

**Kupfer-katalysierte Oxidative  
Decarboxylierung chiraler Aldehyde  
und  
Untersuchungen zur Umpolung von  
Allyl-Palladium-Komplexen**

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. Andreas Kipke  
geboren am 25.01.1983 in Jena

**2012**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2009 bis Juli 2012 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. M. Boysen

Tag der Promotion: 11.10.2012

*Meinen Eltern*

# Zusammenfassung

*Andreas Kipke*

## **Kupfer-katalysierte Oxidative Decarbonylierung chiraler Aldehyde und Untersuchungen zur Umpolung von Allyl-Palladium-Komplexen**

Schlagwörter: Decarbonylierung – TEMPO – *N*-Alkoxyamin  
Palladiumkatalyse – Umpolung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Kupfer-katalysierte oxidative Decarbonylierung von chiralen Aldehyden untersucht. Diese Reaktion wurde zunächst mit einem  $\alpha,\beta$ -chiralen Aldehyden optimiert, allerdings konnte auch durch die Verwendung verschiedener  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppen die Diastereoselektivität der Reaktion nicht nennenswert gesteigert werden. Anschließend wurde der Einfluss der relativen Stereochemie in der Decarbonylierung untersucht und ein  $\alpha,\beta$ -chirale Aldehyd, welcher eine  $\alpha$ -Ethylseitenkette trägt, wurde ebenfalls in der Decarbonylierung eingesetzt. Nach oxidativer Abspaltung des Piperidinylrestes wurde ein  $\alpha$ -chirales, oxysubstituiertes Ethylketon erhalten. Dieses wurde in einer Titan-vermittelten, substratkontrollierten Keton-Aldolreaktion eingesetzt wurde und die  $\alpha$ -Ethylseitenkette des Aldehyds wurde in dieser Sequenz in eine Methylgruppe umgewandelt. Die Kupfer-katalysierte Decarbonylierung sollte schließlich in einer alternativen Synthese des Ketons **59** eingesetzt werden, welches ein Intermediat in der Totalsynthese von Thuggacin B darstellt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Umpolung von Allyl-Palladium-Komplexen untersucht. Durch Transmetallierung des gebildeten Allyl-Palladium-Komplexes mit beispielsweise Bor erfolgte eine Umpolung unter Bildung eines nukleophilen Allyl-Komplexes, welcher nachfolgend mit Elektrophilen reagieren kann. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Lewis- und BRØNSTED-Säuren auf die stereoselektive, Palladium-katalysierte Umpolung unter substratkontrollierten Bedingungen untersucht. Um die Anwendbarkeit der entwickelten Umpolungsmethodik mit Bis(pinakol)boronat auf komplexere Substrate zu demonstrieren, wurde diese in der Synthese eines vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivats **198** angewendet. Das Westfragment konnte in 19 Stufen und einer Gesamtausbeute von 1.0% erfolgreich synthetisiert werden.

# Abstract

*Andreas Kipke*

## **Copper-catalysed Oxidative Decarbonylation of chiral Aldehydes and Studies towards Umpolung of Allyl-Palladium-Complexes**

Keywords: Decarbonylation – Nitroxide – TEMPO  
Palladium catalysis – Umpolung

In the first part of this thesis, the copper-catalyzed decarbonylation of chiral aldehydes was investigated. The reaction conditions were optimized using a chiral  $\alpha,\beta$ -disubstituted aldehyde. The application of different  $\beta$ -hydroxyl protecting groups was employed but, however, the diastereoselectivity of the decarbonylation reaction could not be improved. Subsequently, the influence of the relative stereochemistry was analyzed. Furthermore, a chiral aldehyde, bearing an  $\alpha$ -ethyl side chain, was explored. After oxidative cleavage of the piperidinyl moiety of *N*-alkoxyamine, a chiral  $\alpha$ -oxy ketone was obtained and directly applied to a substrate controlled titanium-mediated aldol reaction. Within this aldol-sequence, the  $\alpha$ -ethyl side chain of the aldehyde was converted in to a methyl-group. The copper-catalyzed oxidative decarbonylation should be used for a diverse synthesis of ketone **59** representing an intermediate in the total synthesis of Thuggacin B.

In the second part of this thesis, the umpolung of allyl-palladium-complexes was investigated. The reactivity of a electrophilic allyl-palladium-complex can be reversed to nucleophilic by transmetallation employing bis(pinacol)boronate. Afterwards, the formed nucleophilic allyl-complex might react with electrophiles like aldehydes. Hence, the influence of a variety of lewis acids and BRØNSTED acids in the palladium catalyzed umpolung reaction under substrate-controlled conditions was examined. In addition, the application of the developed umpolung methodology utilising bis(pinacol)boronate was demonstrated in the synthesis of a simplified *seco*-progeldanamycin derivative. In this thesis, the western fragment was successfully synthesised in 19 steps and 1.0% overall yield by utilisation of the developed umpolung strategy as a key step.

# Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis.....	2
2	Einleitung.....	5
2.1	Nitroxylradikale und ihre Eigenschaften .....	6
2.2	Verwendung von Nitroxylradikalen.....	10
2.3	Verschiedene Synthesen von 1,2-Diolen .....	15
2.4	Thuggacin.....	18
2.5	Palladium-katalysierte allylische Alkylierung.....	19
2.6	Umpolung von Allyl-Palladium-Komplexen.....	24
2.7	Geldanamycin .....	29
3	Zielsetzung.....	31
3.1	Kupfer-katalysierte Decarbonylierung $\alpha$ -chiraler Aldehyde und Anwendung in der Synthese eines Thuggacin-Intermediats.....	31
3.2	Palladium-katalysierte Umpolung mit Bis(pinakol)boronat <b>176</b> und Anwendung in der Synthese eines Geldanamycinderivats.....	32
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse .....	34
4.1	Kupfer-katalysierte Decarbonylierung von Aldehyden .....	34
4.1.1	Vorarbeiten' .....	34
4.1.2	Kupfer-katalysierte Decarbonylierung chiraler Aldehyde.....	43
4.1.3	Kupfer-katalysierte oxidative Decarbonylierung von Aldehyden in einer Aldolsequenz.....	61
4.2	Synthese des Thuggacinintermediats <b>59</b> .....	69
4.2.1	Retrosynthese I.....	69
4.2.2	Synthetische Studien zur Darstellung des Aldehyds <b>163</b> ausgehend von L-Äpfelsäure .....	70
4.2.3	Retrosynthetischer Ansatz II.....	71
4.2.4	Synthetische Studien zur Darstellung des Ketons <b>59</b> durch asymmetrische Dihydroxylierung.....	71

4.3	Stereoselektive Palladium-katalysierte Umpolung mit Bis(pinakol)boronat .....	73
4.3.1	Vorarbeiten .....	73
4.3.2	Palladium-katalysierte Umpolung mit Boronat <b>176</b> unter substratkontrollierten Bedingungen.....	82
4.4	Synthese des <i>seco</i> -Progeldanamycinderivates <b>198</b> .....	92
4.4.1	Retrosynthese und Vorarbeiten <sup>b,c</sup> .....	92
4.4.2	Synthetische Studien zur Darstellung des Homoallylalkohols <b>201</b> durch Pd-katalysierte Umpolung .....	95
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	100
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	100
5.2	Ausblick.....	103
6	Experimenteller Teil.....	106
6.1	Allgemeine Hinweise .....	106
6.2	Darstellung der Verbindungen .....	109
7	Anhang .....	145

## 1 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AHBA	3-Amino-5-hydroxybenzoesäure
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
COSY	correlation spectroscopy
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
CSA	camphorsulfonic acid
Cy	Zyklohexyl
d	Tag
$\delta$	chemische Verschiebung
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	distorsionless enhancement by polarisation transfer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E/Z</i>	entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration)
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EE	Ethylacetat
ESI	electrospray ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii (und andere)

---

FG	Fluchtgruppe
g	Gramm
h	Stunde
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
<i>c</i> -Hex	Zyklohexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hsp90	heat shock protein 90
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
L	Liter
μ	mikro
m	milli
M	molar (mol/L, Lösung)
Me	Methyl
Min	Minute
MOM	Methoxymethyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear Overhauser effect
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
PEPPSI	pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation
PG	<i>protecting group</i> (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ

RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
SNAc	<i>N</i> -Acetylcysteaminyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
TIPS	Triisopropylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TPS	Triphenylsilyl
UPLC	ultra performance liquid chromatography
UV	ultraviolett

## 2 Einleitung

Die Synthese komplexer Naturstoffe stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der organischen Chemie dar, welche als Leitstrukturen Bedeutung für die Entdeckung neuer Wirkstoffe haben.<sup>1</sup> Synthetisch arbeitende Chemiker sind heutzutage in der Lage, Moleküle jeder Komplexität zu synthetisieren. Konsequenterweise wurde der Begriff „komplexes Target“ stets neu definiert. Die Totalsynthesen von Naturstoffen dienen und werden in Zukunft als Testareal dienen um die Leistungsfähigkeit neuer synthetischer Methoden und Strategien in der Synthese zu demonstrieren.<sup>2</sup> Die Herausforderung für die Totalsynthese von Naturstoffen muss sein, große Mengen komplexer Naturstoffe mit einem minimalen Labor- und Materialaufwand bereitzustellen.<sup>2a</sup>

Daher ist es wichtig, dass die organische Chemie stetig neue Synthesewege findet. Dafür ist die Entwicklung neuer Reaktionen und die Optimierung bekannter Reaktion ein wichtiges Ziel. Der stereoselektive Aufbau acyclischer Strukturelemente, welche häufig in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe, insbesondere in der Synthese von Polyketiden, zu finden sind, ist von besonderem Interesse. Dabei stellen heutzutage vor allem Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen ein wichtiges synthetisches Werkzeug dar.

Im Rahmen dieser Arbeit wird zunächst die Kupfer-katalysierte Decarbonylierung von Aldehyden beschrieben, bei der eine neue C-O-Bindung erzeugt wird. Bei der Palladium-katalysierten Umpolung von Allylacetaten wird eine neue C-C-Bindung geknüpft. Um die Anwendbarkeit der Methoden zur Synthese komplexer Substrate zu demonstrieren, soll die Kupfer-katalysierte Decarbonylierung von Aldehyden in der Synthese eines Thuggacinfragmentes eingesetzt werden. Die Umpolungsreaktion dient als Schlüsselschritt zum Aufbau eines offenkettigen Geldanamycinderivates.

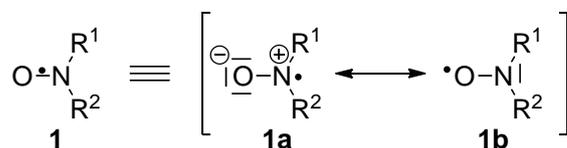
---

<sup>1</sup> a) Ganesan, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 306-317; b) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475-516; c) Paterson, I.; Anderson, A. A. *Science* **2005**, *310*, 451-453; d) Clardy, J.; Walsh, C. T. *Nature* **2004**, *432*, 829-837.

<sup>2</sup> a) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673; b) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley, New York, **1989**; c) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, New York, **1996**; d) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; e) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules That Changed the World: A Brief History of the Art and Science of Synthesis and Its Impact on Society*, Wiley, New York, **2008**.

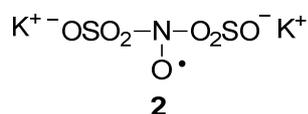
## 2.1 Nitroxylradikale und ihre Eigenschaften

Nitroxylradikale stellen allgemein *N,N*-disubstituierte N-O-Radikale des Typs **1** dar und können am besten über die beiden Grenzformeln **1a** und **1b** beschrieben werden, die den Radikalcharakter dieser Verbindungsklasse verdeutlichen (*Abbildung 1*).<sup>3</sup>



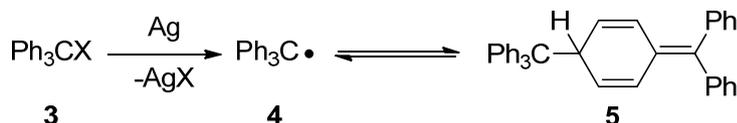
**Abbildung 1:** Nitroxylradikal **1** und die Grenzformeln **1a** und **1b**.

Das erste Nitroxylradikal **2** wurde 1845 von FREMY isoliert und beschrieben, auch wenn zu diesem Zeitpunkt das Konzept der freien Radikale noch nicht bekannt war (*Abbildung 2*).<sup>4</sup>



**Abbildung 2:** FREMYs Salz **2**.

Das Triphenylmethylradikal (**4**) wurde 1900 von GOMBERG veröffentlicht und stellt das erste bekannte organische Radikal dar.<sup>5</sup> Das Radikal **4** selbst konnte nicht isoliert werden. In Lösung liegt das Radikal im Gleichgewicht mit seinem Dimer **5** vor (*Schema 1*).



**Schema 1:** Darstellung des ersten organischen Radikals **4**.<sup>5</sup>

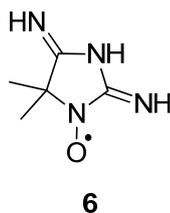
Fast zeitgleich mit GOMBERG beschrieben PILOTY und SCHWERIN 1901 ein organisches Radikal. Dieses Radikal wurde später als das Nitroxylradikal Porphyrexid (**6**) identifiziert, das gleichzeitig das erste isolierte freie organische Radikal darstellt (*Abbildung 3*).<sup>6</sup>

<sup>3</sup> H. G. Aurich, H. Czepluch, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3543-3550.

<sup>4</sup> E. G. Rozantsev, *Free Nitroxyl Radical*, Plenum Press, New York, **1970**.

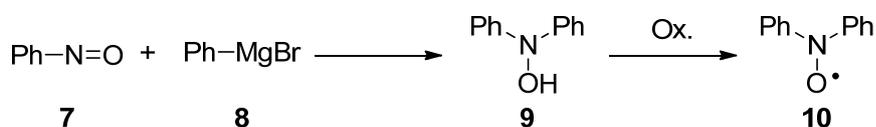
<sup>5</sup> M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757-771; *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 815.

<sup>6</sup> O. Piloty, B. G. Schwerin, *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 1870-1887; *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2354-2367.



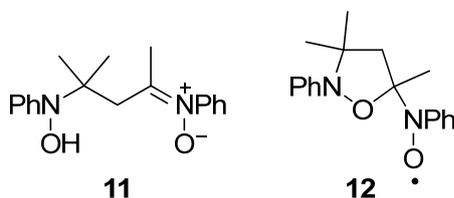
**Abbildung 3:** Porphyraxid (**6**).<sup>6</sup>

Erst im Jahr 1914 entdeckte WIELAND die neue Klasse der organischen Nitroxylradikale, zu der auch **6** gehört.<sup>7</sup> Die Darstellung von Diphenylnitroxyl (**10**) erfolgte dabei aus Nitrosobenzol (**7**) und Phenylmagnesiumbromid (**8**) mit anschließender Oxidation des erhaltenen Hydroxylamins **9** (*Schema 2*).



**Schema 2:** Darstellung von Diphenylnitroxyl (**10**).<sup>7</sup>

BANFIELD und KENYON synthetisierten 1926 das NO-Radikal **12**, das im Gegensatz zu **10** nur einen Arylrest und einen tertiären Alkylsubstituenten trägt. Diesem Radikal wurde aber zunächst die falsche Struktur des Nitrons **11** zugewiesen (*Abbildung 4*).<sup>8</sup> Die korrekte Struktur **12** konnten FORRESTER *et al.* 1976 durch spektroskopische Untersuchungen aufklären.<sup>9</sup>



**Abbildung 4:** Angenommene und belegte Struktur des Nitroxylradikals **12**.<sup>8,9</sup>

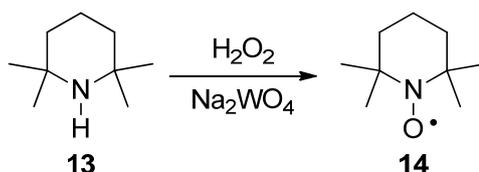
Die Darstellung von Nitroxylradikalen ohne einen aromatischen Rest gestaltete sich lange Zeit schwierig. Das erste Nitroxylradikal mit zwei tertiären Alkylsubstituenten konnte erst 1959 isoliert werden. LEBEDEV und KAZARNOVSKY zeigten die Oxidation eines sterisch gehinderten Amins **13** mit basischem Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> als Katalysator zum 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **14**, *Schema 3*),<sup>10</sup> dem bekanntesten Vertreter der stabilen Nitroxylradikale.

<sup>7</sup> a) H. Wieland, M. Offenbacher, *Chem. Ber.* **1914**, 47, 2111-2115; b) H. Wieland, K. Roth, *Chem. Ber.* **1920**, 53, 210-230.

<sup>8</sup> F. H. Banfield, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1926**, 1612-1629.

<sup>9</sup> P. J. Baldry, A. R. Forrester, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 76-81.

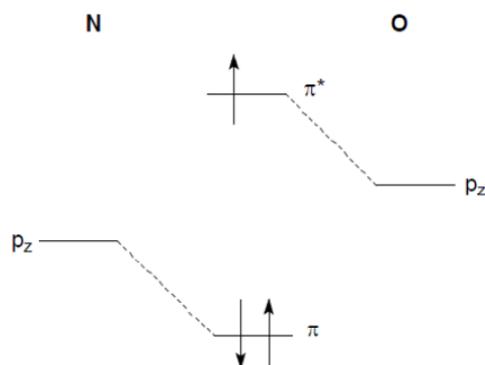
<sup>10</sup> O. L. Lebedev, S. N. Kazarnovsky, *Treatises on Chemistry and Chemical Technology* **1959**, 649.



**Schema 3:** Oxidation des sterisch gehinderten Amins **13** zum Nitroxylradikal **14**.<sup>10</sup>

Heutzutage sind viele stabile Radikale bekannt, von denen ein großer Teil zu den Nitroxylradikalen gehört. Es existieren zahlreiche Methoden zur Darstellung dieser Nitroxylradikale. Die Oxidation von Aminen oder Hydroxylaminen zählt zu der wichtigsten Darstellungsmöglichkeit. Mit Hilfe von  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,<sup>7</sup>  $\text{PbO}_2$ ,<sup>11</sup> Oxon,<sup>12</sup>  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ <sup>13</sup> oder *m*CPBA<sup>13</sup> können die NO-Radikale dargestellt werden.

Die Spindichte in der N-O-Bindung ist zwischen dem Sauerstoff- und dem Stickstoffatom delokalisiert. Sowohl das Sauerstoff- als auch das Stickstoffatom liegen in einer  $\text{sp}^2$ -Hybridisierung vor. Die drei  $\text{sp}^2$ -Hybridorbitale am Stickstoff jeweils eine  $\sigma$ -Bindungen zu  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und zum Sauerstoff aus. Eines der Hybridorbitale des Sauerstoffatoms wird zur Bindungsbildung mit dem Stickstoffatom benötigt. Zwei weitere Hybridorbitale werden von den zwei freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs besetzt. Die  $\text{p}_z$ -Orbitale am Sauerstoff- und Stickstoffatom bilden nach der LCAO-Theorie (linear combination of atomic orbitals) ein bindendes sowie ein antibindendes Molekülorbital mit  $\pi$ -Charakter (*Abbildung 5*).



**Abbildung 5:** MO-Schema der N-O-Bindung in Nitroxylradikalen.<sup>14</sup>

<sup>11</sup> a) A. Alberti, P. Astolfi, D. Döpp, L. Greci, D. Macciantelli, R. Petrucci, *New J. Chem.* **2003**, 27, 1045-1048; b) D. Döpp, L. Greci, A. M. Nour-el-Din, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2049-2057; c) A. T. Balaban, H. G. Aurich, J. Trösken, E. Brugger, D. Döpp, K.-H. Sailer, *Tetrahedron* **1974**, 30, 739-744.

