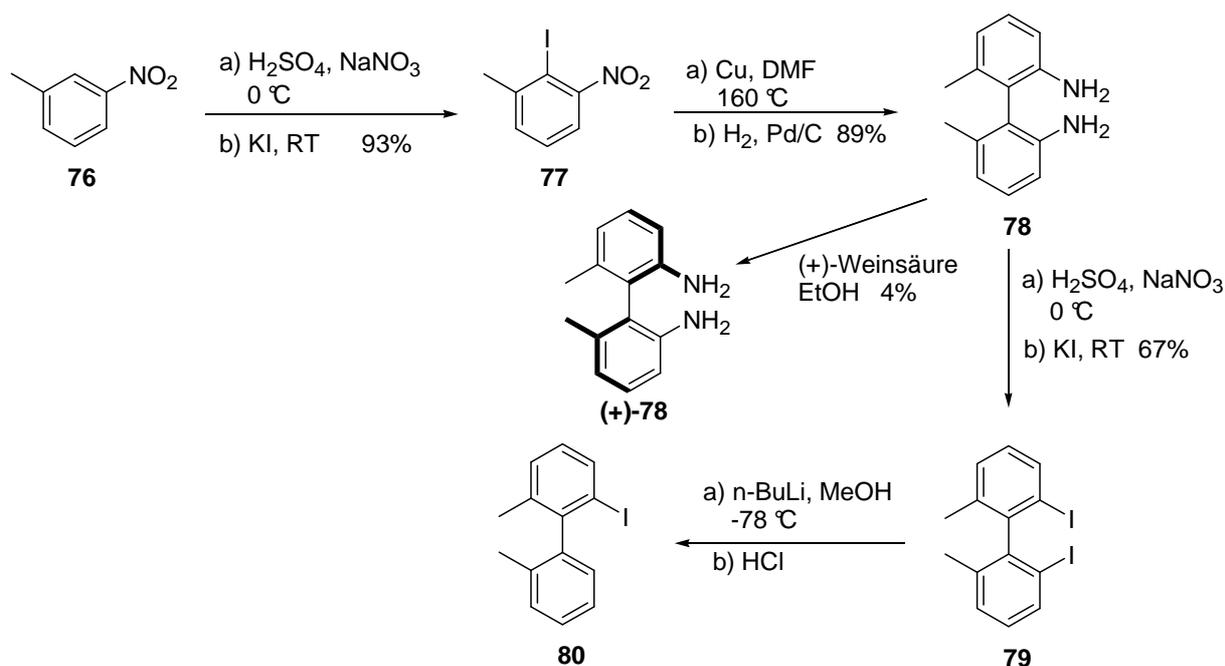
anspruchsvollere Borane zu höheren Stereoselektivitäten.

Tabelle 3. Katalytische asymmetrische Allylstannylierung nach PIERS.^[40]



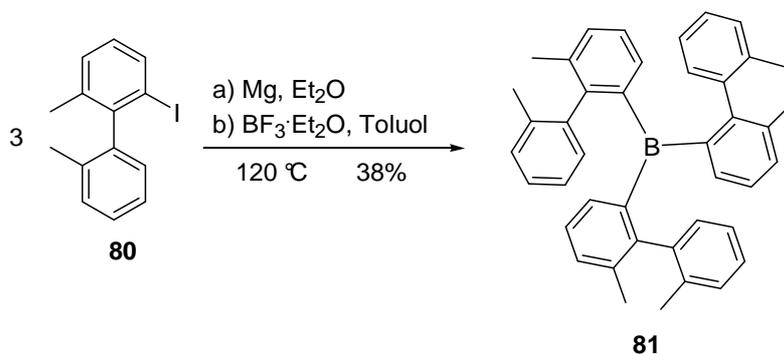
Nr.	LS	Ausbeute (%)	ee (%)
1	69	90	4
2	70	92	8
3	71	93	15
4	72	90	26

Auf Grundlage dieser Veröffentlichungen sollten im Rahmen dieser Arbeit weitere axial chirale Arylborane synthetisiert und in der VMAR getestet werden. Im Gegensatz zu PIERS sollten statt mono-Biaryl di- oder tri-Biaryl substituierte Borane synthetisiert werden, aus denen im Idealfall höhere Enantioselektivitäten resultieren könnten. Als Aryl-Gruppe sollten anfänglich Biphenyl-Systeme konstruiert werden. Die erste erfolgreiche Synthese von achiralen Tri-Biphenyl Boranen wurde von WITTIG aus einfachen Biphenylhalogeniden beschrieben.^[41] Die Einführung der axialen Chiralität in Biaryl-Systemen erfolgt gewöhnlich über Umkristallisation der entsprechenden Biarylamine mit chiralen Substanzen wie z.B. Weinsäure. Die Darstellung des Biarylamins beginnt mit der Synthese der jeweiligen Arylamine, in diesem Fall wird vom kommerziell erhältlichen 3-Nitrotoluol (**76**) ausgegangen (Schema 20). Dieses wird an Position zwei iodiert und das erhaltene Iodid **77** in einer ULLMANN-Kupplung umgesetzt. Anschließende Reduzierung der Nitro-Gruppen ergibt das erwünschte Biphenylamin **78** in hohen Ausbeuten. Das racemische Biphenylamin **78** wurde im nächsten Schritt in die optisch aktiven Vertreter überführt. Die Enantiomerentrennung erfolgte nach mehrmaliger Umkristallisation von Biphenylamin **78** aus Weinsäure in heißem Ethanol.^[42] Hier konnten erst nach acht- bis neunmaligen Umkristallisationsversuchen der Literaturdrehwert erreicht werden, was zu einem deutlichen Substanzverlust führte. Daher wurde im weiteren Verlauf der Studien auf die Enantiomerentrennung verzichtet und die Synthese mit achiralem Bausteinen fortgeführt. Anschließend erfolgt durch Diazotierung und Substitution mit Kaliumiodid die Synthese vom achiralem Biphenyliodid **79**. Nachdem der Grundbaustein synthetisiert wurde, konnte die Synthese zu neuen Biphenyl-Boranen



Schema 20. Darstellung vom Biphenyl-Baustein für neue Triaryl-Borane.

nach dem WITTIG-Protokoll erprobt werden. Das Iodid **80**, wurde hierfür in den entsprechenden Grignard überführt und mit Bortrifluoretherat zu dem resultierenden Tri-Biphenyl-Boran **81** umgesetzt (Schema 21). Neben dem erwünschten Tri-substituierten Boran, traten auch die mono- bzw. di-substituierte Borane als Nebenprodukte auf, so dass eine Aufreinigung durch Umkristallisation notwendig wurde. Obwohl von WITTIG beschrieben, konnte das Boran **81** durch Umkristallisation in Hexan nicht im erwünschten Reinheitsgrad erhalten werden. Weitere Versuche zur Umkristallisation in unterschiedlichen Lösungsmitteln blieben hier zunächst erfolglos. Schließlich konnte durch Sublimation und anschließender Umkristallisation in Hexan die Substanz in befriedigendem Reinheitsgrad erhalten werden.



Schema 21. Darstellung vom Tri-5,5'-Methyl-Biphenyl-Boran **81**.

Nachdem eine erfolgreiche Route für Biphenyl-Borane erarbeitet wurde, sollten verschiedene Substitutionsmuster synthetisiert werden. Ausgehend von den Biphenyl-Bausteinen **79** und **80** war die Darstellung der Borane in Abbildung 6 das nächste Synthesziel, wobei ähnliche Strukturen aus den Arbeiten von REETZ bekannt sind.^[43] Allerdings konnten die gewünschten

Produkte weder nach WITTIG oder nach REETZ durch Verwendung von Dichlorphenylboran bzw. Dicyclohexylchlorboran oder Bortribromid dargestellt werden. Ferner wurden in sämtlichen Versuchen Zersetzungsprodukte beobachtet.

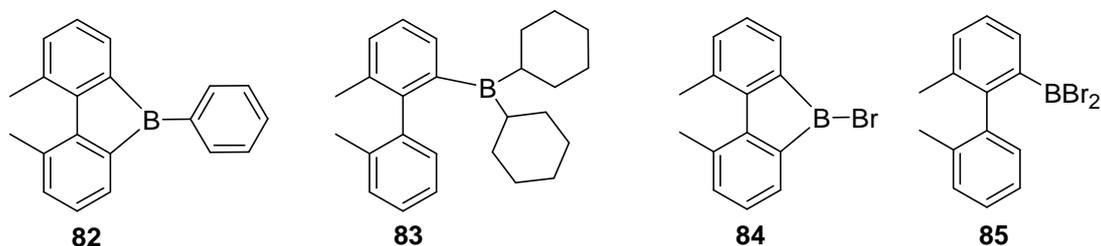
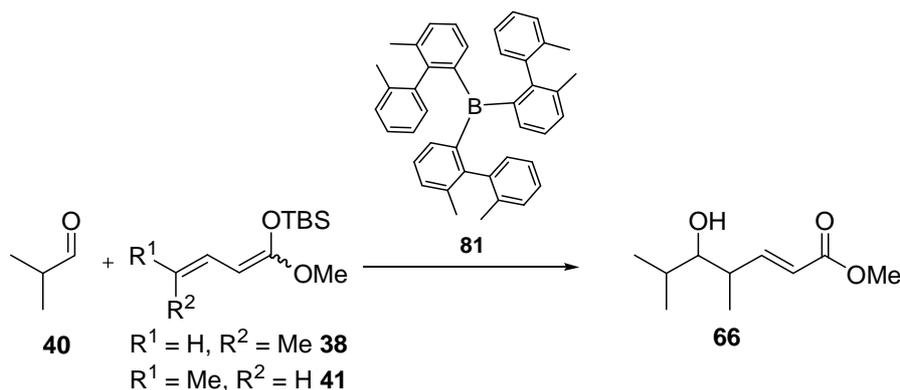


Abbildung 6. Weitere Potentielle Arylborane für die VMAR.

Nachdem die Versuche, weitere Borane zu synthetisieren erfolglos blieben, wurde das einzig synthetisierte Boran **81** an der VMAR untersucht (Tab. 4). Hierbei wurden die beiden dargestellten Ketenacetale **38** und **41** (KA) durch Umsetzung mit Isobutyraldehyd (**40**)

Tabelle 4. Studien zur asymmetrische VMAR mit Tri-5,5'-Methyl-Biphenyl-Boran **81**.



Nr.	KA	Lsg	konz (mmol/mL)	eq (81)	T (°C)	Ausbeute (%)
1	41	Et ₂ O	0.2	0.2	-78	-
2	38	Et ₂ O	0.2	0.2	-78	-
3	41	Et ₂ O	0.5	0.2	-78	-
4	38	Et ₂ O	0.5	0.2	-78	-
5	41	Et ₂ O	0.2	0.2	-78	-
6	38	Et ₂ O	0.2	0.2	-78	-
7	41	Et ₂ O	0.5	1.0	-78	-
8	38	Et ₂ O	0.5	1.0	-78	-
9	41	Et ₂ O	1.0	1.0	-40	-
10	41	Et ₂ O	0.5	1.0	-25	-
11	41	Et ₂ O	0.5	1.0	-93	-
12	38	CH ₂ Cl ₂	0.5	0.5	-78	-
13	38	CH ₂ Cl ₂	0.5	0.5	-93	-
14 ^a	41	Et ₂ O	0.2	0.5	-78	-
15	41	THF	0.5	0.5	-78	-
16 ^b	38	Et ₂ O	0.5	0.5	-78	-
17 ^c	38	Et ₂ O	0.5	0.5	-78	-

a) Reaktion mit Benzaldehyd (**73**). b) Aldehyd und KA über 30 min zur LS zugetropft. c) LS über 30 min zur Reaktion zugetropft.

getestet. Die Testreaktionen wurden analog der TPPB-katalysierten VMAR durchgeführt, indem der Aldehyd und das Boran vorgelegt und langsam das Ketenacetal hinzuge tropft wird. Die ersten Reaktionen blieben erfolglos und es konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden. Auch durch die Erhöhung der Konzentrationen und der Äquivalenten des Borans führte nicht zu einer Produktbildung. Ebenso wenig konnte das gewünschte Produkt nicht durch Variation des Lösungsmittels und der Reaktionsbedingungen erhalten werden (Tab. 4, Nr. 12-17). Ein Problem bei der Umsatzkontrolle war, dass beide Startmaterialien nicht per Dünnschichtchromatographie detektiert werden konnte. Daher konnten Ursachenbegründungen wie Substratersetzen oder Nebenreaktionen nicht ohne weiteres getroffen werden. Testreaktionen mit detektierbarem Benzaldehyd (**73**) zeigte zumindest, dass der Aldehyd während der Reaktion nicht aufgebraucht wird (Tab. 4, Nr. 14).

Da die Versuche mit Tri(5,5'-methyl-biphenyl)Boran **81** zu keiner Produktbildung führten, wurde die Synthese von weiteren Biphenyl-Boranen sowie ihre Anwendung in der VMAR vorläufig eingestellt.

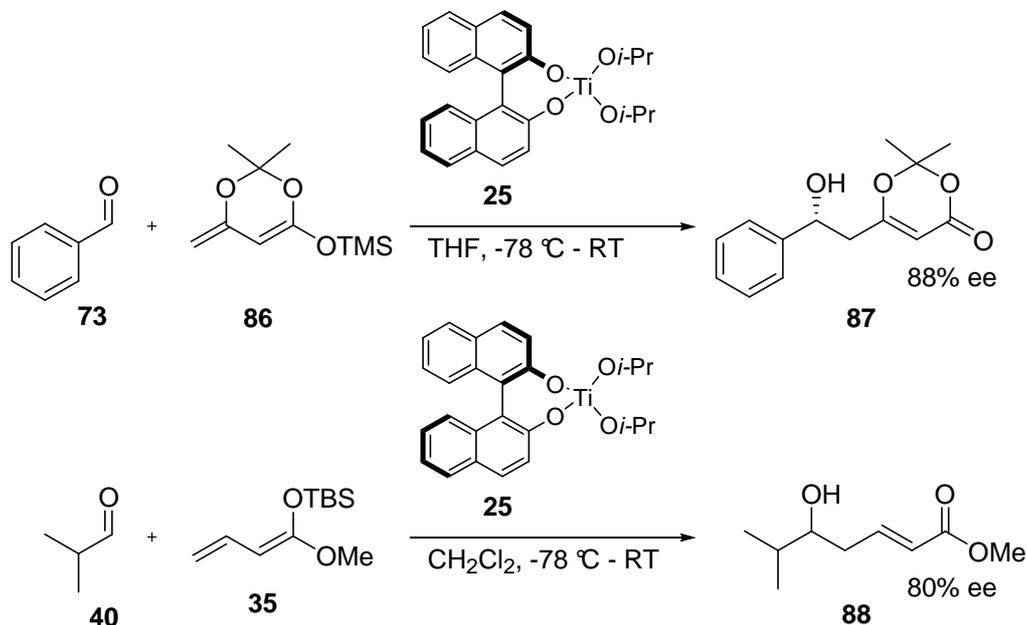
3.2 BINOL-Liganden in der asymmetrischen VMAR

3.2.1 3,3'-substituierte BINOL-Liganden

Seit ihrer erstmaligen Anwendung Anfang der 80er Jahre durch NOYORI,^[44] gehören die axial chiralen Binaphthole (BINOL) zu den wichtigsten chiralen Liganden für die asymmetrische Synthese.^[45] Aufgrund der einfachen Zugänglichkeit und ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten in unterschiedlichen enantioselektiven Reaktionen, hat ihre Anwendung eine schnelle Entwicklung genommen. So erstreckt sich ihr Anwendungsspektrum von enantioselektiven Cyclopropanierungen^[46] über DIELS-ALDER^[47] und MUKAIYAMA-Aldolreaktionen.^[48]

Infolgedessen fanden die BINOL-Liganden auch Verwendung in der VMAR. Umfangreiche Studien zur asymmetrischen VMAR von SATO zeigten, dass sich der Titan-(VI)-BINOL Komplex **25**, welcher zuvor von KECK *et al.* entwickelt und bereits in MUKAIYAMA-Aldolreaktionen Verwendung fand (siehe Kapitel 1.2.2), sich durch seine hohe Regioselektivität auszeichnet (Schema 22, oben).^[49] In Reaktionen mit Benzaldehyd (**73**) und dem Dienolat **86** unter Einwirkung des BINOL-Katalysators **25** konnte das γ -VMAR-Produkt **87** in hohen Enantioselektivitäten isoliert werden. Des Weiteren wurde im Rahmen der Diplomarbeit von HABFELD dieser BINOL-Komplex in der asymmetrischen VMAR mit unterschiedlichen Ketenacetalen eingesetzt.^[50] Mit dem γ -unsubstituierten Ketenacetal **35**

wurde ein Enantiomerenüberschuss von 80% *ee* für das γ -VMAR-Produkt **88** nachgewiesen (Schema 22, unten). In Reaktionen mit den γ -methyl-substituierten Ketenacetalen **38** und **41** wurden hingegen keine ausgeprägten Enantioselektivitäten beobachtet.



Schema 22. Ti-(VI)-BINOL Komplex **25** in der VMAR nach SATO (oben) und KALESSE (unten).^[49, 50]

Die oben dargestellten Beispiele zeigen, dass BINOL-Komplexe möglicherweise fähig sind, die VMAR mit aliphatischen Aldehyden in hohen Selektivitäten zu katalysieren.

Ermotigt durch diese Tatsache sollten weitere modifizierte BINOL-Komplexe in der asymmetrischen VMAR getestet werden. Hierzu wurden zuerst die in Abbildung 7 dargestellten BINOL-Liganden verwendet.

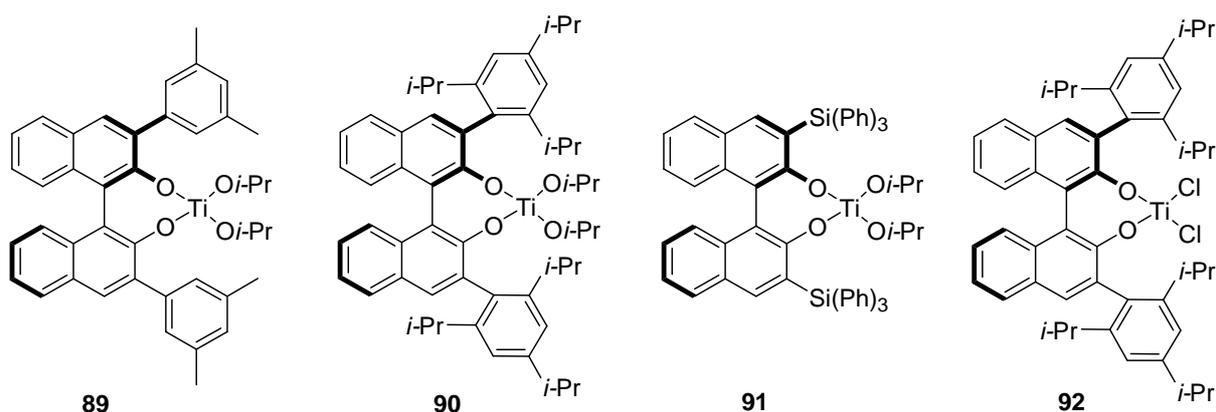


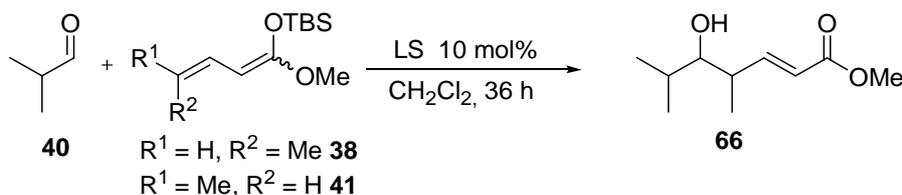
Abbildung 7. Weitere modifizierte BINOL-Katalysatoren für die VMAR.

Durch die gezielte Wahl unterschiedlicher Reste an der 3,3'-Position sollten durch wachsende sterische Wechselwirkungen höhere Enantioselektivitäten resultieren. Wie auch beim BINOL-Komplex **25** konnten die Liganden käuflich erworben und die erwünschten chiralen Komplexe *in situ* mit Titan-(IV)-isopropoxid in refluxierendem Dichlormethan

hergestellt werden. Die Darstellung des Katalysators **92** ging hingegen von Diisopropoxytitan-(IV)-dichlorid aus, welches zuvor aus Titan-(IV)-isopropoxid durch Zugabe von Titanetrachlorid bei Raumtemperatur generiert wurde.

Nach dem KECK-Protokoll erfolgte die Aktivierung des Isobutyraldehyds (**40**) durch die BINOL-Katalysatoren für die Reaktion mit dem 3,4-*E*-**41** bzw. 3,4-*Z*-Ketenacetal **38**. Wie auch von HABFELD berichtet, wurde in sämtlichen Reaktionen das γ -VMAR-Produkt **66** in moderaten Ausbeuten erhalten, wobei die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse durch chirale Shift-Messung mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ erfolgte.^[51] Aus den in Tabelle 5 aufgelisteten Ergebnissen ist ersichtlich, dass durch die Anwendung der BINOL-Katalysatoren **89-92** in der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion nur Enantioselektivitäten bis zu 32% *ee* resultieren. Dieses Ergebnis konnte jedoch nur mit dem BINOL-Katalysator **90** erreicht werden. Die VMAR mit den übrigen BINOL-Systemen hingegen führten zu deutlich geringeren Enantioselektivitäten. Im Verlauf der Experimente erwies sich das 3,4-*Z*-Ketenacetal **38** als Zielführendes Substrat, da hier in sämtlichen Reaktionen höhere Stereoselektivitäten im Vergleich zu dem 3,4-*E*-

Tabelle 5. VMAR mit BINOL-Katalysatoren unter verschiedenen Bedingungen.



Nr. ^a	KA	LS	Additiv	T (°C)	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%)	<i>ee</i> (%) ^b
1	41	89	-	-30	34	44	17
2	38	89	-	-30	28	77	26
3	41	90	-	-30	29	41	24
4	38	90	-	-30	22	76	32
5	41	91	-	-30	27	45	15
6	38	91	-	-30	24	70	21
7	41	92	-	-30	21	26	<5
8	38	92	-	-30	24	59	<5
9	38	90	-	-40	8	77	32
10	38	90	Et_2O	-30	19	75	32
11	38	90	<i>i</i> -PrOH	-30	13	74	28
12 ^c	38	90	-	-30	61	76	31
13 ^d	38	90	-	-30	30	72	29

a) 1 eq Aldehyd und 1.7 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)- $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

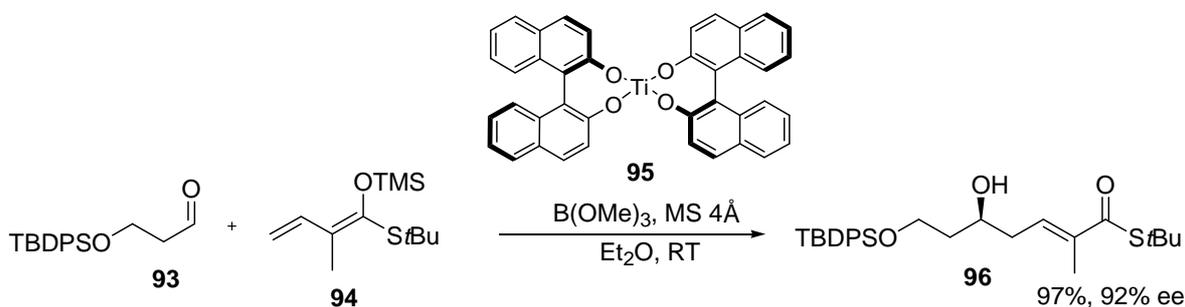
c) 100 mol% LS. d) Reaktion in THF.

Ketenacetal **41** erzielt werden konnten. Darüber hinaus wurden verschiedene Reaktionsbedingungen erprobt, um die Stereoselektivität der VMAR zu verbessern. Bei Verwendung niedrigere Reaktionstemperaturen sowie stöchiometrischen Mengen des Katalysators **90** konnte jedoch kein Anstieg der Selektivitäten registriert werden (Tab. 5, Nr. 12).

Der Einfluss des Lösungsmittels sollte nur auf den Umsatz beschränkt bleiben. Um eine Aldehyd-Aktivierung durch freie Silylkationen auszuschließen (siehe Kapitel 1.3.2.2) sind in einigen Versuchen Additive wie Isopropanol und Diethylether in äquivalenter Menge zugesetzt worden. Hier blieb die Selektivität ebenfalls unverändert. Die oben zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass diese Katalysator-Typen in der Lage sind, die VMAR stereoselektiv zu kontrollieren, woraufhin im Verlauf weitere BINOL-Katalysatoren untersucht wurden.

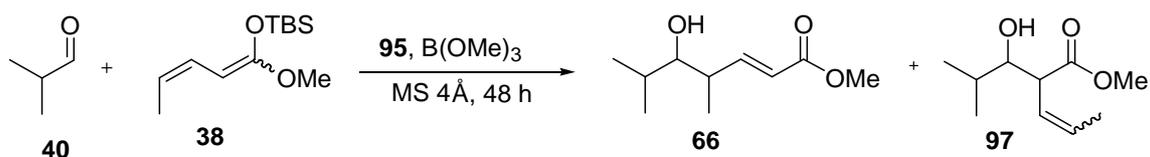
3.2.2 BINOL-Trimethylborat Komplex nach KECK

Zeitgleich zu unseren Untersuchungen mit den BINOL-Komplexen veröffentlichte KECK eine weitere interessante Modifikation vom BINOL-Komplex. KECK konstruierte den zweifach BINOL-substituierten Titan-Komplex **95**, welchen er zusätzlich mit Trimethylborat versetzte. Obwohl der Einfluss des Trimethylborats ungeklärt ist, konnten KECK *et al.* mit diesem Katalysatorsystem die VMAR zwischen 3-(Siloxy)-propenal **93** und dem α -methyliertem Ketenacetal **94** in hervorragenden Regio- sowie Enantioselektivitäten katalysieren (Schema 23).^[52] Die Experimente von KECK blieben allerdings nur auf das Ketenacetal **94** beschränkt.



Schema 23. VMAR nach KECK mit 3-(siloxy)-propenal **93** und BINOL-Komplex **95**.^[52]

Ermutigt durch die Ergebnisse von KECK, wurde der Katalysator **95** auch in unseren Studien verwendet (Tab. 6). Die ersten Versuche wurden nach dem KECK-Protokoll durchgeführt, wobei jedoch nur moderate Selektivitäten von bis zu 27% *ee* (Tab 6, Nr. 1) mit dem 3,4-Z-Ketenacetal **38** resultierten. Zusätzlich wurde ein geringer Anteil vom α -VMAR-Produkt **97** gebildet. Durch Variation der Reaktionstemperatur konnte eine Erhöhung der Enantioselektivitäten auf bis zu 53% *ee* erzielt werden (Tab. 6, Nr. 6). Entscheidend war es, die Reaktion bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ für sechs Stunden und anschließender langsamer Erwärmung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durchzuführen. Die Variation des Lösungsmittels zeigte im Gegensatz zum KECK-Protokoll nur Auswirkung auf die Ausbeute, nicht aber auf die Enantioselektivität der Reaktion. Diethylether erwies sich als Lösungsmittel, mit dem die höchsten Ausbeuten erlangt werden konnten. Darüber hinaus wurde ein kleiner, unbedeutender Einfluss bei der

Tabelle 6. VMAR mit BINOL-Katalysatoren **95** unter verschiedenen Bedingungen.

Nr. ^a	Lsg	Additiv	T (°C)	66 : 97	Ausbeute 66 (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	Et ₂ O	-	-30 → 0	92 : 8	67	94	27
2	Et ₂ O	<i>i</i> -PrOH	-30 → 0	91 : 9	52	94	30
3	Et ₂ O	DIPP	-30 → 0	92 : 8	59	94	27
4	CH ₂ Cl ₂	-	-30 → 0	92 : 8	37	94	27
5	Toluol	-	-30 → 0	80 : 20	26	81	25
6	Et ₂ O	<i>i</i> -PrOH	-30	95 : 5	10	>95	53
7	Et ₂ O	<i>i</i> -PrOH	-30 → -20	94 : 6	27	>95	50
8	Et ₂ O	<i>i</i> -PrOH	-30 → -10	95 : 5	53	>95	41
9	Et ₂ O	<i>i</i> -PrOH	-40	94 : 6	3	>95	53
10	Et ₂ O	-	-30 → -20	94 : 6	51	>95	49
11	THF	<i>i</i> -PrOH	-30 → -20	94 : 6	13	94	49
12 ^c	Et ₂ O	<i>i</i> -PrOH	-30 → -20	81 : 19	50	42	11

a) 1 eq Aldehyd, 1.7 eq KA, 20 mol% **95**. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₂. c) Rkt. mit KA-**41**.

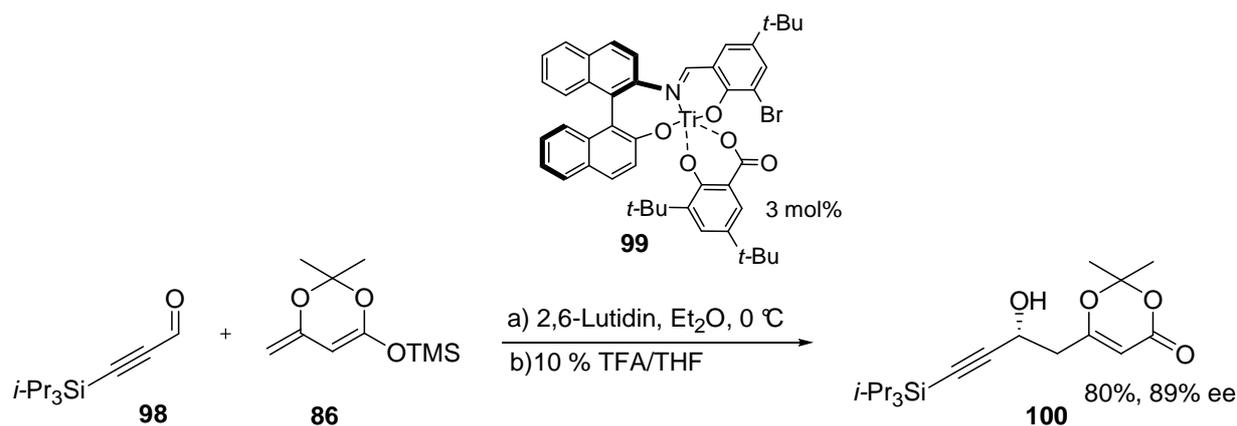
Verwendung von Isopropanol als Additiv auf die Enantioselektivitäten beobachtet. Wie auch zuvor beobachtet, resultieren mit dem 3,4-*E*-Ketenacetal **41** deutlich geringere Selektivitäten (Tab. 6, Nr. 12). Da mit dem KECK-System ebenfalls nur unbefriedigende Enantioselektivitäten resultierten, wurden keine weiteren Experimente durchgeführt

3.2.3 Schiff'sche Base-Liganden nach CARREIRA

Als Ergebnis der ausführlichen Studien von CARREIRA *et al.*, wurde 1994 ein weiteres interessantes Katalysator-System veröffentlicht.^[53] Ausgehend von 2-Amino-2'-hydroxybinaphthyl-Liganden (NOBIN) entwickelten sie den Schiff'sche Base/Titan-(IV)-Komplex **99**, welcher sich in der MUKAIYAMA-Aldolreaktionen durch seine hohen Enantioselektivitäten bewährt hat. Ein Jahr später gelang die Erweiterung auf Dienolate unter Beibehaltung der Enantioselektivitäten (Schema 24).^[54] Im Gegensatz zu anderen Katalysatorsystemen können sogar mit dem CARREIRA-Katalysator die VMAR an α -alkin substituierte Aldehyde in hohen Stereoselektivitäten durchgeführt werden. Infolgedessen fand dieser Katalysator auch Verwendung in der Naturstoffsynthese von Macrolactin und Dihydroxy Vitamin D₃.^[55]

Die hohen Selektivitäten sowie das breite Substratspektrum dieser Methode war Anlass, diese ebenfalls in der VMAR zwischen Isobutyraldehyd (**40**) und den γ -methylierten Ketenacetalen zu verwenden (Tab. 7).

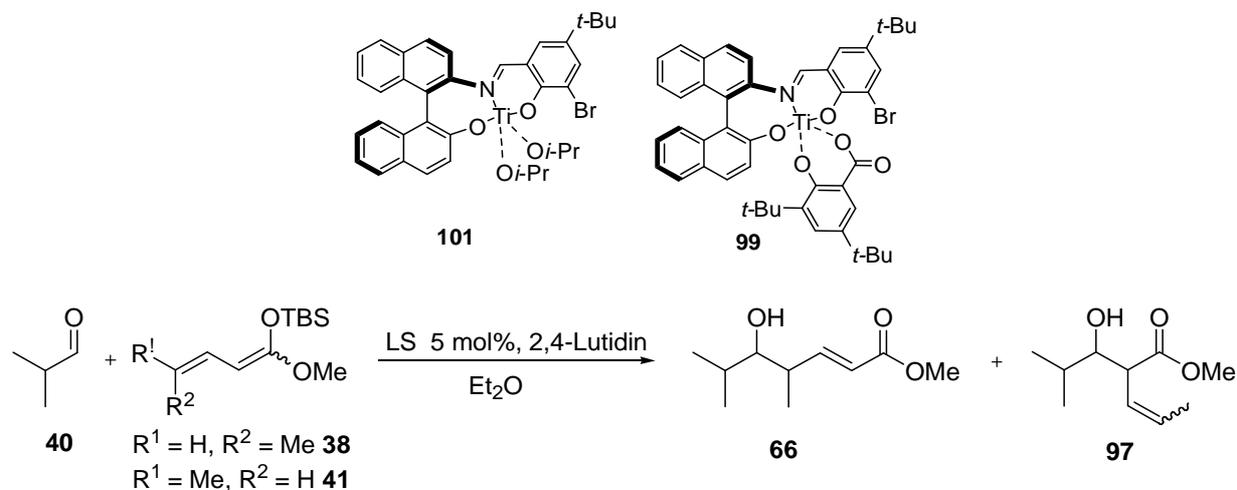
Die Experimente hierfür wurden analog zu dem CARREIRA-Protokoll durchgeführt. Neben dem Katalysator **99** fand auch der Katalysator **101** der 1. Generation Verwendung in



Schema 24. CARREIRA's Schiff'sche Base/Titan-(IV)-Komplex **99** in der VMAR. ^[54]

den Studien. Letzterer ergab jedoch deutlich geringere Regio- und Enantioselektivitäten von nur 22% *ee*. Im Gegensatz hierzu, wurden mit dem Katalysator **99** der 2. Generation ausschließlich das erwünschte γ -VMAR-Produkt **66** isoliert und dies mit einer Enantioselektivität von 44% *ee* für das 3,4-Z-Ketenacetal **38**. Des Weiteren konnte auch in diesen

Tabelle 7. VMAR mit BINOL-Katalysatoren unter verschiedenen Bedingungen.



Nr. ^a	KA	LS	T (°C)	66: 97	Ausbeute 66 (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	41	101	0	89 : 11	63	60	11
2	38	101	0	87 : 13	67	80	19
3	41	101	-15	90 : 10	46	60	19
4	38	101	-15	90 : 10	43	80	22
5	38	101	-30	90 : 10	25	80	22
6 ^c	38	101	-15	90 : 10	33	80	22
7	41	99	0	99 : 1	47	63	31
8	38	99	0	99 : 1	55	88	44
9	41	99	-15	99 : 1	35	63	40
10	38	99	-15	99 : 1	32	88	58
11	38	99	-30	99 : 1	9	88	59
12 ^c	38	99	-15	99 : 1	22	88	31
13 ^d	38	99	-15	99 : 1	38	88	58

a) 1 eq Aldehyd und 1.7 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃.

c) 100 mol% LS. d) Reaktion in THF.

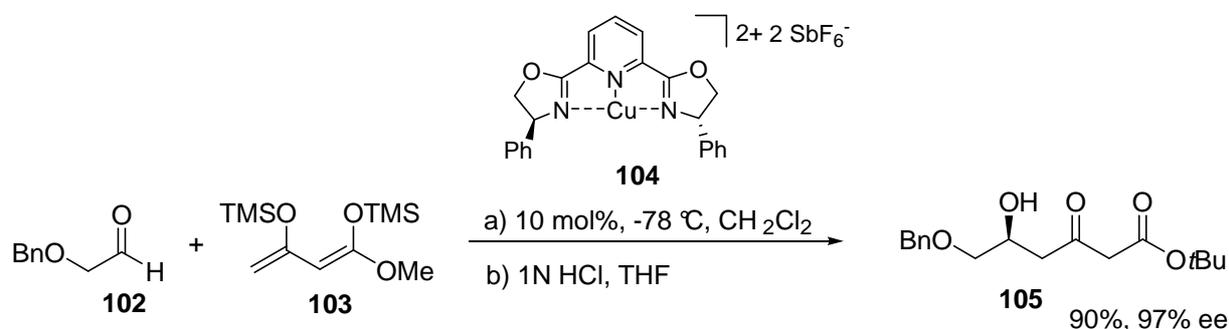
Systemen eine Verbesserung der Stereoselektivitäten durch Erniedrigung der Reaktions-temperatur beobachtet werden. So resultierten die höchsten Selektivitäten bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 58% *ee*. Tiefere Temperaturen resultierten jedoch in niedrigeren Ausbeuten. Durch den Zusatz von Additiven sowie der Einsatz einer stöchiometrischen Menge an Katalysator sollten identische Stereoselektivitäten liefern.

Da auch mit diesem BINOL-Katalysator die VMAR in geringen Enantioselektivitäten unter 60% *ee* ergab, wurden im Verlauf die Experimente mit diesen Liganden abgebrochen.

3.3 Bisoxazolin-Liganden in der asymmetrischen VMAR

Neben den BINOL-Liganden gewannen in den letzten 20 Jahren auch die C_2 -symmetrischen Bisoxazolin-Liganden an Bedeutung für die asymmetrische Synthese.^[56] Aufgrund der einfachen Zugänglichkeit aus β -Aminoalkoholen und ihrer vielseitigen Einsatzmöglichkeiten fanden sie in unterschiedlichen metallkatalysierten Reaktionen Verwendung. Beispiele für Reaktionen mit hohen Enantioselektivitäten sind Cyclopropanierungen,^[57] DIELS-ALDER-Reaktion^[58] sowie MUKAIYAMA-Aldolreaktionen.^[59]

EVANS *et al.* konnten als erste von einer erfolgreichen Anwendung der Bisoxazolin-Liganden in der asymmetrischen VMAR berichten. Sie nutzten die von ihnen entwickelten Kupfer-Bisoxazolin-Liganden **104** als chirale Lewis-Säure für die VMAR zwischen Benzyloxyacetaldehyd **102** mit dem Dienolat **103** (Schema 25).^[60] In den ersten Arbeiten konnten die Aldolprodukte in sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten von bis zu 97% *ee* isoliert werden, weswegen diese bereits Anwendung in einigen Totalsynthesen fand.^[61] In weiteren Untersuchungen berichtete EVANS über eine erfolgreiche Durchführung an Ketonen wie z.B.



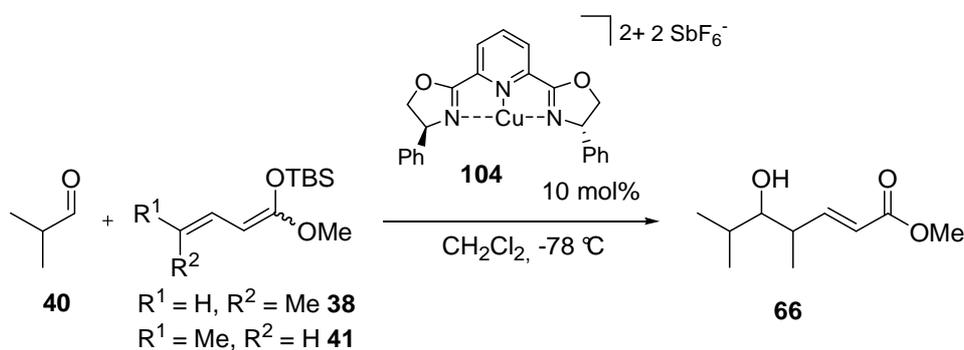
Schema 25. Vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion nach EVANS mit Bisoxazolin-Liganden.^[60]

Methylpyruvaten als Elektrophile, wobei gleichwertige Enantioselektivitäten erreicht werden konnten.

Diese ersten erfolgreichen Resultate sprechen für das Potential von chiralen Bisoxazolin-

Liganden in der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion. Daher wurde der Kupfer-Bisoxazolin-Komplex **104** in der VMAR eingesetzt und bezüglich seiner Selektivität untersucht. Der benötigte Bisoxalin-Ligand wurde hierfür käuflich erworben. Die Resultate sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Die Reaktionen mit dem Komplex **104** wurden mit Isobutyraldehyd (**40**) und den γ -methylierten Ketenacetalen **38** bzw. **41** nach dem EVANS-Protokoll durchgeführt. Dieses führte allerdings nur zu moderaten Ausbeuten sowie Enantioselektivitäten unter 35% *ee* (Tab. 8, Nr. 1, 2) für das γ -VMAR-Produkt **66**. Variation der Reaktionstemperatur sowie der Einsatz von Additiven blieben ebenfalls vergebens.

Tabelle 8. VMAR mit BINOL-Katalysatoren unter verschiedenen Bedingungen.



Nr. ^a	KA	Additiv	$\gamma : \alpha$	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%)	<i>ee</i> (%) ^b
1	41	-	99 : 1	63	64	21
2	38	-	99 : 1	46	86	32
3 ^c	38	-	99 : 1	25	86	32
4	38	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	33	71	27
5	38	Et ₂ O	99 : 1	44	76	32
6	38	DIPP	99 : 1	30	70	22
7 ^d	38	-	99 : 1	52	80	12
8 ^e	38	-	99 : 1	39	84	64

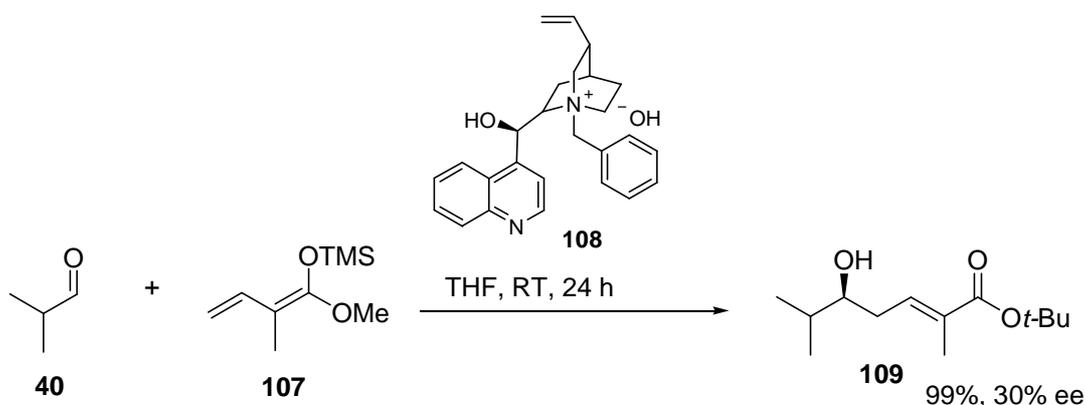
a) 1 eq Aldehyd und 1.7 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃. c) Reaktion bei -93 °C. d) 100 mol% **104**. e) Reaktion mit (PMBO)-Milchsäurealdehyd **106**.

Da mit diesem Katalysatorsystem für zweifach koordinierende Aldehyde deutlich höhere Selektivitäten resultieren, wurde in einer Testreaktion ebenfalls der PMB geschützte Milchsäurealdehyd **106** eingesetzt. Dieser lieferte wie erwartet, vergleichsweise höhere aber dennoch unbefriedigende Enantioselektivitäten von 64% *ee* (Tab. 8, Nr. 8). Da dieses Substrat jedoch nicht im Interessenbereich der anfänglichen Studien lag, wurde auf weitere Optimierungsversuche für dieses Substrat verzichtet.

Die Verwendung von Bisoxazolin-Liganden ergaben wie bei den BINOL-Liganden wenig zufriedenstellende Ergebnisse. Aus diesem Grund wurden weitere Lewis-Säuren untersucht.

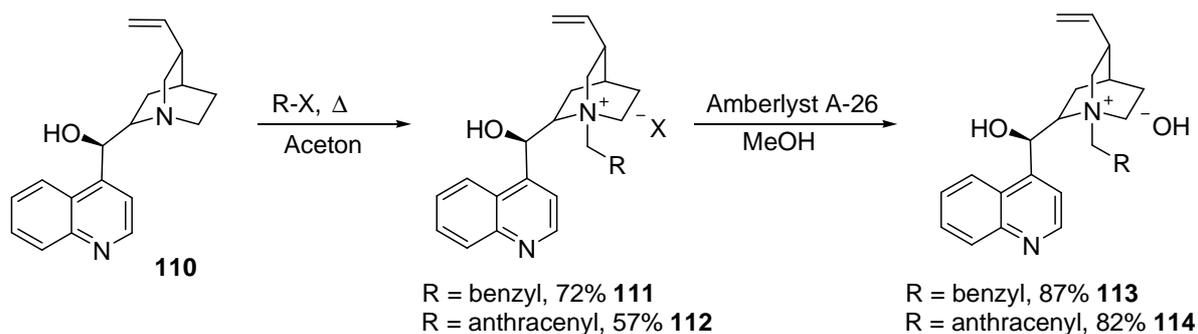
3.4 Chirale Ammoniumsalze als potentielle Lewis-Säuren für die VMAR

Neben BINOL- und Bisoxazolin-Liganden, wurden parallel weitere literaturbekannte chirale Lewis-Säuren in der VMAR getestet. So fanden auch chirale Ammoniumsalze auf Chinchonidin-Basis Verwendung in unseren Studien. Chirale Ammoniumsalze (AS) aus Chinchonidinen weisen eine hohe Lewis-Säure Eigenschaft auf.^[62] Durch gezielte Wahl des Gegenanions können hohe Stereoselektivitäten erzielt werden. Erstmals konnten COREY *et al.* zeigen, dass diese leistungsfähige Katalysatoren für MUKAIYAMA-Aldolreaktionen darstellen.^[63] Chirale Ammoniumsalze wurden als erste von CAMPAGNE *et al.* in vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktionen eingesetzt. CAMPAGNE's Untersuchungen diesbezüglich wurden mit dem α -methylertem Ketenacetal **107** und Isobutyraldehyd (**40**) durchgeführt (Schema 26).^[64] In den beschriebenen Versuchen konnte ausschließlich nur das γ -VMAR-Produkt **109** in quantitativen Ausbeuten isoliert werden. Die hohe Regioselektivität ist hierbei sicherlich auf die zusätzliche Methylgruppe in α -Position zurückzuführen. Im Gegensatz zur Ausbeute und der Regioselektivität waren die Enantioselektivitäten mit nur 30% *ee* allerdings wenig zufriedenstellend.



Schema 26. VMAR nach CAMPAGNE mit chiralem Ammoniumsalz (AS) **108**.^[64]

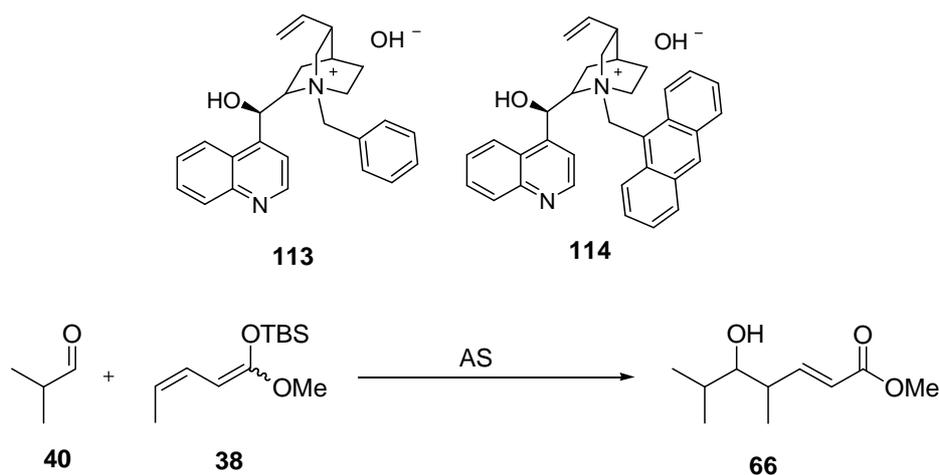
Durch die bereits veröffentlichten Ergebnisse und die leichte Zugänglichkeit der chiralen Ammoniumsalze, untersuchten wir diese in der VMAR mit den γ -methyl substituierten Ketenacetalen **38** und **41**. Durch eine geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen wie Temperatur oder Zusatz von Additiven, sind hier höhere Enantioselektivitäten denkbar. Hierfür wurden anfänglich ausgehend von kommerziell erhältlichen Chinchonidin (**110**) sowie den entsprechenden Benzyl- sowie Anthracenyl-Halogeniden durch refluxieren in Aceton die entsprechenden Ammoniumsalze **111** und **112** synthetisiert. Anschließend erfolgte durch Verwendung von Anionenaustauscher Amberlyst A-26 der Ionenaustausch zu **113** bzw. **114** (Schema 27).^[65]



Schema 27. Synthese der chiralen Ammoniumsalze (AS) **113** und **114**.

Die synthetisierten chiralen Salze wurden auf Grundlage des CAMPGANE-Protokolls in der VMAR eingesetzt. Allerdings konnten in sämtlichen Experimenten auch unter Variation der Reaktionsbedingungen das VMAR-Produkt nicht isoliert werden, woraufhin die Experimente mit den chiralen Ammoniumsalzen abgebrochen wurden (Tab. 9).

Tabelle 9. Reaktionsbedingungen der VMAR mit chiralen Ammoniumsalzen (AS) **113** und **114**.



Nr. ^a	AS	AS (mol %)	Lsg	T (°C)	Ausbeute (%)
1	113	10	CH ₂ Cl ₂	0	-
2 ^b	113	100	CH ₂ Cl ₂	0	-
3	113	100	THF	0	-
4	113	100	THF	0 → RT	-
5	113	100	CH ₂ Cl ₂	0 → RT	-
6	113	100	CH ₂ Cl ₂	-16	-
7	114	100	CH ₂ Cl ₂	0 → RT	-
8	114	10	CH ₂ Cl ₂	-16	-
9	114	100	CH ₂ Cl ₂	0	-
10	114	10	CH ₂ Cl ₂	0	-
11 ^c	113	100	CH ₂ Cl ₂	0	-
12 ^c	114	100	CH ₂ Cl ₂	0	-

a) 1 eq Aldehyd und 2.5 eq KA. b) 4.0 eq KA. c) Reaktion mit KA-41.

3.5 Oxazaborolidine als potentielle chirale Lewis-Säuren für die VMAR

3.5.1 Oxazaborolidinone auf Basis von *N*-Ts-Aminosäuren

Chirale α -Aminosäuren stellen heute die wichtigsten Bausteine zur Darstellung von chiralen Reagenzien und Naturstoffen dar. Der kostengünstige Zugang veranlasste viele renommierte Arbeitsgruppen in den letzten zwei Jahrzehnten an der Entwicklung leistungsfähiger chiraler Reagenzien auf Basis von Aminosäuren und ihrer erfolgreichen Anwendung in der modernen organischen Synthese. So entstanden eine Vielzahl von unterschiedlichen Ansätzen, in denen Aminosäuren zur chiralen Induktion eingesetzt wurden.^[66] Als einer der wertvollsten Beispiele für auf Aminosäuren basierenden chiralen Reagenzien zählen die sogenannten Oxazaborolidinone (OXB) (Abb. 8).

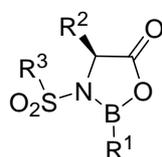
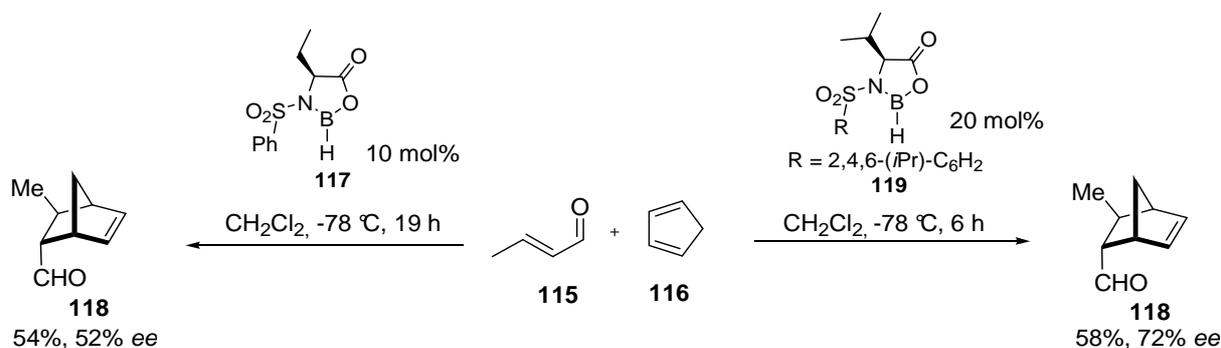


Abbildung 8. Allgemeine Struktur von Oxazaborolidinonen (OXB).

Die zeitgleich von HELMCHEN^[67] und YAMAMOTO^[68] Anfang der 90er Jahre entwickelten Oxazaborolidinone aus *N*-sulfonylierten Aminosäuren fanden erstmals Verwendung als chirale Lewis-Säuren in DIELS-ALDER-Reaktionen (Schema 28).



Schema 28. Oxazaborolidinone in DIELS-ALDER-Reaktion (HELMCHEN : rechts, YAMAMOTO : links).^[67, 68]

Beide Arbeitsgruppen setzten Oxazaborolidinone als Katalysator für die DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Cyclopentadien (**116**) und Crotonaldehyd (**115**) ein und erzielten ausreichende Ausbeuten und Stereoselektivitäten. Die Darstellung der Oxazaborolidinone erfolgt *in situ* durch Umsatz der Aminosäuren mit den entsprechenden Boranen. HELMCHEN *et al.* verwendeten (*S*)-Valin für die Oxazaborolidinone, wodurch im Gegensatz zu YAMAMOTO ausgeprägtere Enantioselektivitäten erzielt werden konnten. Ermutigt durch diese Studien arbeiteten zahlreiche Forschungsgruppen an der Optimierung der OXB-Systeme,

wodurch unterschiedlich modifizierte OXB-Systeme entwickelt und untersucht wurden. Deshalb wurden in kurzer Zeit zahlreiche C-C-Verknüpfungsreaktionen mit den OXB-Systemen beschrieben, wobei KIYOOKA's Studien zeigten, dass OXB-Systeme aus *N*-tosyliertem Valin in der Lage sind, die MUKAIYAMA-Aldolreaktion stereoselektiv zu kontrollieren. ^[69] In der Totalsynthese von Filipin III wurden ebenfalls hervorragende Stereoselektivitäten mit dem Dienolat **103** beobachtet (Schema 29). ^[70]

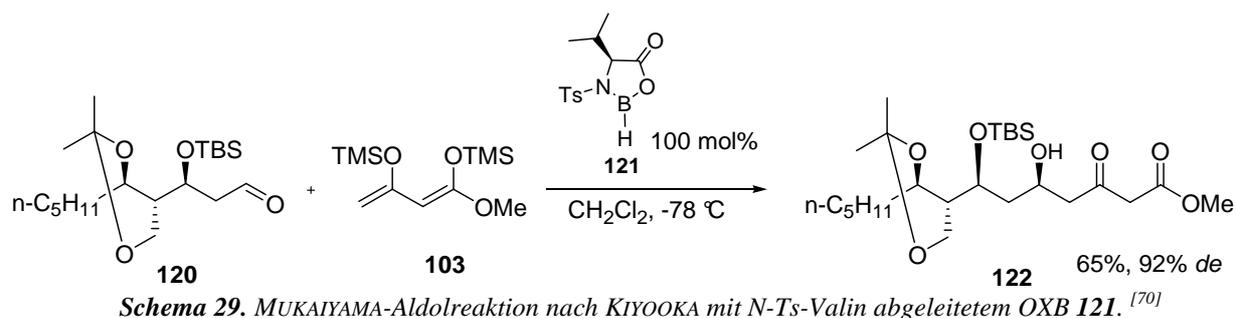


Abbildung 9 stellt das von KIYOOKA postulierte, allgemein akzeptierte Modell für den Übergangszustand **123** der OXB katalysierten MUKAIYAMA-Aldolreaktion dar, der sogleich die bevorzugte Konfiguration erklärt. Bei der Kombination von Aminosäure und Boran bildet sich ein planarer fünfgliedriger Ring. Der Isopropyl-Rest steht dabei oberhalb der Ringebene. Die Tosyl-Gruppe hingegen befindet sich unterhalb der Ringebene. Der Aldehyd koordiniert am Bor-Atom und wird durch zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen fixiert. Durch diese Anordnung wird folglich die *re*-Seite abgeschirmt und ein *si*-Seitenangriff vom Nucleophil begünstigt. ^[71]

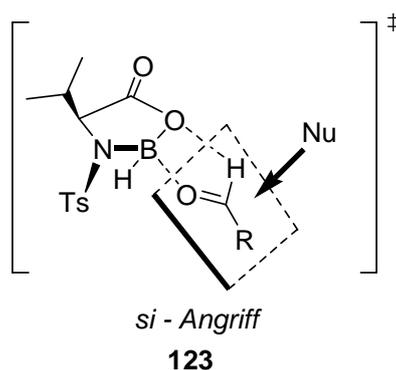
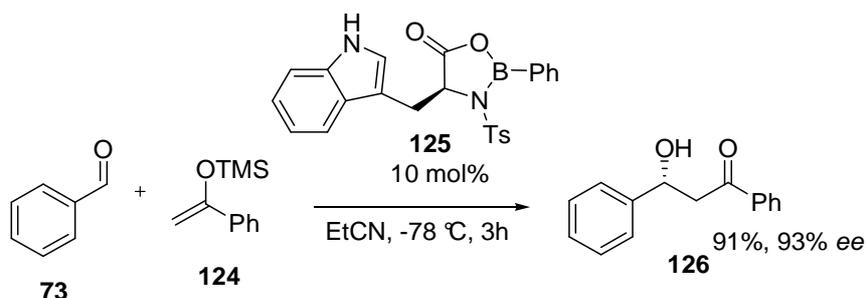


Abbildung 9. KIYOOKA-Modell. ^[71]

YAMAMOTO veröffentlichte eine weitere bedeutende Modifikation der OXB-Systeme. Dabei wurden die erstmals von COREY ^[72] beschriebenen auf *N*-Ts-Tryptophan basierenden OXB-Liganden verwendet und daraus unterschiedlich *B*-Aryl-Substituierte OXB-Katalysatoren synthetisiert. ^[73] Durch die zusätzliche sterische Hinderung der Aryl-Reste konnten in MUKAIYAMA-Aldolreaktionen deutlich höhere Stereoselektivitäten erzielt werden, als mit



Schema 30. MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach KIYOOKA mit *N*-Ts-Tryptophan abgeleitetem OXB. ^[73]

dem KIYOOKA-Katalysator (Schema 30). Im Gegensatz zum Valin-System konnte YAMAMOTO in Experimenten mit den Tryptophan-Systemen die entgegengesetzte Konfiguration für das neu gebildete Stereozentrum nachweisen. Auf dieser Grundlage wurde ein erweitertes Modell **127** für das Tryptophan-OXB-System postuliert (Abb. 10). Wie auch im KIYOOKA-Modell liegt ein planarer Fünfring vor, bei dem die Substituenten oberhalb, sowie unterhalb der Ebene angeordnet sind. Durch eine zusätzliche π,π -Wechselwirkung mit dem Indol-Substituenten nimmt der Aldehyd bevorzugt eine Anordnung oberhalb des Ringes an, wodurch nur ein *re*-Seitenangriff erfolgen kann. Zudem resultiert durch die π,π -Wechselwirkung eine stärkere Fixierung des Aldehyds im Übergangszustand, was die höheren Stereoselektivitäten erklärt.

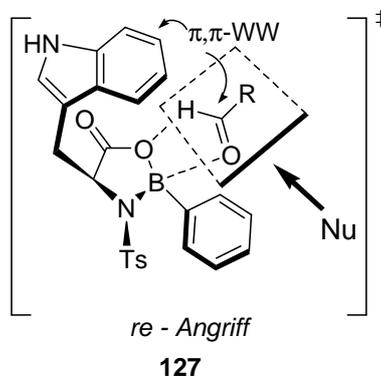
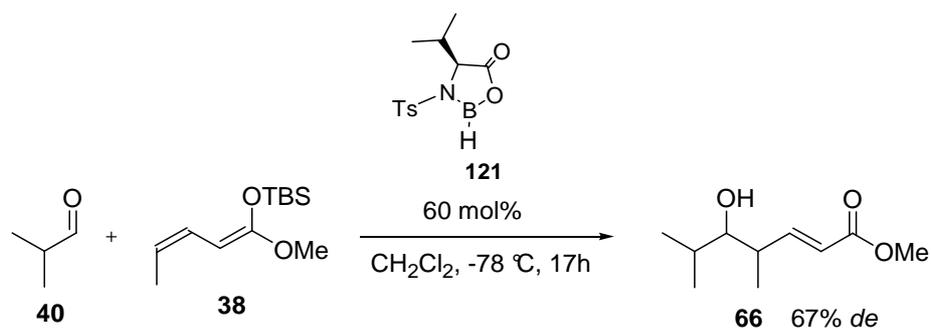


Abbildung 10. Yamamoto-Modell. ^[73]

Im Rahmen der Diplomarbeit von HABFELD wurden in unserem Arbeitskreis erstmals Oxazaborolidinone in der asymmetrischen VMAR mit γ -methylierten Ketenacetalen **38** verwendet (Schema 31). ^[50] Es konnte mit dem von KIYOOKA benutzten Oxazaborolidinon **121** eine γ -selektive Addition von **38** an Isobutyraldehyd (**40**) beobachtet werden. Die Enantioselektivitäten dieser Reaktion wurden von HABFELD allerdings nicht bestimmt. In Versuchen mit YAMAMOTO's Oxazaborolidinon **125** konnte hingegen keine Produktbildung nachgewiesen werden.

Speziell HABFELD's Beispiel hat gezeigt, dass Oxazaborolidinone in der Lage sind, die VMAR in hohen Stereoselektivitäten zu katalysieren.



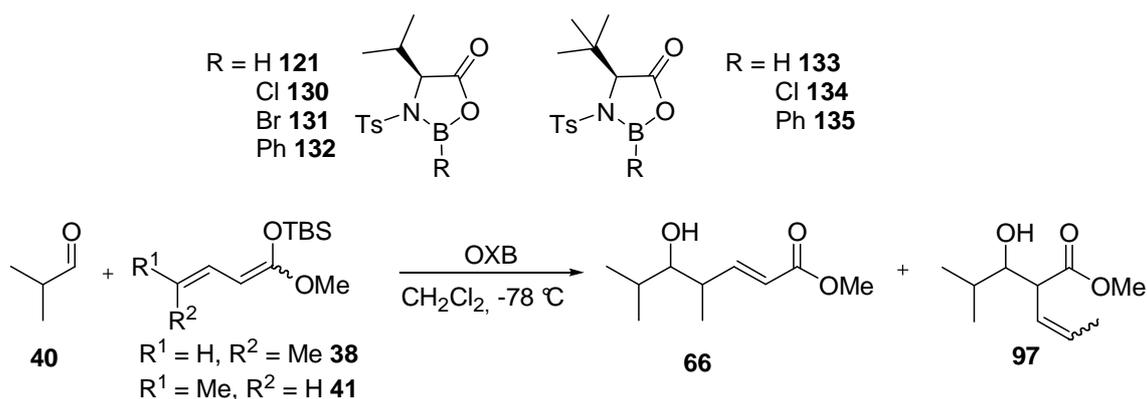
Schema 31. Erste Experimente zur VMAR mit Oxazaborolidinonen im Arbeitskreis KALESSE.^[50]

Wie in den vorherigen Beispielen gezeigt, kann durch geeignete Modifikationen der Oxazaborolidinone und zusätzlicher Optimierung der Versuchsbedingungen die Effizienz und die Selektivität der Reaktion gesteigert werden. Um dieses zu untersuchen, wurden im Verlauf der Dissertation Oxazaborolidinone aus unterschiedlichen Aminosäuren in der VMAR eingesetzt. Zunächst wurden die benötigten tosylierten Aminosäuren nach SCHOTTEN-BAUMAN-Bedingungen^[74] synthetisiert. Anschließend wurden diese in der VMAR mit den bekannten Substraten erprobt. Die anfänglichen Studien wurden mit *N*-Tosyl-Valin **128** und *N*-Tosyl-*tert*-Leucin **129** abgeleiteten Oxazaborolidinonen nach dem KIYOOKA-Protokoll durchgeführt (Tab. 10). Neben unterschiedlichen Aminosäuren kamen auch verschiedene Borane zum Einsatz. Die Generierung der Oxazaborolidinone erfolgte hierbei *in situ* durch Reaktion der *N*-tosylierten Aminosäuren mit den entsprechenden Boranen in Dichlormethan bei Raumtemperatur.

Die ersten Versuche zeigten, dass die in der MUKAIYAMA-Aldolreaktion sehr wirksamen Katalysatoren **121** und **133** in der VMAR mit den Testsubstraten nur moderate Ausbeuten und keine Enantioselektivitäten liefert, so dass ausschließlich nur Racemate erhalten wurden. Zudem zeigte sich, dass sowohl die Regio- als auch die Diastereoselektivität deutlich von dem eingesetzten Ketenacetal abhängt. Während in Reaktionen zwischen Isobutyraldehyd (**40**) und dem 3,4-*Z*-Ketenacetal **38** ausschließlich das γ -VMAR-Produkt **66** gebildet wurde, war bei Reaktionen mit 3,4-*E*-Ketenacetal **41** auch ein geringer Anteil des α -VMAR-Produktes **97** vorzufinden. Darüberhinaus lieferten die Reaktionen nur eine geringe Diastereoselektivität, die in Abhängigkeit der Bor-Substituenten nur geringfügig variierte. Hierbei lieferten die Phenyl-substituierten Oxazaborolidinone **132** bzw. **135** die höchsten Diastereoselektivitäten (Tab. 10, Nr. 14, 18, 19, 27, 29).

Des Weiteren wurde die VMAR bei tieferen Temperaturen sowie mit Additiven durchgeführt (Tab. 10, Nr. 21-24), was allerdings zu keiner signifikanten Steigerung der Diastereoselektivität führte.

KIYOOKA *et al.* stellten in ihren Arbeiten einen Einfluss des verwendeten Lösungsmittels auf

Table 10. VMAR mit Oxazaborolidinonen aus Valin und tert.-Leucin.


Nr. ^a	KA	OXB	Additiv	66 : 97	Ausbeute 66 (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	41	121	-	2 : 1	7	13	0
2	38	121	-	99 : 1	9	50	0
3	41	130	-	3 : 1	14	26	0
4	38	130	-	99 : 1	24	50	0
5	41	131	-	3 : 1	10	24	0
6	38	131	-	99 : 1	22	49	0
7	41	132	-	3 : 1	21	40	0
8	38	133	-	99 : 1	35	50	0
9	41	133	-	2 : 1	5	13	0
10	38	133	-	99 : 1	10	50	0
11	41	134	-	3 : 1	14	27	0
12	38	134	-	99 : 1	24	50	0
13	41	135	-	3 : 1	25	40	0
14	38	135	-	99 : 1	31	77	0
15	38	121	<i>i</i> -PrOH	-	-	-	-
16	38	130	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	4	50	0
17	38	131	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	8	74	0
18	38	132	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	20	77	0
19	38	132	Et ₂ O	99 : 1	32	77	0
20	41	132	Et ₂ O	3 : 1	5	40	0
21 ^c	38	121	-	-	-	-	-
22 ^c	38	130	-	99 : 1	10	50	0
23 ^c	38	131	-	99 : 1	8	47	0
24 ^c	38	132	-	99 : 1	19	70	0
25 ^d	38	121	-	99 : 1	6	50	0
26 ^d	38	130	-	99 : 1	12	53	0
27 ^d	38	132	-	99 : 1	26	77	0
28 ^d	38	133	-	99 : 1	5	50	0
29 ^d	38	135	-	99 : 1	23	77	0

a) 1 eq Aldehyd und 1.7 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃.
 c) Reaktion bei -93 °C. d) Reaktion in THF.

die Enantioselektivität der VMAR fest und konnten durch Verwendung von THF eine erhöhte Enantioselektivität nachweisen.^[70] Eine Erklärung hierfür liefert das Modell **136** in Abbildung 11. Im Übergangszustand wird der Oxazaborolidinon-Aldehyd-Komplex von Tetrahydrofuran-Molekülen umgeben, die durch Wasserstoffbrückenbindungen koordinieren. Der Komplex wird dadurch stärker fixiert, wodurch höhere Stereoselektivitäten resultieren. Im Gegensatz zu KIYOOKA's Beobachtungen, konnte in Reaktionen mit Tetrahydrofuran als

Lösungsmittel allerdings keine Erhöhung der Stereoselektivitäten registriert werden. (Tab. 10, Nr. 25-29).

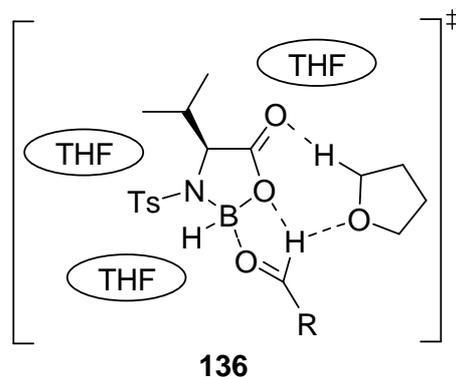


Abbildung 11. Übergangszustand in THF. ^[70]

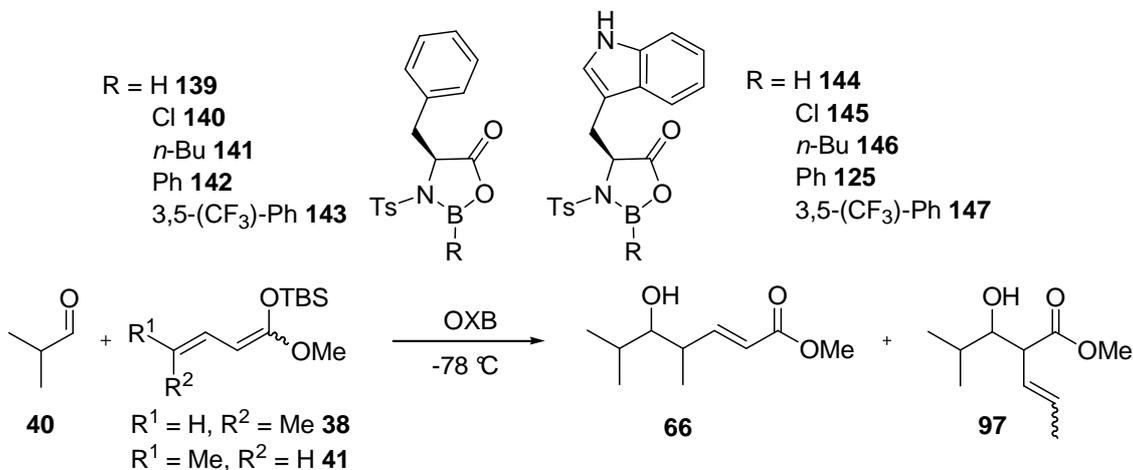
Da die Oxazaborolidinone aus Valin und *tert*-Leucin nur geringe Stereoselektivitäten lieferten, wurden im weiteren von *N*-Tosyl-Phenylalanin **137** und *N*-Tosyl-Tryptophan **138** abgeleiteten Oxazaborolidinone aus Phenylalanin und Tryptophan verwendet (Tab. 11). Zusätzlich wurden ebenfalls unterschiedlich substituierte Borane eingesetzt. Erstmals konnten in diesen Reaktionen das VMAR-Produkt **66** in enantiomerenangereicherter Form isoliert werden.

So konnte bei Verwendung der *n*-Butyl-substituierten Borane **141** und **146** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein Enantiomerenüberschuss von 22% *ee* ermittelt werden (Tab. 11, Nr. 3, 10). Tryptophan scheint wegen der höheren Diastereoselektivität eine Sonderstellung einzunehmen. Durch die Wahl aromatischer Bor-Reste konnten Enantioselektivitäten von bis zu 42% *ee* erzielt werden, wobei *B*-Phenyl-substituierte Oxazaborolidinone höhere Ausbeuten lieferten. Die zusätzliche Verwendung von Isopropanol als Additiv ergab bei Verwendung des von Tryptophan abgeleiteten *B*-Phenyl-Oxazaborolidinon **125** weiterhin einen leichten Anstieg der Enantioselektivitäten auf 52% *ee* (Tab 11, Nr. 15). Durch Versuche bei tieferen Temperaturen konnten keine gesteigerten Stereoselektivitäten erzielt werden. Zudem führte der Einsatz von überstöchiometrischen Mengen des Katalysators sogar zu einem Abfall der Enantioselektivitäten (Tab. 11, Nr. 30).

Die geeignete Wahl der Additive kann ausschlaggebend für höhere Enantiomerenüberschüsse sein, weswegen auch unterschiedliche Additive auf ihre Wirkung untersucht werden sollten. Neben den bekannten Additiven, wie Diethylether oder Isopropanol, welche sich in vorherigen Arbeiten in unserem Arbeitskreis als besonders wirkungsvoll erwiesen haben, wurden zusätzlich unterschiedlich substituierte Amine, Alkohole sowie Ether als Additive eingesetzt (Tab. 11, Nr. 19-26). Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass

Insbesondere aromatische Additive zu unerwartet geringeren Enantioselektivitäten führten.

Tabelle 11. VMAR mit Oxazaborolidinonen aus Phenylalanin und Tryptophan.



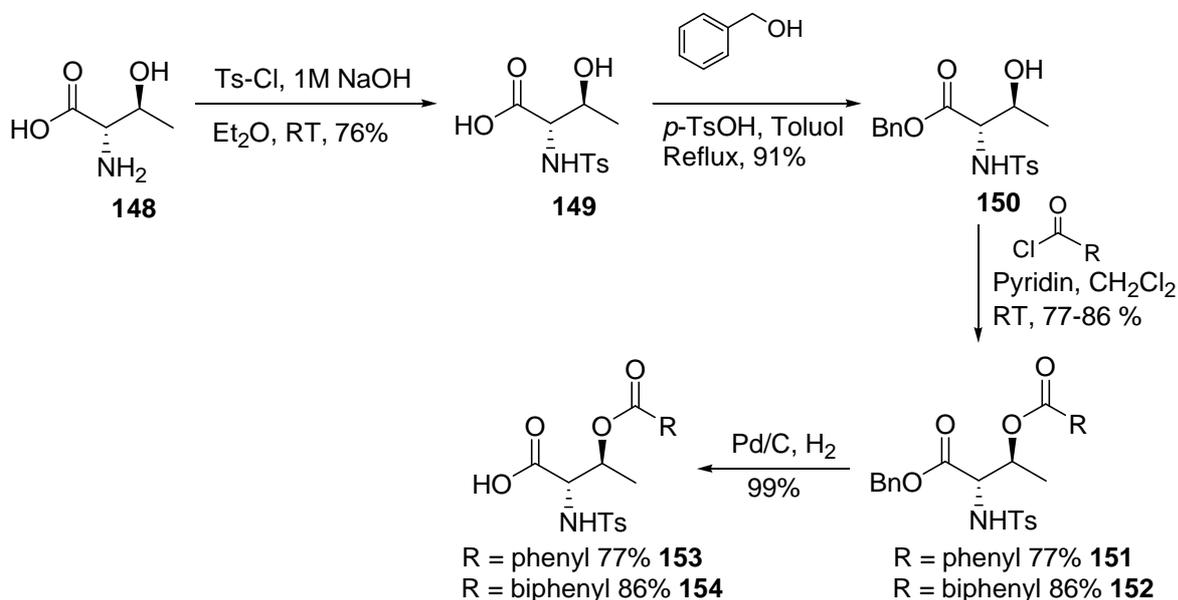
Nr. ^a	KA	OXB	Additiv	66 : 97	Ausbeute 66 (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	38	139	-	99 : 1	11	50	0
2	38	140	-	99 : 1	26	47	0
3	38	141	-	99 : 1	33	50	22
4	38	142	-	99 : 1	38	50	42
5	38	143	-	99 : 1	13	50	42
6	41	142	-	3 : 1	27	33	20
7	41	141	-	3 : 1	20	33	8
8	38	144	-	99 : 1	8	50	0
9	38	145	-	99 : 1	18	50	0
10	38	146	-	99 : 1	23	66	22
11	38	125	-	99 : 1	38	82	42
12	38	147	-	99 : 1	11	82	42
13	38	145	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	8	50	0
14	38	146	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	10	66	27
15	38	125	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	18	82	52
16	38	147	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	-	-	-
17	38	142	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	19	50	42
18	38	141	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	24	48	22
19	38	125	DIPP	99 : 1	30	50	38
20	38	125	Et ₂ O	99 : 1	32	82	42
21	38	125	Pyridin	99 : 1	19	45	22
22	38	125	2,6-Lutidin	99 : 1	22	42	23
23	38	125	PhOMe	99 : 1	35	80	29
24	38	125	PhOH	99 : 1	31	44	30
25	38	125	<i>t</i> -BuOH	99 : 1	37	80	42
26	38	125	(CF ₃) ₂ COH	99 : 1	12	80	50
27 ^c	41	147	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	8	47	24
28 ^c	38	142	-	99 : 1	19	70	0
29 ^c	38	125	-	99 : 1	6	50	0
30 ^d	38	125	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	30	82	33
31 ^d	38	142	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	28	50	29

a) 1 eq Aldehyd und 1.7 eq KA 100 mol% OXB. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₂.
 c) Reaktion bei -93 °C. d) 200 mol% OXB.

Dies könnte durch das zusätzlich in die Reaktion eingebrachte π -System verursacht werden,

welches die für die Selektivität wichtige π,π -Wechselwirkung zwischen Aldehyd und Oxazaborolidinon beeinträchtigt und somit zu verminderten Enantioselektivitäten führt. Durch diese Experimente konnte die besondere Stellung von Isopropanol als Additiv verdeutlicht werden, da es als einziges Additiv eine Steigerung der Enantioselektivitäten bei gleichbleibenden Ausbeuten ermöglicht.

Da durch einen Wechsel der Aminosäure erste Enantiomerenüberschüsse resultierten, lag es nahe weitere Aminosäuren zu testen. HARADA *et al.* berichteten 2001 erstmals von Threonin abgeleiteten Oxazaborolidinonen, welche zu hervorragenden Enantioselektivitäten in der MUKAIYAMA-MICHAEL-Reaktion führten.^[75] Ein bedeutender Vorteil von Threonin als Baustein für Oxazaborolidinone, ist die freie Alkohol-Funktion die eine Veresterung mit unterschiedlichen Gruppen ermöglicht und somit den Zugang zu weiteren Katalysator-Derivaten gewährleistet. Die benötigten Threonin-Derivate wurden nach der in Schema 32 abgebildeten Syntheseroute dargestellt. Zuerst erfolgte eine *N*-Tosylierung zu **149** gefolgt von einer säurekatalysierten Veresterung mit Benzylalkohol zum Monoester **150**. Dieser wurde anschließend mit unterschiedlichen Carbonsäurechloriden in Gegenwart von Pyridin in Dichlormethan zu den Diestern **151** und **152** umgesetzt und durch Hydrierung der Benzylgruppen entschützt.



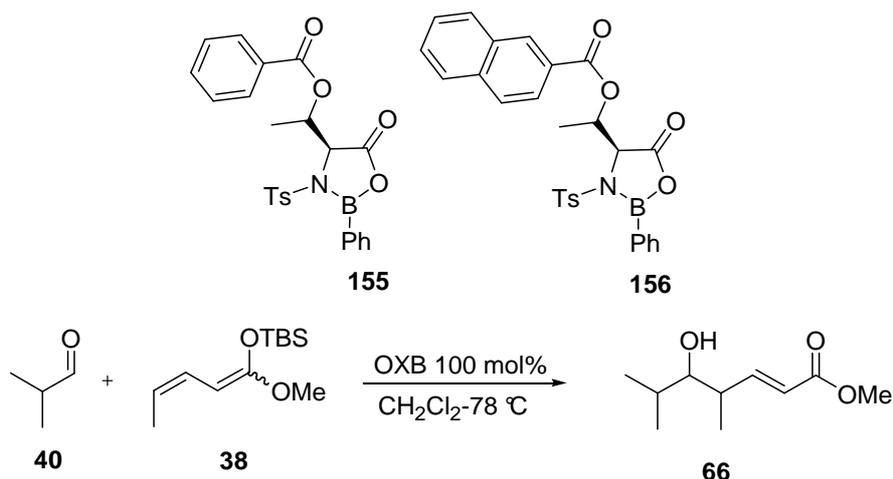
Schema 32. Darstellung von Threonin-Derivaten für neue Oxazaborolidinone.

Analog zu HARADA's Arbeiten kamen hierfür aromatische Substituenten zum Einsatz. Sämtliche durchgeführten Reaktionen erfolgten entsprechend der Literatur in guten Ausbeuten.^[76]

Die auf diese Weise synthetisierten Threonin-Derivate **153** und **154** wurden wie gewohnt *in situ* in Dichlormethan mit Dichlorphenylboran zu den entsprechenden Oxazaborolidinonen

umgesetzt und in der VMAR mit dem γ -methylierten Ketenacetalen **38** und **41** untersucht. Die Ergebnisse in Tabelle 12 zeigen, dass die VMAR mit den Threonin-abgeleiteten Oxazaborolidinonen **155** und **156** nahezu gleichwertige Enantioselektivitäten lieferten, wie das Oxazaborolidinon **125**. Ebenso konnten diese nur durch den Einsatz von Isopropanol als Additiv erzielt werden.

Tabelle 12. Oxazaborolidinon vermittelte VMAR mit Threonin-Derivaten.



Nr. ^a	OXB	Additiv	γ : α	Ausbeute (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	155	-	99 : 1	11	80	34
2	155	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	26	82	47
3	156	-	99 : 1	33	80	34
4	156	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	38	82	47
5 ^c	155	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	13	82	47
6 ^c	156	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	27	82	47

a) 1 eq Aldehyd und 1.7 eq KA 100 mol% OXB. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃. c) Reaktion bei -93 °C.

Weiterführende Experimente wurden im Rahmen der Masterarbeit von SU durchgeführt, allerdings führten auch sterisch anspruchsvoll substituierte Threonin-Derivate nicht zum gewünschten Erfolg.^[77]

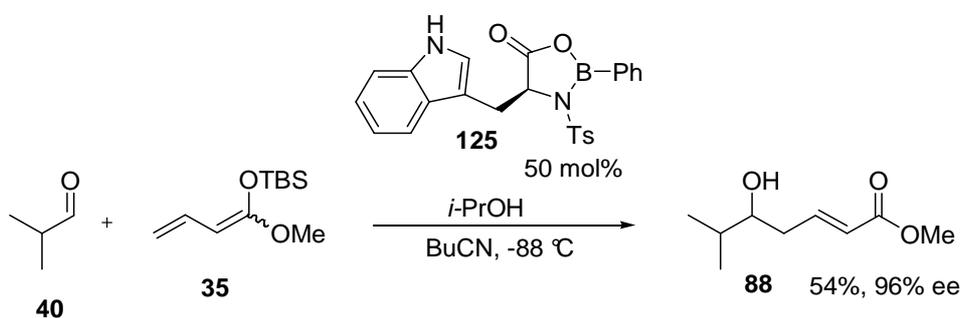
3.5.2 Oxazaborolidinon vermittelte VMAR am γ -unsubstituiertem Ketenacetal

Während der Studien mit Oxazaborolidinonen an γ -methyl substituierten Ketenacetalen, arbeitete HORZELLA parallel im Rahmen der Diplomarbeit an der Entwicklung der asymmetrischen vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion für das γ -unsubstituierte Ketenacetal **35**. Nach den ersten positiven Ergebnissen mit den Oxazaborolidinonen, sollten diese auch an γ -unsubstituierten Ketenacetalen **35** getestet werden. So erreichte HORZELLA unter den in Tabelle 11 (Nr. 15) dargestellten Bedingungen, erstmals Enantioselektivitäten von über 90% *ee* (Schema 33). Die Verwendung des von Tryptophan abgeleiteten Oxazaborolidinons

125 und Isopropanol als Additiv lieferte akzeptable Ausbeuten und Enantioselektivitäten von 96% *ee* für das VMAR-Produkt **88**.^[78]

Da jedoch in mehrmaligen Versuchen deutlich geringere Ausbeuten (27-32%) sowie Enantioselektivitäten (72-78% *ee*) erzielt wurden und somit das vielversprechende Ergebnis nicht reproduziert werden konnte, mussten eingehende Untersuchungen für die Erklärung der beobachteten schlechteren Ergebnisse durchgeführt werden.

Da die Ergebnisse mit dem von Tryptophan abgeleiteten Oxazaborolidinon **125** die einzigen waren, die nicht reproduziert werden konnten, lag es nahe, die Ursache hierfür am synthetisierten *N*-Ts-Tryptophan **138** zu suchen.



Schema 33. Oxazaborolidinon vermittelte VMAR mit unsubstituiertem Ketenacetal **35**.^[78]

Im Gegensatz zu den restlichen Aminosäuren erfolgte die Aufreinigung des *N*-Ts-Tryptophans **138** nicht durch Umkristallisation sondern über Säulenchromatographie. Obwohl Schmelzpunkt sowie spektroskopische Daten auf keine Verunreinigung hinwiesen, wurde als erstes versucht, die säulenchromatographische Aufreinigung zu optimieren. Zusätzlich wurden Chargen von unterschiedlichen Anbietern getestet. Allerdings blieben sämtliche Versuche hierzu erfolglos. Schließlich sollten weitere Überlegungen unter Berücksichtigung der Experimente mit aromatischen Additiven die Ursache erfolgreich ausmachen. Hier war das für die Aufreinigung der Aminosäure als Eluat verwendete Toluol Hauptursache für die geringen Stereoselektivitäten. Es zeigte sich, dass bereits geringe Spuren von Toluol in der Reaktion die Stereoselektivitäten drastisch minimieren (Abb. 12). Daher wurde das synthetisierte *N*-Ts-Tryptophan **138** im Verlauf mehrmals mit Dichlormethan redestilliert, um das Toluol zu entfernen. Mit dem toluolfreien Liganden konnten die vielversprechenden Ergebnisse reproduziert und die Enantioselektivität sogar auf 98% *ee* gesteigert werden.

Nach dem Erreichen zufriedenstellender Enantioselektivitäten sollte im Weiteren versucht werden, die Ausbeute der Reaktion zu erhöhen. Bei genauer Beobachtung der Reaktion zeigte sich, dass während der Reaktion ein schwer zu erkennender farbloser Niederschlag ausfällt,

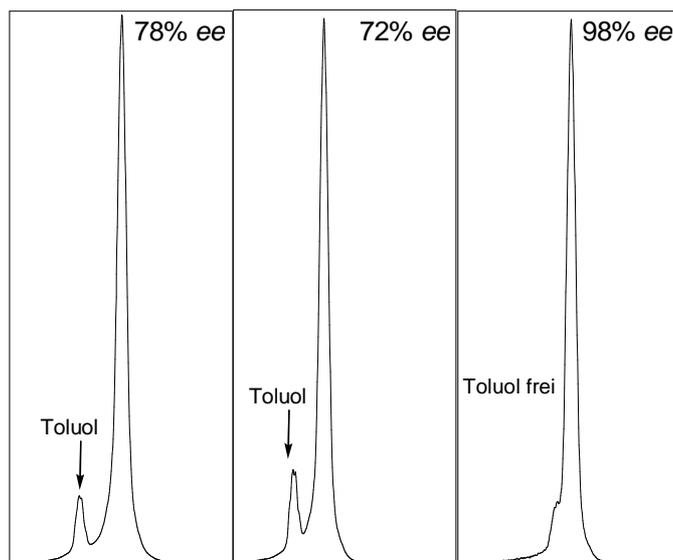


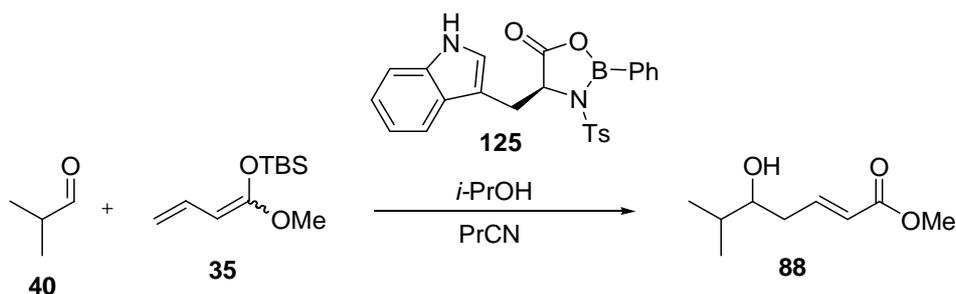
Abbildung 12. Einfluss von Toluol auf die Enantioselektivität.

welcher beim Zutropfen des Aldehyds zum Oxazaborolidinon entsteht. Da der ausfallende Niederschlag vermutlich durch Polymerisation des aktivierten Aldehyds entsteht, sollte dieses durch gemeinsames Zutropfen des Aldehyds und des Oxazaborolidinons verhindert werden. Der auf diese Weise resultierende Aldehyd-OXB-Komplex müsste nach seiner Bildung sofort weiter mit dem Nucleophil reagieren, wodurch die Polymerisation unterdrückt werden kann.

In vorangegangenen Experimenten wurde der Isobutyraldehyd (**40**) zusammen mit dem Ketenacetal **35** zugetropft. Dabei sind unterschiedliche Zutropfgeschwindigkeiten sowie weitere Reaktionsparameter variiert worden (Tab. 13). Durch die Verwendung einer stöchiometrischen Menge an OXB konnte erstmals bei $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Ausbeute von 64% erreicht werden (Tab. 13, Nr. 1). Versuche mit substöchiometrischer sowie überstöchiometrischer Menge an OXB führten zu deutlich geringeren Ausbeuten, wobei nur eine minimale Abnahme der Enantioselektivität beobachtet wurde. Durch Variation der Reaktionskonzentrationen auf 0.28 M konnte die Ausbeute zusätzlich auf 75% erhöht werden (Tab. 13, Nr. 12).