<sup>12</sup> M. E. Brik, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5519-5522.

<sup>13</sup> F. Le Moigne, A. Mercier, P. Tordo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3841-3844.

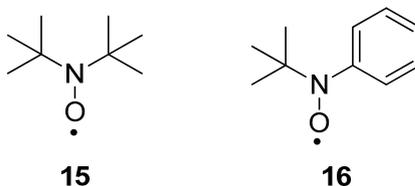
<sup>14</sup> C. Loick, *Dissertation* **2004**, Essen.

Das  $p_z$ -Atomorbital des Stickstoffatoms liegt dabei energetisch unterhalb des  $p_z$ -Atomorbitals des Sauerstoffatoms. Diese beiden Molekülorbitale werden mit drei Elektronen besetzt, so dass eine Zweizentren-Dreielektronenbindung resultiert.<sup>15</sup> Insgesamt ergibt sich eine Bindungsordnung von 1.5 für die N-O-Bindung. Da sich das ungepaarte Elektron in einem  $\pi$ -Orbital der N-O-Bindung befindet, werden diese Radikale allgemein als  $\pi$ -Radikale bezeichnet.

Die bemerkenswerte Stabilität einiger Nitroxylradikale resultiert aus dem Gewinn an Delokalisierungsenergie der N-O-Gruppe, die insgesamt zu einer größeren thermodynamischen Stabilität des Radikalzentrums führt. Kalorimetrische Untersuchungen an 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl und 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl zeigten, dass die N-O-Gruppe durch Delokalisation der Spindichte einen Energiegewinn von ca.  $125 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  erfährt.

Die Delokalisation verhindert überaus wirkungsvoll die Dimerisierung der N,O-Radikale über das Sauerstoffatom, da der Energiegewinn durch die Bildung einer Peroxid-Bindung in einer Größenordnung von ca.  $145 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  liegt und die Delokalisationsenergie der beiden beteiligten Nitroxylradikale nicht kompensieren kann.<sup>15</sup>

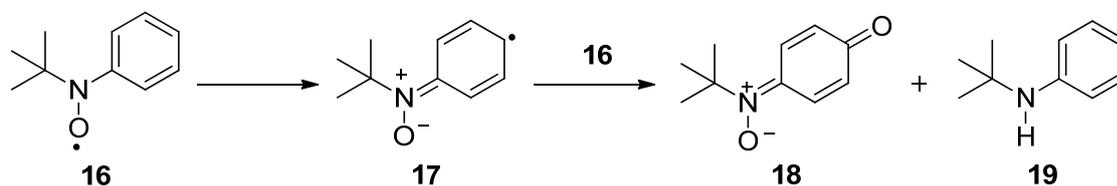
Die Umgebung des Radikalzentrums ist für die Stabilität der Nitroxylradikale von großer Bedeutung. Die Struktur hat dabei einen wesentlichen Einfluss auf die Stabilität, insofern Faktoren, die die thermodynamische Stabilität erhöhen, weniger wichtig erscheinen. Wie bereits diskutiert, wird die Nitroxyl-Gruppe durch ihre elektronische Struktur stabilisiert. Die Konjugation mit einem benachbarten Phenylring kann zu einer größeren thermodynamischen Stabilität führen, während gleichzeitig die kinetische Stabilität abnimmt. In Nitroxylradikal **16** führt die Konjugation zu einer Delokalisierung der Elektronendichte und zu einer größeren thermodynamischen Stabilität.



**Abbildung 6:** Nitroxylradikale **15** und **16**.

<sup>15</sup> H. G. Aurich, in *Nitrones, nitronates and nitroxides*, S. Patai, Z. Rappoport (Ed.), John Wiley & Sons, New York, **1989**, Kapitel 4.

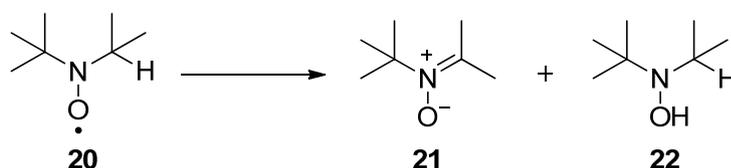
Gleichzeitig führt die Delokalisierung zu neuen Reaktionszentren für mögliche Zersetzungsprozesse (*Schema 4*). Der Hauptgrund für die unterschiedliche Stabilität der Nitroxylradikale **15** und **16** könnte durch die Delokalisierung erklärt werden. **15** kann als Feststoff in reiner Form isoliert werden, während **16** in Lösung nur für eine begrenzte Zeit stabil ist.



**Schema 4:** Zersetzungsreaktion von **16**.

Der sterische Anspruch der zwei *tert.*-Butylsubstituenten am Stickstoffatom in **15** schirmt die Nitroxylfunktion ab und leistet so einen Beitrag zur kinetischen Stabilität.

Generell lässt sich feststellen, dass NO-Radikale mit ungesättigten Resten in  $\alpha$ -Position zum Radikalzentrum meist eine geringe Stabilität aufweisen. Im Gegensatz dazu sind Nitroxylradikale, die zwei  $sp^3$ -hybridisierte Kohlenstoffatome als Stickstoffsubstituenten tragen, besonders stabil, wenn kein  $\beta$ -Wasserstoffatom vorhanden ist. Die Anwesenheit eines  $\beta$ -Wasserstoffatoms kann zu einer Disproportionierungsreaktion des Nitroxylradikals **20** zum Nitron **21** und Hydroxylamin **22** führen (*Schema 5*).<sup>16</sup>



**Schema 5:** Disproportionierung von Nitroxylradikal **20**.<sup>16</sup>

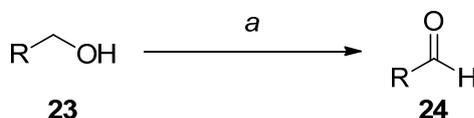
## 2.2 Verwendung von Nitroxylradikalen

In der organischen Chemie ergeben sich verschiedene Anwendungsgebiete für Nitroxylradikale. N-O-Radikale werden häufig für die milde Oxidation von primären und sekundären Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden oder Ketonen verwendet. In den meisten Fällen wird eine katalytische Menge des Nitroxylradikals zusammen mit stöchiometrischen Mengen eines anorganischen<sup>17,18</sup> oder organischen<sup>17,19</sup> Cooxidants eingesetzt. In der

<sup>16</sup> D. F. Bowman, I. Gillan, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6555-6561.

<sup>17</sup> W. Adam, C. R. Saha-Möller, P. A. Ganeshpure, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499-3548.

Vergangenheit wurden verschiedene, aerobe, metallkatalysierte TEMPO-Oxidationen von Alkoholen entwickelt, die zu Übergangsmetallfreien, umweltfreundlichen TEMPO-katalysierten Methoden weiterentwickelt wurden.<sup>20</sup> Das bedeutendste Cooxidans ist Natriumhypochlorit (*Schema 6*).



**Schema 6:** Oxidation eines primären Alkohols mit Hilfe von NaOCl zum Aldehyd. Reaktionsbedingungen: a) NaOCl (stöch.), TEMPO (kat.), KBr (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O.

TEMPO konnte darüber hinaus für die Oxidation von benzylicchen Ethern zu den entsprechenden Benzoaten<sup>21</sup> und zur elektrochemischen, oxidativen Kupplung von Naphtholderivaten zu Binaphthylderivaten verwendet werden.<sup>22</sup>

Die Oxidation mit TEMPO ist eine sehr milde und selektive Methode, mit der primäre Alkohole in Gegenwart von sekundären Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert werden können. Diese Oxidationsmethode findet sowohl in Naturstoffsynthesen als auch in der Industrie Anwendung.<sup>23</sup>

Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet ist der Einsatz als Radikalfänger. Das Abfangen eines intermediär gebildeten Kohlenstoffradikals mit TEMPO ist ein sehr schnell ablaufender Prozess. Die Geschwindigkeitskonstanten für diesen Prozess variieren durch die Wahl des Lösungsmittels und der Struktur des gebildeten Radikals und reichen von  $5 \cdot 10^7 \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$  bis zu  $2 \cdot 10^9 \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$  bei Raumtemperatur.<sup>24</sup> Das Abfangen von Radikalen mit biologischer Relevanz durch TEMPO konnte erfolgreich als Methode zur Untersuchung von Stoffwechselprozessen etabliert werden.<sup>25</sup>

<sup>18</sup> a) Y. Kashiwagi, H. Ikezoe, T. Ono, *Synlett* **2006**, 69-72; b) R. A. Miller, R. S. Hoerrner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 285-287; c) C. Bolm, A. S. Magnus, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1173-1175; d) T. Inokuchi, S. Matsumoto, T. Nishiyama, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 462-466.

<sup>19</sup> a) X.-F. Zhao, C. Zhang, *Synthesis* **2007**, 551-557; b) L. De Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999-5001; c) J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454; d) J. A. Cella, J. A. Kelley, E. F. Kenehan, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1860-1862.

<sup>20</sup> a) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979-1993; b) D. Lenoir, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3280-3284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3206-3210.

<sup>21</sup> N.S. Cho, C. H. Park, *J. Korean Chem.* **1995**, *39*, 657-665.

<sup>22</sup> Y. Kashiwagi, H. Ono, T. Osa, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 81-84.

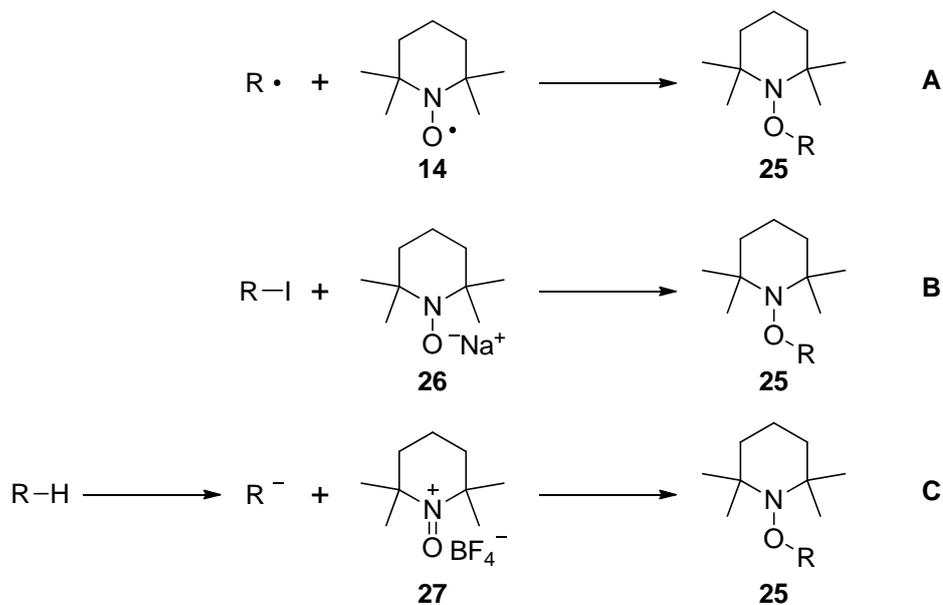
<sup>23</sup> E. Fritz-Langhals, *Organic Research & Development* **2005**, *9*, 577-582.

<sup>24</sup> a) J. Sobek, R. Martschke, H. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2849-2857; b) A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4983-4992; c) V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4992-4996.

<sup>25</sup> P. J. Wright, A. M. English, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8655-8665.

Das Einfangen eines Kohlenstoffradikals mit einem Nitroxylradikal („trapping“) ist die bedeutendste Methode zur Synthese von *N*-Alkoxyaminen (Schema 7, A). Das Kohlenstoffradikal kann dabei durch diverse Methoden erzeugt werden.<sup>26</sup>

*N*-Alkoxyamine lassen sich alternativ durch nukleophile Substitution eines Alkylhalogenids mit dem Natriumsalz eines Hydroxylamins **27** darstellen (Schema 7, B).<sup>27</sup> Die Synthese der *N*-Alkoxyamine kann auch mit den Oxoammoniumion **28** als Elektrophil durchgeführt werden (Schema 7, C).<sup>28</sup>



**Schema 7:** Verschiedene Methoden zur Darstellung von *N*-Alkoxyaminen.<sup>26,27,28</sup>

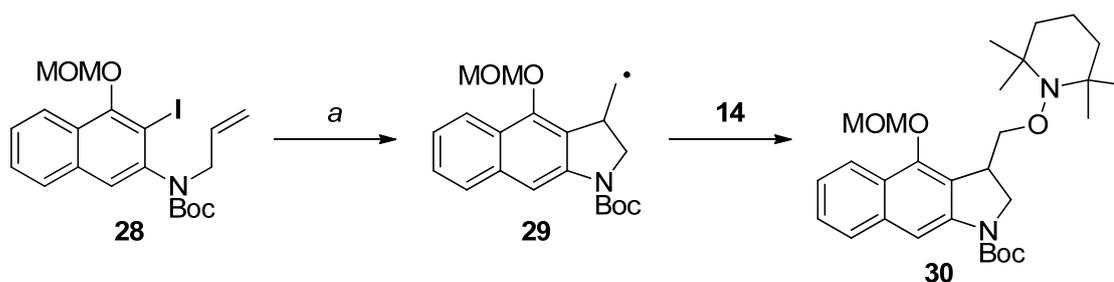
In Dominoreaktionen, bei denen zunächst durch Radikale neue C-C-Bindungen geknüpft werden, können Radikalabfangreaktionen mit TEMPO eingebunden werden.<sup>29</sup> Eine weit verbreitete Variante stellt die radikalische 5-*exo*-Zyklisierung dar. Bei diesen Dominoreaktionen ist jedoch zu beachten, dass die Zyklisierung schneller erfolgen muss als die Abfangreaktion der nicht zyklisierten Radikale durch das Nitroxylradikal (Schema 8).

<sup>26</sup> A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 267-273.

<sup>27</sup> a) H. Henry-Riyad, T. T. Tidwell, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 559-563; b) J. E. Anderson, D. Casarini, J. E. T. Corrie, L. Lunazzi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1299-1304.

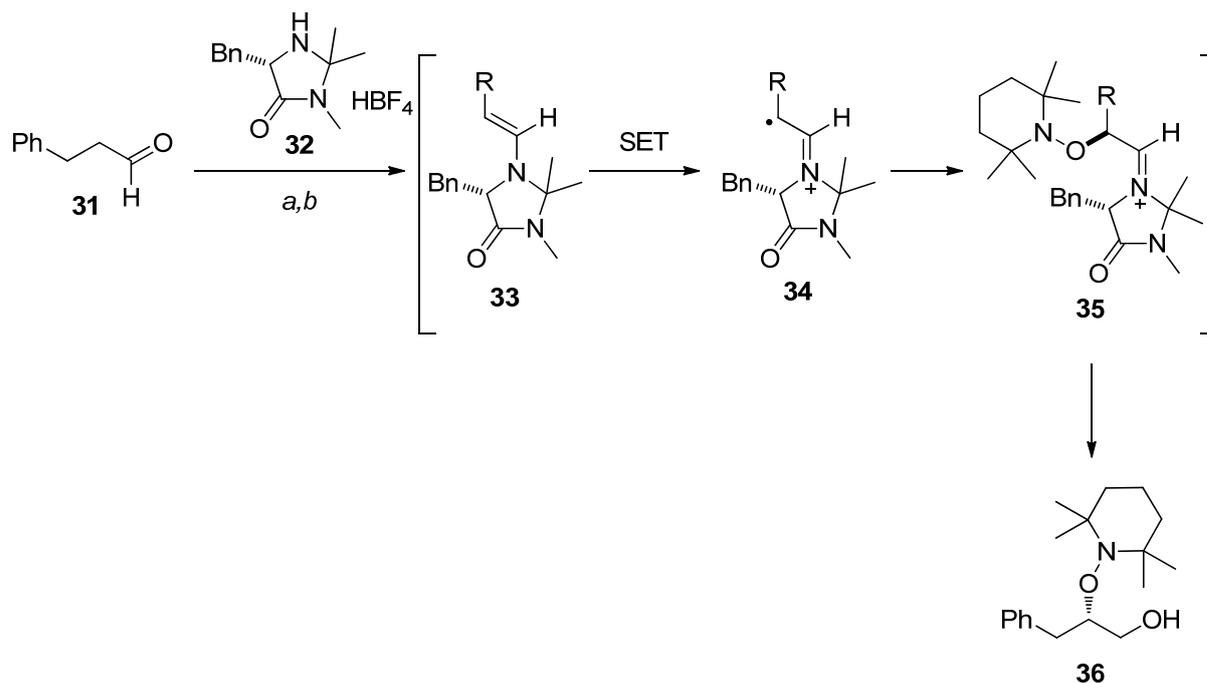
<sup>28</sup> a) M. Schämamm, H. J. Schäfer, *Synlett* **2004**, 1601-1603; b) D. H. Hunter, D. H. R. Barton, W. J. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 603-606.

<sup>29</sup> a) D. L. Boger, C. W. Boyce, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4088-4100; b) U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3333-3355.



**Schema 8:** TEMPO in einer Dominoreaktion.<sup>29a</sup> Reaktionsbedingungen: a) 5.3 Äq.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , 6.0 Äq. TEMPO (**14**),  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 94%.

SIBI *et al.*<sup>30</sup> zeigten die organokatalysierte  $\alpha$ -Oxyaminierung von Aldehyden mit TEMPO unter oxidativen Bedingungen durch Ein-Elektronen-Übertragung (SET, single electron transfer). Bei dem erhaltenen Enamin **33** aus Aldehyd **31** und Organokatalysator **32** wird durch SET das Radikal in  $\alpha$ -Position erzeugt. Radikal **34** wird anschließend durch TEMPO stereoselektiv unter Bildung von *N*-Alkoxyamin **35** abgefangen. Der Alkohol **36** wird durch Hydrolyse und Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  erhalten (*Schema 9*).

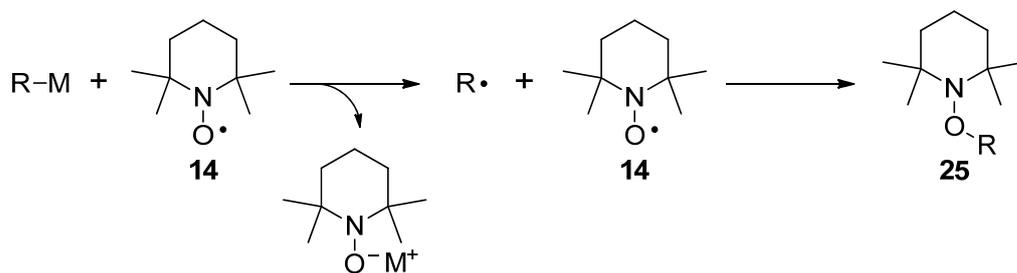


**Schema 9:** Stereoselektive *N*-Alkoxyaminsynthese nach SIBI *et al.*<sup>30</sup> Reaktionsbedingungen: a) 20 mol% **32**, 2.0 Äq. TEMPO, 10 mol%  $\text{FeCl}_3$ , 30 mol%  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{O}_2$ , DMF,  $-10^\circ\text{C}$ , 24 h; b) 2.0 Äq.  $\text{NaBH}_4$ , THF, 68%, 82% *ee* (über 2 Stufen).

Aus metallorganischen Verbindungen können leicht Kohlenstoffradikale durch die Reaktion mit einem Äquivalent TEMPO erzeugt werden. Die entsprechenden *N*-Alkoxyamine können schließlich durch ein zweites Äquivalent TEMPO abgefangen werden. CURRAN *et al.* konnten

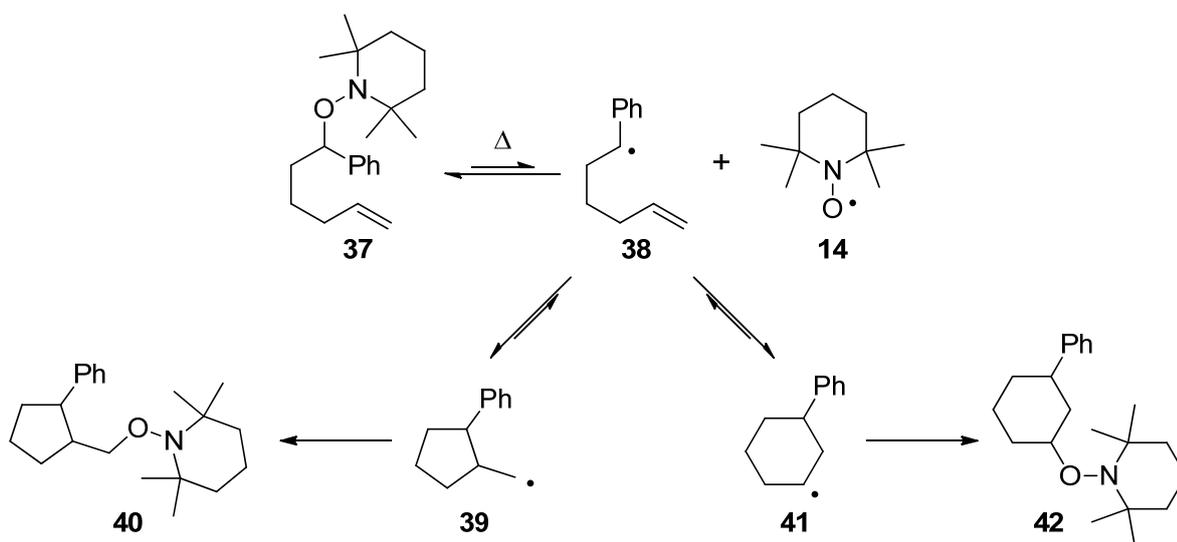
<sup>30</sup> M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124-4125.

aus einer Vielzahl unterschiedlicher metallorganischer Verbindungen die entsprechenden *N*-Alkoxyamine **25** synthetisieren (Schema 10).<sup>31</sup>



**Schema 10:** *N*-Alkoxyamin **25** aus metallorganischen Verbindungen.<sup>31</sup>

Diese Radikalabfangreaktionen sind unter thermischen Bedingungen reversibel. Sofern stabilisierte Kohlenstoffradikale entstehen, können durch C-O-Bindungsspaltung die entsprechenden Kohlenstoffradikale und TEMPO aus den *N*-Alkoxyaminen freigesetzt werden. Die persistenten (langlebigen) Nitroxylradikale und die transienten (kurzlebigen) Kohlenstoffradikale werden dabei kontrolliert in äquimolarem Verhältnis gebildet. So kann aus *N*-Alkoxyamin **37** durch reversible thermische Homolyse das benzyliche Radikal **38** und TEMPO (**14**) gewonnen werden. Dieses Radikal **38** kann zu *N*-Alkoxyamin **37** zurückreagieren oder durch 5-*exo*-Zyklisierung Radikal **39** bzw. durch 6-*endo*-Zyklisierung Radikal **41** bilden. Die Kupplung von **39** bzw. **41** mit TEMPO (**14**) führt zu den Isomerisierungsprodukten **40** bzw. **42**. Dieses Konzept ist als „Persistenter Radikaleffekt“ (PRE) bekannt (Schema 11).<sup>32</sup>



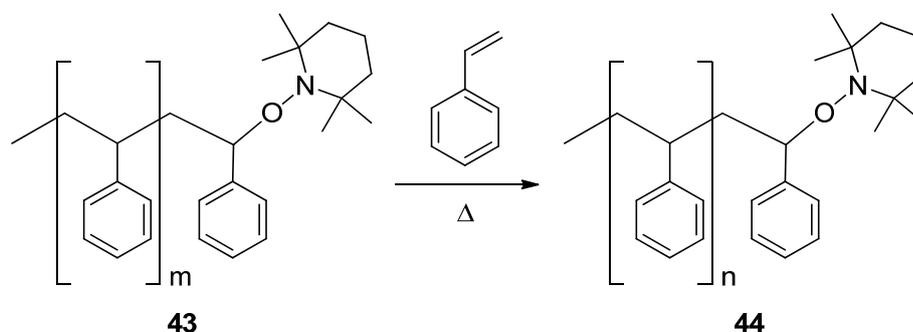
**Schema 11:** Radikalische 5-*exo*-Zyklisierung bzw. 6-*endo*-Zyklisierung unter Verwendung des „Persistenter Radikaleffekts“.<sup>32</sup>

<sup>31</sup> T. Nagashima, D. P. Curran, *Synlett* **1996**, 330-332.

<sup>32</sup> A. Studer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1157-1160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1108-1111.

Die Kreuzkupplung zwischen Kohlenstoffradikalen und TEMPO stellt eine schnelle Reaktion dar. Typische Nebenreaktionen wie Dimerisierung oder Disproportionierungsreaktionen der Kohlenstoffradikale werden fast vollständig unterdrückt. Das allgemeine Prinzip des PRE erklärt die selektive Kreuzkupplung zwischen persistenten und transienten Radikalen. Dieses Konzept sollte sich daher auch auf langsame Radikalreaktionen mit persistenten Radikalen übertragen lassen.

Die radikalische Polymerisation stellt ein weiteres Einsatzgebiet für Nitroxylradikale in der Synthesechemie dar. Bei diesen dynamischen Polymerisationen (engl. „Living-Polymerisations“) sorgen Nitroxylradikale für eine bessere Kontrolle der Kettenlänge und damit eine geringere Polydispersität (Molmassenstreuung der Polymere) gegenüber konventionellen Verfahren. Zusätzlich werden definierte Endgruppen erhalten (*Schema 12*).<sup>33</sup>



**Schema 12:** Prinzip der dynamischen Polymerisation.<sup>33</sup>

## 2.3 Verschiedene Synthesen von 1,2-Diolen

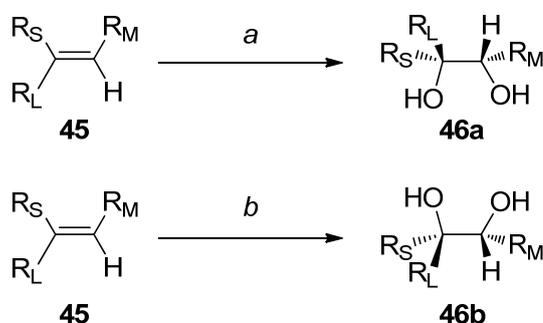
Im Rahmen dieser Dissertation soll eine mögliche neue Methode zur Synthese von 1,2-Diolen entwickelt werden. Dafür wird von den etablierten EVANS- oder MASAMUNE-Aldolreaktionen ausgegangen, die beide stereoselektiv 1,3-Diole liefern. Durch eine Decarbonylierung der erzeugten Aldehyde können diese 1,3-Diole in 1,2-Diole umgewandelt werden. Zunächst werden alternative Synthesemethoden für 1,2-Diole vorgestellt.

Eine direkte Synthese von 1,2-Diolen kann durch die „Asymmetrische Dihydroxylierung“ (AD) nach SHARPLESS erreicht werden (*Schema 13*).<sup>34</sup> Diese stellt eine effiziente Osmi-

<sup>33</sup> a) V. Sciannamea, R. Jérôme, C. Detrembleur, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1104-1126; b) G. V. Korolev, A. P. Marchenko, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 409-434; c) R. Pfaendner, *C.R. Chimie* **2006**, *9*, 1338-1344.

<sup>34</sup> a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771; b) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.

um(VIII)-katalysierte Methode zur enantioselektiven Oxidation unfunctionalisierter Olefine dar. AD-mix  $\alpha$  enthält (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als Liganden, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL wird in AD-mix  $\beta$  als Liganden verwendet. Beide Varianten sind kommerziell erhältlich, so dass durch die AD ein einfacher Zugang zur Synthese von 1,2-Diolen besteht.



**Schema 13:** Asymmetrische Dihydroxylierung. Bedingungen: a) AD-mix  $\alpha$ , b) AD-mix  $\beta$ .<sup>34a</sup>

Die Epoxidierung ist eine wichtige Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen.<sup>35</sup> In der Literatur sind mehrere enantioselektive Epoxidierungen von Alkenen beschrieben.<sup>36</sup> Im Folgenden soll beispielhaft eine Methode vorgestellt werden.

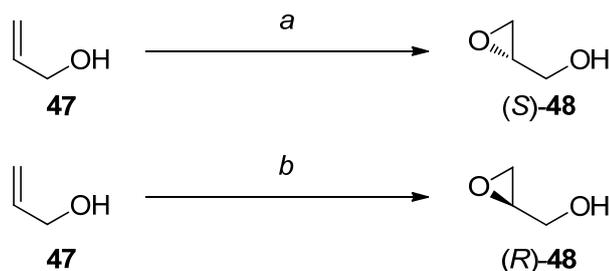
SHARPLESS *et al.* publizierten eine Möglichkeit zur asymmetrischen Epoxidierung (SAE) von Allylalkoholen mit Hilfe von enantiomerenreinem Weinsäurediethylester (L- oder D-DET), Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> und *tert.*-Butylhydroperoxid (Schema 14).<sup>37</sup> Der *in situ* gebildet chirale Titan-Komplex, an dem *tert.*-BuOOH und DET koordinieren, liegt in Lösung als Dimer vor.

Die Vorteile der SAE liegen in der hohen, vorhersagbaren Enantioselektivität (meist >90% *ee*), der guten Verfügbarkeit der Reagenzien und im geringen Einfluss des Substitutionsmusters auf die Selektivität. Nachteilig erweist sich, dass lediglich Allylalkohole umgesetzt werden können. Durch Öffnung des Epoxids kann das 1,2-Diol erhalten werden.

<sup>35</sup> T. Linker, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2150-2152.

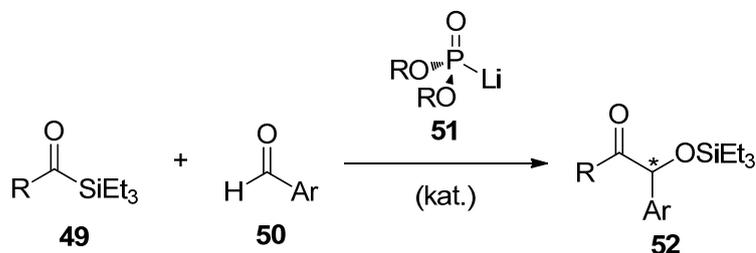
<sup>36</sup> z.B. a) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064; b) H. Tian, X. She, L. Shu, H. Yu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11551-11552.

<sup>37</sup> T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978.



**Schema 14:** SHARPLESS asymmetrische Epoxidierung. Reaktionsbedingungen: a) L-(+)-DET, <sup>t</sup>BuOOH, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) D-(-)-DET, <sup>t</sup>BuOOH, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

JOHNSON *et al.* zeigten die Synthese von  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen aus Acylsilan **49** und Aldehyd **50**.<sup>38</sup> Chirale Phosphonate sind aus unterschiedlichen metallkatalysierten asymmetrischen Reaktionen bekannt.<sup>39</sup> Des Weiteren dienen die chiralen Phosphonate als Auxiliare sowohl für asymmetrische 1,2-Additionen an Aldehyde und Imine als auch für 1,4-Addition an Michael-Akzeptoren.<sup>40</sup> JOHNSON *et al.* verwendeten chirale Phosphonate erstmals als enantioselektive nukleophile Katalysatoren. Der verwendete Katalysator **51** dient bei dieser Benzoinkondensation gleichzeitig als Nukleophil, als Anion-stabilisierende Gruppe und als Fluchtgruppe. Nach Entschützen von **52** kann die entsprechende  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindung isoliert werden, die nach Reduktion ein 1,2-Diol liefern würde.



**Schema 15:** Benzoinkondensation nach JOHNSON *et al.*<sup>38</sup>

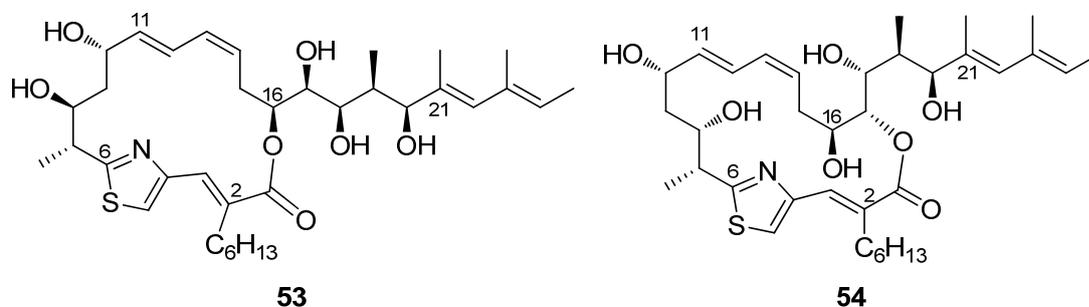
<sup>38</sup> X. Linghu, J. R. Potnick, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070-3071.

<sup>39</sup> a) N. Krause, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 295-297; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 283-285; b) I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237-1240; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197-1200.

<sup>40</sup> a) V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 499-502; b) O. I. Kolodiazhnyi, E. V. Grishkun, S. Sheiko, O. Demchuck, H. Thoennessen, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1645-1649; c) D. Enders, L. Tedeschi, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4474-4476; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4605-4607; d) L. Tedeschi, D. Enders, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3515-3517.

## 2.4 Thuggacin

Der Extrakt von *Sorangium cellulosum* So ce 895 zeigte eine Aktivität gegenüber verschiedenen Mycobakterien. Aus diesem Extrakt wurden zwei neue Substanzen isoliert, Thuggacin A (**53**) und B (**54**, *Abbildung 7*).<sup>41</sup>



**Abbildung 7:** Thuggacin A (**53**) und B (**54**).

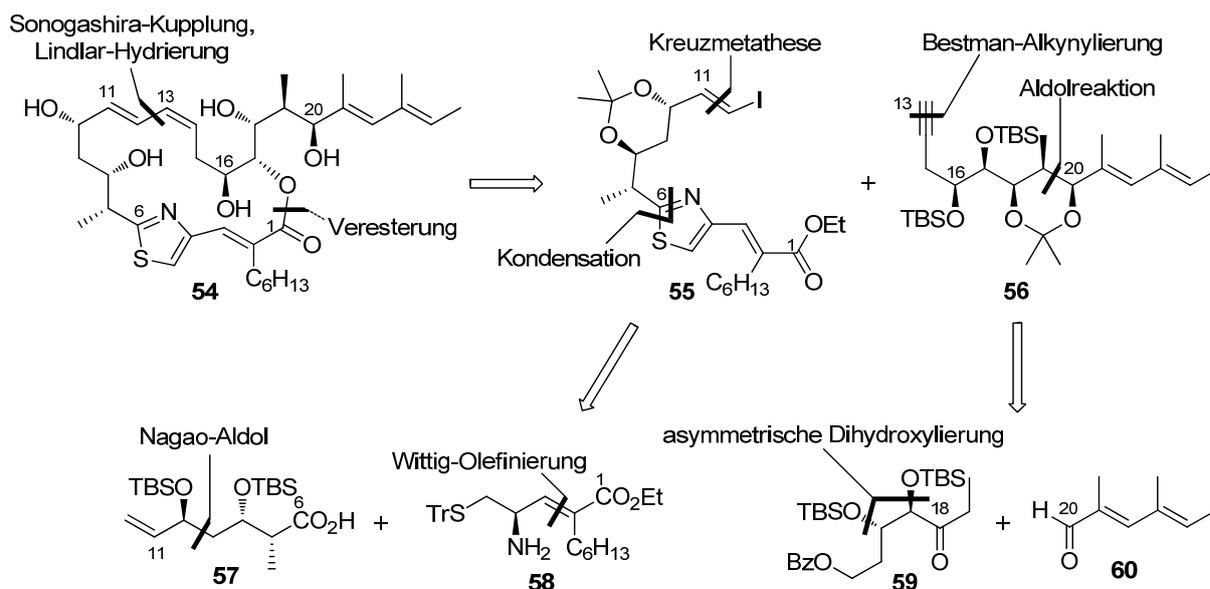
Thuggacin A (**53**) besteht aus einem 17-gliedrigen Macrolacton und besitzt insgesamt acht Stereozentren, einen Thiazolinring sowie fünf Doppelbindungen. **53** besitzt zwei Seitenketten, eine *n*-Hexyl-Seitenkette an C2 und eine weitere Seitenkette an C16, die drei Hydroxygruppen und eine Dien-Einheit besitzt. Unter neutralen Bedingungen stellt sich in Methanol innerhalb von fünf Tagen durch Transacylierung ein Gleichgewicht aus Thuggacin A, B und C von 1:2.2:2.7 ein. In saurer Methanollösung oder durch den Wechsel zu einem aprotischen Lösungsmittel werden die Thuggacine stabilisiert.<sup>41b</sup>

Thuggacin A (**53**) zeigte eine starke antibiotische Wirkung gegen verschiedene Organismen wie *Corynebacter*, *Nocardia*, *Micrococcus* und *Mycobacteria* auf.

Die erste Totalsynthese von Thuggacin B (**54**) wurde in unserem Arbeitskreis realisiert. **54** wird in 23 linearen Stufen (längste lineare Sequenz) und einer Gesamtausbeute von 0.6% erhalten.<sup>42</sup> In *Schema 16* ist die Retrosynthese dargestellt.

<sup>41</sup> a) H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822-5832; b) M. Bock, K. Buntin, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2341-2344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2308-2311; c) R. Jansen, B. Kunze, H. Irschik, WO 2008/68127, **2008**.

<sup>42</sup> M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9274-9277; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134-9137.



**Schema 16:** Retrosynthese von Thuggacin B (**54**) nach KIRSCHNING *et al.*<sup>42</sup>

In dieser Arbeit soll eine alternative Synthese des Ketons **59** über die Kupfer-katalysierte Decarbonylierung eines Aldehyds gezeigt werden (siehe Kapitel 4.2).

## 2.5 Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

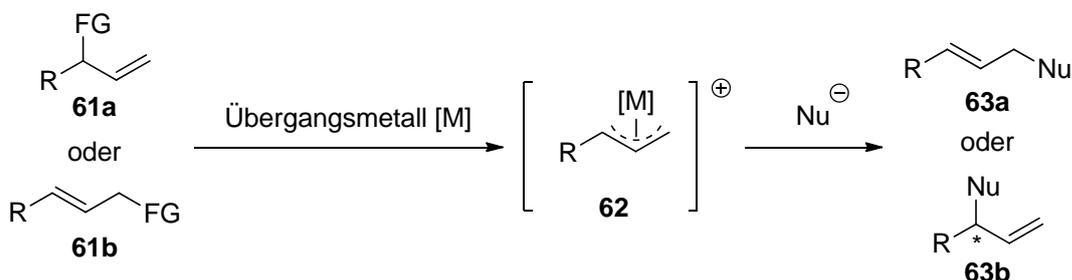
Die asymmetrische Übergangsmetall-katalysierte allylische Alkylierung stellt eine der bedeutendsten und wichtigsten Kreuzkupplungsreaktion in der organischen Synthese dar.<sup>43</sup> Die Allylierung ist für eine Vielzahl von Übergangsmetallen beschrieben. Neben Palladium, welches bei diesen Reaktionen eine Sonderstellung einnimmt, finden auch Nickel, Ruthenium, Platin, Wolfram und weitere Übergangsmetalle Anwendung.<sup>44</sup> Bei dieser Reaktion wird eine große Zahl funktioneller Gruppen toleriert. Außerdem können verschiedene neue Bindungen gebildet werden, so können zum Beispiel H-, C-, N-, O- und S-zentrierte Nucleophile eingesetzt werden.