Um die OXB katalysierte VMAR jedoch für die Synthesechemie attraktiver zu gestalten, wurde versucht die Reaktionstemperatur der VMAR auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erhöhen mit gleichbleibenden Ausbeuten und Stereoselektivitäten zu gewährleisten. Durch Erniedrigung der Reaktionskonzentration sowie der Zugabe der Reaktanden über einen Zeitraum von zehn Minuten konnte dieses erreicht werden (Tab. 13, Nr. 18), wobei eine 75%ige Ausbeute und eine Enantioselektivität von 98% *ee* erzielt werden konnte.

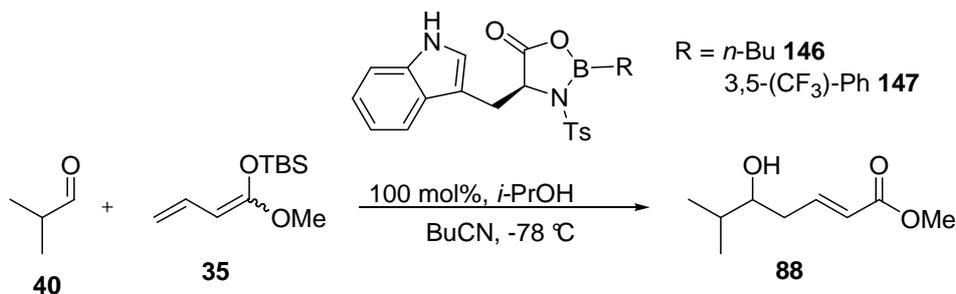
Nachdem die Reaktionsbedingungen für die Oxazaborolidinon **125** vermittelten VMAR optimiert worden sind, sollte die Verwendung weiterer Borane erprobt werden. Das besonders aus YAMAMOTO's Veröffentlichungen vielversprechende Boran **147**, führte hier allerdings

Tabelle 13. Optimierung der VMAR am unsubstituierten Ketenacetal **35**.


Nr.	OXB (mol%)	OXB-Lsg (mL)	Substrat-Lsg (mL)	Δt Substrat (min)	T (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	100	2	0.5	5	-94	64	98
2	50	2	0.5	5	-94	53	97
3	30	2	0.5	5	-94	46	96
4	150	2	0.5	5	-94	51	98
5	100	2.5	0.5	5	-94	44	98
6	100	1.5	0.5	5	-94	71	98
7	50	1.5	0.5	5	-94	62	97
8	50	1.5	1	5	-94	66	98
9	50	1.5	2	5	-94	50	97
10	100	1	0.5	5	-94	60	98
11	100	1.5	0.5	1	-94	48	98
12	100	1.5	0.5	20	-94	74	98
13	50	1.5	0.5	30	-78	55	97
14	100	1.5	0.5	30	-78	64	98
15	100	1.5	0.5	60	-78	42	98
16	100	1.5	0.5	90	-78	35	98
17	100	2	0.5	30	-78	44	98
18	100	2	0.5	10	-78	75	98
19	100	2.5	0.5	10	-78	68	98
20	50	2	0.5	10	-78	63	97
21 ^a	100	2	0.5	10	-78	74	98
22 ^b	100	2	0.5	10	-78	73	98
23 ^c	100	2	0.5	10	-78	74	98

a) 1 eq Aldehyd und 1.2 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃. c) Rkt. in EtCN. d) 2.0 eq KA.

nur zu äquivalenten Enantioselektivitäten wie das Oxazaborolidinon **125** (Tab. 14, Nr. 2).

Tabelle 14. VMAR katalysiert durch unterschiedlich B-substituierter Oxazaborolidinone


Nr.	OXB	Ausbeute (%)	ee (%)
1	146	34	73
2	147	41	98

Um den Einfluss der Tosyl-Schutzgruppe im OXB-System zu untersuchen, wurden die in Abbildung 13 dargestellten Oxazaborolidinone mit verschiedenen Amino-Schutzgruppen in der VMAR getestet. Hierbei handelt es sich um kommerziell zugängliche *N*-geschützte Tryptophane. Die Reaktionen mit diesen Oxazaborolidinonen führte jedoch zu keinem Umsatz, was für die essentielle Bedeutung der Tosylschutzgruppe spricht.

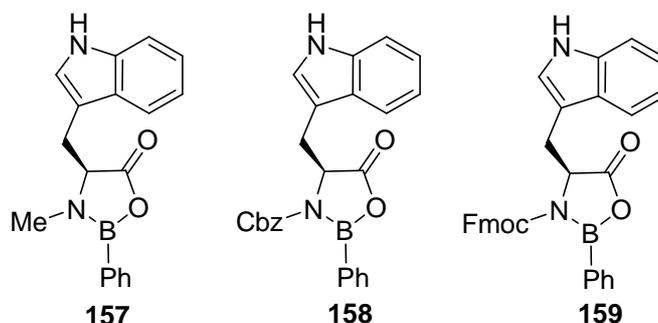
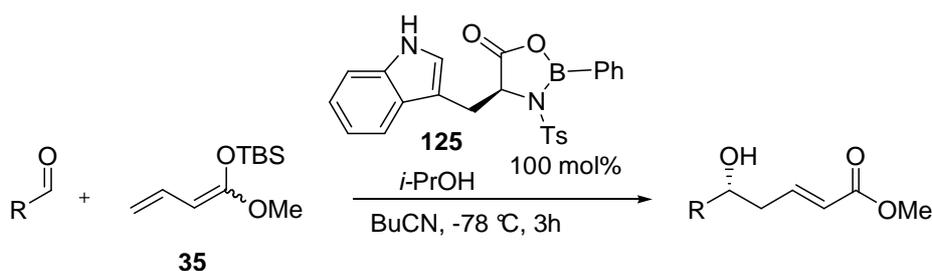


Abbildung 13. Unterschiedliche *N*-geschützte Oxazaborolidinone.

Um die Leistungsfähigkeit der Oxazaborolidinon-katalysierten VMAR mit **125** zu bestimmen, sind im Verlauf unterschiedliche verzweigte, aliphatische und aromatische Aldehyde sowie reaktive Ketone aus Pyruvaten eingesetzt worden (Tab. 15). In den meisten Fällen konnten hohe Enantioselektivitäten festgestellt werden, besonders bemerkenswert waren hierbei die erzielten Enantioselektivitäten bei Verwendung von zyklischen und langkettigen-aliphatischen Aldehyden (Tab. 15, Nr. 1-3). Unter Betrachtung der bekannten VMAR Varianten in denen aliphatische Aldehyde nur bedingt eingesetzt werden können, stellen diese

Tabelle 15. Untersuchung der VMAR an unterschiedlich verzweigten Carbonylverbindungen.



Nr. ^a	Carbonyl- verbindung	Ausbeute (%) α -Aldolprodukt	Ausbeute (%) γ -Aldolprodukt	ee (X) ^b γ -Aldolprodukt
1	Pivalinaldehyd	<1	160 70	99 ^c
2 ^d	Valeral	4	161 65	94 ^e
3	Cyclohexanal	<1	162 80	96 ^e
4 ^d	Benzaldehyd	9	163 60	83 ^e
5 ^d	<i>E</i> -Zimtaldehyd	11	164 66	80 ^e
6	2-Furfural	13	165 63	76 ^e
7 ^f	Methylpyruvat	-	-	-
8 ^f	Methylbenzoylformat	-	-	-

a) 1 eq Aldehyd und 1.2 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃. c) Zusätzlich bestimmt durch chirale GC am TBS-geschütztem Produkt. d) zusätzlich 4 % racemisches TBS-Produkt. e) Zusätzlich bestimmt durch MOSHER-Methode. f) Reaktion bei -78 und -50°C durchgeführt.

Ergebnisse eine bedeutende Erweiterung für die Polyketidsynthese dar. Der Umsatz ungesättigter Aldehyde lieferte einen geringen Anteil des α -VMAR-Produktes und zudem einen 3-5%igen Anteil racemischen TBS-geschützten γ -Produktes, dessen Bildung jedoch durch die Erhöhung der zugesetzten Menge Isopropanol von 1.2 eq auf 1.7 eq unterdrückt werden konnte. Insgesamt jedoch verliefen die Reaktionen mit ungesättigten Aldehyden in geringeren Enantioselektivitäten.

In Versuchen mit Pyruvatsäureestern konnte kein Umsatz beobachtet werden, woraufhin höhere Reaktionstemperaturen gewählt wurden, die ebenfalls kein positives Ergebnis lieferten. Die absolute Stereochemie der neu gebildeten Alkoholfunktion wurde durch die MOSHER-Methode bestimmt. ^[79] Dabei wurde das VMAR-Produkt **161** mit (*R*)-(-)- bzw. (*S*)-(+)- α -Methoxy-(trifluormethyl)-phenylelessigsäurechlorid, Triethylamin und 4-Dimethylaminopyridin in die entsprechenden MOSHER-Ester **161-(S)-MTPA** und **161-(R)-MTPA** umgesetzt. Der Vergleich der beiden ¹H-NMR-Spektren und der Ermittlung der $\Delta\delta$ -Werte deutete auf eine (*S*)-Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums für die Verbindung **161** hin (Abb. 14).

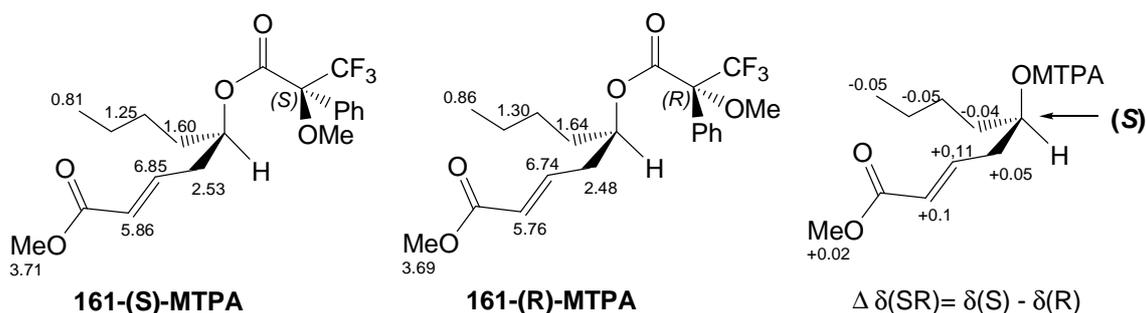


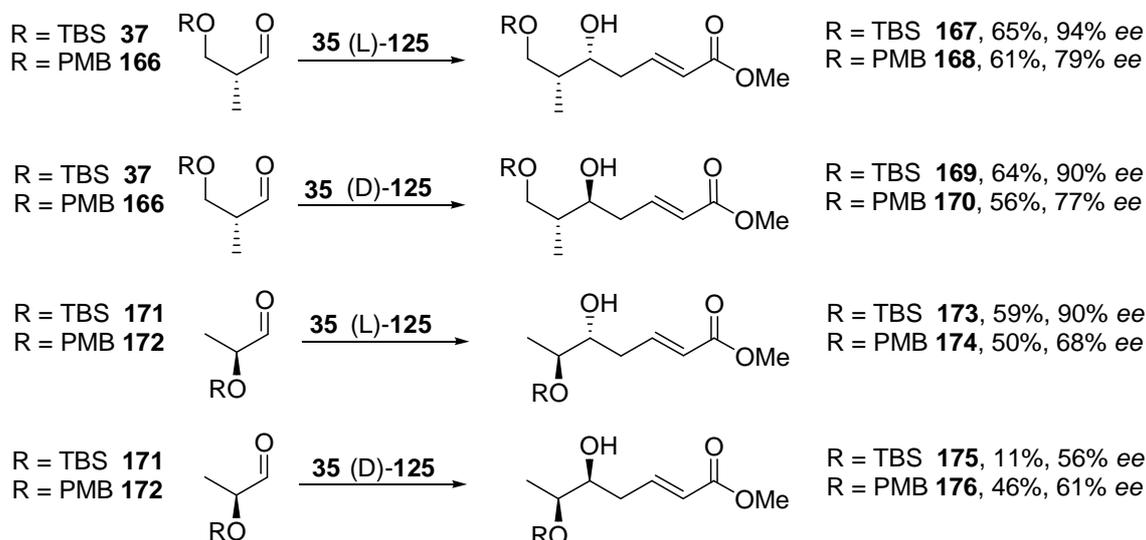
Abbildung 14. Untersuchung der absoluten Konfiguration durch die MOSHER-Methode.

Um das Anwendungsspektrum zu erweitern, wurden im Verlauf der Studien, die für die Polyketidsynthese wertvollen α -chiralen Aldehyde in der neu entwickelten VMAR-Variante eingesetzt. Hier sollte die *matched-mismatched* Situation untersucht und gleichzeitig der Einfluss von Schutzgruppen untersucht werden. Dazu wurden die vom Roche-Ester bzw. von Milchsäure abgeleiteten Aldehyde eingesetzt (Schema 34). Als Schutzgruppen kamen die in der Naturstoffsynthese häufig eingesetzten TBS- sowie die chelatisierende PMB-Schutzgruppen zum Einsatz.

Es zeigte sich, dass beim Roche-Ester im *matched*-Fall, sowohl höhere Ausbeuten als auch gesteigerte Selektivitäten beobachtet werden konnten. Dabei lieferten die TBS-Ether in beiden Fällen ausgeprägtere Stereoselektivitäten von bis zu 94% *ee*. Die Verwendung der PMB-Schutzgruppe lieferte hingegen in sämtlichen Experimenten Enantioselektivitäten von unter

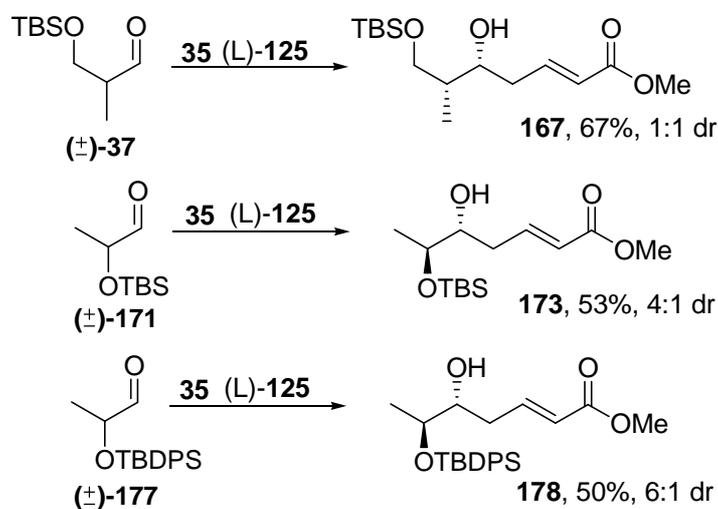
80% *ee*. Beim Milchsäure-Aldehyd wurden im *missmatched*-Fall für keine der beiden Schutzgruppen brauchbare Selektivitäten und Ausbeuten verzeichnet.

Die Betrachtung der Ergebnisse, deutet auf eine offensichtliche Bevorzugung des Felkin-Produkts hin. Besonders bei den eingesetzten Milchsäurealdehyden, sind deutliche Abnahmen der Ausbeute und Stereoselektivitäten zum *anti*-Felkin-Produkt erkennbar.



Schema 34. Untersuchung der VMAR an α -chiralen Aldehyden.

Da hier eines der beiden möglichen Produkte bevorzugt gebildet wird, wurde versucht eine kinetische Racematspaltung an α -substituierten Aldehyden mit dem Oxazaborolidinon **125** durchzuführen. Dieses könnte den gleichzeitigen Aufbau von zwei Stereozentren und zusätzlich die Synthese mit einfachen Bausteinen ermöglichen. Daher wurden die in Schema 35 dargestellten Silylether in der VMAR eingesetzt. Studien in diesem Bereich zeigten, dass in α -Position sterisch anspruchsvolle Substituenten benötigt werden, um akzeptable



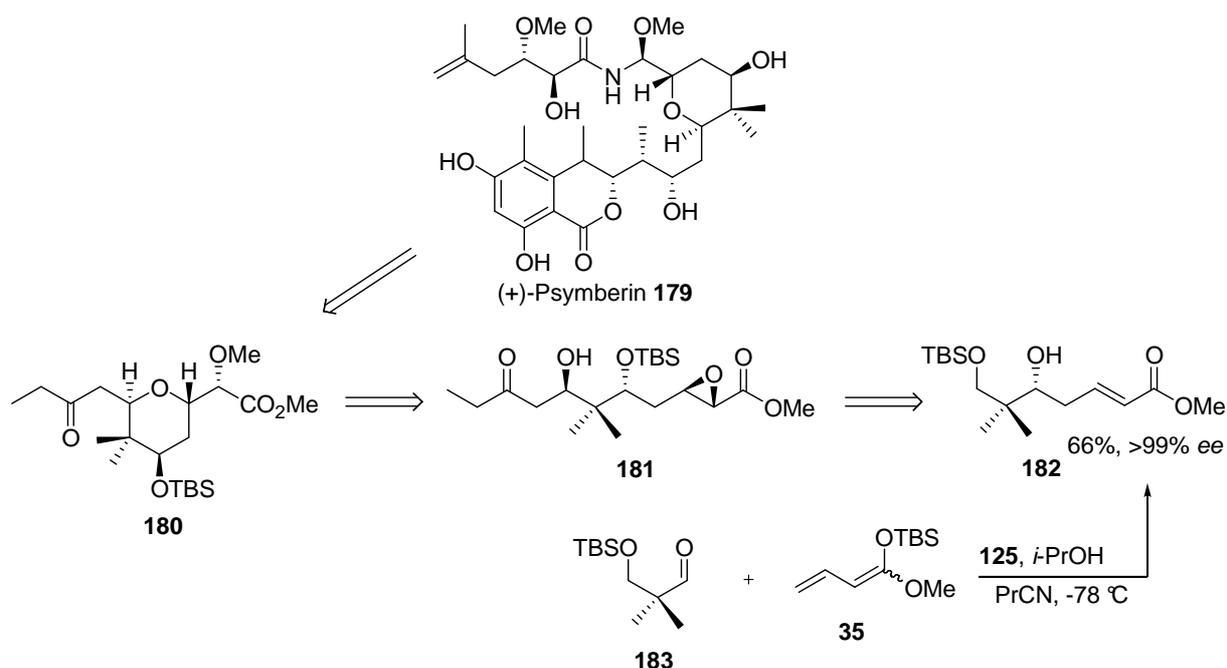
Schema 35. Versuche zur kinetischen Racematspaltung.

Diastereoselektivitäten zu erzielen. Hier konnte mit dem TBDPS-geschützten Aldehyd **177** in die höchste Selektivität von 6:1 für das Felkin-Produkt erzielt werden.

Die anfänglichen Experimente konnten zeigen, dass mit der neuen VMAR-Methode prinzipiell kinetischen Racematspaltungen möglich sind. Allerdings wurden die Studien im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter vertieft. Sicherlich ist durch weitere Optimierung der Versuchsbedingungen, besonders durch die richtige Wahl der α -Substituenten ein besseres Ergebnis zu erwarten.

Nachdem wir die Leistungsfähigkeit der Oxazaborolidinon **125** vermittelten VMAR am unsubstituierten Ketenacetal **35** verdeutlichen konnten, wurden diese Ergebnisse von uns erfolgreich publiziert ^[80] und nach kürzester Zeit von weiteren Forschungsgruppen in der Naturstoffchemie angewendet.

Als einer der ersten wendete die renommierte Arbeitsgruppe um SMITH die neue VMAR-Methode in ihrer Totalsynthese von (+)-Psymberin (**179**) an. ^[81] Dieses konnte nochmals die Notwendigkeit neuer VMAR-Methoden für die Polyketidsynthese verdeutlichen, speziell solche, die auf aliphatische Aldehyde anwendbar sind. In ihrer Synthese benutzten SMITH *et al.* die neue VMAR-Methode für das Grundgerüst vom Tetrahydropyran-Fragment **180** (Schema 36). Sie konnten durch die Umsetzung vom TBS-geschütztem Aldehyd **183** mit dem Ketenacetal **35**, den gewünschten γ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Ester **182** in hervorragenden Enantioselektivitäten von $>99\%$ *ee* erhalten. Dieser wurde anschließend selektiv epoxidiert und nach einigen weiteren Transformationen in das Tetrahydropyran-Fragment **180** überführt.

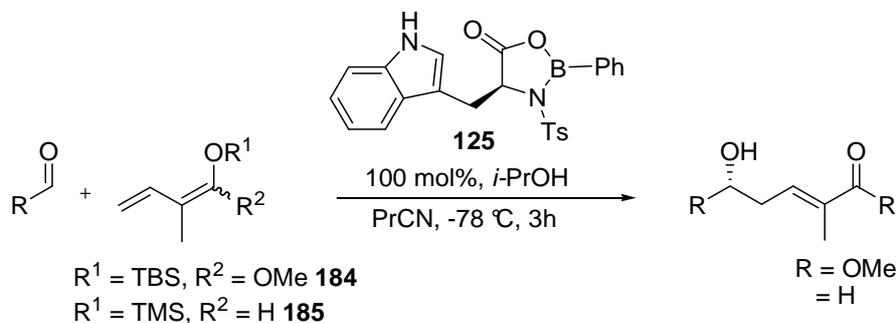


Schema 36. Die VMAR als Schlüsselschritt für das Tetrahydropyran-Fragment **180** von (+)-Psymberin (**179**). ^[81]

Neben den unsubstituierten Ketenacetal **35**, ist eine Anwendung mit dem α -methylierten Ketenacetal **184** und dem Dien **185** ebenfalls interessant für die Polyketidsynthese. Die Experimente sind für die neue VMAR-Methode insofern bedeutend, da durch zusätzliche sterische Hinderung in der α -Position ein positiver Einfluss auf die Regioselektivität möglich werden könnte. Diese wäre besonders wichtig für die VMAR mit ungesättigten Aldehyden, da hier in sämtlichen Beispielen ein geringer Anteil des α -Alkylierungsprodukts beobachtet werden konnte.

Um die Methode an α -methylierten Diensystemen zu untersuchen, wurde das Ketenacetal **184** und das Dien **185** analog zu den vorherigen Ketenacetalen aus Tiglinsäuremethylester bzw. Tiglinaldehyd synthetisiert und durch Umsatz mit verschiedenen Aldehyden getestet (Tab. 16).

Tabelle 16. Untersuchung der VMAR am α -methylierten Ketenacetal **184** und Dien **185**.



Nr. ^a	Aldehyd	Nucleophil	$\gamma : \alpha$	Ausbeute (%) γ -Aldolprodukt	<i>ee</i> (%) ^b γ -Aldolprodukt
1	Isobutyraldehyd	184	99 : 1	109 45	80
2	Valeral	184	99 : 1	186 48	68
3	Cyclohexanal	184	99 : 1	187 41	80
4	Benzaldehyd	184	99 : 1	188 38	44
5	Isobutyraldehyd	185	-	-	-
6	Valeral	185	-	-	-

a) 1 eq Aldehyd und 1.2 eq KA. b) bestimmt durch die MOSHER-Methode.

Aus den Ergebnissen von Tabelle 16 ist zu erkennen, dass die zusätzliche Methylgruppe in α -Position zu geringeren Ausbeuten und Enantioselektivitäten führt. In der VMAR zwischen Isobutyraldehyd (**40**) und Ketenacetal **184** konnten Enantioselektivitäten von lediglich 80% *ee* verzeichnet werden. Die übrigen Aldehyde führten zu deutlich geringeren Enantioselektivitäten. Hier ist jedoch zu erwähnen, dass die Erwartung einer Unterdrückung der α -Alkylierung in der Reaktion mit Benzaldehyd bestätigt wurde.

3.5.3 Weinsäure abgeleitete Acyloxyborane

Durch Verwendung von Oxazaborolidinonen in der VMAR konnten erste positive Ergebnisse

erzielt werden. Da mit diesen chiralen Lewis-Säuren noch nicht das volle Potential ausgeschöpft wurde, sollten weitere Oxazaborolidin-Derivate in die Studien miteinbezogen werden. Eine Variante der Oxazaborolidin-Familie stellen die ebenfalls von YAMAMOTO entwickelten auf Weinsäure basierenden Acyloxyborane (AXB) dar.^[82] Diese fielen besonders durch ihre hohe Reaktivität und Stereoselektivität auf. In YAMAMOTO's Untersuchungen zeigte sich, dass eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonsäure und dem Alkoxysauerstoffatom existiert, wodurch eine zusätzliche Aktivierung der Lewis-Säure resultiert, was zu einer höheren Reaktivität führt. Dieses wird als Brønsted-Säure Aktivierung der Lewis-Säure bezeichnet. Weiter konnte durch NOE-Experimente die Ursache für die hohen Selektivitäten nachgewiesen werden. Diese resultieren aus der π -Stapelung des Dimethoxyphenylringes und des koordinativ gebundenen Aldehyds, was zu einer wirksamen Abschirmung des Aldehyds führt.

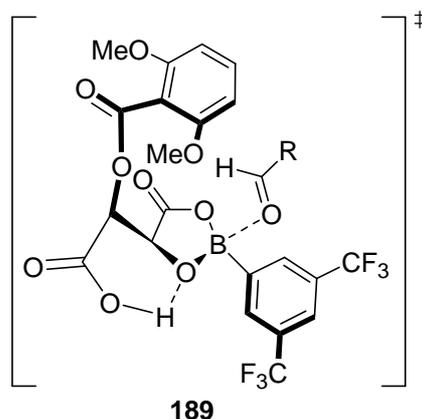
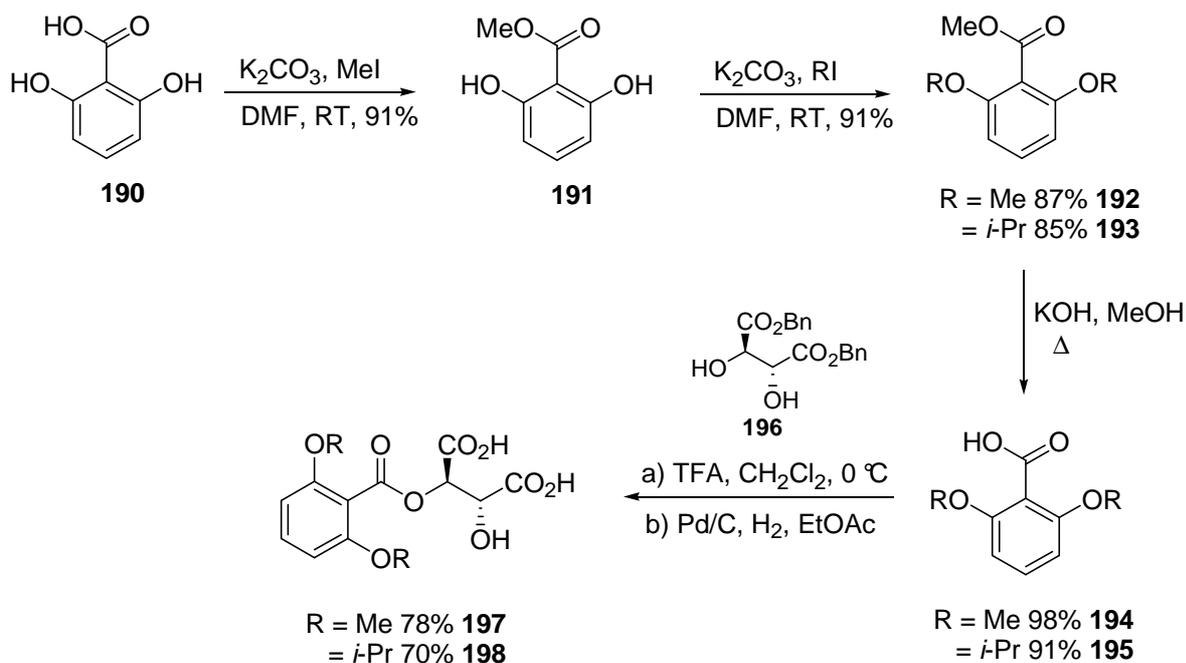


Abbildung 15. Übergangszustand nach YAMAMOTO für Acyloxyborane (AXB).^[82]

Des Weiteren konnte SATO in seinen Arbeiten zeigen, dass mit Acyloxyboranen die VMAR am Dienolat **86** höhere Stereoselektivitäten erzielt werden können als beim Einsatz von Oxazaborolidinonen.^[83]

Aus diesem Grund lag es nahe, Acyloxyboran-Katalysatoren auch in Reaktionen mit den γ -methyl-substituierten Ketenacetalen **38** bzw. **41** zu untersuchen.

Im Gegensatz zu den Oxazaborolidinonen erfolgt die Synthese der Acyloxyboran Vorläufer in mehreren Stufen und beginnt mit kommerziell erhältlichen 2,6-Dihydroxybenzoesäure (**190**) (Schema 37). Nach der Veresterung mit Methyljodid erfolgt die Alkylierung der freien Alkoholgruppen mit Halogenalkanen. Durch Verseifung der Ester-Funktion und anschließender Trifluoressigsäureanhydrid vermittelten Veresterung mit Dibenzyltartrat **196** werden die Weinsäurederivate isoliert. Eine Benzylentschützung durch Palladium-katalysierten Hydrierung unter Wasserstoffatmosphäre führte schließlich zu den gewünschten



Schema 37. Darstellung von Weinsäure-Derivaten für Acyloxyborane (AXB).

Liganden **197** und **198**. Sämtliche durchgeführten Reaktionen erfolgten hier entsprechend der Literatur in guten Ausbeuten.

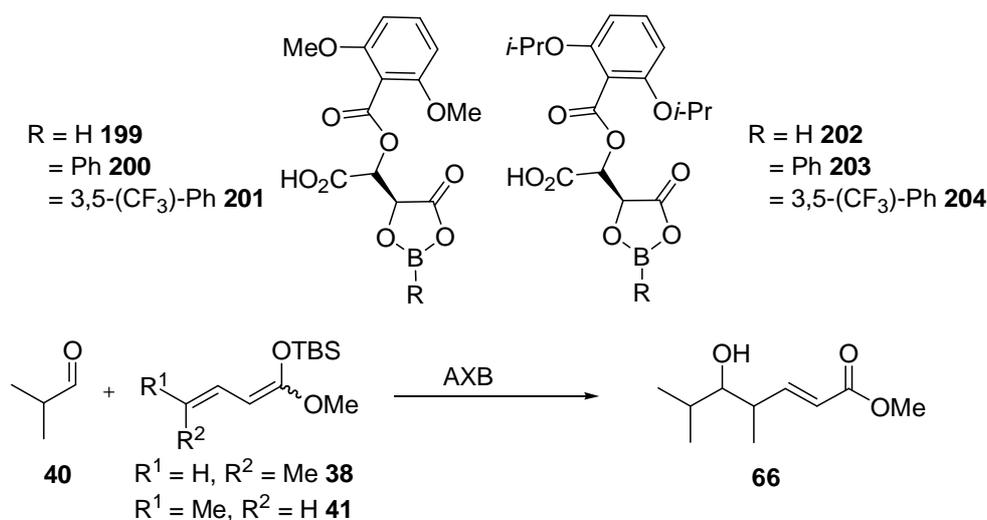
Die dargestellten Weinsäureliganden wurden *in situ* mit den entsprechenden Boronsäuren zu chiralen Lewis-Säuren umgesetzt und in der VMAR mit den bekannten Testsubstraten eingesetzt (Tab. 17).

Erstmals resultierten hier, bei Verwendung von Acyloxyboranen Enantioselektivitäten von über 70% *ee* für das Ketenacetal **38**. Interessanteweise führte allein das 3,5-Trifluormethylphenyl-substituierte Boran **204** zu einem Enantiomerenüberschuss von 78% *ee* (Tab. 17, Nr. 19). Die entsprechende Reaktion mit Phenyl-substituierten Boran **203** resultierte in leicht verminderten Enantioselektivitäten von 70% *ee* (Tab. 17, Nr. 10). Wie bereits von YAMAMOTO beschrieben, liefen die Reaktionen insgesamt mit dem Diisopropoxyphenyl-substituierten Liganden **198** in höheren Enantioselektivitäten als mit dem entsprechenden Dimethoxyphenyl-substituierten Liganden **197**.

Auch die Variation der Reaktionstemperatur sowie die Verwendung von Additiven, sollten zu keiner signifikanten Veränderung der Stereoselektivitäten führen.

Im weiteren Verlauf wurden die Studien mit Acyloxyboranen ebenfalls von SU im Rahmen der Masterarbeit fortgeführt. Unterschiedlich verzweigte aromatische sowie aliphatische substituierte Acyloxyborane, sollten jedoch deutlich niedrigere Enantioselektivitäten aufweisen als das Acyloxyboran **204**.

Tabelle 17. Untersuchung der VMAR mit Acyloxyboranen



Nr. ^a	KA	AXB	T (°C)	Additiv	$\gamma : \alpha$	Ausbeute (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	38	202	-78	-	-	-	-	-
2	38	202	-93	-	-	-	-	-
3	38	202	-50	-	-	-	-	-
4	41	202	-78	-	-	-	-	-
5	41	202	-93	-	-	-	-	-
6	41	202	-50	-	-	-	-	-
7	38	203	-78	-	99 : 1	24	77	70
8	38	203	-93	-	99 : 1	16	77	70
10	38	203	-78	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	18	77	70
11	41	203	-78	-	99 : 1	20	42	36
12	41	203	-93	-	99 : 1	13	50	36
12	41	203	-78	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	8	42	36
14	38	204	-78	-	99 : 1	19	80	74
15	38	204	-93	-	99 : 1	11	80	74
17	38	204	-78	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	16	80	74
18	41	204	-78	-	99 : 1	22	46	40
19 ^c	38	204	-78	<i>i</i> -PrOH	99 : 1	25	80	78
20	38	199	-78	-	99 : 1	-	-	-
21	38	200	-78	-	99 : 1	28	77	59
22	38	201	-78	-	99 : 1	24	80	63

a) 1 eq Aldehyd, 1.5 eq KA, 50 mol% OXB. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃.

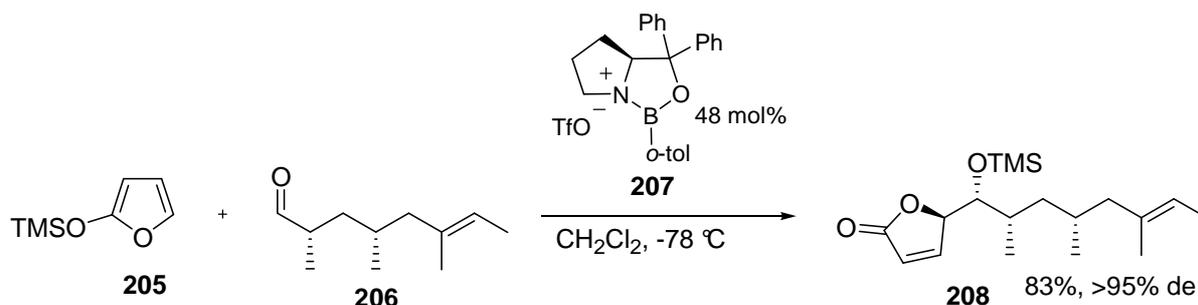
c) 100 mol% OXB.

3.5.4 Aminoalkohol basierende Oxazaborolidine

Bisherige Erfolge mit dieser Lewis-Säure-Klasse, speziell letzteres mit den Acyloxyboranen, veranlasste uns, weitere Variationen der Oxazaborolidinone zu untersuchen. Eine der wichtigsten und häufig verwendeten Vertreter dieser Lewis-Säure-Klasse stellen die von COREY entwickelten und von Prolinol abgeleiteten Oxazaborolidine (OXI) dar. Diese fielen besonders im Vergleich mit den restlichen Varianten durch hervorragende Stereoselektivitäten

in der asymmetrischen Synthese auf. ^[84] Die Ursache hierfür liegt im bicyklischen-System, wodurch ein deutlich stärker fixierter Übergangszustand durchlaufen wird.

BOECKMAN *et al.* berichteten 2006 in ihren Syntheseuntersuchungen zu (-)-Rasfonin von einer erfolgreichen Anwendung unterschiedlicher Oxazaborolidinen in der VMAR mit dem Siloxy-Furan **205** (Schema 38). ^[85] Bemerkenswerte Ausbeuten sowie Stereoselektivitäten resultierten hierbei durch Katalyse mit dem Brønsted-Säure aktivierten Oxazaborolidin **207**.



Schema 38. VMAR nach BOECKMAN mit Brønsted-Säure aktivierten Oxazaborolidin **207**. ^[85]

In Anlehnung an das COREY-Modell ^[86] postulierte BOECKMANN für die Reaktion den in Abbildung 16 dargestellten Übergangszustand **209**, in dem ein *si*-Seitenangriff begünstigt ist.

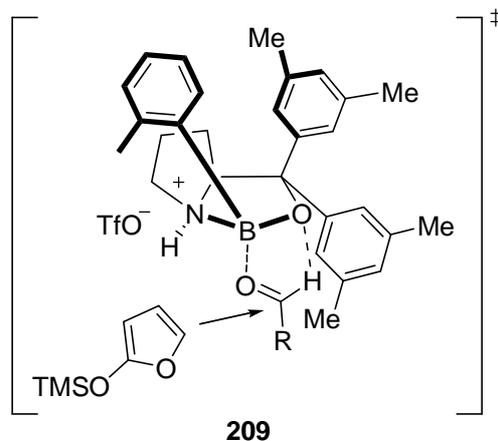
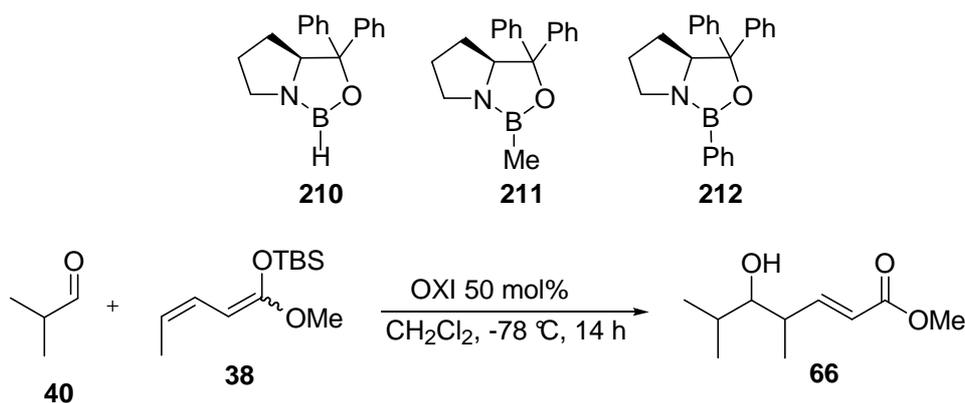


Abbildung 16. Übergangszustand für die VMAR nach BOECKMAN. ^[86]

Aufgrund dieses wichtigen Beispiels der von Prolinol abgeleiteten Oxazaborolidinen wurden die Bemühungen in diese Richtung verstärkt. Die Experimente wurden zunächst mit den kommerziell erhältlichen Boranen **210-212** und dem 3,4-Z-Ketenacetal **38** durchgeführt (Tab. 18).

Erste Versuche mit dem Oxazaborolidin **212** führte erstmals zu hervorragende Enantioselectivitäten von über 80% *ee* für das Ketenacetal **38**. Ohne weitere Optimierungsschritte erhielt man mit dem *B*-Phenyl-substituierten Oxazaborolidin **212** bei zufriedenstellenden Ausbeuten einen Enantiomerenüberschuss von 83%. Die Diastereoselektivitäten lagen ebenfalls im sehr zufriedenstellenden Bereich von 95% *de*.

Tabelle 18. Prolinol abgeleitete Oxazaborolidine an der VMAR mit dem Ketenacetal **38**.

Nr. ^a	OXI	$\gamma : \alpha$	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%)	<i>ee</i> (%) ^b
1	210	-	-	-	-
2	210	-	-	-	-
3	212	99 : 1	67	95	83
4 ^c	212	99 : 1	70	95	83

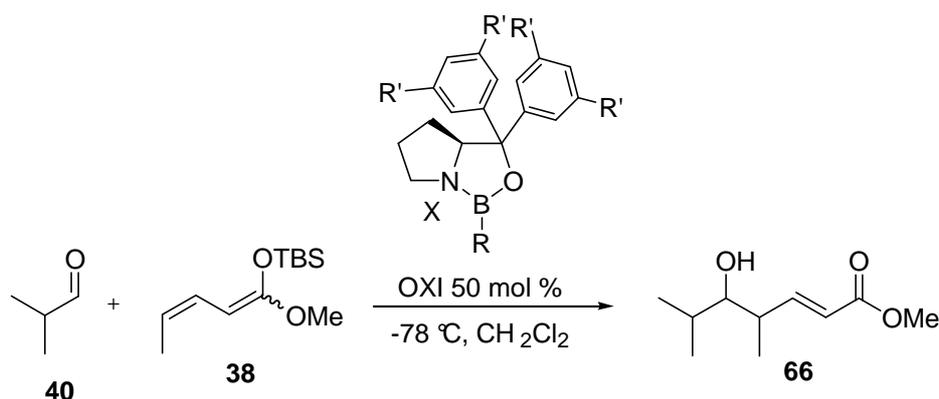
a) zusätzlich 4 % racemisches TBS-Produkt, b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃ und MOSHER-Methode, c) OXI *in situ* generiert mit Dichlorphenylboran.

Interessanterweise führten die oftmals in asymmetrischen Reduktionen eingesetzten Oxazaborolidine **210** und **211** zu keinem Umsatz. Um die Qualität des gekauften Oxazaborolidins **212** zu prüfen, wurde in einem zusätzlichen Experiment das Oxazaborolidin **212** analog zu den Oxazaborolidinonen aus Dichlorphenylboran und Diphenylprolinol **213**, welches aus Prolinol dargestellt wurde, *in situ* generiert. Dieser Versuch führte wie angenommen zum selben Resultat (Tab. 18, Nr. 4).

Da mit dem *B*-Phenyl-substituierten Oxazaborolidin **212** erstmals hohe Stereoselektivitäten erreicht werden konnten, lag es nahe, diesen weiter zu modifizieren und auf seine Wirkung zu untersuchen (Tab. 19). Zur Modifikation wurden unterschiedlich substituierte Aromaten gewählt. Zudem kamen für zusätzliche Aktivierung des Katalysators verschiedene Brønsted- sowie Lewis-Säuren zum Einsatz. Sämtliche Reaktionen wurden hier analog der Oxazaborolidinon vermittelten VMAR durchgeführt. Wie erhofft führte die zusätzliche Protonierung des Prolinol-Stickstoffs durch Brønsted-Säuren zu einer signifikanten Steigerung der Dia- und Enantioselektivitäten.

Interessanterweise spielte wiederholt Isopropanol als Additiv eine wesentliche Rolle für die Stereoselektivitäten. Während in Experimenten mit Brønsted-Säuren aktivierten Oxazaborolidinen ohne Zusatz von Additiven die TBS-geschützten VMAR-Produkte in nahezu identischen Selektivitäten resultierten, wurde durch den Zusatz von äquivalenter Menge an Isopropanol der entsprechende freie Alkohol **66** mit leicht erhöhten Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten (Tab. 19, Nr. 4-8). Insbesondere Trifluormethansulfonsäure konnte durch eine höhere Enantioselektivität von 90% *ee* eine Sonderstellung einnehmen

Tabelle 19. Brønsted- und Lewis-Säure aktivierte Oxazaborolidine



Nr. ^a	R	R'	X	Additiv	$\gamma : \alpha$	Ausbeute (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	<i>o</i> -Tol	-	-	214	-	60	95	83
2	Ph	Me	-	215	-	60	-	83
3	Ph	-	OTf	216	-	63	>95	83 ^c
4	Ph	-	OTf	216	<i>i</i> -PrOH	70	>95	90
5	Ph	Me	OTf	217	<i>i</i> -PrOH	62	>95	90
6	<i>o</i> -Tol	-	OTf	218	<i>i</i> -PrOH	54	>95	90
7	<i>o</i> -Tol	Me	OTf	219	<i>i</i> -PrOH	52	>95	90
8	Ph	-	NTf ₂	220	<i>i</i> -PrOH	68	>95	86
9	Ph	-	NTf ₂	220	-	58	>95	80 ^c
10	Ph	-	AlBr ₃	221	<i>i</i> -PrOH	54	>95	83
11	Ph	-	SnCl ₄	222	<i>i</i> -PrOH	74	>95	82

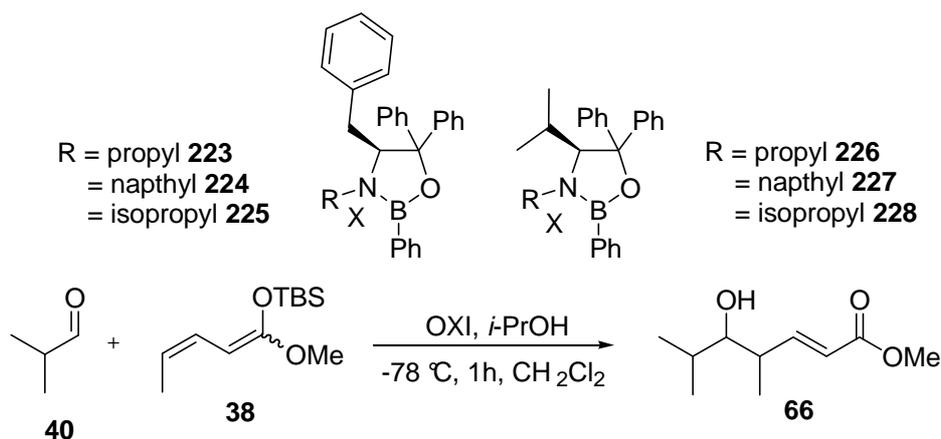
a) 1 eq Aldehyd, 1.5 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃ und MOSHER-Methode.

c) TBS-geschütztes Produkt.

(Tab. 19, Nr. 4). Die Lewis-Säure aktivierten Oxazaborolidine zeigten neben geringfügig verbesserten Diastereoselektivitäten keine bedeutenden Veränderungen. Variationen am Substitutionsmuster der Aromat-Reste zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Stereoselektivitäten.

Parallel zu den Untersuchungen mit den von Prolinol abgeleiteten Oxazaborolidinen sind weitere Aminoalkohole untersucht worden. Hierfür wurden die Aminoalkohole Valinol und Phenylalaninol verwendet, welche zuvor von YAMAMOTO entwickelt und erfolgreich in DIELS-ALDER-Reaktionen eingesetzt werden konnten.^[87] Die in Tabelle 20 aufgelisteten Ergebnisse zeigen, dass mit diesen Aminoalkoholen deutlich geringere Stereoselektivitäten in der VMAR resultieren. Prolinol scheint hier durch das bityklische System und die daraus resultierende höhere Fixierung, wie in vielen asymmetrischen Reaktionen auch in der VMAR eine Sonderstellung einzunehmen.

Da die VMAR mit dem vom Prolinol abgeleiteten *B*-Phenyl-substituiertem Oxazaborolidin **216** in sehr guten Stereoselektivitäten resultierte, sollte als nächstes in weiteren Experimenten der Umsatz der Reaktion gesteigert werden. Aus diesem Grund wurden Reaktionszeiten, Zutropfzeiten sowie weitere Reaktionsparameter variiert (Tab. 21).

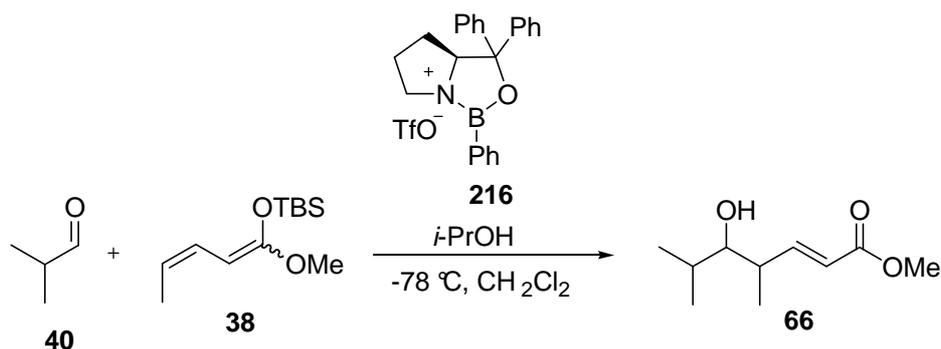
Table 20. Valinol und Phenylalaninol abgeleitete Oxazaborolidine in der VMAR.


Nr. ^a	OXI	X	$\gamma : \alpha$	Ausbeute 66 (%)	<i>de</i> (%)	<i>ee</i> (%) ^b
1	223	-	99 : 1	53	>95	68
2	224	-	99 : 1	58	>95	69
3	225	-	99 : 1	42	>95	70
4	223	SnCl ₄	99 : 1	47	>95	70
5	224	SnCl ₄	99 : 1	62	>95	76
6	225	SnCl ₄	99 : 1	61	>95	78
7	223	OTf	99 : 1	53	>95	72
8	224	OTf	99 : 1	58	>95	77
9	225	OTf	99 : 1	42	>95	79
10	226	-	99 : 1	43	>95	72
11	227	-	99 : 1	39	>95	72
12	228	-	99 : 1	48	>95	74
13	226	SnCl ₄	99 : 1	53	>95	70
14	227	SnCl ₄	99 : 1	58	>95	78
15	228	SnCl ₄	99 : 1	42	>95	77
16	226	OTf	99 : 1	53	>95	74
17	227	OTf	99 : 1	58	>95	80
18	228	OTf	99 : 1	42	>95	80

a) 1 eq Aldehyd, 1.2 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃.

In diesen Versuchen konnte allerdings beobachtet werden, dass längere Reaktionszeiten die Ausbeuten drastisch verringern. Vermutlich stellen die sauren Reaktionsbedingungen den Grund für die Zersetzung des säurelabilen VMAR-Produktes **66** dar. Durch Verkürzung der Reaktionszeit auf eine Stunde erhöhte sich wie vermutet die Ausbeute auf 78%. Darüberhinaus konnte durch eine alternative Aufarbeitung mit 1M NaHCO₃ die Ausbeute nochmals auf 85% verbessert werden (Tab. 21, Nr. 11).

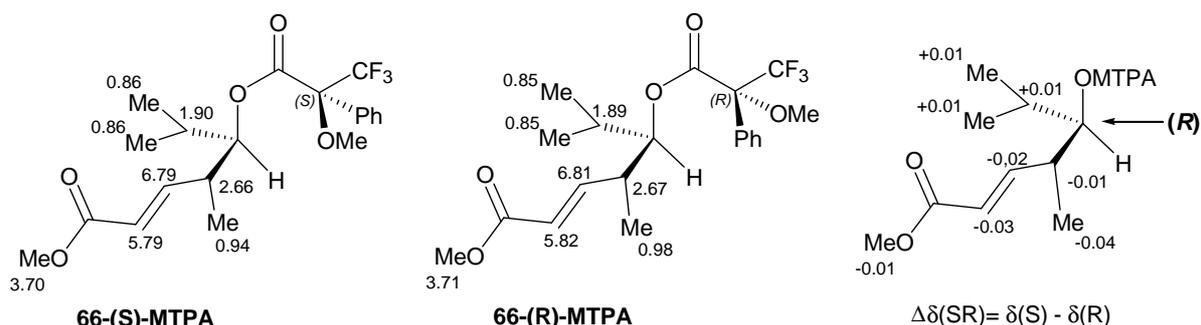
Für die Bestimmung der absoluten Stereochemie der beiden neu gebildeten Stereozentren wurde zunächst die absolute Konfiguration der Alkohol-Funktion durch die MOSHER-Methode bestimmt. Analog zu Kapitel 3.5.2 wurde das VMAR-Produkt **66** mit (*R*)-(-)- bzw. (*S*)-(+)- α -Methoxy-(trifluormethyl)-phenyllessigsäurechlorid in die entsprechenden MOSHER-

Tabelle 21. Optimierung der VMAR am Methyl-substituierten Ketenacetal **38**.


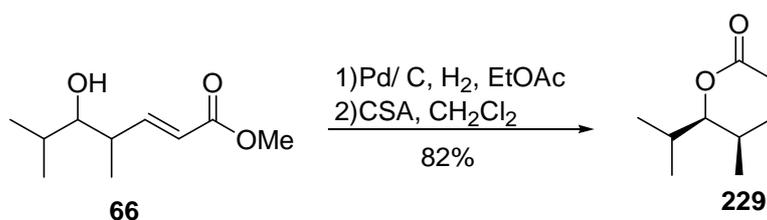
Nr. ^a	216 (mol%)	Reaktionszeit (h)	Δt Substrat (min)	Ausbeute (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	100	2	10	64	>95	90
2	20	2	10	53	>95	85
3 ^c	50	2	10	47	>95	90
4	50	14	10	33	>95	90
5	50	6	10	44	>95	90
6	50	0.5	10	62	>95	90
7	50	1	10	78	>95	90
8	50	1	30	66	>95	90
9	50	1	5	32	>95	90
10 ^d	50	1	10	65	>95	90
11 ^e	50	1	10	85	>95	90
12 ^f	50	1	10	78	>95	90

a) 1 eq Aldehyd, 1.2 eq KA. b) bestimmt durch chirale Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃. c) Rkt. bei -94 °C. d) 1.8 eq KA. e) gequencht mit 2M NaHCO₃-Lsg. f) gequencht mit Phosphor Puffer pH = 7.

Ester **66-(S)-MTPA** und **66-(R)-MTPA** überführt und aus den ¹H-NMR-Spektren beider Verbindungen die $\Delta\delta$ -Werte ermittelt. Hier ergab sich für die Alkohol-Funktion eine (R)-Konfiguration (Abb. 17).

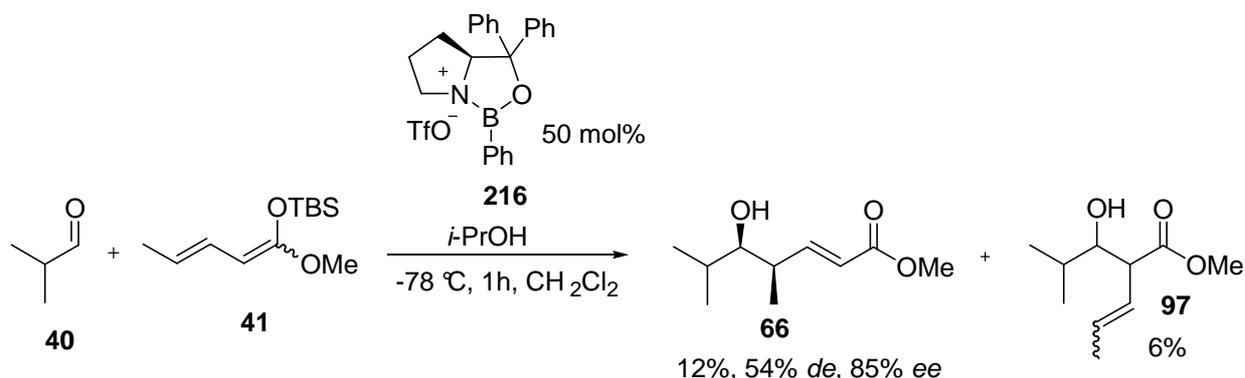

Abbildung 17. Untersuchung der absoluten Konfiguration von **66** anhand der MOSHER-Methode.

Anschließend erfolgte die Bestimmung der relativen Konfiguration der beiden Stereozentren. Hierfür wurde der Alkohol **66** zunächst mittels Palladiumkatalyse hydriert und anschließend unter Säurekatalyse in das Lacton **229** überführt (Schema 39). Durch einen Vergleich mit den spektroskopischen Literaturdaten für die identischen *syn*-^[88] bzw. *anti*-^[89] Produkte konnte die *syn*-Konfiguration für das VMAR-Produkt **66** ermittelt werden.



Schema 39. Bestimmung der relativen Konfiguration durch Überführung von **66** in das Lacton **229**.

Als nächstes wurde die VMAR mit OXI **216** auf das 3,4-*E*-Ketenacetal **41** angewendet. Wie zuvor mit anderen chiralen Lewis-Säuren beobachtet resultierten hier deutlich geringere Stereoselektivitäten und Ausbeuten.

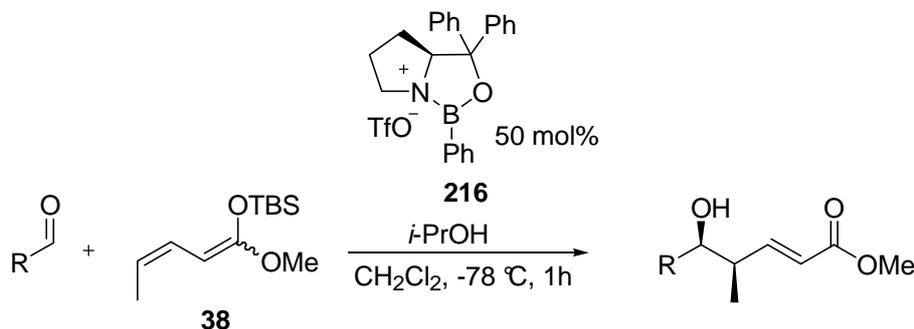


Schema 40. VMAR mit dem Oxazaborolidin **216** am Ketenacetal **41**.

Interessanterweise ergab die VMAR mit dem *E*-Ketenacetal **41** und dem Oxazaborolidin **216** ebenfalls das *syn*-Produkt **66** (Schema 40).

Die Anwendbarkeit dieser Methode wurde überprüft, indem die optimierten VMAR-Bedingungen auf eine Reihe unterschiedlicher Aldehyde angewendet wurde (Tab. 22).

Tabelle 22. Untersuchung der VMAR an unterschiedlich verzweigten Aldehyden.



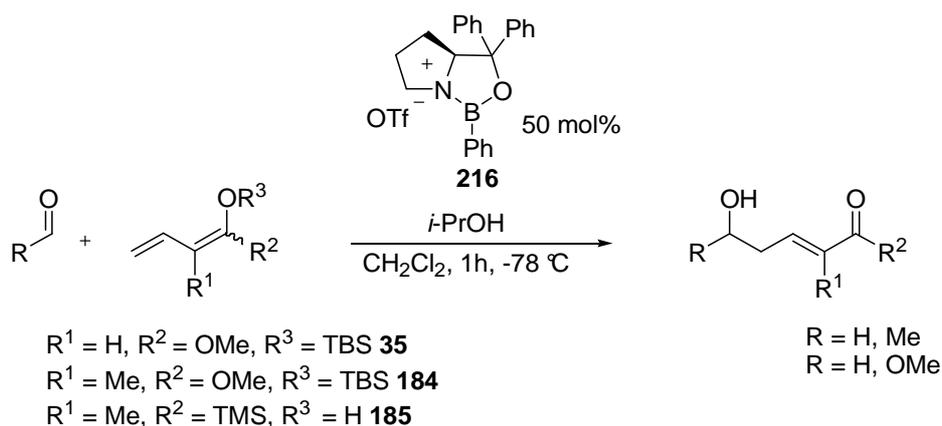
Nr. ^a	Aldehyd	Ausbeute (%) α -Aldolprodukt	Ausbeute (%) γ -Aldolprodukt	<i>de</i> (%) γ -Aldolprodukt	<i>ee</i> (%) ^b γ -Aldolprodukt
1	Pivalinaldehyd	<1	230 37	95	90
2 ^d	Valeral	3	231 76	92	92
3	Cyclohexanal	<1	232 84	95	85
4 ^d	Benzaldehyd	23	233 53	54	83
5 ^d	<i>E</i> -Zimtaldehyd	24	234 38	51	80
6	2-Furfural	11	235 51	71	76

a) 1 eq Aldehyd, 1.2 eq KA. b) bestimmt durch die MOSHER-Methode

Hierbei ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Oxazaborolidinon vermittelten VMAR (siehe Kapitel 3.5.2). Einzig die aliphatischen Aldehyde lieferten, im Gegensatz zu den ungesättigten Aldehyden, verwendbare Ausbeuten und Stereoselektivitäten. Somit stellt diese Variante der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion eine wertvolle Ergänzung zu der bestehenden Methode von DENMARK dar, welche ausschließlich mit ungesättigten Aldehyden das *anti*-Diastereomer ergibt.

Das von Prolinol abgeleitete Oxazaborolidin **216** wies im Vergleich zum Oxazaborolidinon **125** an γ -methyl-substituierten Ketenacetalen deutlich höhere Stereoselektivitäten auf, weswegen die Reaktionen mit der chiralen Lewis-Säure **216** an den γ -unsubstituierten Ketenacetalen **35** und **184** sowie dem Dien **185** wiederholt werden sollten. Speziell die VMAR am α -methylierten Ketenacetal **184** mit Oxazaborolidinon **125** lieferte unbefriedigende Stereoselektivitäten, woraufhin diese im weiteren Verlauf optimiert werden sollte. Hierfür kamen wieder die bekannten Aldehyde zum Einsatz (Tab. 23).

Tabelle 23. Untersuchung der VMAR mit dem Oxazaborolidin **216** mit unterschiedlichen Nucleophilen.



Nr. ^a	Aldehyd	Dien	Ausbeute (%) α -Aldolprodukt	Ausbeute (%) γ -Aldolprodukt	ee (%) ^b γ -Aldolprodukt
1	Isobutyraldehyd	35	<1	88 71	99
2	Pivalinaldehyd	35	<1	160 21	99
3	Valeral	35	3	161 64	98
4	Cyclohexanal	35	<1	162 80	98
5	Benzaldehyd	35	11	163 53	54
6	E-Zimtaldehyd	35	18	164 62	48
7	2-Furfural	35	7	165 49	63
8	Isobutyraldehyd	184	<1	109 42	57
9	Valeral	184	<1	186 44	48
10	Benzaldehyd	184	<1	188 47	40
11	Isobutyraldehyd	185	-	-	-
12	Valeral	185	-	-	-

a) 1 eq Aldehyd, 1.2 eq KA. b) bestimmt durch die MOSHER-Methode.

Im direkten Vergleich mit dem auf Tryptophan basierenden Oxazaborolidinon **125** führt das Oxazaborolidin **216** bei aliphatischen Aldehyden zu nahezu identischen Ergebnissen.

Auffällig ist, dass die chirale Lewis-Säure **216** auf ungesättigte Aldehyde und das α -substituierten Ketenacetal **184** stärker empfindlich reagiert. Hier wurde in beiden Fällen deutlich geringere Stereoselektivität beobachtet als beim Oxazaborolidinon **125**. Wie zuvor auch konnte mit dem Dien **185** kein Umsatz beobachtet werden.

4. STUDIEN ZUR ANWENDUNG DER NEUEN VMAR-METHODE

4.1 Die VMAR als Schlüsselschritt in der Synthese von Streptograminen

Nachdem eine neue VMAR-Methode auf Basis von Oxazaborolidinen erfolgreich für das 3,4-Z- und γ -unsubstituierte Ketenacetal **35** und **38** in hohen Stereoselektivitäten entwickelt wurde, sollte im nächsten Abschnitt der Dissertation diese erstmals in der Synthese von Polyketiden angewendet werden. Dadurch sollte in einer praktischen Anwendung das Potential der neuen vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion bei der Synthese komplexer Polyketide untermauert werden.

Inwieweit die neue VMAR-Methode die Polyketidsynthese vereinfachen kann, soll am Beispiel von Madumycin II (**65**) verdeutlicht werden (Abb. 18). Madumycin II (**65**) gehört zu der Naturstoffklasse der Streptogramine, welche erstmals in den 60er Jahren entdeckt wurden.^[90] Diese interessanten Naturstoffe besitzen die Fähigkeiten die Proteinbiosynthese zu verhindern, indem sie die Bakterien-Ribosomen blockieren. Aus diesem Grund finden sie heute Verwendung als Antibiotika.^[91]

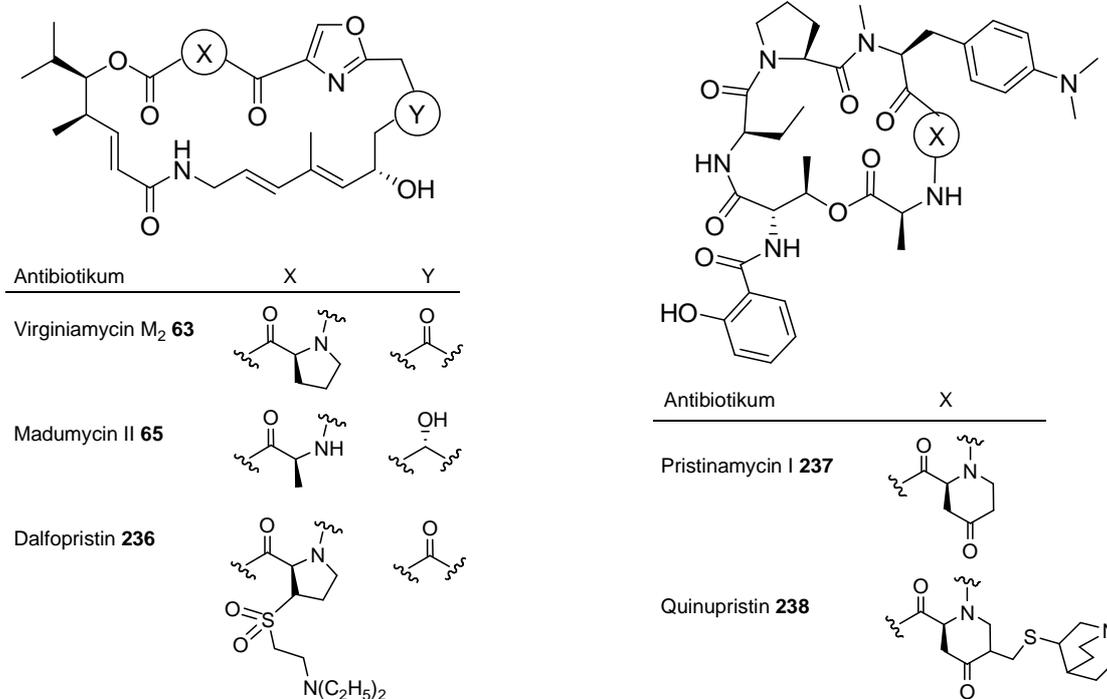


Abbildung 18. Streptogramin Antibiotika (links : Typ A; rechts : Typ B).

Die Streptogramine werden hauptsächlich von der Bakteriengattung der *Streptomyces* produziert, aus denen sie als Kombination von zwei unterschiedlichen Strukturtypen isoliert

werden können, die entsprechend als Streptogramin-A bzw. Streptogramin-B Gruppe bezeichnet werden. Die Streptogramine des Typs-A bestehen aus 23-gliedrigen polyungesättigten Makrolactonen und stellen eine Kombination aus Polyketiden und Peptiden dar. Wichtige Vertreter hierfür sind Virginiamycin M₂ (**63**) und Madumycin II (**65**). Diese sind strukturell stark miteinander verwandt, unterscheiden sich jedoch durch die eingebaute Aminosäure und der funktionellen Gruppe am C-16-Atom. Zusätzlich ist hier noch das semisynthetische Dalfopristin (**236**) zu nennen.

Streptogramine der Gruppe B hingegen beinhaltet eine aus reinen Peptidlacton-Verknüpfungen aufgebaute Hauptstruktur, die aus sechs bis sieben Aminosäuren aufgebaut ist. Ein besonderes Merkmal dieser Verbindungen ist der über Threonin am Ringerüst gebundene 3-Hydroxy-picolinsäurerest. Bekannte Vertreter dieser Gruppe sind Pristinamycin (**237**) und das semisynthetische Quinupristin (**238**).

Eine Kombination aus 70:30 (Dalfopristin:Quinupristin) der semisynthetischen Streptogramine wird heute unter dem Namen Synercid[®] in der Humanmedizin zur Bekämpfung von gram-positiven Bakterien eingesetzt, welche eine Vancomycin- und Methacillin-Resistenz aufweisen.

Durch ausführliche SAR-Studien konnte Sanofi-Aventis kürzlich das semisynthetische Virginiamycin-Derivat RPR132552A (**239**) entwickeln (Abb. 19).^[92] Dieses wird zurzeit als eines der Hauptkomponenten des neuen Medikaments XRP 2868 in klinischen Studien untersucht, die sich gerade in der klinischen Phase II befindet. Bisher veröffentlichte Studien weisen für diese Substanz eine um circa vierfach höhere Potenz als Synercid[®] auf.^[93] Diese aktuellen Forschungsergebnisse zeigen nochmals, dass trotz langjähriger Forschung an den Streptograminen, das volle Potential dieser Naturstoffklasse noch nicht gänzlich ausgeschöpft wurde. Aus diesem Grund sind weitere SAR-Studien sinnvoll und könnten eventuell zu noch wirkungsvolleren Substanzen führen.

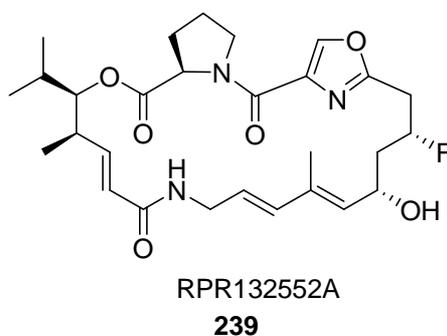
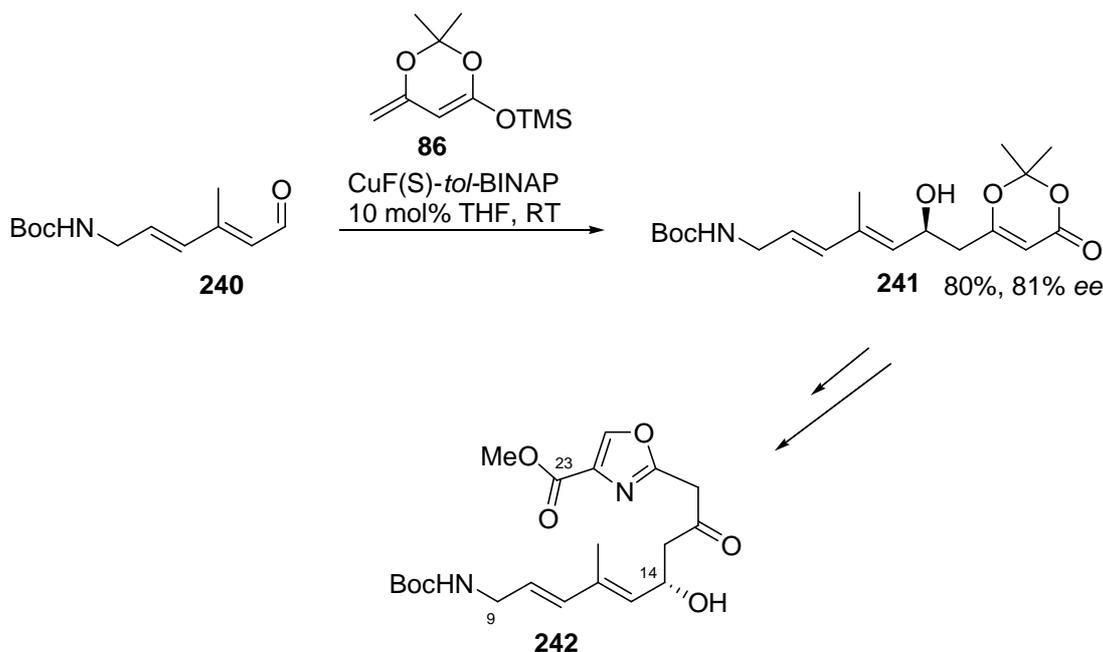


Abbildung 19. Neues Virginiamycin-Derivat RPR132552X (239).

Die interessante komplexe Struktur der Streptogramin-A Klasse und ihre Bedeutung als wirksame Antibiotika veranlasste viele Arbeitsgruppen zur strategischen Entwicklung einer Totalsynthese. Seither wurden hierzu viele weitere Totalsynthesen sowie Formalsynthesen veröffentlicht.^[94] Nach vielen Bemühungen konnte im Jahr 1996 MEYERS^[95] erstmals von einer erfolgreichen Totalsynthese von Madumycin II (**65**) berichten. Zeitgleich wurde ebenfalls die erste Totalsynthese von Virginiamycin M₂ (**63**) von SCHLESSINGER^[96] veröffentlicht. Ein Jahr später konnte eine weitere Madumycin II (**65**) Synthese von GOUSH^[97] publiziert werden.

In diesen publizierten Synthesen wurden mehr als zwanzig lineare Stufen benötigt. Die Stereozentren wurden dabei durch gewöhnliche asymmetrische Aldolreaktionen oder Aldol-ähnliche Reaktionen eingeführt. Dieses zeigt, dass eine Synthese dieser Naturstoffklasse mit gewöhnlichen 1,3 Verknüpfungsmethoden über 20 lineare Reaktionsschritte benötigt. 2001 berichtete CAMPAGNE *et al.* von einer erfolgreichen Anwendung der VMAR in der Formalsynthese von Streptogramin des Typs-A.^[98] Diese Arbeit verdeutlicht, inwieweit die VMAR eine Synthese verkürzen und infolgedessen effizienter gestalten kann. In der Synthese wurde der in Kapitel 1.3.2.1 vorgestellte chirale Kupfer-Komplex verwendet und der ungesättigte Aldehyd **240** mit dem aus Acetoacetat abgeleiteten Dienolat **86** in einer vinylogenen Aldolreaktion umgesetzt (Schema 41), wobei hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten von bis zu 81% *ee* erzielt werden konnten.



Schema 41. Anwendung der VMAR in der Formalsynthese von Streptogramin Antibiotika.^[98]

Durch weitere Syntheseschritte konnte das C-9-C-24-Grundgerüst **242** der Streptogramin-A Vertreter in nur zehn linearen Stufen aufgebaut werden. Für die Synthese von Madumycin II wird eine zusätzliche Stufe für die selektive Reduktion des C-16-Ketons benötigt. Da dieses Fragment allerdings nicht den vollständigen Polyketidteil von Streptograminen darstellt und mit den damaligen VMAR-Methoden eine selektive Durchführung nur mit dem Dienolat **86** möglich war, musste der restliche Polyketidteil durch gewöhnliche Aldolreaktionen aufgebaut werden. Darüberhinaus bietet die Route mit dem Dienolat **86** nur bedingte Möglichkeiten zur Derivatisierung.

Durch Verwendung der neuen, durch Oxazaborolidin vermittelten VMAR-Methode, könnte in relativ wenigen Synthesestufen der gesamte Polyketidteil von Madumycin II aufgebaut werden. Im Verlauf der Dissertation wurde versucht, die neue VMAR-Methode in der Synthese des Polyketidteils von Madumycin II (**65**) anzuwenden, um so das hohe Potential der neuen VMAR-Methode zu verdeutlichen.

4.2 Retrosynthese des Polyketidfragments von Madumycin II auf Basis der neuen VMAR-Methoden

Die retrosynthetischen Überlegungen bezüglich des Polyketidfragments **243** sollten, entsprechend der heutigen Anforderungen, auf möglichst vielseitig verwendbaren und aus einfachen Bausteinen aufgebauten Untereinheiten zurückzuführen sein. Hierfür wurde in der retrosynthetischen Analyse, auf Basis der zuvor neu entwickelten VMAR-Methode, eine alternative Formalsynthese des Polyketidfragments **243** von Madumycin II (**65**) entwickelt (Schema 42).

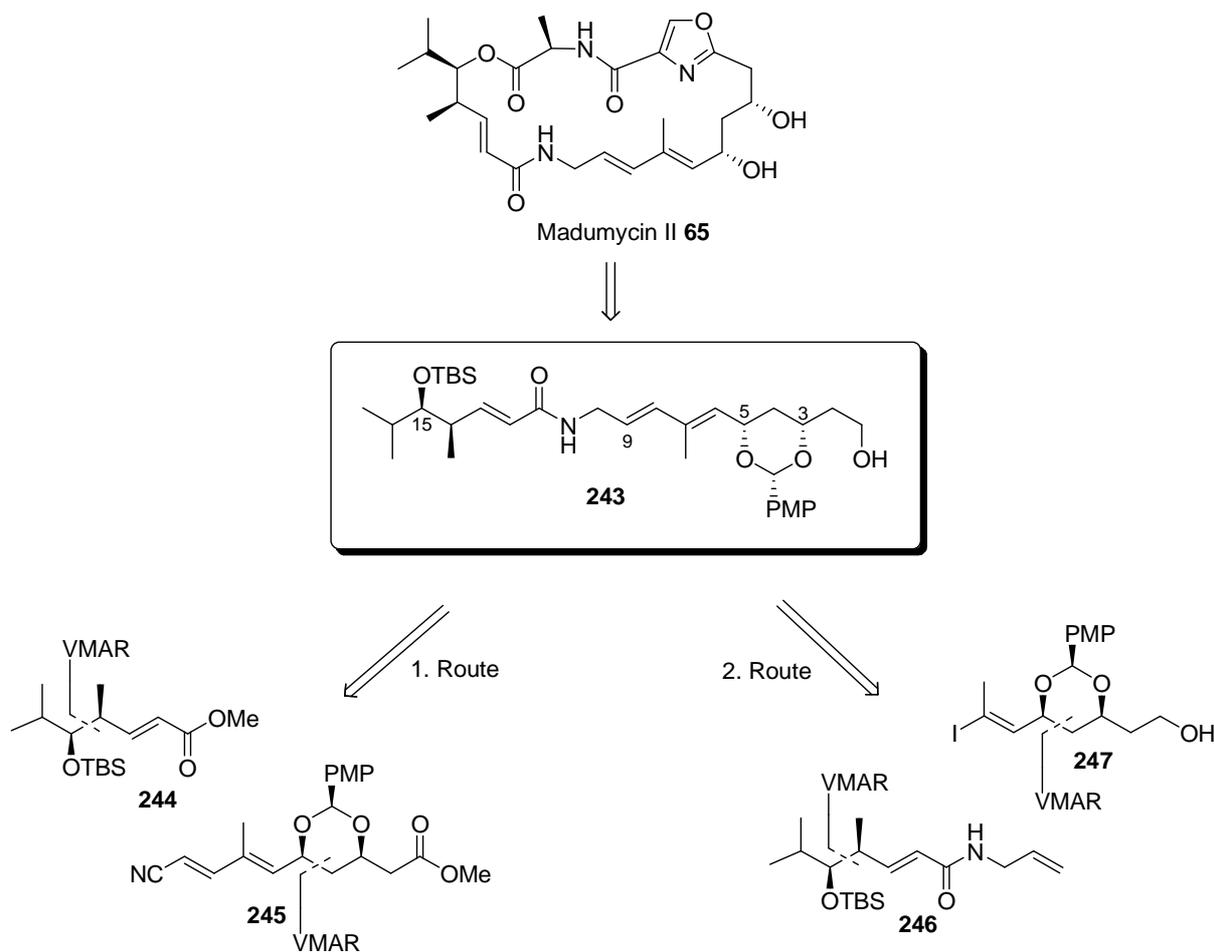
Hierfür wurden Zwei Syntheserouten erarbeitet, die sich einzig am Schnittpunkt des Polyketidfragments **243** unterscheiden. Analog zu MEYER's Totalsynthese soll in der ersten Route das Fragment **244** an C-11 durch eine Amidbindung verknüpft werden, wobei die benötigte Aminofunktion aus dem entsprechenden Nitril **245** hervorgehen soll.

In der zweiten Route soll der retrosynthetische Schnitt alternativ an C-8 erfolgen und eine Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zum Aufbau des Fragments **243** verwendet werden. Die letztere Route stellt insofern eine interessante Möglichkeit dar, da in bisherigen Streptogramin Totalsynthesen eine solche Verknüpfung keine Anwendung fand.

Hier sollen dabei die neuen Oxazaborolidin vermittelten VMAR-Methoden, als Schlüsselschritt für die beiden resultierenden Untereinheiten **246** und **247** dienen.

In beiden erarbeiteten Syntheserouten können so bis auf das C-3-Stereozentrum alle Stereozentren durch die VMAR generiert werden.

Neben der VMAR wäre dabei eine asymmetrische Epoxidierung nach SHARPLESS oder eine Acetalisierung nach EVANS als weitere Schlüsselschritte zur Einführung des noch fehlenden Stereozentrums am C-3-Atom möglich. Die Differenzierung der Hydroxygruppen soll durch unterschiedliche Schutzgruppen gewährleistet werden, wobei insbesondere die Differenzierung der C-15-Hydroxygruppe gegenüber den restlichen Hydroxygruppen wichtig ist, da zum späteren Zeitpunkt der Synthese an dieser Position die Makrolactonisierung erfolgen soll. Aus diesem Grund soll die C-15-Hydroxygruppe durch eine TBS-Gruppe und das 1,3-Diol durch ein PMP-Acetal geschützt werden. Letztere Schützung kann durch benzyliche Oxidation unter Bildung des Acetals der vorher angebrachten PMB-Gruppe oder über eine EVANS-Acetalisierung mit Anisaldehyd erfolgen.

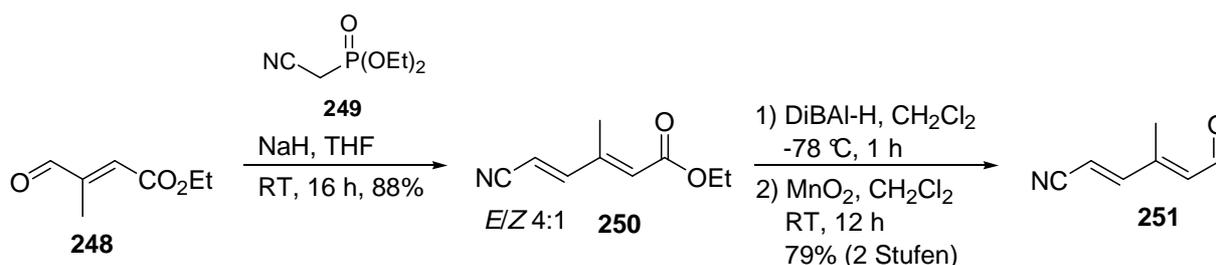


*Schema 42. Retrosynthetische Analyse des Polyketidfragment **243** von Madumycin II.*

4.3 Synthetische Arbeiten zum Polyketidfragment von Madumycin II

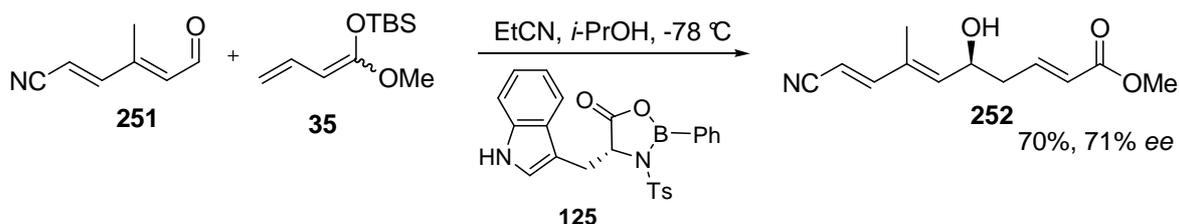
4.3.1 Erste Route zur Synthese des Polyketidfragments

Die synthetischen Studien zur ersten Route beschäftigten sich mit der Darstellung des östlichen Fragments **245** und begann mit der Umsetzung des kommerziell erhältlichen Ethyl-3-methyl-4-oxocrotonate (**248**) mit dem Diethylcyanomethylphosphonat (**249**) in einer WITTIG-HORNER-Reaktion nach dem NAKANISHI-Protokoll zum Ester **250** (Schema 43).^[99] Hier wurde mit Natriumhydrid bei Raumtemperatur eine *E/Z*-Selektivität von 4:1 zugunsten des erwünschten *E*-Olefins erzielt. Die Isomere konnten jedoch leicht durch Chromatographie voneinander getrennt werden. Eine alternativ durchgeführte Vorschrift bei niedriger Temperatur (0°C) und verschiedener Base (*n*-BuLi) führte dabei zu starken Einbußen bezüglich der Ausbeute ohne eine registrierbare Verbesserung der *E/Z*-Selektivität. Anschließend erfolgte die DiBAL-H Reduktion des Esters **250** zum Allylalkohol, an dem sich eine Braunstein Oxidation anschloss und so der Aldehyd **251** erhalten werden konnte.



Schema 43. Anwendung der VMAR in der Formalsynthese von Streptogramin Antibiotika.

Der synthetisierte Aldehyd **251** wurde im weiteren Verlauf in einer durch Oxazaborolidinon vermittelten VMAR mit dem Ketenacetal **35** eingesetzt (Schema 44). Für die benötigte Stereochemie musste das *N*-Ts-D-Tryptophan verwendet werden. Es wurde nur das gewünschte γ -Regioisomer in guter Ausbeute von 70% isoliert. Im Gegensatz zur Regioselektivität führte jedoch die Enantioselektivität (71% *ee*) dieser Reaktion nur zu einem bedingt befriedigenden Ergebnis.



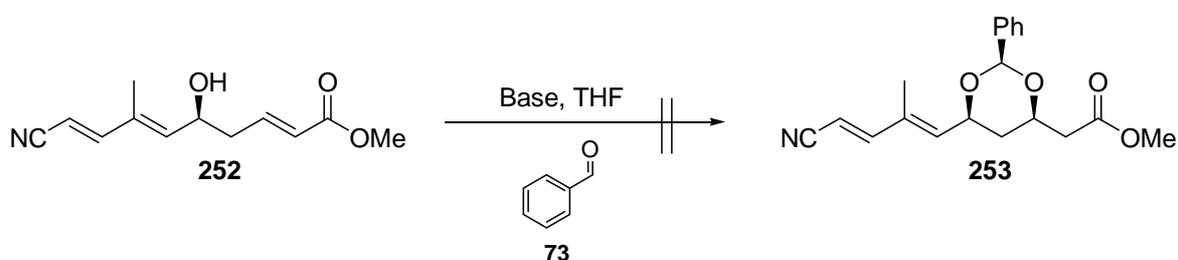
Schema 44. Enantioselective VMAR von Ketenacetal **35** und Aldehyd **251**.

Aus diesem Grund wurde die Reaktion mit dem Prolinol abgeleitetem Oxazaborolidin **216** wiederholt, was allerdings zu geringeren Enantioselektivitäten von 60% *ee* führte.

Die erstmals 1993 von EVANS vorgestellte Methode zur diastereoselektiven Acetalisierung von δ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit aromatischen Aldehyden zählt heute zu den wichtigsten Methoden zur Darstellung von 1,3-Diolen und sollte im nächsten Reaktionsschritt ihre Anwendung finden.^[100] In Gegenwart katalytischer Mengen einer Base kommt es zur Bildung eines Halbacetalalkoxids, welches das Michael-System nucleophil angreift und somit zum 1,3-*syn*-Acetal führt. Diese Transformation ermöglicht neben dem stereoselektiven Aufbau einer neuen Hydroxyfunktion, die zusätzliche Umfunktionalisierung durch eine Schutzgruppe, was zu einer Einsparung an nachfolgenden Reaktionsschritten führt. Der aus der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion erhaltene Ester **252** wurde in einer EVANS-Acetalisierung mit Benzaldehyd (**73**) umgesetzt (Tabelle 24).

In ersten Versuchen konnte allerdings kein Umsatz festgestellt werden. Aus diesem Grund wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht und unterschiedliche Basen sowie Temperaturen hierfür getestet. Diese Versuche konnten ebenfalls nicht zum erwünschten Ergebnis führen. Entweder erfolgte kein Umsatz oder eine Zersetzung des Substrats **252**, wobei die Zersetzung bei Temperaturen über 40 °C oder einer Basenkonzentration von über 50 mol% eintrat.

Tabelle 24. Experimente zur Acetalisierung von **252**.



Nr.	T (°C)	Base	Base (mol%)	konz (mmol/mL)	Ausbeute (%)
1	0	KOt-Bu	30	0.1	- ^a
2	10	KOt-Bu	30	0.1	- ^a
3	RT	KOt-Bu	30	0.1	- ^a
4	40	KOt-Bu	30	0.1	- ^a
5	50	KOt-Bu	30	0.1	- ^b
6	0	KOt-Bu	60	0.1	- ^a
7	-20	KHMDS	30	0.1	- ^a
8	0	KHMDS	30	0.1	- ^a
9	RT	KHMDS	30	0.1	- ^b
10	0	KOt-Bu	30	0.5	- ^a
11	0	KOt-Bu	30	1.0	- ^a
12	0	KOt-Bu	30	5.0	- ^a
13	10	KOt-Bu	30	5.0	- ^b

a) kein Umsatz b) Zersetzung des Substrats.

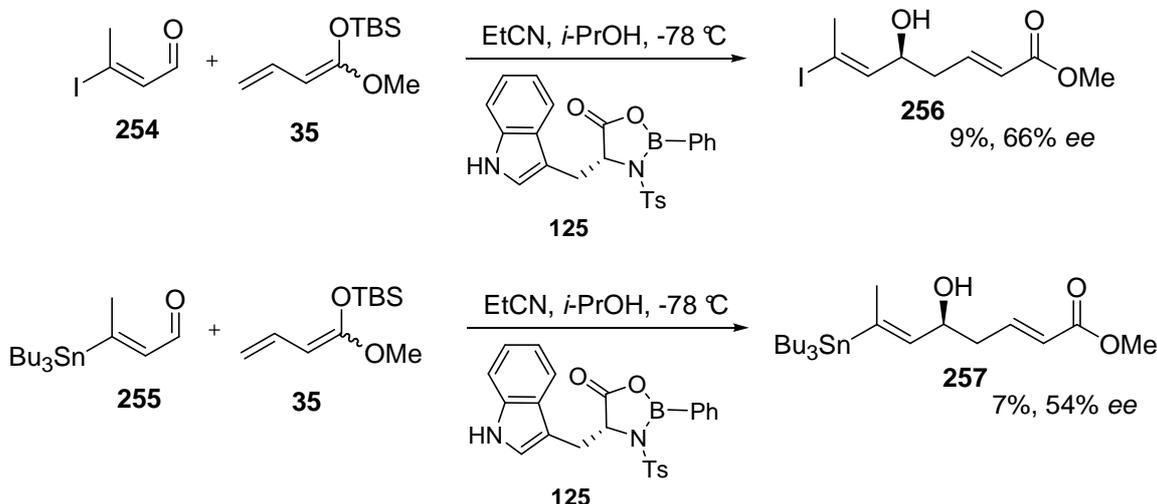
Da kein Erfolg dieser Umsetzung zu erkennen war, erschien eine Abbrechung der Acetalisierungsversuche als sinnvoll.

Da in dieser Route bereits mit der VMAR nicht die gewünschten Stereoselektivitäten erreicht wurden und die Experimente zur Acetalisierung trotz Variation der Reaktionsbedingungen keinen Umsatz zeigten, wurde auf weitere Versuche zum Aufbau des Stereozentrums am C-3-Atom verzichtet und diese Route schließlich nicht weiter verfolgt.