In dieser Reaktion wird eine allylische Verbindung **61** zunächst unter Verlust der Fluchtgruppe (FG) und anschließender Koordination des Metalls in den elektrophilen  $\pi$ -Allyl-Metallkomplex **62** überführt. Der Komplex kann im nächsten Schritt unter Dekomplexierung

<sup>43</sup> a) J. D. Weaver, A. Recio, III, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846-1913; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3186; c) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813-5837; d) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264-303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258-297; e) B. M. Trost, *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 185-194.

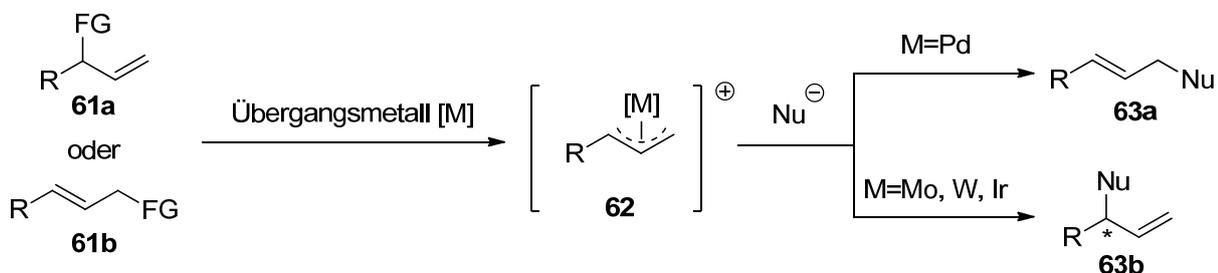
<sup>44</sup> a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; b) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2794.

des Metalls von einem Nukleophil angegriffen werden und das lineare Produkt **63a** oder das verzweigte Produkt **63b** wird gebildet (*Schema 17*).



**Schema 17:** Allgemeiner Mechanismus der Übergangsmetall-katalysierten allylischen Substitution.

Erste Arbeiten auf diesem Gebiet wurden von den Arbeitsgruppen von TSUJI<sup>45</sup> und TROST<sup>46</sup> durchgeführt (TSUJI-TROST-Reaktion). Das verzweigte Produkt **63b** wird erhalten, wenn der nukleophile Angriff am höher substituierten Kohlenstoffatom des  $\pi$ -Allyl-Metallkomplexes **62** erfolgt. Das lineare Produkt **63a** wird erhalten, wenn der nukleophile Angriff am endständigen Kohlenstoffatom erfolgt. Die Regioselektivität der Reaktion kann im einfachsten Fall durch die Wahl des Übergangmetalls kontrolliert werden. Bei der Verwendung von Palladium wird das lineare Produkt **63a** bevorzugt erhalten.<sup>47,48b</sup> Wird Molybdän,<sup>48</sup> Wolfram<sup>49</sup> oder Iridium<sup>47b,50</sup> als Übergangmetallkatalysator gewählt, so wird bevorzugt das verzweigte Produkt **63b** gebildet (*Schema 18*).



**Schema 18:** Verschiedene Übergangsmetalle können zu unterschiedlichen Regioisomeren führen.

<sup>45</sup> a) J. Tsuji, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3275-3276; b) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388.

<sup>46</sup> a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294; b) B. M. Trost, T. J. Dietsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200-8201.

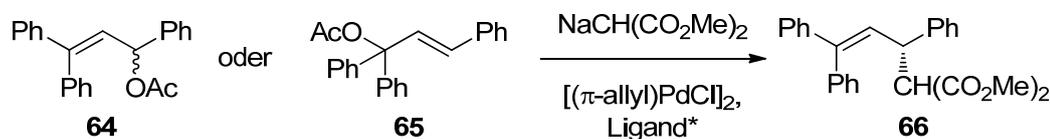
<sup>47</sup> a) B. M. Trost, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6837-6839; b) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Synlett* **2005**, 1641-1655.

<sup>48</sup> a) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5543-5545; b) B. M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104-1105.

<sup>49</sup> a) B. M. Trost, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757-7759; b) B. M. Trost, G. B. Tometzki, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2176-2177.

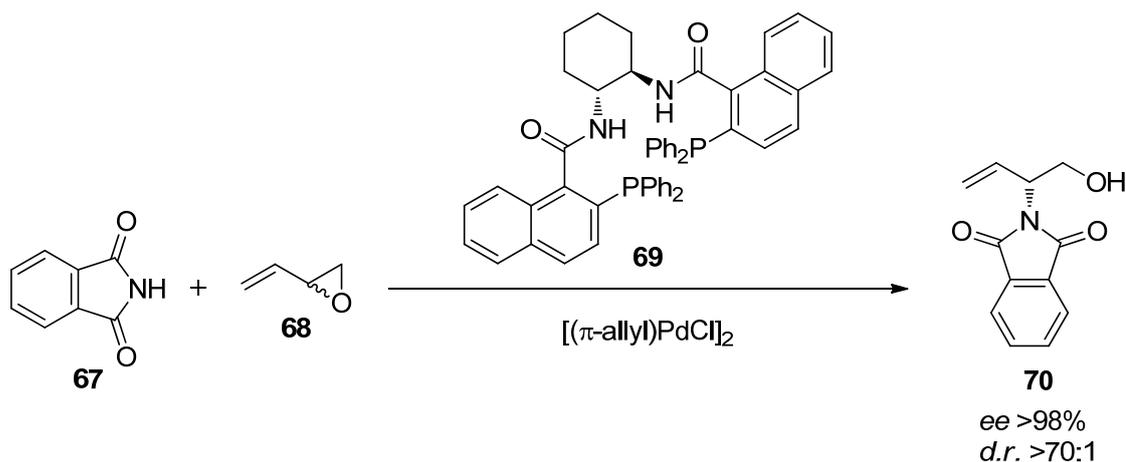
<sup>50</sup> a) B. Bartels, C. García-Yebra, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1097-1103; b) J. Itoh, S. B. Han, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6431-6434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313-6316.

Die Palladium-katalysierte allylische Substitution wird vorwiegend durch sterische Effekte beeinflusst. So führen beide Allylacetate **64** und **65** zum Allylierungsprodukt **66** durch Angriff des Nucleophils an der sterisch weniger gehinderten Seite (*Schema 19*).<sup>51</sup>



**Schema 19:** Asymmetrische Allylierung unter Angriff der weniger gehinderten Position.<sup>51</sup>

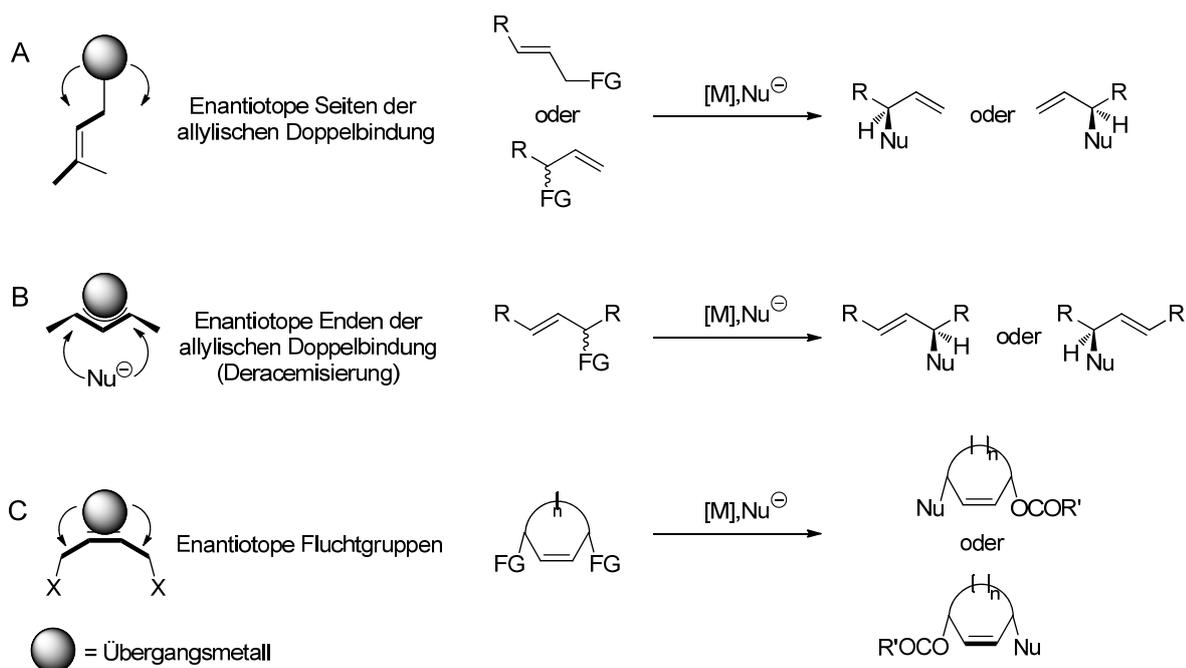
Die Regiochemie der allylischen Substitution ist aber auch von elektronischen Effekten und der Struktur der eingesetzten Substrate abhängig.<sup>44a,51b</sup> Der Einsatz entsprechender Liganden kann die Regiochemie zusätzlich beeinflussen. So konnte bei der Umsetzung des Phthalimid **67** und Vinyloxirans **68** das gezeigte Produkt **70** mit dem Liganden **69** in einer Regioselektivität von >70:1 erhalten werden. Gleichzeitig wurde ein Enantiomerenüberschuss von >98% erhalten (*Schema 20*).<sup>44a</sup>



**Schema 20:** Enantioselektive allylische Alkylierung von Phthalimid **67**.<sup>44a</sup>

Die Übergangsmetall-katalysierte, allylische Substitution kann durch verschiedene Mechanismen enantioselektiv gestaltet werden. Dazu werden drei verschiedene Ansätze unterschieden. Im ersten Fall erfolgt die asymmetrische Induktion durch die Verwendung chiraler Liganden zur Unterscheidung der prochiralen Seiten der Allyldoppelbindung. Der enantiodiskriminierende Schritt erfolgt erst nach der Bildung des  $\pi$ -Allyl-Metallkomplexes durch den Angriff des Nucleophils (*Schema 21, A*).<sup>44a,43c</sup>

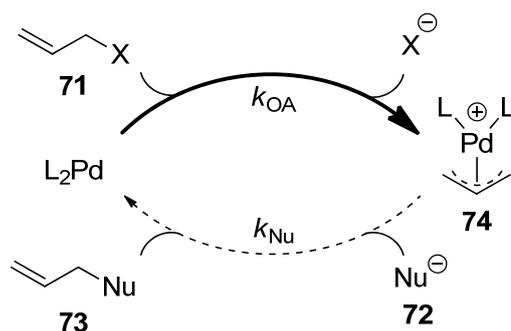
<sup>51</sup> a) P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033-2046; b) G. J. Dawson, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 461-462.



**Schema 21:** Mögliche Mechanismen zur Enantiodiskriminierung in allylischen Substitutionen.<sup>44a,43c</sup>

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Differenzierung der beiden enantiotopen Enden der Allyldoppelbindung, wenn der Angriff eines Endes bevorzugt ist (*Schema 21, B*). Schließlich kann die Unterscheidung über prochirale Fluchtgruppen erfolgen (*Schema 21, C*), was die Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen ermöglicht.

Der allgemeine Katalysezyklus der TSUJI-TROST-Reaktion, der in *Abbildung 8* dargestellt ist, umfasst eine oxidative Addition ( $k_{OA}$ ) sowie den Angriff des Nucleophils ( $k_{Nu}$ ) und ist in der Literatur fest etabliert.<sup>52</sup>



**Abbildung 8:** Allgemeiner Katalysezyklus der TSUJI-TROST-Reaktion.<sup>53</sup>

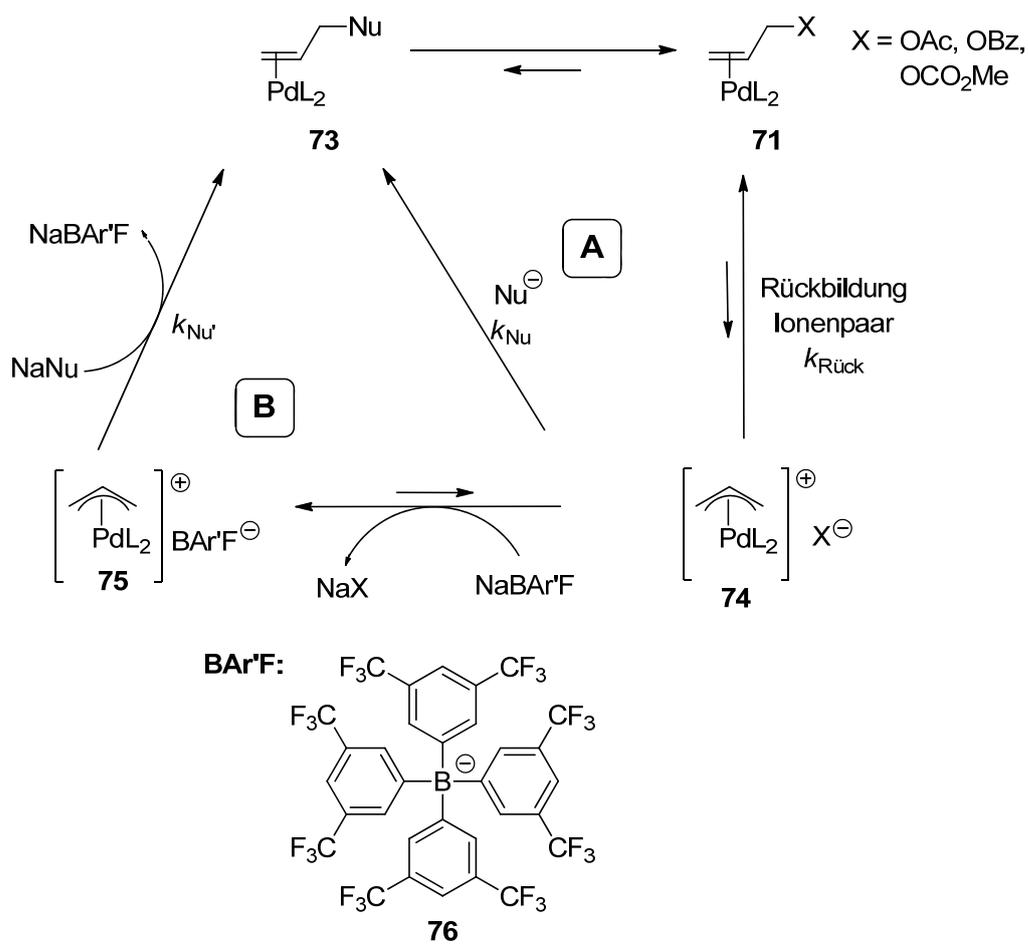
<sup>52</sup> a) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2007**, *120*, 264-303; *Angew Chem. Int. Ed.* **2007**, *47*, 258-297; b) B. M. Trost, C. Lee, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., I. Ojima, (Ed.), Wiley-VCH: New York, **2000**; c) A. Pfaltz, M. Lautens, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Springer: Heidelberg, **1999**.

Bisher wurde der kationische Allyl-Metall-Komplex als der Ruhezustand des Katalysezyklus betrachtet. Der Allyl-Metall-Komplex **73** kann durch einen nukleophilen Angriff in das Alkylierungsprodukt **71** überführt werden. In einer genauen Untersuchung des Reaktionsmechanismus der TSUJI-TROST-Reaktion konnten LLOYD-JONES *et al.*<sup>53</sup> zeigen, dass bei einem stöchiometrischen Einsatz des kationischen Allyl-Metall-Komplexes elektronenziehende Liganden die Elektrophilie des Komplexes steigern und zu einer schnelleren Reaktion führen. Unter katalytischen Bedingungen konnte demonstriert werden, dass die Geschwindigkeitskonstante unabhängig von der Konzentration der Allylverbindung ist. Vielmehr wurde ein kontraintuitiver Ligandeneinfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der TSUJI-TROST-Reaktion beobachtet (*Schema 22*).<sup>53</sup> Elektronenreiche Liganden sind unter katalytischen Bedingungen vorteilhaft und besitzen eine größere Geschwindigkeitskonstante als elektronenziehende Liganden.

LLOYD-JONES *et al.* konnten durch verschiedene Experimente nachweisen, dass der nukleophile Angriff des Allyl-Komplexes **74** ( $k_{\text{Nu}}$ ) ein limitierender Faktor der Gesamtreaktion ist. Der Allyl-Metall-Komplex **74** wird reversibel und in niedriger Konzentration gebildet. Der nukleophile Angriff steht daher mit der Rückreaktion des kationischen Allyl-Komplexes **74** in Konkurrenz, weshalb die erneute Ionenpaarung, unter Bildung des präkoordinierten Allyl-Komplexes **71**, den tatsächlichen limitierenden Reaktionschritt der allylischen Alkylierung darstellen muss ( $k_{\text{Rück}}$  vs.  $k_{\text{Nu}}$ ). Der präkoordinierte Komplex **71** stellt somit den eigentlichen Ruhezustand der Katalysereaktion dar. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass katalytische Mengen **76** (*Schema 22*) die Rückreaktion bzw. die Rückbildung des Ionenpaars unterdrücken können, so dass die Gesamtreaktion beschleunigt wird (*Schema 22, B*).<sup>53</sup>

---

<sup>53</sup> L. A. Evans, N. Fey, J. N. Harvey, D. Hose, G. C. Lloyd-Jones, P. Murray, A. G. Orpen, R. Osborne, G. J. J. Owen-Smith, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14471-14473.



**Schema 22:** Katalysezyklus der TSUJI-TROST-Reaktion nach LLOYD-JONES.<sup>53</sup>

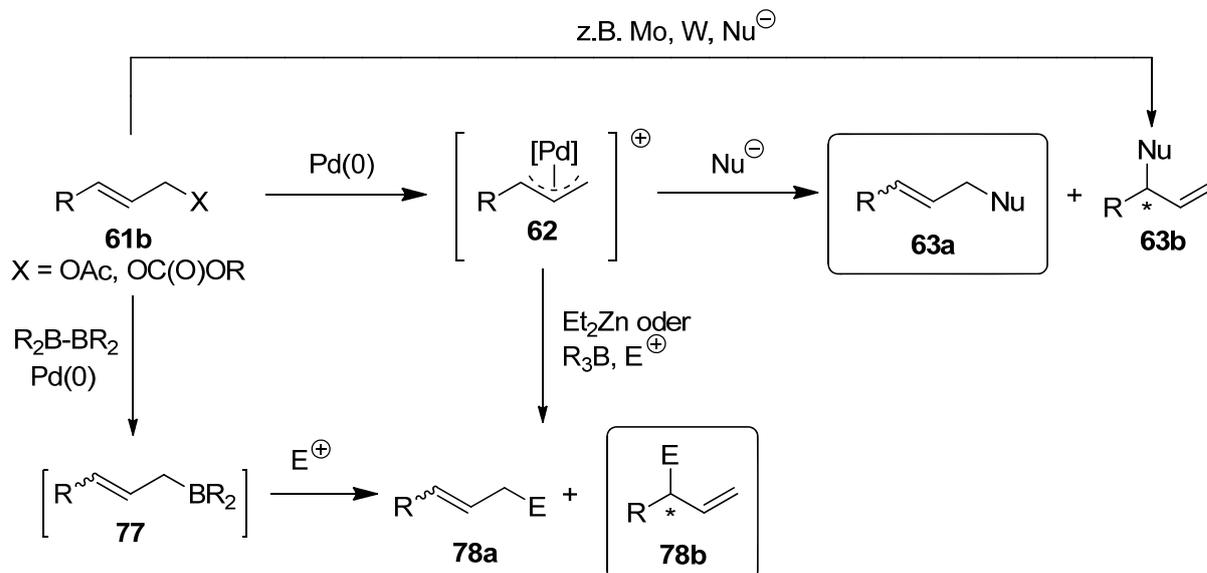
Die asymmetrische Übergangsmetall-katalysierte allylische Substitution eröffnet aufgrund ihrer Flexibilität eine Vielzahl von Möglichkeiten und bietet so einen einfachen Zugang für den Aufbau komplexer Moleküle. Allerdings ist sie aufgrund des *in situ* gebildeten elektrophilen  $\pi$ -Allyl-Metallkomplexes auf die Reaktion mit Nucleophilen beschränkt.