4.3.2 Zweite Route zur Synthese des Polyketidfragments

Analog zur ersten Route begannen die synthetischen Bemühungen ebenfalls mit der östlichen Hemisphäre **247** des Polyketidteils **243**. Die C-7-C-8-Verknüpfung sollte über eine Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplung beider Fragmente erfolgen. Daher musste die VMAR an einem Aldehyd durchgeführt werden, der die benötigten funktionellen Merkmale für eine Kreuzkupplung aufweist oder zumindest leicht funktionalisiert werden kann.

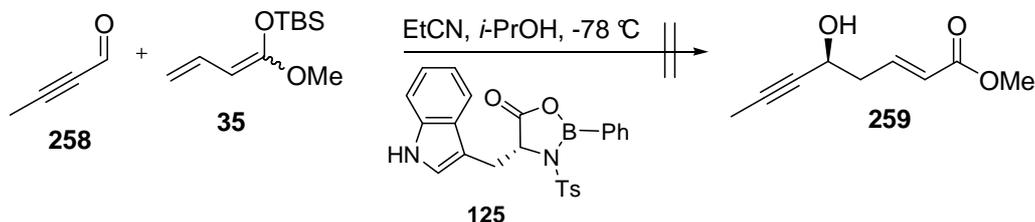
Für die anfänglichen Arbeiten wurde hierfür das Vinyljodid **254** und das Vinylstannan **255** als geeignete Aldehyde angesehen und in der VMAR umgesetzt (Schema 45). Die VMAR mit diesen Substraten verlief jedoch in schlechten Ausbeuten und Stereoselektivitäten, so dass diese Substrate für die VMAR nicht weiter in Frage kamen. In beiden Reaktionen konnte ein zusätzliches Zersetzungsprodukt isoliert werden, was die geringen Ausbeuten erklären konnte.



Schema 45. Versuche zur enantioselektiven VMAR mit dem Vinyljodid **254** und Vinylstannan **255**.

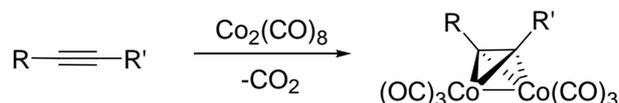
Nach den negativen Ergebnissen mit olefinischen Aldehyden war nun die Anwendung der neuen VMAR-Methode an propargylischen Aldehyden von Interesse. Diese können ebenfalls in einigen Kreuzkupplungsvarianten eingesetzt oder alternativ für weitere Varianten leicht in olefinische Vertreter überführt werden. Daher wurde als nächstes das 2-Butinal (**258**) in der

Oxazaborolidinon vermittelten VMAR eingesetzt (Schema 46). Im Gegensatz zu den vorherigen Experimenten zeigte diese Reaktion jedoch keinen Umsatz.



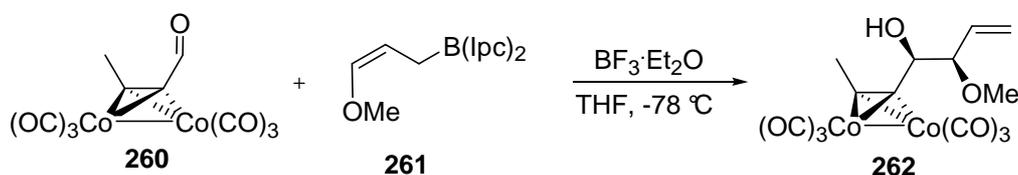
Schema 46. Enantioselektive VMAR mit 2-Butinal (258).

Das besonders propargyliche Aldehyde eine große Herausforderung in stereoselektiven Aldol- oder Aldol ähnlichen Reaktionen darstellen, ist bereits aus vielen Literaturbeispielen bekannt. Im Jahr 1972 berichtete NICHOLAS erstmals über eine Addition von Dicobaltoctacarbonylen an Alkinen, unter Bildung von Dicobalthexacarbonyl-Alkin-Komplexen mit interessanten Eigenschaften (Schema 47).^[101] Die Geometrie vom organischem Rest in diesen Komplexen gleicht dabei stark die eines *Z*-Olefins. Ein wichtiges Merkmal dieser Komplexe ist die chemische Inertheit gegenüber vielen Reaktionsbedingungen, wodurch sie als Schutzgruppen für Alkine fungieren können. So erlauben diese Komplexe die selektive Umsetzung von Olefinen in Gegenwart von Alkinen. Zusätzlich ermöglichen diese Komplexe durch Mesomerie die Stabilisierung von Kationen in Propargylstellung, wodurch sie wichtige Vorläufer für die NICHOLAS- und PAUSON-KHAND-Reaktionen sind.



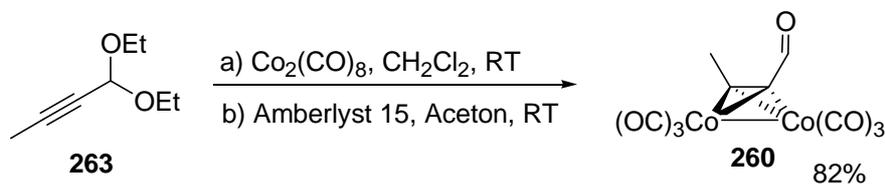
Schema 47. Allgemeine Schema von Dicobalthexacarbonyl-Alkin-Komplexen.

Weiter konnte NICHOLAS zeigen, dass durch Komplexierung von propargylichen Aldehyden mit Dicobaltoctacarbonylen, die asymmetrische Crotylborierung in den gewohnten Stereoselektivitäten durchgeführt werden kann (Schema 48).^[102] Seither sind einige Beispiele für die Anwendung der Dicobalthexacarbonyl-Alkin-Komplexe in Aldol- oder Aldol ähnlichen Reaktionen beschrieben, welche mit propargylichen Aldehyden Probleme aufweisen. Beispiele der Cobalt-Komplexe an vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktionen sind bisher nur von KOBAYASHI's arbeiten bekannt.^[38d]



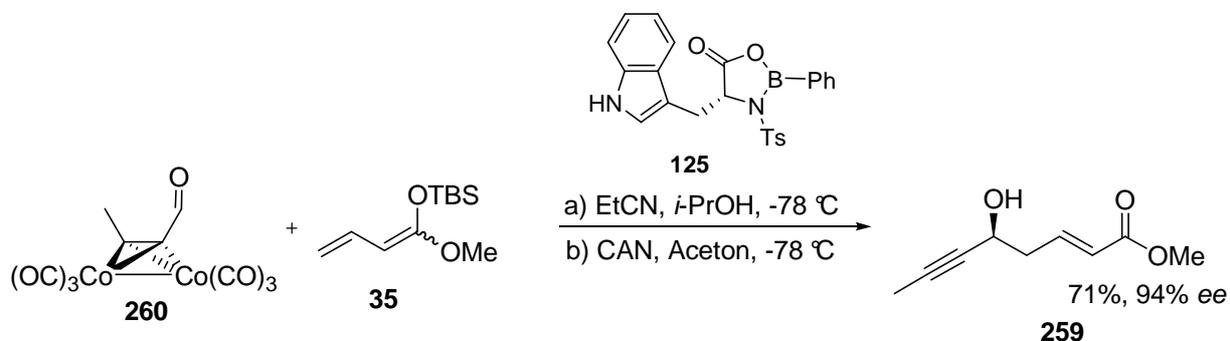
Schema 48. Asymmetrische Crotylborierung am Cobalt-Alkin-Komplex 260 nach NICHOLAS.

Angetrieben durch die positiven Literaturbeispiele wurden die Untersuchungen der VMAR mit dem Alkin-Komplex fortgeführt. Der benötigte Cobalt-komplexierte Aldehyd **260** konnte leicht aus 2-Butindiethylacetal (**263**) in hohen Ausbeuten gewonnen werden (Schema 49).



Schema 49. Asymmetrische Crotylborierung am Cobalt-Alkin-Komplex **260**.

Nach der erfolgreichen Synthese des Aldehyds **260** wurde dieser anschließend in der Oxazaborolidinon vermittelten VMAR eingesetzt (Schema 50).



Schema 50. Asymmetrische Crotylborierung am Cobalt-Alkin-Komplex (**260**).

Erstaunlicherweise konnten in dieser Reaktion, ohne weitere Optimierungsversuche hervorragende Enantioselektivitäten über 90% *ee* erzielt werden. Um sicher zu gehen, dass mit dem Cobalt-komplexiertem Aldehyd die identische Stereochemie wie in den anderen Beispielen resultiert, wurde der Ester **259** mit der MOSHER-Methode untersucht. Wie aus den in Abbildung 20 dargestellten $\Delta\delta$ -Werten hervorgeht, wurde auch mit diesem Substrat das identische Stereoisomer gebildet.

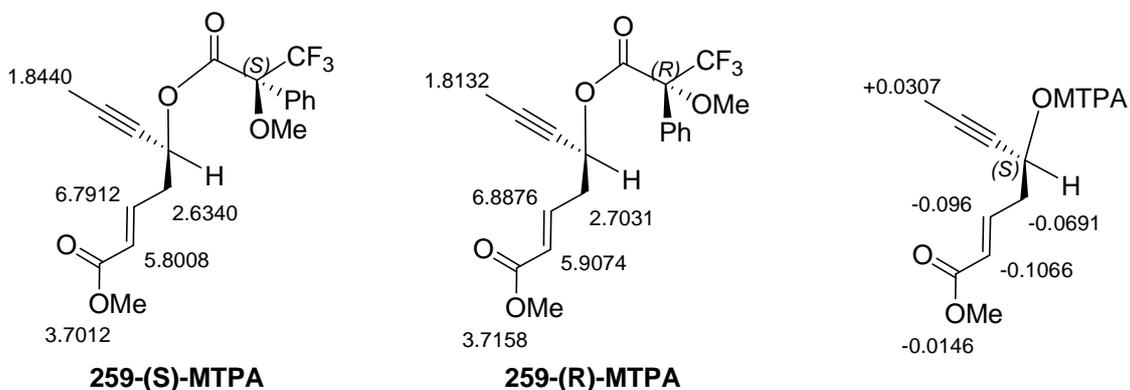


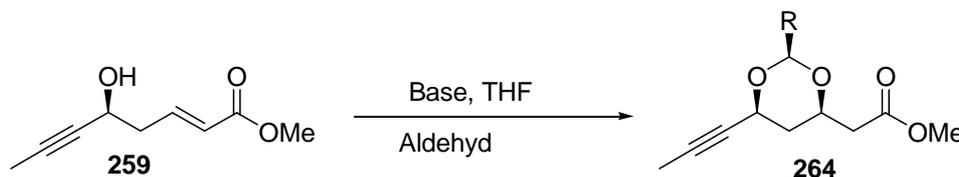
Abbildung 20. Bestimmung der absoluten Konfiguration über die MOSHER-Methode.

Im nachfolgenden Schritt wurde der synthetisierte Ester **259** in einer EVANS-Acetalisierung eingesetzt. Erstmals konnte mit dem Ester **259** ein Umsatz mit Benzaldehyd (**73**) beobachtet werden. Allerdings war die erreichte 11%ige Ausbeute sowie die Diastereoselektivität (1:1) nicht befriedigend (Tabelle 25, Nr. 1), weswegen eingehende Optimierungsversuche durch Variation der Reaktionsparametern sowie den Aldehyden durchgeführt wurden. Diese sollten letztlich erfolglos bleiben und die Ausbeute sowie Diastereoselektivitäten nicht gesteigert werden.

Da die EVANS-Acetalisierung wiederholt nicht die erwünschten Ergebnisse lieferte, wurde diese Transformation für den Aufbau des C-3-Stereozentrums nicht weiter verfolgt.

Im weiteren Verlauf sollte das C-3-Stereozentrum über eine SHARPLESS-Epoxidierung generiert werden. Hierzu erfolgte zuerst die Schützung der entstandenen Hydroxygruppe des Esters **259** mit *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat **265** (Schema 51). Standardbedingungen mit Camphersulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure lieferte hier zu unerwartet geringen Ausbeuten von unter 15%. Eine WILLIAMSON-Ethersynthese mit Natriumhydrid und *p*-Methoxybenzylchlorid führte hingegen zur Zersetzung des Substrats.

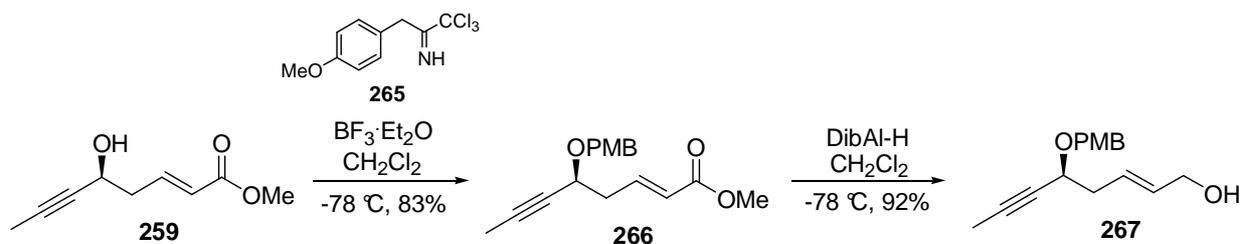
Tabelle 25. Experimente zur Acetalisierung von **259**.



Nr.	Aldehyd	T (°C)	Base	Base (mol%)	konz (mmol/mL)	Ausbeute (%)	dr
1	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	30	0.1	9	1:1
2	Benzaldehyd	0	KHMDS	30	0.1	9	1:1
3	Anisaldehyd	0	KOt-Bu	60	0.1	6	1:1
4	Anisaldehyd	10	KOt-Bu	30	0.1	5	1:1
5	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	0	KOt-Bu	30	0.1	11	1:1
6	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	10	KOt-Bu	30	0.1	8	1:1
7	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	30	0.05	6	1:1
8	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	30	0.5	11	1:1
9	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	30	1.0	10	1:1
10	Benzaldehyd	-10	KOt-Bu	30	1.0	7	1:1
11	Benzaldehyd	0	NaOt-Bu	30	0.5	10	1:1
12 ^a	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	30	0.5	8	1:1
13 ^b	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	30	0.5	10	1:1
14	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	50	0.5	10	1:1
15	Benzaldehyd	0	KOt-Bu	10	0.5	4	1:1

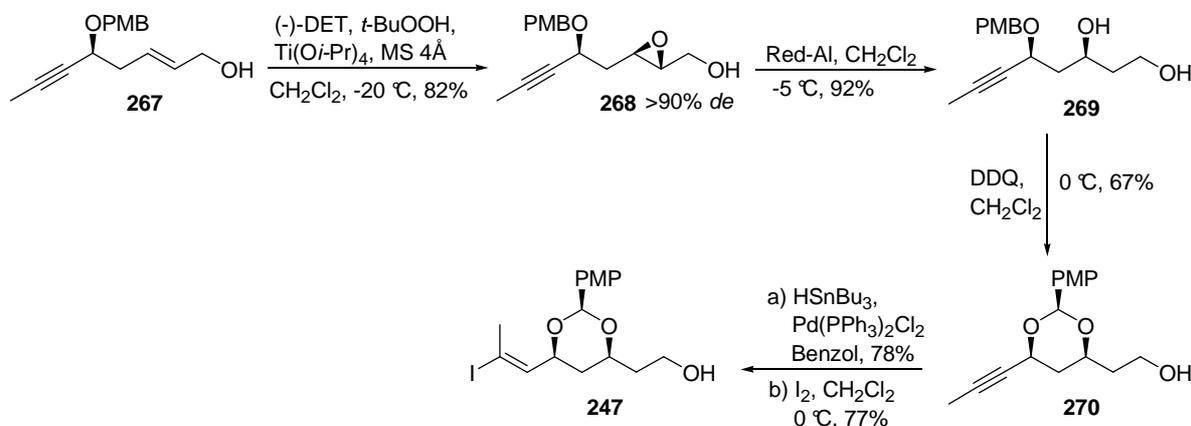
a) Reaktion in Toluol b) Reaktion in Et₂O.

Schließlich wurde unter Verwendung von BF₃·Et₂O als Lewis-Säure bei -78 °C eine Methode mit angemessenen Ausbeuten (83%) etabliert.^[103] Anschließend erfolgte die Reduktion des Esters **266** zum Allylalkohol **267** mit DiBAL-H.



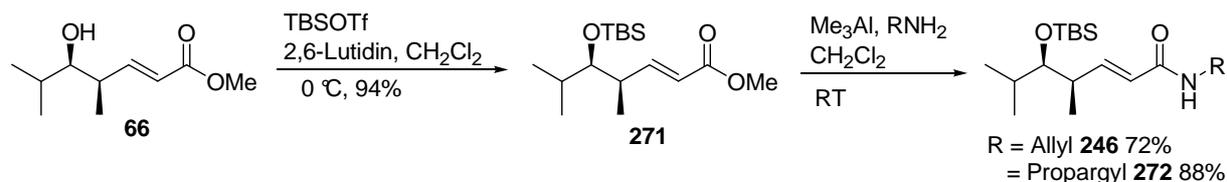
Schema 51. Darstellung des Allylkohols 267.

Die SHARPLESS-Epoxidierung des Allylkohols **267** verlief im nächsten Schritt mit außerordentlich hohen Ausbeuten von 82% und Diastereoselektivitäten von >90% *de* (Schema 52).^[104] Eine Diastereoselektive Öffnung des Epoxids mit Red-Al führte anschließend zum 1,3-Diol **269**, das bereits die gesamte im Zielfragment vorhandene Stereochemie besitzt. Die C-3-Hydroxygruppe des 1,3-Diols **269** wurde durch benzyliche Oxidation der PMB-Schutzgruppe mit DDQ unter Wasserausschluss durch die Bildung des *p*-Methoxybenzylidenketals **270** geschützt. Die abschließende Funktionalisierung zum Vinyljodid führte schließlich zum Ostfragment **247**. Dieses erfolgte durch eine Hydrostannylierung und nachfolgender Substitution des Zinnorganyls mit Iod.^[105] In Analog durchgeführten Experimenten, indem das Vinyljodid **247** über eine Hydrozirkonierung generiert werden sollte, blieben hingegen erfolglos.



Schema 52. Darstellung des Ostfragments 247.

Nach der erfolgreichen Synthese des Ostfragments **247** wurden Arbeiten an der Darstellung des Westfragments **246** durchgeführt. Die Synthese des Westfragments **246** begann mit dem in Kapitel 3.5.4 beschriebenen VMAR-Produkt **66**, das bereits alle Stereozentren für das Westfragment beinhaltet. Durch eine kurze Synthesesequenz mit TBS-Schätzung der C-15-Hydroxygruppe, gefolgt von einer Amidierung nach WEINREB mit Trimethylaluminium,^[106] konnte das Westfragment **246** in hohen Ausbeuten erhalten werden (Schema 53). Um unterschiedliche Kreuzkupplungsstrategien anzuwenden wurde parallel hierzu auch das entsprechende Propargylamid **272** dargestellt.



Schema 53. Darstellung des Westfragments **246**.

4.3.3 Verknüpfung von West- und Ostfragment

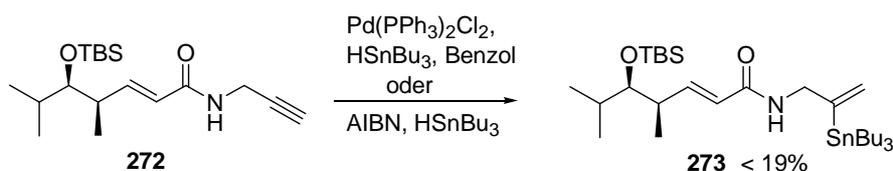
Im Folgenden wurden verschiedene Kreuzkupplungsstrategien für die beiden synthetisierten Fragmente untersucht. Als potentielle Kupplungsreaktionen kamen etablierte Methoden nach HECK, SUZUKI sowie STILLE in Frage.

4.3.3.1 STILLE-Kupplung

Als eine der leistungsfähigsten Methoden zur Verknüpfung olefinischer Bindungen hat sich in den letzten Jahren die Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Tetraorganostannanen nach STILLE bewährt.^[107] Trotz der hohen Giftigkeit der Organostannane war die große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen sowie die neutralen Reaktionsbedingungen die entscheidenden Aspekte, welche zum Erfolg dieser Transformation beigetragen haben.

Insbesondere die milden Reaktionsbedingungen der STILLE-Kupplung waren für uns Grund genug, um diese in unseren Studien aufzunehmen.

Hierfür musste das alternative Westfragment **272** zuerst in das Tetraorganostannan umgewandelt werden, was wie zuvor über eine palladiumkatalysierte Hydrostannylierung mit Tributylzinnhydrid erfolgen sollte. Die Anwendung dieses Verfahrens führte jedoch unerwartet zum falschen Regioisomer **273** in moderaten Ausbeuten (Schema 54). Das identische Produkt ergab sich ebenfalls durch eine radikalische Variante mit Azobisisobutyronitril. Als alternative Variante zur Hydrostannylierung des Alkins kam die Methode über Stannyl-Kupraten in Frage.^[108] Allerdings zeigte diese Reaktion nach Literaturbekannter Durchführung bei -78 °C keinen Umsatz. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur führte hingegen zur Zersetzung des Substrats.



Schema 54. Versuche zur Hydrostannylierung von **272**.

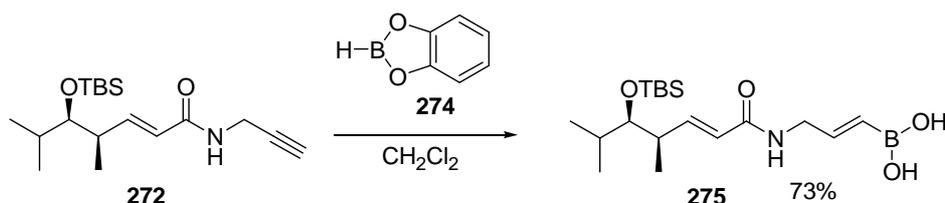
Aufgrund der erfolglosen Hydrostannylierung des Alkins **272** die das falsche Regioisomer

lieferten, wurden auf weitere Versuche zur Hydrostannylierung verzichtet.

4.3.3.2 SUZUKI-Kupplung

Neben der STILLE-Kupplung gehört heute die SUZUKI-Kupplung zu den wichtigsten Palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen. ^[109] In Gegenwart einer Base können hierdurch Organoboronverbindungen nicht nur mit Vinyl- oder Arylhalogeniden, sondern auch mit Alkylhalogeniden verknüpft werden. Die hohe Anwendungsbreite und die resultierende hohen *E/Z*-Selektivitäten dieser Reaktion waren bedeutende Eigenschaften, die viele Arbeitsgruppen in den letzten Jahrzehnten häufig dazu bewegte diese Verknüpfung an komplexen Synthesebausteinen anzuwenden.

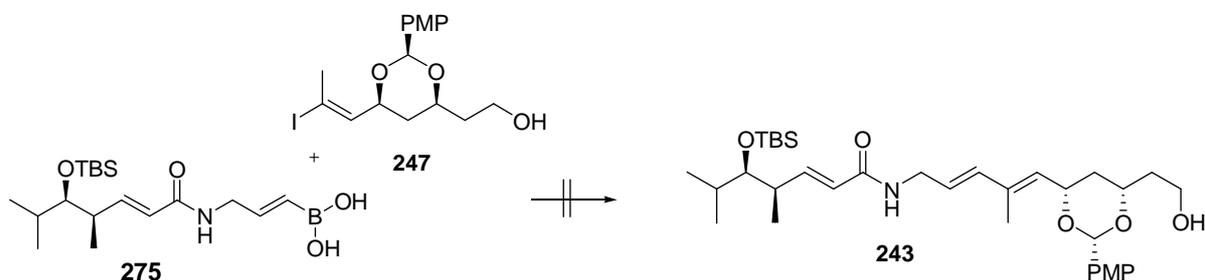
Deswegen sollte auch hier die SUZUKI-Reaktion für die Kupplung beider Fragmente angewendet werden. Die hierfür benötigte Borspezies **275** konnte erfolgreich über eine Hydroborierung mit Catecholboran (**274**) erhalten werden (Schema 55). ^[110]



Schema 55. Hydroborierung von **272** mit Catecholboran (**274**).

In Kupplungsversuchen nach dem SUZUKI-Protokoll konnten allerdings trotz verschiedener Reaktionsbedingungen kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 26). In sämtlichen Experimenten resultierte hier nur die Zersetzung beider Fragmente.

Tabelle 26. Experimente zur SUZUKI-Kupplung.



Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Cs ₂ CO ₃ , DMF, RT	- ^a
2	TIOEt, Pd(PPh ₃) ₄ , DMF, RT	- ^a
3	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₂ CO ₃ , DMF, RT	- ^a

a) Zersetzung von **247** und **275**.

Da in dieser Reaktion ebenfalls keine erfolgreiche Kupplung erzielt werden konnte, erschien das Abbrechen der Experimente zur SUZUKI-Reaktion als sinnvoll. Stattdessen wurden weitere Strategien zur Kupplung verfolgt.

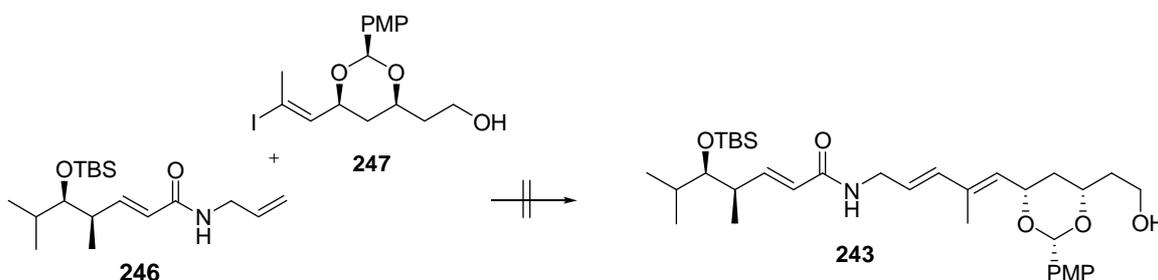
4.3.3.3 HECK-Kupplung

Die HECK-Reaktion gehört heute neben der STILLE und SUZUKI-Kupplung zu einer der populärsten Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen.^[111] Aryl- bzw. Vinylhalogenide und neuerdings auch entsprechende Triflate werden unter basischen Reaktionsbedingungen und einer Palladiumspezies mit terminalen Olefinen gekuppelt. Hierbei sind sowohl intra- als auch intermolekulare Beispiele bekannt. Ein besonderer Vorteil dieser Reaktion ist die hohe Toleranz gegenüber Funktionalitäten bei den olefinischen Kupplungspartnern.

Aus diesem Grund sollte als nächstes die HECK-Reaktion für die Kupplung des Ost- und Westfragments angewendet werden. Beide Fragmente konnten hierfür unverändert eingesetzt werden.

Zunächst kamen hierfür die Phosphinfreie Bedingung nach JEFFEREY^[112] zum Einsatz. (Tabelle 27, Nr. 1). Diese führte jedoch zur Zersetzung des Vinyljodids **247**, wobei das Olefin unverändert reisoliert werden konnte

Tabelle 27. Experimente zur HECK-Kupplung.



Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NBr, Cs ₂ CO ₃ , NEt ₃ , DMF, RT	- ^a
2	Pd(PPh ₃) ₄ , NEt ₃ , MeCN, 70 °C	- ^b
3	Pd(OAc) ₂ , P(<i>o</i> -tol) ₃ , NEt ₃ , MeCN, 70 °C	- ^b
4	Pd(OAc) ₂ , P(<i>o</i> -tol) ₃ , Bu ₄ NBr, Cs ₂ CO ₃ , NEt ₃ , DMF, RT	- ^a
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , NEt ₃ , DMF, RT	- ^a

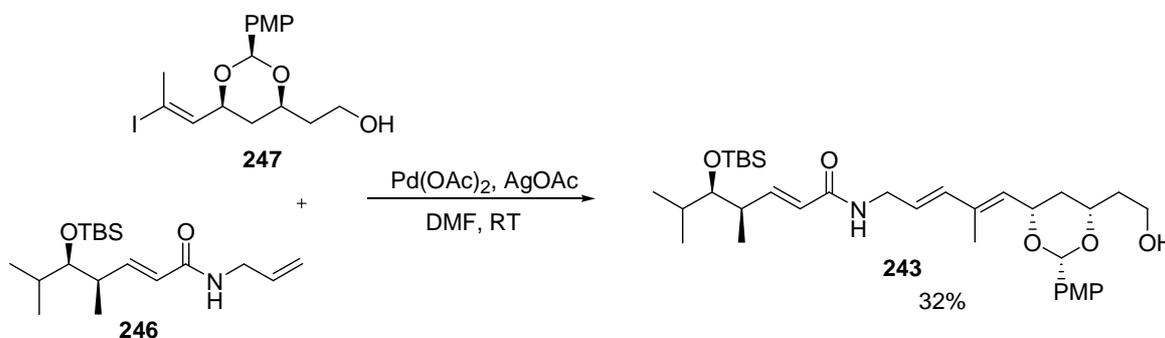
a) Zersetzung von **247** b) Zersetzung von **246** und **247**.

Auch die Verwendung einiger weiterer Bedingungen unter Variation der Palladiumquelle und der Reaktionstemperatur führte nicht zum gewünschten Kupplungsprodukt **243**. Insbesondere höhere Reaktionstemperaturen führten zu einer zusätzlichen Zersetzung des Olefins **246** (Tabelle 27, Nr. 2 und 3). Diese ersten Kupplungsversuche zeigten die hohe Empfindlichkeit der Substrate auf, besonders die des Vinylidids **247**.

1991 veröffentlichte JEFFREY ^[113] eine weitere Phosphinfreie Bedingung für HECK-Reaktionen, mit der auch die Kupplung von Allylalkoholen ermöglicht wird. In unserem Arbeitskreis konnte sich diese milde Reaktionsbedingung bereits bei der Synthese komplexer Naturstoffe als zielführende Methode bewähren. ^[114]

Unter Verwendung von Silber(I)acetat und Palladium(II)acetat nach JEFFREY konnte erstmals eine Produktbildung beobachtet werden (Schema 56). Die Aufreinigung des isolierten Produkts konnte jedoch nicht im gewünschten Reinheitsgrad erzielt werden. Erst eine HPLC-Aufreinigung erlaubte die Interpretation der analytischen Daten, wobei hiernach immer noch gewisse Verunreinigungen vorhanden waren. Auswertung von ¹H-NMR und HRMS-ESI lieferten eindeutige Indizien für das gewünschte Zielprodukt **243** auf, so dass von einer erfolgreichen Kupplung zum Zielprodukt **243** in ungefähr 32% ausgegangen werden kann.

So erlaubt die von uns erarbeitete Route auf Basis der neuen VMAR-Methoden die schnelle Synthese des vollständigen Polyketidteils von Madumycin II in nur neun linearen Stufen.



Schema 56. Erfolgreiche HECK-Kupplung unter den JEFFREY-Bedingungen zum Zielfragment 243.

Weitere Optimierungen der erfolgreichen HECK-Kupplung, um das Zielfragment **243** in höheren Umsatz und steigender Reinheit zu synthetisieren, konnten im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht mehr durchgeführt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden Studien zur asymmetrischen vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion durchgeführt. Die aus dieser Reaktion resultierenden δ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen stellen wertvolle Bausteine für den effizienten und ökonomischen Aufbau von größeren Polyketidfragmenten dar. Die ständig wachsende Bedeutung dieser Reaktion für die Polyketidsynthese verleitete uns nach neuen Methoden zu suchen, die eine enantioselektive Reaktionsführung der VMAR ermöglicht. In den Studien lag der Schwerpunkt in erster Linie an der VMAR mit γ -methylsubstituierten Ketenacetalen **38** und **41**, da die bisher veröffentlichten Varianten nur ein eingeschränktes Anwendungsspektrum für eine kleine Anzahl von Substraten umfasst. Hierfür wurde eine Reihe von unterschiedlichen chiralen Lewis-Säuren dargestellt und ihr Potential in der VMAR zwischen Isobutyraldehyd (**40**) und den γ -methylierten Ketenacetalen **38** und **41** untersucht.

Anhand der Ergebnisse der durchgeführten Experimente konnte festgestellt werden, dass mit sämtlichen chiralen Lewis-Säuren das γ -Aldolprodukt als Hauptregioisomer gebildet wird. Im Falle des 3,4-Z-Ketenacetals **38** konnten hierbei im Vergleich zum 3,4-E-Ketenacetal **41** höhere Stereoselektivitäten beobachtet werden.

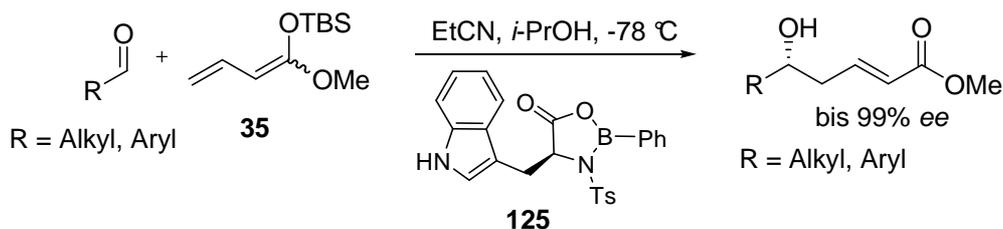
Im Verlauf der Studien zeigten besonders Oxazaborolidine ein hohes Potential auf, um die VMAR in guten bis sehr guten Stereoselektivitäten zu katalysieren. So konnten in dieser Arbeit durch Verwendung unterschiedlich aufgebauter Oxazaborolidine erfolgreich neue asymmetrische VMAR-Varianten etabliert werden.

Durch den Einsatz von Oxazaborolidinonen, die sich von *N*-Tosyl-Aminosäuren ableiten, wurden anfänglich nur moderate Ausbeuten sowie Stereoselektivitäten unter 52% *ee* bezüglich der VMAR zwischen Isobutyraldehyd (**40**) und den γ -methylierten Ketenacetalen **38** und **41** beobachtet. Modifikationen der chiralen Lewis-Säure sowie Veränderungen der Reaktionsparametern konnten allerdings keine Steigerung der Ausbeute und der Enantioselektivität bewirken.

Die anfänglichen interessanten Ergebnisse mit Oxazaborolidinonen führten jedoch dazu, dass zunächst weniger komplexe Ketenacetale als Edukte in der VMAR untersucht wurden.

In Zusammenarbeit mit HORZELLA konnte durch Verwendung des, von Tryptophan abgeleiteten Oxazaborolidinons **125** erfolgreich eine Methode zur asymmetrischen VMAR am γ -unsubstituiertem Ketenacetal **35** entwickelt werden, in denen Enantioselektivitäten bis 99% *ee* erreicht wurden (Schema 57). Als besonders wichtig für die hohen Enantio-

selektivitäten in dieser Methode erwies sich der Einsatz von Isopropanol zum Abfangen der am Edukt befindlichen Siliziumspezies. Ein besonderer Vorteil dieser neu etablierten Methode ist die Anwendbarkeit auf aliphatische Aldehyde unter Beibehaltung der Stereoselektivitäten, wodurch sie eine wertvolle Ergänzung zu den bisherigen Varianten darstellt. Ein weiterer Vorteil ist der kostengünstige, sowie schnelle Zugang zu der benötigten chiralen Lewis-Säure. Angetrieben durch die klaren Vorteile, wurde diese Methode deshalb in kurzer Zeit von renommierten Arbeitsgruppen in ihren Totalsynthesen angewendet.

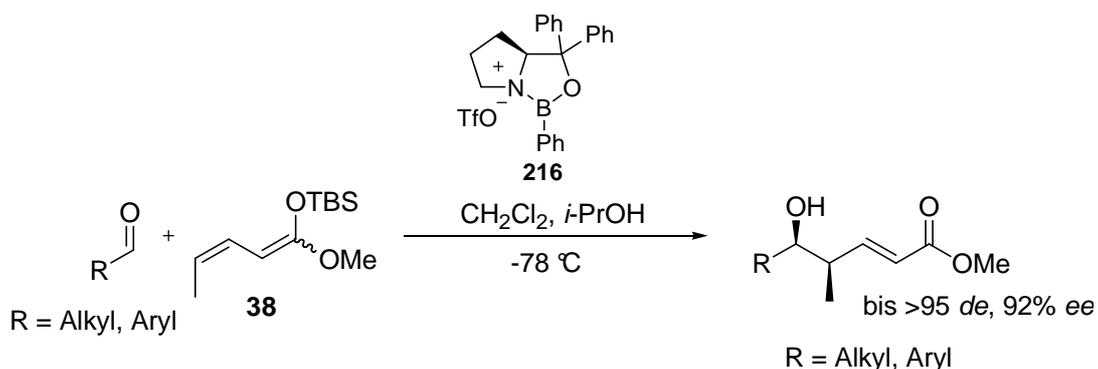


Schema 57. Erste etablierte VMAR mit Oxazaborolidinon **125** am γ -unsubstituiertem Ketenacetal **35**.

In ausführlichen Experimenten mit variierten Oxazaborolidin-Systemen konnte das Potential dieser VMAR-Methode für das Primärziel erweitert werden.

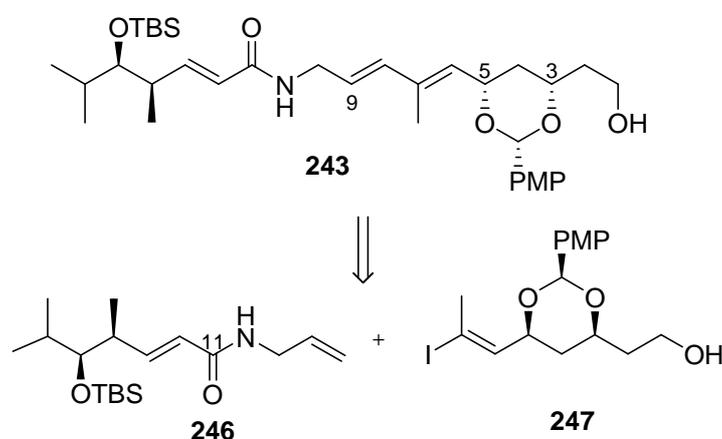
Hier konnten die aus Aminoalkoholen abgeleiteten Oxazaborolidine die erwünschten Stereoselektivitäten liefern. Durch Verwendung des auf Prolinol basierenden Oxazaborolidins **216** konnte erstmals eine asymmetrische Variante für das Ketenacetal **38** etabliert werden (Schema 58). Hier führte das Oxazaborolidin **216** speziell an aliphatischen Aldehyden zu hervorragenden Stereoselektivitäten von bis zu $>95\ de$ und $92\ ee$ für das entsprechende, *syn*-konfigurierte Produkt. Modifikationen des Oxazaborolidins **216** zeigten hingegen keine signifikanten Veränderungen der Stereoselektivitäten. Die Reaktion mit dem 3,4-*E*-Ketenacetal **41** resultierte interessanterweise ebenfalls in dem *syn*-konfigurierten Produkt, dies allerdings mit deutlich geringeren Stereoselektivitäten.

In Kombination mit DENMARK's und KOBAYASHI's Arbeiten ermöglicht diese neue Variante eine bedeutende Ergänzung für die Synthese komplexer Polyketidbausteine.



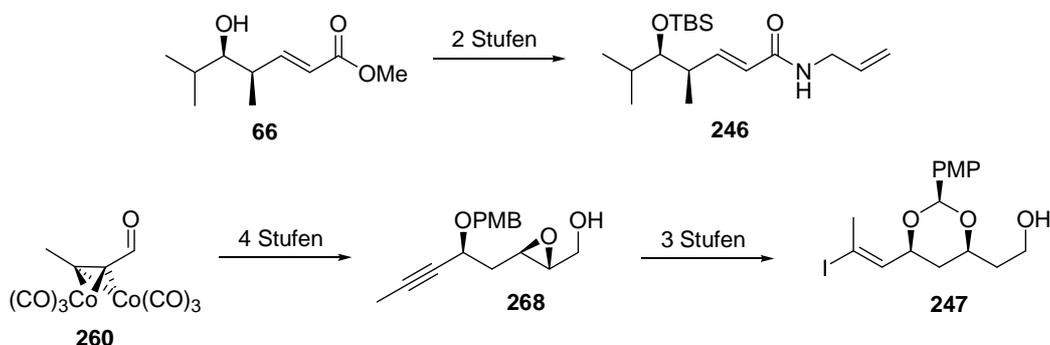
Schema 58. Zweite etablierte VMAR mit Oxazaborolidinon **216** am γ -methylierten Ketenacetal **38**.

Die beiden neu etablierten VMAR-Methoden sollten im weiteren Verlauf der Dissertation für die Synthese des Polyketidteils **243** von Madumycin II angewendet werden, um so zusätzlich das Potential der neuen Methoden in der Polyketidsynthese zu untermauern. Eine alternative Formalsynthese dieses antibakteriellen Naturstoffs, wäre zudem für zukünftige SAR-Studien sehr bedeutend. Zu diesem Zweck wurden verschiedene retrosynthetische Strategien erarbeitet, von denen der in Schema 59 gezeigte, das Erfolg führende war. Der Polyketidteil **243** wurde hier formell in das westliche **246** und das östliche **247** Fragment zerlegt, wobei für die Darstellung beider Verbindungen die neu entwickelten VMAR-Methoden als Schlüsselschritt dienen sollten.



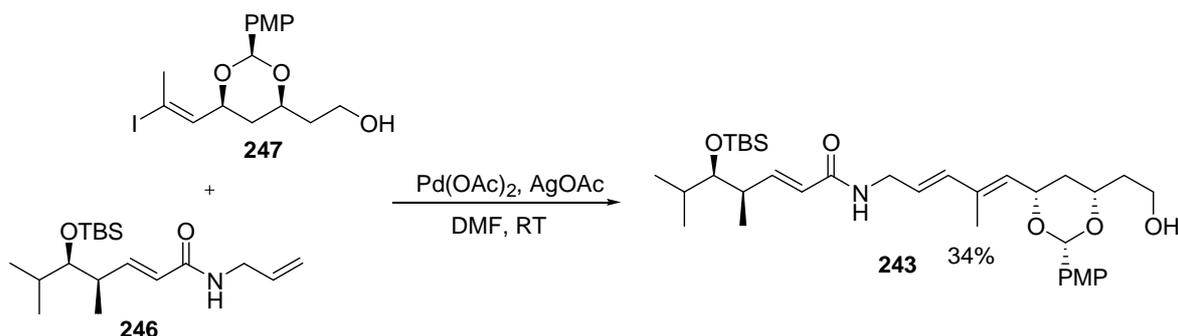
Schema 59. Der Polyketidteil **243** von Madumycin II und das westliche **246** sowie östliche **247** Fragment.

Die Synthese dieser komplexen Fragmente konnte aufgrund der Vorzüge der VMAR in wenigen Reaktionsstufen durchgeführt werden (Schema 60). Während dieser Bemühungen konnte erfolgreich das Anwendungsspektrum der VMAR auf Dicobalthexacarbonyl-maskierten Aldehyden erweitert werden. Erfolgreiche vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen sind mit diesen interessanten Substraten bisher nur wenig bekannt, was in naher Zukunft die Bedeutung der neuen VMAR-Methoden enorm steigern könnte.



Schema 60. Synthese des östlichen **247** sowie dem westlichen **246** Fragment.

Im abschließenden Syntheseschritt sollten die Fragmente **246** und **247** durch Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen miteinander verknüpft werden. Populäre Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen wurden hierfür getestet. Durch eine HECK-Reaktion nach dem JEFFERY-Protokoll konnte eine erfolgreiche Kupplung durchgeführt werden (Schema 61). Allerdings bedarf diese Kupplung noch an Optimierungen, da das Polyketidfragment **243** nicht in erwünschter Reinheit und Ausbeute isoliert werden konnte. Dennoch zeigten unsere Studien, die klaren Vorzüge der neuen VMAR-Methoden in der Synthese komplexer Naturstoffe.



Schema 61. HECK-Kupplung zum Zielfragment **243**.

In zukünftigen Arbeiten gilt es die HECK-Kupplungen zwischen beiden Fragmenten zu optimieren, um höhere Ausbeuten und Reinheitsgrade zu gewährleisten. Alternativ könnten hierfür auch weitere Kreuzkupplungen nach NEGISHI oder HIYAMA untersucht werden. Nach der Etablierung einer effizienten Kupplung könnte diese Syntheseroute für SAR-Studien eingesetzt werden.

Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Entwicklung einer asymmetrischen VMAR an α,γ -methylsubstituierten Ketenacetalen, da hier mit den neuen Methoden nur unbefriedigende Stereoselektivitäten erzielt werden konnten. Ein Schwerpunkt sollte auf einer *syn*-selektiven Addition anliegen, da die KOBAYASHI-Variante bereits den Zugang zum *anti*-konfigurierten Produkten gewährleistet und durch eine neue Variante hervorragend ergänzt werden kann.

Eine VMAR mit diesen Ketenacetalen ist in Kombination mit der in unserem Arbeitskreis neu etablierten Kupfer-katalysierten intramolekularen Hydrierung von δ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Aldehyden, welche in ausgezeichneten Diastereoselektivitäten zu Lactolen führen, besonders interessant.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine Arbeitshinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden bei 80 °C getrocknet und mit Inertgas gespült.

Verwendete Chemikalien

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach den bekannten Vorschriften getrocknet worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon in einer Argonatmosphäre, Et₂O über Natrium und DCM über CaH₂ in einer Stickstoffatmosphäre destilliert. EtCN, BuCN und DMF wurden als absolutes Lösungsmittel vom Hersteller Acros bezogen.

Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bei allen Experimenten wurde, sofern nicht anders angegeben, ein Magnetrührer verwendet.

Säulenchromatographien wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 40-63 µm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Das verwendete Solvens ist jeweils angegeben.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC Aluminiumfolien Kieselgel 60 der Firma Merck durchgeführt. Die Indikation erfolgte mit Hilfe von UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) und Färbereagentien wie Vanillin-, Cer- oder DNPH-Tauchreagenzien.

Instrumentelle Analytik

NMR – Spektroskopie: ¹H- und ¹³C-NMR Spektren wurden mit dem Gerät Avance 400 der Firma Bruker aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung wurde in δ ppm, die Kopplungskonstante *J* in Hz angegeben. Die Zuordnung der Signale wurde zum Teil mit Hilfe zweidimensionaler NMR-spektroskopischer Methoden (¹H-¹H-COSY) vorgenommen.

NMR-Spektren wurden mit Hilfe der jeweiligen Lösungsmittelsignale kalibriert:

CDCl ₃	¹ H	7.24 ppm
	¹³ C	77.0 ppm
MeOH-d ₄	¹ H	3.35 ppm
	¹³ C	49.0 ppm

Für die Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t= Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dubletts, ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts, dt = Dublett von Triplets, br s = breites Singulett, br d = breites Dublett.

Massenspektren wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters aufgenommen. Injektionen für das Elektronenspray-Verfahren (ESI) erfolgten im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Die Messungen erfolgten mit absoluten Chloroform der Firma Merck bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589.3$ nm in einer 1 mL Quarzglaszelle. Die Drehwerte $[\alpha]$ wurden in Grad ° und die Konzentrationen c in g/100 mL angegeben.

Chirale Gaschromatogramme wurden mit dem Gerät HP 5890 II der Firma Hewlett-Packard unter Verwendung einer Säule vom Typ Hydrodex- β PM capillary column (50 m, 0.25 mm, 723370, Machery-Nagel) mit Wasserstoff als Trägergas und einem Flammenionisationsdetektor gemessen. Die Messung erfolgte bei konstantem Wasserstoffstrom, wobei die Messung bei 50 °C gestartet wurde.

Chirale Shiftmessungen mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (Aldrich) wurden mit 10.0 mg Substanz und 18.0 mg $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ in 0.7 mL CDCl_3 durchgeführt. Als Referenz wurde hierfür die entsprechende racemische Verbindung dargestellt und gemessen. Anschließend wurde die Enantiomeren angereicherte Verbindung eingesetzt. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Integration der Peaks im $^1\text{H-NMR}$.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: N-Tosylierung von Aminosäuren

Zu einer Lösung der entsprechenden Aminosäure (83.9 mmol) in 1M NaOH (150 mL) wird bei 0 °C *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (17.6 g, 92.3 mmol) in Methyl-*tert*-Butylether (150 mL) addiert. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Methyl-*tert*-Butylether gewaschen und mit konz HCl angesäuert. Die ausfallende N-Tosylierte Aminosäure wird filtriert und unter Vakuum getrocknet.

AAV 2: VMAR mit Oxazaborolidinon 125 auf Tryptophan Basis

N-Ts-*L*-Tryptophan (197 mg, 0.55 mmol) wird in CH₂Cl₂ (5 mL) aufgenommen und mit 62 µL (0.55 mmol) Dichlorphenylboran versetzt. Die Suspension wird 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter Stickstoffatmosphäre entfernt. Der bleibende Rückstand wird in 2 mL EtCN gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Eine Mischung aus dem entsprechendem Aldehyd (0.55 mmol), Ketenacetal (0.66 mmol) und absoluten Isopropanol (0.66 mmol) in 0.5 mL EtCN wird über 10 min addiert. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend mit 5 M NaHCO₃-Lsg. gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-Butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie wird der erwünschte γ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Ester erhalten.

AAV 3: VMAR mit Oxazaborolidin 216 auf Prolinol Basis

Zu einer Lösung von α,α -Diphenyl-*L*-prolinol (70 mg, 0.275 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) wird 31 µL (0.275 mmol) Dichlorphenylboran zugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter Stickstoffatmosphäre entfernt. Der Rückstand wird in 2 mL CH₂Cl₂ aufgenommen und auf -78 °C abgekühlt. Triflourmethansulfonsäure (22 µL, 0.247 mmol) in 0.1 mL CH₂Cl₂ wird langsam zugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wird eine Mischung aus dem entsprechenden Aldehyd (0.55 mmol), Ketenacetal (0.66 mmol) und absoluten Isopropanol (0.66 mmol) in 0.5 mL CH₂Cl₂ über 10 min addiert. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend mit 1 M NaHCO₃-Lsg. gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie wird der erwünschte γ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Ester erhalten.

AAV 4: Synthese der Mosher-Ester

Zu einer Lösung aus dem entsprechendem γ -Hydroxy- α,β -ungesättigtem Ester (29 µmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) wird bei RT nacheinander Triethylamin (32 µL, 232 µmol), 4-Dimethylaminopyridin (5 mg, 40.6 µmol) und Mosher-Chlorid (21 µL, 116 µmol) gegeben. Nach 1 h wird die Lösung mit EtOAc (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter NaHSO₄-Lsg. (3 x 5 mL), 2M NaOH-Lsg. (5 mL), gesättigter NaHCO₃-Lsg. (2 x 5 mL) und mit gesättigter NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, filtriert

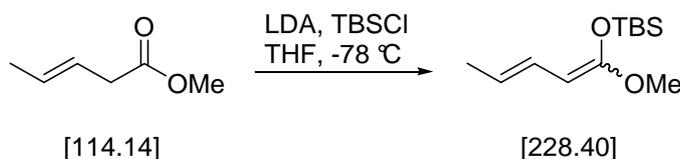
und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird der erwünschte Mosher-Ester erhalten.

AAV 5: TBS-Schätzung von Alkoholen mit TBSOTf

Der entsprechende Alkohol (0.5 mmol) wird in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nacheinander wird der Lösung langsam 2,6-Lutidin (0.12 mL, 1.0 mmol) und TBSOTf (0.14 mL, 0.6 mmol) zugesetzt und die Reaktionsmischung 1 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion langsam auf RT erwärmt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der erwünschte Silylether erhalten.

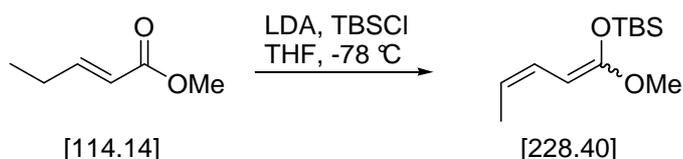
6.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3

3,4-*E*-Ketenacetal **41**



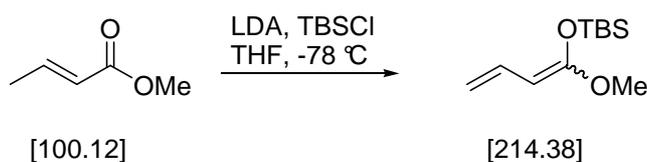
Diisopropylamin (7 mL, 49.4 mmol) wird in THF (100 mL) auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu der Lösung wird langsam *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 19.8 mL, 49.4 mmol) zugetropft. Die Mischung wird 20 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nacheinander werden über 20 min DMPU (8 mL, 66.2 mmol), *trans*-3-Pentensäuremethylester (5 g, 43.8 mmol) und TBS-Chlorid (10 g, 66.2 mmol) in THF (15 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 h auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (5 x 100 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch Destillation (Sdp. $58\text{ }^\circ\text{C}$ / 1 mbar) erhält man das erwünschte *E*-Ketenacetal (8.9 g, 38.9 mmol, 88%) als farbloses Öl.

Hauptprodukt (1,2-*Z*-**41**): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.15-6.05 (m, 1H), 5.26 (ddq, $J = 15.3, 6.7, 0.6$ Hz, 1H), 4.42 (d-artig, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.68 (ddd, $J = 6.7, 1.6, 0.3$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.17 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 127.5, 119.2, 80.8, 55.2, 26.2, 19.0, 18.6, -4.1 ppm.

3,4-Z-Ketenacetal **38**

Diisopropylamin (7 mL, 49.4 mmol) wird in THF (100 mL) auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wird langsam *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 19.8 mL, 49.4 mmol) zugetropft. Die Mischung wird 20 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Nacheinander werden über 20 min DMPU (8 mL, 66.2 mmol), *trans*-2-Pentensäuremethylester (5 g, 43.8 mmol) und TBS-Chlorid (10 g, 66.2 mmol) in THF (15 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 h auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 x 100 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Destillation (Sdp. 59 °C / 1 mbar) erhält man das erwünschte Z-Ketenacetal (9.4 g, 41.1 mmol, 94%) als farbloses Öl.

Hauptprodukt (1,2-Z-**38**): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (tq-artig, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 5.03 (ddq, *J* = 10.8, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 10.8, 1.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.64 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 125.5, 116.9, 76.7, 55.3, 26.1, 19.0, 13.2, -4.1 ppm.

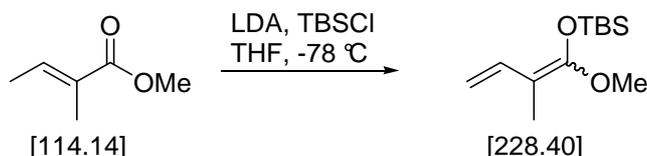
Ketenacetal **35**

Diisopropylamin (7 mL, 49.4 mmol) wird in THF (100 mL) auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wird langsam *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 19.8 mL, 49.4 mmol) zugetropft. Die Mischung wird 20 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Nacheinander werden über 20 min DMPU (8 mL, 66.2 mmol), Crotonsäuremethylester (4.4 g, 43.8 mmol) und TBS-Chlorid (10 g, 66.2 mmol) in THF (15 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 h auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 x 100 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet und im

Vakuum eingengt. Durch Destillation (Sdp. 59 °C / 1 mbar) erhält man das erwünschte Ketenacetal (8.2 g, 38.1 mmol, 87%) als farbloses Öl.

Hauptprodukt (1,2-Z-**35**): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.53-6.41 (m, 1H), 4.82 (dd, $J = 17.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 134.2, 108.6, 81.9, 56.5, 27.5, 19.6, -2.3 ppm.

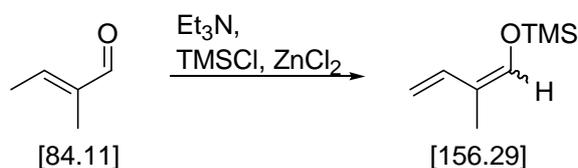
2-Methyl-Ketenacetal **184**



Diisopropylamin (7 mL, 49.4 mmol) wird in THF (100 mL) auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wird langsam *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 19.8 mL, 49.4 mmol) zugetropft. Die Mischung wird 20 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Nacheinander werden über 20 min DMPU (8 mL, 66.2 mmol), Tiglinsäuremethylester (5.0 g, 43.8 mmol) und TBS-Chlorid (10.0 g, 66.2 mmol) in THF (15 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 h auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (5 x 100 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch Destillation (Sdp. 59 °C / 1 mbar) erhält man das erwünschte Ketenacetal (9.4 g, 41.1 mmol, 94%) als farbloses Öl.

Hauptprodukt (1,2-Z-**184**): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 17.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 136.9, 110.2, 100.2, 60.7, 28.3, 20.7, 13.3, -1.8 ppm.

2-Methyl-Dien **185**

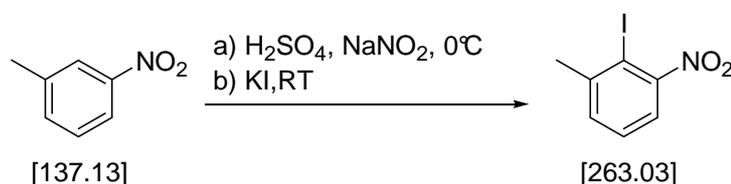


840 mg Tiglinaldehyd (10 mmol) in Benzol (50 mL) wird langsam zu einer Suspension von

Zinkchlorid (100 mg, 0.7 mmol) in Triethylamin (1.3 mL) zugetropft. Nach 1 h wird langsam 1.3 g (12 mmol) Trimethylchlorsilan zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend werden 10 ml Diethylether hinzugefügt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand nochmals mit 10 ml Petrolether versetzt und wiederholt filtriert und das Filtrat eingengt. Durch Destillation (Sdp. 47 °C / 1 mbar) erhält man das erwünschte Dien **185** (922 mg, 5.9 mmol, 59%) als farbloses Öl.

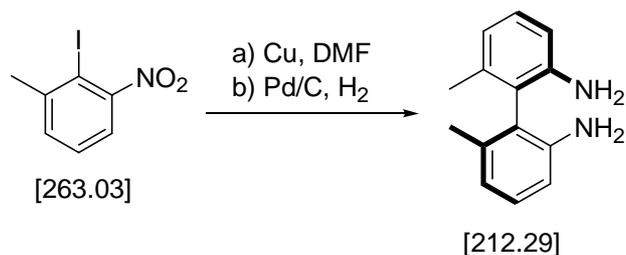
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (s, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.20 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.2, 137.0, 118.9, 108.3, 8.7, 0.5 ppm.

2-Iodo-3-nitrotoluol **77**



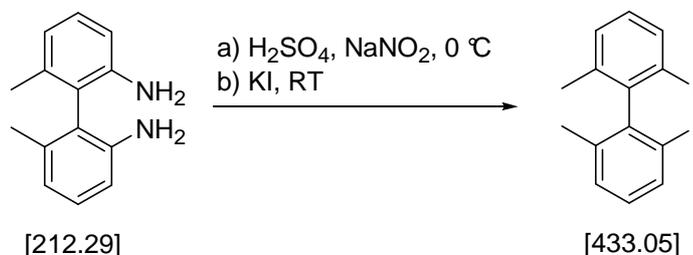
2-Methyl-6-nitroanilin (25 g, 165 mmol) wird in Essigsäure gelöst (400 ml). Zu dieser Lösung wird langsam bei 0 °C eine Mischung aus Natriumnitrit (16.5 g, 235 mmol) in H₂SO₄ (60 ml) zugetropft. Hierbei sollte die Reaktionstemperatur 5 °C nicht übersteigen. Anschließend wird die Mischung für 20 min bei RT gerührt. Harnstoff (16 g, 279 mmol) werden langsam zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Zu der Lösung wird anschließend Kaliumiodid (34 g, 230 mmol) in Wasser (200 ml) zugetropft. Des Weiteren werden zuletzt noch 7 g Natriumbisulphit in Portionen zugegeben. Der ausfallende gelbe Niederschlag wird filtriert und unter Vakuum getrocknet. Es wurden 37.2 g (141 mmol, 85%) des erwünschten Produkts als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 59-64 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.27 (m, 3H), 2.59 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 132.8, 129.1, 122.2, 92.8, 30.1, 30.1 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₇H₆O₂N₂I₁Na: 285.9341, gefunden: 285.9407.

(+)-2,2'-Dimethyl-binaphthylamin **78**


2-Iodo-3-nitrotoluol **77** (17.5 g, 75 mmol), Kupferpulver (20 g, 315 mmol) und DMF (125 ml) werden zusammengegeben und refluxiert. Nach 3 h werden zusätzlich 10 g Kupferpulver hinzugefügt und für weitere 2 h refluxiert. Die Mischung wird abgekühlt und filtriert. Dem Filtrat wird 200 ml Methyl-*tert*-Butylether zugegeben und mit 3 x 100 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, eingengt und unter Vakuum getrocknet. Der dunkel gelbe Feststoff wird in 100 ml EtOAc gelöst und mit 100 mg Pd/C (10%ig) versetzt. Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Suspension über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingengt. Der dunkel gelbe Rückstand (7 g, 33.2 mmol, 89%) wird in 100 ml heißem Ethanol gelöst. Eine heiße Lösung von 12 g L-Weinsäure (80 mmol) in Ethanol (20 ml) wird zugegeben und die Mischung abgekühlt. Der ausfallende Niederschlag wird wieder in heißem Ethanol gelöst und die Kristallisation 5-6 wiederholt. Es wurden 318 mg (1.5 mmol, 4%) des erwünschten Produkts als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +118.6$ (c 1.0 Pyridin); Smp.: 156-162 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.53 (br s, 4H), 2.0 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 148.1, 138.8, 135.6, 131.9, 129.1, 122.8, 20.3 ppm; HRMS-ESI [M+H⁺] berechnet für C₁₄H₁₇O₂N₂: 213.1392, gefunden: 213.1390.

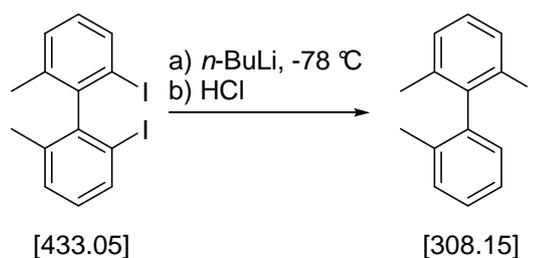
 2,2'-Dimethyl-binaphthylidiodid **79**


2,2'-Dimethyl-binaphthylamin **78** (5 g, 24 mmol) wird in H₂SO₄ gelöst (30 ml). Zu dieser Lösung wird langsam bei 0 °C eine Mischung aus Natriumnitrit (3.5 g, 68 mmol) in H₂SO₄ (60 ml) zugetropft. Die Mischung wird bei RT für 20 min gerührt. Harnstoff (2 g, 68 mmol)

werden anschließend zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Danach wird langsam eine Lösung aus Kaliumiodid (3 g, 68 mmol) in Wasser (50 ml) zugegeben und anschließend in Portionen 1 g Natriumbisulfit addiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser gequench und mit Methyl-*tert*-Butylether extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung erfolgt über Flash-Chromatographie (PE/EE 6:1). Es wurde 5 g (11.5 mmol, 48%) des erwünschten Produkts als gelblicher Feststoff erhalten.

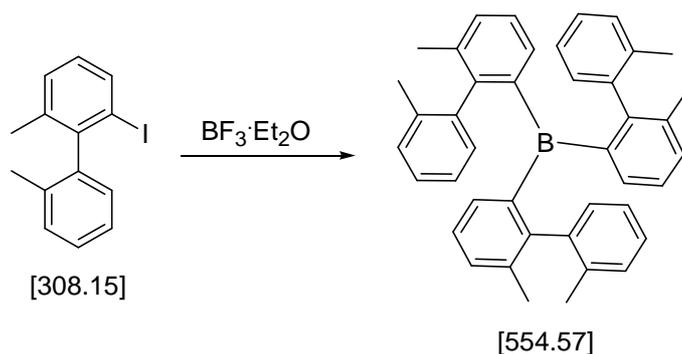
Smp.: 124-127 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.11 (m, 6H), 2.0 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 148.1, 138.6, 135.6, 131.9, 128.4, 100.8, 20.3 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₄H₁₂I₂Na: 456.8926, gefunden: 456.8903.

2,2'-Dimethyl-binaphthylidiodid **80**



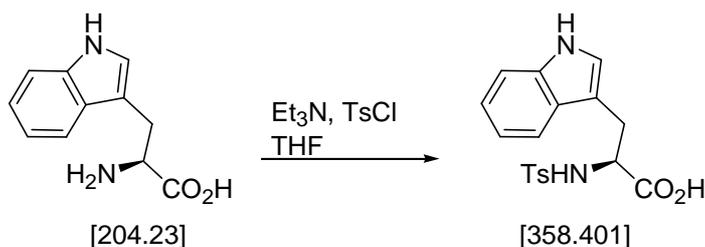
2,2'-Dimethyl-binaphthylidiodid **79** (600 mg, 1.4 mmol) in THF (5 ml) wird auf -78 °C gekühlt. Der Lösung wird langsam *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 0.56 ml, 1.4 mmol) zugetropft und die Mischung 2 h gerührt. Anschließend wird vorsichtig 1 M HCl (2 mL) zugetropft und die Reaktion auf RT erwärmt. Zu der Lösung wird Wasser zugegeben und mit Methyl-*tert*-Butylether extrahiert (3 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung erfolgt über Flash-Chromatographie (PE/EE 8:1). Man erhält das Monoiodid (357 mg, 1.18 mmol, 83%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 124-127 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.05 (m, 7H), 2.0 (s, 3H), 1.99 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 148.1, 138.6, 135.6, 131.9, 129.1, 102.8, 20.3, 19.2 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₄H₁₃I₁Na: 330.9960, gefunden: 330.9793.

Tris-(2,2'-dimethyl-binaphthyl)-6-boran **81**


Zu einer Suspension von Magnesiumspäne (39 mg, 1.6 mmol) in 5 ml Et₂O wird bei 0 °C langsam eine Lösung aus 2,2'-Dimethyl-binaphthyljodid **80** 500 mg (1.6 mmol) in Et₂O (10 mL) zugetropft. Die Reaktion wird solange bei RT gerührt bis sich das Magnesium löst. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und nacheinander 10 ml Toluol und 0.35 ml BF₃·Et₂O (0.2 mL, 1.60 mmol) zugegeben und 5 h refluxiert. Unter Stickstoffatmosphäre wird vorsichtig die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat eingeeengt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Sublimation, gefolgt von einer Umkristallisation in Heptan. Man erhält das Boran (112 mg, 0.2 mmol, 38%) als weißen Feststoff.

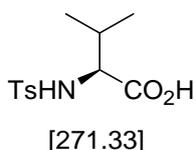
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.05 (m, 7H), 2.0 (s, 3H), 1.99 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.1, 138.6, 135.6, 131.9, 129.1, 102.8, 20.3, 19.5 ppm.

 N-Ts-L-Tryptophan **138**


2 g (9.8 mmol) L-Tryptophan wird in einem Gemisch aus H₂O / THF 9:1 (20 mL) und Triethylamin (3.4 mL, 18.9 mmol) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt, mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.86 g, 9.8 mmol) in THF (18 mL) versetzt und bei RT für 2 h gerührt. Das Gemisch wird mit Methyl-*tert*-Butylether gewaschen, die wässrige Phase mit 1M HCl (10 mL) angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie (Toluol/MeOH 8:1) und Redestillation mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) wird die erwünschte *N*-Tosylierte Aminosäure (2.89 g, 8.17 mmol, 84%) als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -41.6$ (c 1.0 EtOH); $R_f = 0.10$ (Toluol/MeOH 8:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.40 (dd, $J = 15.0, 8.2$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09-6.63 (m, 5H), 4.04 (dd, $J = 13.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 175.3, 144.2, 138.6, 137.9, 130.2, 128.5, 127.7, 124.8, 122.2, 119.7, 119.1, 112.2, 110.3, 58.0, 30.0, 21.5 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_1$: 359.1066, gefunden: 359.1069.

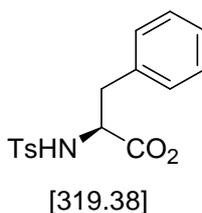
N-Ts-L-Valin **128**



Die Verbindung wurde nach AAV 1 synthetisiert. Es wurden 17.2 g (63.4 mmol, 75%) von *N*-Ts-L-Valin **128** als weißes Pulver erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +25.6$ (c 1.0 EtOH); Smp: 151-153 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 143.9, 136.5, 129.6, 127.3, 60.6, 31.4, 21.6, 19.0, 17.2 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_1\text{S}_1$: 270.0861, gefunden: 270.0936.

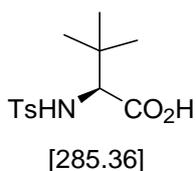
N-Ts-L-Phenylalanin **137**



Die Verbindung wurde nach AAV 1 synthetisiert. Es wurden 19.2 g (60.1 mmol, 72%) von *N*-Ts-L-Phenylalanin **137** als weißes Pulver erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -5.6$ (c 1.0 EtOH); Smp: 157-160 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.94 (dq, $J = 7.0, 6.5, 14.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 143.2, 137.1, 135.9, 129.6, 129.5, 128.2, 127.0, 126.8, 56.7, 38.8, 21.4 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_1\text{S}_1$: 318.0819, gefunden: 318.0802.

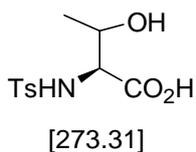
N-Ts-*L*-*tert*-Leucin **129**



Die Verbindung wurde nach AAV 1 synthetisiert. Es wurden 1.2 g (4.2 mmol, 63%) von *N*-Ts-*L*-*tert*-Leucin **129** als weißes Pulver erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +35.6$ (c 2.0 EtOH); Smp: 210-214 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.90 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 142.8, 134.2, 128.7, 127.2, 60.0, 31.4, 22.8 ppm; HRMS-ESI $[\text{M-H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_1\text{S}_1$: 284.1032, gefunden: 284.1073.

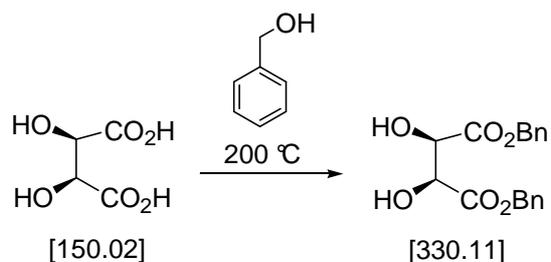
N-Ts-*L*-Threonin **149**



Die Verbindung wurde nach AAV 1 synthetisiert. Es wurden 17.0 g (62.2 mmol, 74%) von *N*-Ts-*L*-Threonin **149** als weißes Pulver erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -14.2$ (c 2.0 MeOH); Smp: 143-145 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6) δ 7.74 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.24 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.21 (qt, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 7.0$, 12.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6) δ 170.6, 165.9, 144.0, 139.5, 134.1, 131.0, 130.6, 129.4, 128.0, 72.3, 60.4, 21.5, 20.9, 17.3 ppm; HRMS-ESI $[\text{M-H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_1\text{S}_1$: 272.0625, gefunden: 272.0600.

L-(+)-Dibenzyltartrat **196**

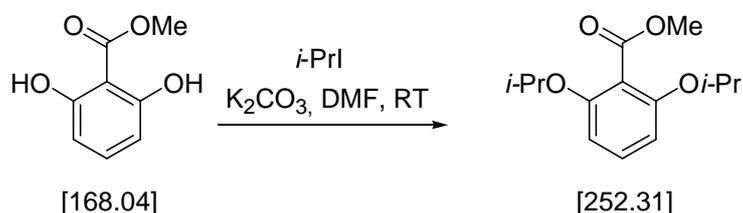


Eine Mischung aus *L*-(+)-Weinsäure (10 g, 66.6 mmol) und Benzylalkohol (28.8 g, 266.4 mmol) wird unter einer Dean-Stark Apparatur bei 200 °C gerührt. Nach 1 h wird die Temperatur auf 225 °C erhöht und für eine weitere Stunde gerührt. Die Mischung wird

anschließend auf RT gebracht und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:4) aufgereinigt. Es wird das erwünschte (+)-Dibenzyltartrat (12.5 g, 38 mmol, 57%) als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.6$ (c 1.5 CHCl₃); Smp: 60-61 °C; $R_f = 0.15$ (EtOAc/PE 1:4); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 10H), 5.28 (dd, $J = 20.0, 12.0$ Hz, 4H), 4.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.20 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 128.7, 72.2, 68.2 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₈H₁₈O₆Na: 353.1025, gefunden: 353.1078.

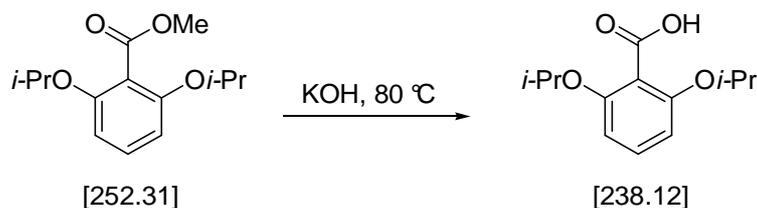
2,6-Diisopropoxybenzoesäuremethyl ester **193**



Zu einem Gemisch aus 9.7 g (57.7 mmol) Methyl-2,6-Dihydroxybenzoat **191** und 150 ml absolutem DMF werden 22.3 g (160 mmol) Kaliumcarbonat und 15.7 ml (180 mmol) 2-Iodpropan zugegeben und die Reaktionsmischung 48 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 1M HCl versetzt und mit Methyl-*tert*-Butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 4:1). Es wird das erwünschte Produkt (7.9 g, 31.3 mmol, 54%) als weißer Feststoff erhalten.

Smp: 60-61 °C; $R_f = 0.27$ (EtOAc/PE 1:4); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 12H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 157.2, 134.7, 101.9, 69.1, 46.5, 25.3 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₄H₂₀O₄Na: 275.1254, gefunden: 275.1236.

2,6-Diisopropoxybenzoesäure **195**

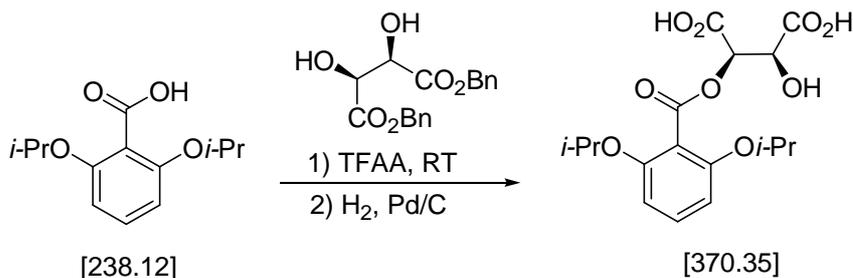


Kaliumhydroxid (20 g, 356 mmol) wird in einem Gemisch aus 90 ml MeOH und 10 ml H₂O

gelöst. Die Lösung wird mit Methyl-2,6-Diisopropoxybenzoat **193** (7.9 g, 31.3 mmol) versetzt, auf 80 °C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird mit 1M HCl versetzt und mit Methyl-*tert*-Butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Hexan gewaschen und getrocknet. Es wird das erwünschte 2,6-Diisopropoxybenzoat **195** (7.4 g, 31.2 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

Smp: 101-103 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 157.2, 134.7, 101.9, 69.1, 25.3 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₃H₁₇O₄Na: 236.1048, gefunden: 236.1047.

2,6-Diisopropoxybenzoesäure-L-(+)-tartratester **198**

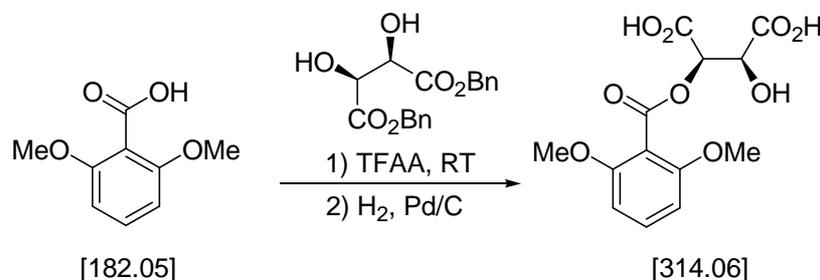


Zu einer Suspension aus 1.2 g (5.03 mmol) 2,6-Diisopropoxybenzoesäure **195** und 1.66 g (5.03 mmol) L-(+)-Dibenzyltartrat **196** in 25 ml absolutem Benzol werden 3.1 ml (5.53 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid bei RT tropfenweise zugegeben. Anschließend wird 30 min bei RT gerührt. Es werden zusätzliche 1.5 mL (2.75 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben und die Reaktion mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (20 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-Butylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1). Das farblose Öl wird in 10 ml EtOAc gelöst und mit 50 mg 10 % Pd/C versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Die Mischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das erwünschte Produkt (753 mg, 2.03 mmol, 41%) wird als weißer Feststoff erhalten.

[α]_D²⁰ = -25.9 (c 1.0 EtOH); Smp: 181-182 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 1.25 (m, 12H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 167.2, 165.7, 158.8,

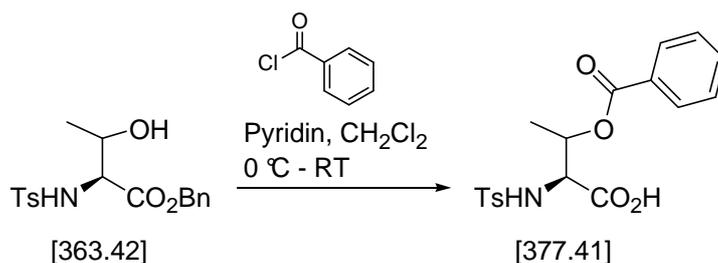
103.7, 74.1, 71.5, 56.1 ppm; HRMS-ESI [M-H⁻] berechnet für C₁₇H₂₁O₉: 369.1186, gefunden: 369.1124.

2,6-Methoxybenzoesäure-L-(+)-tartratester **197**



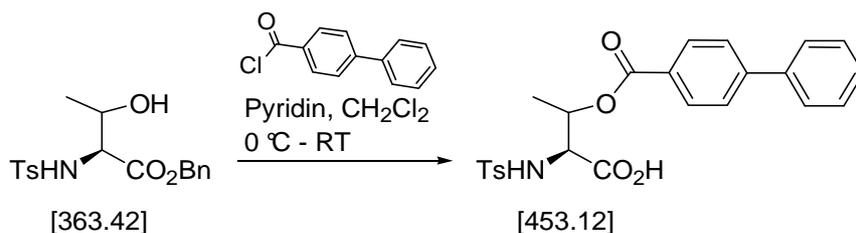
Zu einer Suspension aus 2 g (10.1 mmol) 2,6-Methoxybenzoesäure **194** und 3.37 g (10.1 mmol) L-(+)-Dibenzyltartrat **196** in 25 ml absolutem Benzol werden 5.6 ml (10.2 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid bei RT tropfenweise zugegeben. Anschließend wird 30 min bei RT gerührt. Es werden zusätzliche 1.5 mL (2.75 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben und die Reaktion mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (20 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-Butylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1). Das farblose Öl wird in 10 ml EtOAc gelöst und mit 50 mg 10 % Pd/C versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Die Mischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erwünschte Produkt (1.93 g, 6.16 mmol, 61%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -35.9$ (c 1.0 EtOH); Smp: 192-193 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 168.4, 165.2, 158.8, 132.5, 105.0, 74.1, 71.5, 56.4 ppm; HRMS-ESI [M-H⁺] berechnet für C₁₃H₁₃O₉Na: 313.0560, gefunden: 313.0533.

O-Benzoyl-*N*-tosyl-L-Threonin **151**

N-Tosyl-L-threoninbenzylester **150** (1 g, 2.75 mmol) wird in Pyridin (5 mL) gelöst. Anschließend wird bei 0 °C eine Lösung aus Benzoylchlorid (0.36 mL, 3.08 mmol) in Dichlormethan (5 mL) über 30 min tropfenweise hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (30 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M HCl (100 mL) sowie gesättigter NaHCO₃-Lsg. (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:4) aufgereinigt. Das Zwischenprodukt (1.22 g, 2.61 mmol, 94 %; R_f = 0.35 EtOAc/PE 1:3) wird in EtOAc (5 mL) gelöst und mit 10% Pd/C (20 mg) versetzt. Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wird das erwünschte Produkt (985 mg, 2.61 mmol, 94%) als weißes Pulver erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.2$ (c 1.0 EtOH); Smp: 186-187 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ 8.04 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.10 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.39 (dq, *J* = 6.5, 4.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆) δ 169.4, 164.9, 143.0, 138.5, 133.0, 130.0, 129.5, 129.4, 128.4, 126.9, 70.7, 58.8, 20.5, 15.1 ppm; HRMS-ESI [M-H⁺] berechnet für C₁₈H₁₈O₆N₁S₁: 376.0855, gefunden: 376.0901.

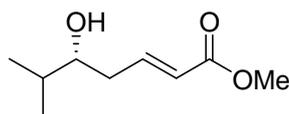
O-Biphenyl-*N*-tosyl- L-Threonin **152**

N-Tosyl-L-threoninbenzylester **150** (1 g, 2.75 mmol) wird in Pyridin (5 mL) gelöst. Anschließend wird bei 0 °C eine Lösung aus 4-Phenylbenzoylchlorid (667 mg, 3.08 mmol) in

CH₂Cl₂ (5 mL) über 30 min tropfenweise hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei RT über Nacht gerührt. Die rosafarbene Reaktionsmischung wird mit Wasser (30 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M HCl (100 mL) sowie gesättigter NaHCO₃-Lsg. (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:5) aufgereinigt. Das zwischen Produkt (787 mg, 1.76 mmol, 64 %; R_f = 0.75 EtOAc/PE 2:3) wird in EtOAc (5 mL) gelöst und mit 10% Pd/C (20 mg) versetzt. Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wird das erwünschte Produkt (630 mg, 1.76 mmol, 68%) als weißes Pulver erhalten.

[α]_D²⁰ = -21.9 (c 1.2 EtOH); Smp: 156-159 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70-7.85 (m, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 6H), 7.35-7.50 (m, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 5H), 5.60 (dd, *J* = 6.5, 4.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ 179.2, 164.3, 157.4, 143.0, 138.5, 131.1, 129.3, 127.1, 113.2, 104.0, 71.0, 59.4, 55.5, 20.5, 16.6 ppm; HRMS-ESI [M-H⁺] berechnet für C₂₄H₂₂O₆N₁S₁: 452.1168, gefunden: 452.1167.

5-(R)-Hydroxy-6-methyl-2-heptensäuremethylester **88**

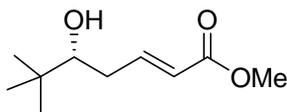


[172.22]

Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 71 mg (0.41 mmol, 75%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

[α]_D²⁰ = +17.7 (c 1.3, CHCl₃); R_f = 0.29 (PE/EtOAc 3:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (dt, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 5.90 (dt, *J* = 15.4, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 0.93 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 6H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 146.2, 123.2, 75.3, 51.5, 37.1, 33.4, 18.7, 17.2 ppm; HRMS-ESI [M+MeCN+Na⁺] berechnet für C₁₁H₁₉O₃N₁Na: 236.1263, gefunden: 236.1261.

5-(R)-Hydroxy-6-dimethyl-2-heptensäuremethylester **160**

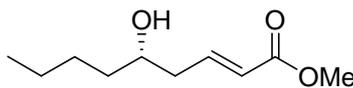


[186.24]

Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 62 mg (0.33 mmol, 61%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +34.3$ (c 1.1, CHCl_3); $R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (dt, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 0.91 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 147.5, 122.9, 78.3, 51.5, 34.9, 35.0, 34.9, 25.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_1\text{Na}$: 250.1419, gefunden: 250.1415.

5-(S)-Hydroxy-2-nonensäuremethylester **161**

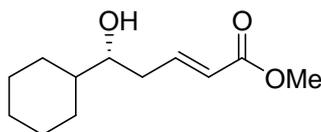


[186.24]

Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 72 mg (0.39 mmol, 70%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +13.3$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 5.88 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.49-1.27 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 147.8, 125.4, 76.1, 52.6, 42.2, 38.3, 28.8, 23.1, 14.2 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_1\text{Na}$: 250.1419, gefunden: 250.1412.

5-(R)-Cyclohexyl-5-hydroxy-2-pentensäuremethylester **162**

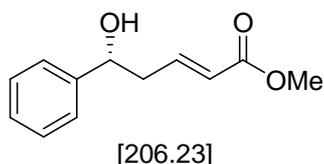


[212.28]

Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 92 mg (0.44 mmol, 80%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +43.3$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.38-0.93 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 146.3, 123.2, 74.4, 51.5, 43.3, 37.1, 29.1, 27.8, 26.4, 26.1, 26.0 ppm; HRMS-ESI [$\text{M} + \text{MeCN} + \text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_1\text{Na}$: 276.1576, gefunden: 276.1579.

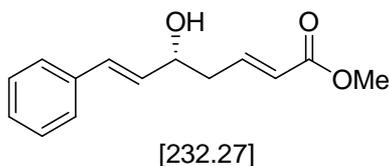
5-(R)-Benzyl-5-hydroxy-2-pentensäuremethylester **163**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 68 mg (0.33 mmol, 60%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +28.2$ (c 1.2, CHCl_3); $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 6.95 (dt, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.70-2.57 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 144.9, 143.4, 128.6, 128.0, 125.7, 123.6, 73.1, 51.5, 41.8 ppm; HRMS-ESI [$\text{M} + \text{MeCN} + \text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_1\text{Na}$: 270.1106, gefunden: 270.1108.

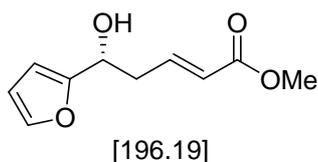
5-(R)-Benzyl-5-hydroxy-2-pentensäuremethylester **164**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 70 mg (0.34 mmol, 63%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +1.3$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.22 (m, 5H), 6.99 (dt, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.93 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 144.5, 136.2, 131.2, 130.8, 128.6, 127.9, 126.5, 123.8, 71.5, 51.5, 40.1 ppm; HRMS-ESI [$\text{M} + \text{MeCN} + \text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_1\text{Na}$: 296.1262, gefunden: 296.1272.

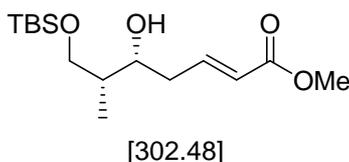
5-(R)-Furyl-5-hydroxy-2-pentensäuremethylester **165**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 71 mg (0.36 mmol, 66%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.0$ (c 1.1, CHCl_3); $R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 3.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 4.0, 0.7$ Hz, 1H), 5.87 (dt, $J = 15.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 155.3, 144.1, 142.3, 123.8, 110.3, 106.5, 66.4, 51.5, 38.2 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_1\text{Na}$: 260.0899, gefunden: 260.0902.

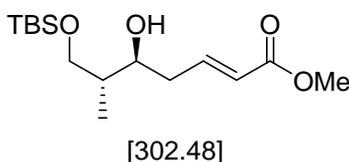
7-(OTBS)-6-(R)-Methyl-5-(R)-hydroxy-2-heptensäuremethylester **167**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 110 mg (0.37 mmol, 69%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.5$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 5.88 (dt, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 146.3, 122.8, 73.6, 68.2, 51.4, 38.4, 37.2, 25.8, 18.1, 10.1, -5.6, -5.7 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$: 303.1992, gefunden: 303.1999.

7-(OTBS)-6-(R)-Methyl-5-(R)-hydroxy-2-heptensäuremethylester **169**

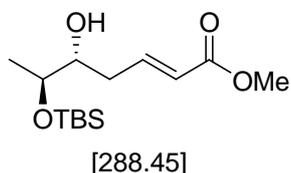


Die Verbindung wurde nach AAV 2 mit *N*-Ts-D-Tryptophan synthetisiert. Es wurden 104 mg

(0.34 mmol, 63%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -13.1$ (c 1.5, CHCl_3); $R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (dt, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.05 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 146.2, 122.9, 75.6, 68.4, 51.4, 39.0, 38.0, 25.8, 18.1, 13.4, -5.6, -5.7 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$: 303.1992, gefunden: 303.1997.

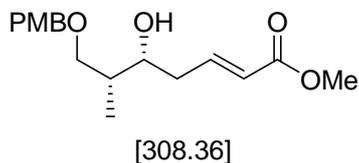
6-(S)-(OTBS)-5-(R)-hydroxy-2-heptensäuremethylester **173**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 90 mg (0.30 mmol, 56%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.1$ (c 1.1, CHCl_3); $R_f = 0.39$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (dt, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 2.30 (dt, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 2H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 145.8, 123.8, 74.0, 70.9, 51.4, 34.9, 25.7, 17.9, 17.5, -4.4, -4.9 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}_1\text{Na}$: 311.1655, gefunden: 311.1655.

7-(OTBS)-6-(R)-methyl-5-(R)-hydroxy-2-heptensäuremethylester **168**

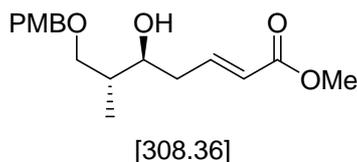


Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 103 mg (0.33 mmol, 61%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +8.1$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.09 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.60 (dd,

$J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 159.3, 146.1, 129.3, 126.9, 122.9, 113.8, 75.1, 74.6, 73.1, 55.2, 51.3, 37.8, 37.7, 13.4 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$: 331.3587, gefunden: 331.3594.

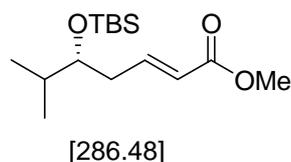
7-(OTBS)-6-(R)-methyl-5-(R)-hydroxy-2-heptensäuremethylester **170**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 mit *N*-Ts-D-Tryptophan synthetisiert. Es wurden 95 mg (0.31 mmol, 56%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.1$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.09 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 159.3, 146.1, 129.3, 126.9, 122.9, 113.8, 75.1, 74.6, 73.1, 55.2, 51.3, 37.8, 37.7, 13.4 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$: 331.3587, gefunden: 331.3628.

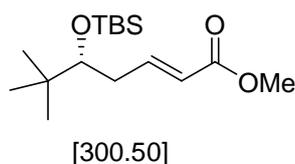
5-(R)-(OTBS)-6-Methyl-2-heptensäuremethylester **88(OTBS)**



Die Verbindung wurde nach AAV 5 synthetisiert. Es wurden 26 mg (90.2 μmol , 78%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.7$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 7:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 5.82 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (q, $J = 10.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 7.5, 1.4$, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (dd, $J = 6.8, 4.1$ Hz, 6H), 0.01 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 146.9, 122.5, 75.8, 51.4, 36.8, 33.1, 25.8, 18.2, 17.5, -4.4, -4.6 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{MeCN}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_1\text{Na}$: $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}_1\text{Na}$: 309.4716, gefunden: 309.4769.