## 2.6 Umpolung von Allyl-Palladium-Komplexen

Die Umpolung elektrophiler  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexe stellt eine attraktive Erweiterung der eben beschriebenen Methode dar. Durch Transmetallierung wird ein nucleophiler Metallkomplex gebildet (Reaktivitätsumkehr). Dieser nucleophile Metallkomplex kann nun Elektrophile, wie Aldehyde, angreifen. Häufig verwendete Umpolungsreagenzien sind Bor,<sup>54</sup>

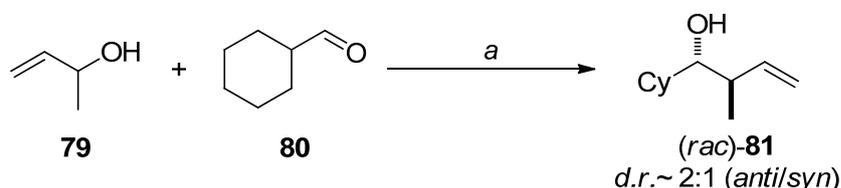
<sup>54</sup> beispielsweise: I. Kimura, T. Kiyama, T. Tomizawa, S. Horino, Y. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6795-6798.

Zink<sup>55</sup> und Iridium.<sup>47b</sup> Im Unterschied zur TSUJI-TROST-Reaktion wird bevorzugt das verzweigt Allylierungsprodukt erhalten (*Schema 23*).



**Schema 23:** Elektrophile und nukleophile Allylierung von **61b**.

Die erste Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion wurde von BROWN *et al.*<sup>56</sup> mit Zink als Umpolungsreagenz beschrieben. TAMARU *et al.*<sup>57</sup> zeigten, dass mit der Verwendung von Diethylzink als Umpolungsreagenz Allylalkohole verwendet werden können (*Schema 24*).



**Schema 24:** Zink vermittelte Umpolung nach TAMARU.<sup>57</sup> Reaktionsbedingungen: a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, *n*-Bu<sub>3</sub>P, Et<sub>2</sub>Zn, 78%.

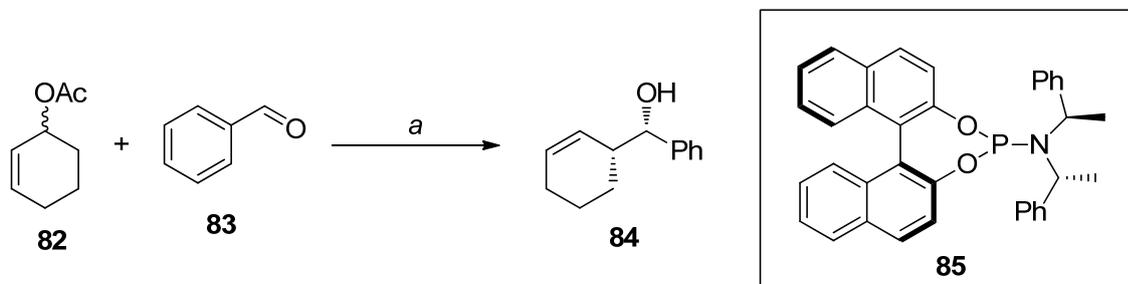
Zur Steuerung der Stereoselektivität der Reaktion sind drei Möglichkeiten denkbar. Ein chiraler Palladium-Katalysator kann den Angriff des Umpolungsreagenzes beeinflussen. Ein chiraler Zinkligand kann den Angriff des Elektrophils lenken. Die dritte Möglichkeit besteht in der Anwendung substratkontrollierter Bedingungen.

<sup>55</sup> Y. Tamaru, *J. Organometallic Chem.* **1999**, 576, 215-231.

<sup>56</sup> H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3702-3704.

<sup>57</sup> a) Y. G. Yasui, T. Yajima, Y. Taniseki, A. Fugami, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7619-7622; b) Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 787-789; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 862-864; c) M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3392-3395; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3514-3517; d) M. Kimura, M. Shimizu, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3709-3718.

Die ersten asymmetrischen Palladium-katalysierten Allylierungen von Aldehyden basieren auf dem Konzept der Reagenzkontrolle. ZANONI *et al.*<sup>58</sup> und FERINGA *et al.*<sup>59</sup> publizierten die ersten Anwendungen chiraler Liganden. Mit den von FERINGA *et al.* verwendeten Phosphoramiditliganden konnten bisher die höchsten Enantioselektivitäten in Umpolungsreaktionen erzielt werden (Schema 25).<sup>59</sup>

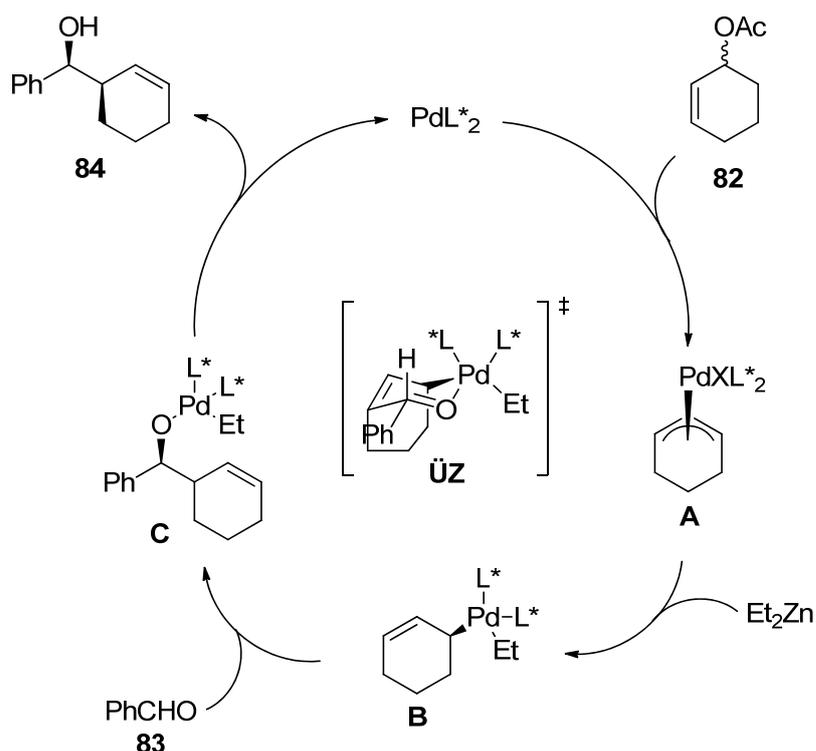


**Schema 25:** Asymmetrische Zink-vermittelte Allylierung nach FERINGA.<sup>59</sup> Reaktionsbedingungen: a) Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ligand **85**, Et<sub>2</sub>Zn, THF, 0°C → RT, 77%, *d.r.* >20:1 (*syn/anti*), *ee* ~81%.

FERINGA *et al.* postulierten einen Mechanismus für die Palladium-katalysierte Umpolung. Nach der Bildung des Allyl-Palladium-Komplexes **A** wird dieser durch Diethylzink unter Bildung des nukleophilen Komplexes **B** alkyliert. Nachfolgend wird aus **B** mit dem Aldehyd über den gezeigten Übergangszustand das Produkt **84** gebildet. In diesem Mechanismus findet keine Transmetallierung statt (Schema 26).<sup>59</sup>

<sup>58</sup> G. Zanoni, S. Gladiali, A. Marchetti, P. Piccinini, I. Tredici, G. Vidari, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 846-849.

<sup>59</sup> G. P. Howell, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1278-1283.



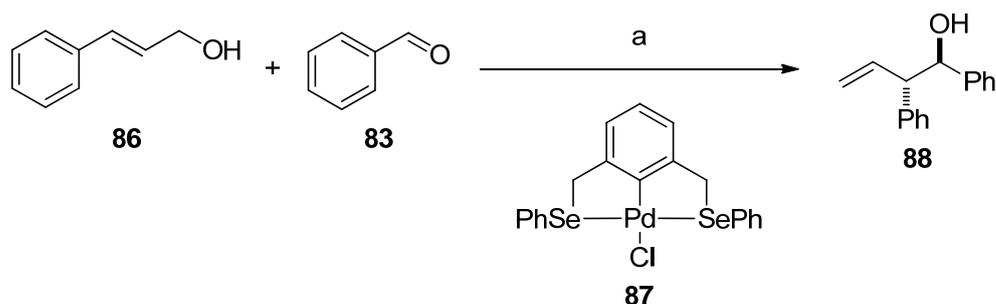
**Schema 26:** Postulierter Mechanismus der Umpolungsreaktion mit Diethylzink.<sup>59</sup>

Nach diesem Mechanismus dürften chirale Zinkliganden keinen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion haben, so dass für eine stereoselektive Synthese ein chiraler Palladium-Katalysator verwendet werden muss oder die Reaktion verläuft unter Substratkontrolle.

Die Verwendung von Bor bietet eine weitere Möglichkeit zur Umpolung eines *in situ* gebildeten  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexes. Auch diese Reaktion wurde bereits durch TAMARU *et al.* beschrieben. Als Umpolungsreagenz wurde Triethylboran verwendet, das vergleichbare Ergebnisse ergab wie die Umpolung mit Diethylzink.<sup>54</sup>

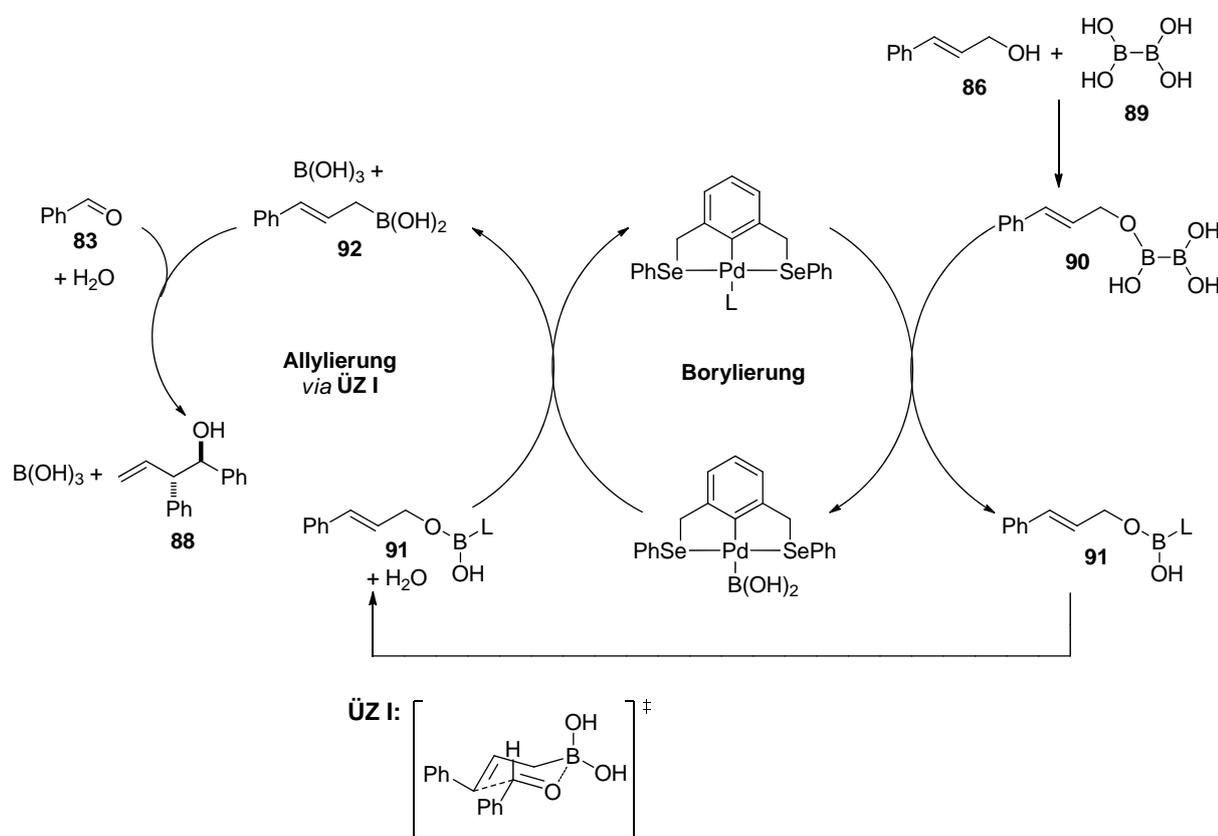
Eine Weiterentwicklung dieser Methode erfolgte durch SZABÓ *et al.*,<sup>60</sup> welche die diastereoselektive Synthese von Homoallylkoholen in einem Schritt ermöglicht. Bei dieser Eintopf-Reaktion katalysiert der Palladium-Pincer-Komplex **87** eine *in situ* Generierung von Allylboronaten. Anschließend findet die Allylierung des Aldehyds statt und es wird selektiv der 3,4-*anti*-Homoallylkohol **88** erhalten (Schema 27).

<sup>60</sup> a) K. J. Szabó, *Synlett* **2006**, 811-824; b) S. Sebelius, V. J. Olsson, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8150-8151; c) N. Selander, A. Kipke, S. Sebelius, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723-13731.



**Schema 27:** Palladium-katalysierte diastereoselektive Eintopf-Reaktion nach SZABÓ.<sup>60c</sup> Reaktionsbedingungen: a)  $B_2(OH)_4$ , **87** (kat.), *p*TsOH (kat.), DMSO, 40°C, 48 h, 96%.

Im Unterschied zu den Umpolungen mit Diethylzink verläuft die von SZABÓ entwickelte Allylierung sowohl reagenz- als auch substratkontrolliert. In Analogie zu den entsprechenden Stannylierungsreaktionen<sup>61</sup> postulierte SZABÓ den in *Schema 28* gezeigten Mechanismus.<sup>60c</sup>



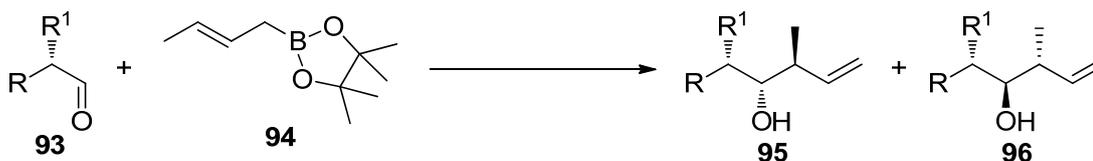
**Schema 28:** Postulierter Mechanismus der stereoselektiven Allylierung nach SZABÓ.<sup>60c</sup>

Zunächst wird aus der Diboronsäure **89** und dem Allylalkohol **86** der Boronsäureester **90** gebildet. Anschließend wird durch den Palladium-Pincer-Komplex **87** katalysiert selektiv das (*E*)-Allylboronat **92** generiert. Die Allylierung, welche über den sechsgliedrigen ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand **ÜZ I** verläuft, zeigt die für Allylboronate bekannte Che-

<sup>61</sup> a) J. Kjellgren, H. Sundén, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 474-475; b) J. Kjellgren, H. Sundén, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1787-1796.

mie und liefert selektiv die 3,4-*anti*-konfigurierten Homoallylalkohole. Aus diesem vorgeschlagenem Mechanismus lässt sich ableiten, dass chirale Liganden am Palladium keinen Einfluss auf die Stereochemie haben würden.

Die substratkontrollierte Reaktion von Allylboranen bzw. Allylboronaten mit Aldehyden ist seit den 1980er Jahren bekannt. Die Crotylierung von Aldehyden wurden von HOFFMANN und ROUSH entwickelt.<sup>62</sup> Ein Nachteil dieser Methode ist, dass das jeweilige Allylboronat bzw. -boran in einer ersten Reaktion hergestellt werden muss und nicht *in situ* erzeugt werden kann (Schema 29).



**Schema 29:** Crotylierung nach HOFFMANN.<sup>62</sup>

Die größten Vorteile der Bor-vermittelten Umpolungsreaktionen liegen in der hohen Regio- und Diastereoselektivität, sowie in den milden Reaktionsbedingungen der verwendeten Bor-Reagenzien, welche eine hohe Toleranz gegenüber diversen funktionellen Gruppen aufweisen.<sup>60c</sup>

## 2.7 Geldanamycin

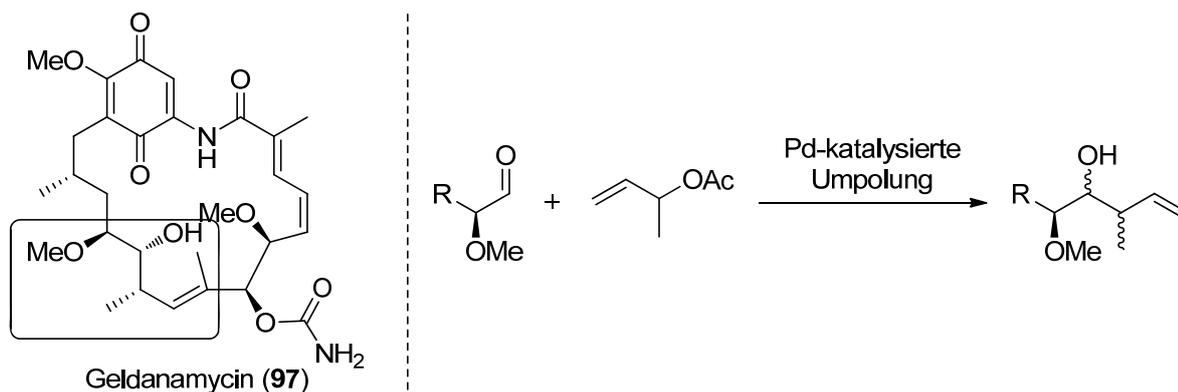
Die bei den vorgestellten Umpolungsreaktionen bevorzugt gebildeten, verzweigten Produkte stellen ein typisches Strukturmotiv in vielen polyketidischen Naturstoffen dar. Als Beispiel sei hier das Geldanamycin (**97**) genannt (Abbildung 9).

Geldanamycin (**97**) gehört zu der Substanzklasse der Ansamycine und wurde aus den Gram-positiven Bodenbakterien *Streptomyces hygroscopicus* var. *Geldanus* var. *nova* isoliert.<sup>63</sup> Geldanamycin zeigt eine Inhibierung des Hitzeschockproteins Hsp90 und eine Wirksamkeit gegen verschieden Krebszelllinien.<sup>64</sup>

<sup>62</sup> a) R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3966-3979; b) W. R. Roush, M. A. Adam, A. E. Walts, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422-3434.

<sup>63</sup> C. DeBoer, P. A. Meulman, R. J. Wnuk, D.H. Peterson, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442-447.

<sup>64</sup> J. G. Supko, R. L. Hickman, M. R. Grever, L. Malspeis, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, *36*, 305-315.



**Abbildung 9:** Pd-katalysierte Umpolung in der Synthese von Geldanamycin-Derivaten.<sup>82c</sup>

In unserem Arbeitskreis werden neue Geldanamycin- und Progeldanamycin-Derivate durch Mutasyntese über Mikroorganismen synthetisiert.<sup>65</sup> Dabei werden genetisch manipulierter Mikroorganismen benutzt, bei denen ein Schlüsselschritt in der Biosynthese blockiert ist. Die Produktion des Naturstoffs ist daher nicht mehr möglich.<sup>66</sup> Durch Zufüttern geeigneter Mutasyntese kann die Biosynthese wieder angeregt werden, so dass mit Hilfe modifizierter Mutasyntese ein leichter Zugang zu neuen Naturstoffderivate möglich ist. Dazu eignen sich einfache Mutasyntese, die am Anfang der Biosynthese stehen, jedoch können auch späte Intermediate verwendet werden.<sup>67</sup>

<sup>65</sup> a) S. Eichner, H. G. Floss, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1801-1805; b) S. Eichner, T. Eichner, H. G. Floss, J. Fohrer, E. Hofer, F. Sasse, C. Zeilinger, A. Kirschning, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1673-1679.

<sup>66</sup> a) W. T. Shier, K. L. Rinehart Jr., D. Gottlieb, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1969**, *63*, 198-204; b) K. L. Rinehart, Jr., *Jpn. J. Antibiot.* **1979**, *32*, S32-S46.

<sup>67</sup> K. Harmrolfs, M. Brünjes, G. Dräger, H. G. Floss, F. Sasse, F. Taft, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2517-2520.

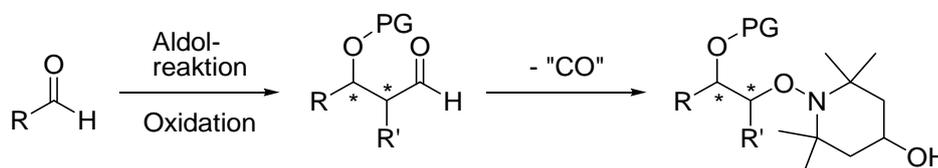
### 3 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zum einen mit der Kupfer-katalysierten Decarbonylierung chiraler Aldehyde. Die Decarbonylierung soll in der Synthese eines Intermediats für die Totalsynthese von Thuggacin eingesetzt werden. Zum anderen wird die Umpolung von Allyl-Palladium-Komplexen unter Verwendung von Bis(pinakol)boronat **176** als Umpolungsreagenz beschrieben. Die Bor-vermittelte Umpolungsstrategie soll einen Schlüsselschritt in der Synthese des *seco*-Progeldanamycinderivates **198** darstellen.

#### 3.1 Kupfer-katalysierte Decarbonylierung $\alpha$ -chiraler Aldehyde und Anwendung in der Synthese eines Thuggacin-Intermediats

Basierend auf den Vorarbeiten von SCHÖNING *et al.*<sup>68</sup> zur Decarbonylierung von einfachen Aldehyden und Ketonen, wurden im Rahmen meiner Diplomarbeit<sup>69</sup> erste Untersuchungen zur Anwendung der Kupfer-katalysierten Decarbonylierung von Aldehyden in der Totalsynthese polyketidischer Naturstoffe durchgeführt. Die Kupfer-katalysierte Decarbonylierung soll für den Einsatz chiraler Aldehyde genauer untersucht und weiter optimiert werden.

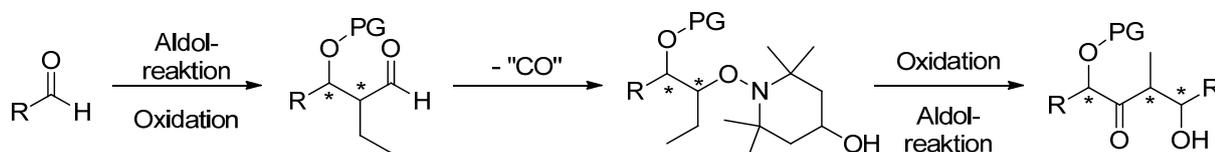
Über die *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion und die *anti*-selektive MASAMUNE-Aldolreaktion sollen  $\alpha,\beta$ -chirale 1,3-Diole hergestellt werden. Durch Oxidation zum Aldehyd und anschließender Kupfer-katalysierter Decarbonylierung soll das *N*-Alkoxyamin gebildet werden (Schema 30).



**Schema 30:** Konzeptionelles Schema der Kupfer-katalysierten Decarbonylierung.

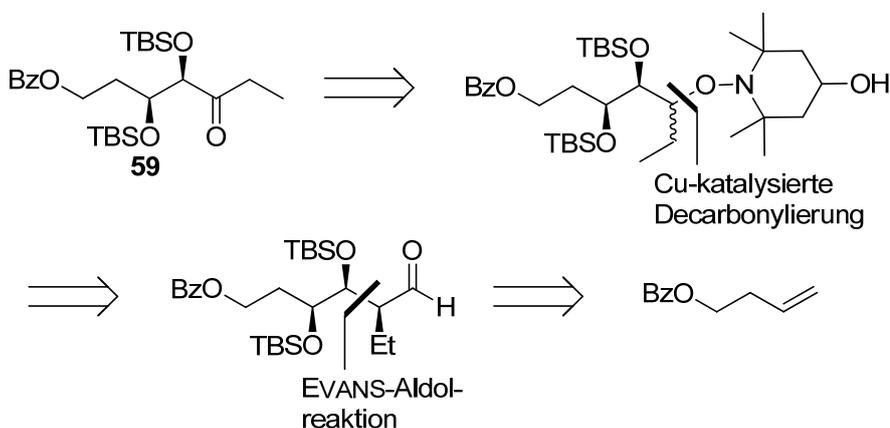
Im nächsten Schritt könnte durch reduktive Spaltung der N-O-Bindung der Alkohol freigesetzt und das 1,2-Diol erhalten werden. Die vorgestellte Methode ermöglicht die Synthese eines 1,2-Funktionsgruppenabstands ausgehend von einem 1,3-Funktionsgruppenabstand.

Alternativ soll eine oxidative Spaltung der N-O-Bindung die Synthese chiraler  $\alpha$ -oxysubstituierter Ketone ermöglichen, die anschließend in einer Keton-Aldolreaktion eingesetzt werden können.



**Schema 31:** Konzeptionelles Schema der Kupfer-katalysierten Decarbonylierung in einer Aldolsequenz.

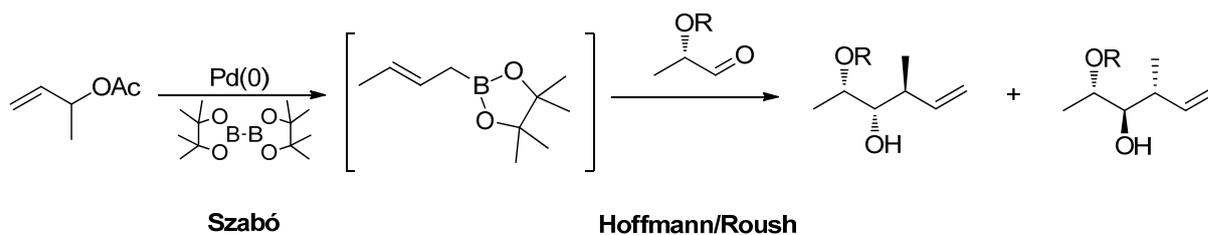
Die Kupfer-katalysierte Decarbonylierung soll als Schlüsselschritt für eine alternative Synthese des Thuggacin-Intermediats **59** fungieren, um die Anwendbarkeit der entwickelten Methode auf komplexe Substrate zu demonstrieren (*Schema 32*).



**Schema 32:** Synthese des Thuggacin-Intermediats **59** unter Anwendung der Kupfer-katalysierten Decarbonylierung.

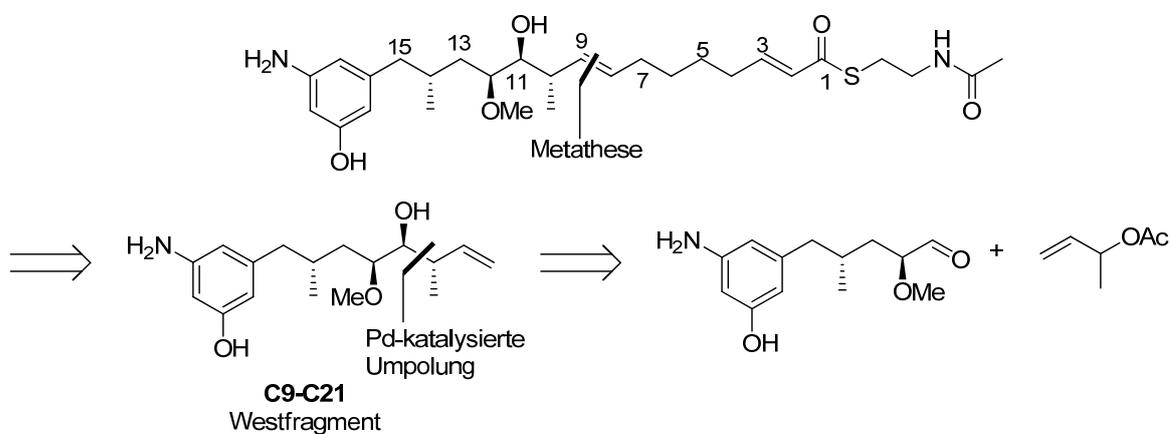
### 3.2 Palladium-katalysierte Umpolung mit Bis(pinakol)-boronat **176** und Anwendung in der Synthese eines Geldanamycinderivats

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll die milde Umpolungsmethode unter Verwendung von Bis(pinakol)boronat **176** weiterentwickelt werden, welche auch für die Synthese komplexer Syntheseintermediate geeignet wäre. Die grundlegenden Arbeiten wurden bereits von MONIKA VOGT und SASCHA CEYLAN durchgeführt, die die größten Vorteile der vorgestellten Arbeiten von SZABÓ,<sup>60</sup> HOFFMANN und ROUSH,<sup>62</sup> die *in situ* Generierung der Allylboronate sowie ein hohes Maß an Stereokontrolle durch den Einsatz  $\alpha$ -chiraler Aldehyde, miteinander verknüpft haben (*Schema 33*).



**Schema 33:** Umpolungsreaktion mit Bis(pinakol)boronat **176** unter substratkontrollierten Bedingungen.

Des Weiteren sollte diese Bor-vermittelte Umpolung als Schlüsselschritt in der Synthese eines *seco*-Progeldanamycinderivats **198** fungieren, welches an C2, C6, C7 und C8 hinsichtlich des Substitutionsmusters vereinfacht ist, um auch hier die Anwendbarkeit der entwickelten Methode auf komplexe Substrate zu demonstrieren (*Schema 34*).



**Schema 34:** Synthese des vereinfachten Geldanamycinderivats **198** unter Anwendung der Palladium-katalysierten Bor-vermittelten Umpolungsreaktion.

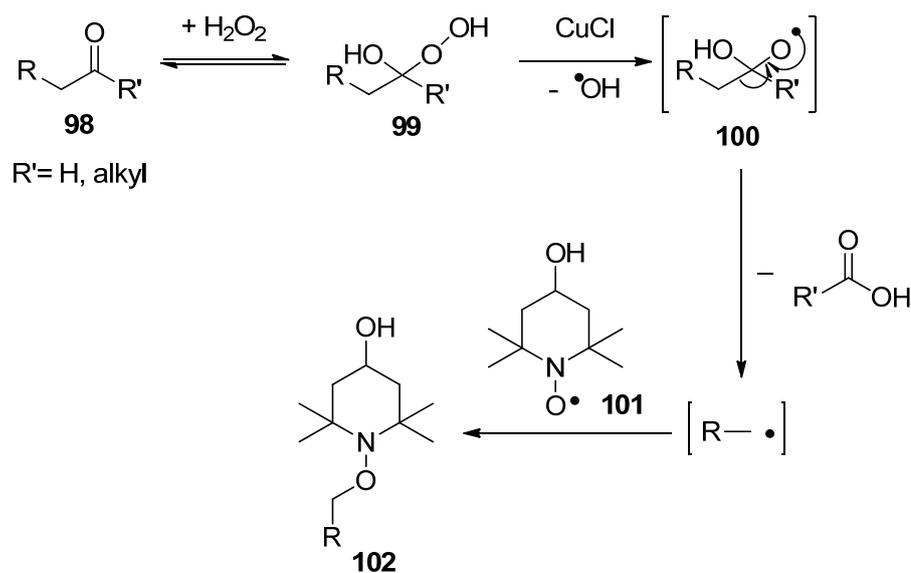
## 4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

### 4.1 Kupfer-katalysierte Decarbonylierung von Aldehyden

#### 4.1.1 Vorarbeiten<sup>68,69</sup>

Basierend auf den Vorarbeiten von SCHÖNING *et al.*<sup>68</sup> zur Decarbonylierung von Aldehyden und Ketonen, wurden im Rahmen meiner Diplomarbeit<sup>69</sup> erste Untersuchungen zur Anwendung der Kupfer-katalysierten Decarbonylierung von Aldehyden in der Totalsynthese polyketidischer Naturstoffe durchgeführt.

Ein möglicher Mechanismus für die Synthese der *N*-Alkoxyamine wurde im Rahmen der Arbeit von SCHÖNING *et al.* postuliert (*Schema 35*).<sup>68</sup>



**Schema 35:** Postulierter Reaktionsmechanismus für die Synthese von *N*-Alkoxyaminen nach SCHÖNING *et al.*<sup>68</sup>

Demnach findet im ersten Schritt eine Addition von  $H_2O_2$  an die elektrophile Carbonylgruppe statt und es entsteht ein  $\alpha$ -Hydroxyhydroperoxid **99**. Die Addition von  $H_2O_2$  an die Carbonylgruppe wurde von RIECHE beschrieben,<sup>70</sup> wobei wahrscheinlich ein  $\alpha$ -Hydroxyhydroperoxid als Zwischenprodukt gebildet wird. Dieses erfährt eine Kupfer-

<sup>68</sup> a) A. Dichtl, M. Seyfried, K.-U. Schöning, *Synlett* **2008**, 1877-1881; b) K.-U. Schöning, W. Fischer, S. Hauck, A. Dichtl, M. Küpfert, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1567-1573; c) K.-U. Schöning, W. Fischer, A.-I. Basbas, A. Dichtl, *Process for the preparation of sterically hindered nitroxyl ethers*. PCT Int. Appl. **2008**, WO 2008003602.

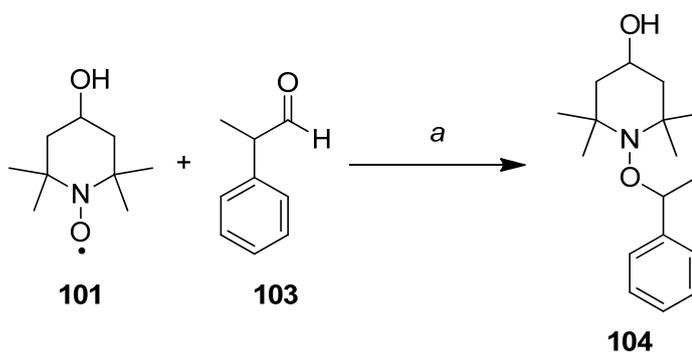
<sup>69</sup> A. Kipke, *Diplomarbeit* **2009**, Hannover.

<sup>70</sup> A. Rieche, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1931**, *64*, 2328-2335.

katalysierte Zersetzung des Hydroperoxids unter Bildung des Hydroxylradikals **100**.<sup>71</sup> Nach Abspaltung eines Carbonsäure-Äquivalents entsteht ein intermediäres primäres Alkylradikal, aus dem schließlich unter Rekombination mit Nitroxylradikal **101** das *N*-Alkoxyamin **102** gebildet wird.

Die Reaktion von 2-Phenylpropionaldehyd (**103**) mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 4-Hydroxy-TEMPO (**101**) wurde als Modellreaktion gewählt und diente in meiner Diplomarbeit für erste Optimierungen der Decarbonylierung von Aldehyden (*Tabelle 1*).

**Tabelle 1:** Lösungsmittel-Screening in der Modellreaktion.



Eintrag <sup>a</sup>	Lösungsmittel	Ausbeute (%) <sup>b</sup>
1	EtOH	74
2	THF	74
3	EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	69
4	H <sub>2</sub> O	keine Reaktion
5	DMF	41
6	DMSO	38
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	keine Reaktion
8	Toluol	keine Reaktion
9	Toluol/Hexan (2:1)	keine Reaktion
10	1,4-Dioxan	keine Reaktion
11	Ethylacetat	keine Reaktion
12	Cyclohexan	keine Reaktion

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. 4-OH-TEMPO (**101**), 1.5 Äq. 2-Phenylpropionaldehyd (**103**), 1.5 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 5 mol% CuCl, RT, 17 h.

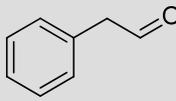
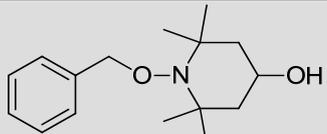
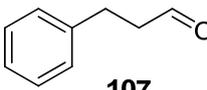
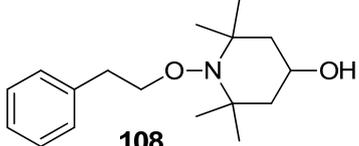
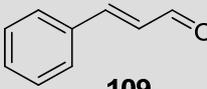
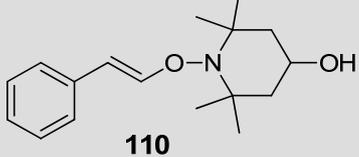
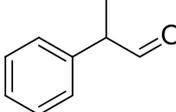
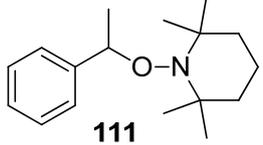
<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>71</sup> P. Dussault, *Reactions of Hydroperoxides and Peroxides*, in *Active Oxygen in Chemistry*, Vol. 2, Search Series, Chapman and Hall, London, **1995**, Kapitel 5.

Anhand dieser Studien konnten Ethanol und Tetrahydrofuran als optimale Lösungsmittel identifiziert werden (*Tabelle 1*, Eintrag 1 und 2). Unter diesen Reaktionsbedingungen wurden mit jeweils 74% die besten Ausbeuten erzielt. Gute Ausbeute lieferte auch die Reaktion in einem Wasser/Ethanol-Gemisch (*Tabelle 1*, Eintrag 3), während die Reaktion in Wasser zu keinem Reaktionsprodukt führte (*Tabelle 1*, Eintrag 4). Moderate Ausbeuten von 41% bzw. 38% wurden in DMF und DMSO (*Tabelle 1*, Eintrag 4 und 5) erhalten. In anderen unpolaren organischen Lösungsmitteln (*Tabelle 1*, Eintrag 7 bis 12) konnte keine Bildung des Reaktionsprodukts beobachtet werden. Daher wurden im weiteren Verlauf der Arbeiten Ethanol oder Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet.

Die Decarbonylierung von Aldehyden konnte nach dem Lösungsmittel-Screening unter identischen Reaktionsbedingungen auch auf weitere, einfache Substrate übertragen werden (*Tabelle 2*).

**Tabelle 2:** Decarbonylierung unterschiedlicher, einfacher Aldehyde.

Eintrag <sup>a</sup>	Aldehyd	Reaktionsprodukt	Ausbeute (%) <sup>b</sup>
1	 105	 106	78
2	 107	 108	64
3	 109	 110	keine Reaktion
4	 103	 111	77

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. 4-OH-TEMPO (**101**), 1.5 Äq. Aldehyd, 1.5 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 5 mol% CuCl, EtOH, RT, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

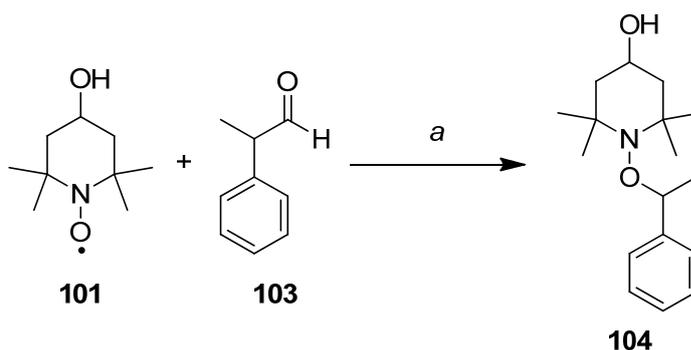
<sup>c</sup> 1.0 Äq. TEMPO (**14**) wurde eingesetzt.