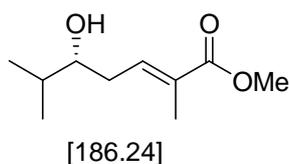
5-(R)-(OTBS)-6-Dimethyl-2-heptensäuremethylester **160(OTBS)**



Die Verbindung wurde nach AAV 5 synthetisiert. Es wurden 62 mg (0.33 mmol, 61%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +34.7$ (c 1.1, CHCl_3); $R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 7:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (dt, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.79 (dt, $J = 15.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (q, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 148.6, 121.8, 79.2, 51.4, 36.7, 36.2, 26.4, 26.0, 18.2, -3.6, -4.2 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}_1\text{Na}$: 323.2018, gefunden: 323.2011.

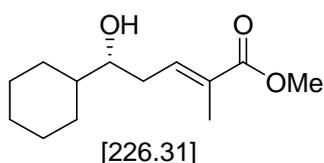
5-(R)-Hydroxy-2,6-methyl-2-heptensäuremethylester **109**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 46 mg (24.7 μmol , 45%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -9.7$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (q, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.70 (dq, $J = 6.8, 6.8, 5.6$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 138.9, 129.5, 75.8, 51.7, 33.6, 33.4, 18.8, 17.2, 12.7 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$: 209.1153, gefunden: 209.1168.

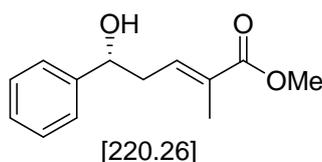
5-(R)-Cyclohexyl-5-hydroxy-2-methyl-2-pentensäuremethylester **187**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 56 mg (22.5 μmol , 41%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (q, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (br s, 1H), 1.63 (br d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.25-0.93 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 139.2, 129.3, 75.2, 51.7, 43.3, 33.5, 29.1, 27.8, 26.4, 26.1, 25.9, 12.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$: 229.3017, gefunden: 229.2998.

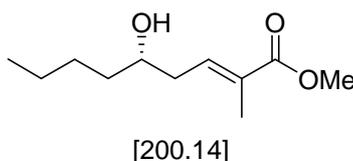
5-(R)-Benzyl-5-hydroxy-2-methyl-2-pentensäuremethylester **188**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 46 mg (20.9 μmol , 38%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

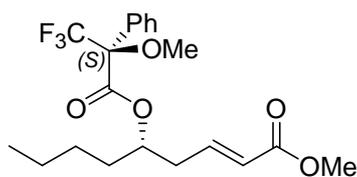
$[\alpha]_D^{20} = -7.1$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.84 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.80$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.72-2.55 (m, 2H), 1.79 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 143.7, 137.9, 129.7, 128.4, 127.7, 125.6, 73.3, 51.7, 38.4, 12.5 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 242.0997, gefunden: 242.1081.

5-(S)-Hydroxy-2-methyl-2-nonensäuremethylester **186**



Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 52 mg (26.4 μmol , 48%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

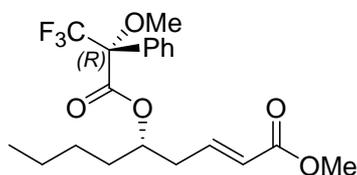
$[\alpha]_D^{20} = -3.4$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.72 (q, $J = 12.3, 6.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.50-1.25 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 138.4, 129.6, 71.1, 51.7, 36.9, 36.7, 27.8, 22.6, 14.0, 12.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 223.1310, gefunden: 223.1376.

5-(R)-(Mosher-ester(S))-2-nonensäuremethylester **161-(S)-MTPA**

[402.40]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 7 mg (17.4 μmol , 60%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

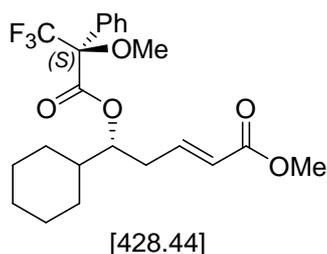
$[\alpha]_D^{20} = +34.0$ (c 0.7, CHCl_3); $R_f = 0.31$ (PE/EtOAc 8:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.87 (dt, $J = 15.5, 7.4$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.53 (dt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 166.2, 143.1, 129.6, 128.3, 127.4, 127.3, 124.3, 75.5, 51.6, 36.4, 33.1, 26.8, 22.3, 13.8 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 425.1552, gefunden: 425.1560.

5-(R)-(Mosher-ester(R))-2-nonensäuremethylester **161-(R)-MTPA**

[402.40]

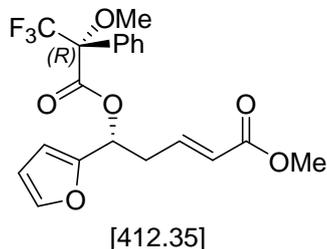
Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 8 mg (19.4 μmol , 66%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -2.1$ (c 0.8, CHCl_3); $R_f = 0.31$ (PE/EtOAc 8:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.77 (dt, $J = 15.5, 7.4$ Hz, 1H), 5.76 (dt, $J = 15.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 166.2, 142.8, 129.6, 128.4, 127.4, 127.3, 124.3, 75.4, 51.5, 36.3, 33.1, 27.3, 22.3, 13.9 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 425.1552, gefunden: 425.1578.

5-Cyclohexyl-5-(R)-(Mosher-ester(S))-2-pentensäuremethylester **162-(S)-MTPA**

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (21.1 μmol , 68%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

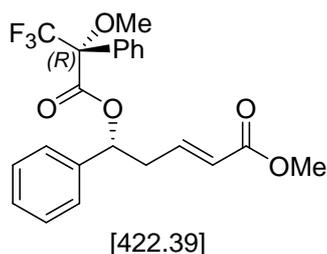
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.0$ (c 0.9, CHCl_3); $R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 8:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.84 (dt, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 5.84 (dt, $J = 15.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.52 (dt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 5H), 1.19-1.02 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 166.2, 143.6, 129.6, 128.3, 127.4, 127.3, 124.1, 79.2, 55.5, 55.4, 51.6, 40.5, 33.4, 28.4, 27.6, 26.1, 25.8, 25.8 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$: 451.1708, gefunden: 451.1715.

5-Furyl-5-(R)-(Mosher-ester(R))-2-pentensäuremethylester **165-(R)-MTPA**

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (19.2 μmol , 73%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.4$ (c 0.9, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.29 (m, 6H), 6.73 (dt, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.81 (dt, $J = 15.0, 1.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.32, 165.7, 150.0, 143.2, 141.7, 129.5, 128.3, 127.2, 127.1, 124.6, 110.5, 110.3, 68.8, 51.5, 34.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_6\text{Na}$: 435.1013, gefunden: 435.1006.

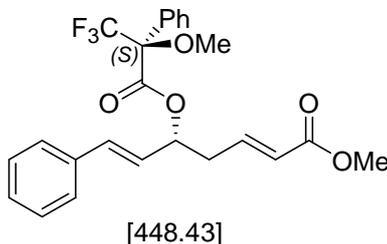
5-Benzyl-5-(R)-(Mosher-Ester(R))-2-pentensäuremethylester **163-(R)-MTPA**



Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 8 mg (18.9 μmol , 65%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.4$ (c 0.8, CHCl_3); $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.29 (m, 10H), 6.72 (dt, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 6.00 (q, $J = 8.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.76 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 165.8, 142.2, 137.9, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 127.3, 127.2, 126.8, 124.5, 55.4, 51.5, 38.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$: 445.1238, gefunden: 445.1233.

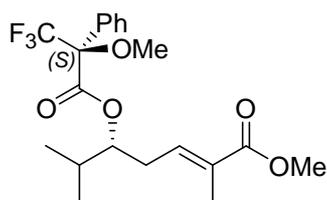
7-Benzyl-5-(R)-(Mosher-Ester(S))-2,6-heptensäuremethylester **164-(S)-MTPA**



Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (20.2 μmol , 71%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.2$ (c 0.9, CHCl_3); $R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 6H), 6.89 (dt, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 5.92 (dt, $J = 15.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.72 (q, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.76-2.63 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 165.7, 142.4, 135.5, 134.9, 129.6, 128.7, 128.5, 128.4, 127.3, 127.2, 126.8, 124.6, 124.5, 75.6, 55.7, 51.5, 51.6, 37.1 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$: 417.1395, gefunden: 417.1391.

5-(R)-(Mosher-ester(S))-2,6-methyl-2-heptensäuremethylester **109-(S)-MTPA**

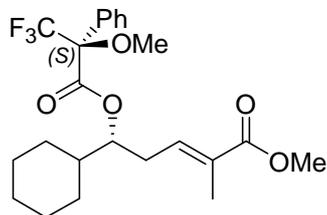


[402.40]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (21.8 μmol , 75%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.7$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.61 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.53-2.37 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 166.3, 136.2, 130.2, 129.5, 128.3, 127.4, 127.5, 80.1, 51.8, 31.1, 30.0, 18.4, 17.4, 12.5 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$: 425.1552, gefunden: 425.1602.

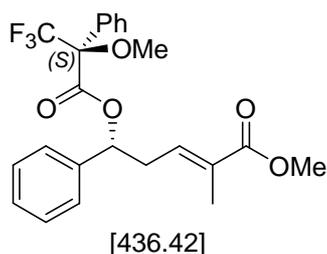
5-Cyclohexyl-5-(R)-(Mosher-ester(S))-2-methyl-2-pentensäuremethylester **187-(S)-MTPA**



[442.46]

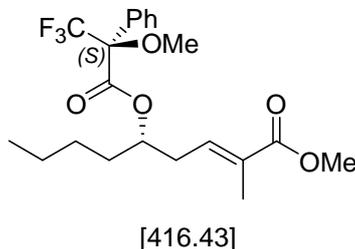
Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 8 mg (18 μmol , 62%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.7$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.60 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.04 (q, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.69-1.53 (m, 5H), 1.19-1.02 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 166.3, 136.4, 130.92, 129.5, 128.3, 127.5, 127.4, 79.7, 51.7, 40.8, 30.0, 28.8, 27.9, 26.2, 25.9, 25.8, 12.5 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$: 465.1865, gefunden: 465.1823.

5-Benzyl-5-(R)-(Mosher-ester(S))-2-methyl-2-pentensäuremethylester **188-(S)-MTPA**

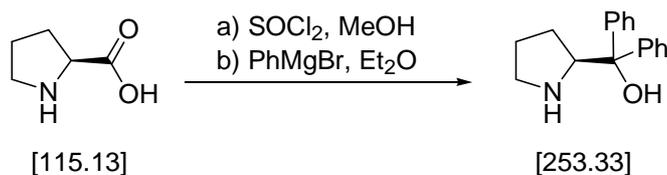
Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 10 mg (23.5 μmol , 81%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.7$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 10H), 6.59 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.08 (q, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.66 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 165.9, 138.3, 135.2, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 126.8, 70.0, 51.8, 38.7, 35.3, 12.5 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$: 459.1395, gefunden: 459.1300.

5-(S)-(Mosher-ester(S))-2-methyl-2-nonensäuremethylester **186-(S)-MTPA**

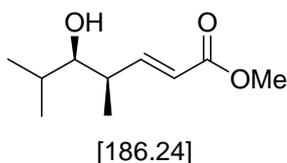
Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (22 μmol , 76%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.7$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.60 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 166.2, 135.8, 130.4, 129.4, 128.3, 127.3, 127.2, 75.7, 51.7, 33.3, 32.8, 27.3, 22.3, 13.8, 12.5 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$: 439.1708 gefunden: 439.1767.

α,α -Diphenyl-L-prolinol **213**


2 g (17.37 mmol) L-Prolin wird in MeOH (17 mL) aufgenommen und auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Thionylchlorid (2.5 mL, 34 mmol) wird langsam der Lösung zugetropft und auf RT erwärmt. Die Reaktion wird zusätzlich für 1 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 60 mL Et₂O gelöst. Zu dieser Lösung wird vorsichtig bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Phenylmagnesiumbromid (69.48 mmol) in 23 mL Et₂O zugetropft. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 1M HCl (20 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gequenchet und für 30 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ammoniak (20%ig) auf pH = 10 eingestellt. Die basische Phase wird mit Methyl-*tert*-Butylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (MeOH/CH₂Cl₂ 1:20) wird der erwünschte Aminoalkohol (2.59 g, 10.2 mmol, 59%) als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.4$ (c 1.0, MeOH); Smp.: $76\text{--}79\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0.17$ (MeOH/CH₂Cl₂ 1:20); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34–7.27 (m, 4H), 7.21–7.15 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.08–3.02 (m, 1H), 2.99–2.93 (m, 1H), 1.79–1.55 (m, 4H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 145.4, 128.8, 128.5, 127.1, 126.9, 126.4, 125.9, 77.2, 65.1, 47.2, 26.8, 25.8 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für C₁₇H₁₉O₁N₁Na: 276.1364, gefunden: 276.1322.

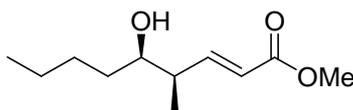
5-(R)-Hydroxy-4-(R)-methyl-6-methyl-2-heptensäuremethylester **66**


Die Verbindung wurde nach AAV 3 synthetisiert. Es wurden 87 mg (0.46 mmol, 85%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.6$ (c 1.0 CHCl₃); $R_f = 0.28$ (EtOAc/PE 1:3); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (dd, $J = 15.7, 8.0$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 5.8$ Hz,

1H), 2.49 (ddqm, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 1.70 (dq, $J = 6.8, 6.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.49 (br s, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 152.0, 120.7, 79.2, 51.4, 39.9, 30.9, 19.7, 16.5, 14.0 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$: 209.1148, gefunden: 209.1137.

5-(R)-Hydroxy-4-(R)-methyl-2-nonensäuremethylester **231**

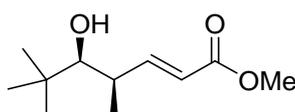


[200.27]

Die Verbindung wurde nach AAV 3 synthetisiert. Es wurden 84 mg (0.41 mmol, 76%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.3$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 2.41 (dddq, $J = 7.9, 6.6, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 1.49-1.24 (m, 9H), 1.53 (br s, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 151.4, 121.1, 74.5, 51.5, 42.5, 34.1, 28.1, 22.6, 14.1, 13.9 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 223.1305, gefunden: 223.1267.

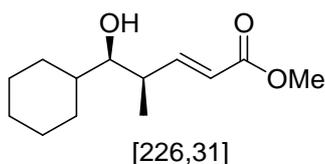
5-(R)-Hydroxy-4-(R)-,6,6-trimethyl-2-heptensäuremethylester **230**



[200.27]

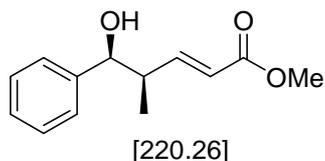
Die Verbindung wurde nach AAV 3 synthetisiert. Es wurden 41 mg (0.20 mmol, 37%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.3$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.28$ (EtOAc/PE 1:3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (dd, $J = 15.8, 8.4$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 15.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.59 (dddq, $J = 8.3, 6.9, 4.0, 1.1$ Hz, 1H), 1.45 (br s, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 154.2, 119.3, 81.0, 51.5, 38.8, 36.1, 26.7, 15.1 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 223.1305, gefunden: 223.1353.

5-Cyclohexyl-5-(R)-hydroxy-4-(R)-methyl-2-pentensäuremethylester **232**

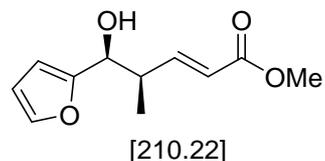
Die Verbindung wurde nach AAV 3 synthetisiert. Es wurden 104 mg (0.46 mmol, 84%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.3$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.36$ (EtOAc/PE 1:3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.53 (dddq, $J = 7.9, 6.6, 5.5, 1.2$ Hz, 1H), 1.83 (dm, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.76-1.53 (m, 4H), 1.42 (br s, 1H), 1.41-0.85 (m, 6H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 152.3, 120.7, 78.4, 51.5, 40.7, 39.1, 29.8, 27.4, 26.3, 26.2, 25.9, 13.4 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$: 249.1461, gefunden: 249.1503.

5-Benzyl-5-(R)-hydroxy-4-(R)-methyl-2-pentensäuremethylester **233**

Die Verbindung wurde nach AAV 3 synthetisiert. Es wurden 83 mg (0.38 mmol, 69%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +9.8$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.33$ (EtOAc/PE 1:3); Hauptisomer $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.23 (m, 5H), 6.92 (dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 150.6, 142.0, 128.3, 127.8, 126.3, 121.4, 77.0, 51.4, 43.7, 13.9 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 243.0992, gefunden: 243.1016.

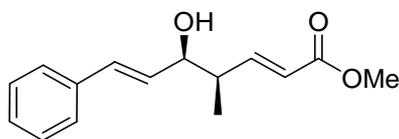
5-Furyl-5-(S)-hydroxy-4-(R)-methyl-2-pentensäuremethylester **235**

Die Verbindung wurde nach AAV 3 synthetisiert. Es wurden 65 mg (0.31 mmol, 57%) des

erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.3$ (c 1.0 CHCl₃); $R_f = 0.30$ (EtOAc/PE 1:3); Hauptisomer ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 6.90 (ddd, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 3.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 4.0, 0.7$ Hz, 1H), 5.87 (dt, $J = 15.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 155.3, 144.1, 142.3, 123.8, 110.3, 106.5, 66.4, 51.5, 38.2 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₁H₁₄O₃Na: 233.0784, gefunden: 233.0706.

7-Benzyl-5-(R)-hydroxy-4-(R)-methyl-6,2-heptensäuremethylester **234**

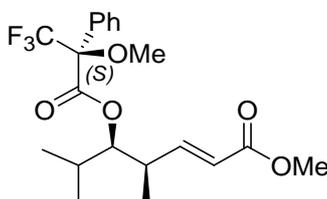


[246.30]

Die Verbindung wurde nach AAV 3 synthetisiert. Es wurden 73 mg (0.26 mmol, 54%) des erwünschten VMAR-Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +8.3$ (c 1.0 CHCl₃); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:3); Hauptisomer ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.22 (m, 5H), 6.99 (dt, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.93 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 144.5, 136.2, 131.2, 130.8, 128.6, 127.9, 126.5, 123.8, 71.5, 51.5, 40.1 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₅H₁₈O₃Na: 269.1148, gefunden: 269.1098.

4-(R)-,6-Dimethyl-5-(R)-(Mosher-Ester (S))-2-heptensäuremethylester **66-(S)-MTPA**



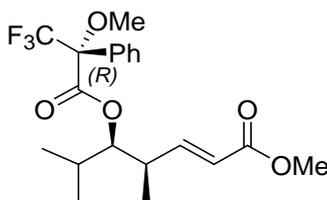
[402,40]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 7 mg (17.4 μmol, 60%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +18.1$ (c 0.7 CHCl₃); $R_f = 0.34$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.77 (ddd, $J = 15.5, 7.4$ Hz, 1H), 5.79 (dd,

$J = 15.6, 1.3 \text{ Hz, 1H}$), $5.97 \text{ (t, } J = 6.8 \text{ Hz, 1H)}$, 3.70 (s, 3H) , 3.49 (s, 3H) , $2.69\text{-}2.64 \text{ (m, 1H)}$, $1.94\text{-}1.85 \text{ (m, 1H)}$, $0.94 \text{ (d, } J = 6.8 \text{ Hz, 3H)}$, $0.88 \text{ (d, } J = 7.2 \text{ Hz, 3H)}$, $0.84 \text{ (d, } J = 6.8 \text{ Hz, 3H)}$ ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 152.0, 120.7, 79.2, 51.4, 39.9, 30.9, 19.7, 16.5, 14.0 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 425.1552, gefunden: 425.1560.

4-(R)-,6-Dimethyl-5-(R)-(Mosher-Ester (R))-2-heptensäuremethylester **66-(R)-MTPA**

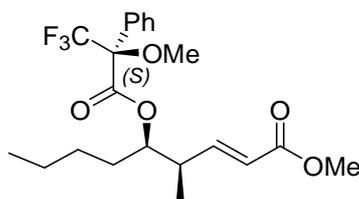


[402,40]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 7 mg (17.4 μmol , 60%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.3$ (c 0.7 CHCl_3); $R_f = 0.34$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.77 (ddd, $J = 15.5, 7.4 \text{ Hz, 1H}$), 5.82 (dd, $J = 15.6, 1.3 \text{ Hz, 1H}$), 5.97 (t, $J = 6.8 \text{ Hz, 1H}$), 3.71 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$), 0.88 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$), 0.84 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 152.0, 120.7, 79.2, 51.4, 39.9, 30.9, 19.7, 16.5, 14.0 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 425.1552, gefunden: 425.1560.

4-(R)-,6-Dimethyl-5-(R)-(Mosher-Ester (S))-2-nonensäuremethylester **231-(S)-MTPA**



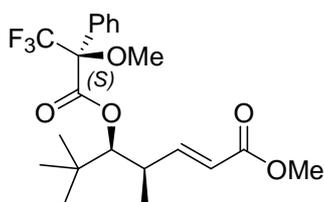
[416,43]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 8 mg (18.7 μmol , 67%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.6$ (c 0.8 CHCl_3); $R_f = 0.32$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.77 (ddd, $J = 15.5, 7.4 \text{ Hz, 1H}$), 5.70 (dd, $J = 15.6, 1.3 \text{ Hz, 1H}$), 5.07 (t, $J = 6.8 \text{ Hz, 1H}$), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8, 3H$), 0.88 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$), 0.84 (d, $J = 6.8, 3H$) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 166.2, 143.1, 129.6, 128.3, 127.4, 127.3, 124.3, 75.5, 51.6, 36.4, 33.1, 26.8, 22.3, 13.8 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 439.1703, gefunden: 439.1684.

4-(R)-,6,6'-Trimethyl-5-(R)-(Mosher-Ester (S))-2-heptensäuremethylester **230-(S)-MTPA**

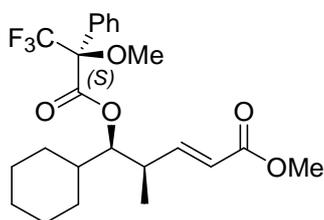


[416.43]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (20.1 μmol , 63%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +21.2$ (c 0.8 CHCl_3); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.91 (ddd, $J = 15.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 15.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 154.2, 119.3, 81.0, 51.5, 38.8, 36.1, 26.7, 15.1 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 439.1703, gefunden: 439.1800.

5-Cyclohexyl-4-(R)-methyl-5-(R)-(Mosher-Ester(S))-2-pentensäuremethylester **232-(S)-MTPA**



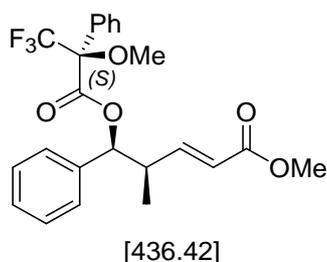
[442.47]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (20.3 μmol , 75%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +17.2$ (c 0.8 CHCl_3); $R_f = 0.30$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.80 (ddd, $J = 15.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 15.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 6H), 1.70-1.54 (m, 6H), 1.25-0.98 (m, 4H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 152.3, 120.7, 78.4, 51.5, 40.7, 39.1, 29.8, 27.4, 26.3, 26.2, 25.9, 13.4 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 465.1859, gefunden: 439.1903.

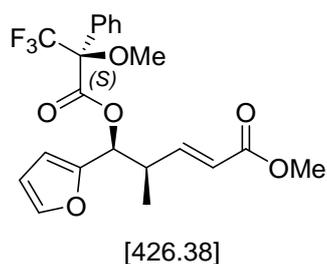
5-Benzyl-5-(R)-(Mosher-Ester (S))-4-(R)-methyl-2-pentensäuremethylester **233-(S)-MTPA**



Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 8 mg (18.3 μmol , 68%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.2$ (c 0.8 CHCl_3); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.25 (m, 10H), 6.66 (ddd, $J = 15.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 15.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 166.8, 147.8, 136.7, 129.6, 128.7, 128.5, 128.3, 127.4, 80.5, 51.5, 41.6, 15.0 ppm; HRMS-ESI [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$: 459.4102, gefunden: 459.4082

5-Furyl-5-(S)-(Mosher-Ester (S))-4-(R)-methyl-2-pentensäuremethylester **235-(S)-MTPA**

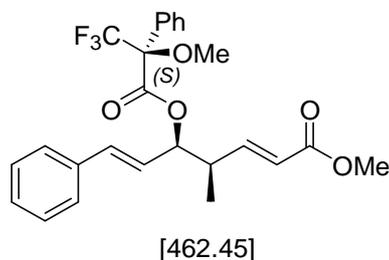


Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 8 mg (18.7 μmol , 69%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.2$ (c 0.8 CHCl_3); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (ddd, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 3.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 4.0, 0.7$ Hz, 1H), 5.87 (dt, $J = 15.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 166.8, 147.8, 136.7,

129.6, 128.7, 128.5, 128.3, 127.4, 80.5, 51.5, 41.6, 15.0 ppm; HRMS-ESI $[M+Na^+]$ berechnet für $C_{21}H_{21}O_6F_3Na$: 449.1182, gefunden: 449.1189.

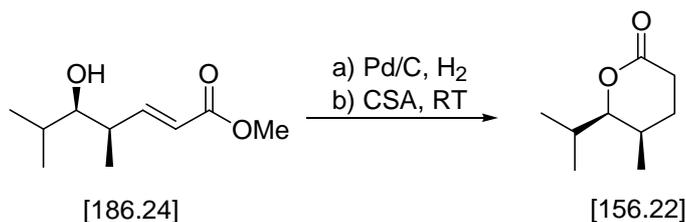
5-Furyl-5-(R)-(Mosher-Ester (S))-4-(R)-methyl-2-pentensäuremethylester **234-(S)-MTPA**



Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (19.4 μ mol, 72%) vom Mosher-Ester als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +21.2$ (c 0.8 $CHCl_3$); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:8); Hauptisomer 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.99 (dt, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.93 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9, 166.8, 147.8, 136.7, 129.6, 128.7, 128.5, 128.3, 127.4, 80.5, 51.5, 41.6, 15.0 ppm; HRMS-ESI $[M+Na^+]$ berechnet für $C_{21}H_{21}O_6F_3Na$: 449.1182, gefunden: 449.1189.

6-(R)-Isopropyl-5-(R)-methyl-tetrahydropyranon **229**



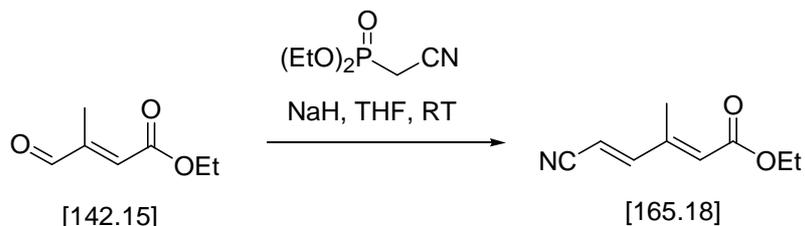
Zu einer Lösung aus 5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2-heptensäuremethylester **66** (26 mg, 0.140 mmol) in EtOAc (10 mL) wird 10% Pd/C (10 mg) zugegeben und die Suspension 3 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (5 mL) aufgenommen und mit 5 mg (21 μ mol) Camphersulfonsäure versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lsg. (5 ml) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 4:1) wird das erwünschte Produkt (2.89, 8.17 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +68.2$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.38$ (EtOAc/PE 1:3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1 H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 88.3, 29.7, 26.8, 26.6, 26.1, 19.7, 18.0 ppm.

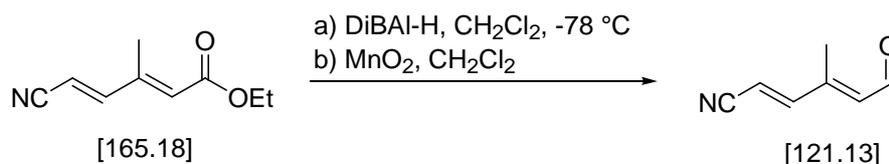
6.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4

5-Cyano-3-methyl-2,4-pentensäureethylester **250**



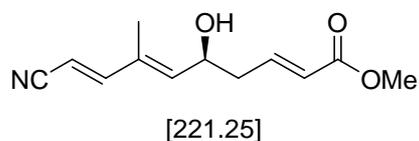
Zu einer Suspension von NaH (80%ig in Paraffinöl, 610 mg, 20.5 mmol) in THF (40 mL) wird bei 0 °C langsam Diethylcyanomethylphosphonat (3.35 g, 18.7 mmol) zugetropft. Nach 1 h wird vorsichtig Ethyl-3-methyl-4-Oxocrotonat (2.4 g, 16.8 mmol) zugegeben und das Gemisch auf RT erwärmt und für 1 h gerührt. Bei 0 °C wird vorsichtig 1 M HCl (2 mL) und gesättigte NH_4Cl -Lsg. addiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-Butylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 1:3) wird der erwünschte Ester (2.2 g, 13.1 mmol, 88%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.43$ (EtOAc/PE 1:3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.67 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 152.9, 147.3, 126.6, 117.3, 101.6, 60.6, 14.2, 12.8 ppm.

5-Cyano-3-methyl-2,4-pentaldehyd **251**

Der Ester **250** (1 g, 6 mmol) wird in 6 mL CH₂Cl₂ aufgenommen und auf -78 °C abgekühlt. Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in CH₂Cl₂, 15 mL, 15 mmol) wird über 25 min zugetropft. Die Reaktion wird 30 min bei -78 °C gerührt. Durch Zugabe von Methanol und gesättigter Rochelle-Salz-Lsg. wird die Reaktion gequencht und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 2:1) wird der Allylalkohol als farbloses Öl erhalten. Dieser wird in 6 mL Et₂O aufgenommen und mit MnO₂ (5 g, 60 mmol) versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der erwünschte Aldehyd (574 mg, 4.74 mmol, 79%) wird als gelber Feststoff erhalten.

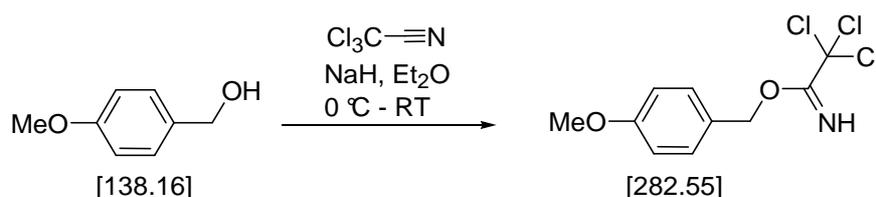
$R_f = 0.54$ (EtOAc/PE 1:3); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.80 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 152.9, 147.3, 126.6, 117.3, 101.6, 60.6, 14.2, 12.8 ppm.

9-Cyano-7-methyl-5-(S)-hydroxy-2,6,8-nonensäuremethylester **252**

Die Verbindung wurde nach AAV 2 synthetisiert. Es wurden 85 mg (0.38 mmol, 70%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -15.7$ (c 1.0, CHCl₃); $R_f = 0.12$ (PE/EtOAc 3:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.78 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 153.9, 143.5, 141.7, 133.6, 124.2, 118.1, 96.4, 67.1, 51.6, 39.7, 12.1 ppm; HRMS-ESI $[M+Na^+]$ berechnet für C₁₂H₁₅O₃N₁Na: 244.0950, gefunden: 244.0812.

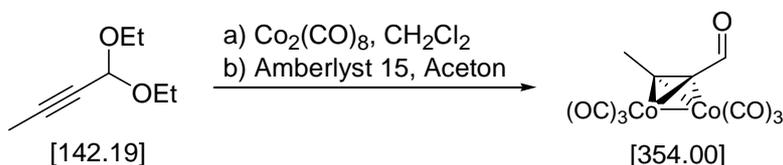
p-Methoxybenzyltrichloracetimidat **265**



Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl, 1.0 g, 25.5 mmol) wird in Et₂O (70 mL) gelöst. Hierzu wird eine Lösung aus 4-Methoxybenzylalkohol (22 mL, 19.9 g, 175.4 mmol) in Et₂O (70 mL) zugetropft und bei RT für 1 h gerührt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 25 g Trichloracetonitril (175.4 mmol) in Et₂O (70 mL) versetzt. Das Gemisch wird nach 2 h auf RT aufgewärmt und weitere 16 h gerührt. Anschließend wird Methanol (2 mL) zu der Lösung gegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der flüssige Rückstand mit PE und MeOH (je 1 mL) versetzt, worauf ein Feststoff ausfällt, der über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert wird. Das Acetimidat (36.33 g, 128.6 mmol, 73 %) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

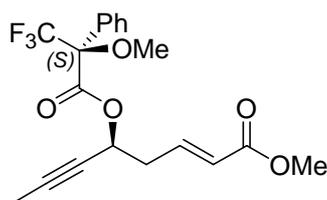
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (bs, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

2-Butin-dicobalthexacarbonyl-aldehyd **260**



Zu einer Lösung von Dicobaltoctacarbonyl (2.4 g, 7.04 mmol) in CH₂Cl₂ (140 mL) wird bei RT über 30 min 2-Butindiethylacetal (1.11 mL, 7.04 mmol) zugetropft und die Reaktion über Nacht gerührt. Anschließend wird das Gemisch über eine kurze Aluminiumoxid Säule filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedunstet und der Rückstand in Aceton (25 mL) aufgenommen. Der Lösung werden zusätzlich 0.5 mL Wasser und 800 mg Amberlyst 15 addiert und die Suspension 3 h bei RT gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MTBE/PE 1:40) wird der Aldehyd (2.04 g, 5.77 mmol, 82 %) als dunkel rotes Öl erhalten.

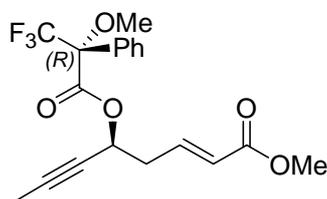
Der Aldehyd wurde ohne weitere Analytik eingesetzt.

5-(S)-(Mosher-ester(S))-6-in-2-octensäuremethylester **259-(S)-MTPA**

[384.34]

Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 9 mg (22 μ mol, 76%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten

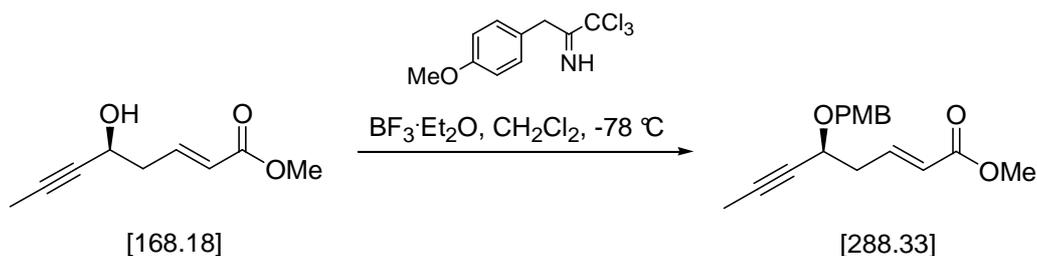
$[\alpha]_D^{20} = -11.9$ (c 0.7 CHCl₃); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:6); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.49 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 6.79 (dt, $J = 15.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.80 (dt, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.63 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 165.9, 141.5, 129.6, 128.4, 127.3, 127.2, 124.7, 84.4, 74.4, 64.7, 55.5, 51.5, 3.6 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₉H₁₉O₅F₃Na: 407.0182, gefunden: 407.0123.

5-(S)-(Mosher-ester(R))-6-in-2-octensäuremethylester **259-(R)-MTPA**

[384.34]

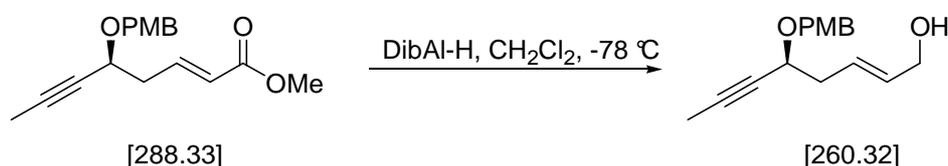
Die Verbindung wurde nach AAV 4 synthetisiert. Es wurden 8 mg (21 μ mol, 71%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten

$[\alpha]_D^{20} = -38.9$ (c 0.7 CHCl₃); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:6); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 6.88 (dt, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.70 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 165.4, 141.8, 129.6, 128.4, 127.5, 127.3, 124.7, 84.3, 74.3, 65.1, 51.5, 3.5 ppm; HRMS-ESI [M+Na⁺] berechnet für C₁₉H₁₉O₅F₃Na: 407.0182, gefunden: 407.0175.

5-(S)-(OPMB)-6-in-2-octensäuremethylester **266**


Der Ester **259** (500 mg, 2.97 mmol) wird in CH_2Cl_2 aufgenommen (11 ml), auf -78 °C gekühlt und mit PMB-Trichloracetimidat (870 mg, 3.26 mmol) versetzt. Anschließend wird dem Gemisch langsam $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.2 mL, 1.6 mmol) zugetropft. Nach 2 h wird Triethylamin (3 ml) addiert und 5 min später zusätzlich noch gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (15 ml) zugegeben und die Mischung auf RT erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (2 x 40 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 6:1) erhält man das Produkt (710 mg, 2.46 mmol, 83%) als gelbes Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81.2$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.31$ (EtOAc/PE 1:6); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.87$ Hz, 2H), 6.97 (dt, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.87$ Hz, 2H), 5.88 (dt, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.56 (tt, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 159.2, 144.4, 129.7, 129.6, 123.3, 113.8, 83.0, 70.0, 66.9, 55.3, 51.4, 38.8, 3.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 311.1259, gefunden: 311.1286.

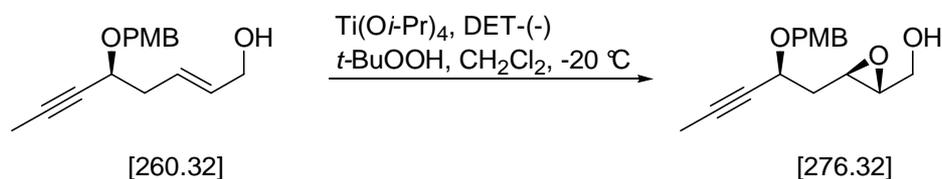
 5-(S)-(OPMB)-6-in-2-octen-1-ol **267**


Der Ester **266** (500 mg, 1.73 mmol) wird in 17 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und auf -78 °C abgekühlt. Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in CH_2Cl_2 , 5.19 mL, 5.19 mmol) wird über 25 min zugetropft. Die Mischung wird 30 min bei -78 °C gerührt. Durch Zugabe von Methanol und gesättigter Rochelle-Salz-Lsg. wird die Reaktion gequencht und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Wasser verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lsg. gewaschen,

über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer (EtOAc/PE 2:3) Reinigung wird der Alkohol (414 mg, 1.59 mmol, 92 %) als farbloses Öl erhalten.

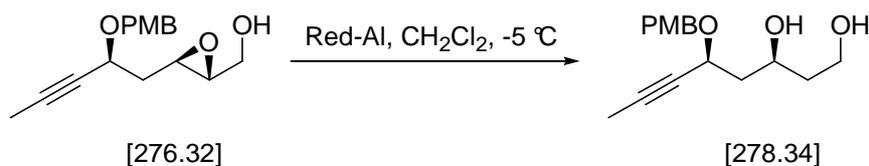
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.9$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.28$ (EtOAc/PE 2:3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.72 (q, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 4.03 (tq, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 131.9, 130.0, 129.6, 128.0, 113.7, 82.4, 77.7, 69.9, 68.0, 63.6, 55.3, 38.8, 3.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 283.1310, gefunden: 283.1292.

5-(S)-(OPMB)-2,3-(R,R)-oxiran-6-octin-1-ol **268**



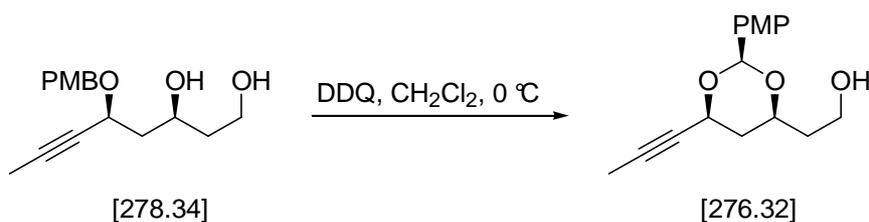
Zu einer Suspension von Molsieb (100 mg, 4\AA) in CH_2Cl_2 (7.6 ml) werden bei -20 °C nacheinander D-(-)-Diethyltartrat (0.13 ml, 0.76 mmol), Ti(Oi-Pr)_4 (0.17 ml, 0.57 mmol) und *tert*-Butylhydroperoxid (0.28 ml, 1.56 mmol, 5.5 M in Decan) addiert. Nach 1 h wird der Allylalkohol **267** (200 mg, 0.76 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) über 5 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei -20 °C gerührt. Anschließend durch Zugabe von Wasser (2 ml) gequencht, auf 0 °C erwärmt und nach 30 min mit wässriger 30% NaOH (60 ml, mit NaCl gesättigt) versetzt. Es wird für weitere 40 min gerührt und mit CH_2Cl_2 (5 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 2:3) wird das Epoxid (172 mg, 0.62 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.2$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.15$ (EtOAc/PE 2:3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.17 (tq, $J = 6.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.15 (td, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.94 (dt, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.63 (br s, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 131.9, 129.9, 129.6, 113.8, 83.0, 70.0, 65.9, 61.6, 58.2, 55.3, 52.8, 38.2, 3.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 299.1259, gefunden: 299.1287.

5-(S)-(OPMB)-3-(S)-hydroxy-6-octin-1-ol **269**


Das Epoxid **268** (150 mg, 0.54 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) wird auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird über 20 min Red-Al (3.5 M in Toluol, 0.31 mL, 1.08 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die Lösung wird über Nacht bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Rochelle-Salz-Lsg. (5 mL) gequenchet und für weitere 30 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 2:1) wird das erwünschte Diol (138 mg, 0.49 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

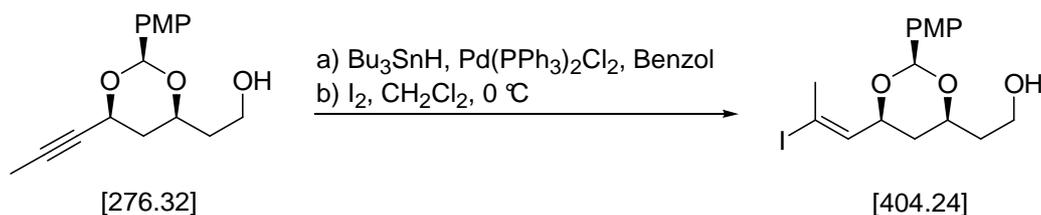
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.7$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.24$ (EtOAc/PE 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 5H), 2.70 (br s, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 129.8, 129.4, 113.9, 82.8, 70.3, 68.3, 61.3, 55.3, 43.1, 38.5, 3.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$: 301.1416, gefunden: 301.1414.

 5,3-(S,S)-(PMP-dioxan)-6-octin-1-ol **270**


Das Diol **269** (100 mg, 0.36 mmol) wird in CH_2Cl_2 (1.2 mL) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird in Portionen 139 mg DDQ (0.61 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird für 2 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (1 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 2 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 3:2) wird das erwünschte Acetal (66 mg, 0.24 mmol, 67%) als gelblicher Feststoff erhalten.

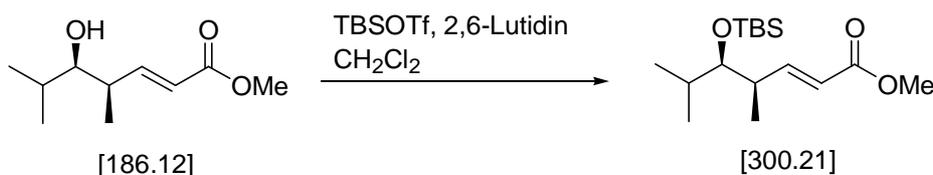
$[\alpha]_D^{20} = -27.0$ (c 0.9 CHCl_3); $R_f = 0.24$ (EtOAc/PE 3:2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.56 (dt, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 130.4, 127.6, 113.5, 101.0, 82.0, 75.4, 67.4, 59.9, 55.2, 37.7, 37.6, 3.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 299.1259, gefunden: 299.1224.

7-Iodo-5,3-(S,S)-(PMP-dioxan)-6-octen-1-ol **247**



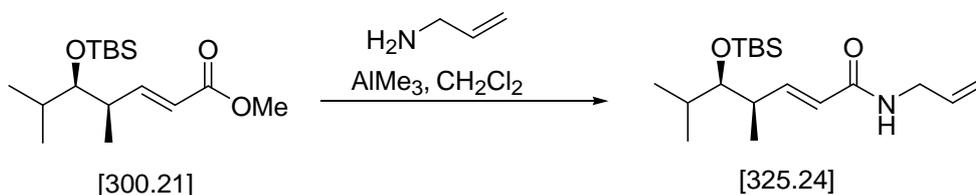
Das Alkin **270** (50 mg, 0.18 mmol) wird in Benzol (18 mL) aufgenommen und mit $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6 mg, 9 μmol) versetzt. Anschließend wird bei RT langsam 0.25 mL HSnBu_3 (1.1 mmol) zugetropft. Nach 20 min wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 2:1). Das farblose Öl wird in 2 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und auf 0 °C abgekühlt. Über 10 min wird eine Lösung aus Iod (92 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) zugetropft und für weitere 10 min gerührt. Anschließend wird ein Gemisch aus gesättigter NaHCO_3 -Lsg. und gesättigter Natriumsulfit-Lsg. addiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 1:2) wird das erwünschte Vinyljodid (56 mg, 0.13 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -15.3$ (c 1.0 CHCl_3); $R_f = 0.24$ (EtOAc/PE 3:2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.56 (dt, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 130.4, 127.6, 113.5, 101.0, 82.0, 75.4, 67.4, 59.9, 55.2, 37.7, 37.6, 3.6 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Na}$: 427.0382, gefunden: 427.0399.

5-(R)-(OTBS)-4-(R)-,6-dimethyl-2-heptensäuremethylester **271**


Die Verbindung wurde nach AAV 5 synthetisiert. Es wurden 357 mg (1.19 mmol, 94%) des erwünschten Produkts als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +30.1$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 8:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (dd, $J = 15.7, 8.0$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 153.3, 119.7, 80.0, 51.4, 40.9, 31.9, 26.1, 20.3, 17.5, 15.1, -3.7, -3.8 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}_1\text{Na}$: 323.2018, gefunden: 323.2005.

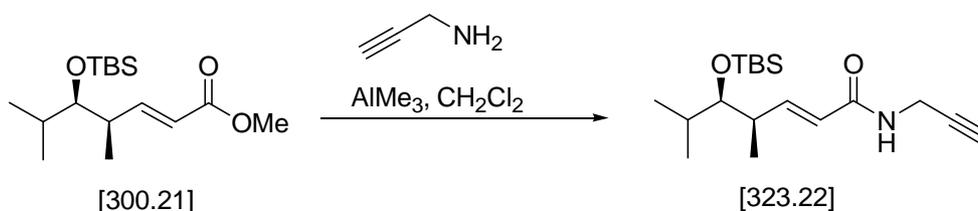
 5-(R)-(OTBS)-4-(R)-,6-dimethyl-2-heptensäureallylamid **246**


Allylamin (65 μL , 0.86 mmol) wird in CH_2Cl_2 (1 mL) aufgenommen und abgekühlt (0 °C). Langsam wird Trimethylaluminium (2M in Hexan, 0.43 mL, 0.86 mmol) zugetropft und das Gemisch 20 min bei RT gerührt. Anschließend wird der Ester **271** (130 mg, 0.43 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) zugegeben und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von 1M HCl (2 mL) bei 0 °C wird die Reaktion gequencht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 1:3) wird das erwünschte Amid (100 mg, 0.31 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +20.3$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 1H), 5.85 (dq, $J = 16.0, 5.8$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 15.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.18 (dd, $J = 17.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.94 (br t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.02 (s,

6H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 148.7, 134.3, 122.2, 116.5, 80.1, 80.1, 41.9, 40.8, 31.9, 26.1, 20.4, 17.3, 15.6, -3.6, -3.8 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_1\text{Si}_1\text{Na}$: 348.2335, gefunden: 348.2268.

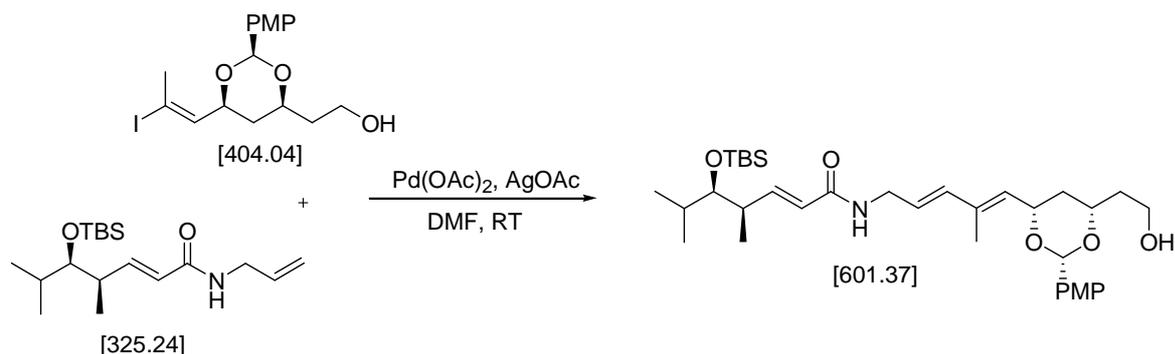
5-(R)-(OTBS)-4-(R)-,6-dimethyl-2-heptensäurepropargylamid **272**



Propargylamin (42 μL , 0.66 mmol) wird in CH_2Cl_2 (1 mL) aufgenommen und abgekühlt (0 $^\circ\text{C}$). Langsam wird Trimethylaluminium (2M in Hexan, 0.33 mL, 0.66 mmol) zugetropft und das Gemisch 20 min bei RT gerührt. Anschließend wird der Ester **271** (100 mg, 0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) zugegeben und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von 1M HCl (2 mL) bei 0 $^\circ\text{C}$ wird die Reaktion gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 1:3) wird das erwünschte Amid (93 mg, 0.29 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.1$ (c 1.0, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 3:1); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dd, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.73 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.20 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 149.3, 121.6, 80.0, 71.5, 40.8, 31.9, 29.2, 26.1, 20.4, 18.4, 17.2, 15.6, -3.6, -3.8 ppm; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_1\text{Si}_1\text{Na}$: 346.2178, gefunden: 346.2150.

5-(R)-(OTBS)-4-(R)-,6-dimethyl-2-heptensäure-(6,8-(S,S)-(PMP-dioxan)-4-methyl-2,4-decen-10-ol)-amid **243**



Zu einer Lösung vom Allylamid **246** (9 mg, 27.7 μmol) in DMF (0.2 mL) wird unter Lichtausschluss nacheinander $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 4 μmol), AgOAc (3 mg, 18 μmol) zugegeben. Anschließend wird das Iodid **247** (8 mg, 20.6 μmol) in DMF (0.2 mL) addiert und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wird direkt auf Kieselgel aufgetragen und durch Säulenchromatographie aufgereinigt. Nach der Reinigung wird das erwünschte Produkt als farbloses Öl erhalten (4 mg, 6.6 μmol , 32%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.6$ (c 0.7, CHCl_3); $R_f = 0.18$ (PE/EtOAc 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.68 (dt, $J = 15.7, 6.3$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (q, $J = 5.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.46 (q, $J = 13.8, 7.6$ Hz, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.02 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 165.7, 159.9, 148.8, 136.1, 135.2, 132.4, 130.8, 128.8, 127.4, 125.4, 122.1, 113.6, 100.7, 80.1, 73.9, 68.1, 55.3, 41.3, 40.8, 38.7, 37.9, 36.5, 31.9, 30.3, 20.4, 18.4, -3.6, -3.8 ppm; HRMS-ESI $[M+H]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{N}_1\text{Si}_1$: 602.3877, gefunden: 602.3881.

7. LITERATURVERZEICHNIS

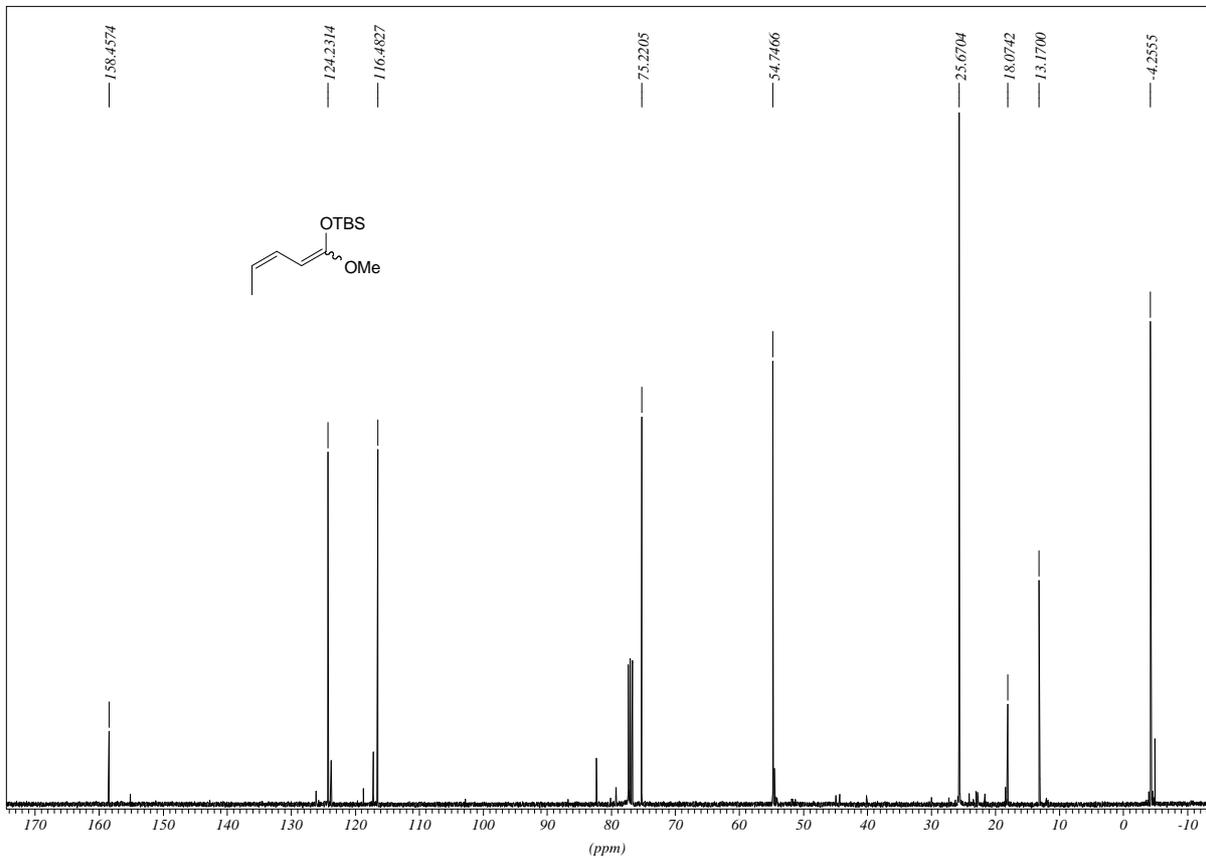
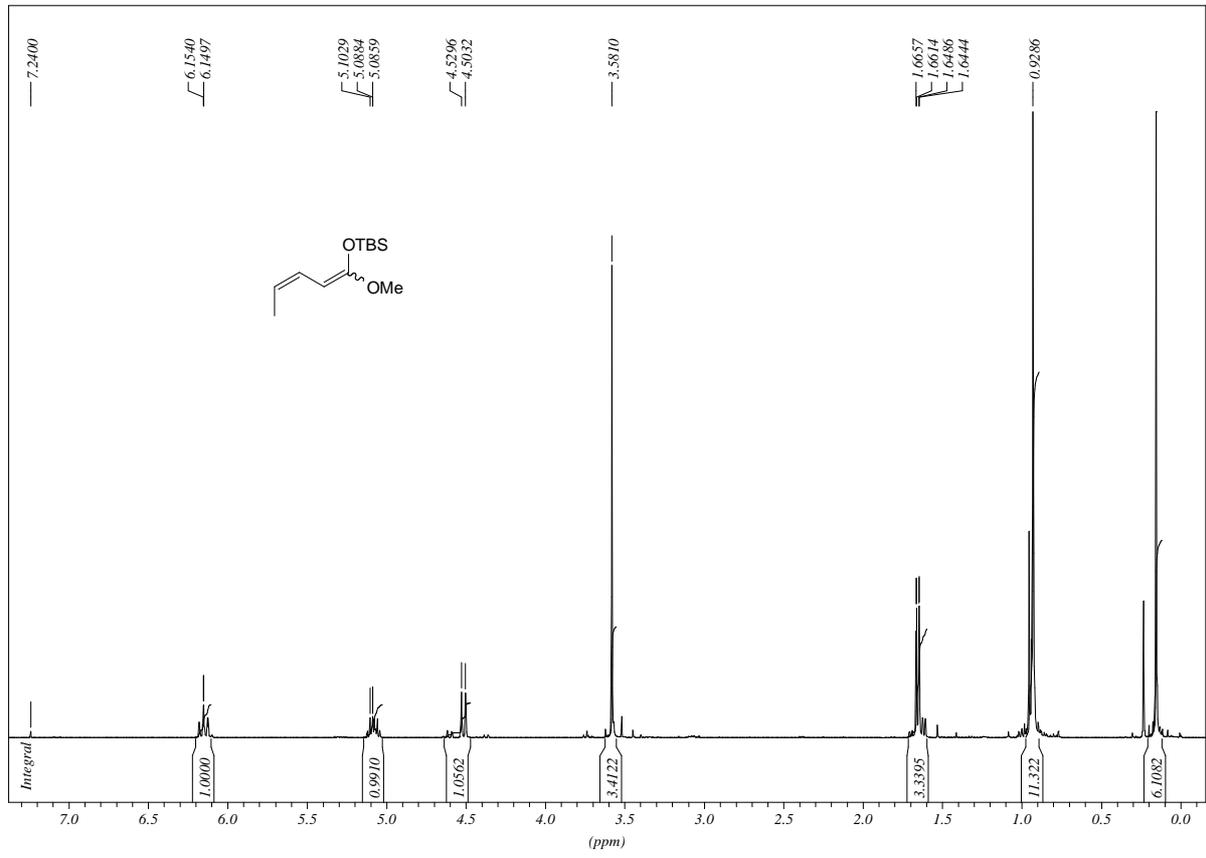
- [1] J. Rohr, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2967; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2847.
- [2] B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, W. Steglich, *Römpp, Naturstoffe*, 10. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York, 1997, 380.
- [3] A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721.
- [4] U. Klar, B. Buchmann, W. Schwede, W. Skuballa, J. Hoffmann, R. B. Lichtner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8110; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7942.
- [5] J. Staunton, K. Weissmann, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
- [6] C. A. Wurtz, *J. Prakt. Chemie* **1872**, *5*, 457.
- [7] A. P. Borodin, *Ber.6* **1873**, *6*, 982.
- [8] H. E. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- [9] a) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569; b) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 602; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 585.
- [10] R. B. Woodward in *Perspectives in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Todd), Wiley-Interscience, New York, 1956, 160.
- [11] R. B. Woodward, E. Logush, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, K.W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.
- [12] a) B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506; b) L. M. Geary, P. G. Hultin *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131.
- [13] a) D. A. Evans, J. R. Gage, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83; b) D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876; c) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- [14] D. A. Evans, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.
- [15] C. H. Heathcock, M. A. Walker, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.
- [16] I. Paterson, A. Lister, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4787.
- [17] a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1012; b) K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 989; c) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- [18] R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
- [19] Y. Yamamoto, H. Yatagati, Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107.
- [20] C. Gennari, A. Bernardi, L. Colombo, C. Scolastico, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5812.
- [21] M. T. Reetz, A. E. Vougioukas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 793.
- [22] a) T. Bach, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 433; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 417; b) T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570; c) H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137.
- [23] G. R. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.
- [24] R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1.
- [25] J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2433.
- [26] M. W. Rathke, D. Sullivan, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4249.
- [27] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley-Interscience, New York, 1996, 45.

- [28] a) S. E. Denmark, J. R., Jr. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682; b) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 43; c) A. Soriente, M. De Rosa, R. Villano, A. Scettri, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 993; d) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.
- [29] a) C. J. Brennan, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5195; b) G. Bluet, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5507; c) G. Bluet, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293; d) G. Bluet, J.-M. Campagne, *Synlett* **2000**, 221; e) G. Bluet, B. Bazán-Tejeda, J.-M. Campagne, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807; f) B. Bazán-Tejeda, G. Bluet, G. Broustal, J.-M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8358.
- [30] B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124.
- [31] I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *5*, 9413.
- [32] a) M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364; b) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5093; c) F. P. Liesener, U. Jannsen, M. Kalesse, *Synthesis* **2006**, 2590; d) F. P. Liesener, M. Kalesse, *Synlett* **2005**, 2236; e) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Synthesis* **2002**, 2007; f) T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174.
- [33] a) M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269; b) J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561; c) N. Rahn, M. Kalesse, *Synlett* **2005**, 863.
- [34] E. M. Carreira, A. S. Roberti, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4323.
- [35] a) S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405; b) S. E. Denmark, J. R., Jr. Heemstra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2303; c) S. E. Denmark, J. R., Jr. Heemstra, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5668; d) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800.
- [36] V. Gutmann, *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*; Plenum Press: New York, 1978, 1.
- [37] a) R. Villano, M. R. Acocella, A. Massa, L. Palombi, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3332; b) S. E. Denmark, S. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8971.
- [38] a) S.-i. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604; b) T. Nakamura, S.-i. Shirokawa, S. Hosokawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 677; c) S.-i. Shirokawa, M. Shinoyama, I. Ooi, A. Hosokawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 849; d) M. Shinoyama, S.-i. Shirokawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1277.
- [39] a) M. E. Botha, R. G. F. Giles, S. C. Yorke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 85; b) D. Cameron, R. M. Heisey, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 109; c) D. W. Cameron, M. G. Looney, J. A. Patterman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7555; d) P. Galatsis, J. J. Manwell, S. D. Millan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5261.
- [40] D. J. Morrison, W. E. Piers, M. Parvez, *Synlett* **2004**, 2429.
- [41] H. Wittig, W. Herwig, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 962.
- [42] M. Cereghetti, R. Schmid, P. Schönholzer, A. Rageot, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5343.
- [43] M. Reetz, M. Willhun, C. Psiorz, R. Goddard, *Chem. Comm.* **1999**, *12*, 1105.
- [44] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129.
- [45] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.
- [46] H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207.
- [47] T. R. Kelly, A. Whiting, N. S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510.
- [48] H. Ishitani, Y. Yamashita, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5403.
- [49] M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1435.
- [50] J. Haßfeld, Diplomarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2001**.

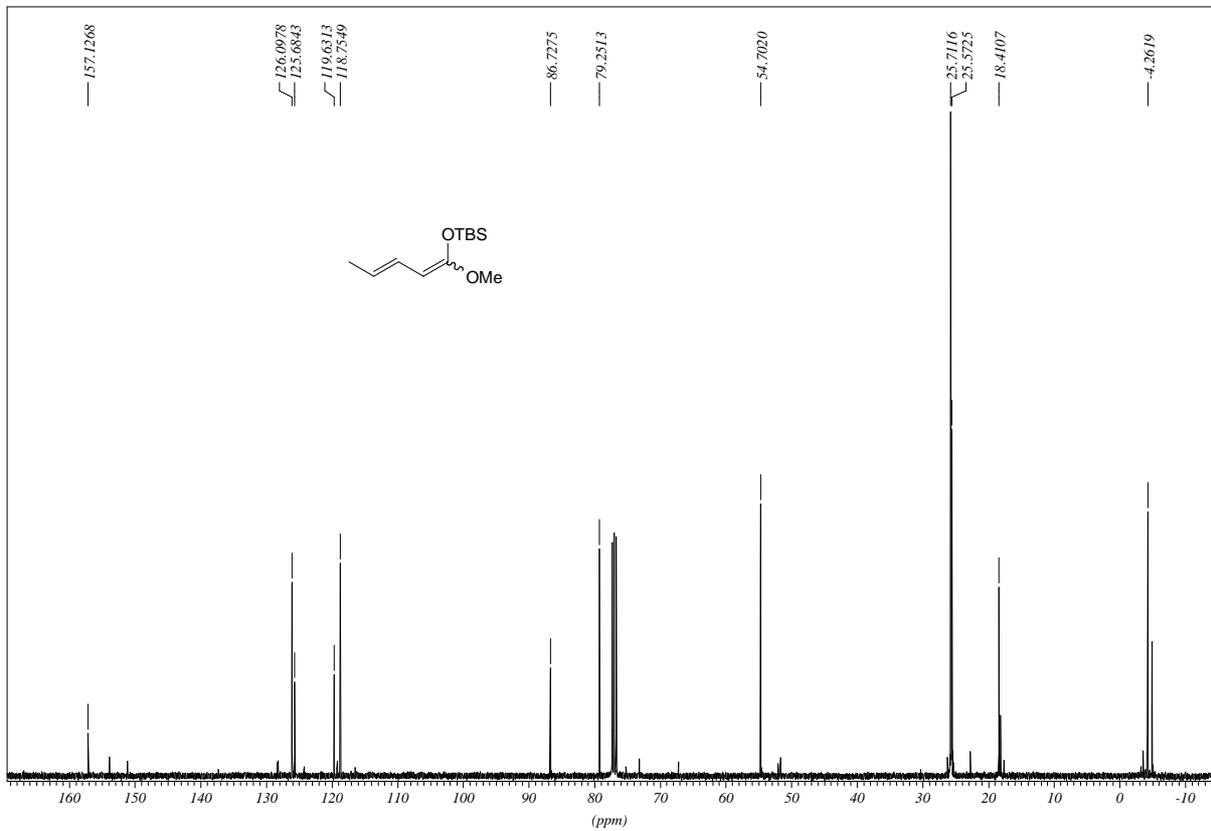
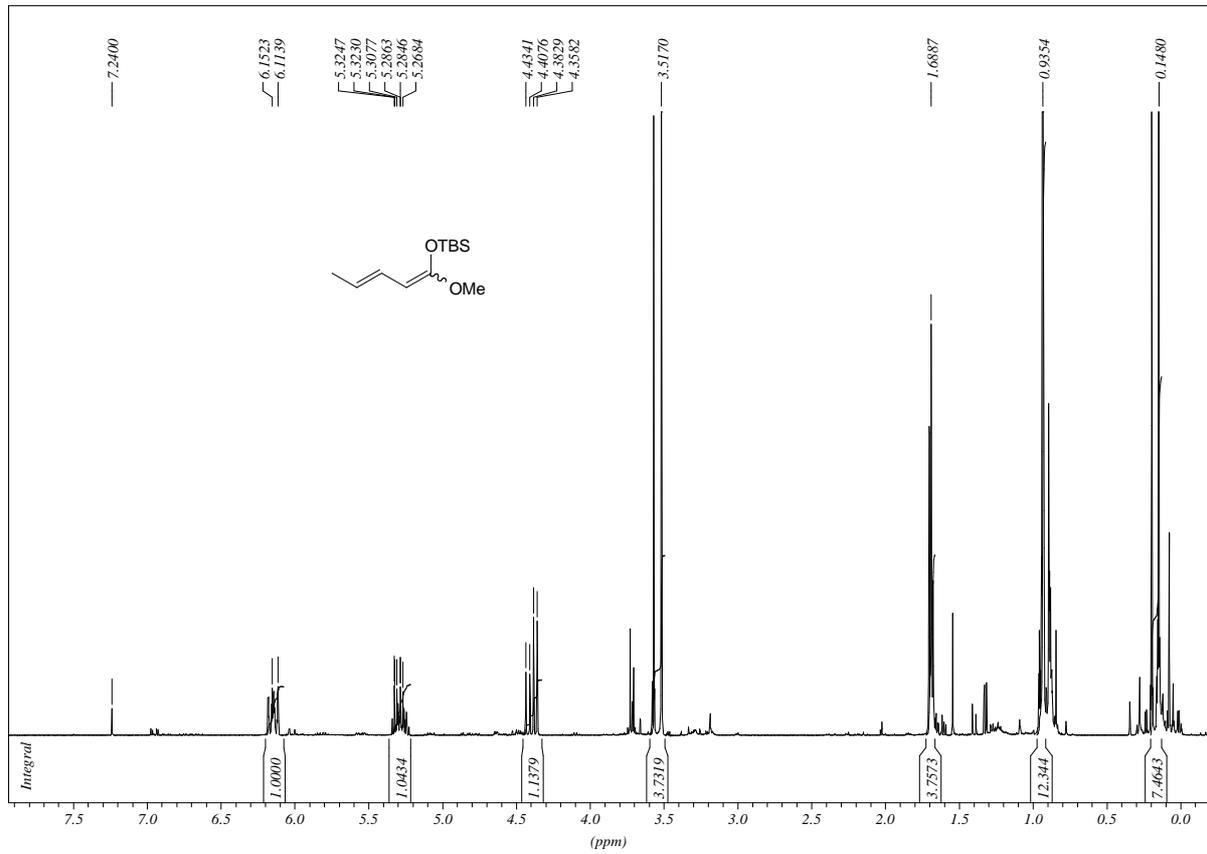
- [51] a) H. J. C. Yeh, S. K. Balani, H. Yagi, R. M. E. Greene, N. D. Sharma, D. R. Boyd, D. M. Jerina, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5439; b) L. M. Sweeting, D. C. Crans, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2273.
- [52] L. V. Heumann, G. E. Keck, *Org. Lett.* **2007**, *27*, 4275.
- [53] E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.
- [54] R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360.
- [55] a) Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1321; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1261; b) S. Anne, W. Yong, M. Vandewalle, *Synlett* **1999**, 1435.
- [56] a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1988**, *9*, 1; b) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- [57] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1428.
- [58] S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15721.
- [59] D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859.
- [60] a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; b) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.
- [61] D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033.
- [62] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Nee, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- [63] M. Horikawa, J. Busch-Petersen, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.
- [64] G. Bluet, J. M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293.
- [65] G. Islas-Gonzales, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 30.
- [66] J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [67] D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, *Synlett* **1990**, 197.
- [68] M. Takasu, H. Yamamoto, *Synlett* **1990**, 194.
- [69] S.-i. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276.
- [70] S.-i. Kiyooka, M. A. Hena, T. Yabukami, K. Murai, F. Goto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7511.
- [71] R. Fujiyama, K. Goh, S.-i. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1211.
- [72] E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.
- [73] K. Ishihara, S. Kondo, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9125.
- [74] E. W. McChesney, W. K. Swann, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1116.
- [75] T. Harada, H. Iwai, H. Takatsuki, K. Fujita, M. Kubo, A. Oku, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2101.
- [76] X. Wang, S. Adachi, H. Iwai, H. Takatsuki, K. Fujita, M. Kubo, A. Oku, T. Harada, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10046.
- [77] Y. Su, Masterarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- [78] M. Horzella, Diplomarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2006**.
- [79] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543; b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- [80] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637.
- [81] A. B. III. Smith, J.A. Jurica, S. P. Walsh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5625.
- [82] a) K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwauaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254; b) K. Ishihara, T. Maruyama, M. Mouri, Q. Gao, K. Furuta, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3483.
- [83] M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 839.
- [84] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.
- [85] R. K. Jr. Boeckman, J. E. Pero, D. J. Boehmler, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032.

- [86] D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.
- [87] K. Futatsugi, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1508; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1484.
- [88] F. Kazmierczak, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3988.
- [89] M. T. Crimmins, R. S. Al-awar, I. M. Vallin, W. G. Hollis, R. O'Mahony, J. G. Lever, D. M. Bankaitis-Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7513.
- [90] a) M. G. Brazhnikova, M. K. Kudinova, N. P. Potapova, T. M. Filippova, E. Borowski, Y. Zelinski, J. Golik, *Bioorgan. Khim.* **1976**, *2*, 149; b) J. W. Chamberlin, S. Chen, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 197.
- [91] a) T. A. Mukhtar, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 529; b) C. Cocito, A. Kaji, *Biochimie* **1971**, *53*, 763; c) C. Cocito, M. Giambattista, *Mol. Gen. Genet.* **1978**, *166*, 53; d) H. L. Ennis, *Biochemistry* **1971**, *10*, 1265; e) M. B. Purvis, D. G. I. Kingston, N. Fujii, H. G. Floss, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 302; f) R. Parfait, C. Cocito, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 5496.
- [92] M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 47.
- [93] a) G. A. Pankuch, L. M. Kelly, G. Lin, A. Bryskier, C. Couturier, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 3270; b) S. Mabe, W. S. Champney, *Curr. Microbiol.* **2005**, *51*, 363; c) M. Dupuis, R. Leclercq, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 237.
- [94] a) A. I. Meyers, J. P. Lawson, D. G. Walker, R. J. Linderman, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5111; b) P. Helquist, M. Bergdahl, R. Hett, A. R. Gangloff, M. Demillequand, M. Cottard, M. M. Mader, T. Friebe, J. Iqbal, Y. Wu, B. Akermark, T. Rein, N. Kann, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2063; c) R. H. Schlessinger, E. J. Iwanowicz, J. P. Springer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1489; d) R. D. Wood, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4391; e) L. Liu, R. S. Tanke, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5332; f) N. Adje, P. Breuilles, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4631; g) M. S. Mortensen, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3105.
- [95] F. Tavares, J. P. Lawson, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3303.
- [96] R. H. Schlessinger, Y.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3301.
- [97] A. K. Ghosh, W. Liu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7908.
- [98] C. J. Brennan, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5195.
- [99] H. Zhang, K. A. Lerro, S.-i. Takekuma, D.-J. Baek, C. Moquin-Pathey, M. F. Boehm, K. Nakanishi *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6823.
- [100] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446.
- [101] K. M. Nicholas, R. Petit, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, C21-C24; b) B. J. Teobald, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133.
- [102] P. Ganesh, K. M. Nicholas, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5587.
- [103] a) M. M. Claffrey, C. J. Hayes, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8267; b) J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738.
- [104] J. A. Marshall, S. Xie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7230.
- [105] A. B. Smith, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942.
- [106] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171.
- [107] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- [108] L. Capella, A. Degl'Innocenti, A. Mordini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *Synthesis* **1991**, 1201.
- [109] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 866; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- [110] S. A. Frank, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316.
- [111] a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- [112] T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 1287.
- [113] T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 324.
- [114] M. Kalesse, M. Quitschalle, C. P. Khandavalli, A. Saeed, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3107.

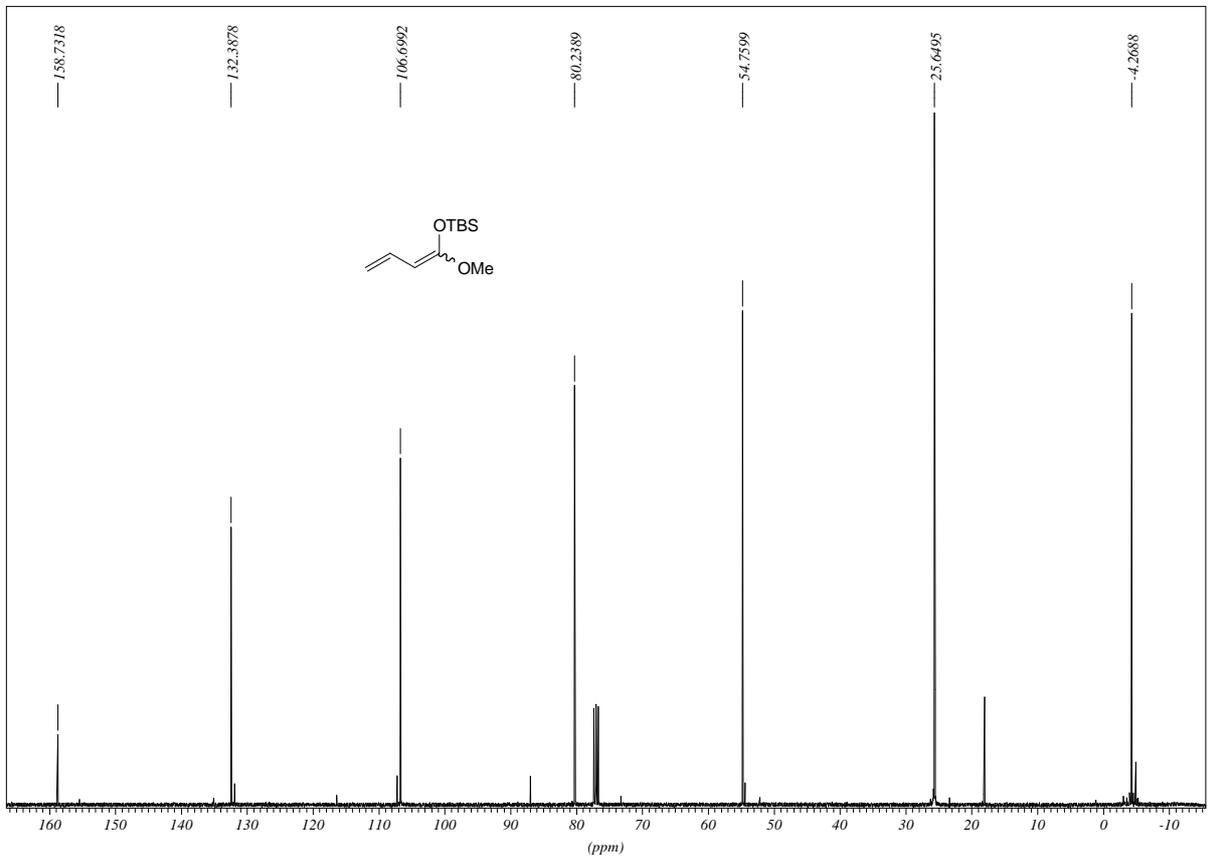
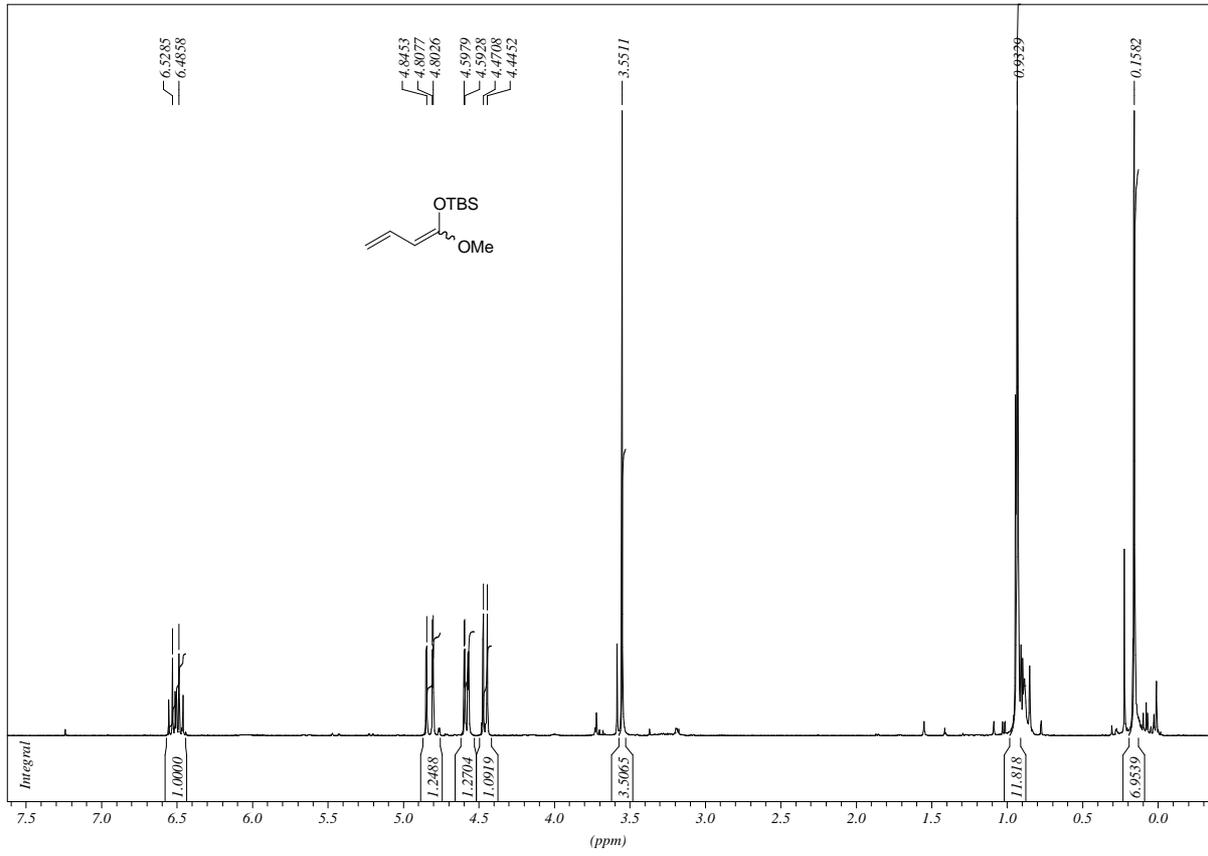
Spektrenanhang



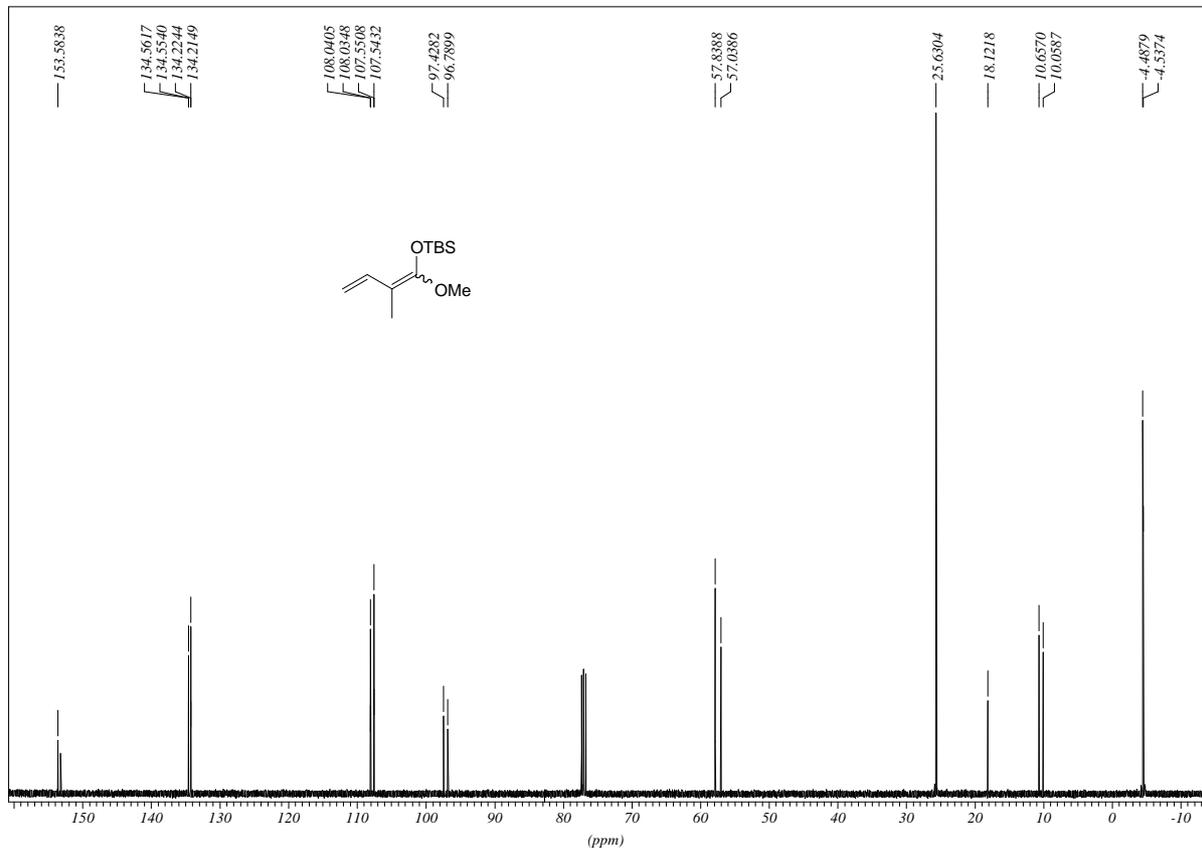
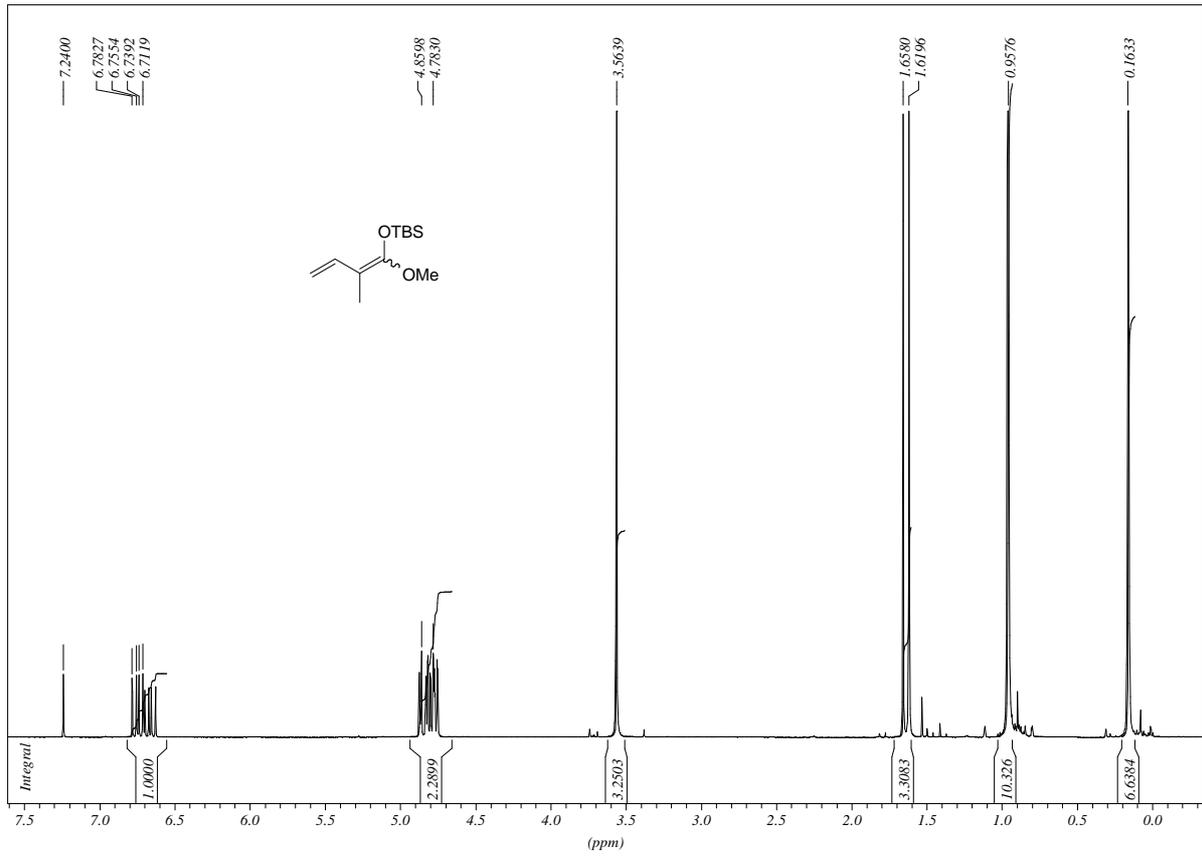
Spektrenanhang



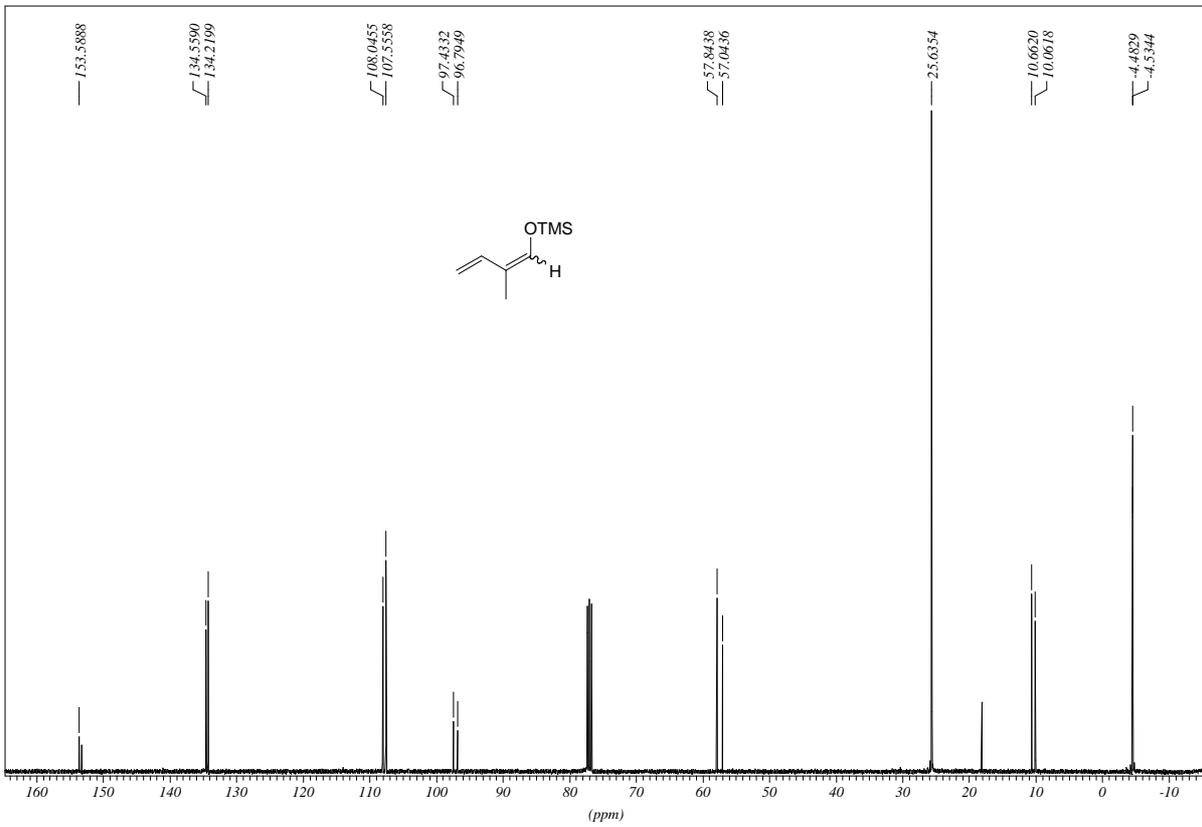
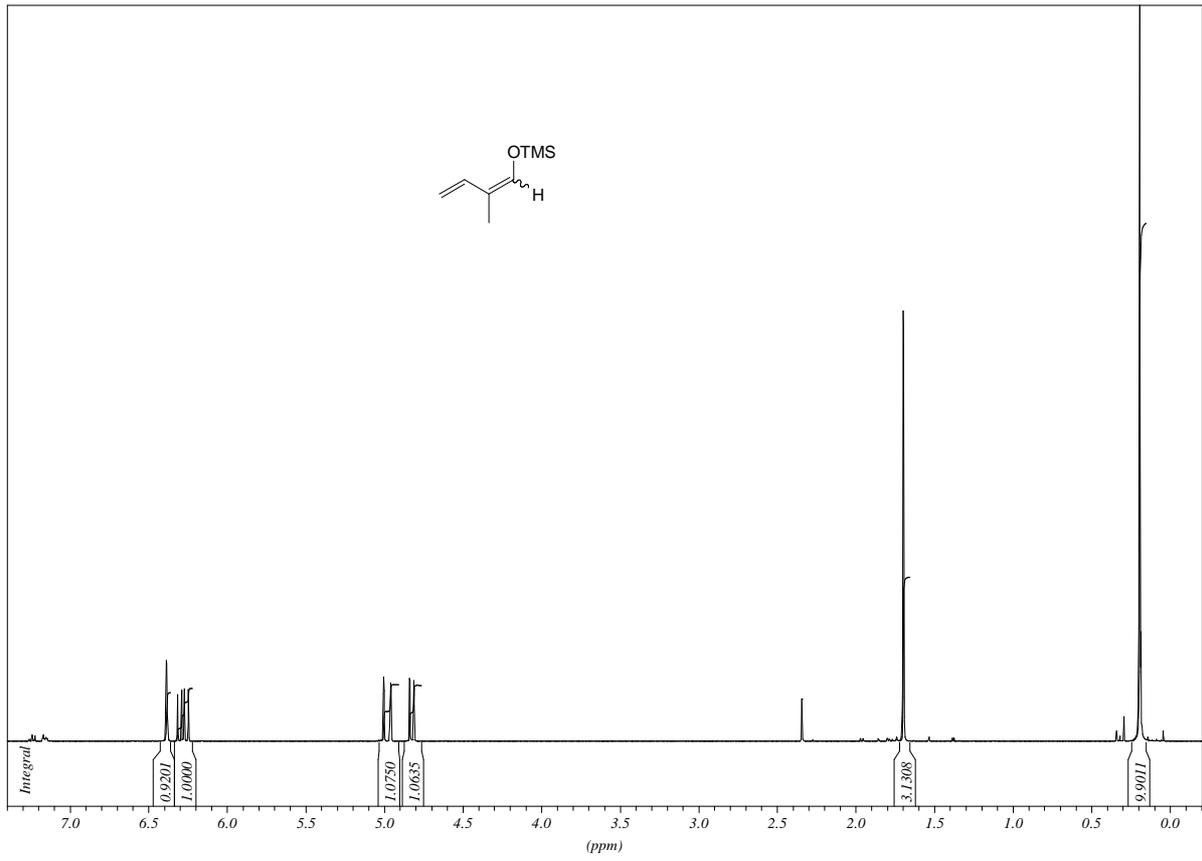
Spektrenanhang



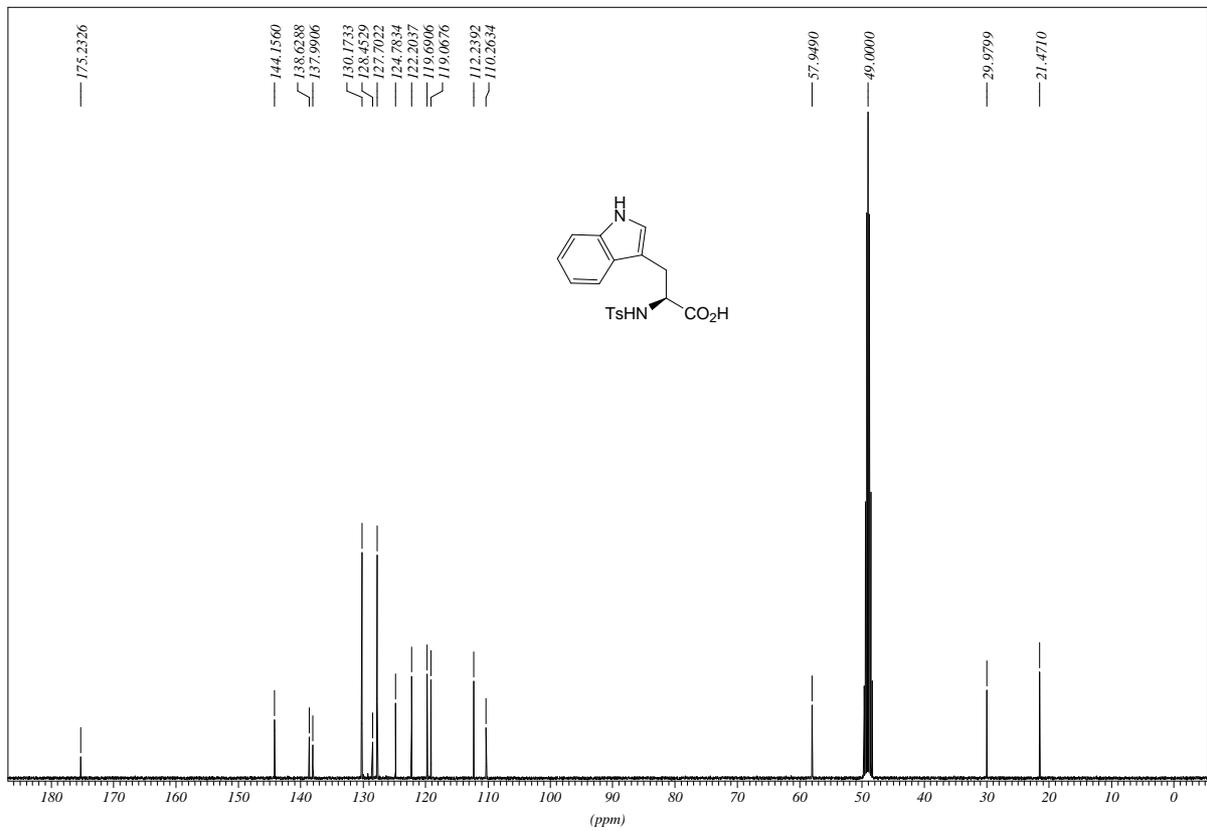
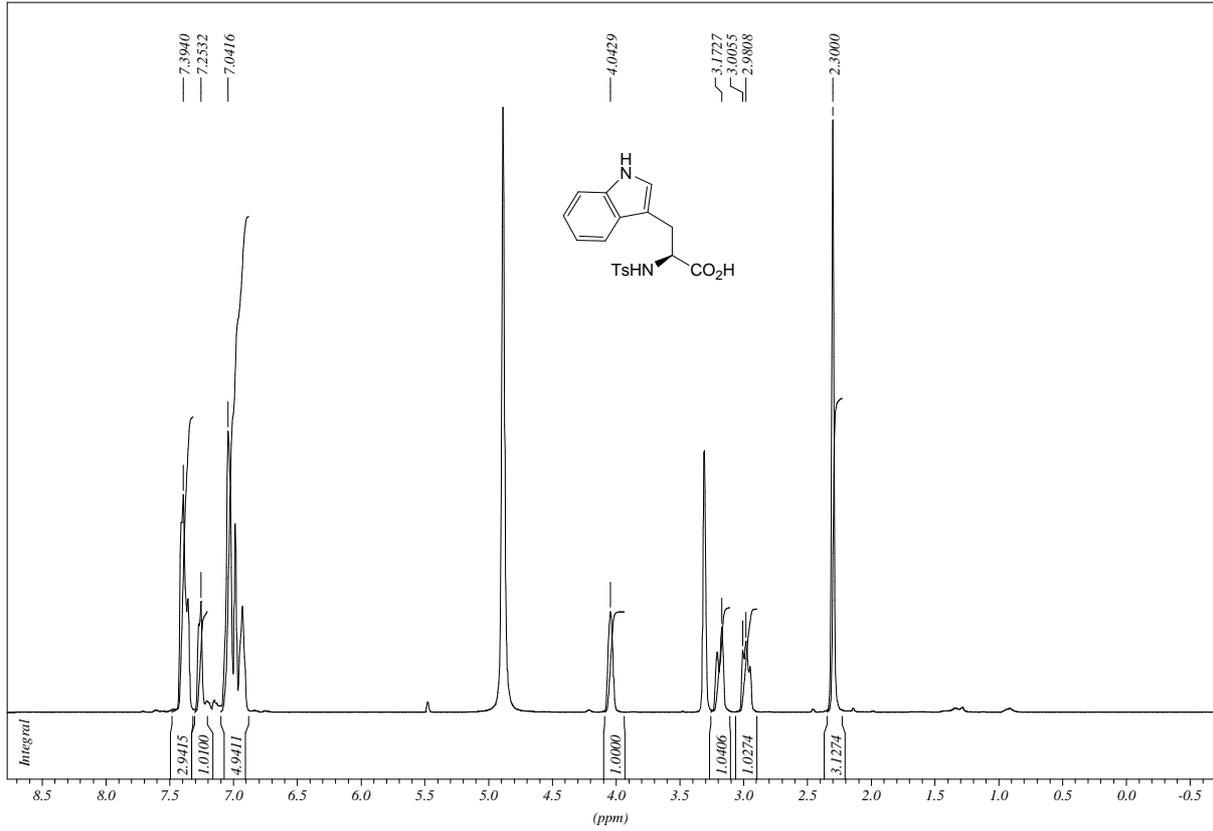
Spektrenanhang



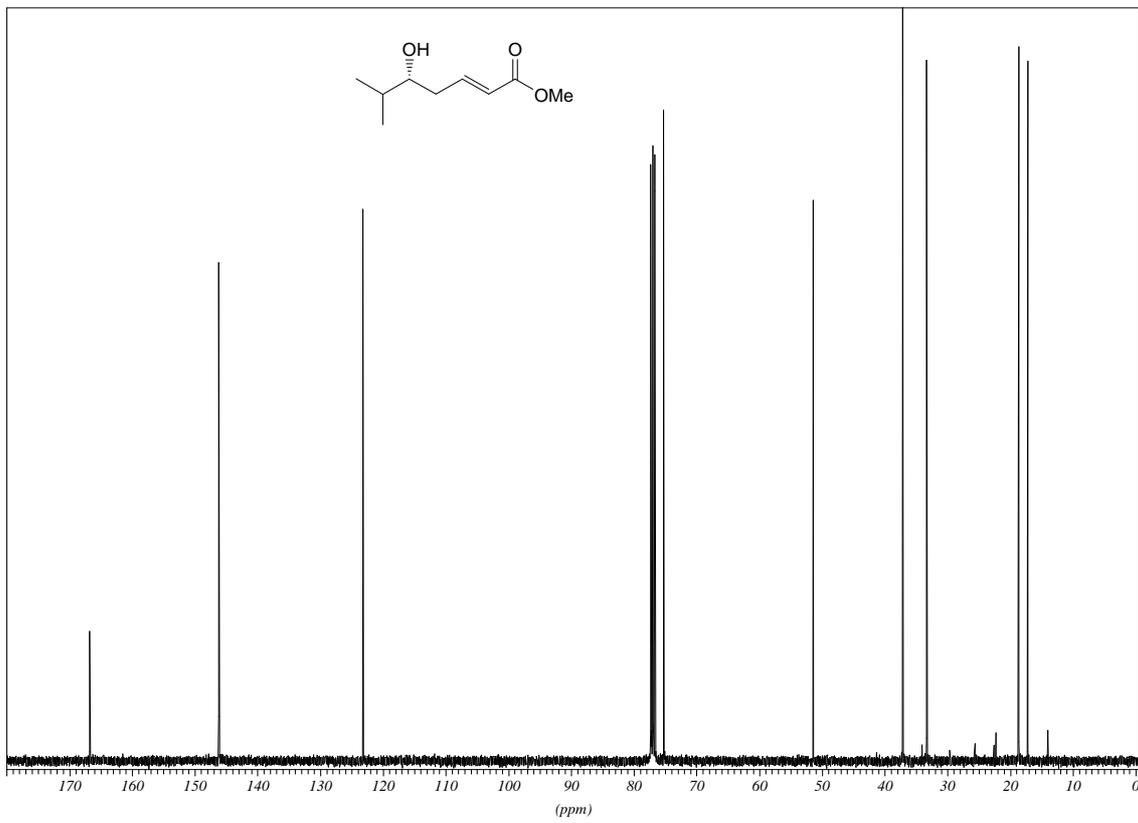
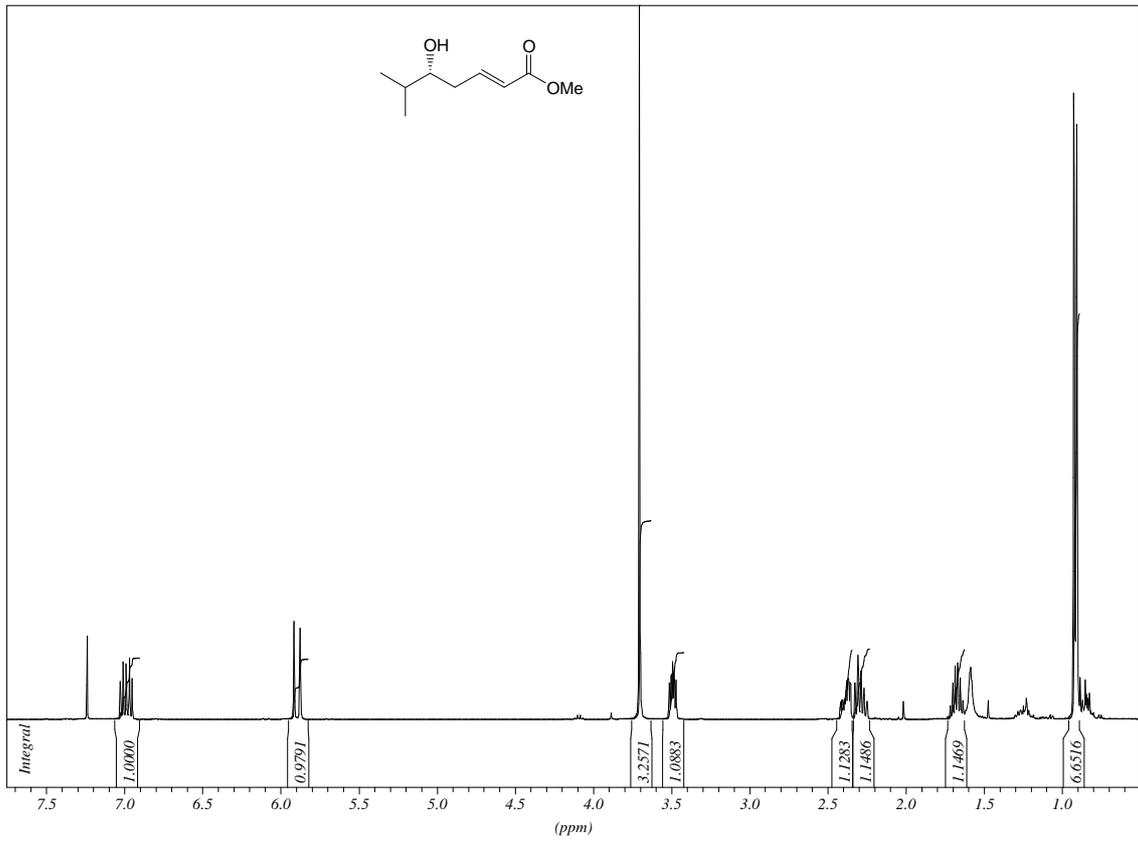
Spektrenanhang



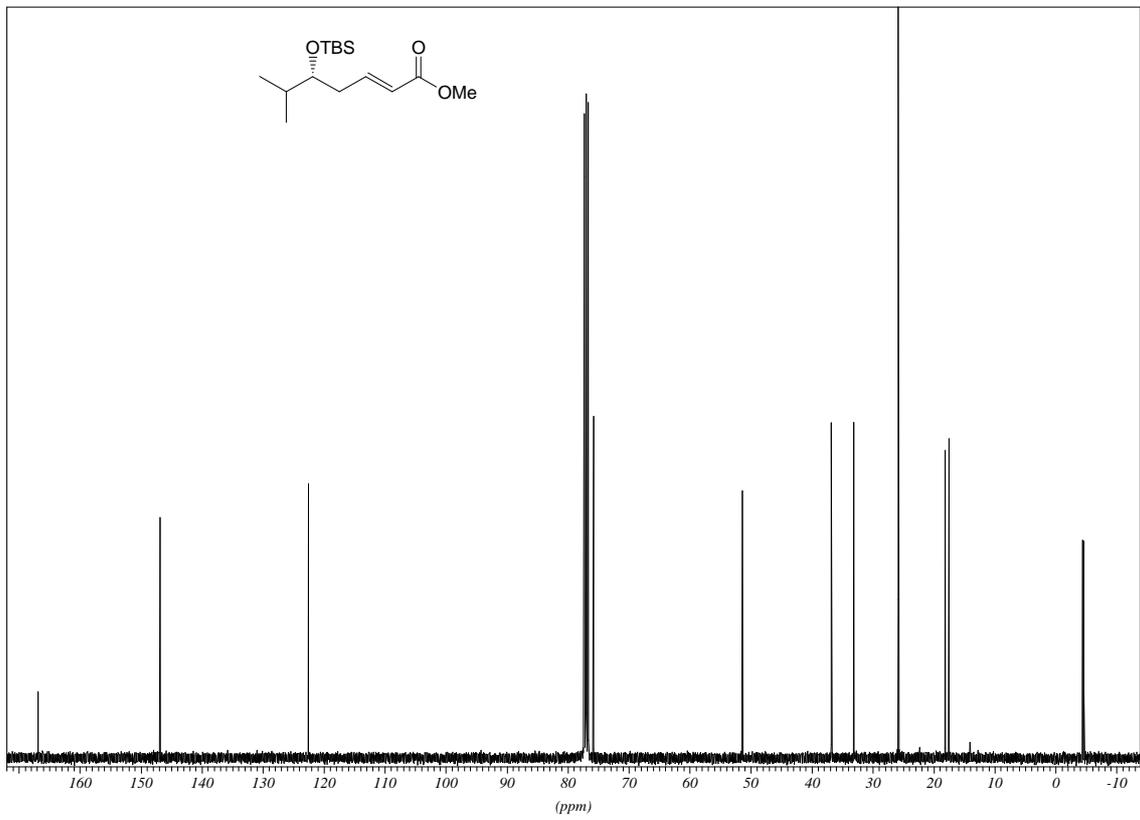
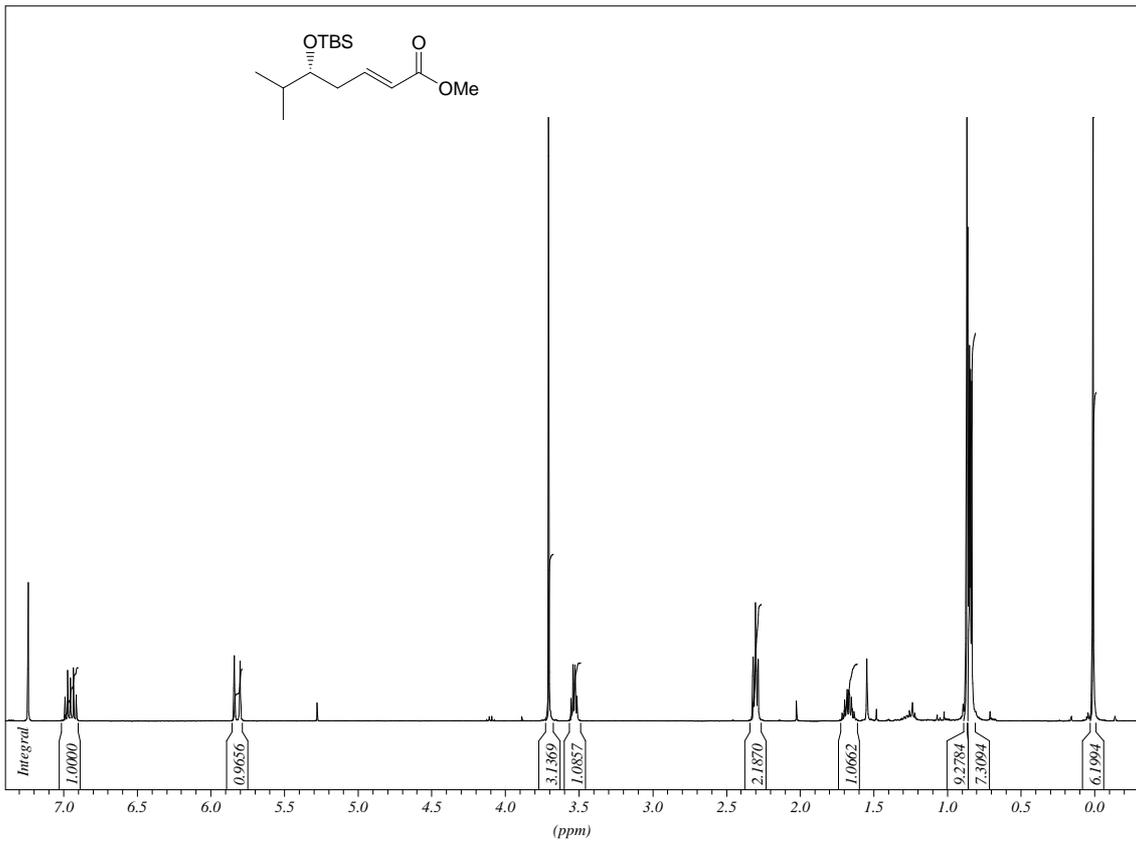
Spektrenanhang



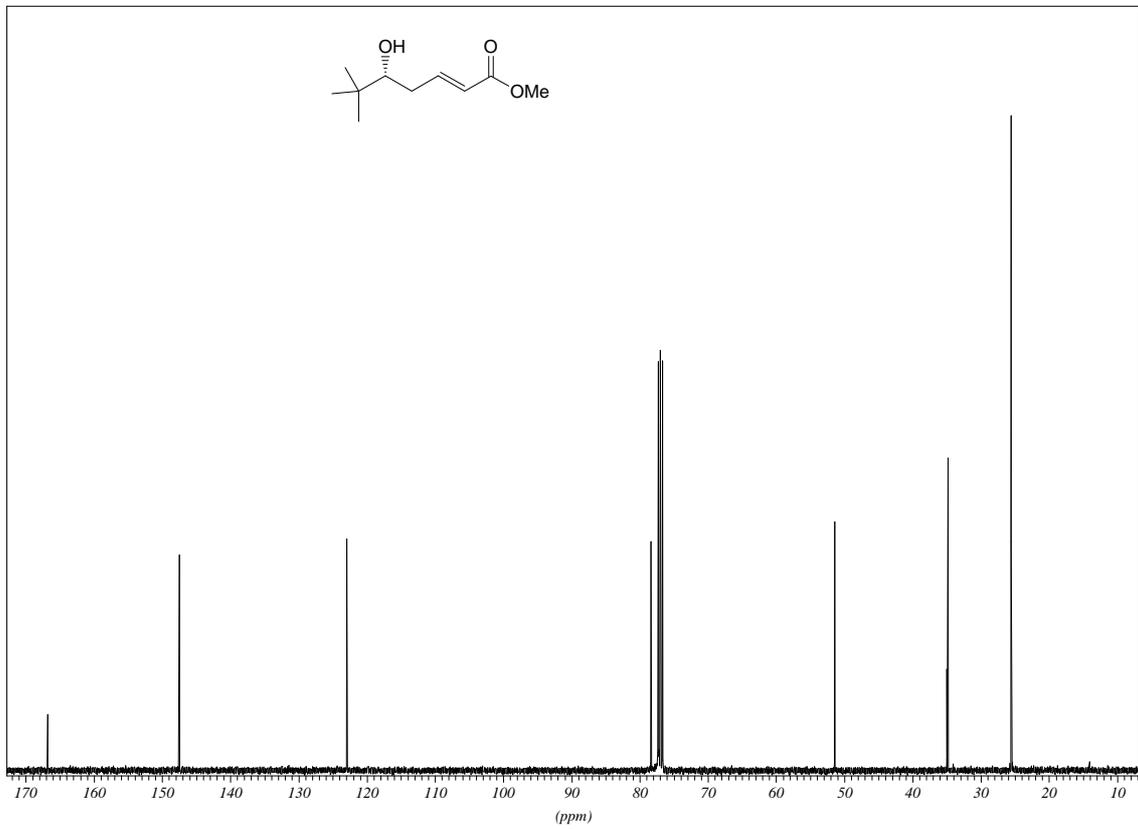
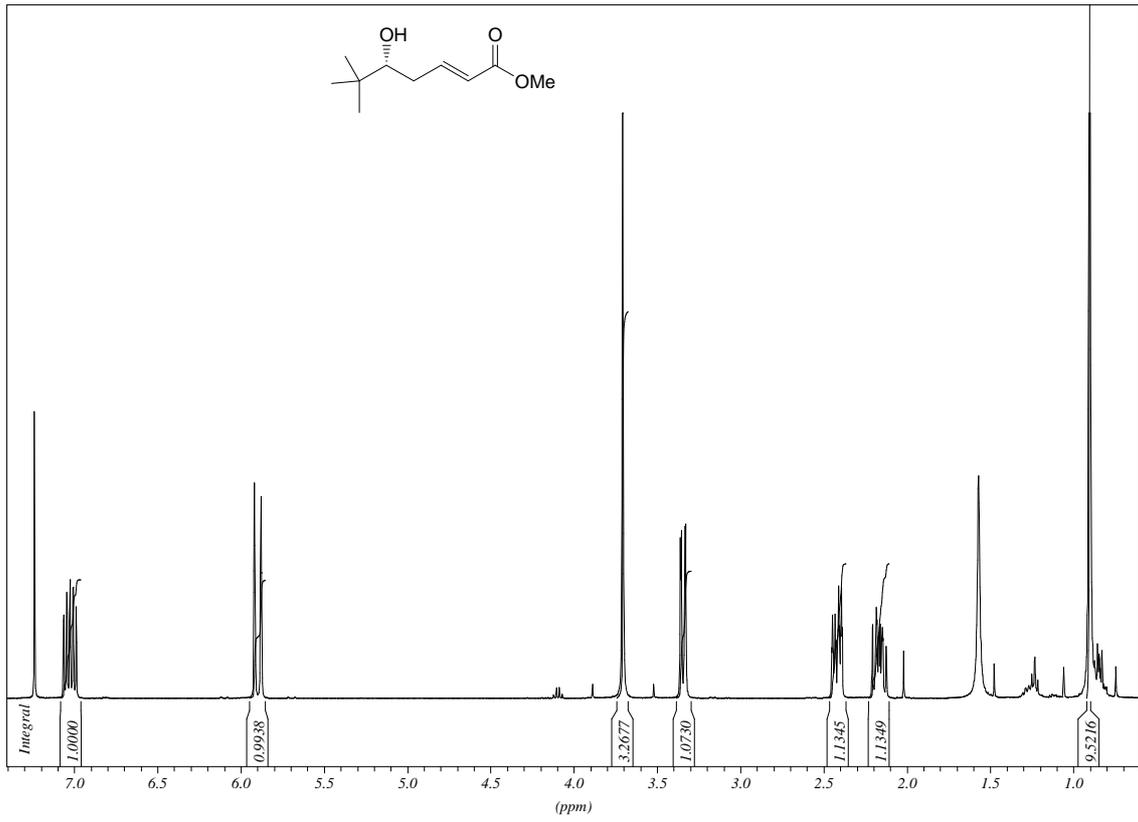
Spektrenanhang



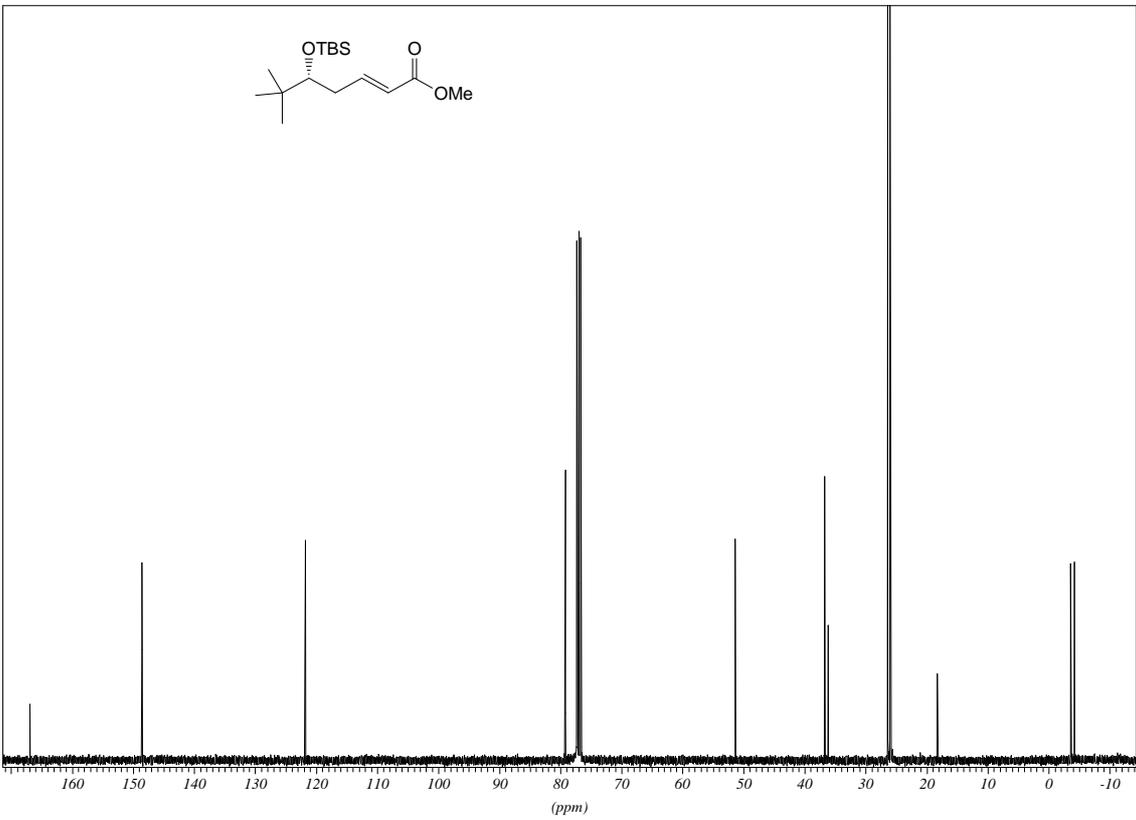
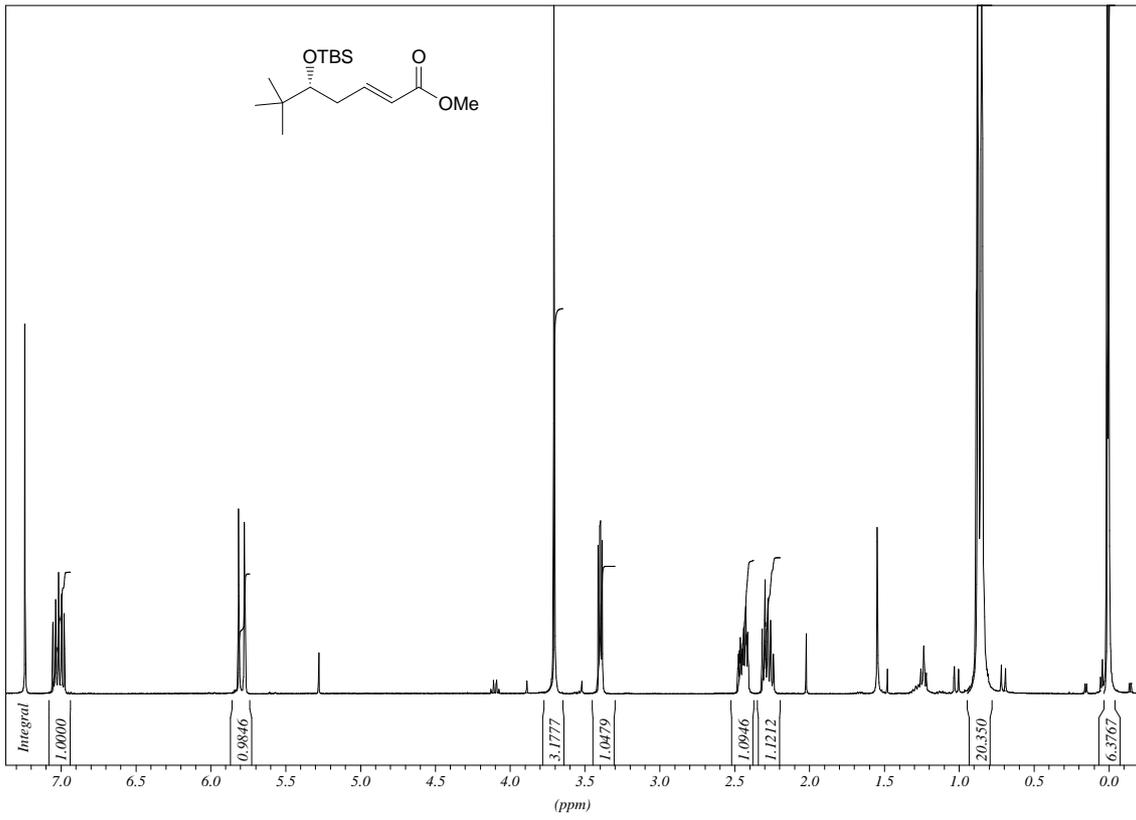
Spektrenanhang



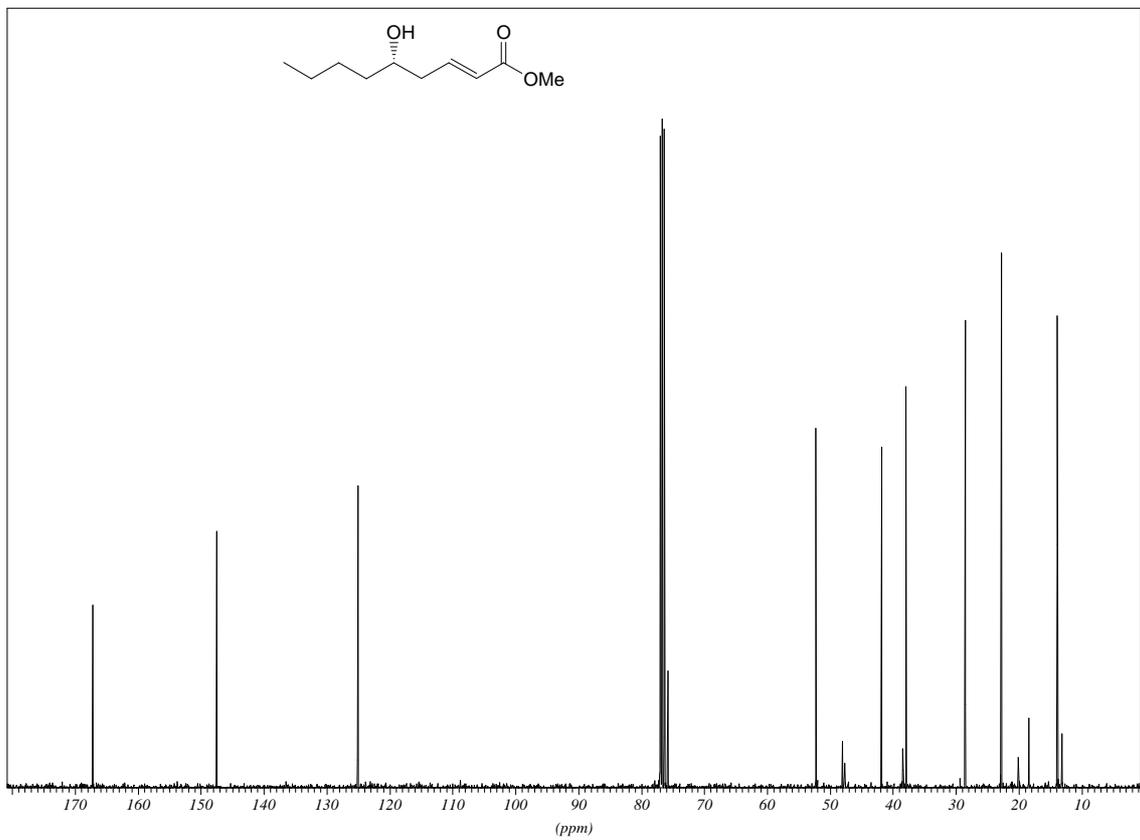
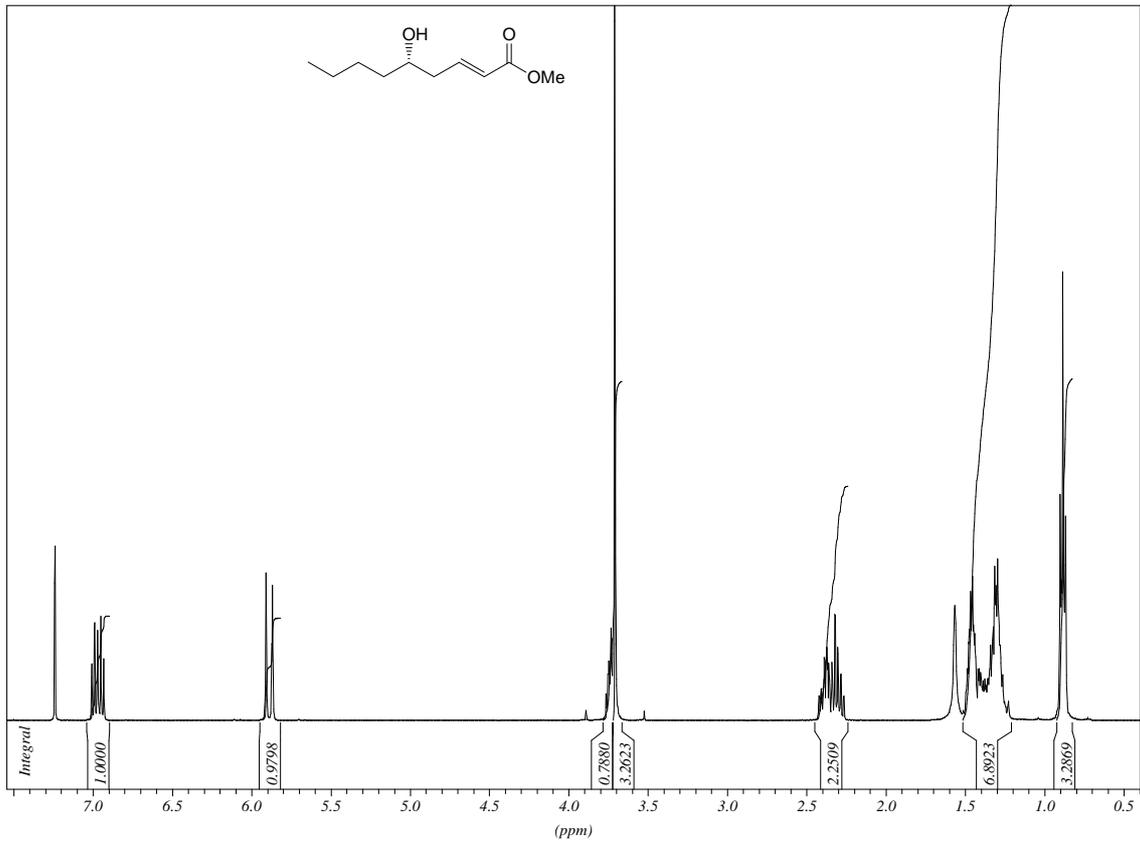
Spektrenanhang



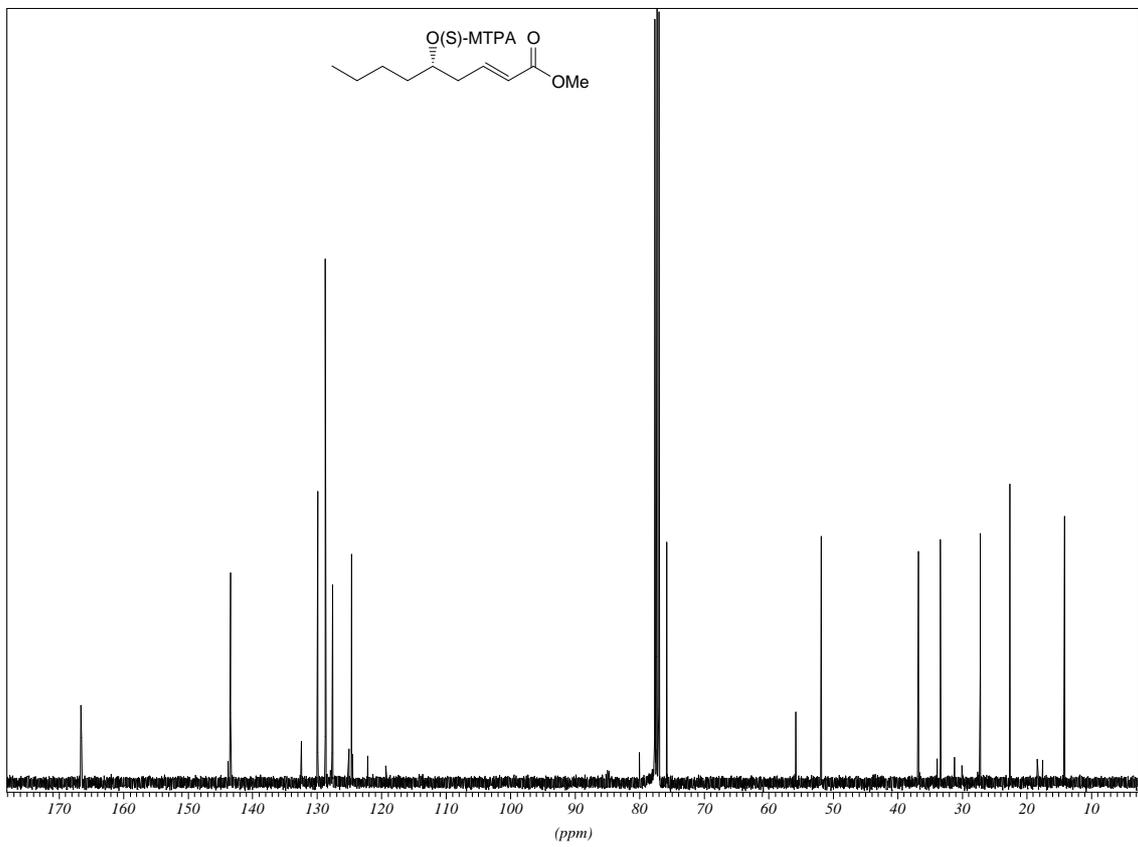
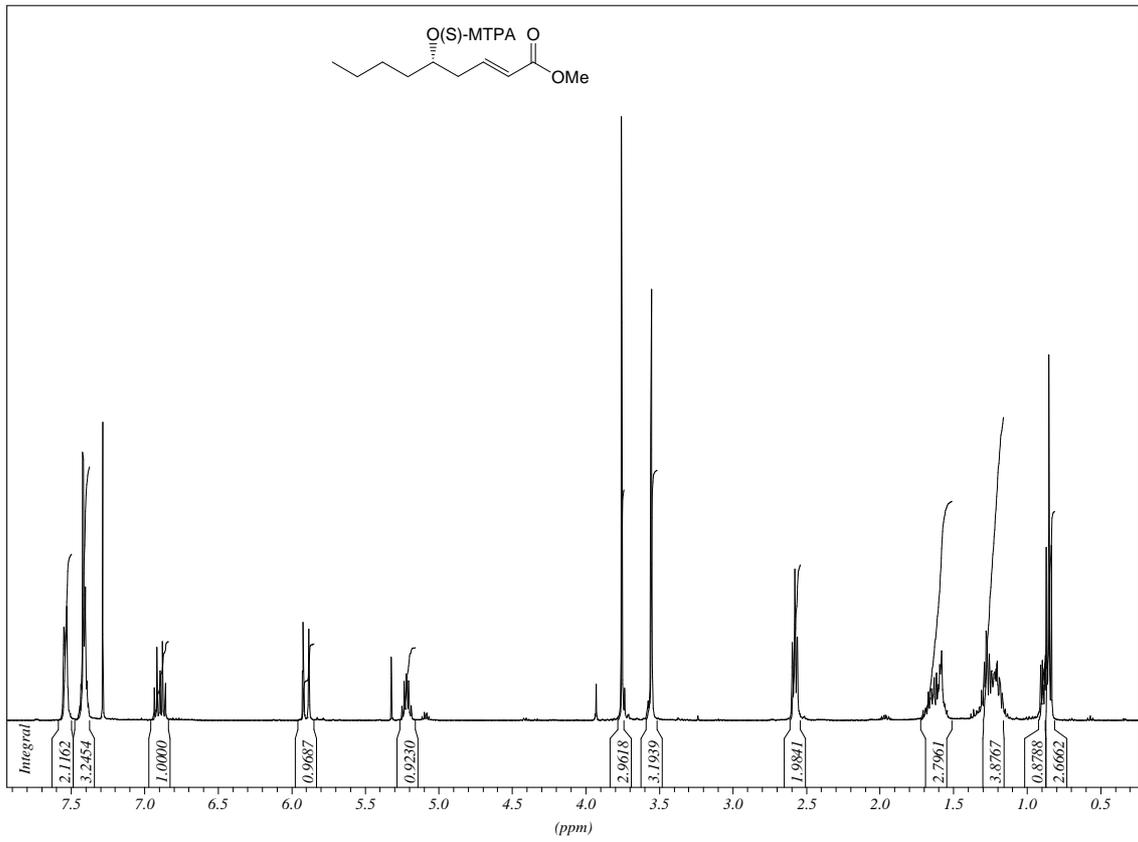
Spektrenanhang



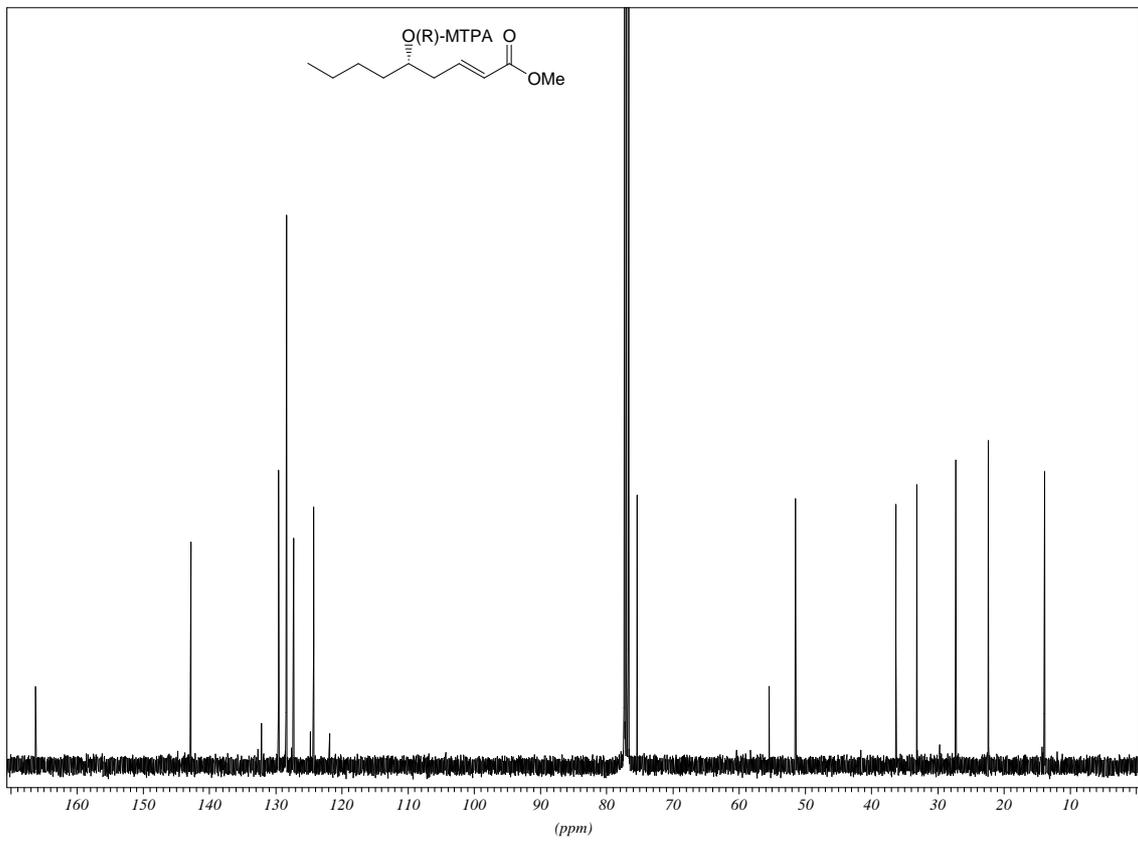
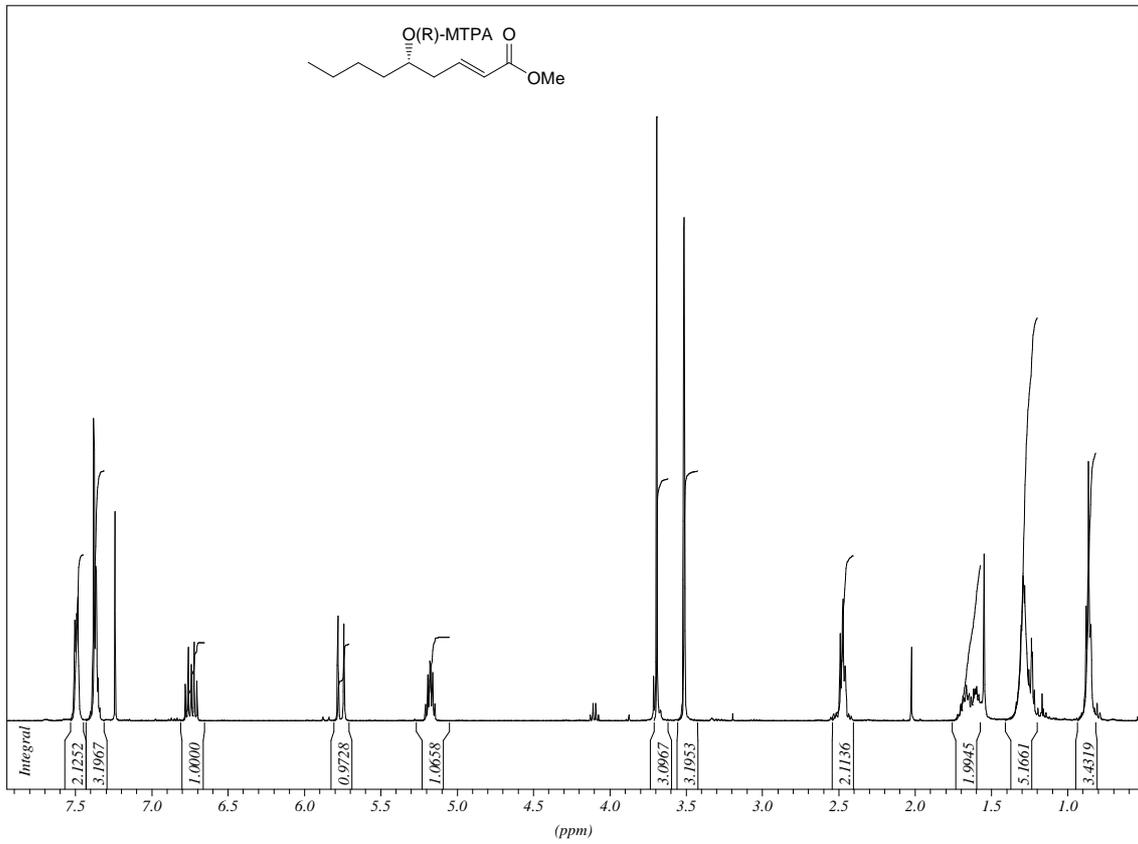
Spektrenanhang



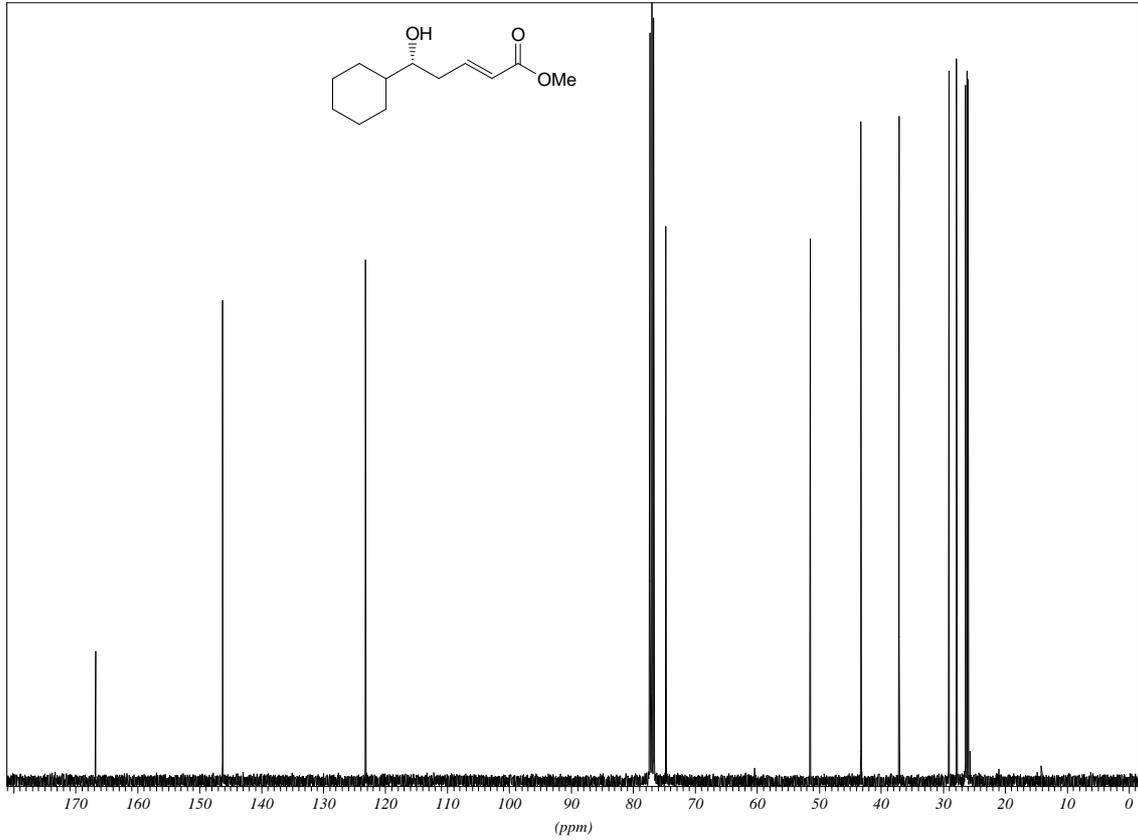
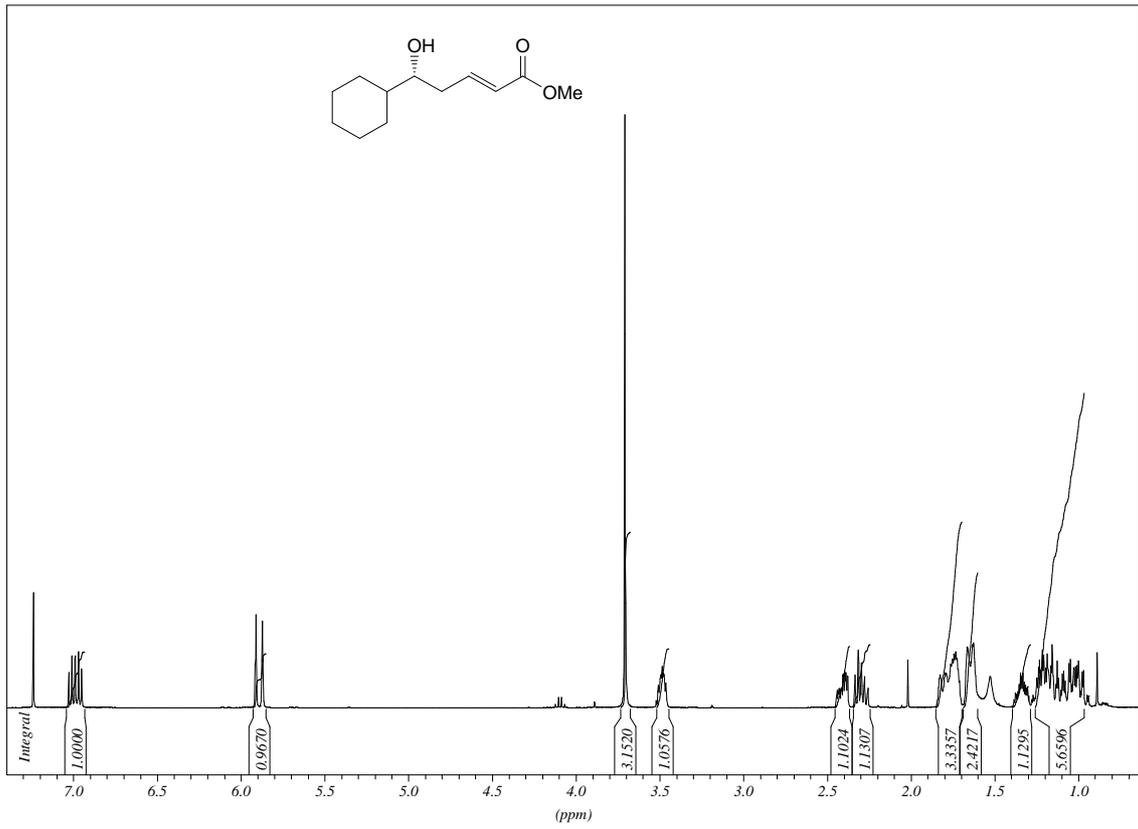
Spektrenanhang



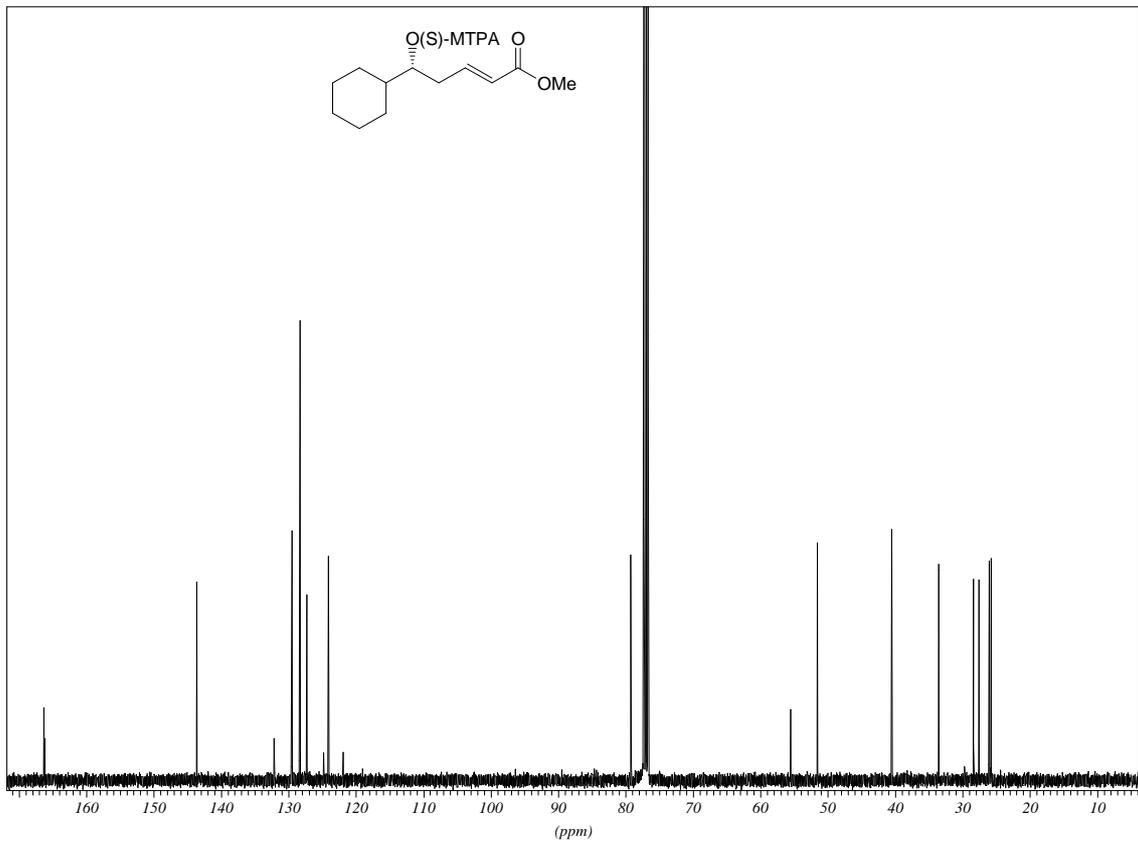
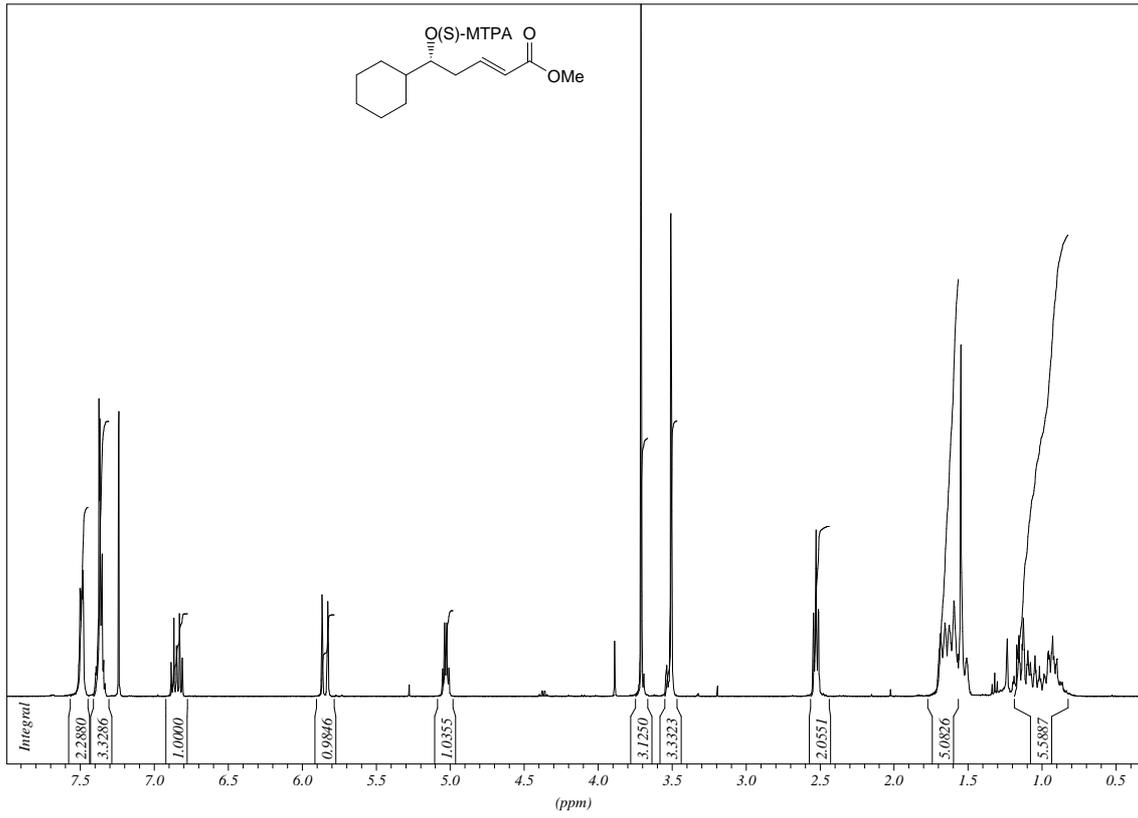
Spektrenanhang



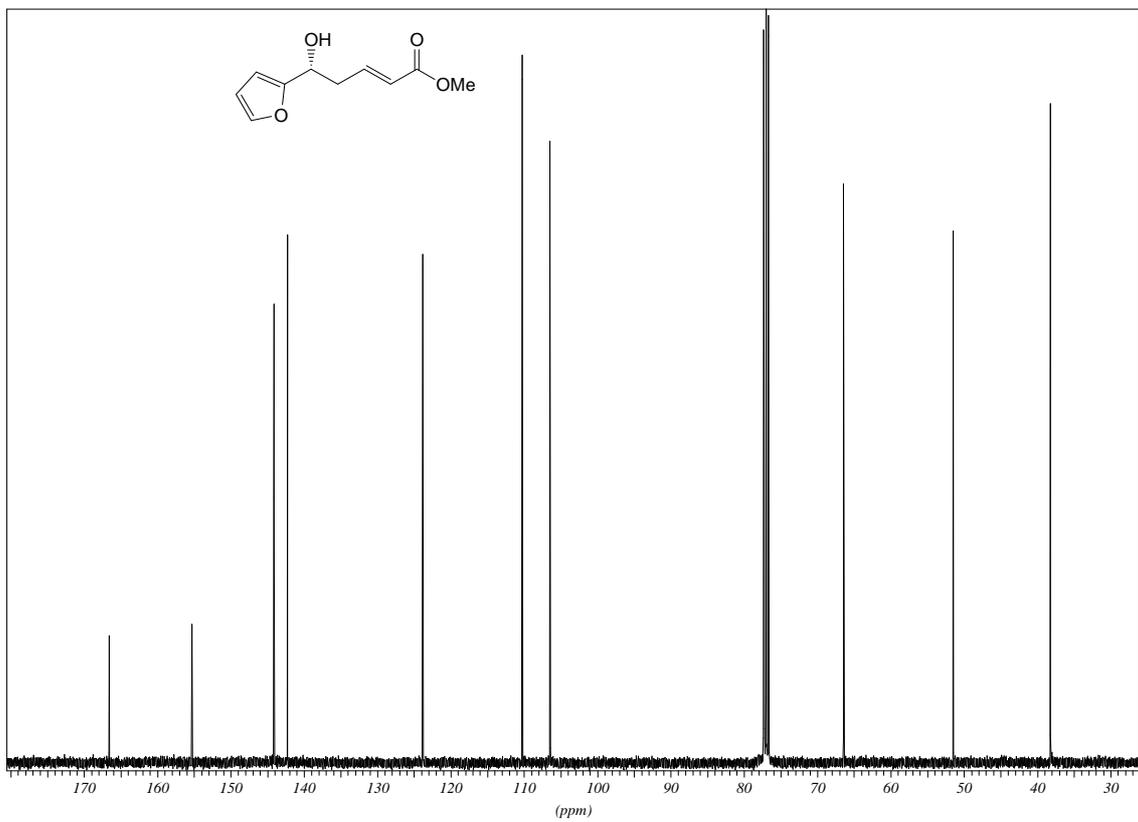
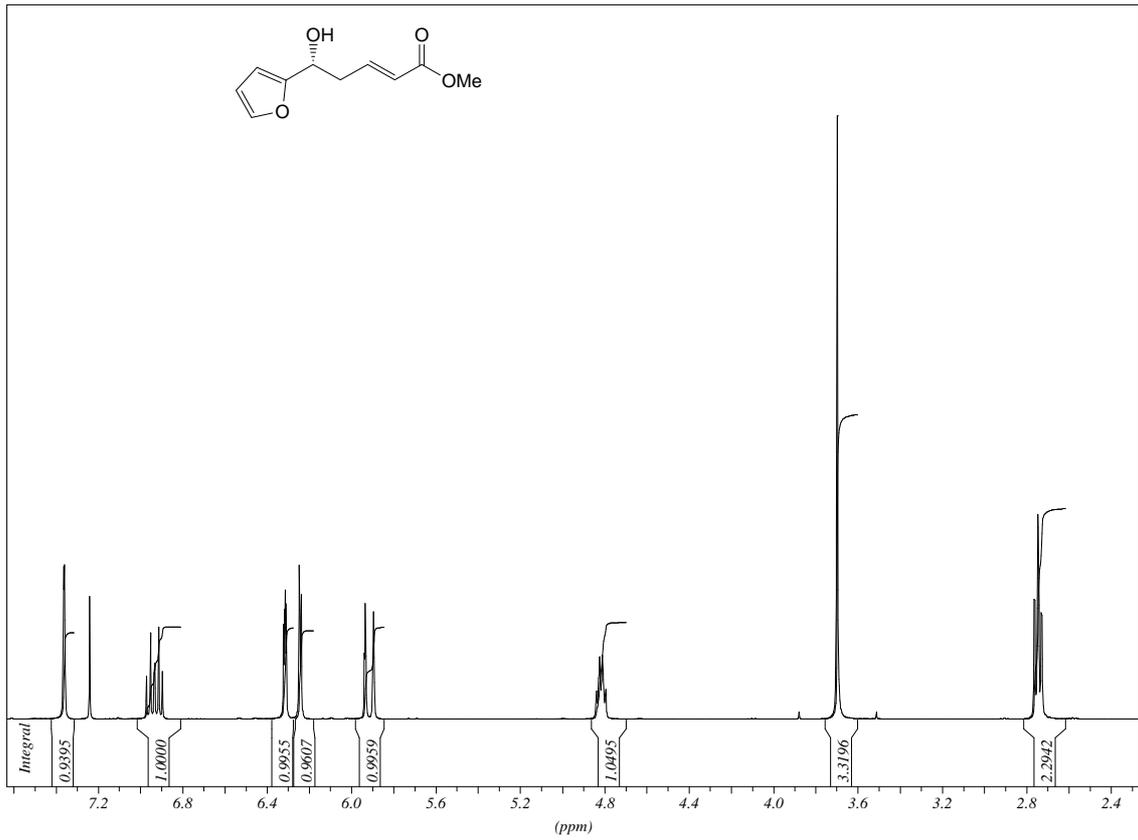
Spektrenanhang



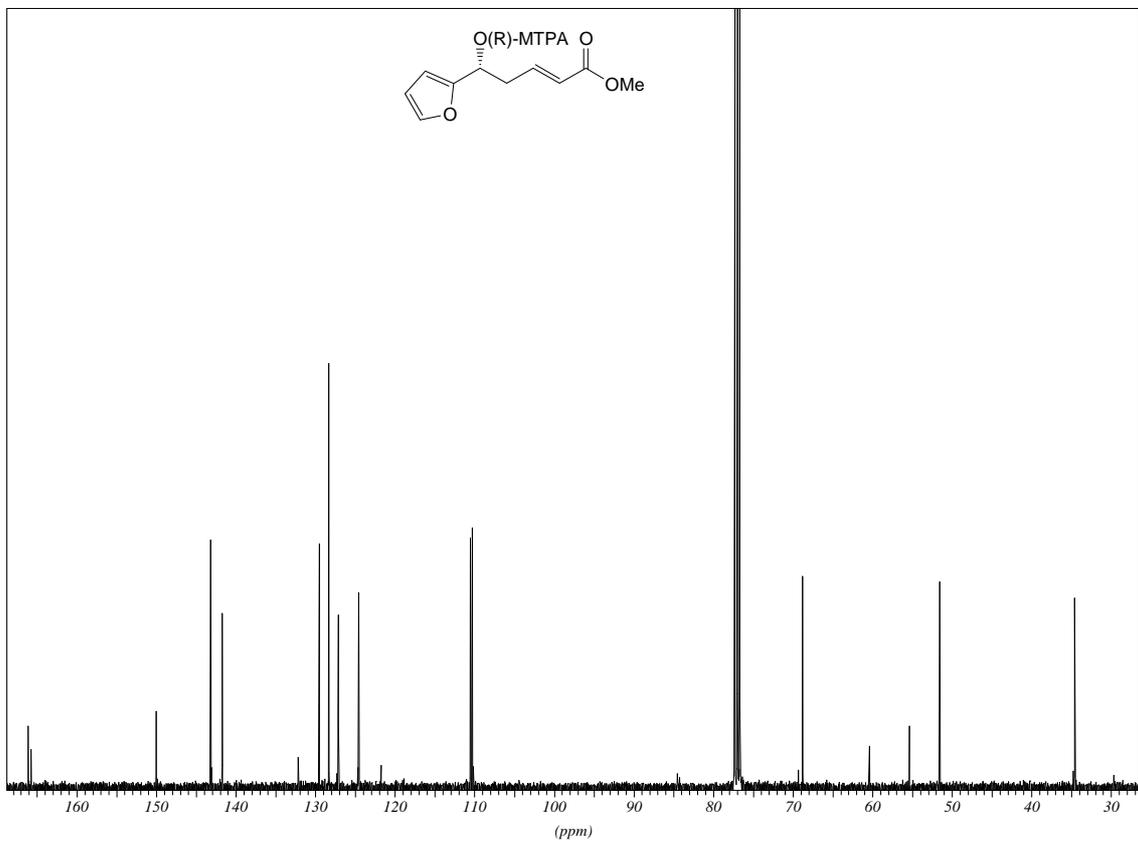
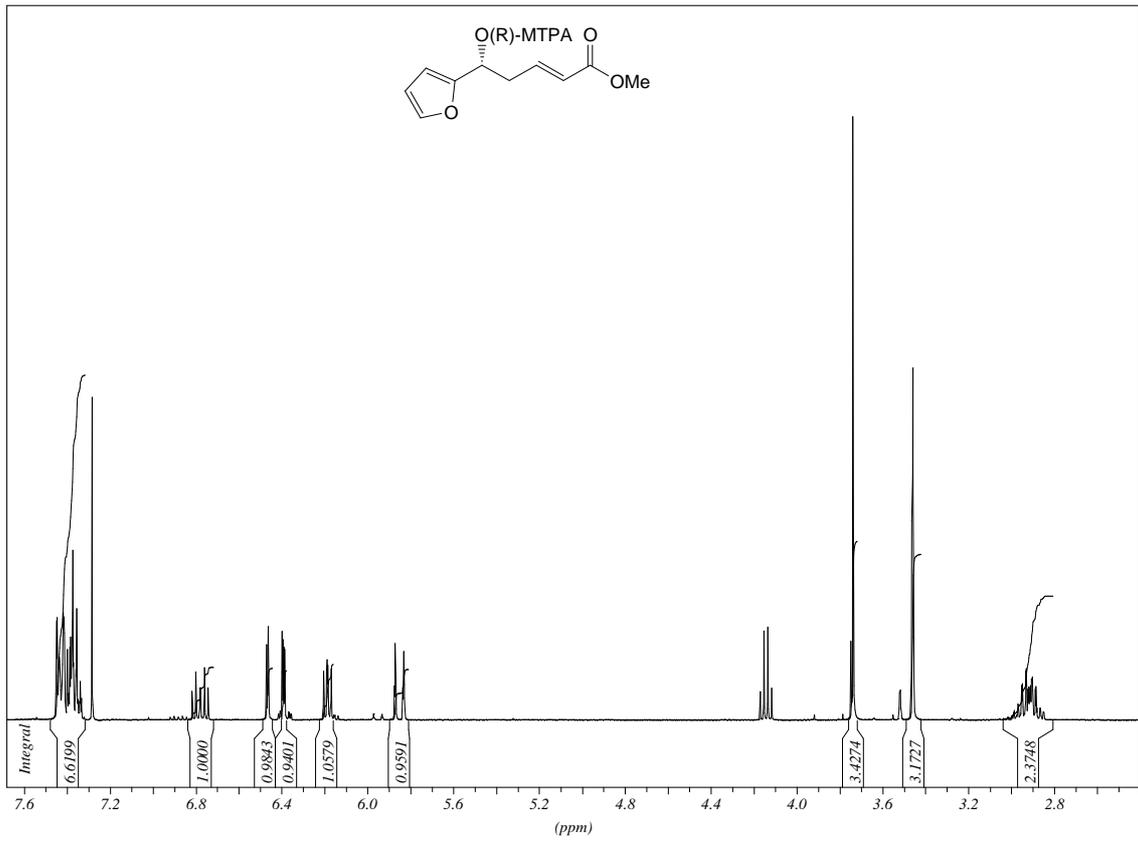
Spektrenanhang



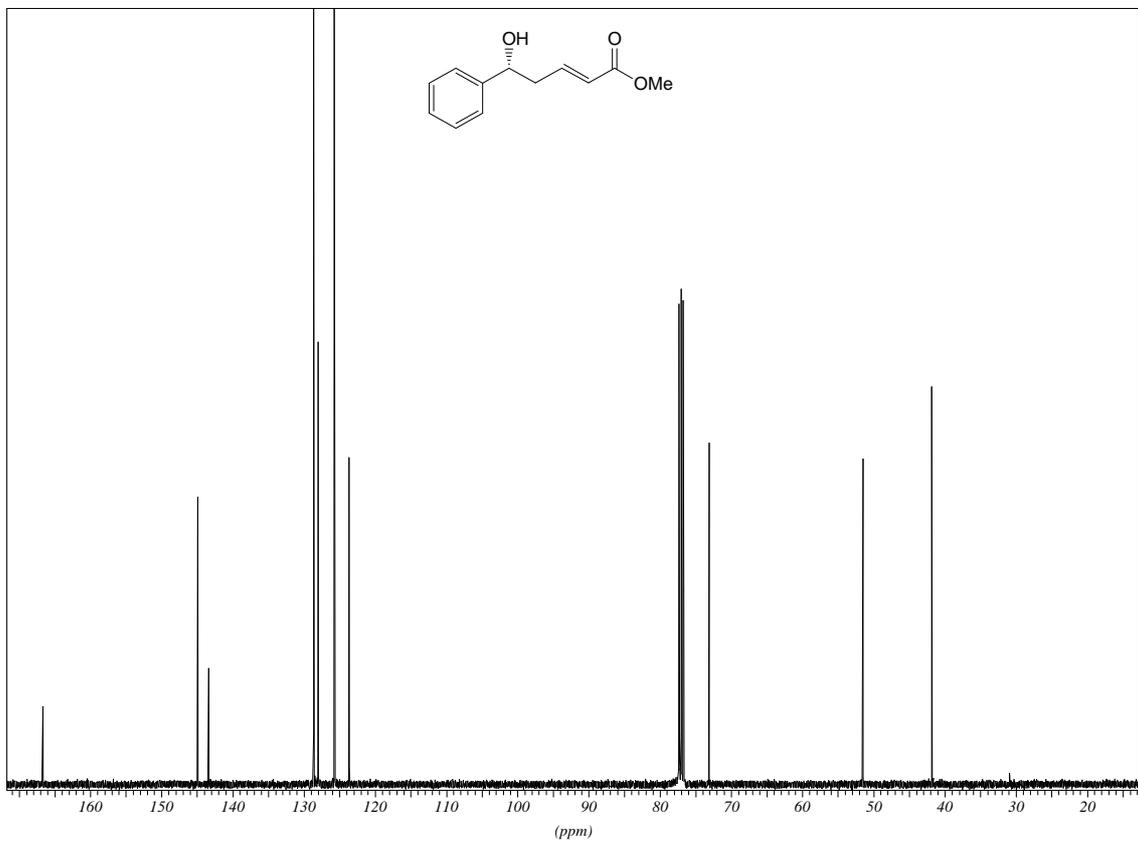
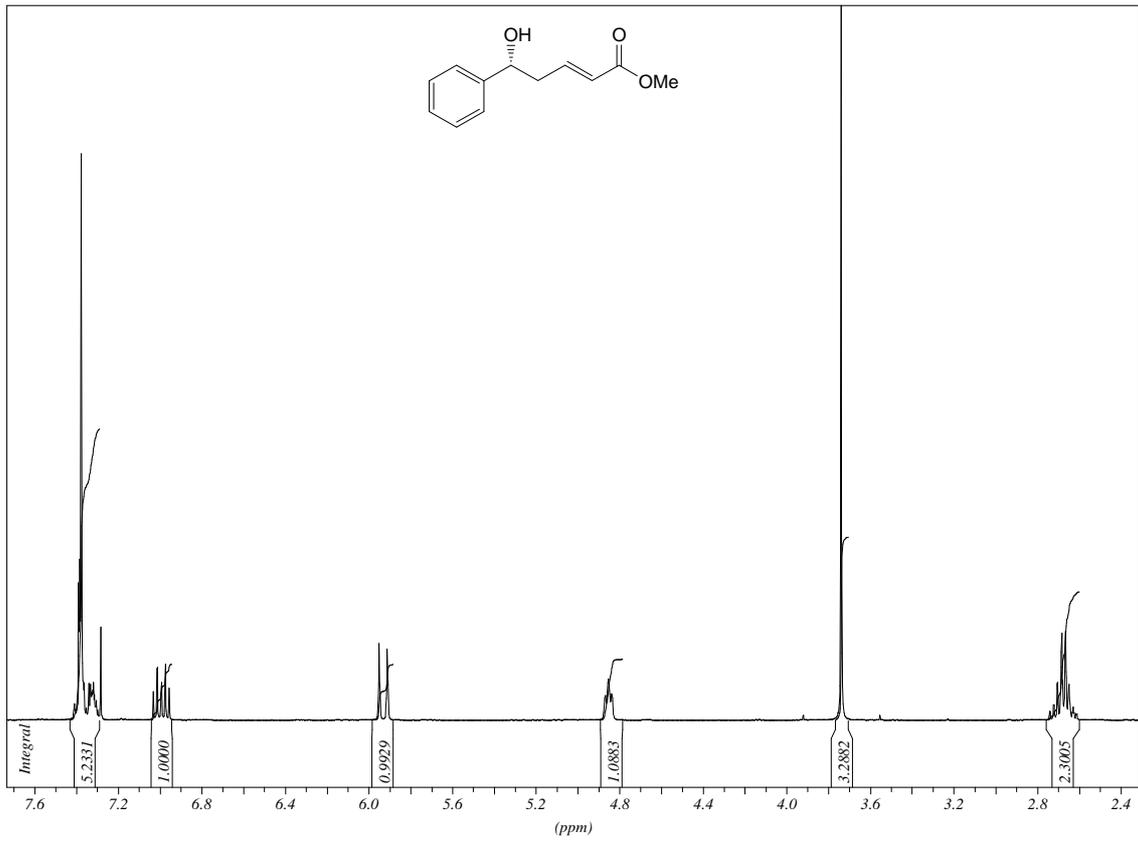
Spektrenanhang



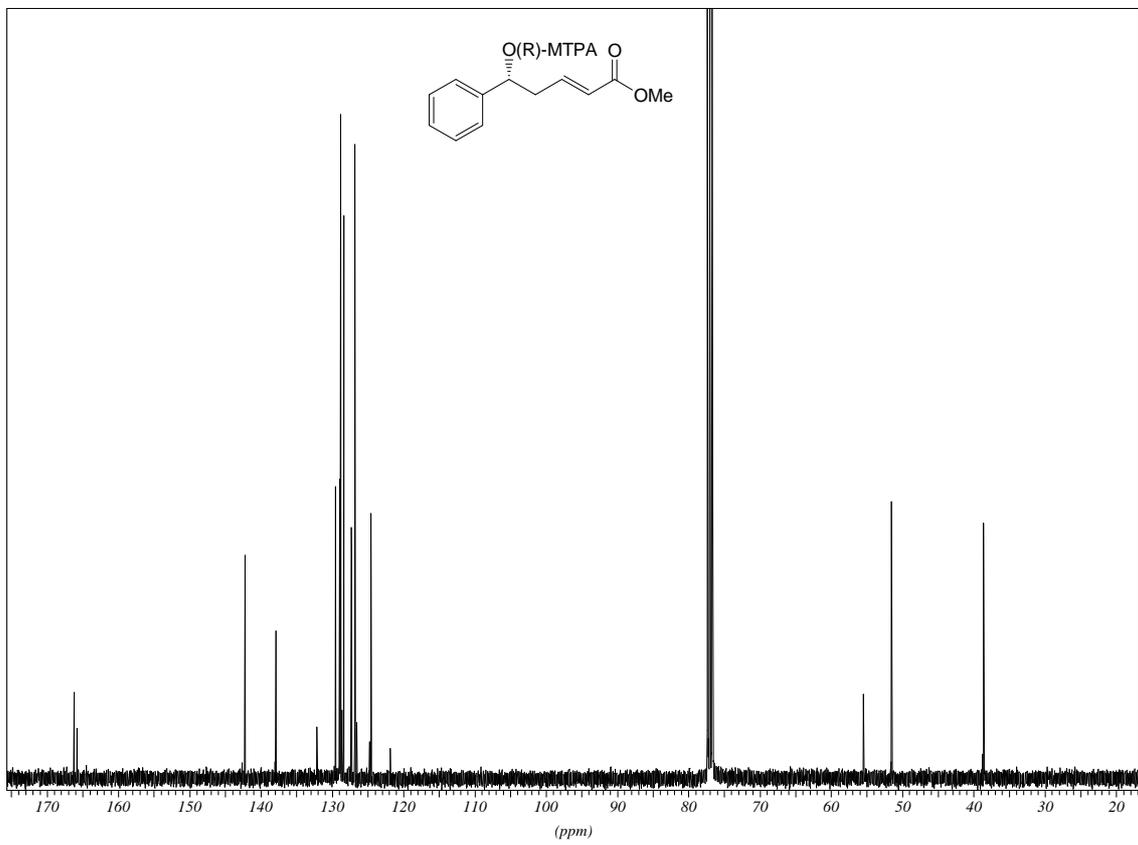
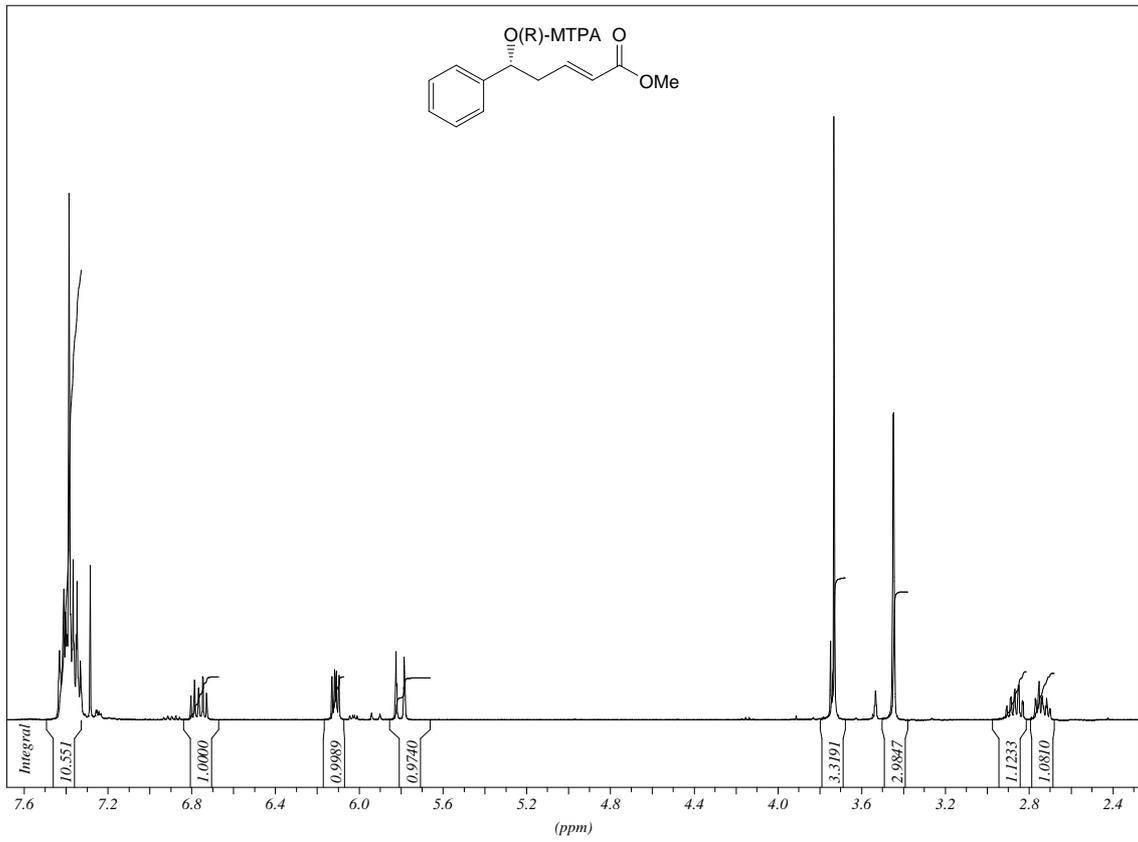
Spektrenanhang