Es zeigte sich, dass die Decarboxylierung von Phenylacetaldehyd (**105**) mit geringfügig höherer Ausbeute von 78% im Vergleich zur Decarboxylierung von 2-Phenylpropionaldehyd verlief (*Tabelle 2*, Eintrag 1). Die Decarboxylierung von 3-Phenylpropionaldehyd (**107**) lieferte das gewünschte *N*-Alkoxyamin **108** in etwas schlechteren Ausbeuten von 64% (*Tabelle 2*, Eintrag 2). Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass das intermediäre, primäre Kohlenstoffradikal hier nicht in einer benzyllischen Position erzeugt wird und daher keine zusätzliche Stabilisierung erfährt. Zusätzlich wird während der Decarboxylierung von 2-Phenylpropionaldehyd (**103**) ein stabileres sekundäres Radikal erzeugt. Allgemein nimmt die Stabilität der Kohlenstoffradikale in der Reihe von tertiär über sekundär nach primär ab. Die geringste Stabilität zeigt ein Methylradikal.

Ein Versuch der Übertragung auf den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Zimtaldehyd (**109**) schlug fehl (*Tabelle 2*, Eintrag 3). Bei Betrachtung des postulierten Reaktionsmechanismus (vgl. *Schema 35*) würde eine Decarboxylierung ein Radikal an einem  $sp^2$ -Zentrum erzeugen. Dies würde einem  $\sigma$ -Radikal entsprechen.  $\sigma$ -Radikale sind allgemein energetisch ungünstiger als die entsprechenden  $\pi$ -Radikale.

Für die Decarboxylierung von 2-Phenylpropionaldehyd (**103**) wurde ein möglicher Einfluss der 4-Hydroxy-Gruppe im Nitroxyl-Grundgerüst untersucht. Die Reaktion von 2-Phenylpropionaldehyd (**103**) mit TEMPO (**14**) lieferte nahezu identische Ausbeuten (vgl. *Tabelle 1*, Eintrag 1 und *Tabelle 2*, Eintrag 4). Diese Beobachtung deckt sich mit denen von SCHÖNING *et al.*<sup>68</sup>

In weiteren Optimierungsversuchen der Decarboxylierungsreaktion wurde zunächst der Aldehyd und  $H_2O_2$  im Überschuss zugegeben (*Tabelle 3*, Eintrag 1 und 2). Auch hier zeigte sich, dass Ethanol und THF identische Ausbeuten lieferten. Der größere Überschuss an Aldehyd und  $H_2O_2$  bewirkte eine geringe Steigerung der Ausbeute (vgl. *Tabelle 1*, Eintrag 1 und 2 und *Tabelle 3*, Eintrag 1 und 2).

**Tabelle 3:** Modellreaktion zur Decarbonylierung von 2-Phenylpropionaldehyd (**103**).

Eintraga	4-OH-TEMPO (Äq.)	2-Phenylpropionaldehyd (Äq.)	Additive	Lösungsmittel	Ausbeute (%) <sup>b</sup>
1	1.0	3.0	3 Äq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	81
2	1.0	3.0	3 Äq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	THF	81
3	1.0	1.5	5 mol% <i>p</i> TsOH	EtOH	69
4	1.0	1.5	5 mol% Et <sub>3</sub> N	EtOH	79
5	1.0	1.5	5 mol% AlCl <sub>3</sub>	EtOH	keine Reaktion
6	1.5	1.0		EtOH	78
7	1.5	1.0		THF	78
8	3.0	1.0	3 Äq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	82
9	1.0	1.5		EtOH	keine Reaktion
10	1.0	1.5		THF	keine Reaktion
11	1.0	1.5	1.5 Äq. NaOCl	EtOH	keine Reaktion

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 4-OH-TEMPO (**101**), 2-Phenylpropionaldehyd (**103**) und Lösungsmittel wie angegeben, 1.5 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 5 mol% CuCl, RT, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> Es wurden 5 mol% CuCl<sub>2</sub> eingesetzt.

<sup>d</sup> Es wurden 1.5 Äq. NaOCl anstatt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eingesetzt.

SCHÖNING *et al.* konnten in einigen Fällen durch die Zugabe von 1M HCl oder Essigsäure eine Steigerung der Ausbeute für die Decarbonylierung der Ketone beobachten. Als mögliche Gründe für diese Beobachtung werden eine säurekatalysierte bessere Addition von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> an die Carbonylgruppe oder eine Bildung einer Peroxidspezies, die eine höhere Aktivität besitzt, diskutiert.<sup>68</sup> Der Reaktion wurden verschiedene Additive zugesetzt und deren Einfluss untersucht. Die Zugabe der BRØNSTED-Säure *para*-Toluolsulfonsäure (Tabelle 3, Eintrag 3) führte zu einem geringfügigen Rückgang der Ausbeute, während durch die Zugabe der Base

Triethylamin (*Tabelle 3*, Eintrag 4) eine Steigerung der Ausbeute erreicht werden konnte. Nach der Zugabe der Lewis-Säure Aluminiumtrichlorid (*Tabelle 3*, Eintrag 5) erfolgte keine Reaktion. Der Rückgang der Ausbeute bei Zugabe der BRØNSTED-Säure steht im Gegensatz zu den oben beschriebenen Beobachtungen von SCHÖNING *et al.* In Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit beobachteten Ergebnisse scheint auch die Zugabe einer Base eine Addition von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> an die Carbonylgruppe zu begünstigen.

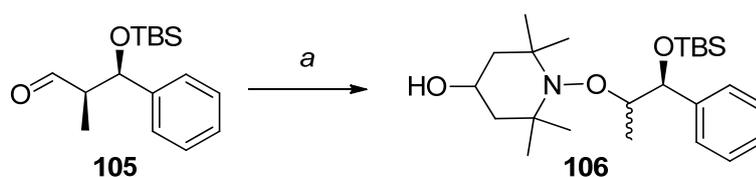
Schließlich wurde 4-Hydroxy-TEMPO (**101**) im Überschuss eingesetzt. Auch in diesem Fall wurde bei einem Überschuss von 4-Hydroxy-TEMPO (**101**) ein identisches Ergebnis in Ethanol und THF beobachtet (*Tabelle 3*, Eintrag 6 und 7). Der Einsatz von drei Äquivalenten 4-Hydroxy-TEMPO (**101**) führte zu einer geringen Steigerung der Ausbeute (*Tabelle 3*, Eintrag 8).

Während bei den bisherigen Reaktionen stets Kupfer(I)-chlorid erfolgreich als Katalysator verwendet wurde, kam es bei der Verwendung von Kupfer(II)-chlorid als Katalysator zu keiner Reaktion (*Tabelle 3*, Eintrag 9 und 10).

Mit Blick auf eine mögliche Eintopf-Synthese der *N*-Alkoxyamine wurde untersucht, ob die Reaktion mit NaOCl anstelle von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zum gewünschten Produkt führen würde. Hier konnte keine Bildung des Reaktionsprodukts **104** beobachtet werden (*Tabelle 3*, Eintrag 11).

Nach diesen ersten Ergebnissen sollte die Kupfer-katalysierte Decarbonylierung auf einfache chirale Aldehyde übertragen werden.

Der  $\alpha,\beta$ -chirale Aldehyd **105** wurde über die *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion hergestellt (siehe *Kapitel 4.1.2*) und anschließend in der Decarbonylierung eingesetzt (*Tabelle 4*).

**Tabelle 4:** Decarbonylierung von Aldehyd **105**.

Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>
1	1.5	EtOH	12-14°C	42	2:1
2	1.5	EtOH	30°C	52	1.5:1
3	1.5	THF	RT	42	1.5:1
4 <sup>d</sup>	1.5	EtOH	RT	26	1.5:1
5 <sup>e</sup>	2.0	EtOH	RT	42	1.5:1

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Aldehyd **105**, 4-OH-TEMPO (**101**) und Lösungsmittel (c = 0.3 mol/L) wie angegeben, außerdem 1.5 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 5 mol% CuCl, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

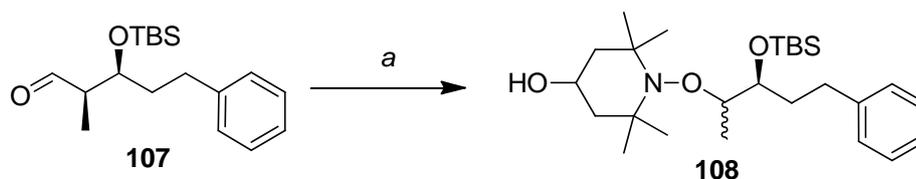
<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

<sup>d</sup> 1.0 Äq. NaHCO<sub>3</sub> zugesetzt.

<sup>e</sup> 3 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eingesetzt.

Die Decarbonylierung von Aldehyd **105** verlief nur in moderaten Ausbeuten (*Tabelle 4*). Bei Raumtemperatur konnte nur maximal eine Ausbeute von 42% erreicht werden, wobei ein Diastereomerenverhältnis von **106** von 1.5:1 erzielt wurde (*Tabelle 4*, Eintrag 3). Durch eine geringfügige Erhöhung der Temperatur auf 30°C konnte eine höhere Ausbeute von 52% erzielt werden (*Tabelle 4*, Eintrag 2). Das Diastereomerenverhältnis lag auch hier bei 1.5:1. Eine etwas niedrigere Temperatur führte zu einer leicht besseren Diastereoselektivität von 2:1 (*Tabelle 4*, Eintrag 1). Die beiden erhaltenen Diastereomere ließen sich durch säulenchromatographische Reinigung nicht voneinander trennen, so dass keine Aussage getroffen werden kann, welches der beiden Diastereomere im Überschuss erhalten wurde. Da diese Verbindungen nicht literaturbekannt sind, konnte auch kein Vergleich mit Literaturdaten zur Bestimmung der relativen Stereochemie dienen.

Außerdem sollte erwähnt werden, dass Aldehyd **105** in einer Ausbeute von 32-58% nach der Decarbonylierungsreaktion reisoliert werden konnte. Unter den Reaktionsbedingungen konnte keine Epimerisierung der  $\alpha$ -Methylgruppe beobachtet werden, da nur ein Isomer des Aldehyds reisoliert wurde.

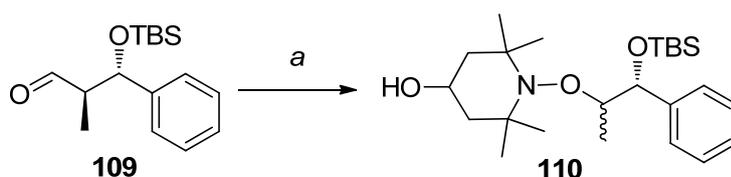


**Schema 36:** Decarbonylierung von Aldehyd **107**. Reaktionsbedingungen: a) 1.0 Äq. Aldehyd **107**, 1.5-2.0 Äq. 4-OH-TEMPO (**101**), 1.5-2.0 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 5 mol% CuCl, EtOH, RT, 17 h, 25-31%, *d.r.* 1.5:1.

Des Weiteren wurde Aldehyd **107** ebenfalls über die *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion synthetisiert und anschließend decarbonyliert (*Schema 36*). Bei einem geringen Überschuss von jeweils 1.5 Äquivalenten 4-Hydroxy-TEMPO (**101**) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte *N*-Alkoxyamin **108** in einer Ausbeute von 25% isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis lag bei 1.5:1. Die Reaktion wurde mit jeweils zwei Äquivalenten 4-Hydroxy-TEMPO (**101**) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wiederholt und *N*-Alkoxyamin **108** konnte in einer Ausbeute von 31% isoliert werden. Die geänderten Reaktionsbedingungen zeigten keinen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis, das hier ebenfalls bei 1.5:1 lag. Nach der Decarbonylierung konnte Aldehyd **107** in einer Ausbeute von 40-45% zurück gewonnen werden.

Für *N*-Alkoxyamin **108** gilt gleiches wie bereits oben erwähnt. Die beiden erhaltenen Diastereomere ließen sich durch säulenchromatographische Reinigung nicht voneinander trennen, so dass auch hier keine Aussage getroffen werden kann, welches der beiden Diastereomere im leichten Überschuss erhalten wurde.

Mit Aldehyd **109** wurde ein weiterer  $\alpha,\beta$ -chiraler Aldehyd untersucht (*Tabelle 5*).

**Tabelle 5:** Decarboxylierung von Aldehyd **109**.

Eintrag <sup>a</sup>	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>
<b>1</b>	EtOH	RT	45	>20:1
<b>2<sup>d</sup></b>	EtOH	RT	45	4:1
<b>3<sup>e</sup></b>	EtOH	RT	26	2:1
<b>4<sup>f</sup></b>	THF	RT	n.b. <sup>g</sup>	—
<b>5</b>	EtOH	45°C	42	1.5:1

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Aldehyd **109**, 2.0 Äq. 4-OH-TEMPO (**101**), 2.0 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 5 mol% CuCl, Lösungsmittel (c = 0.15 mol/L) wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

<sup>d</sup> c = 0.3 mol/L.

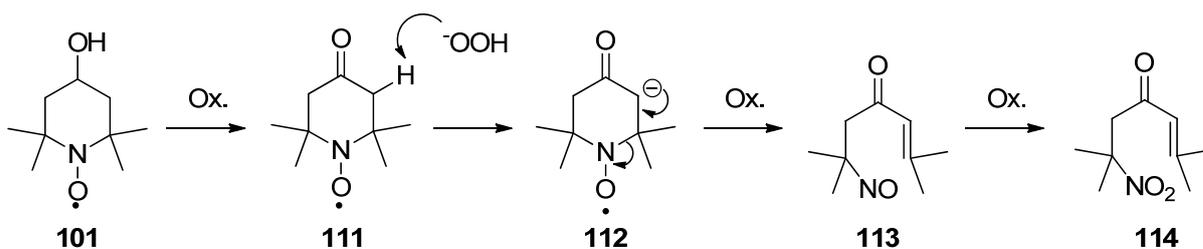
<sup>e</sup> Der Reaktionslösung wurde 1.0 Äq. NaHCO<sub>3</sub> zugesetzt.

<sup>f</sup> nach 17 h wurden weitere 2.0 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben.

<sup>g</sup> nicht bestimmt.

Die Decarboxylierung von Aldehyd **109** erfolgte selektiver im Vergleich zum Aldehyd **105**. Bei einer ähnlichen Konzentration der Reaktionslösung, wie sie für die Decarboxylierung des Aldehyds **105** verwendet wurde, konnte *N*-Alkoxyamin **110** in fast identischer Ausbeute erhalten werden. Die Diastereoselektivität der Decarboxylierung von Aldehyd **109** war mit 4:1 höher im Vergleich zu Aldehyd **105** (vgl. *Tabelle 5*, Eintrag 1 und *Tabelle 4*, Eintrag 3). Wurde die Reaktion bei einer niedrigeren Konzentration der Reaktionslösung durchgeführt, so lag die Diastereoselektivität bei >20:1; es wurde nur ein Isomer erhalten (*Tabelle 5*, Eintrag 2). In beiden Fällen wurde *N*-Alkoxyamin **110** jeweils in 45% Ausbeute erhalten, so dass die Konzentration der Reaktionslösung einen Einfluss auf die Diastereoselektivität zu haben scheint (vgl. *Tabelle 5*, Eintrag 1 und 2). Bei Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> als Base zur Reaktionslösung verringerte sich die Ausbeute auf nur noch 26% (*Tabelle 5*, Eintrag 3). Gleichzeitig verringerte sich die Diastereoselektivität auf lediglich 2:1.

Die Reaktion in Tetrahydrofuran lieferte das gewünschte Produkt **110** nach 17 Stunden nur in Spuren. Daher wurde nach 17 Stunden weitere 2 Äquivalente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben, was zur Bildung eines Nebenprodukts führte. Spektroskopische Untersuchungen des Nebenprodukts legen eine Ringöffnung im Nitroxyl-Grundgerüst zugrunde, wie von LANGHALS beschrieben (*Schema 37*).<sup>23</sup>



**Schema 37:** Mögliche Nebenreaktion.<sup>23</sup>

Wurde die Reaktion bei einer Temperatur von 45°C durchgeführt, so verringerte sich die Ausbeute auf nur noch 23% und die Diastereoselektivität lag bei 3:1 (*Tabelle 5*, Eintrag 5). Auch bei dieser Reaktion konnte der Aldehyd **109** nach der Decarbonylierung jeweils in ca. 40% reisoliert werden.

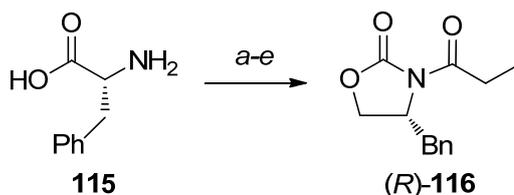
#### 4.1.2 Kupfer-katalysierte Decarbonylierung chiraler Aldehyde

Für die enantioselektive Synthese von  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -hydroxyverbindungen existieren zahlreiche, unterschiedliche Reaktionsbedingungen für *syn*-selektive und *anti*-selektive Aldolreaktionen.<sup>72a</sup> Eine häufig eingesetzte Methode ist die Verwendung von chiralen Auxiliaren in Gegenwart von Borenolaten. Die EVANS-Aldol-Reaktion bietet durch die günstigen, kommerziell erhältlichen Oxazolidinonauxiliare einen einfachen und hochselektiven Zugang zu *syn*-selektiven Aldolprodukten mit exzellenter Diastereoselektivität. Für die *anti*-selektive Synthese stellt die MASAMUNE-Aldolreaktion eine beliebte Alternative dar.<sup>72</sup>

Das Auxiliar (*R*)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on wurde zunächst ausgehend von (*R*)-Phenylalanin (**115**) in vier Stufen und einer Gesamtausbeute von 78% synthetisiert. Im nächsten Schritt erfolgte die Acylierung des (*R*)-4-Benzyl-oxazolidin-2-ons mit Propionylchlorid unter basischen Bedingungen (*Schema 38*).<sup>73</sup>

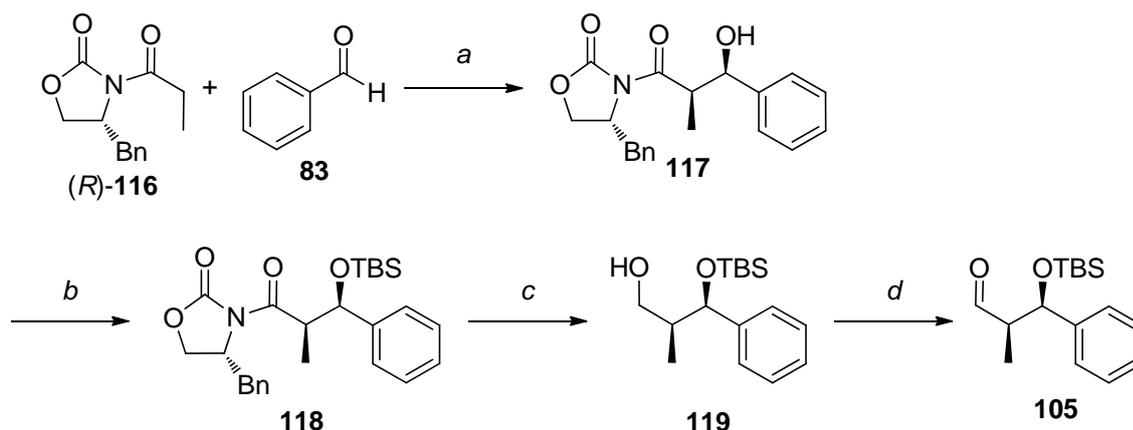
<sup>72</sup> a) *Modern Aldol Reactions*, R. Mahrwald (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.