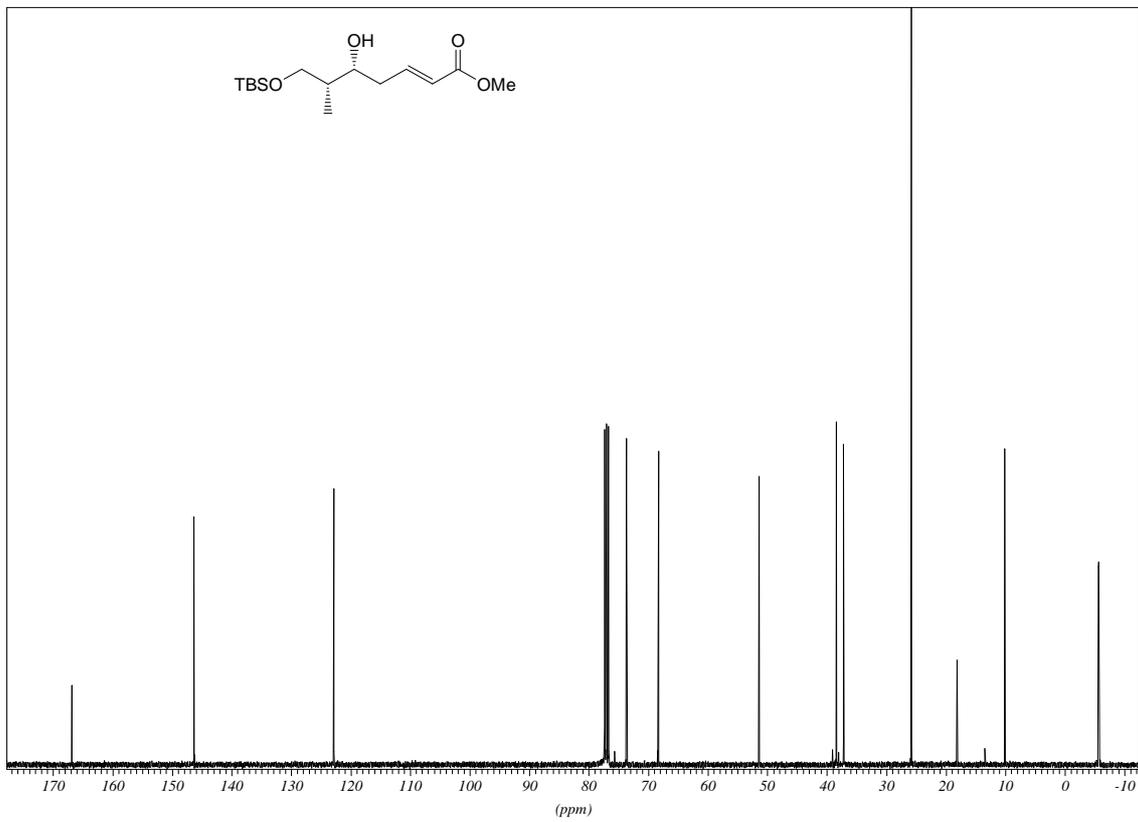
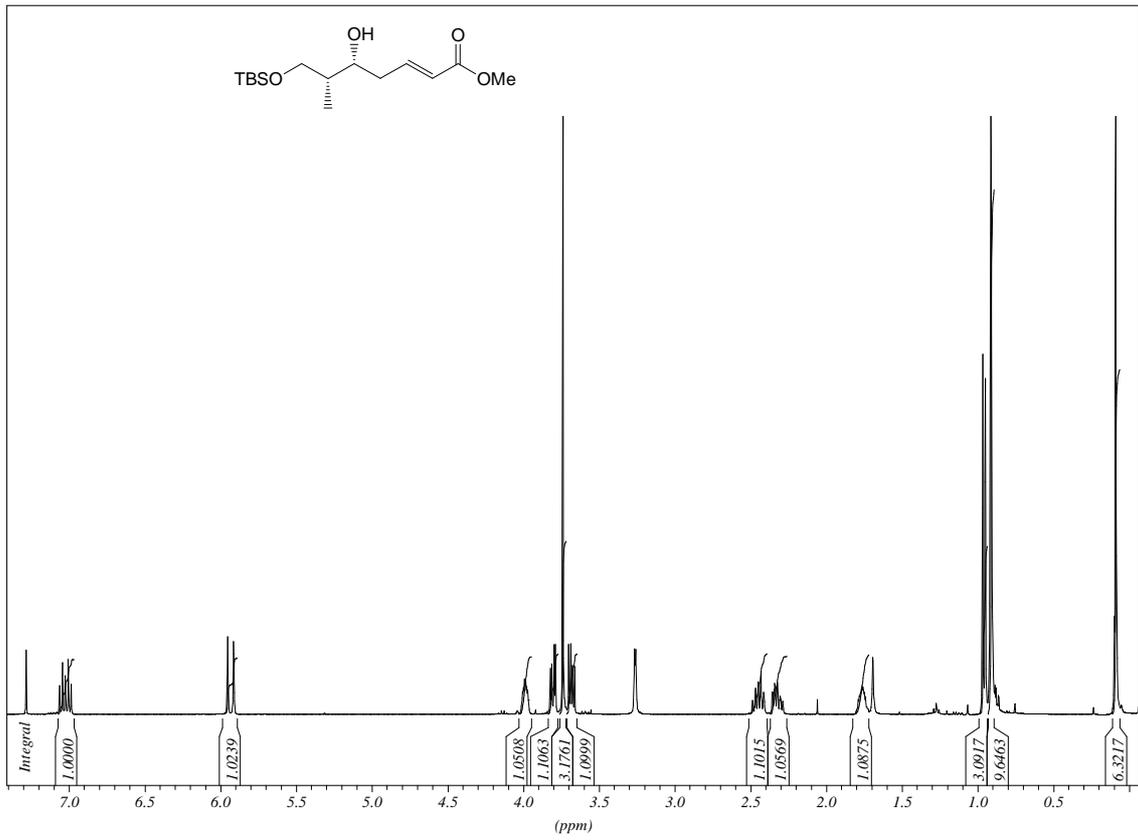
Spektrenanhang



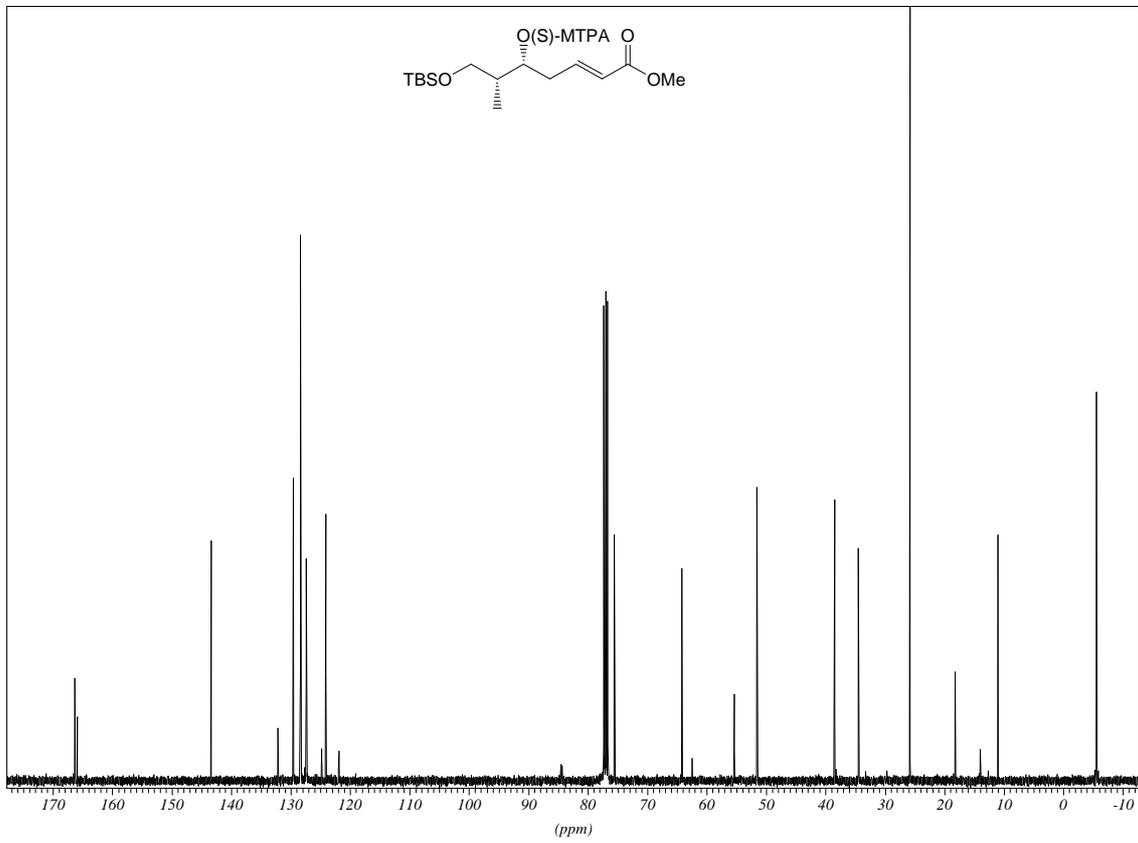
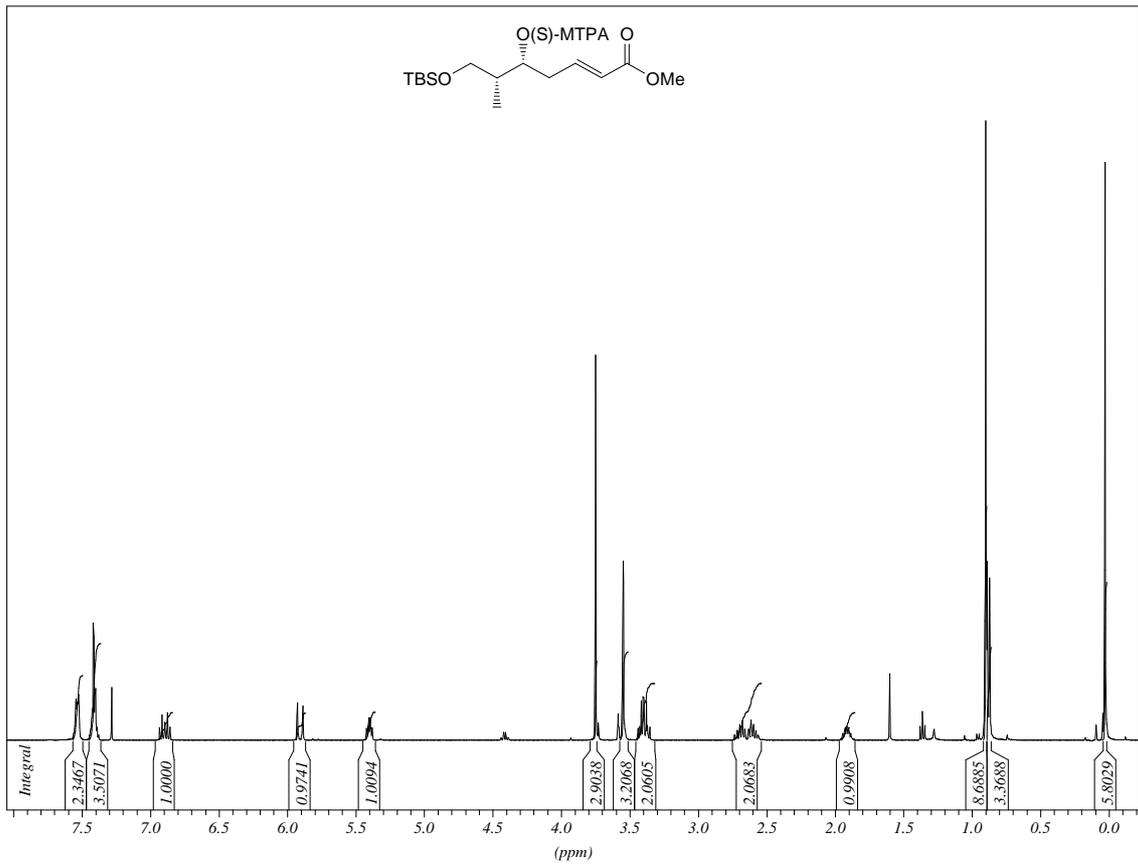
Spektrenanhang



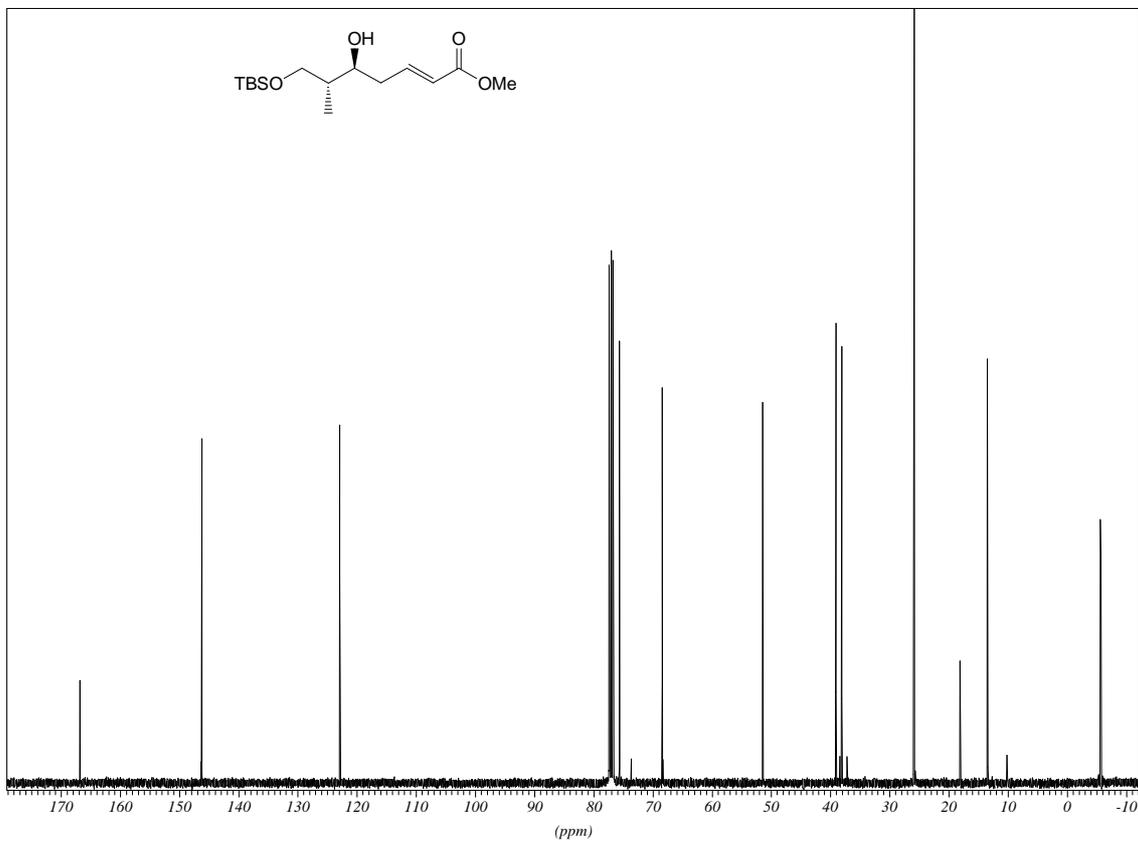
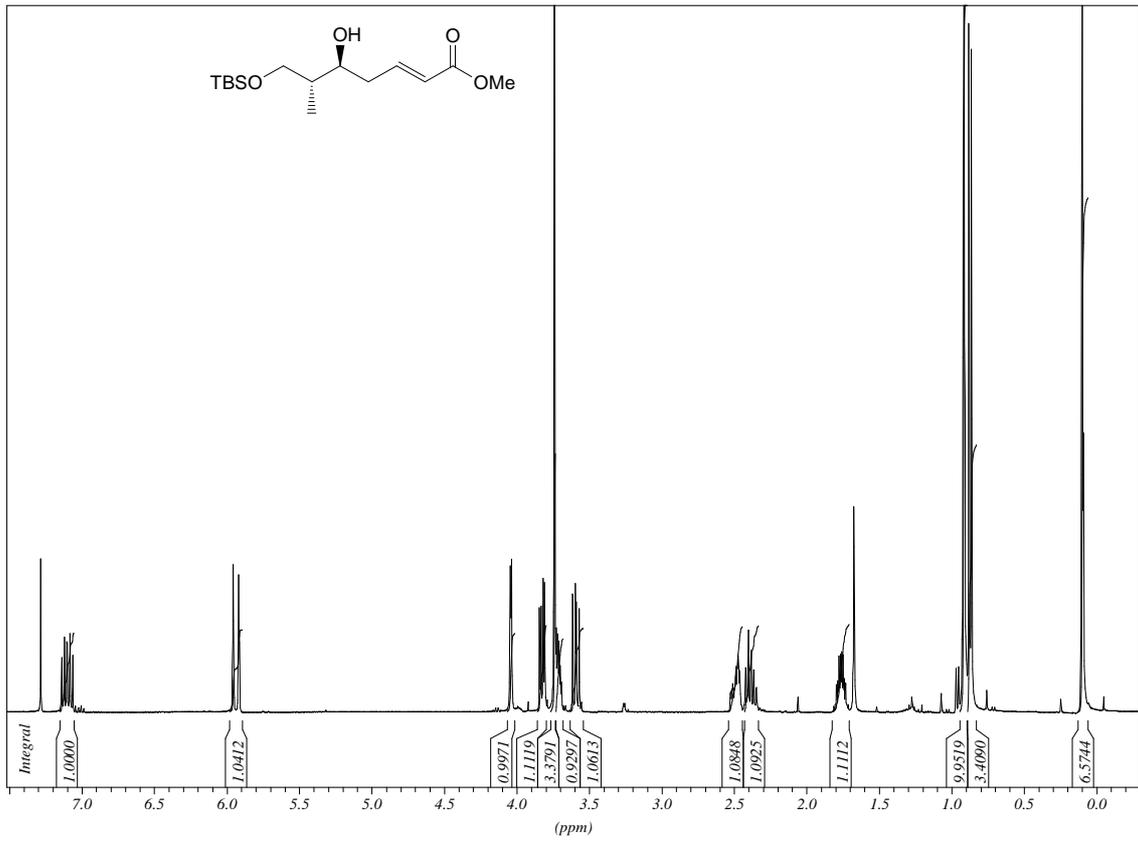
Spektrenanhang



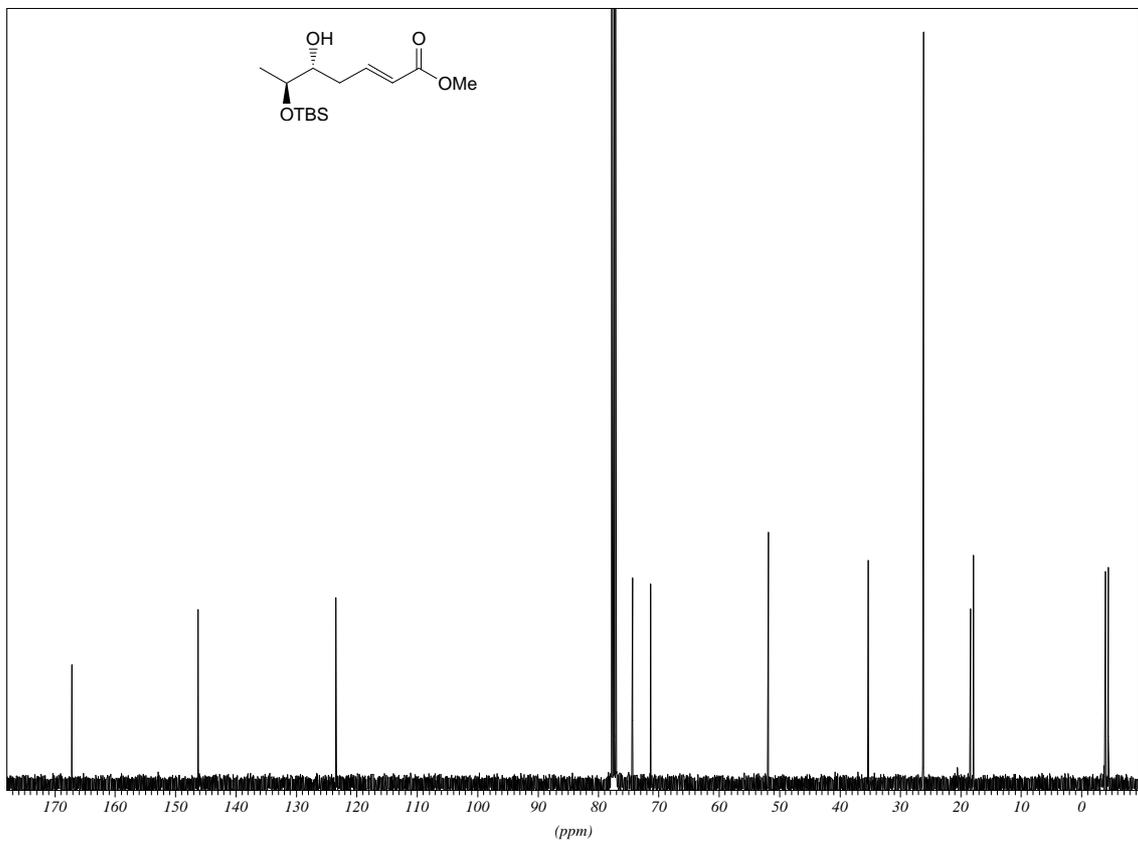
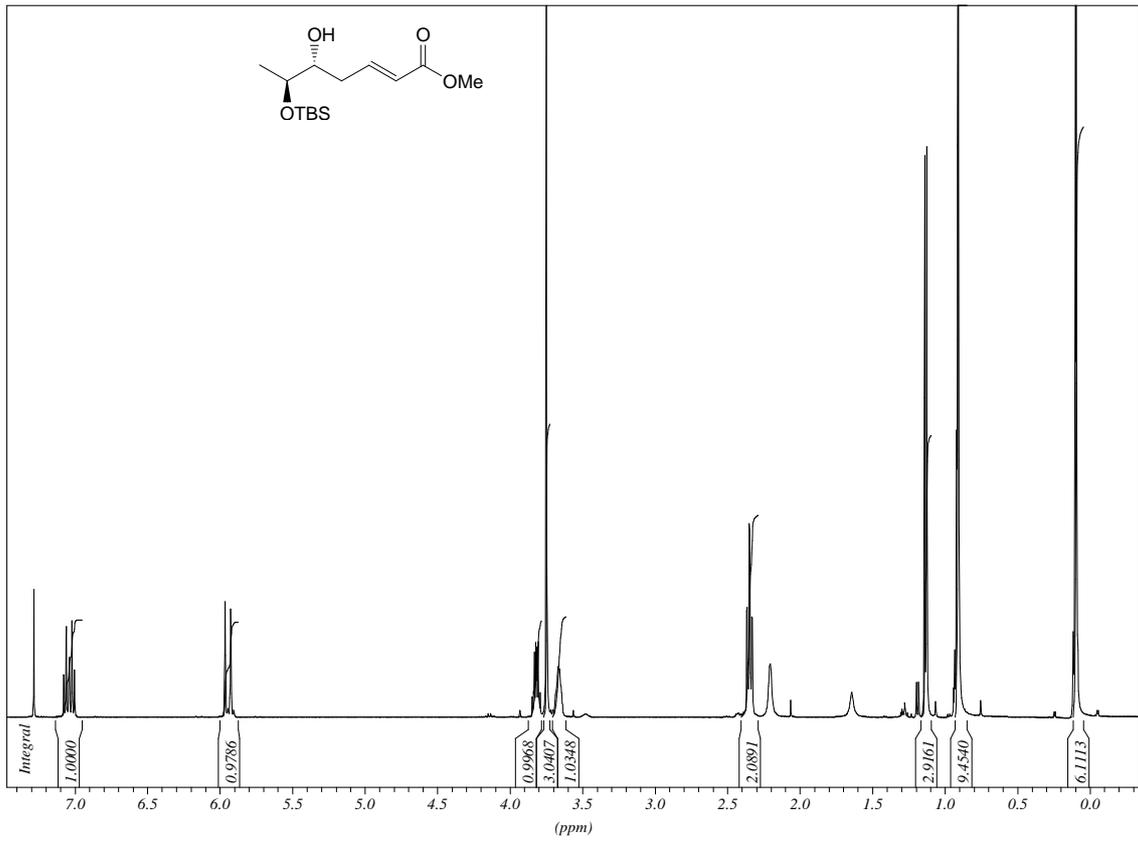
Spektrenanhang



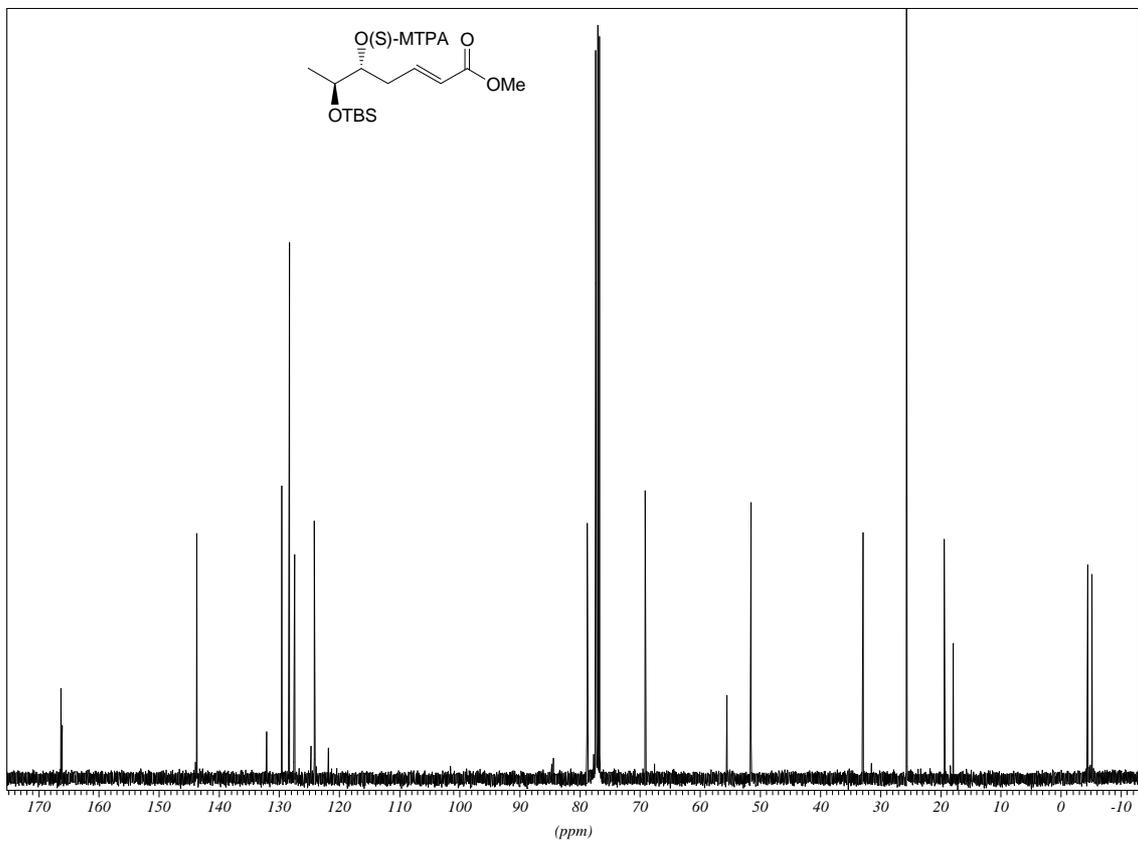
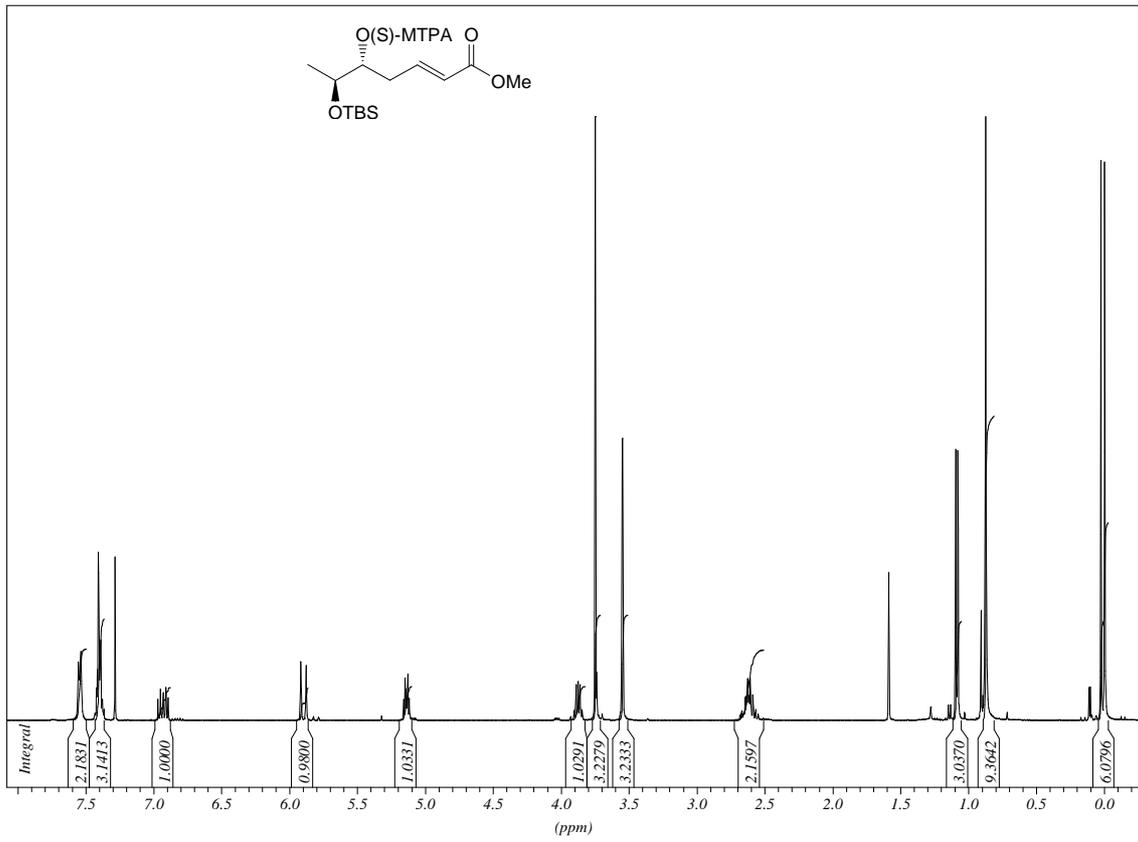
Spektrenanhang



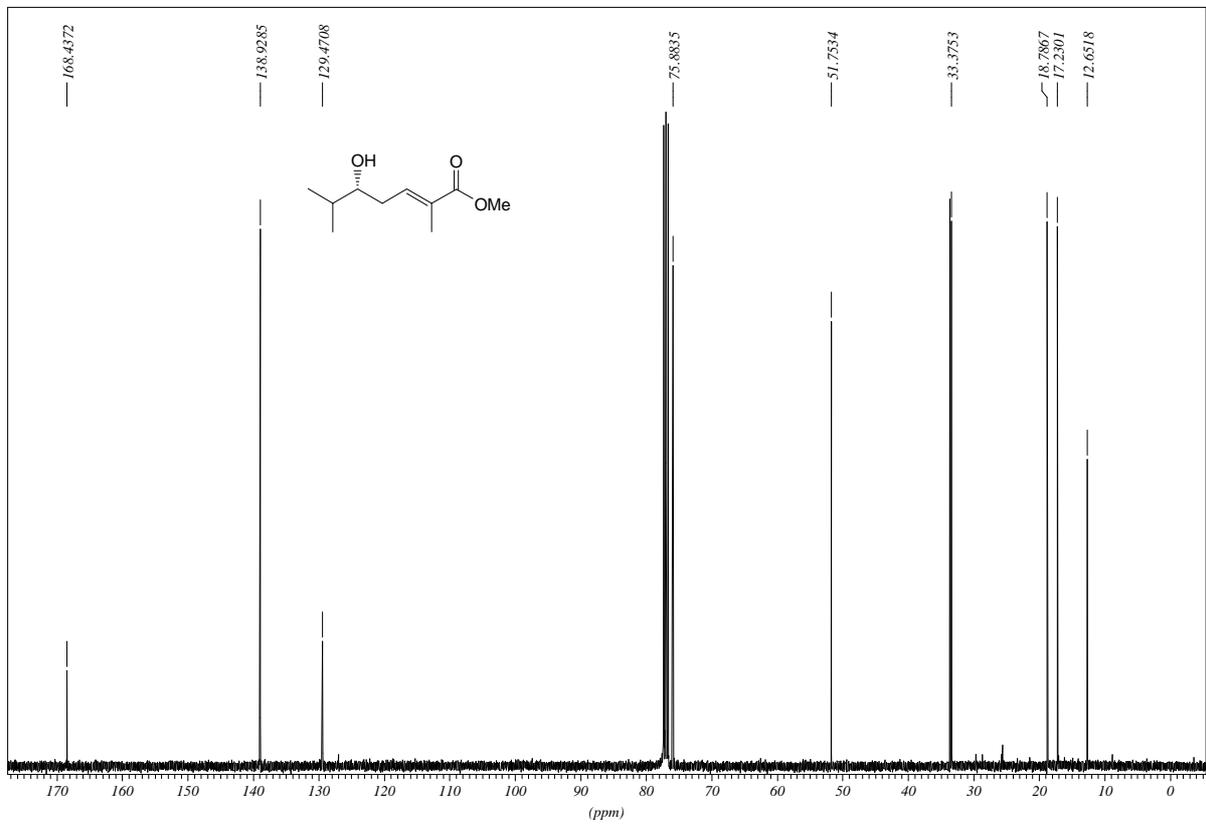
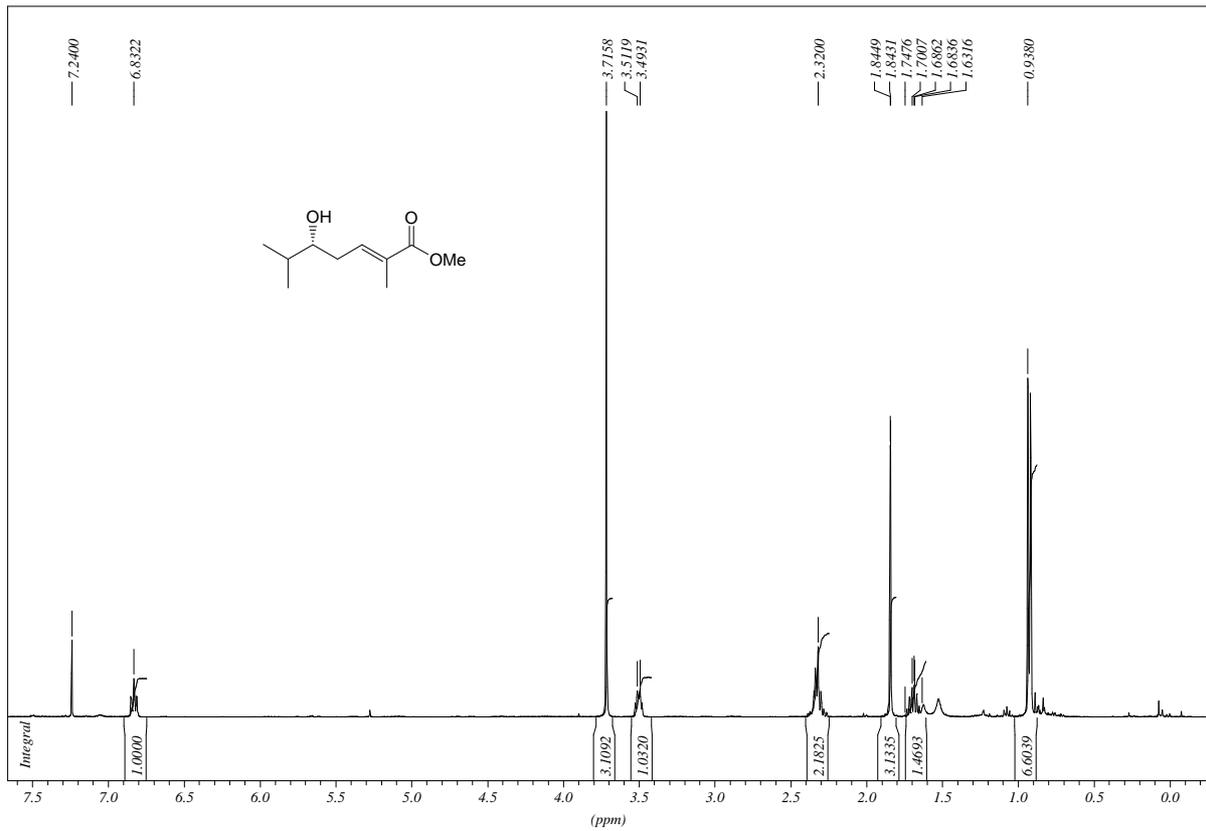
Spektrenanhang



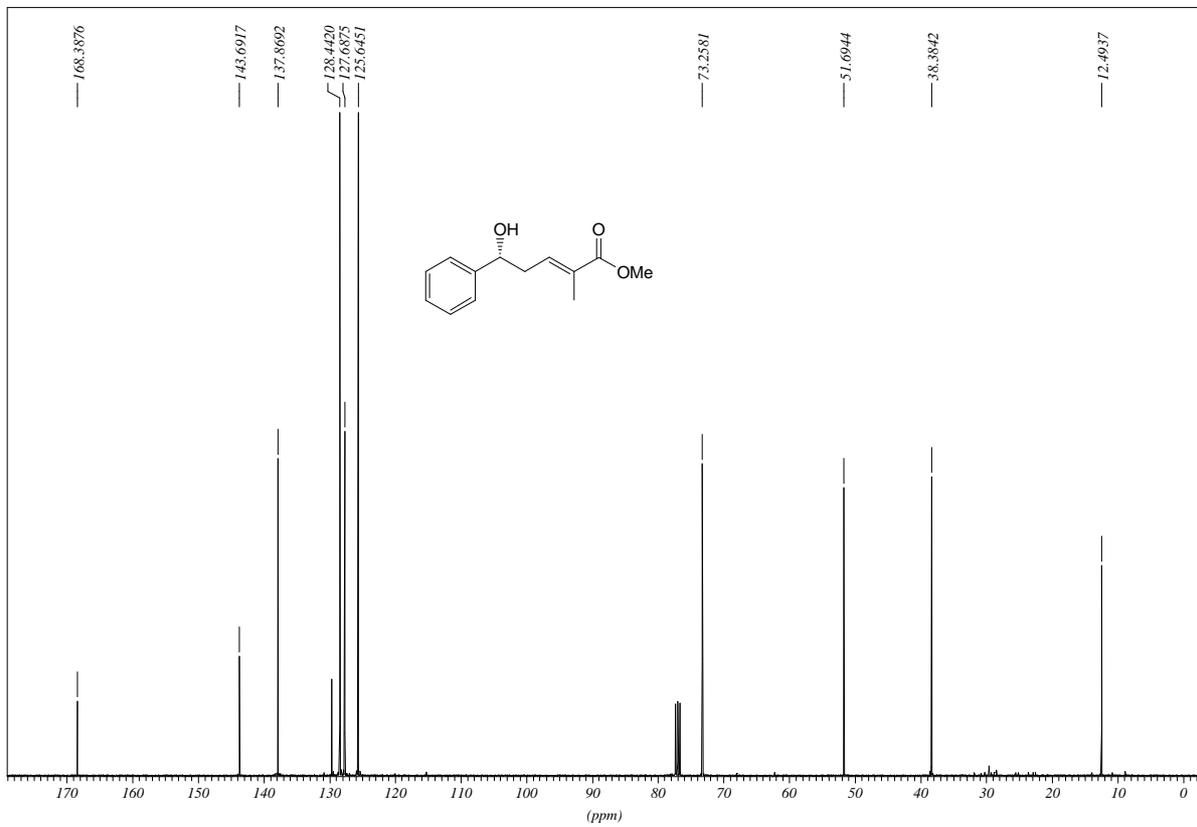
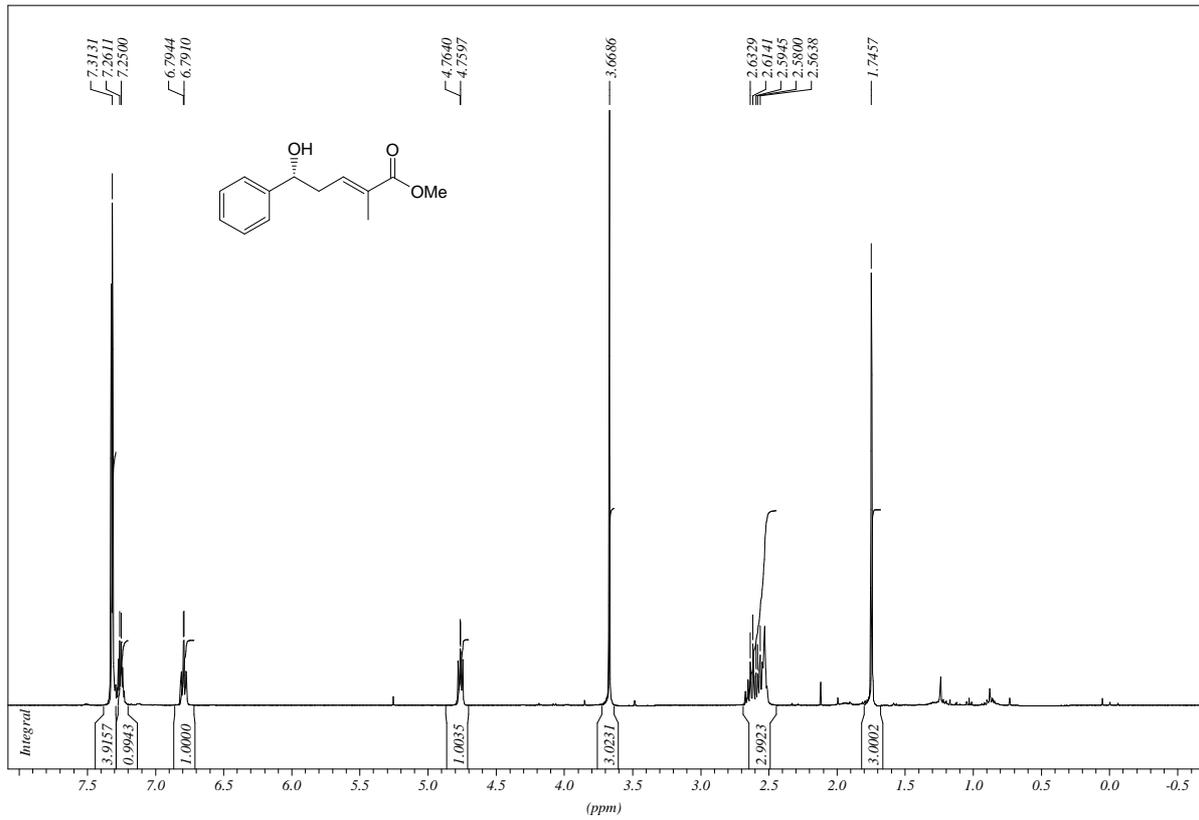
Spektrenanhang



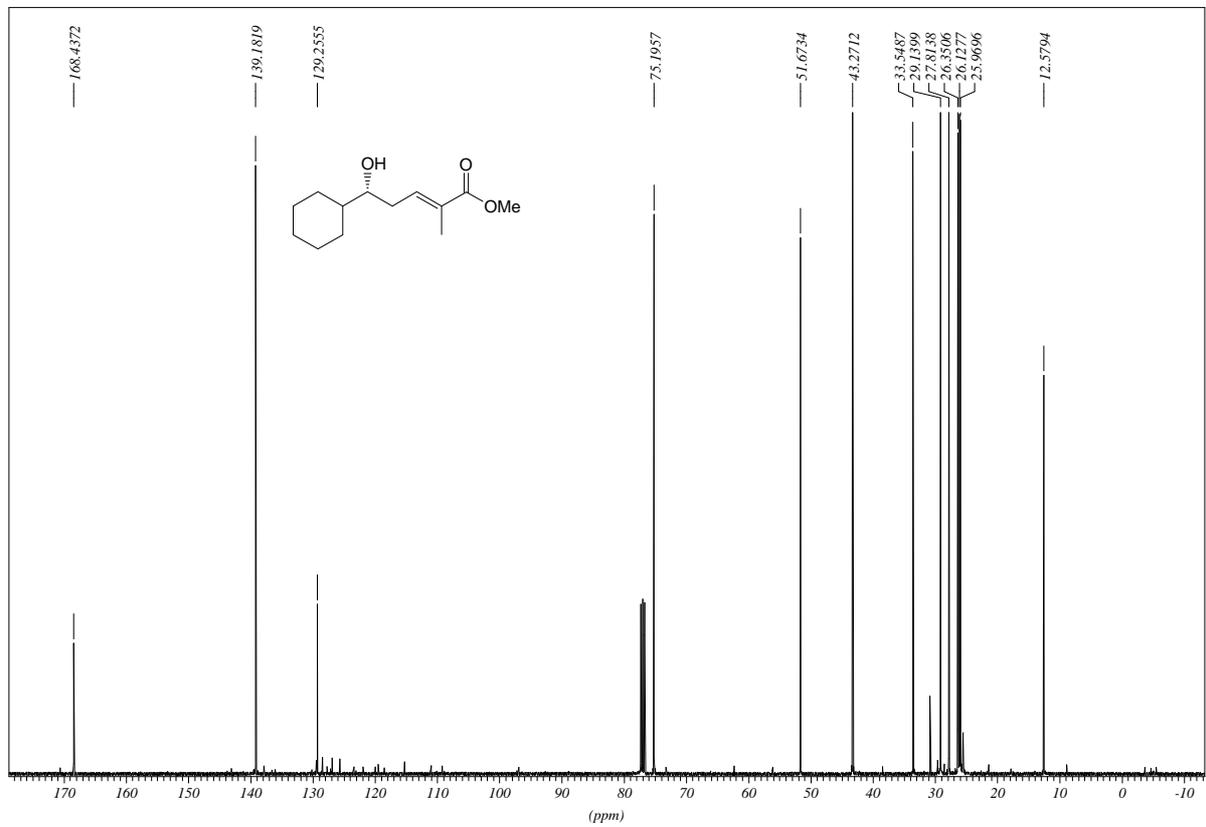
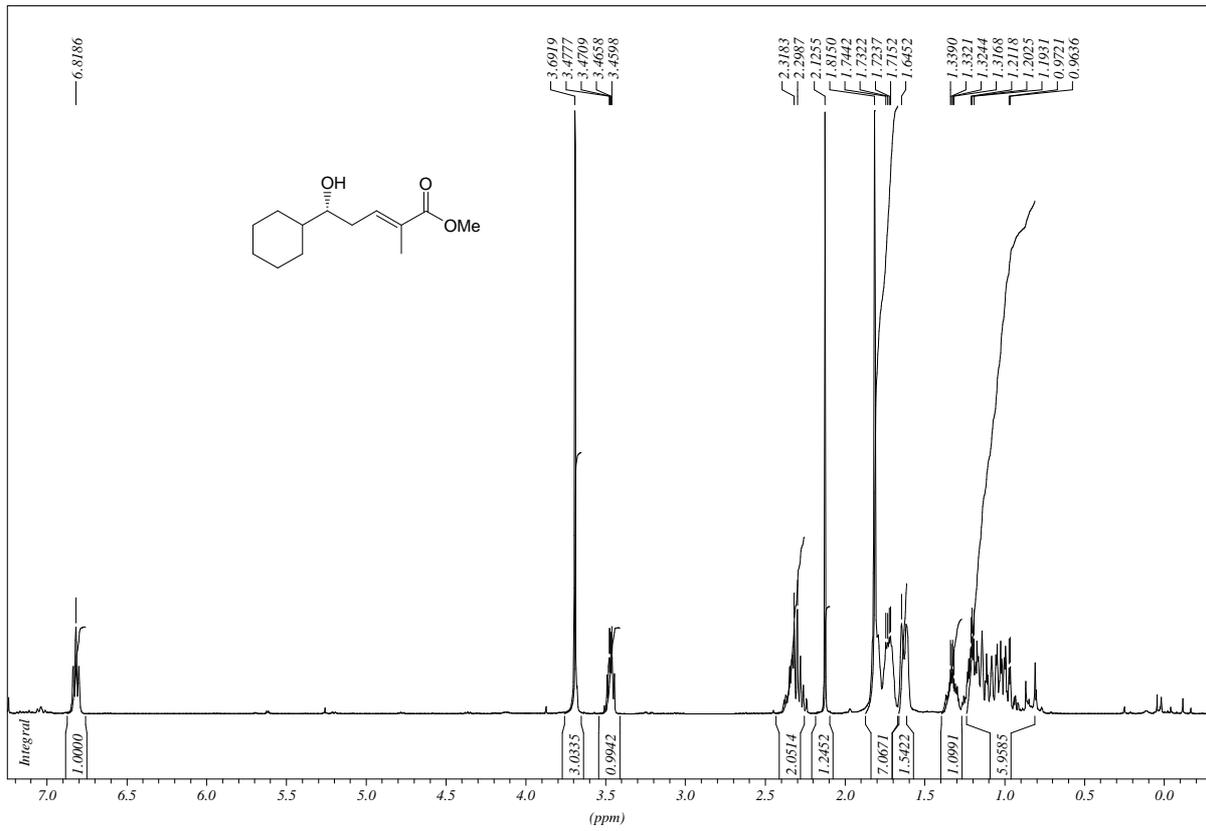
Spektrenanhang



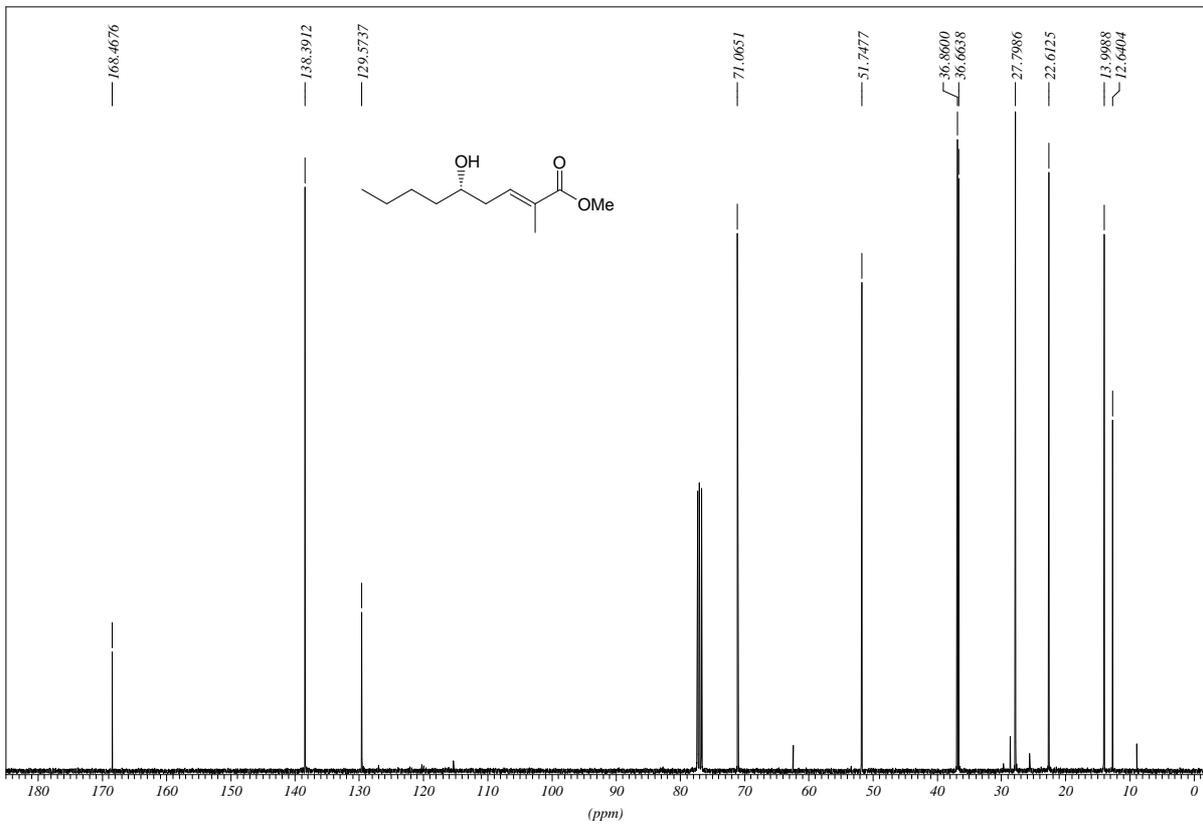
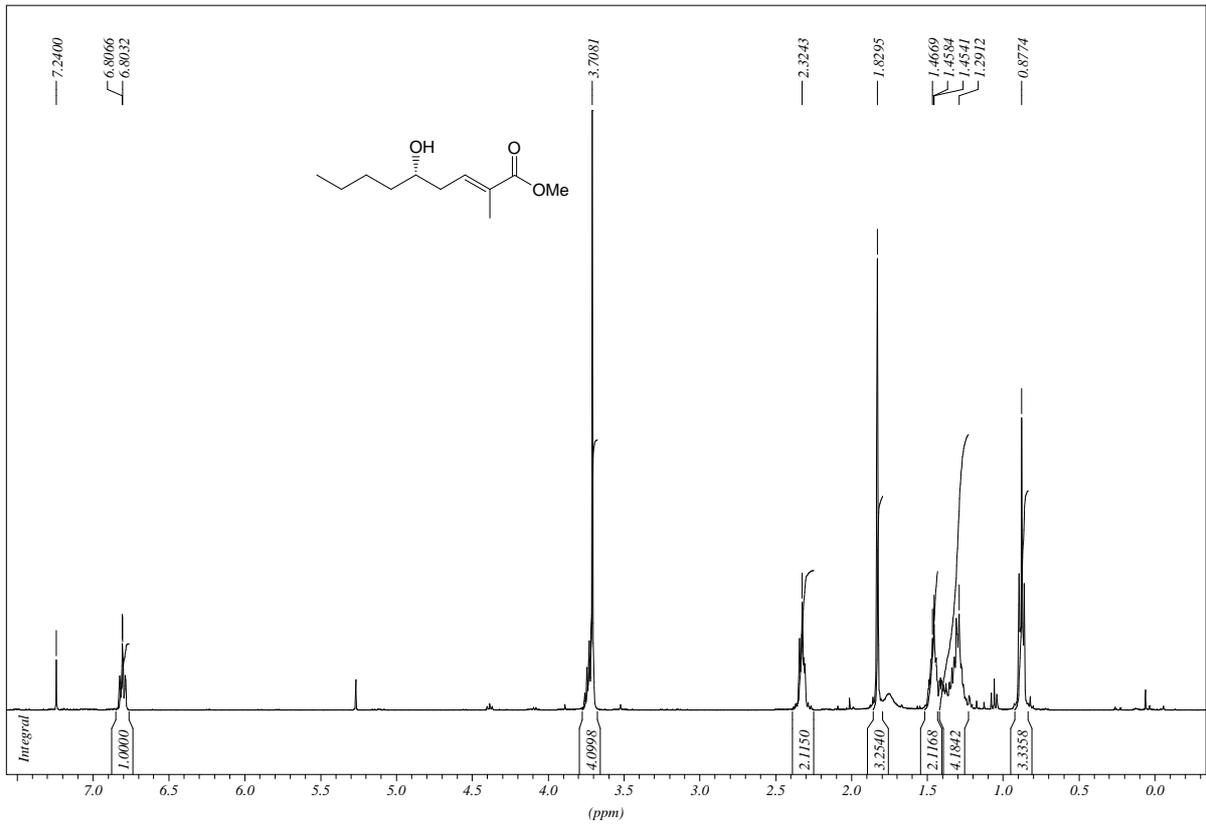
Spektrenanhang



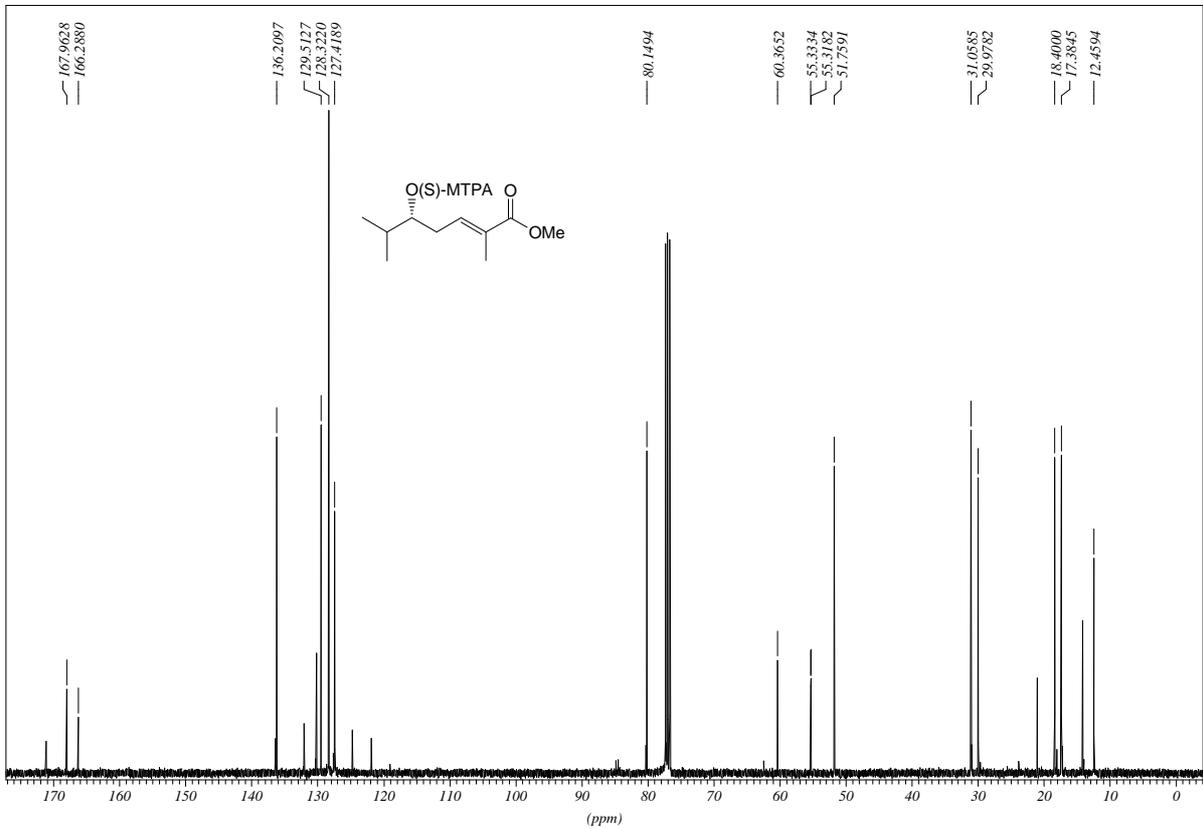
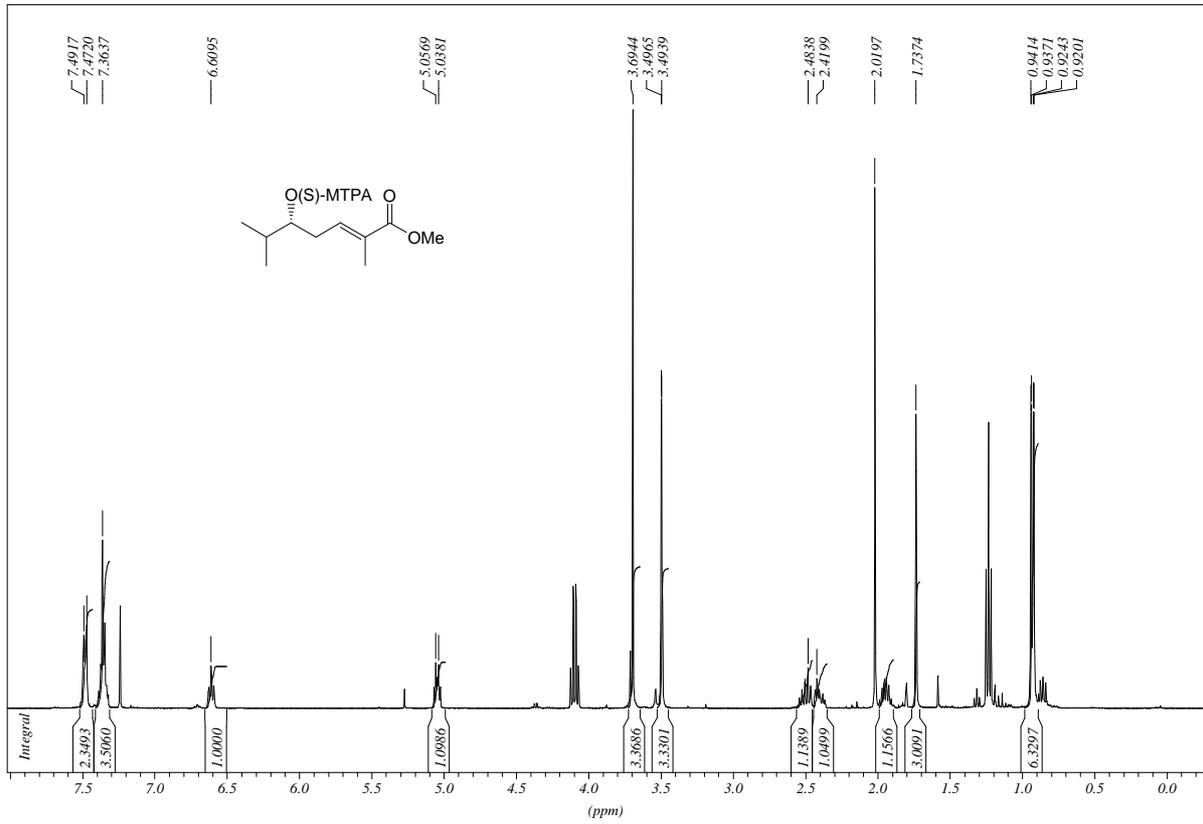
Spektrenanhang



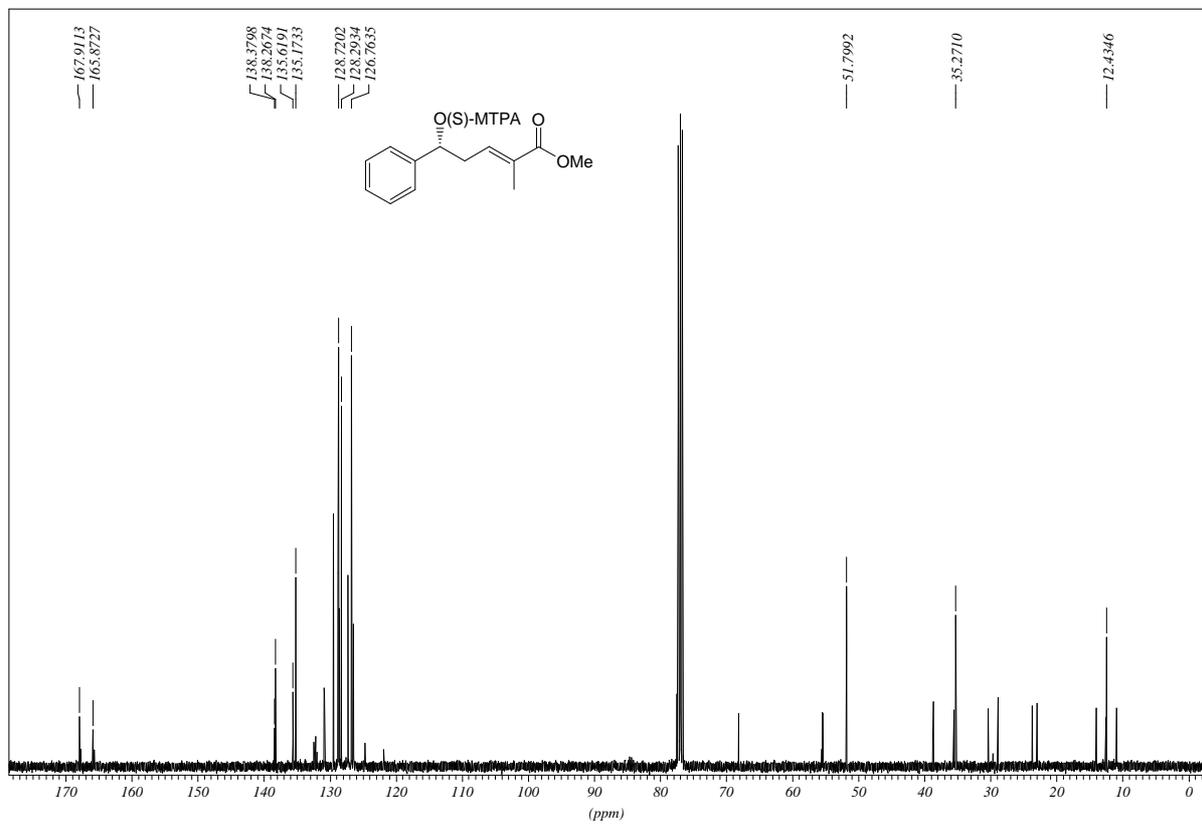
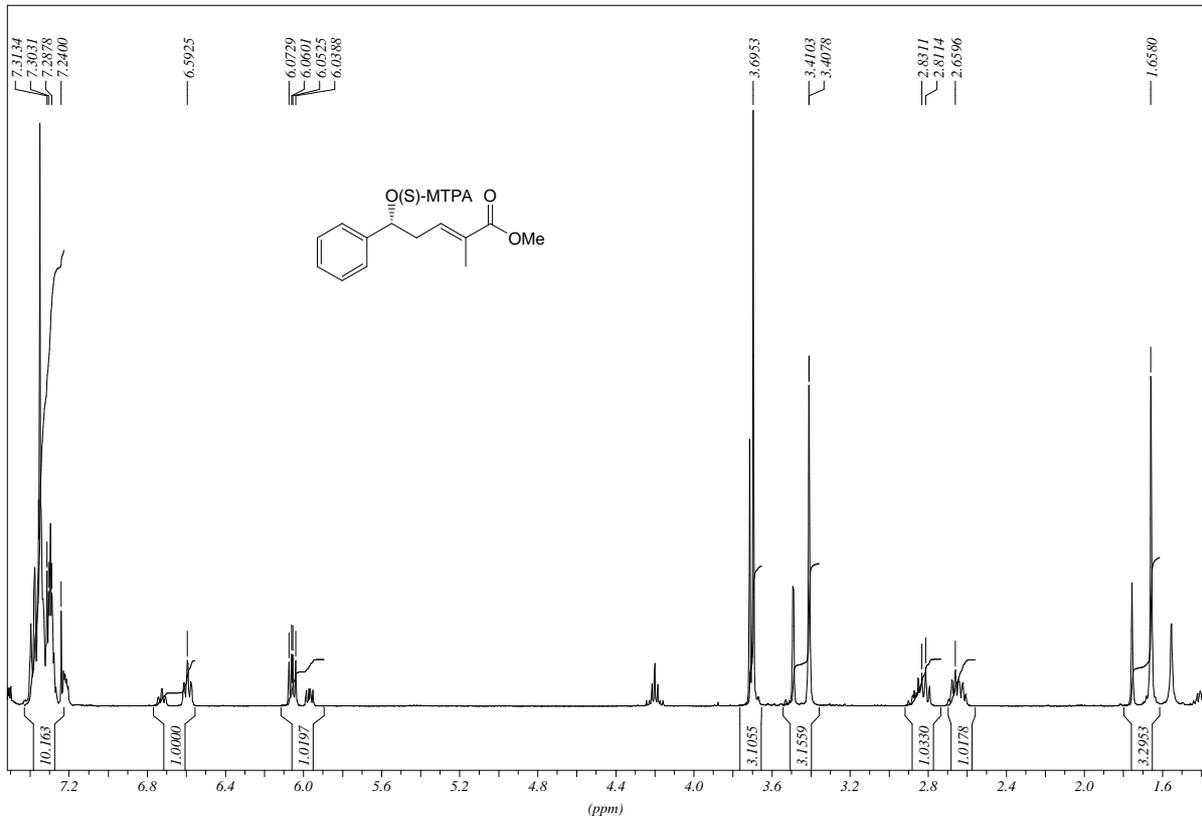
Spektrenanhang



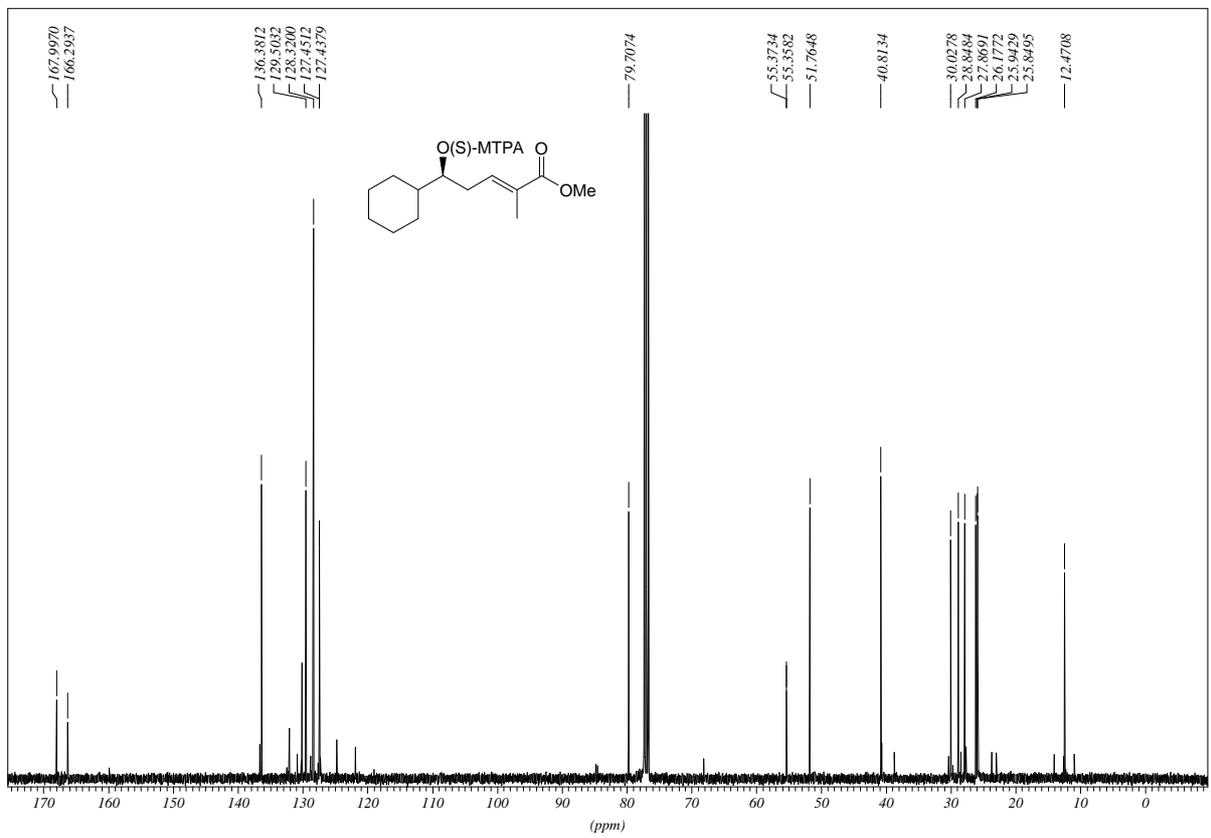
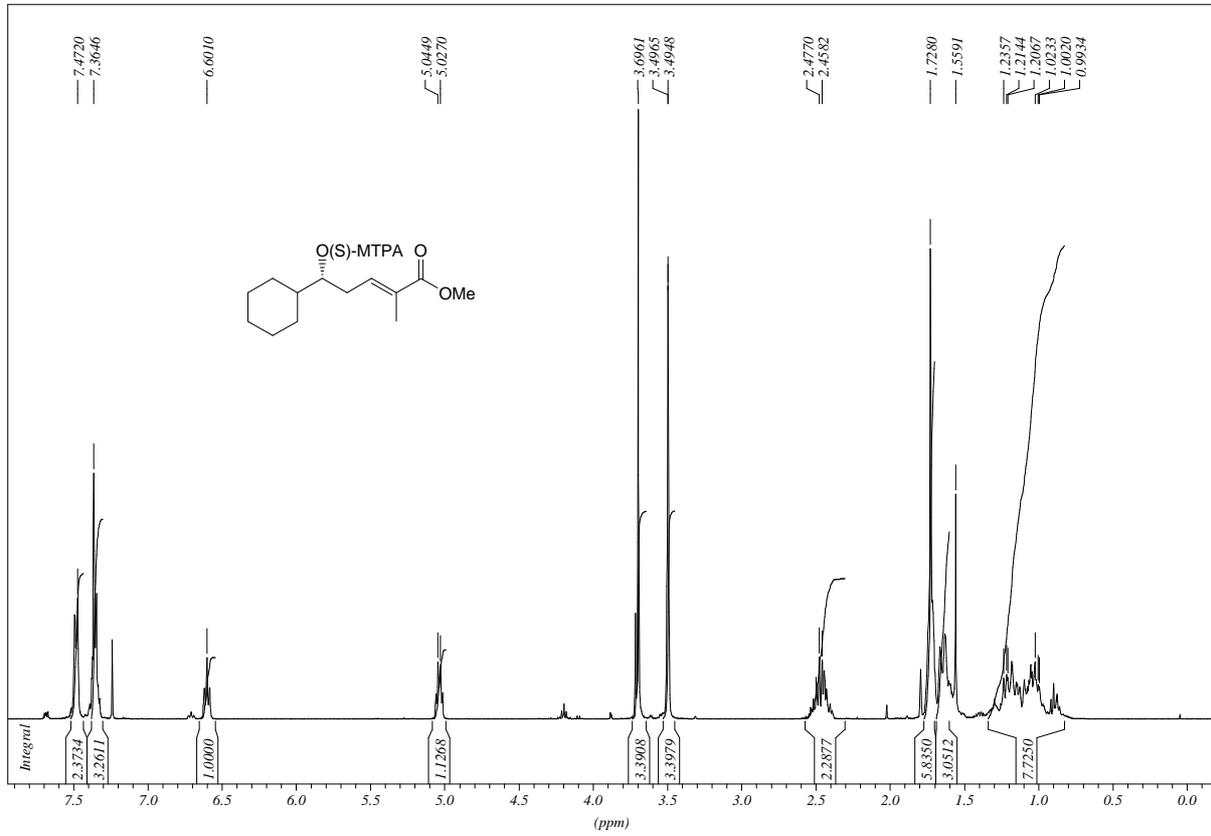
Spektrenanhang



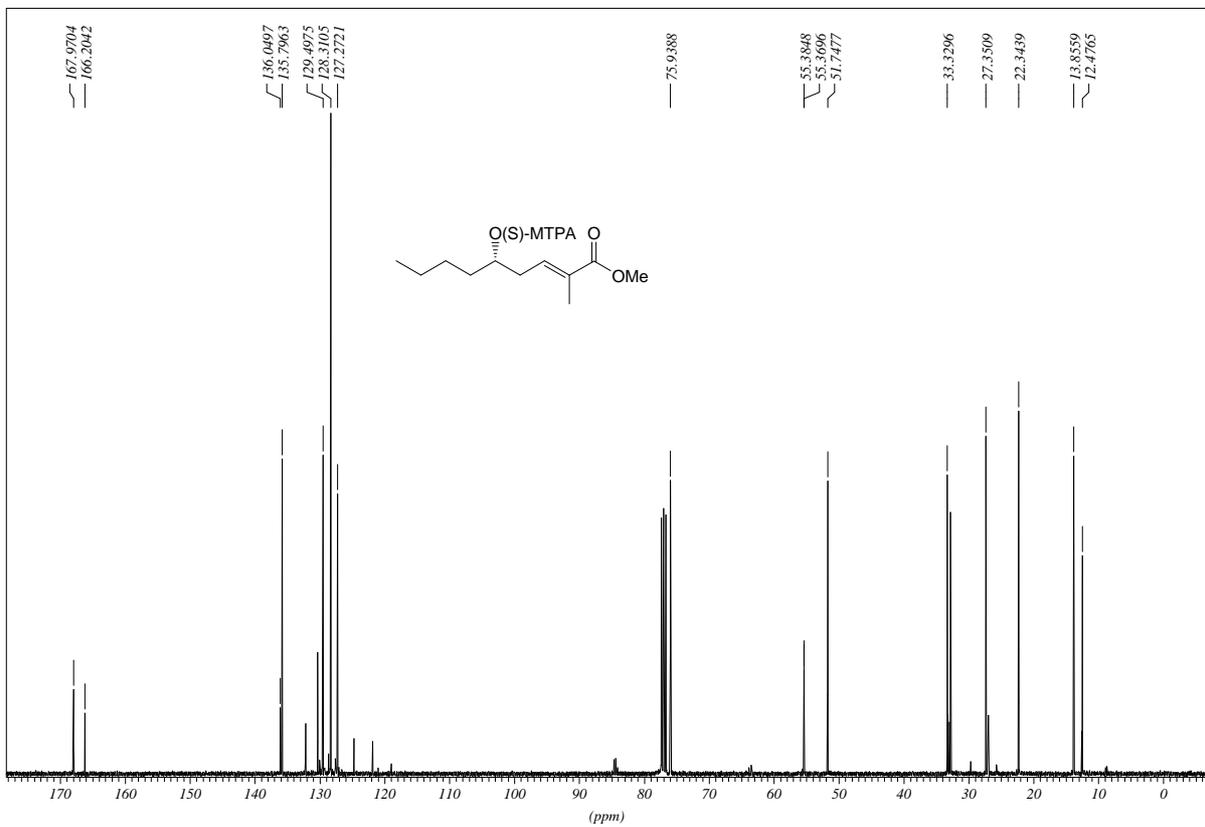
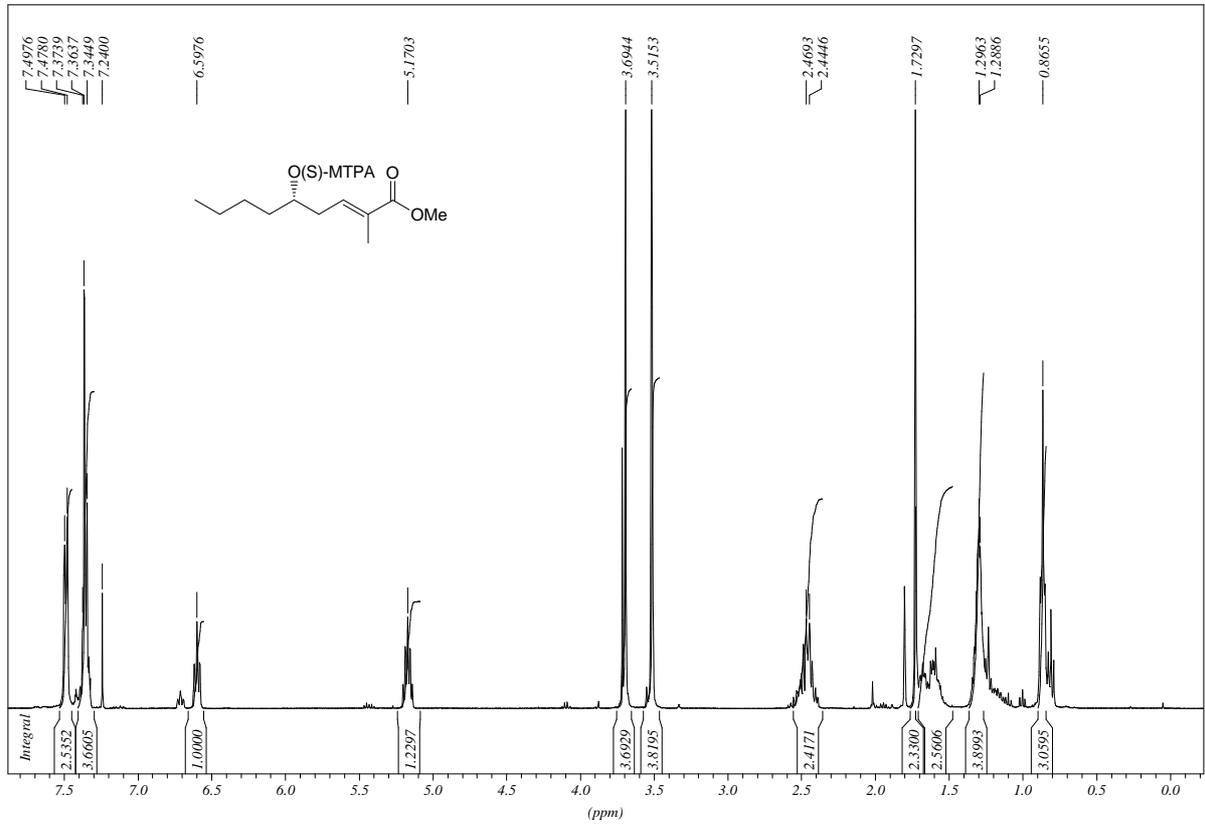
Spektrenanhang



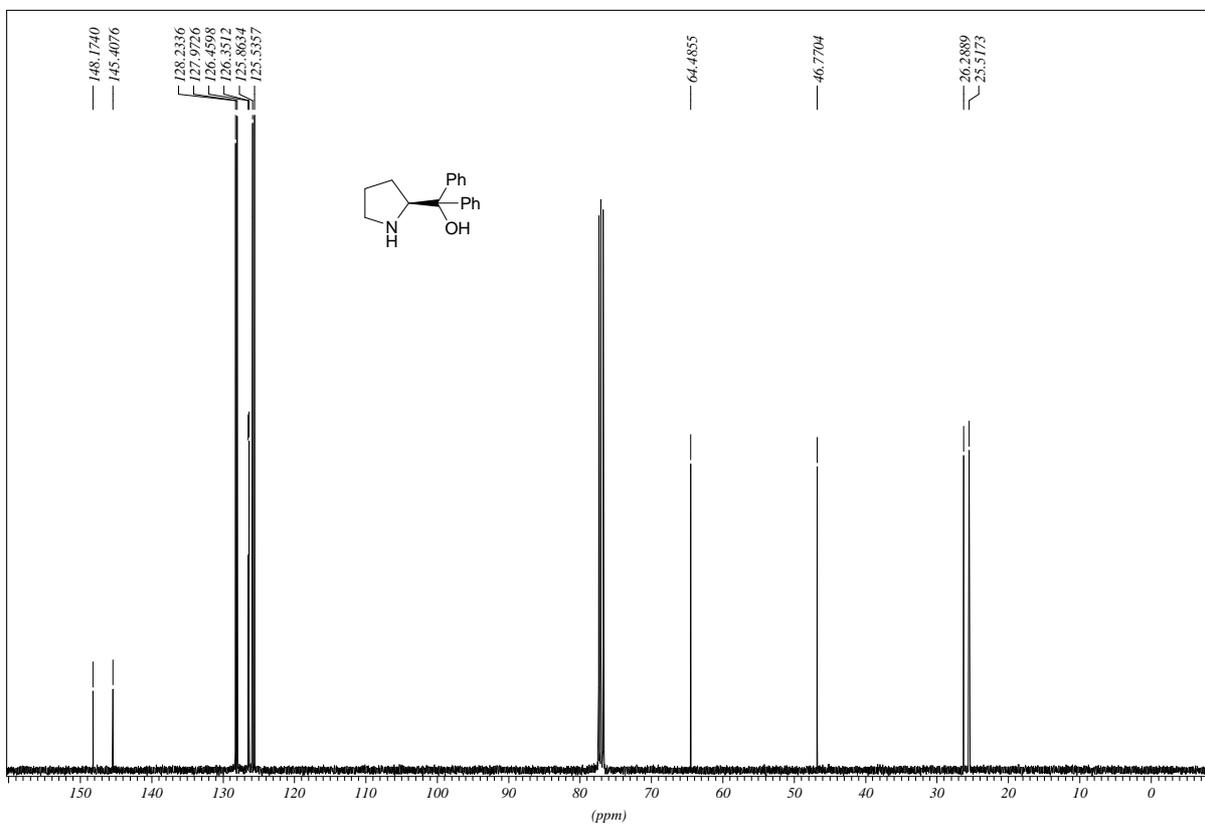
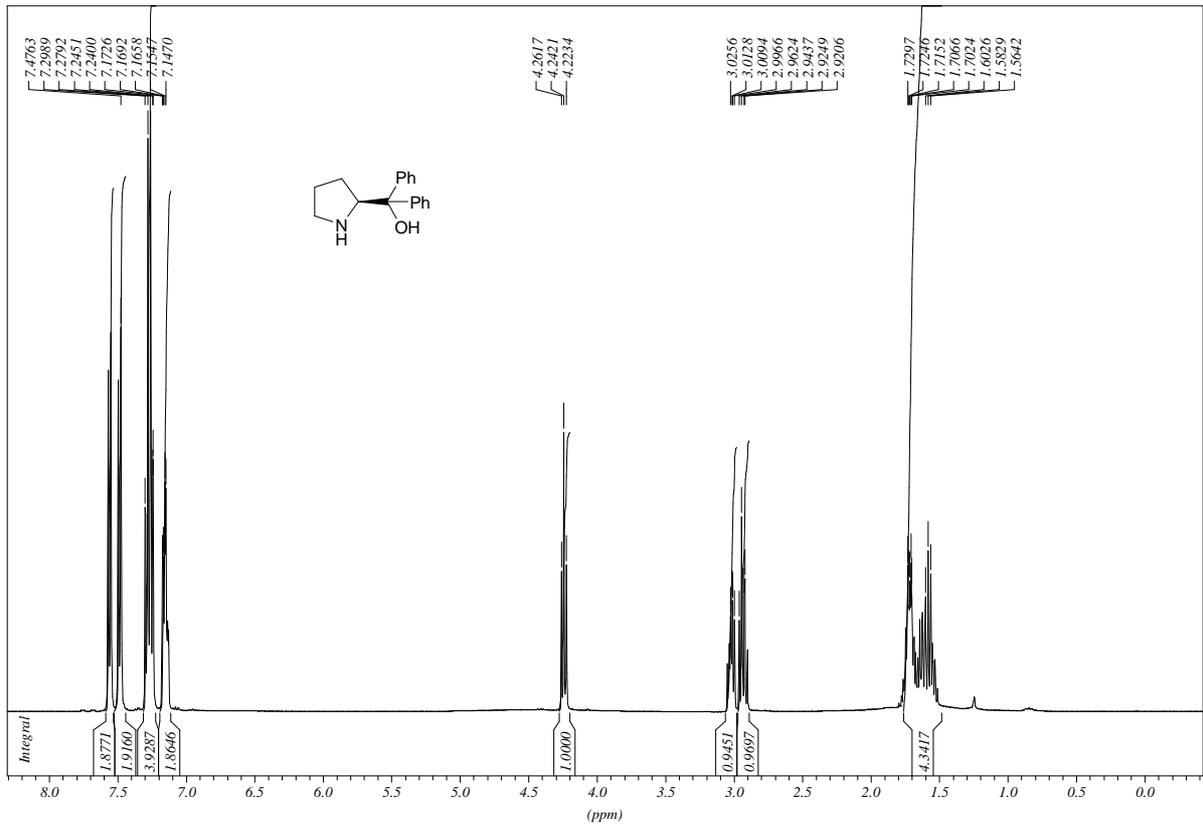
Spektrenanhang



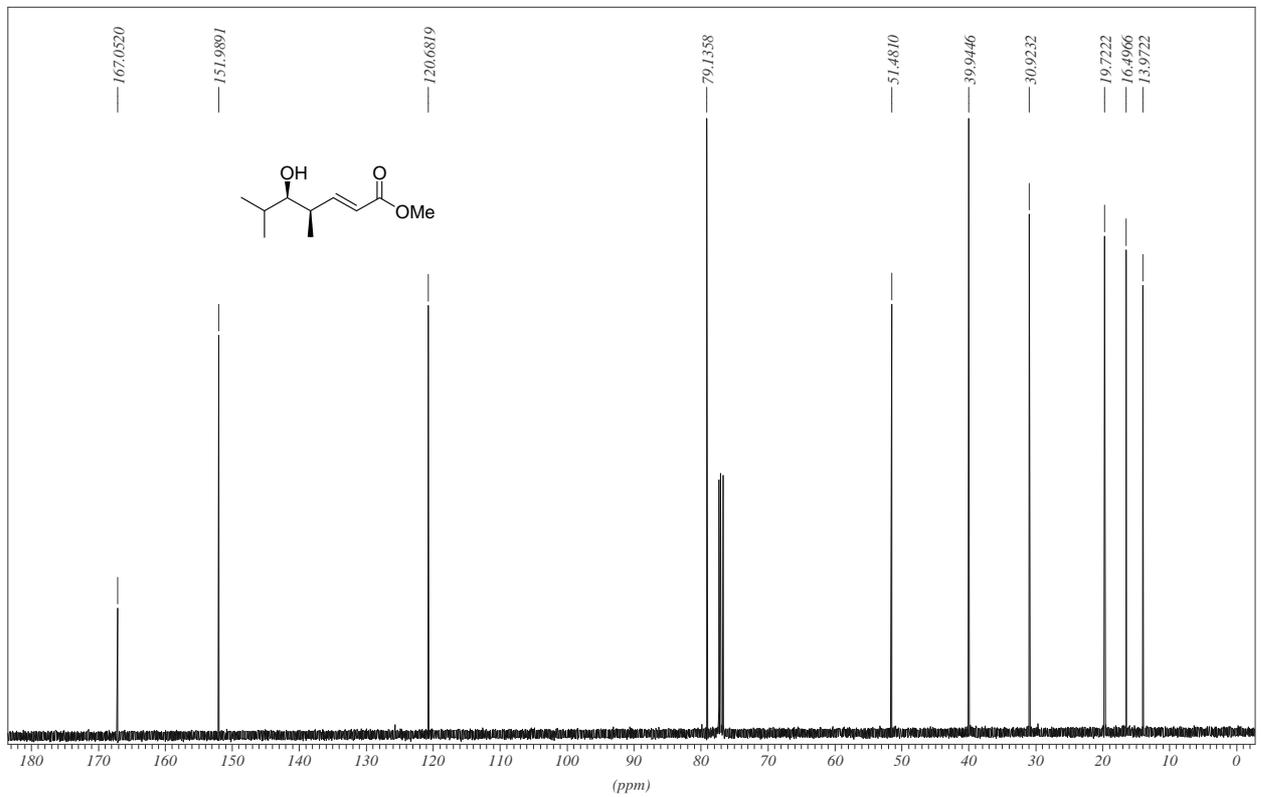
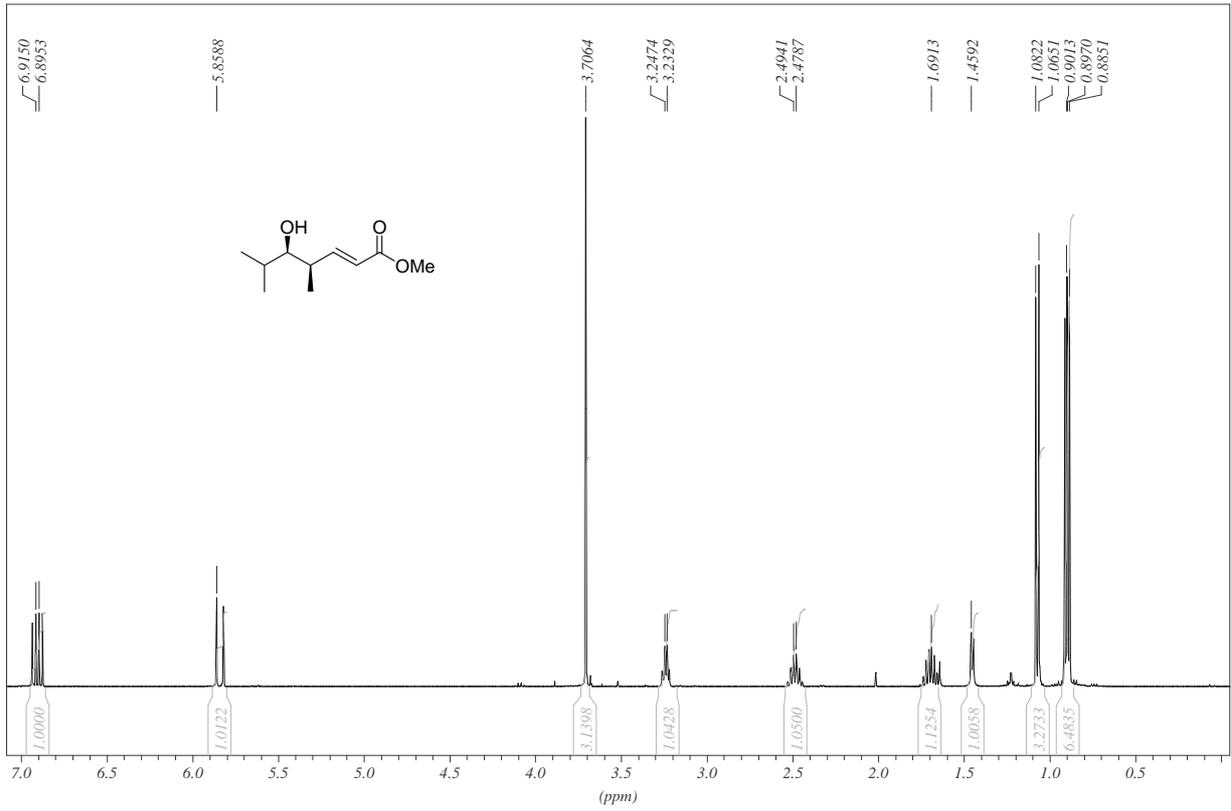
Spektrenanhang



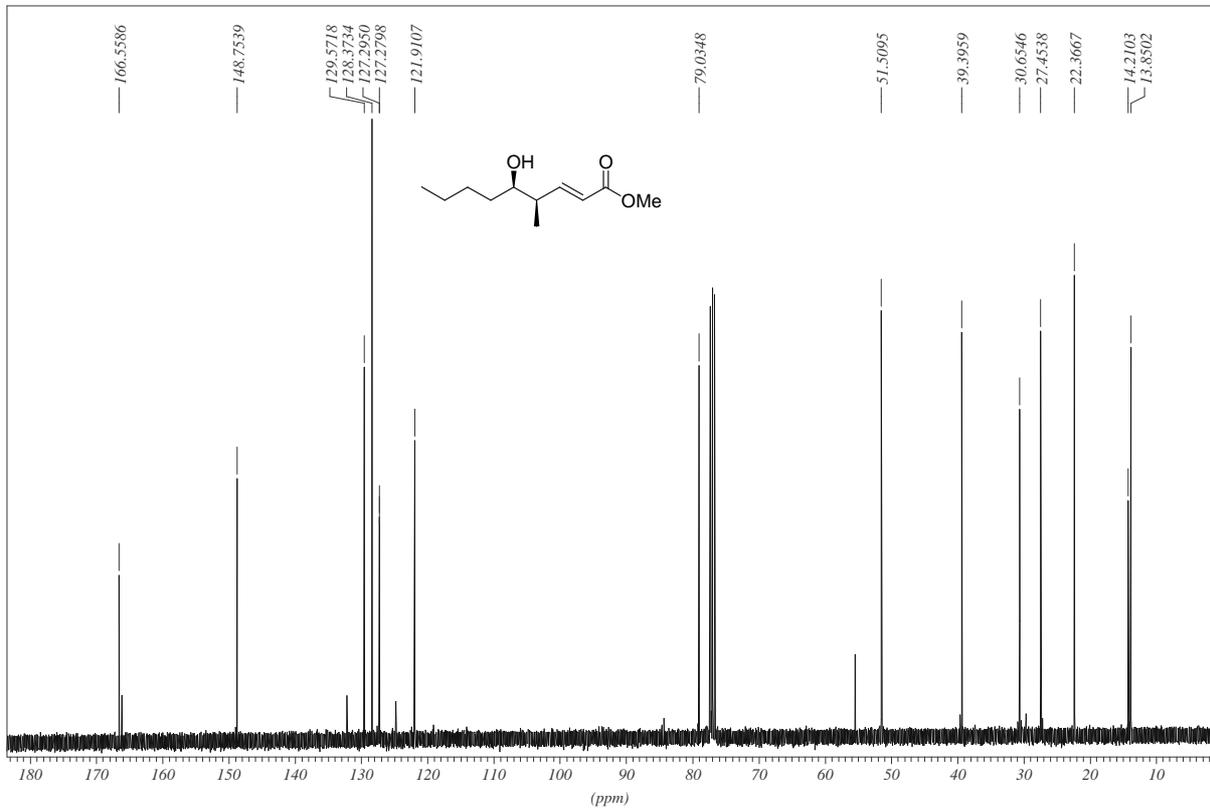
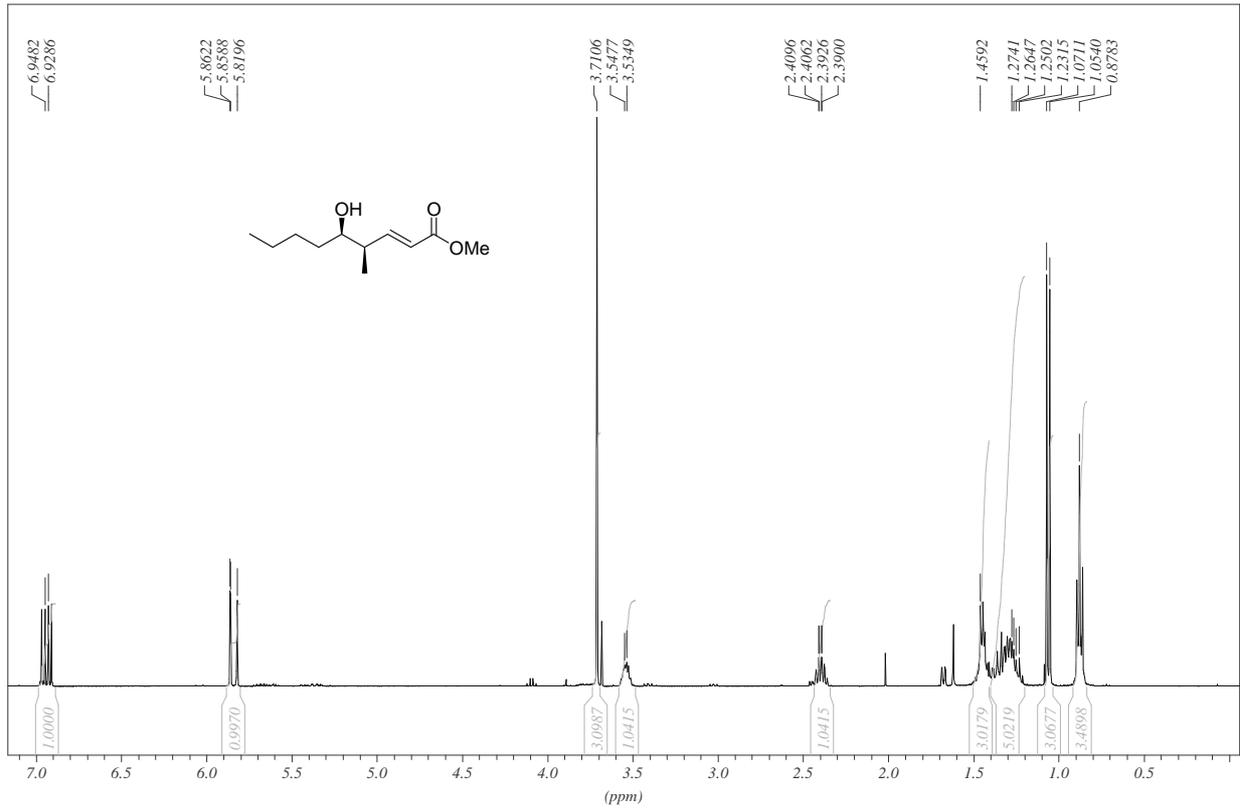
Spektrenanhang



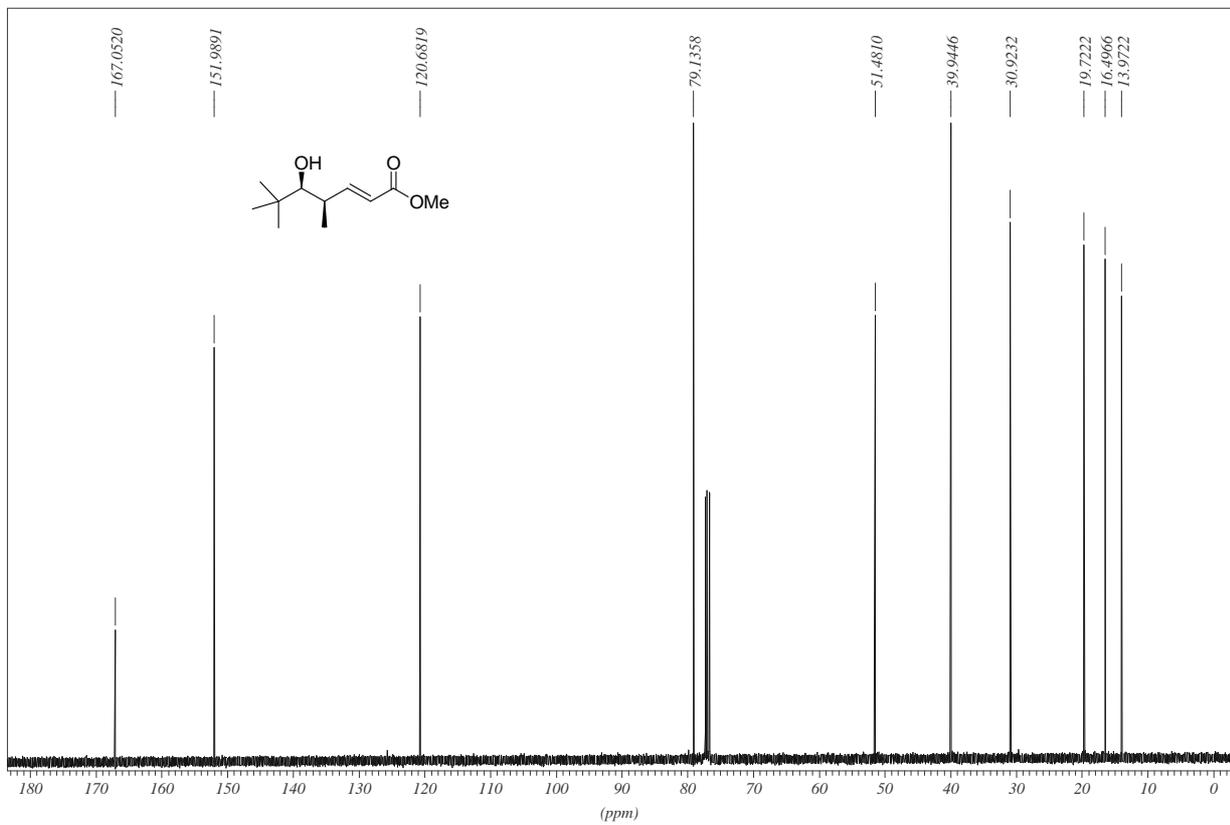
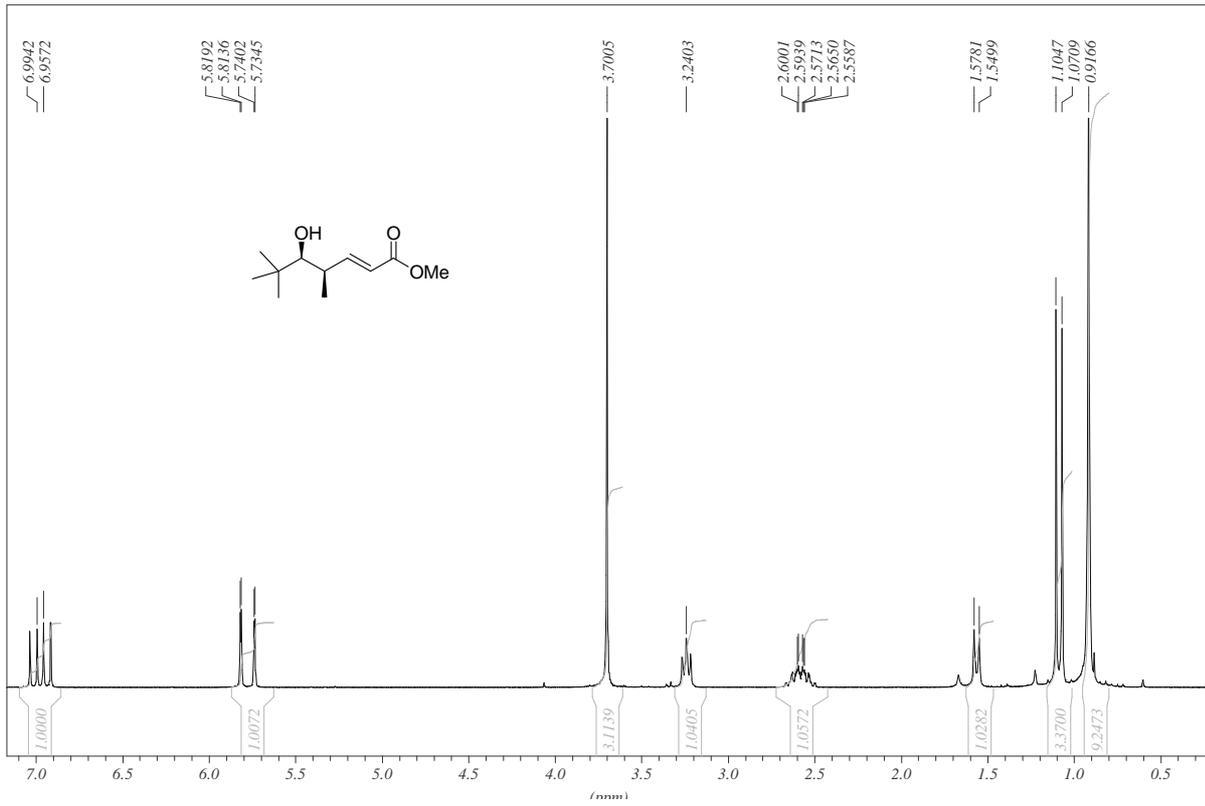
Spektrenanhang



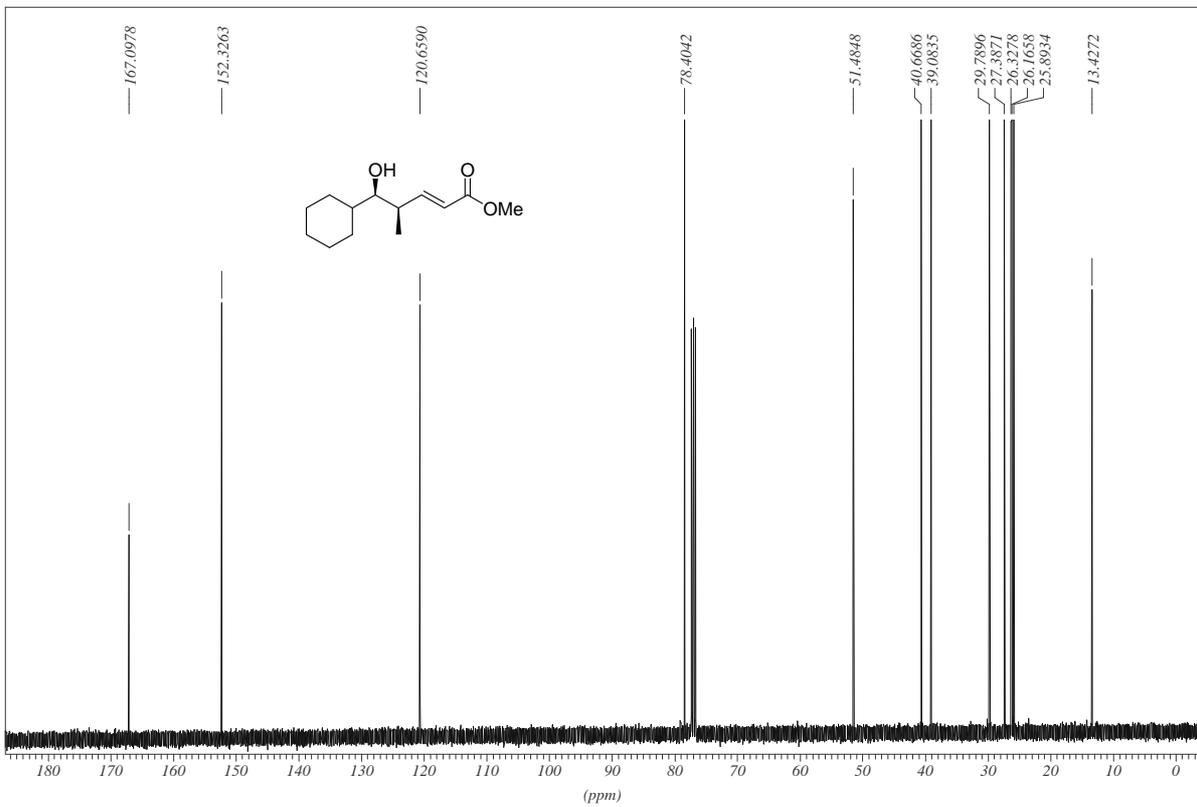
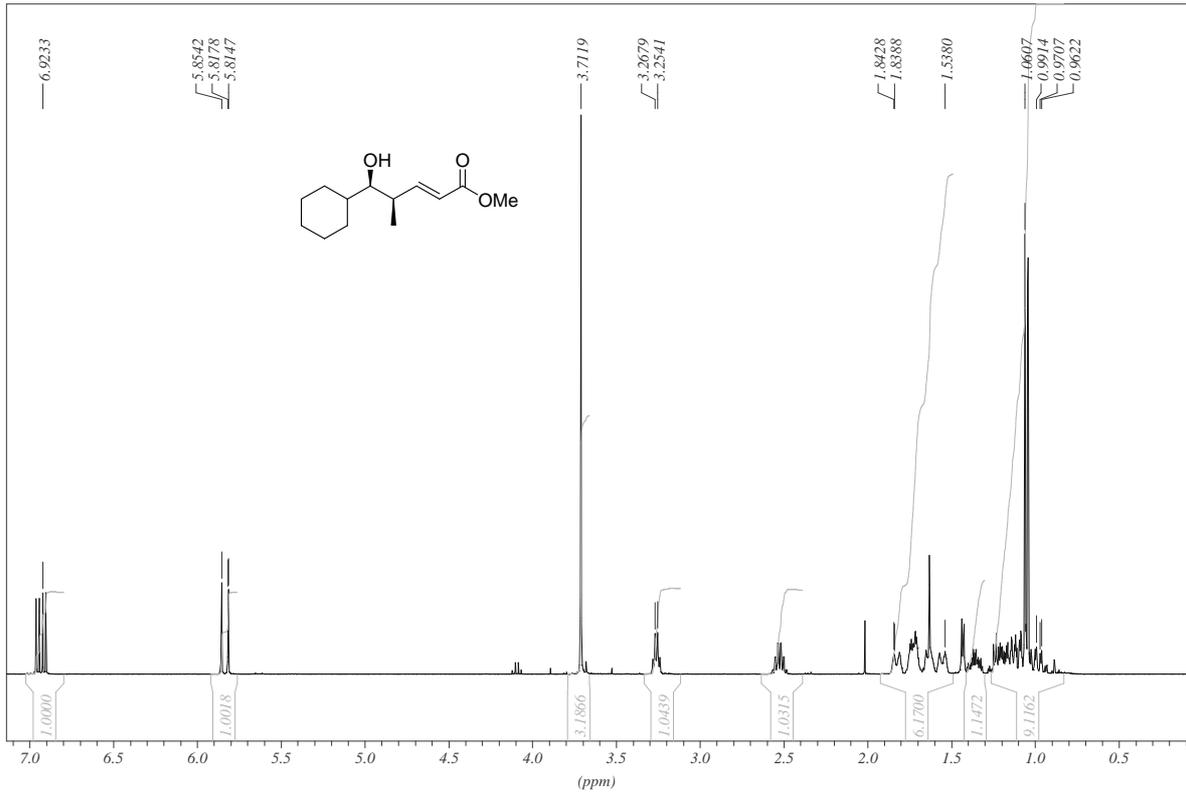
Spektrenanhang



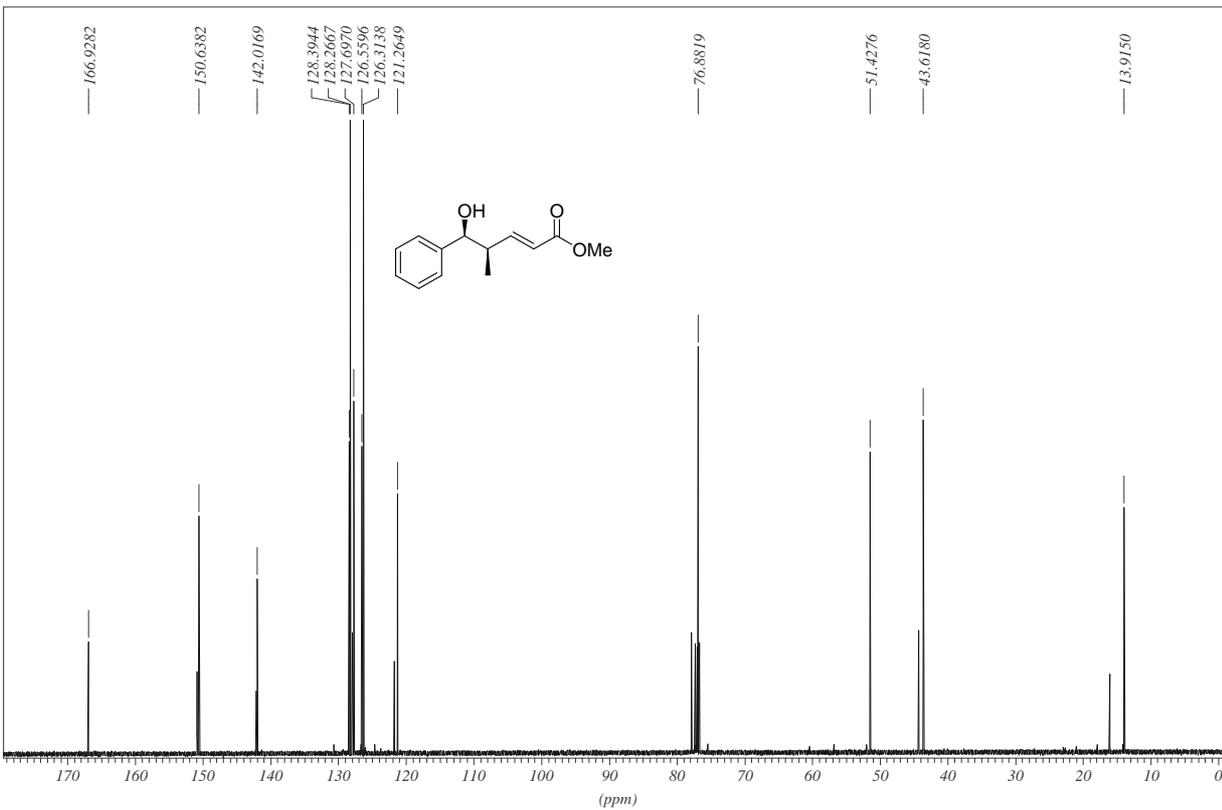
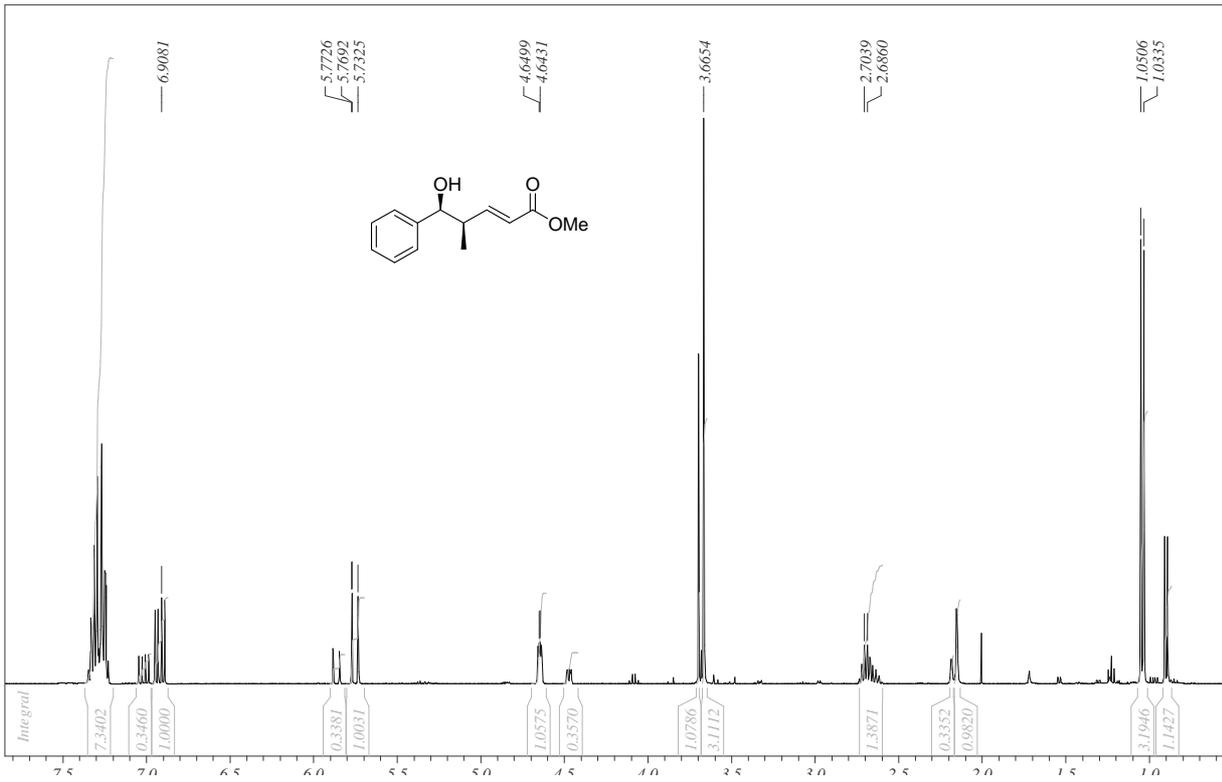
Spektrenanhang



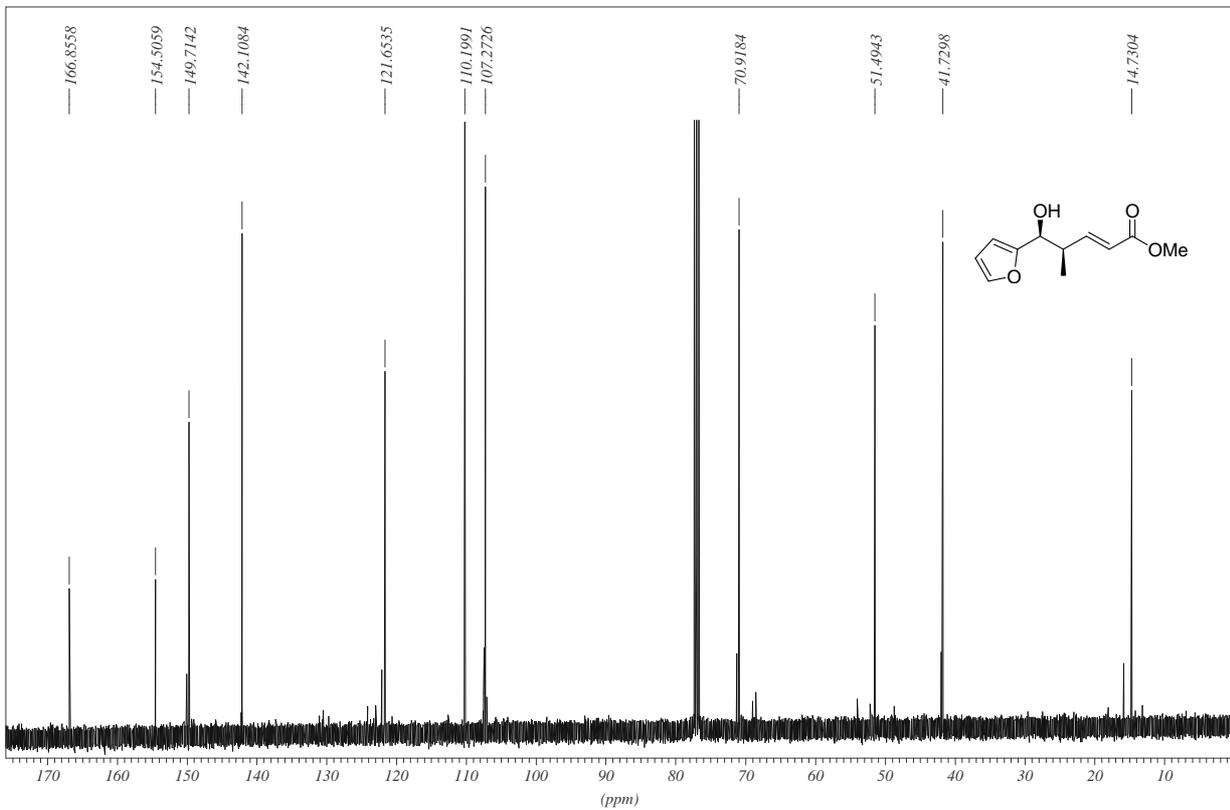
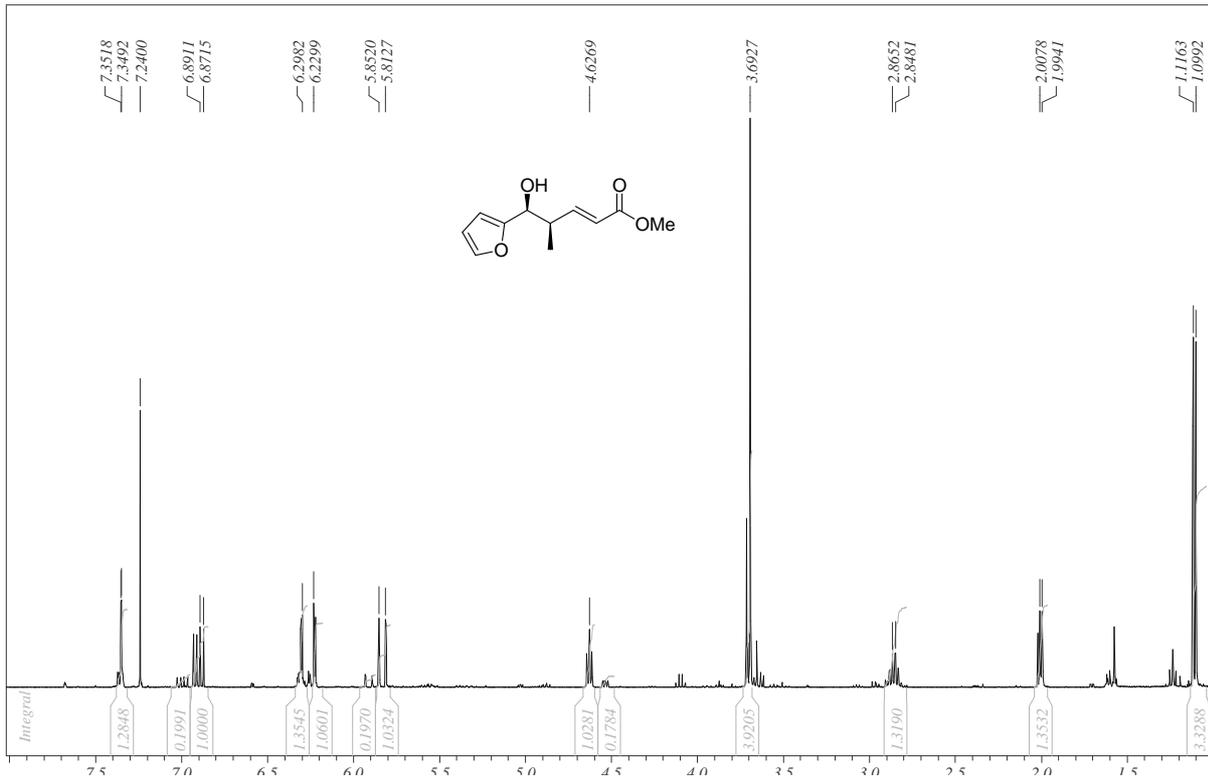
Spektrenanhang



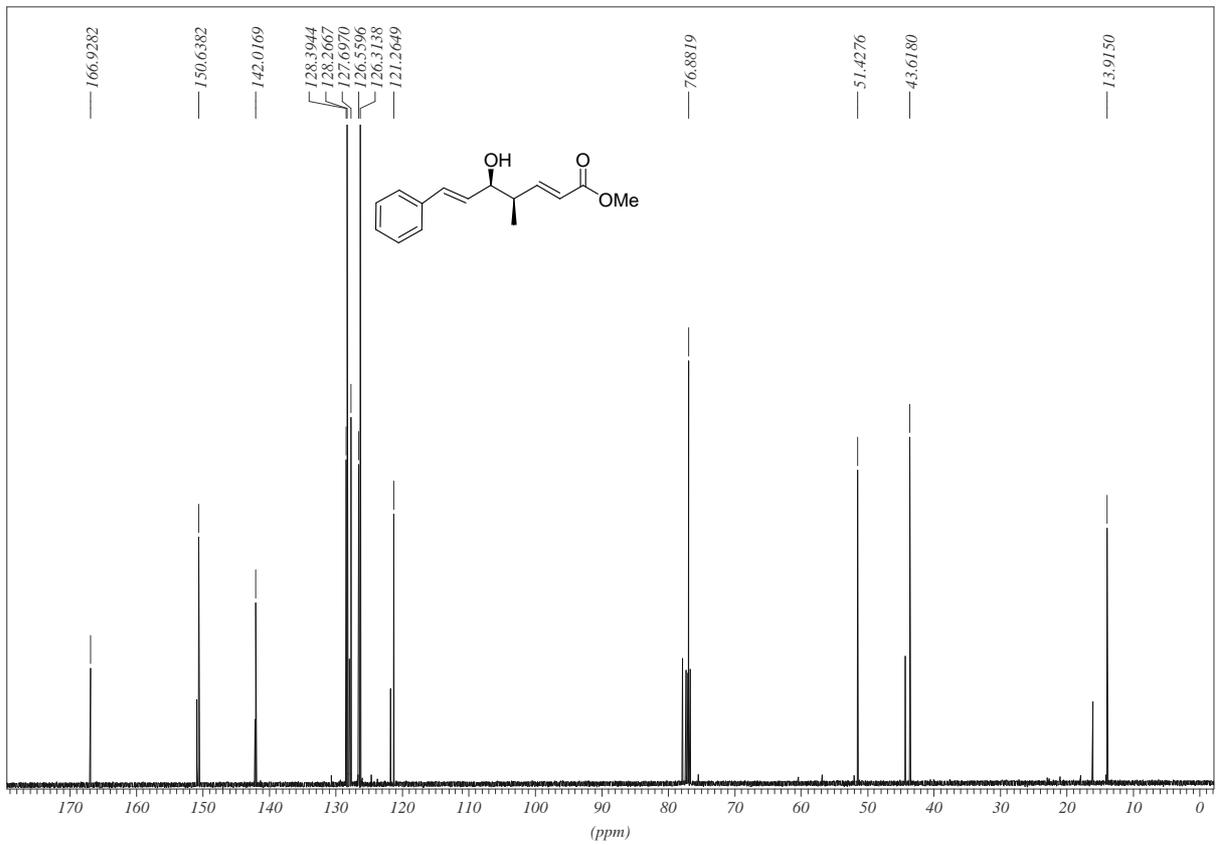
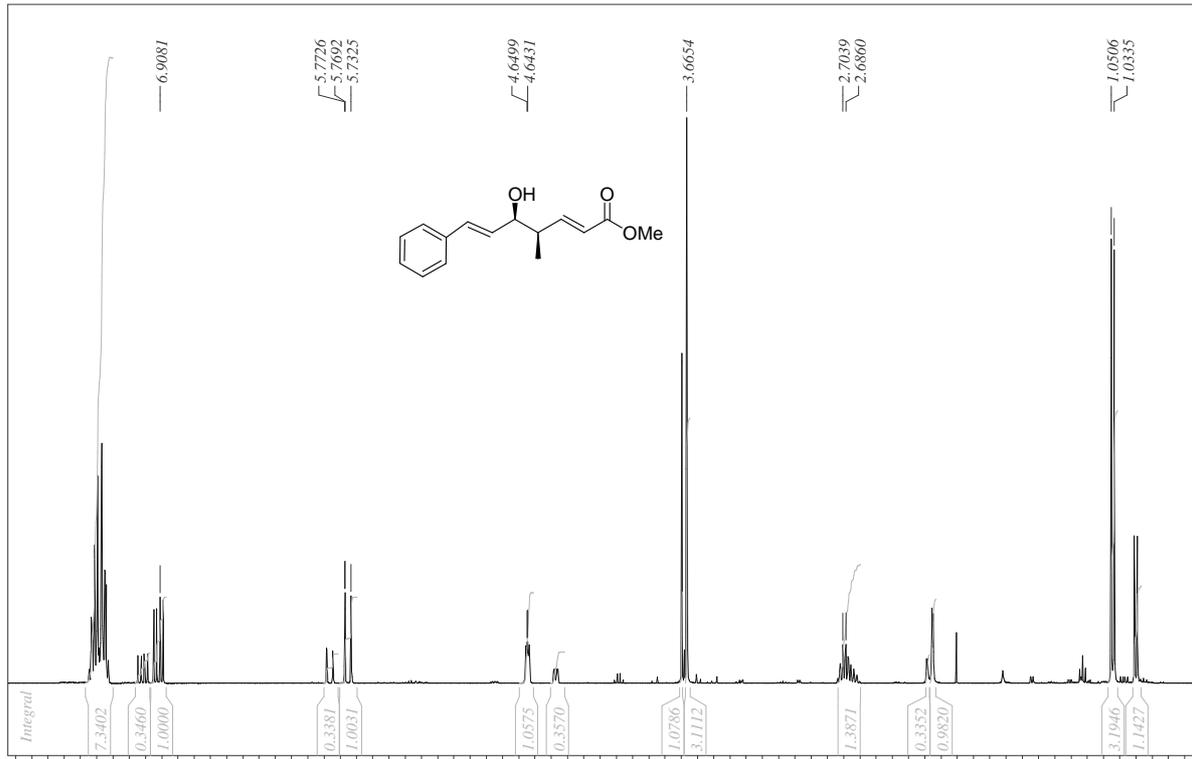
Spektrenanhang



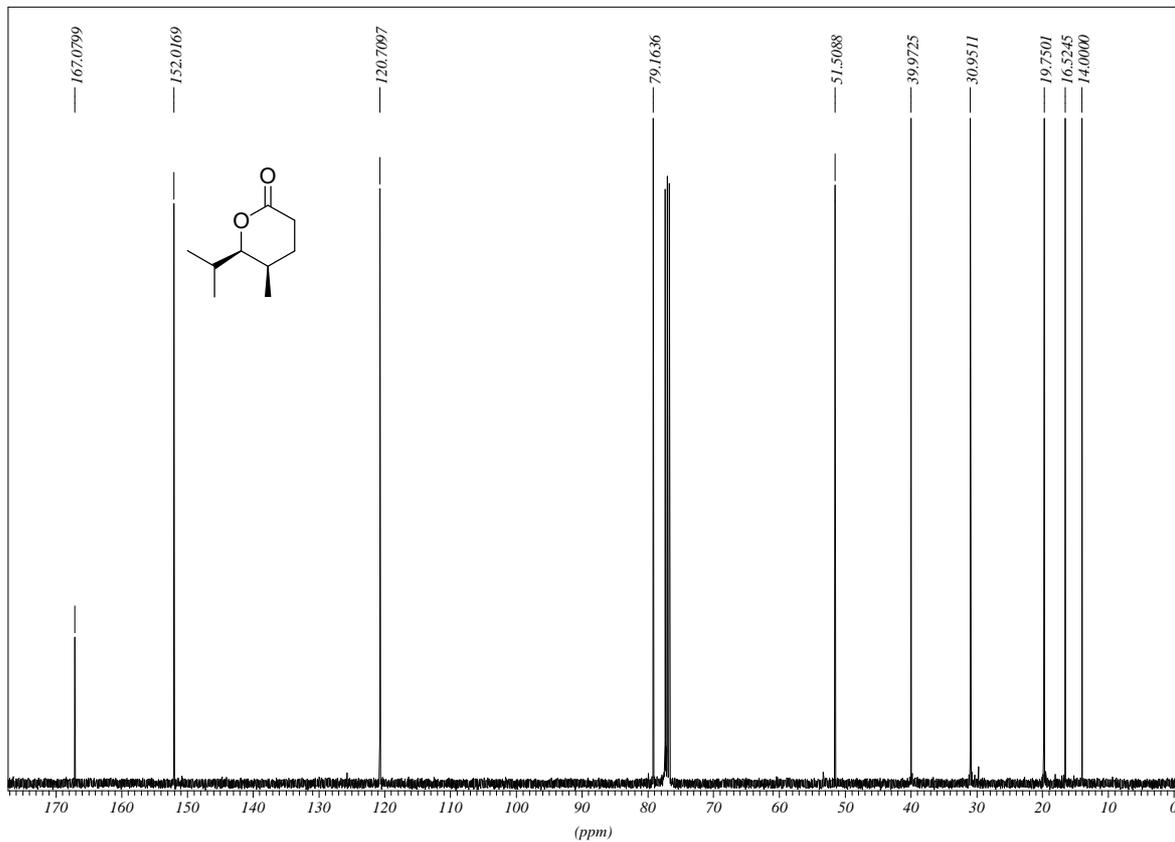
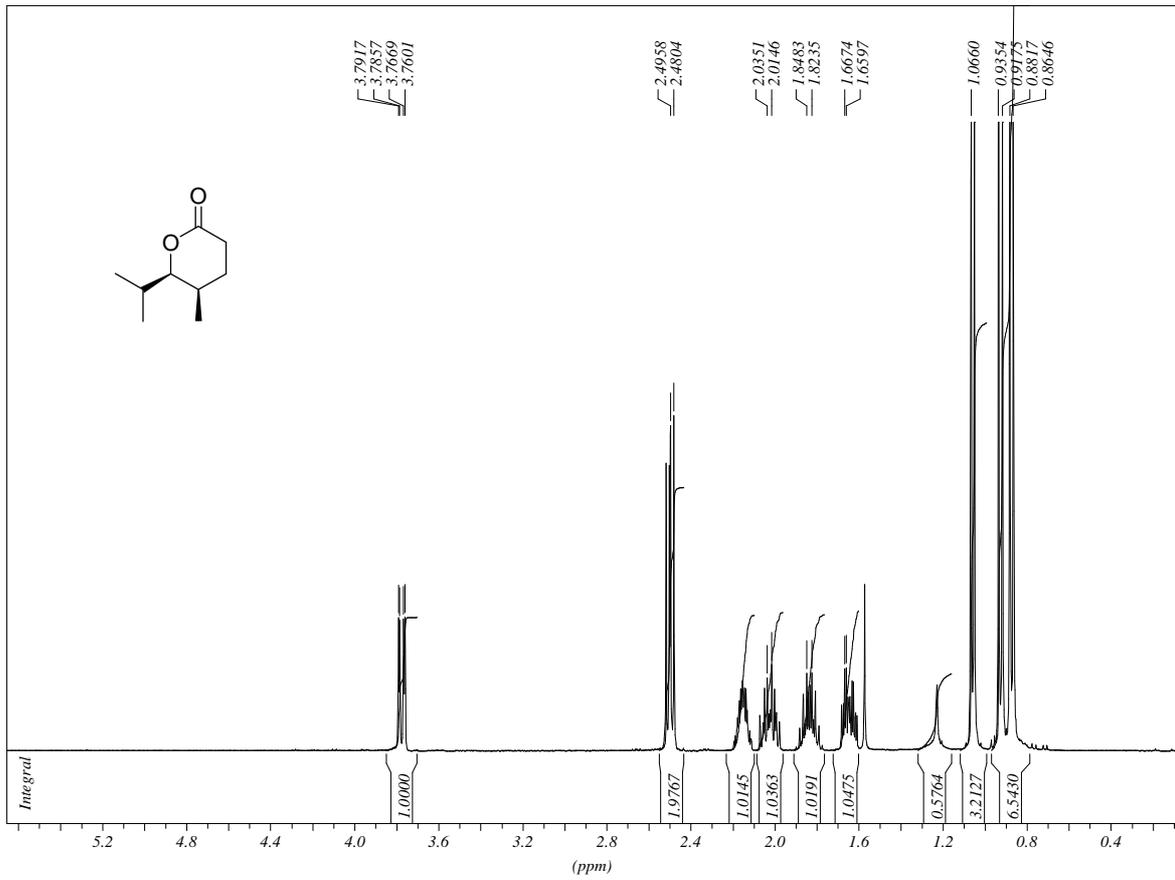
Spektrenanhang



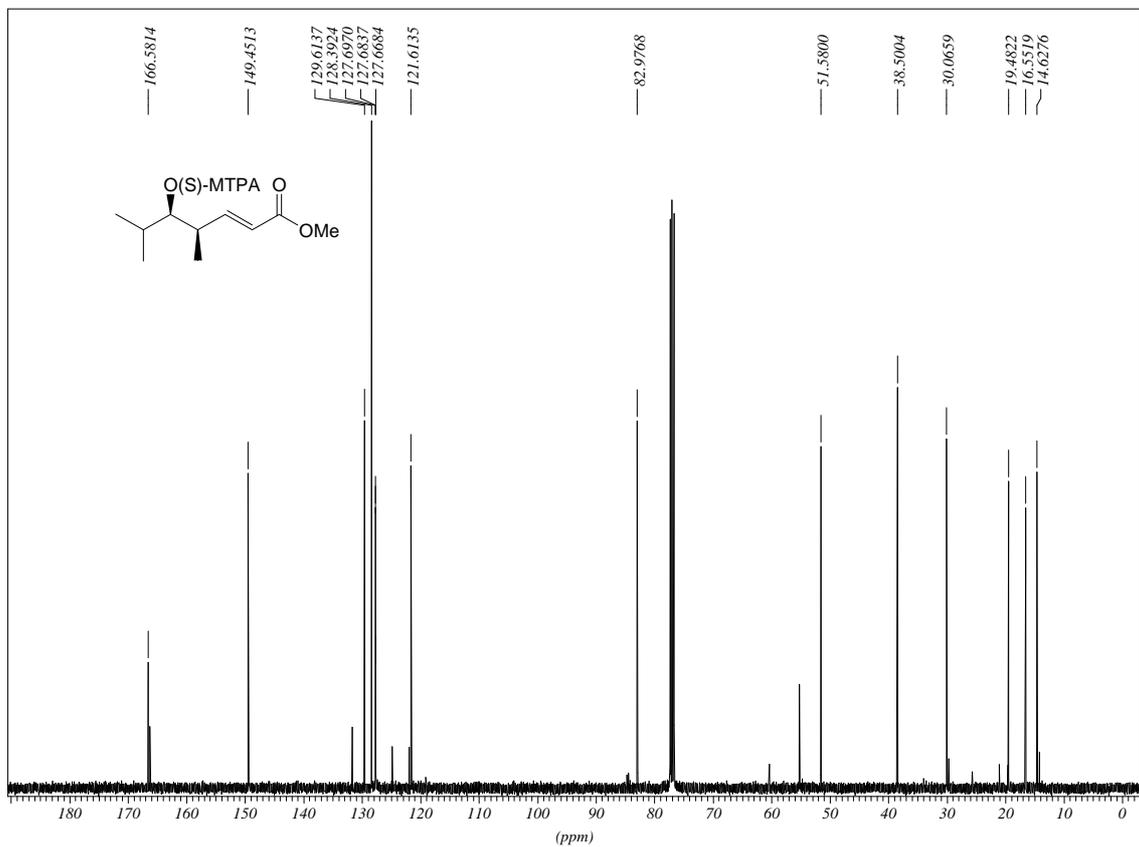
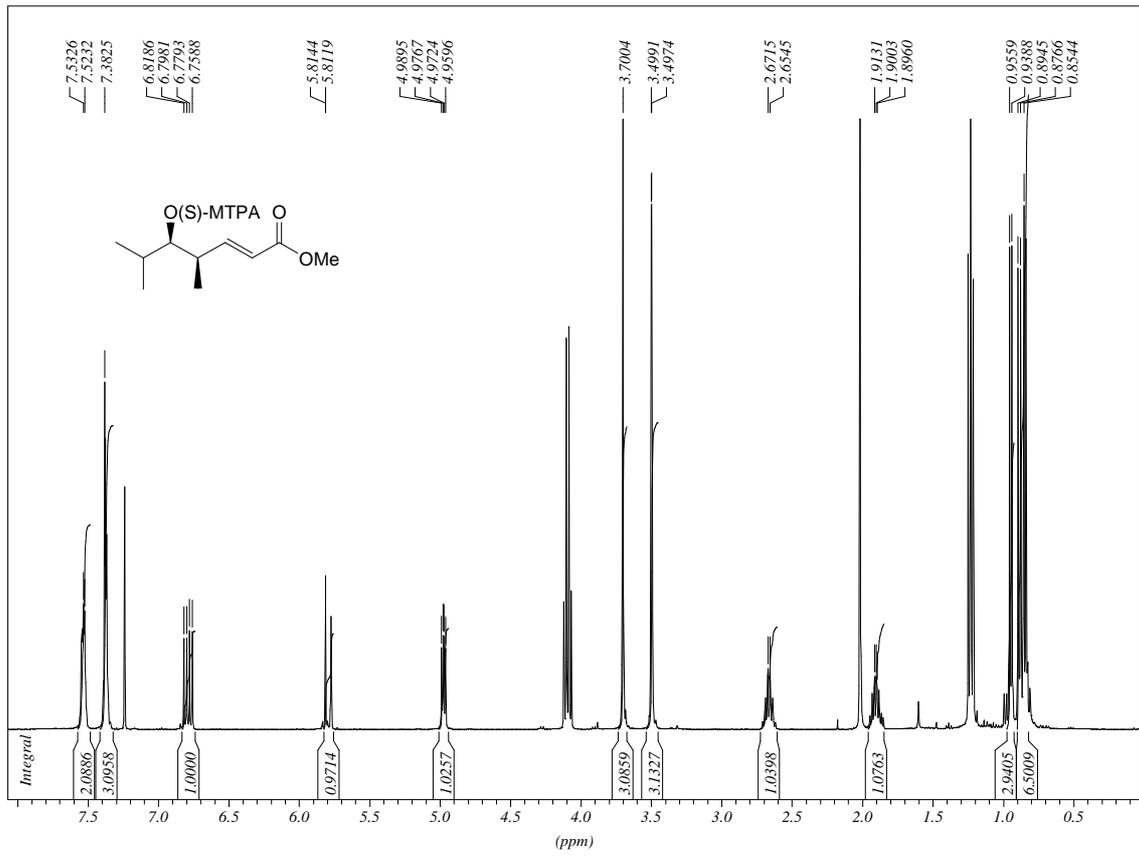
Spektrenanhang



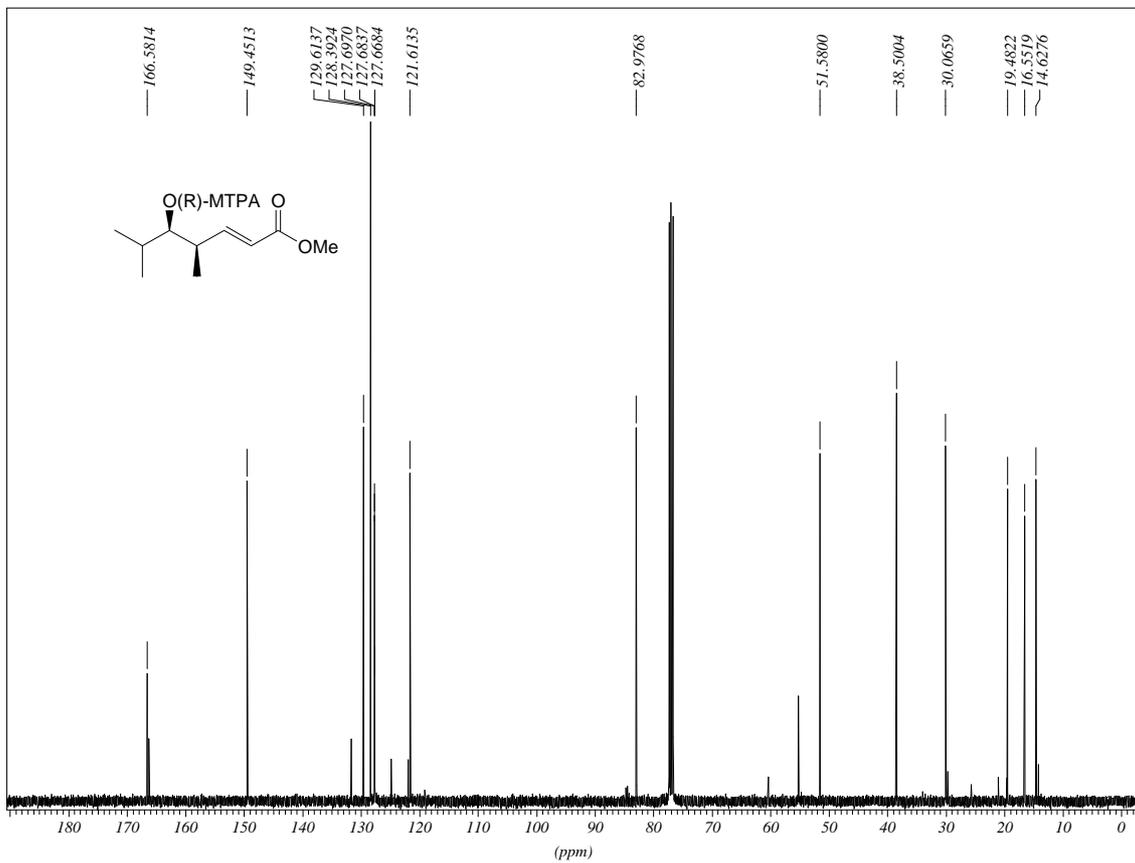
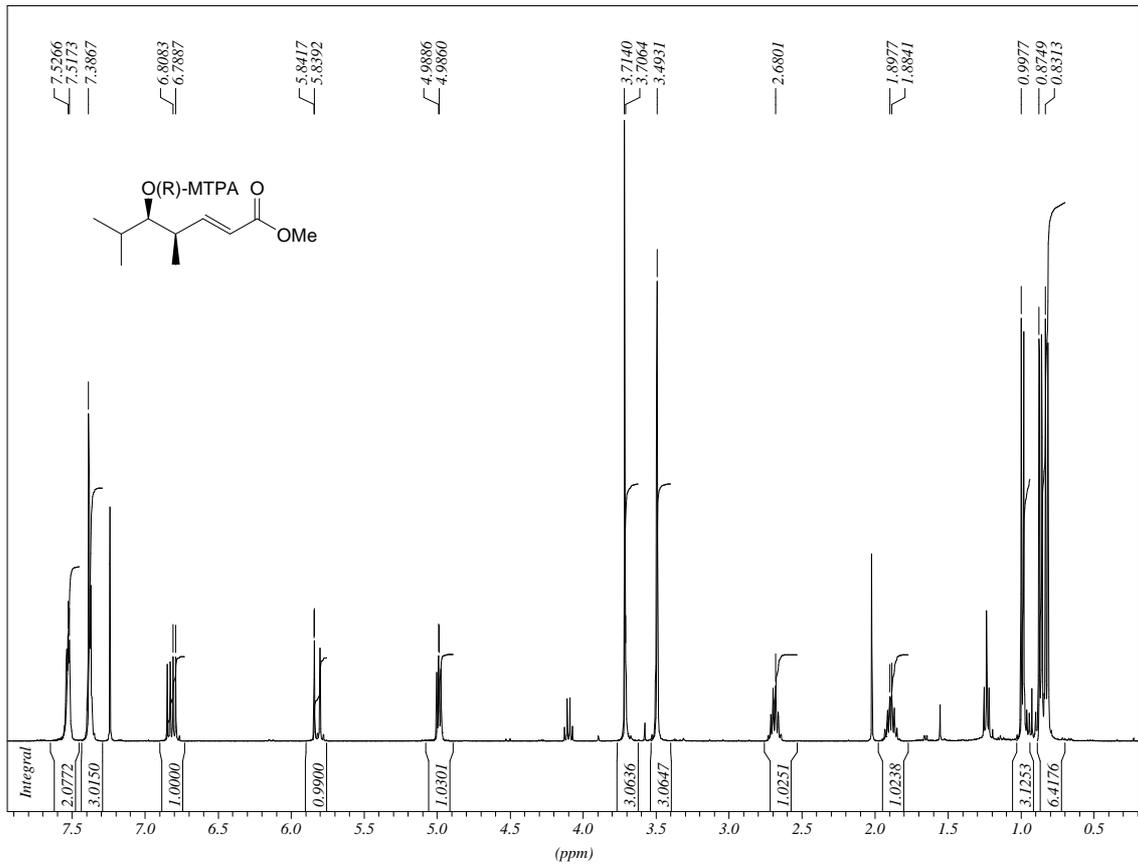
Spektrenanhang



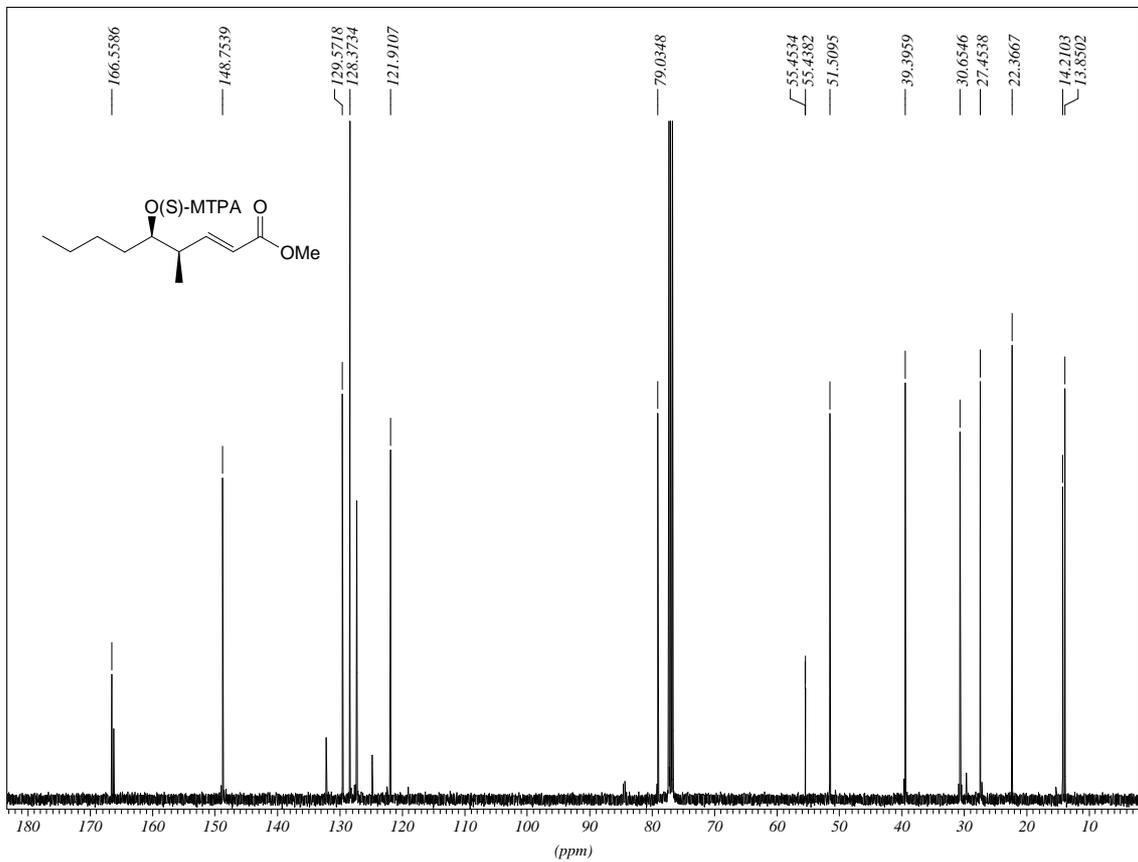
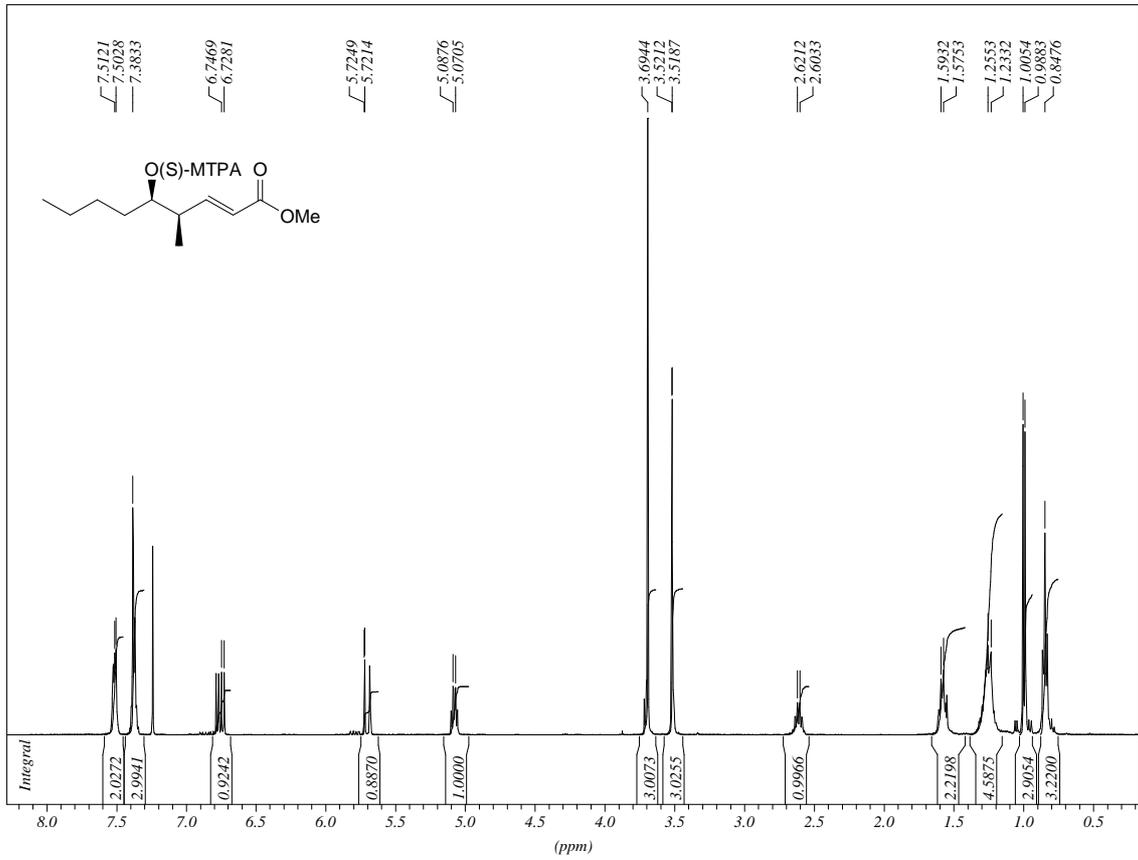
Spektrenanhang



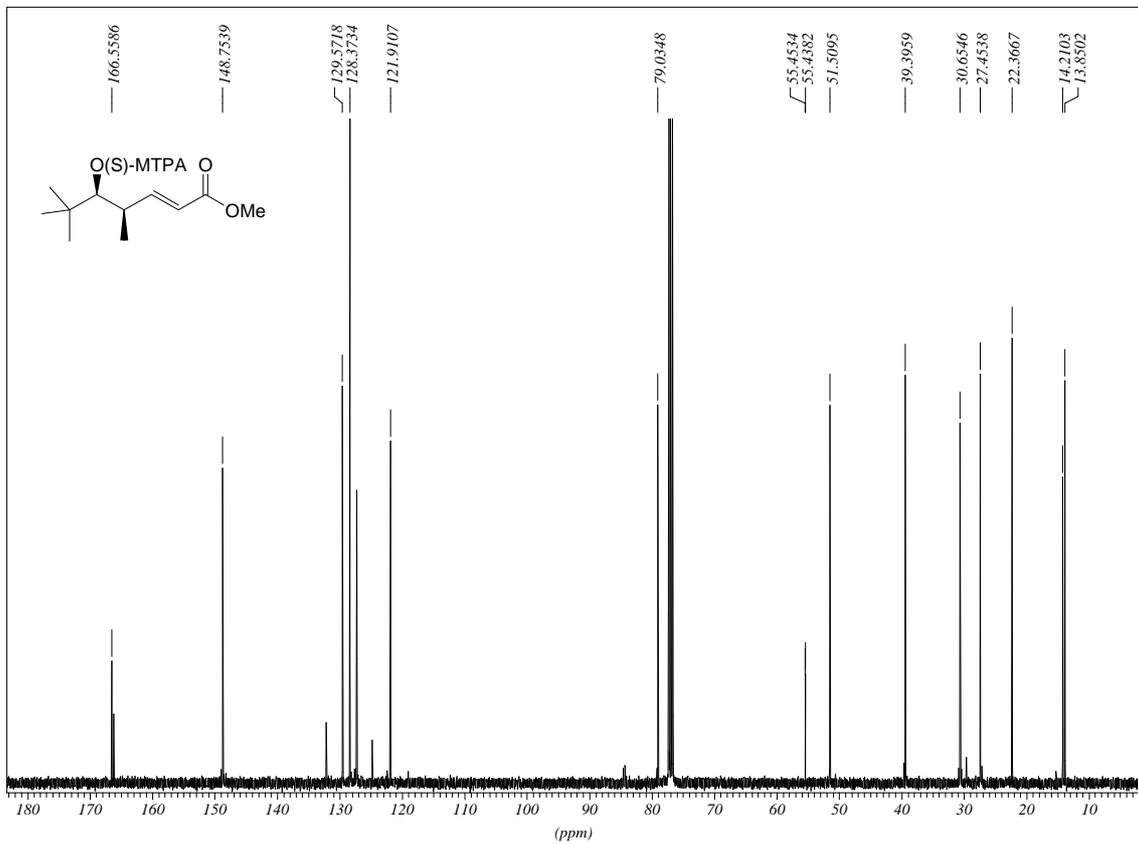
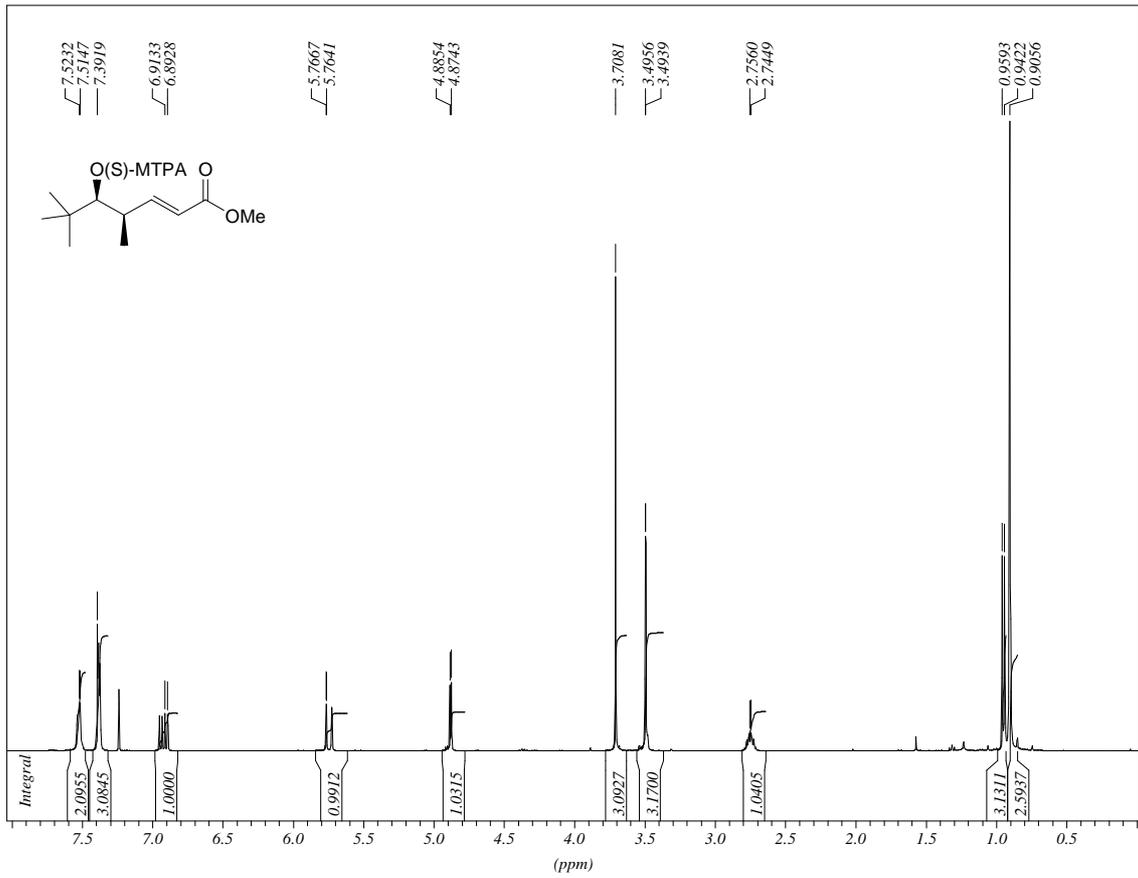
Spektrenanhang



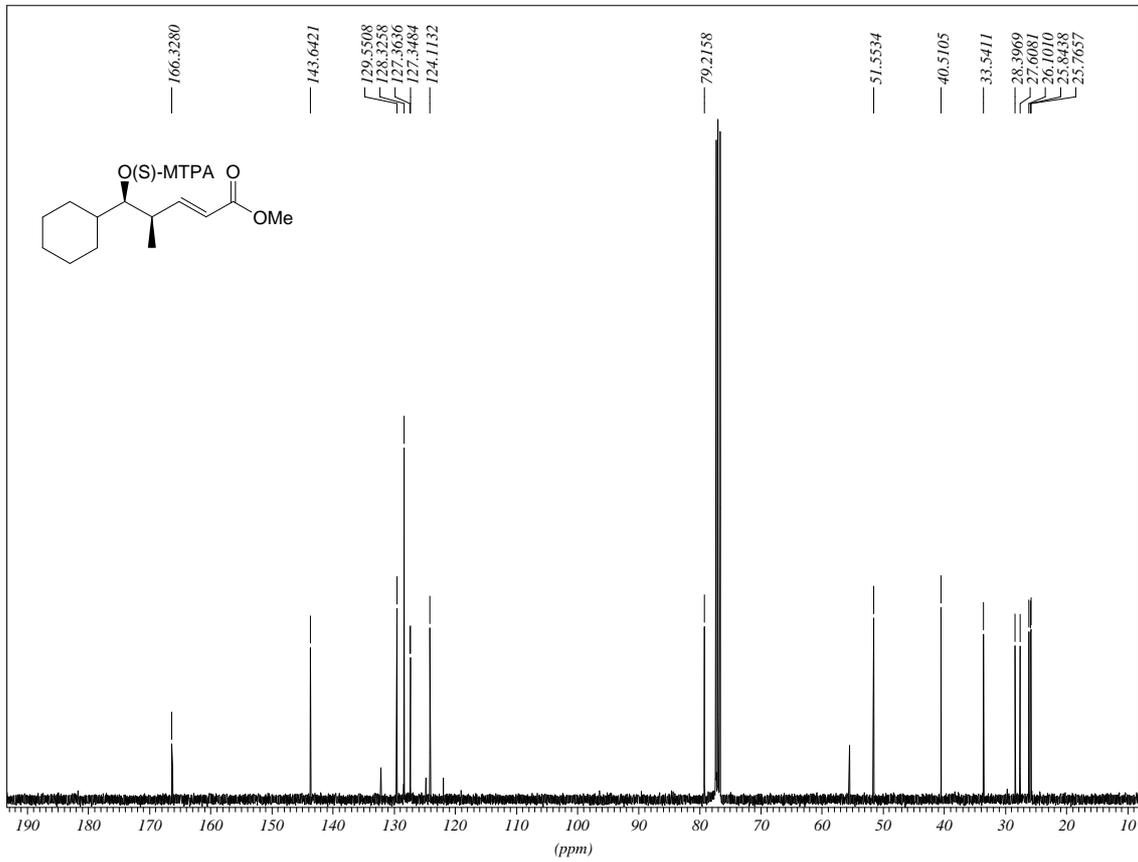
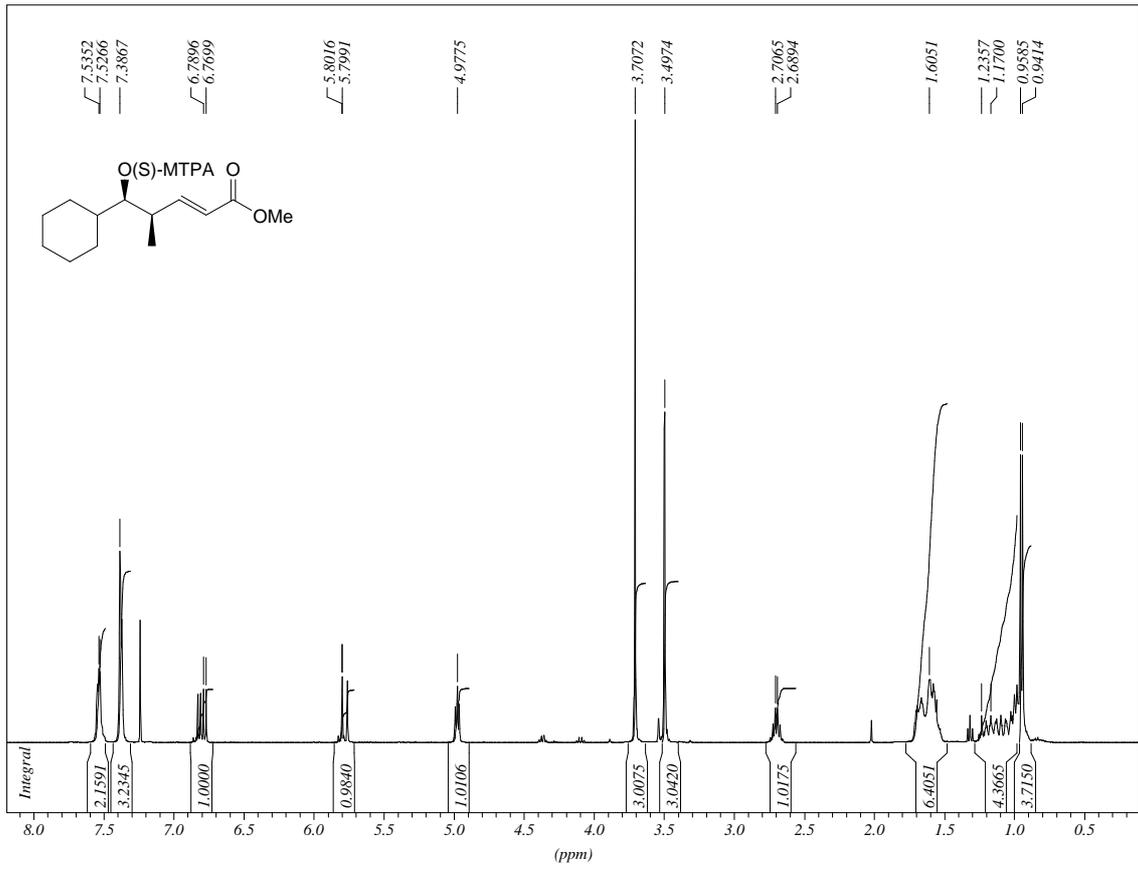
Spektrenanhang



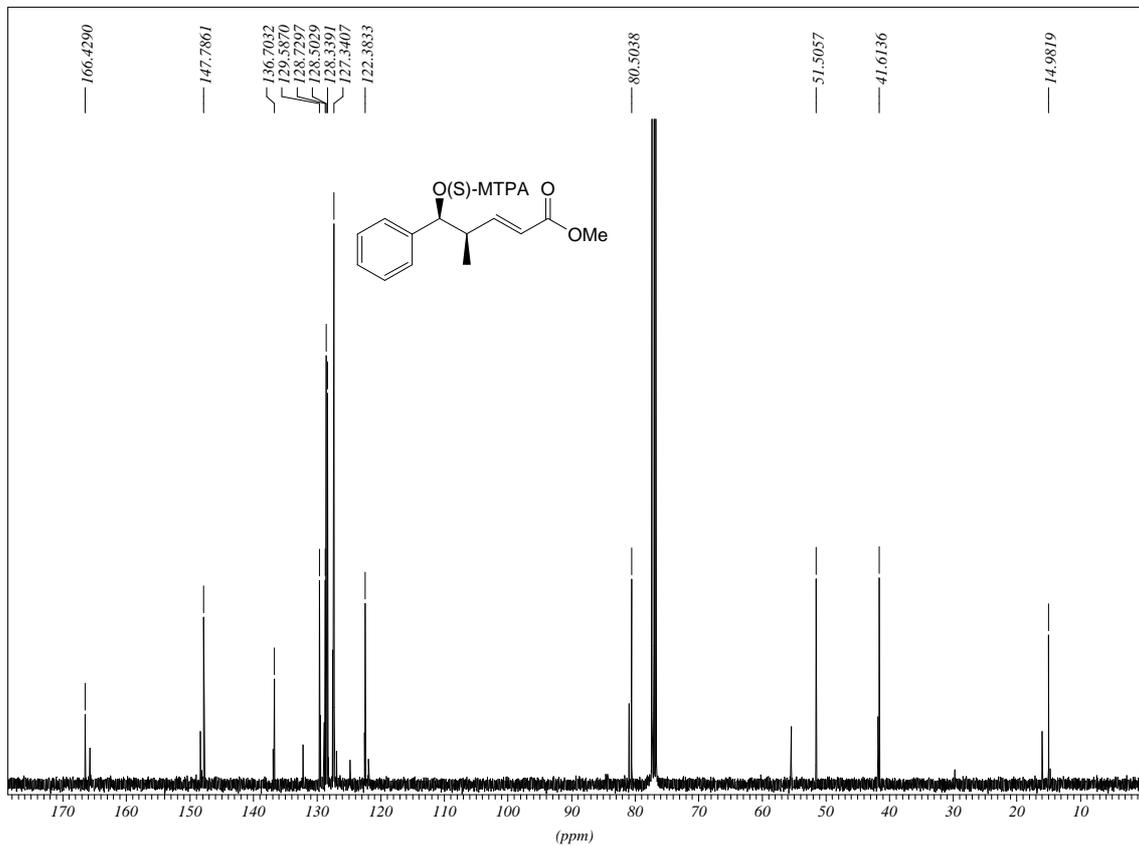
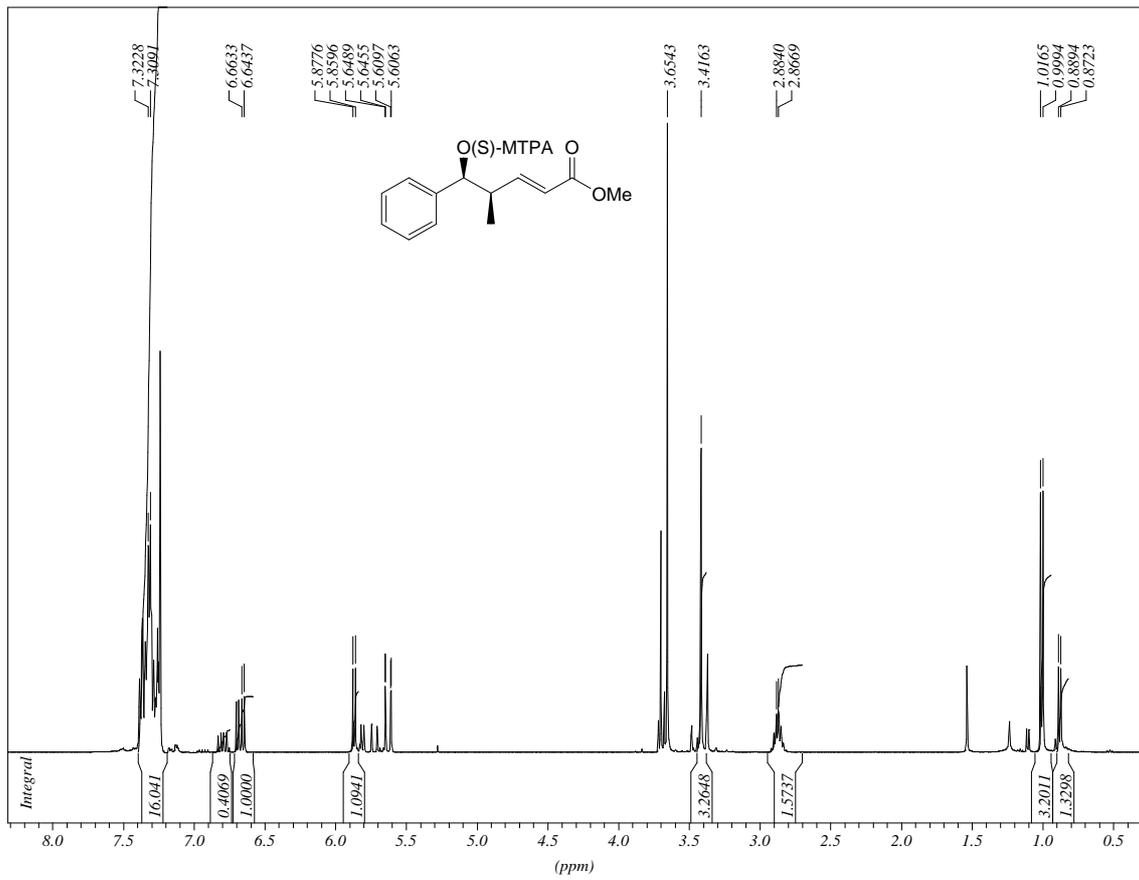
Spektrenanhang



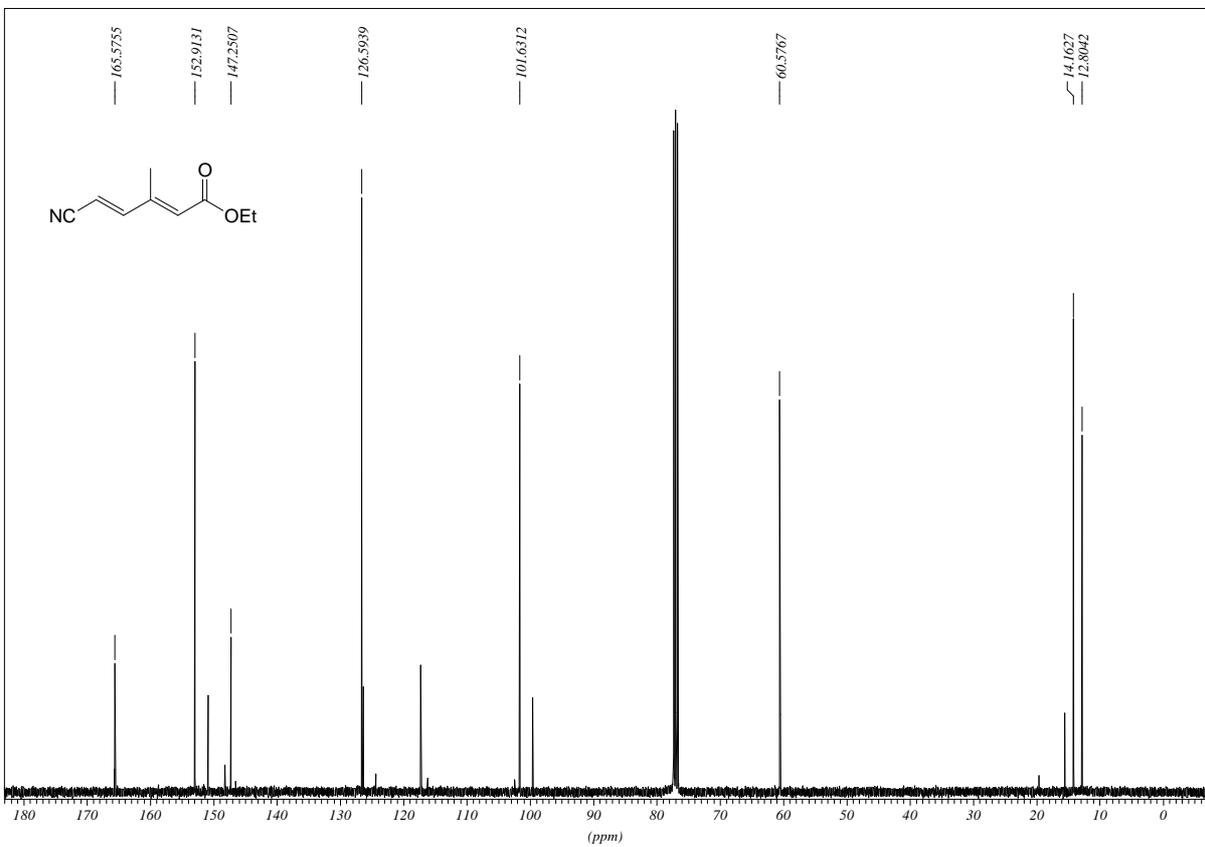
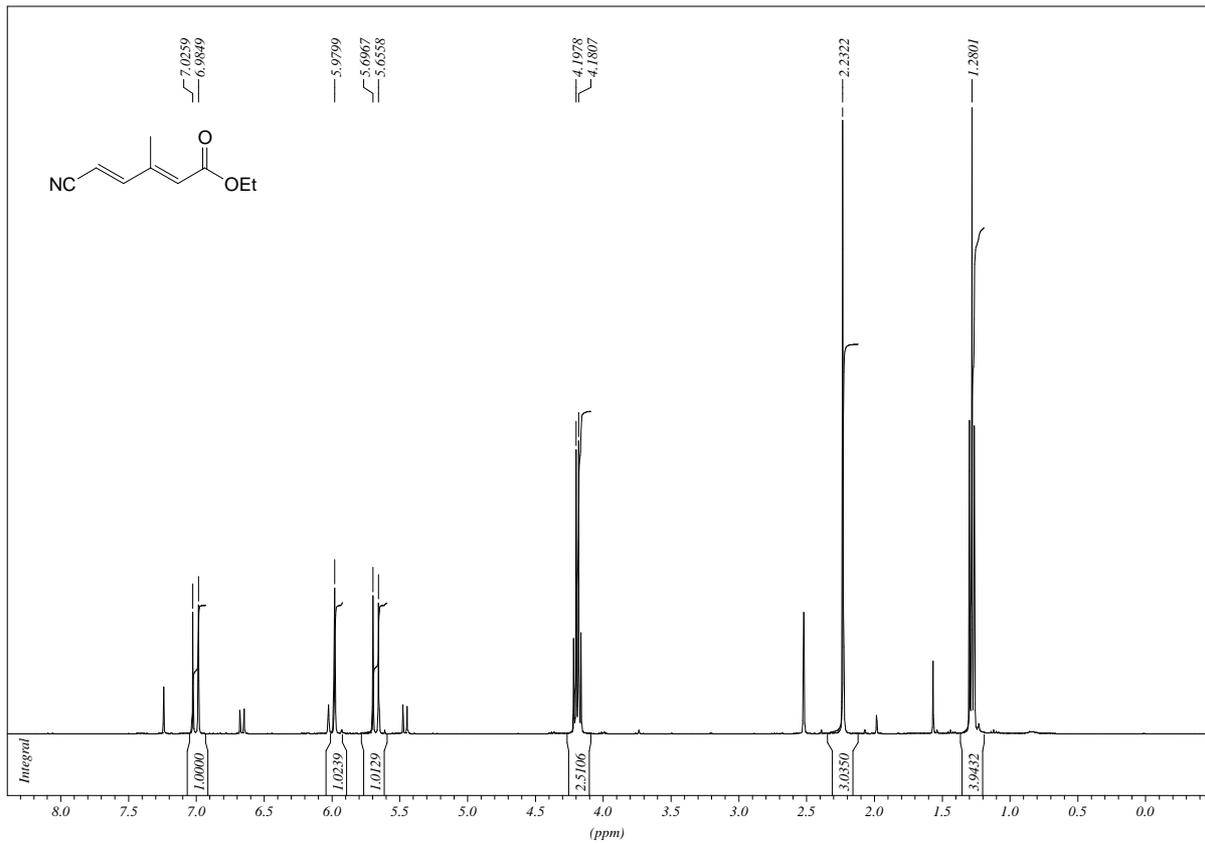
Spektrenanhang



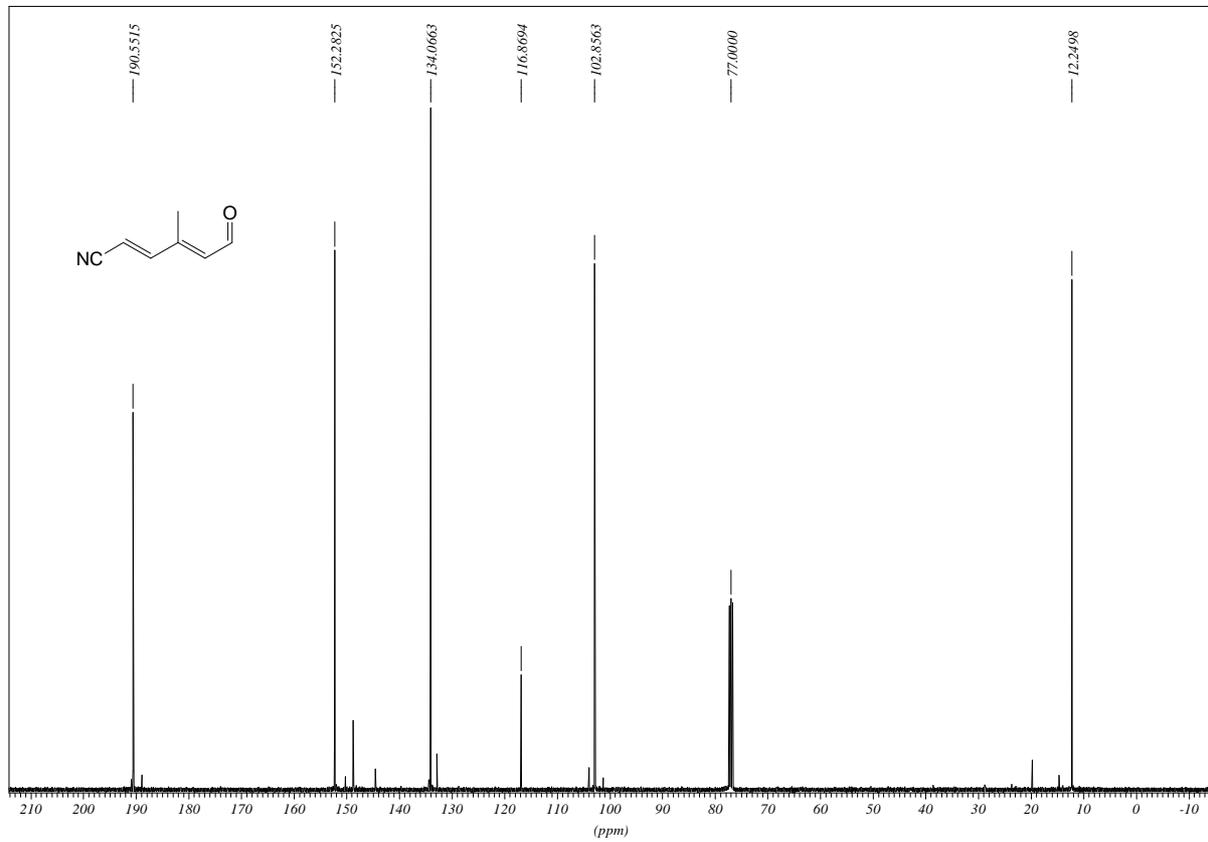
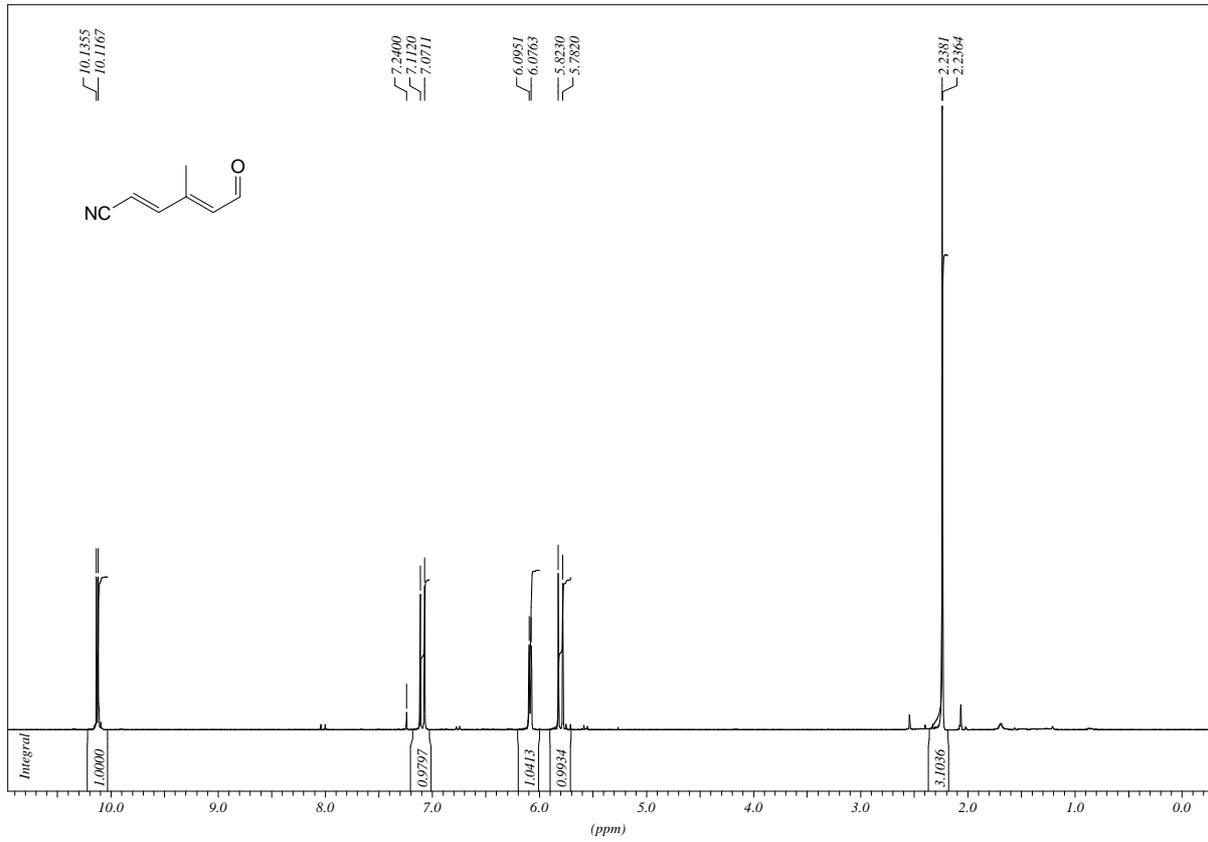
Spektrenanhang



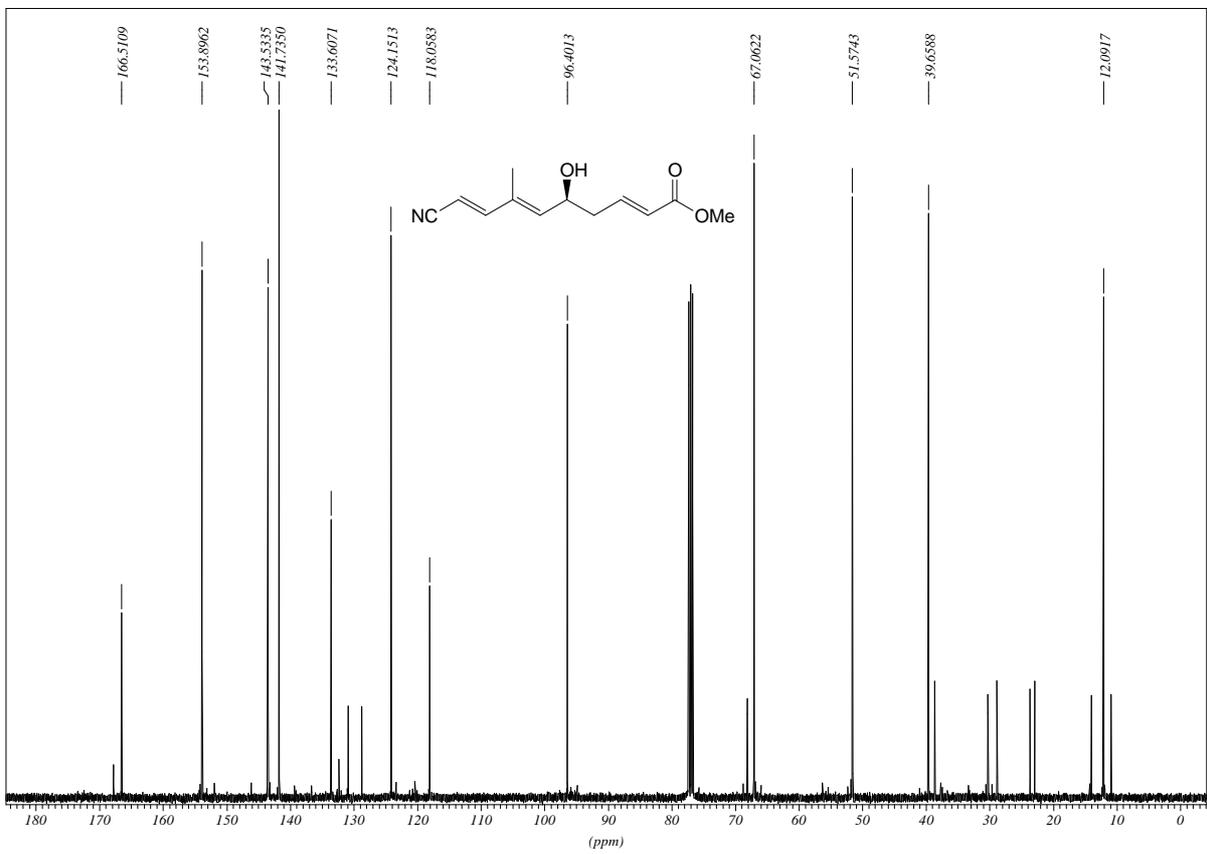
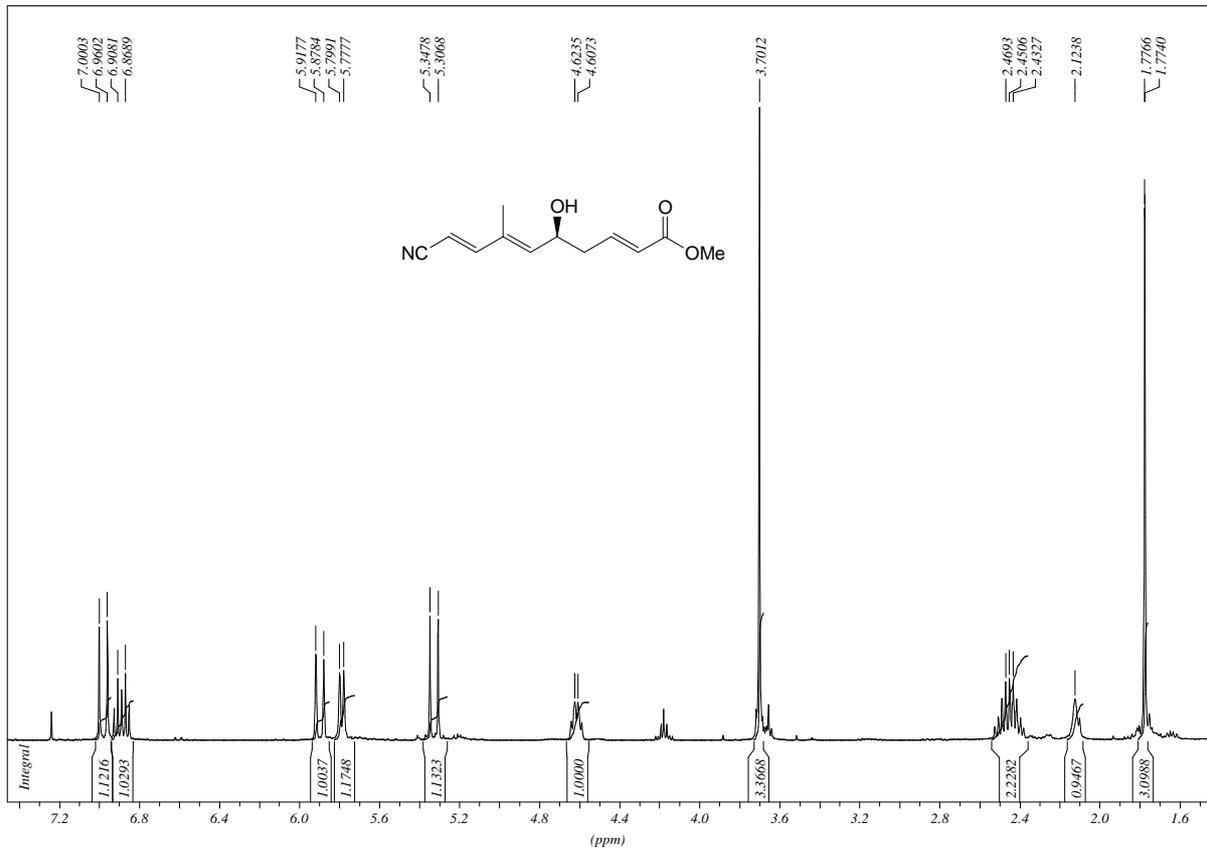
Spektrenanhang



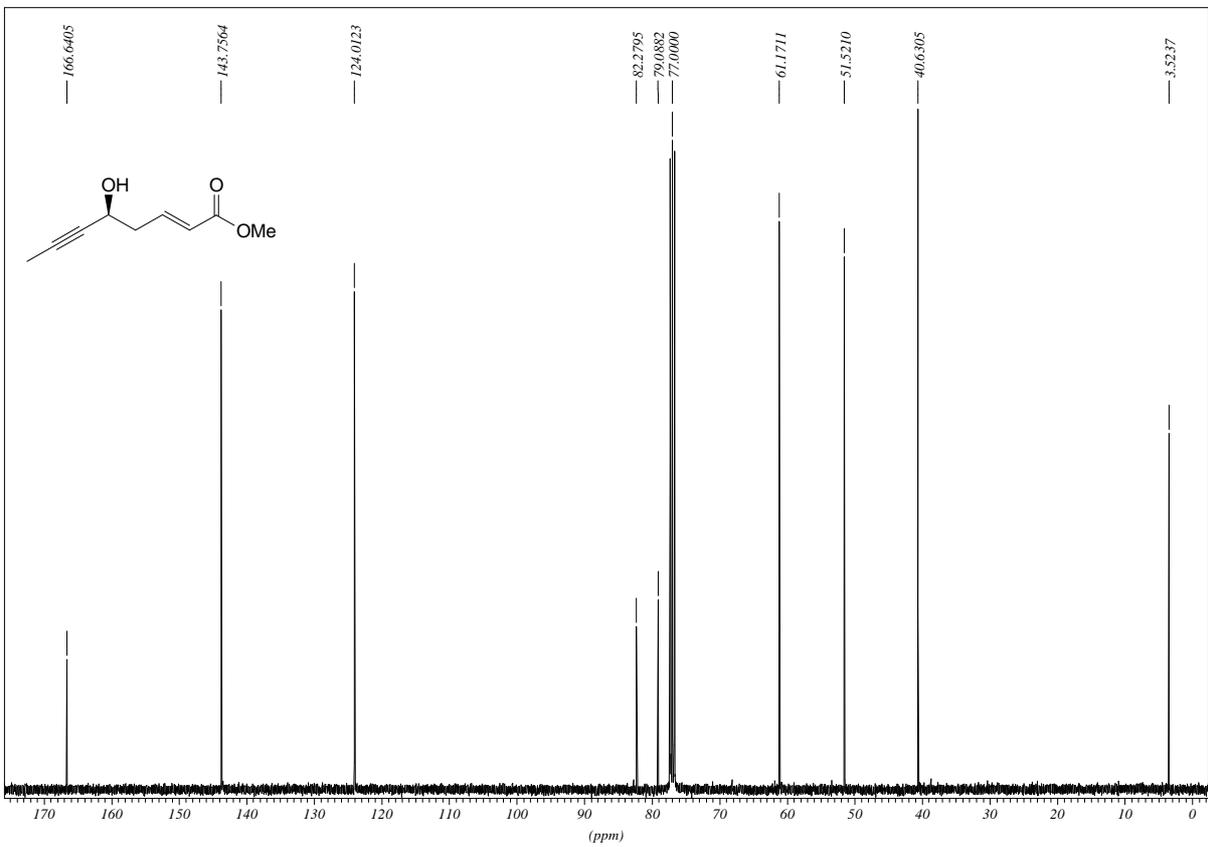
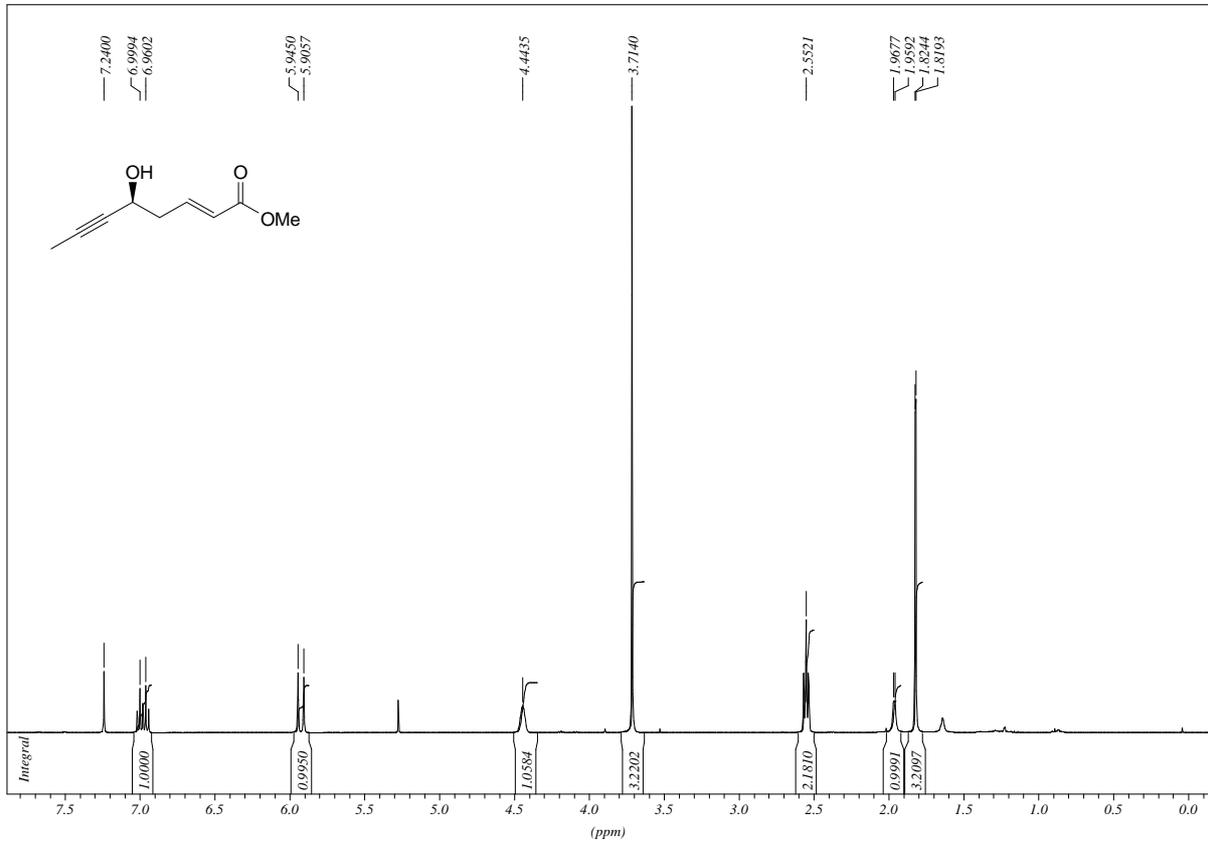
Spektrenanhang



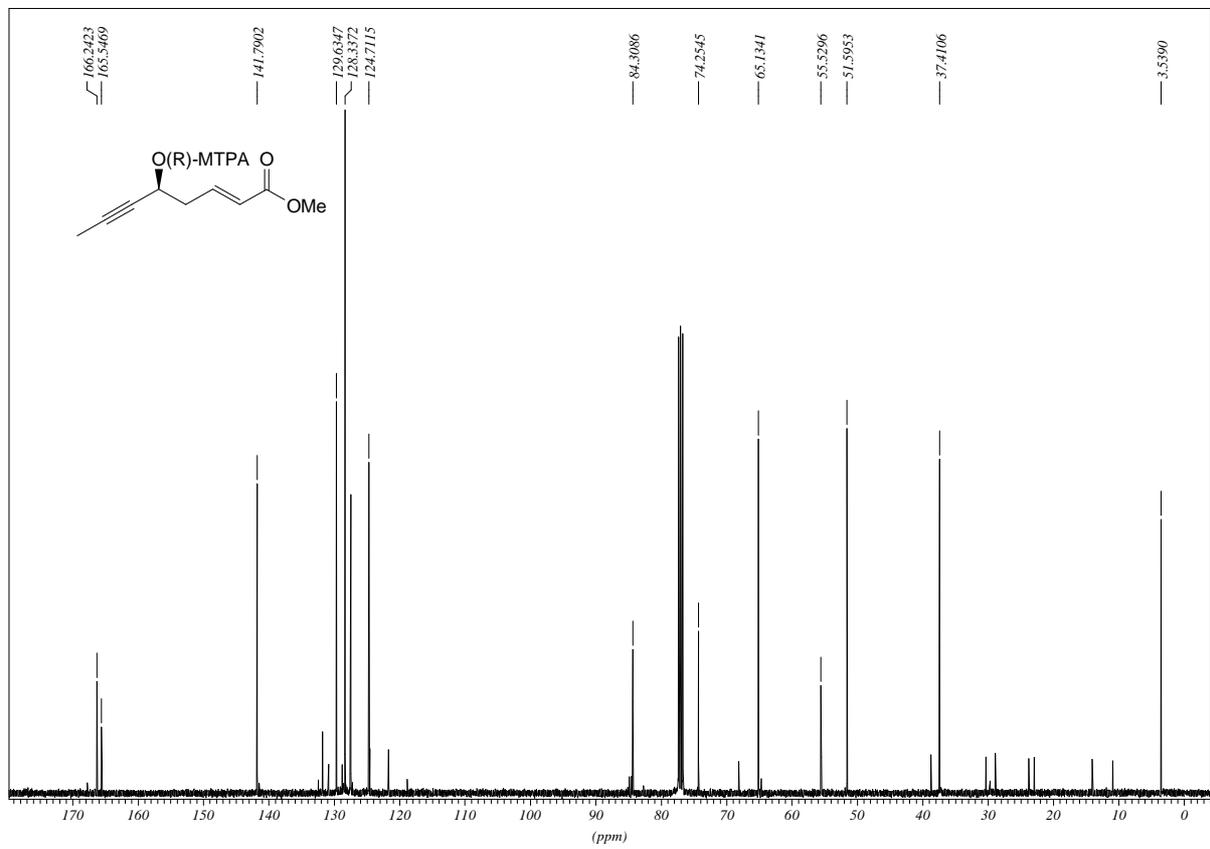
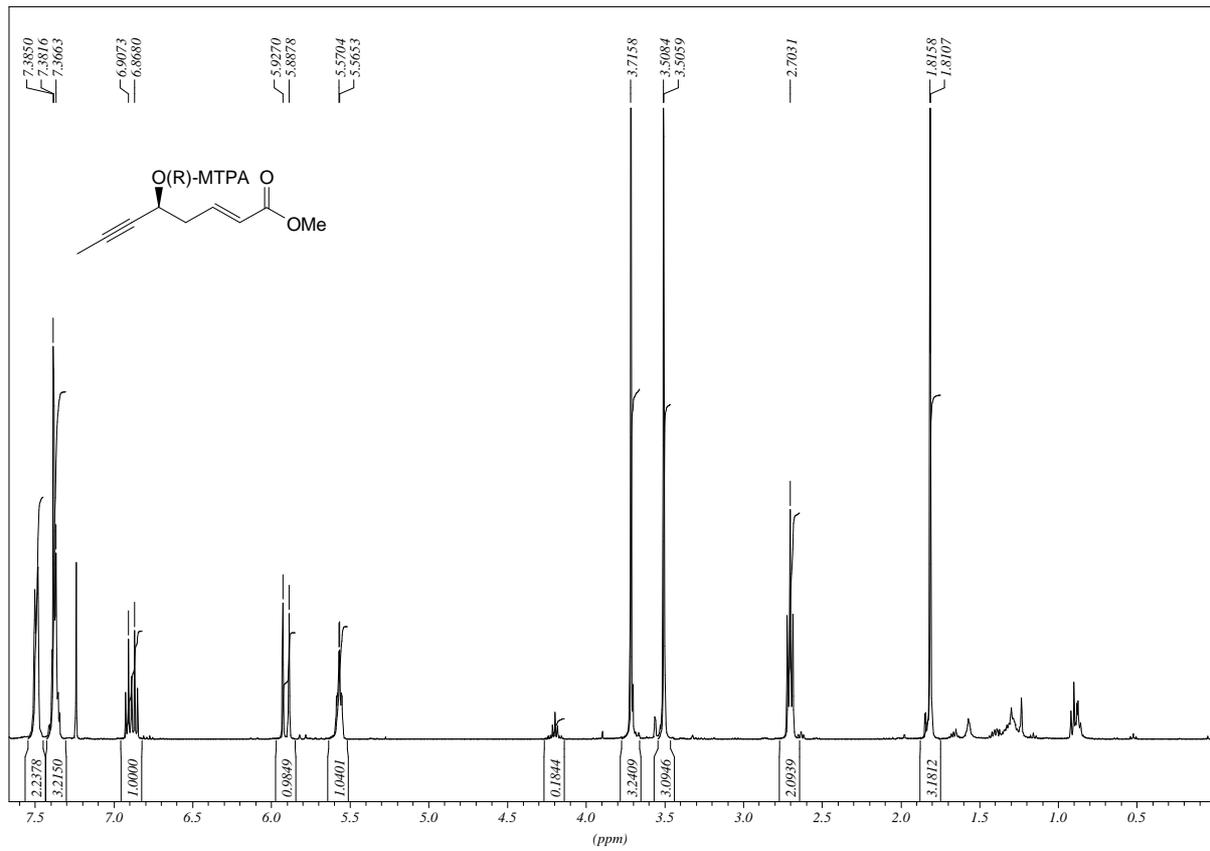
Spektrenanhang



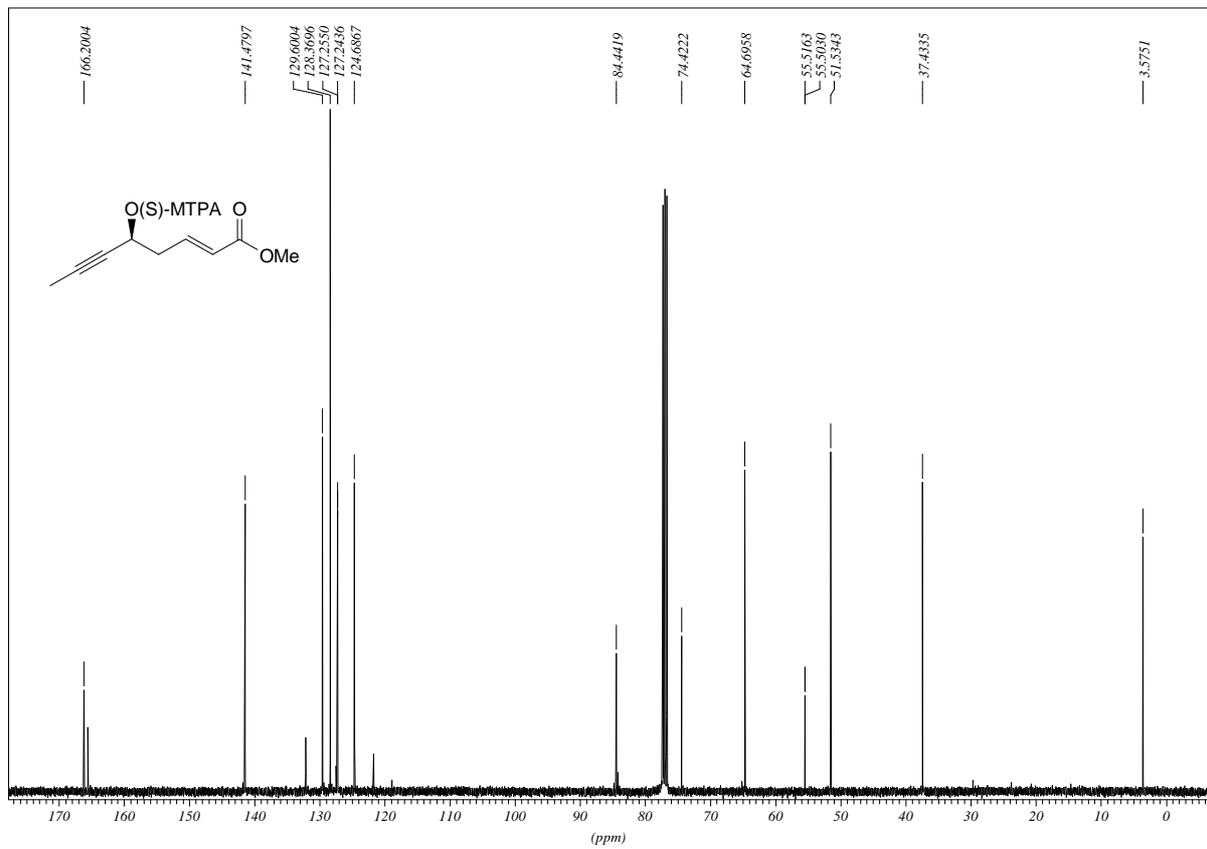
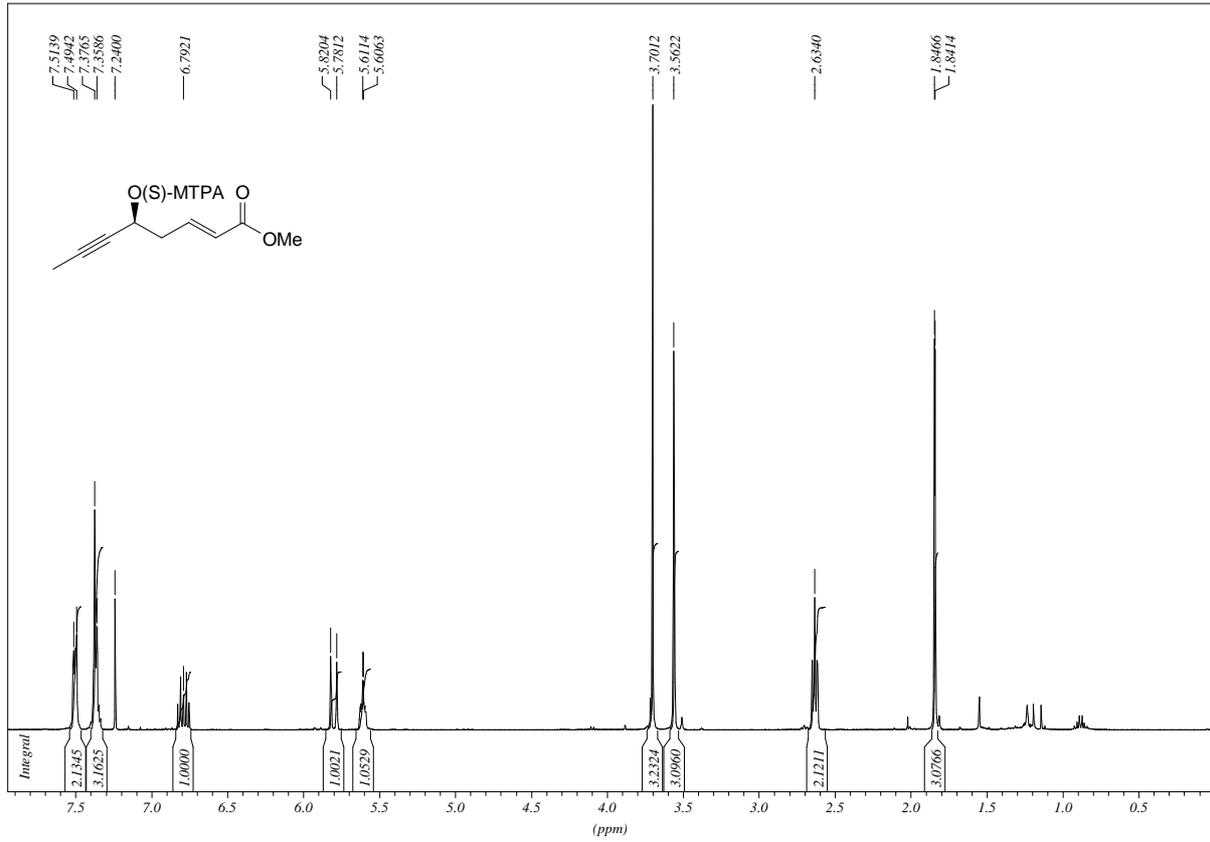
Spektrenanhang



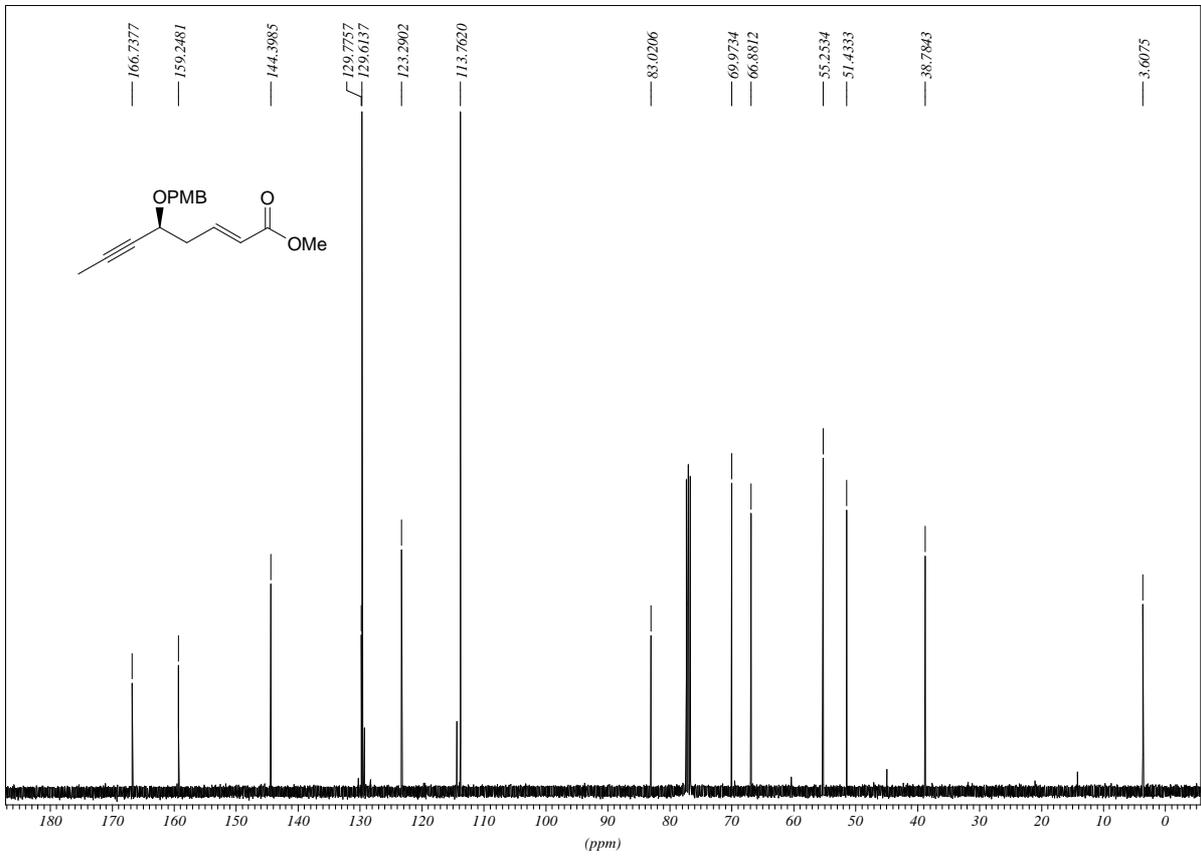
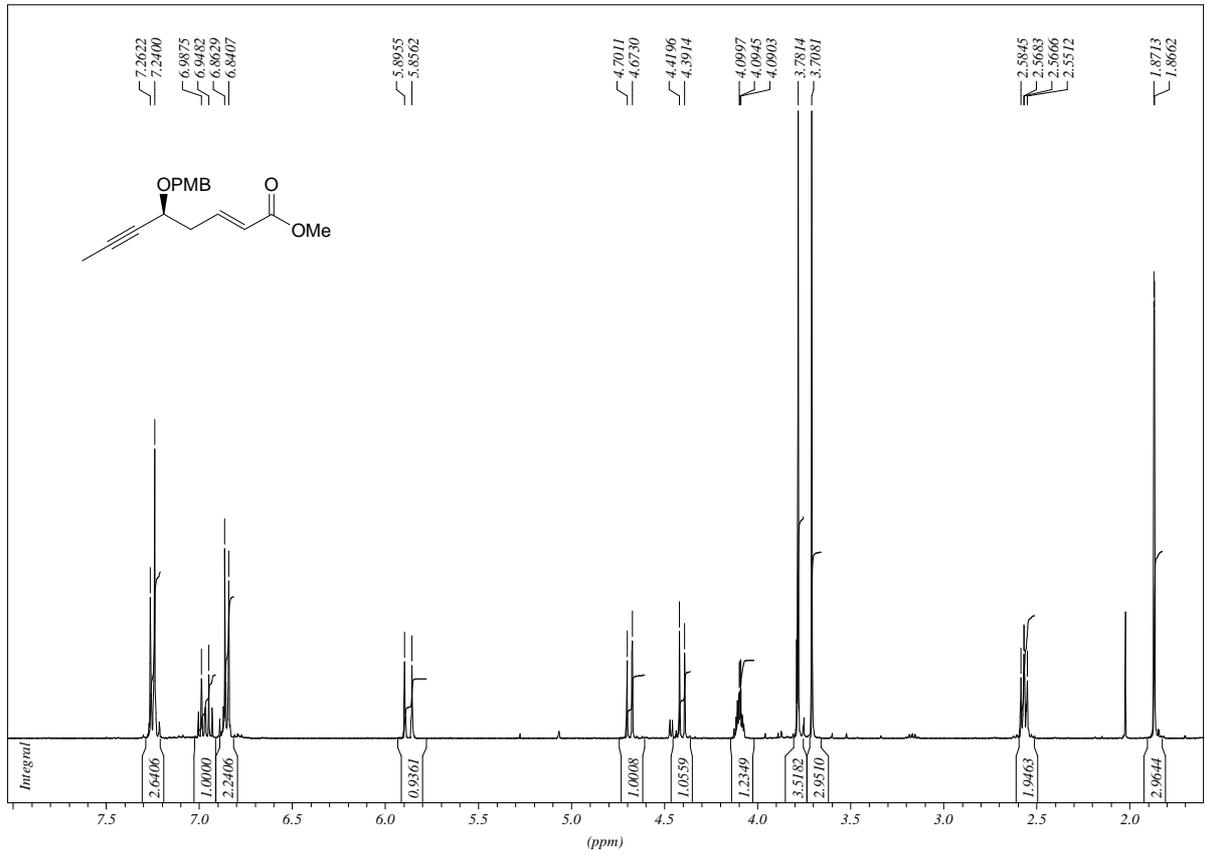
Spektrenanhang



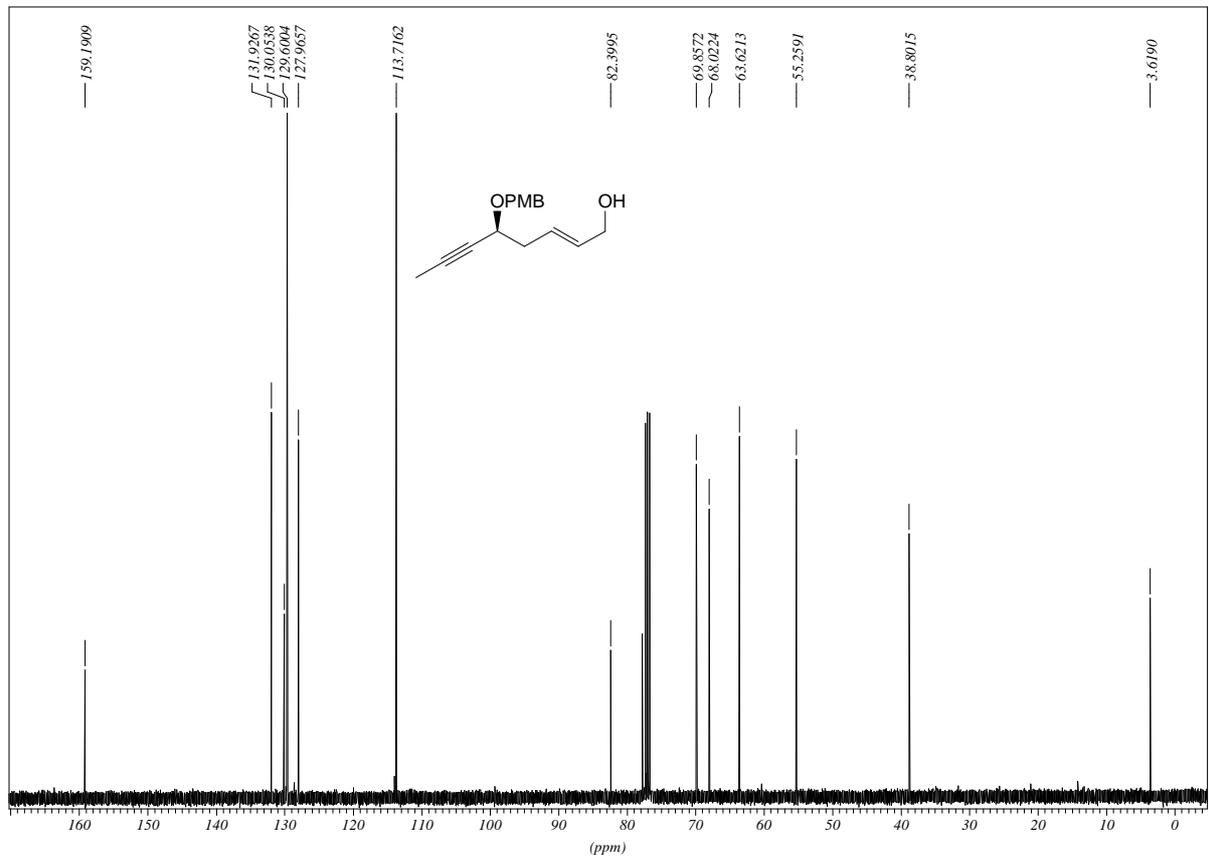
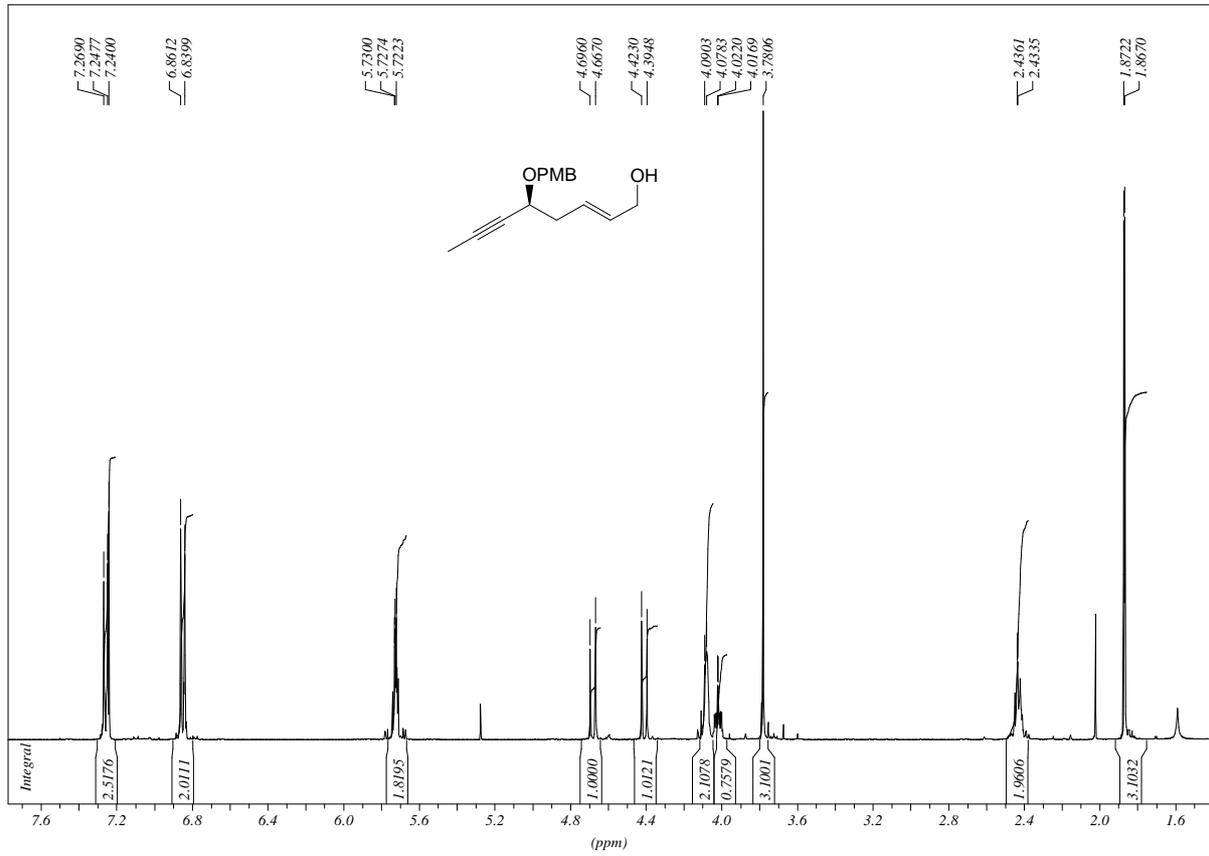
Spektrenanhang



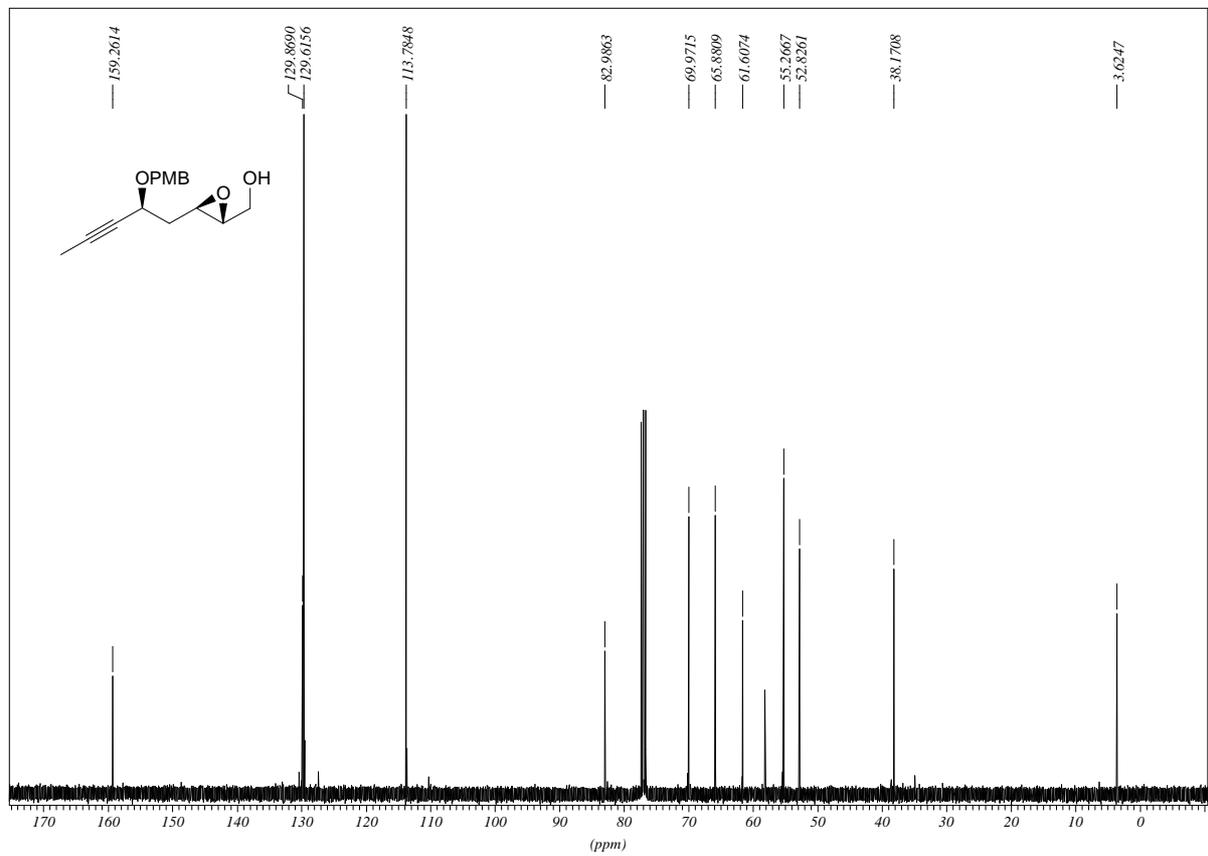
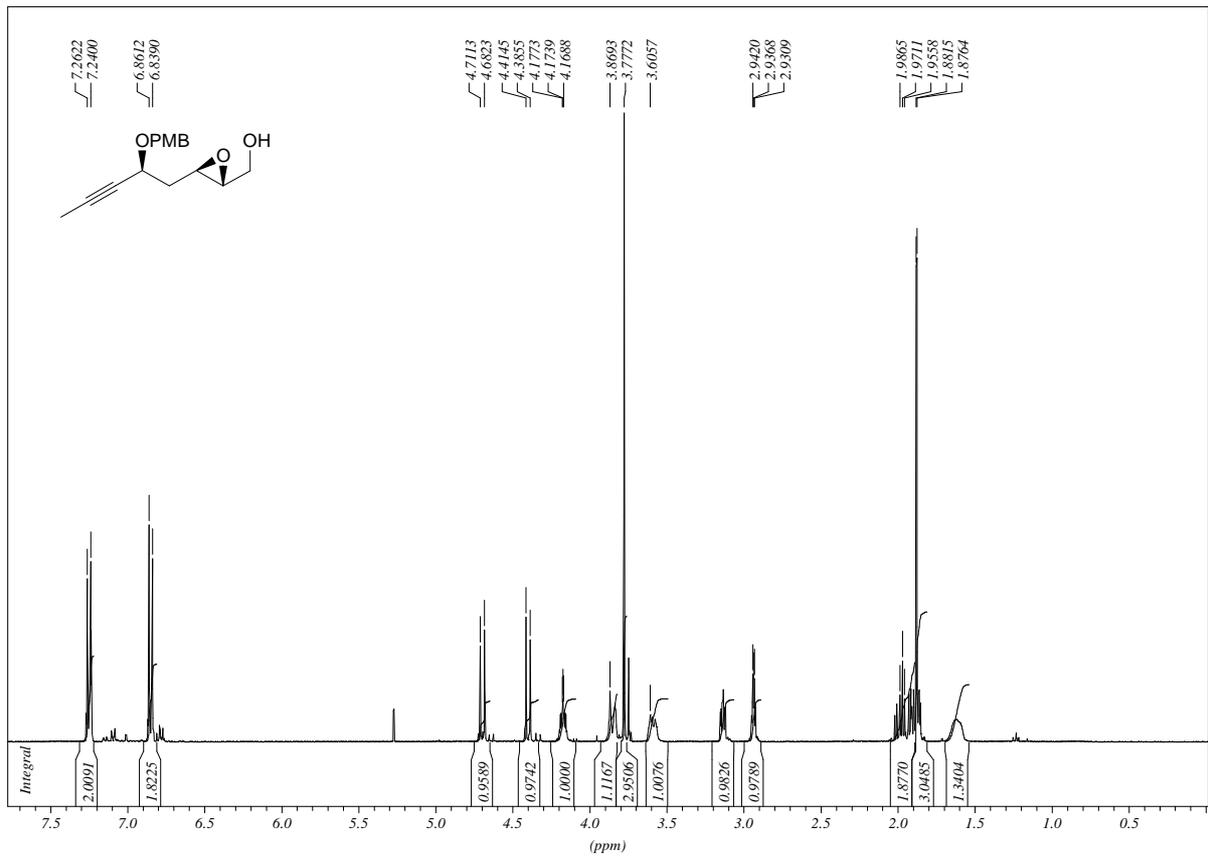
Spektrenanhang



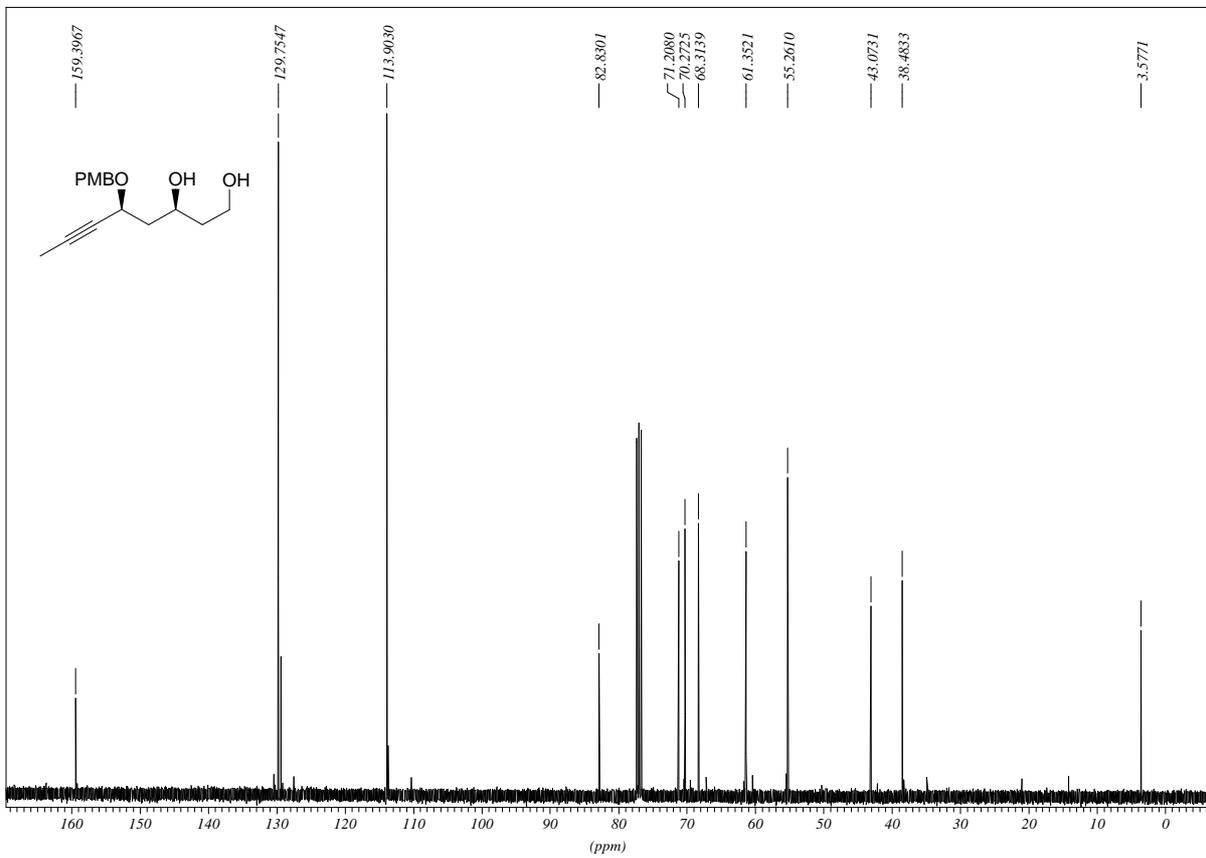
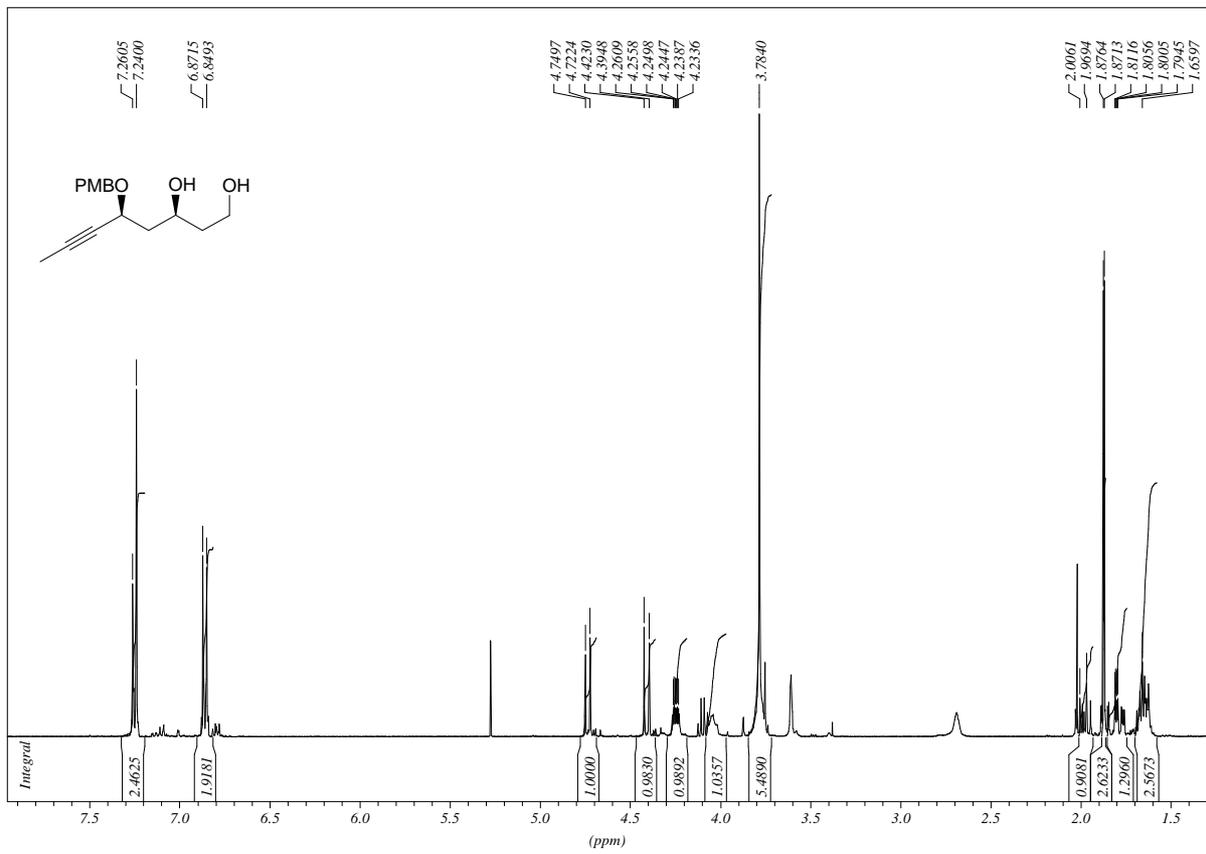
Spektrenanhang



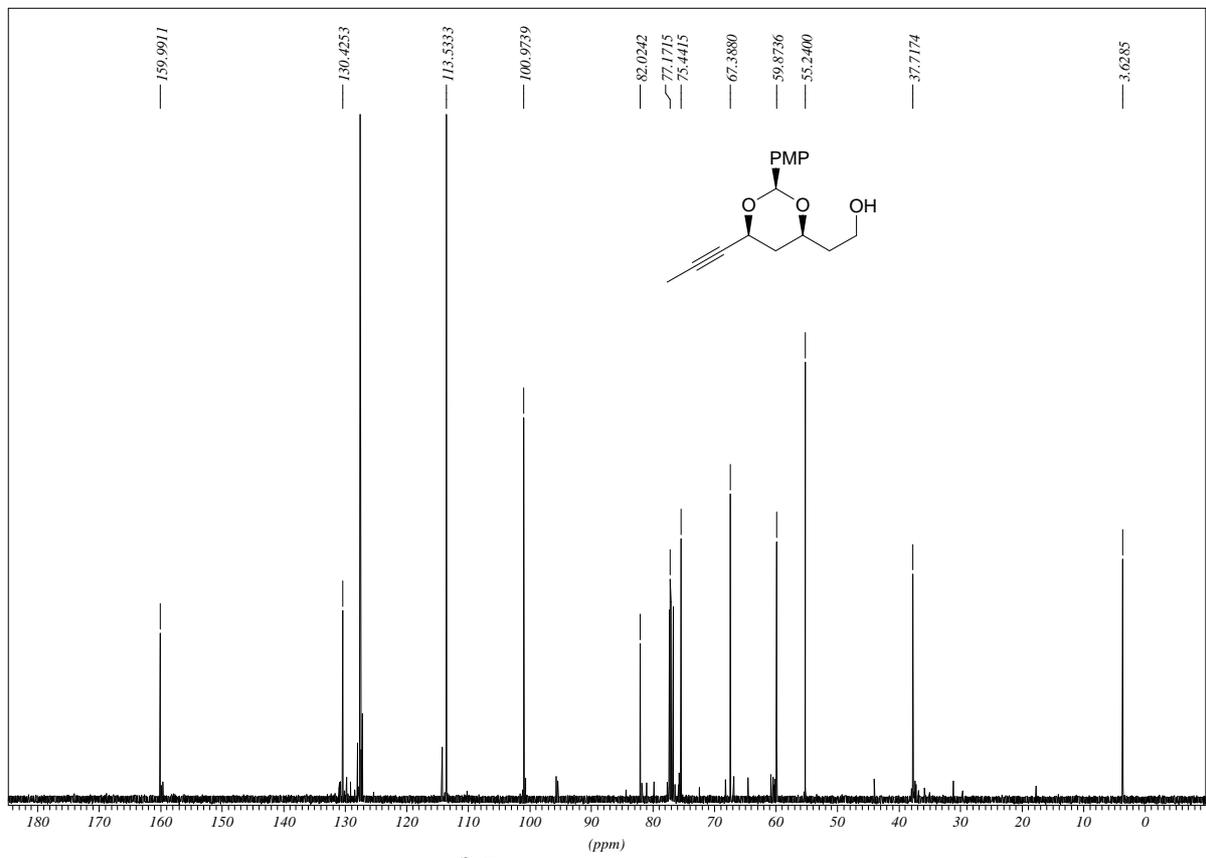
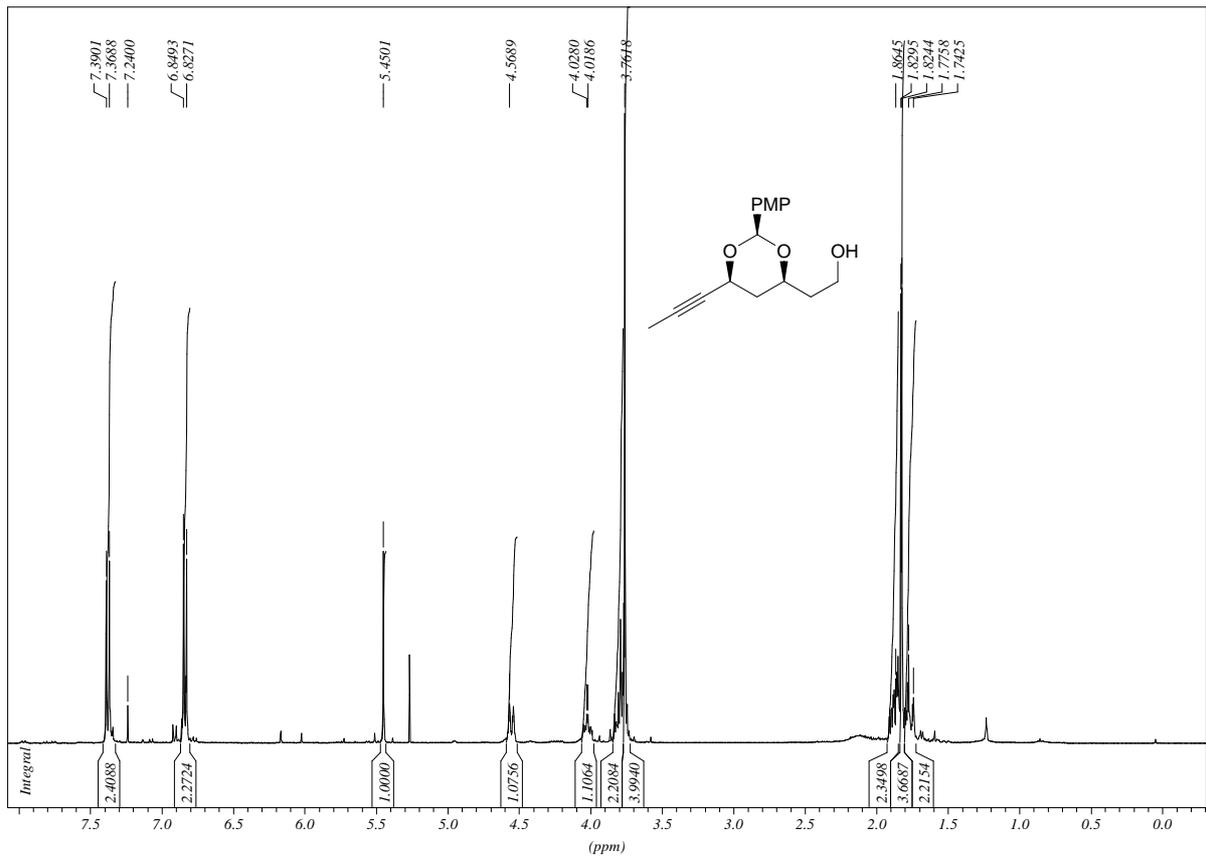
Spektrenanhang



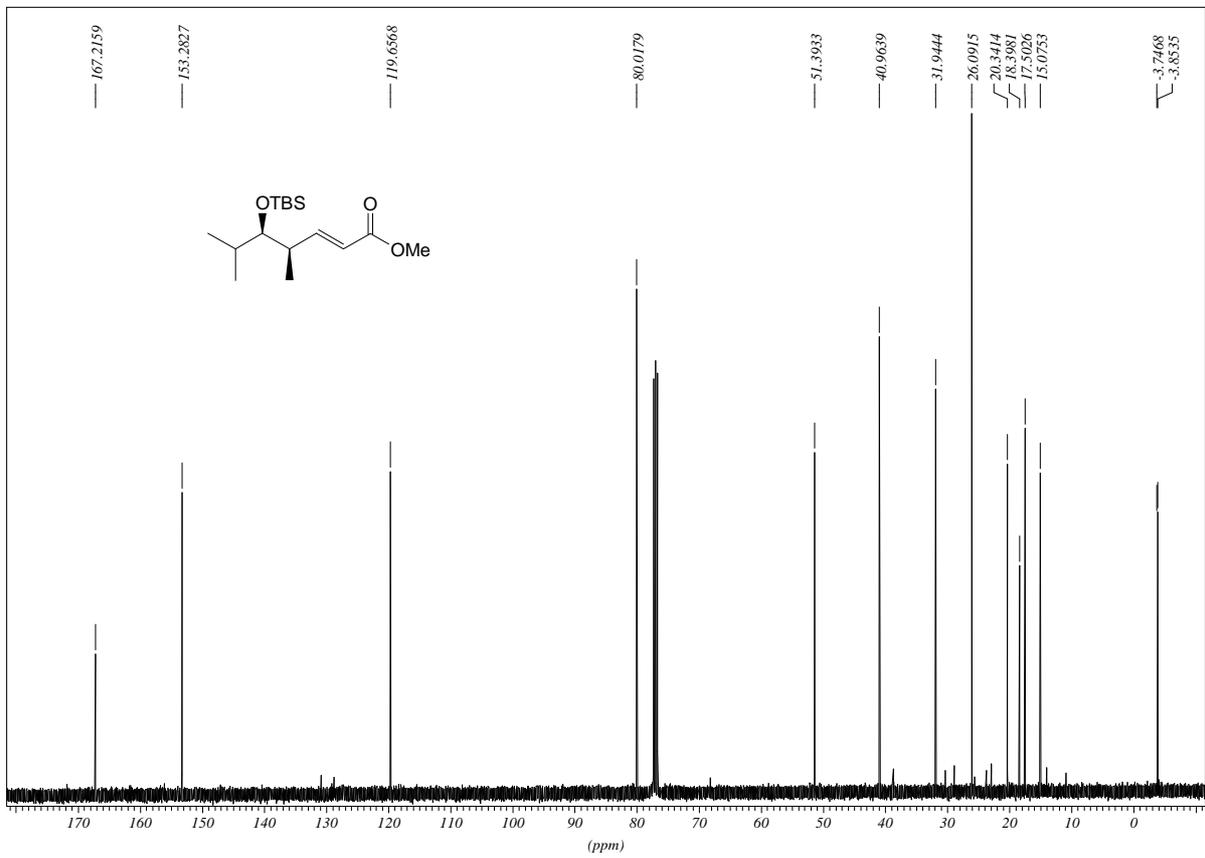
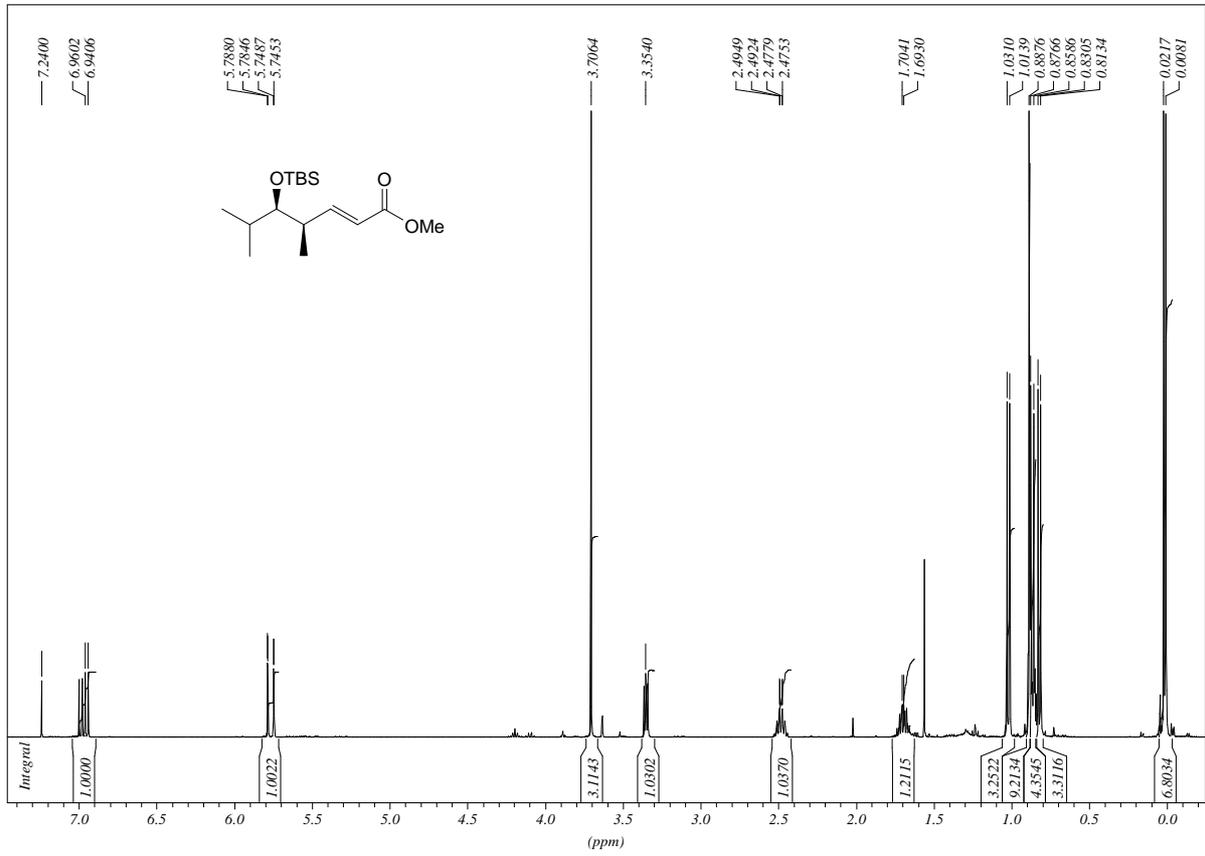
Spektrenanhang



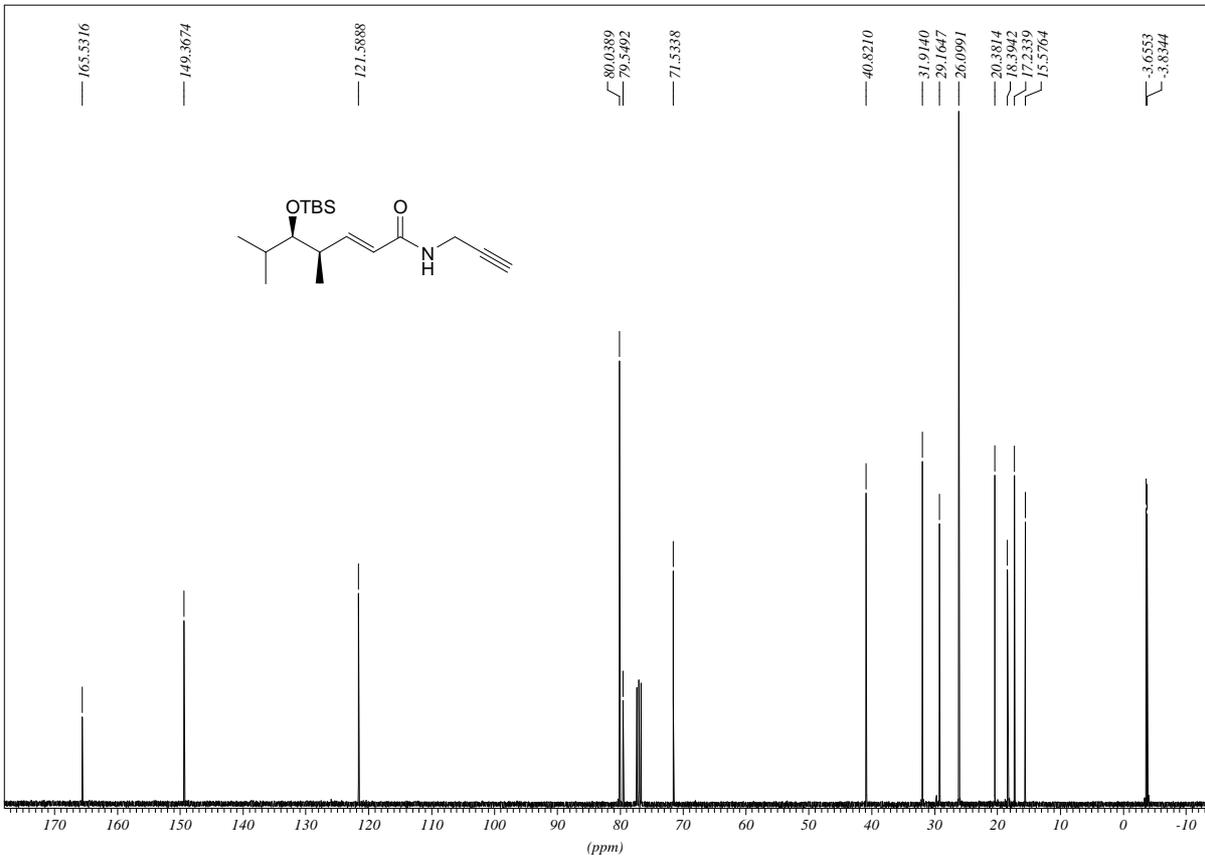
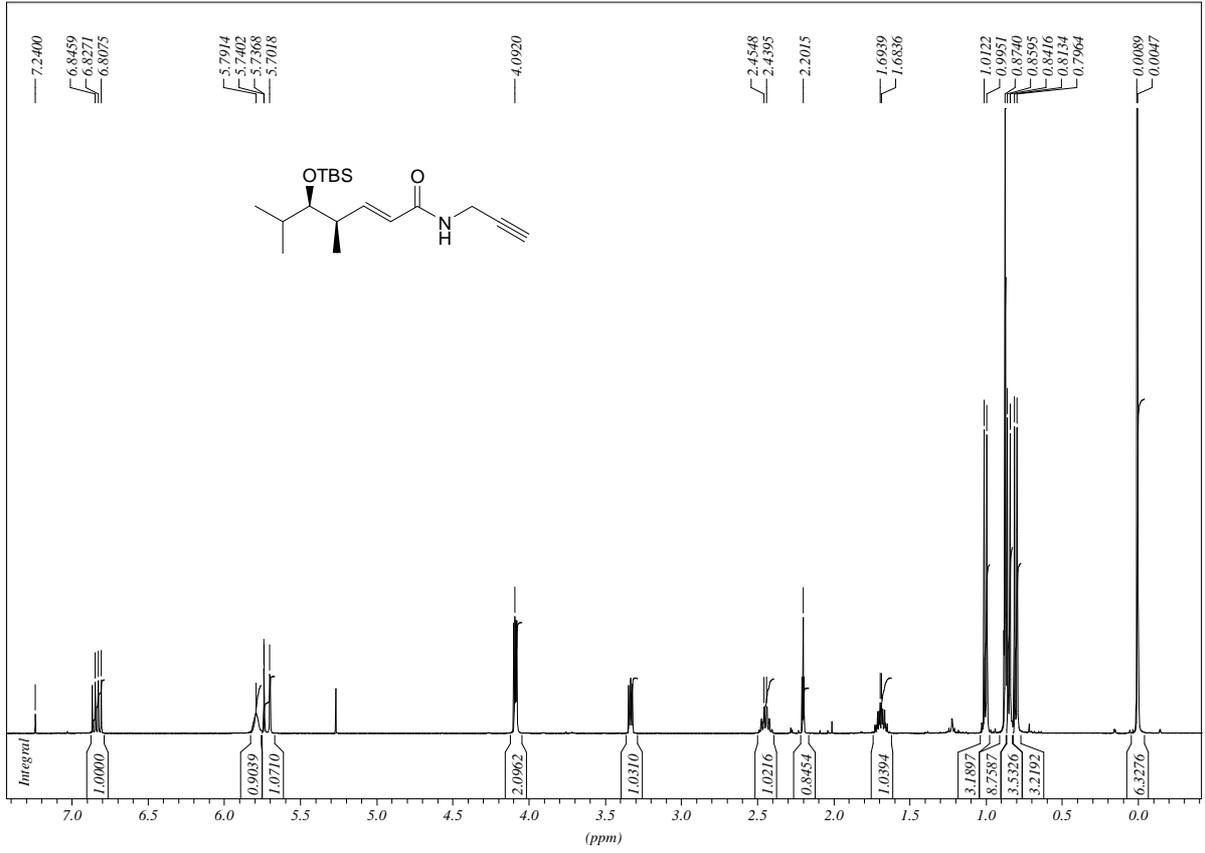
Spektrenanhang



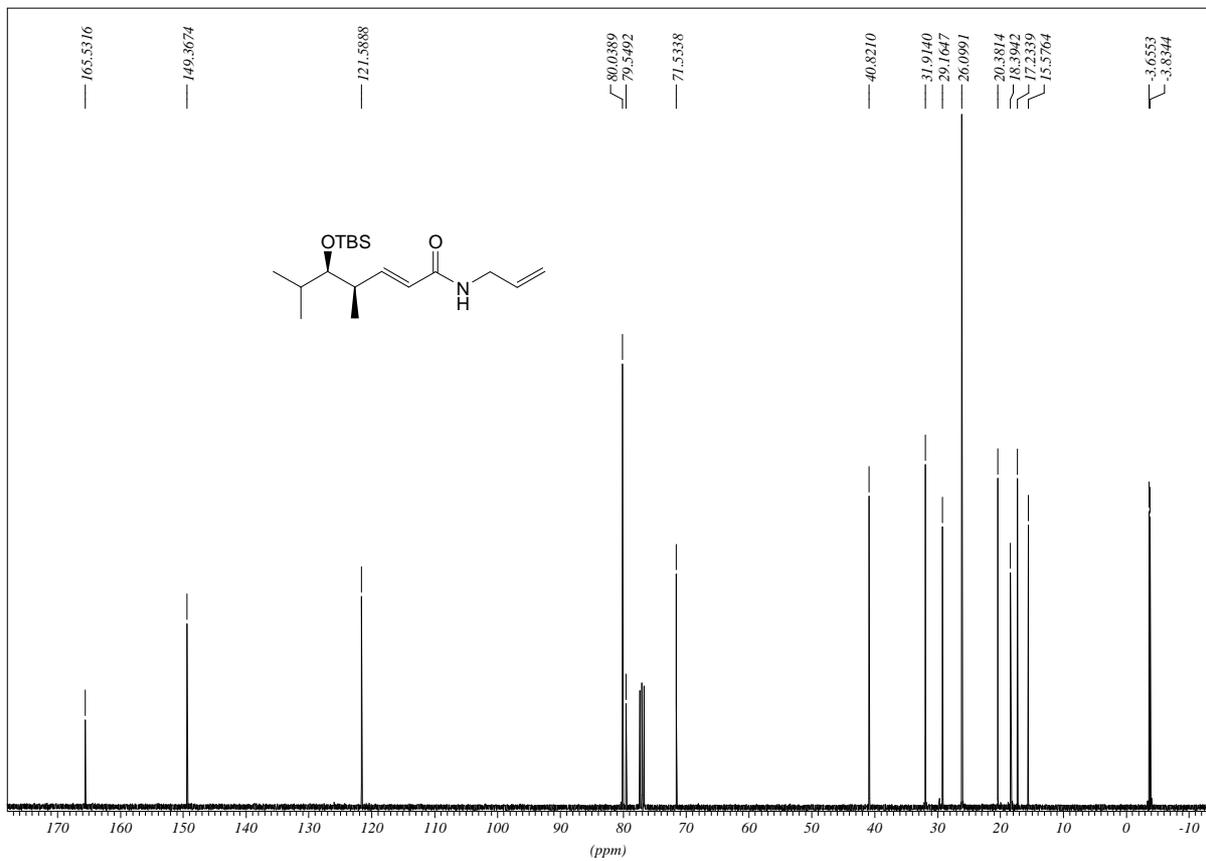
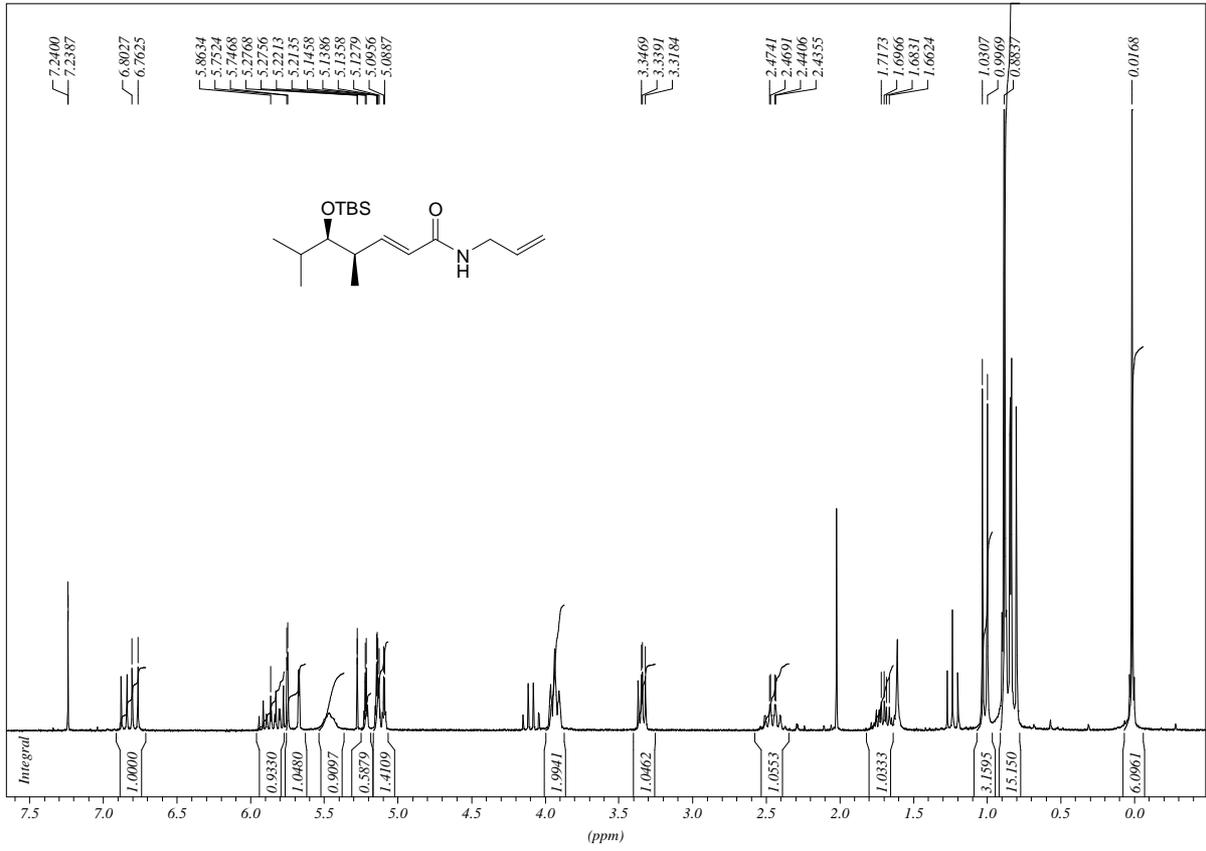
Spektrenanhang



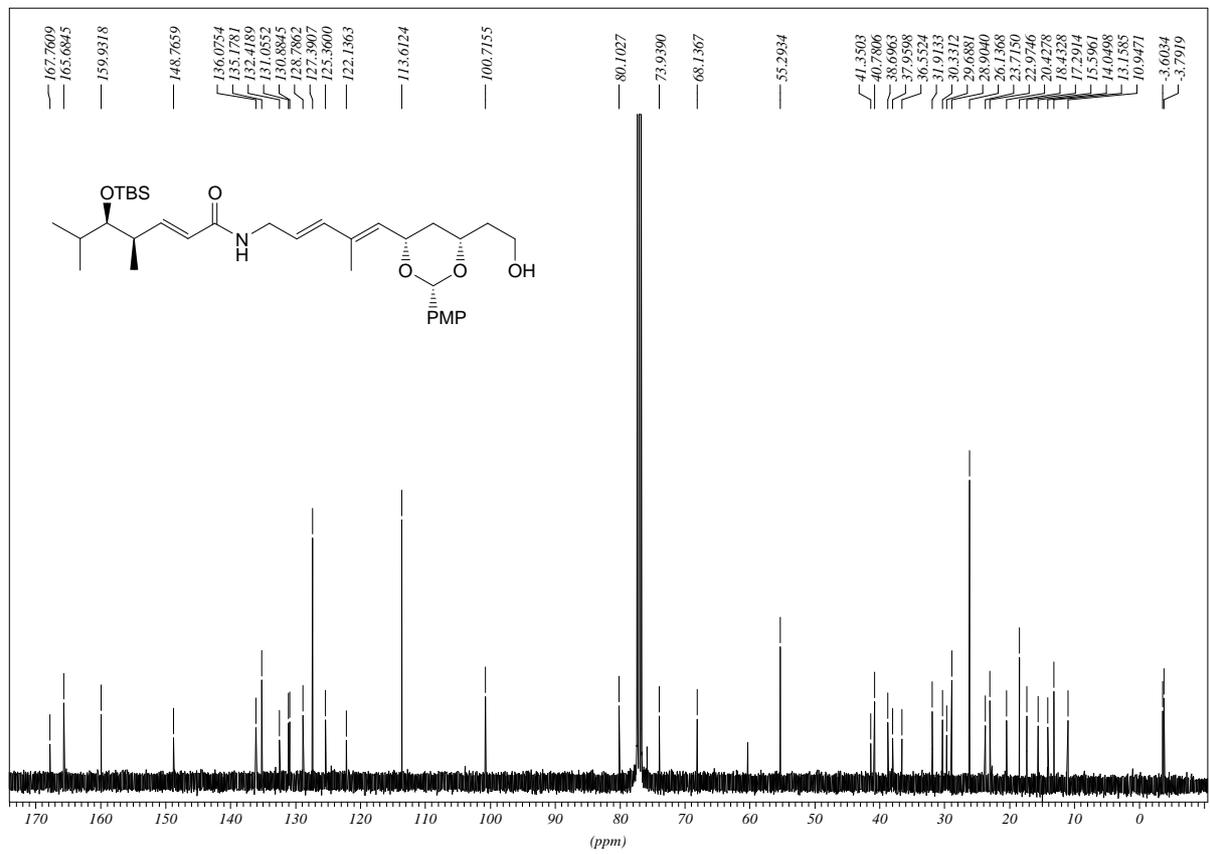
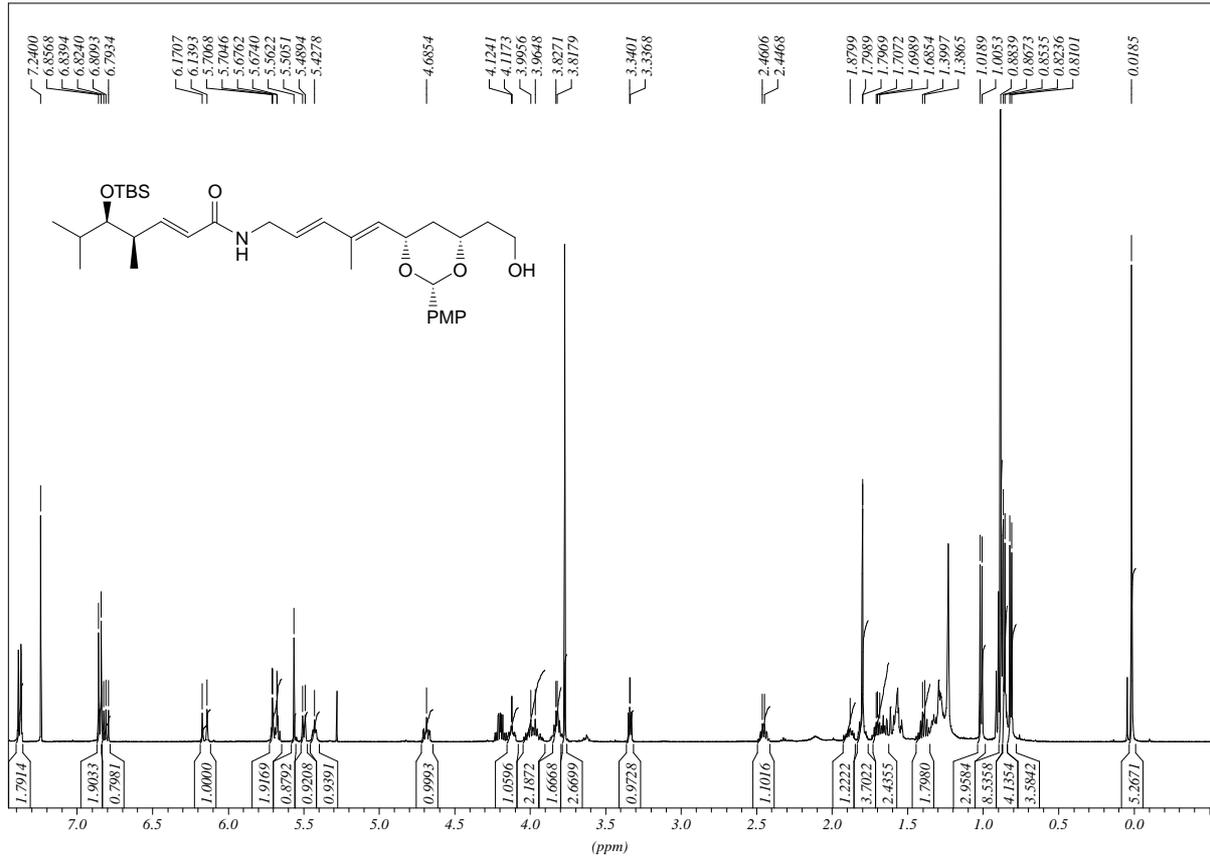
Spektrenanhang



Spektrenanhang



Spektrenanhang



Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Serkan Simsek
Geburtstag	27.06.1981
Geburtsort	Hannover
Familienstand	ledig

Schulbildung

08/1987 – 06/2000	Schulausbildung
06/2000	Abitur, Hannover

Studium

11/2000 – 09/2005	Chemiestudium an der Leibniz Universität Hannover
01/2003	Vordiplom im Fach Chemie
09/2005	Diplomprüfung im Fach Chemie
09/2005 – 03/2006	Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Junior Prof. Dr. M. M. K. Boysen Thema: <i>”Kohlenhydrate als Auxiliare und Synthesebausteine”</i>
05/2006 – 09/2009	Dissertation an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. M. Kalesse Thema: <i>”Studien zur asymmetrischen Vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion”</i>

Publikationen

- 1) *”Oxazaborolidinone promoted vinylogous Aldol Reactions”*, Simsek, S.; Horzella, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5637.
- 2) *”Highly Stereoselective Aldol Reactions in the Total Syntheses of Complex Natural Products”*, Brodmann, T.; Lorenz, M.; Schäckel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M. *Synlett* **2009**, 174.
- 3) *”Enantioselective Synthesis of Polyketide Segments through vinylogous Mukaiyama Aldol Reactions”*, Simsek, S.; Kalesse, M.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3485.