<sup>73</sup> a) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739; b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Organic Syntheses* **1989**, *68*, 83-91.



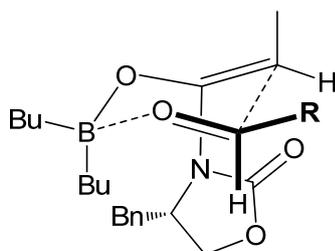
**Schema 38:** Darstellung des acylierten (*R*)-Oxazolidinons **116**. Reaktionsbedingungen: a) *i.* AcCl, MeOH, RT, 12 h, *ii.* NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; b) Chlorameisensäureethylester, RT, 4 h; c) NaBH<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub>, THF/EtOH (1:2), RT, 12 h; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 90°C, 50 mbar, 4 h, 78% über 4 Stufen; e) *n*-BuLi, Acetylchlorid, THF, -78°C, 1.5 h, 98%.

Nachfolgend wurde eine *syn*-selektive Aldolreaktion des acylierten Auxiliars **116** mit Benzaldehyd (**83**) zum Aldolprodukt **117** durchgeführt.



**Schema 39:** Synthese von Aldehyd **105**. Reaktionsbedingungen: a) *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C → 0°C, 2.5 h, 92%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2 h, 95%; c) LiBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 2 h, 48%; d) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 45 Min, quant.

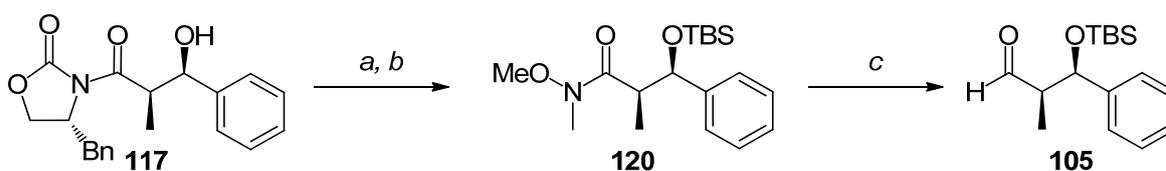
Die Doppelbindungsgeometrie des intermediär gebildeten Borenolats ist ausschlaggebend für die *syn*-Selektivität. Die Konfiguration der Borenolate ist nicht von der Struktur des Substrates abhängig. Sterisch weniger anspruchsvolle Borverbindungen wie *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf bilden in Gegenwart von sterisch größeren Aminbasen wie DIPEA selektiv (*Z*)-Enolate. Die (*Z*)-Enolate führen zu *syn*-selektiven Aldolprodukten, was durch die Betrachtung des ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustands erklärt werden kann (*Schema 40*). Dabei ist deutlich zu erkennen, dass der Oxazolidinon-Carbonylsauerstoff nicht an das Boratom koordiniert ist.<sup>72</sup>



**Schema 40:** ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand für die *syn*-selektive Aldolreaktion (R = Ph).<sup>72</sup>

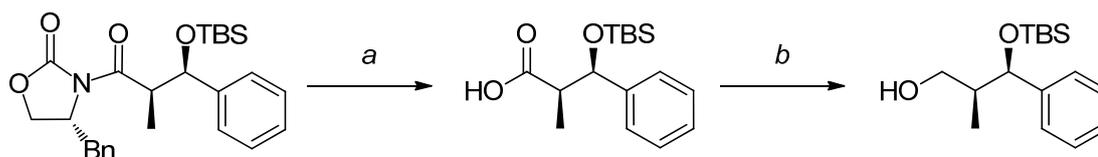
Das erhaltene Aldolprodukt wurde in den entsprechenden TBS-Ether **118** überführt und anschließend mit  $\text{LiBH}_4$  zu dem entsprechenden Alkohol **119** reduziert. Anschließend folgte eine Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **105** (Schema 39).<sup>73</sup>

Da die Reduktion von **118** zum Alkohol **119** nur mit mäßigen Ausbeuten erfolgte, wurde das Aldolprodukt **117** unter Verwendung der Lewis-Säure  $\text{AlMe}_3$  zunächst in einer Ausbeute von 61% in das Weinrebamid überführt. Das erhaltene Weinrebamid wurde anschließend in quantitativer Ausbeute als TBS-Silylether **120** geschützt und dieser mit DIBAL-H zum Aldehyd **105** reduziert (Schema 41).



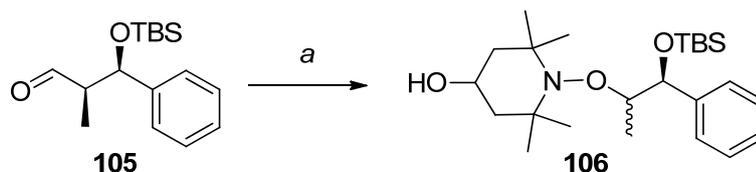
**Schema 41:** Synthese des Aldehyds **105** über das Weinrebamid. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{MeHNOMe}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 16 h, 61%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 16 h, quant.; c) DIBAL-H, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 Min, 95%.

Da auch die Synthese des Weinrebamids nur mit mäßigen Ausbeuten verlief, wurde eine weitere alternative Darstellung gesucht. Dazu wurde das geschützte Aldolprodukt **118** unter basischen Bedingungen in 96% zur Carbonsäure **121** verseift und diese mit  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  in 84% zum Alkohol **119** reduziert (Schema 42). Diese Syntheseroute verlief insgesamt mit den besten Ausbeuten. Der Alkohol **119** wurde anschließend wie oben beschrieben mit dem DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **105** oxidiert (vgl. Schema 39).



**Schema 42:** Alternative Darstellung von Alkohol **119**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1),  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 22 h, 96%; b)  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 20 h, 84%.

Der Aldehyd **105** wurde nun in der Decarbonylierungsreaktion eingesetzt. Zunächst wurde Aldehyd **105** in EtOH und in Tetrahydrofuran mit einem leichtem Überschuss  $\text{H}_2\text{O}_2$  und 4-OH-TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente) versetzt (Tabelle 6, Eintrag 1 und 3). *N*-Alkoxyamin **106** wurde jeweils in einer Ausbeute von 42% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten. Bei einer Reaktionstemperatur von  $35^\circ\text{C}$  und einem leichten Überschuss von  $\text{H}_2\text{O}_2$  und 4-OH-TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente), konnte die Ausbeute des *N*-Alkoxyamins **106** auf 59% gesteigert werden. Das Diastereomerenverhältnis betrug unter diesen Reaktionsbedingungen 1.5:1 (Tabelle 6, Eintrag 2).

**Tabelle 6:** Optimierung der Decarbonylierung von Aldehyd **105**.

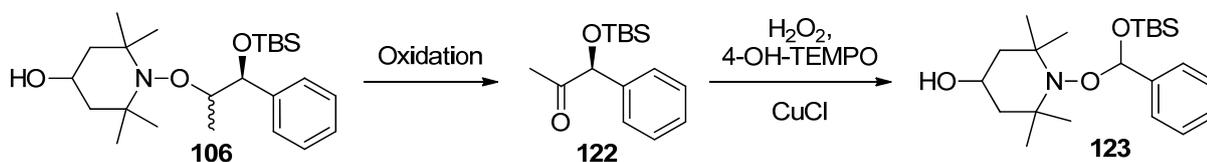
Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis ( <i>d.r.</i> ) <sup>c</sup>	Anmerkung/Additiv
1	1.5	1.5	EtOH	RT	42	1.5:1	
2	1.5	1.5	EtOH	35°C	59	1.5:1	
3	1.5	1.5	THF	RT	22	1.5:1	
4	1.5	1.5	<i>i</i> PrOH	RT	43	1.5:1	Nebenprodukt <b>123</b>
5	1.5	1.5	<i>t</i> BuOH	RT	46	1.5:1	
6	1.5	1.5	<i>t</i> BuOH	35°C	41	1.5:1	

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **105**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel (0.3 M) wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

In 2-Propanol konnte *N*-Alkoxyamin **106** in einer Ausbeute 43% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten werden (Tabelle 6, Eintrag 4). Bei der Verwendung von 2-Propanol entstand das Acetal **123** in 21% Ausbeute als Nebenprodukt. Das Acetal **123** könnte unter den oxidativen Reaktionsbedingungen durch eine Oxidation des *N*-Alkoxyamins **106** zum Keton **122** und einer weiteren Decarbonylierung des Ketons **122** zum Acetal **123** entstanden sein (Schema 43).

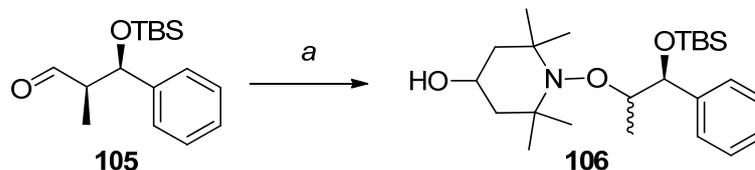
**Schema 43:** Bildung des Acetals **122** aus *N*-Alkoxyamin **106**.

Wurde *tert.*-Butanol als Lösungsmittel verwendet, so konnte **106** bei RT in einer Ausbeute von 46% beziehungsweise bei einer Reaktionstemperatur von 35°C in leicht verminderter Ausbeute von 41% isoliert werden. Unter beiden Bedingungen betrug das Diastereomerenverhältnis in beiden Fällen 1.5:1 (Tabelle 6, Eintrag 5 und 6).

Bei der Verwendung der hier beschriebenen Lösungsmittel konnte nur in 2-Propanol ein vollständiger Umsatz des Aldehyds **105** festgestellt werden. Der Aldehyd **105** konnte nach der

Reaktion reisoliert werden. Daher sollten verschiedene Additive in der Decarbonylierungsreaktion untersucht werden.

**Tabelle 7:** Additive zur Optimierung der Decarbonylierung von Aldehyd **105**.



Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>	Anmerkung/Additiv
1	1.5	3.0	EtOH	RT	42	1.5:1	
2	1.5	3.0	THF	RT	42	1.5:1	
3	2.0	3.0	EtOH	RT	41	1.5:1	
4	1.5	1.5	EtOH	RT	26	1.5:1	100 mol% NaHCO <sub>3</sub>
5	1.5	1.5	EtOH	RT	52	1.5:1	10 mol% AcOH
6	2.0	3.0	EtOH	RT	41	1.5:1	nach 17 h: 3 Äq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , RT, 5h
7	2.0	3.0	EtOH	RT	39	1.5:1	nach 17h: 3 Äq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 10 mol% CuCl, RT, 3 h.

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **105**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel (0.3 M) wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

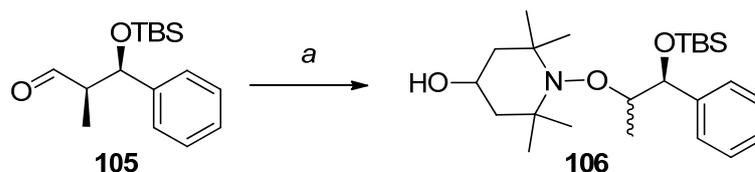
<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Durch einen größeren Überschuss von drei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte **106** in EtOH und in Tetrahydrofuran jeweils in einer Ausbeute von 42% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert werden (*Tabelle 7*, Eintrag 1 und 2). Die Verwendung von zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO und drei Äquivalente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in EtOH ergab **106** in einer Ausbeute von 41% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 (*Tabelle 7*, Eintrag 3). Durch die Zugabe eines Äquivalents NaHCO<sub>3</sub> wurde **106** ebenfalls in einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 und einer verminderten Ausbeute von 26% erhalten (*Tabelle 7*, Eintrag 4). Die Zugabe von 10 mol% AcOH steigerte die Ausbeute des *N*-Alkoxyamins **106** auf 52% (*Tabelle 7*, Eintrag 5), während das Diastereomerenverhältnis unverändert 1.5:1 betrug. Nach 17 Stunden Reaktionszeit, wurden der Lösung weitere drei Äquivalente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben, um den noch

vorhandenen Aldehyd in das *N*-Alkoxyamin **106** zu überführen. Die Reaktionslösung wurde nach der zweiten Zugabe weitere fünf Stunden bei RT gerührt. Dies führte zu keiner Verbesserung, **106** wurde in einer Ausbeute von 41% und einem Diastereomernverhältnis von 1.5:1 isoliert (*Tabelle 7*, Eintrag 6). In einem weiteren Experiment wurden, ähnlich wie zuvor beschrieben, der Reaktionslösung nach 17 Stunden Reaktionszeit weitere drei Äquivalente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und weitere 10 mol% CuCl zugegeben und die Reaktionslösung weitere drei Stunden bei RT gerührt. Dies führte zu keiner Verbesserung. **106** wurde in einer Ausbeute von 39% und einem Diastereomernverhältnis von 1.5:1 isoliert (*Tabelle 7*, Eintrag 7).

Da für den ersten Reaktionsschritt, die Addition von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> an die elektrophile Carbonylgruppe, eine Gleichgewichtsreaktion zwischen dem Aldehyd und dem Hydroxyhydroperoxid postuliert wird, sollte versucht werden das Gleichgewicht vor Beginn der Decarbonylierung auf die Seite des Hydroxyhydroperoxids zu verschieben.

Der Aldehyd **105** wurde zunächst mit 1.5 Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eine Stunde bei RT in EtOH gerührt und anschließend mit 1.5 Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt. Die resultierende Reaktionslösung wurde anschließend 16 Stunden bei RT gerührt. Durch dieses Vorrühren des Aldehyds mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte **106** in einer Ausbeute von 65% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.6:1 isoliert werden (*Tabelle 8*, Eintrag 1).

**Tabelle 8:** Optimierung der Decarbonylierung von Aldehyd **105**.

Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>	Anmerkung/ Additiv
1	1.5	1.5	EtOH	RT	65	1.6:1	<b>105</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
2	2.0	3.0	EtOH	35°C	47	1.5:1	<b>105</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, 30 Min, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
3	2.0	2.0	<i>i</i> PrOH	RT	55	1.5:1	<b>105</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , <i>i</i> PrOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h; Nebenprodukt <b>123</b>
4	2.0	3.0	EtOH/ <i>i</i> PrOH (1:1)	RT	53	1.6:1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH/ <i>i</i> PrOH, 35°C, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, RT, 16 h
5	2.0	3.0	EtOH/ <i>i</i> PrOH (2:1)	RT	52	1.5:1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH/ <i>i</i> PrOH, RT, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, RT, 16 h

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **105**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel (0.3 M) wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

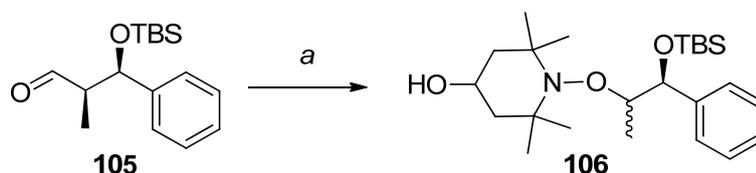
<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Dieses Protokoll wurde anschließend bei leicht erhöhter Temperatur und einem größeren Überschuss an H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durchgeführt. Der Aldehyd **105** wurde in Gegenwart von drei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> für 30 Minuten bei 35°C in EtOH gerührt und anschließend mit zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt. *N*-Alkoxyamin **106** wurde in einer Ausbeute von 47% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert (Tabelle 8, Eintrag 2). Wurde der Aldehyd **105** in 2-Propanol mit zwei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bei RT für eine Stunde vorgerührt und anschließend mit zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt, so konnte *N*-Alkoxyamin **106** in einer Ausbeute von 55% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.6:1 isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 3). Unter diesen Reaktionsbedingungen entstand ebenfalls das Acetal **123** in einer Ausbeute von 19% als Nebenprodukt. Die Bildung des Nebenprodukts sollte durch die Verwendung eines EtOH/2-Propanol-Lösungsmittelgemisches

unterdrückt werden. Dazu wurde **105** in EtOH/2-Propanol (1:1) gelöst und mit drei Äquivalenten  $\text{H}_2\text{O}_2$  zunächst eine Stunde bei  $35^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei RT mit drei Äquivalenten 4-OH-TEMPO (**101**) und 5 mol% CuCl versetzt und für 16 Stunden bei RT gerührt. *N*-Alkoxyamin **106** konnte in einer Ausbeute von 53% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.6:1 isoliert werden (*Tabelle 8*, Eintrag 4). Die Verwendung eines EtOH/2-Propanol (2:1)-Gemischs mit zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO (**101**) und drei Äquivalente  $\text{H}_2\text{O}_2$  bei RT ergab eine Ausbeute von 52% und ein Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 des *N*-Alkoxyamins **106** (*Tabelle 8*, Eintrag 5).

Schließlich sollte ein möglicher Einfluß der Temperatur und der Konzentration der Reaktionslösung auf die Diastereoselektivität der Decarbonylierung von Aldehyd **105** untersucht werden.

**Tabelle 9:** Optimierung der Decarbonylierung von Aldehyd **105**.



Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	$\text{H}_2\text{O}_2$ (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis ( <i>d.r.</i> ) <sup>c</sup>
1	2.0	3.0	EtOH (0.3 M)	$0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	21	1.5:1
2	2.0	3.0	EtOH (0.1 M)	RT	41	1.5:1
3	2.0	3.0	EtOH (0.1 M)	$0^\circ\text{C}$	16	1.5:1
4	2.0	3.0	EtOH (0.1 M)	$35^\circ\text{C}$	64	1.6:1
5	2.0	3.0	EtOH (0.01 M)	RT	18	1:1

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **105**, 4-OH-TEMPO (**101**),  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Lösungsmittel wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

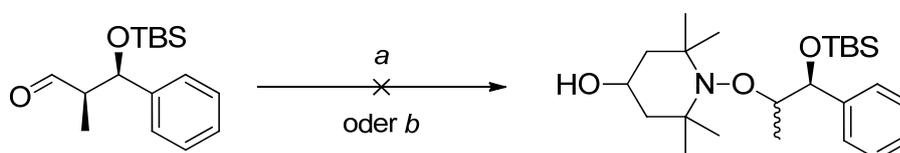
<sup>c</sup> bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Die Reaktion wurde bei  $0^\circ\text{C}$  gestartet und das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Nacht langsam auf RT erwärmt. Das Diastereomerenverhältnis betrug unverändert 1.5:1 und die Ausbeute sank auf 21% (*Tabelle 9*, Eintrag 1). Durch eine niedrigere Konzentration der Reaktionslösung von 0.1 M, wurde *N*-Alkoxyamin **106** in identischer Ausbeute von 41% und

einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten (*Tabelle 9*, Eintrag 2; vgl. *Tabelle 7*, Eintrag 2). Durch eine niedrigere Reaktionstemperatur von 0°C konnte keine verbesserte Diastereoselektivität erzielt werden. *N*-Alkoxyamin **106** wurde in schlechter Ausbeute von 16% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten (*Tabelle 9*, Eintrag 3). Die Reaktionstemperatur von 35°C lieferte *N*-Alkoxyamin **106** in einer Ausbeute von 64% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.6:1 (*Tabelle 9*, Eintrag 4). Bei einer weiteren Verdünnung der Reaktionslösung sank die Ausbeute auf 18% und die Reaktion verlief ohne Selektivität (*Tabelle 9*, Eintrag 5).

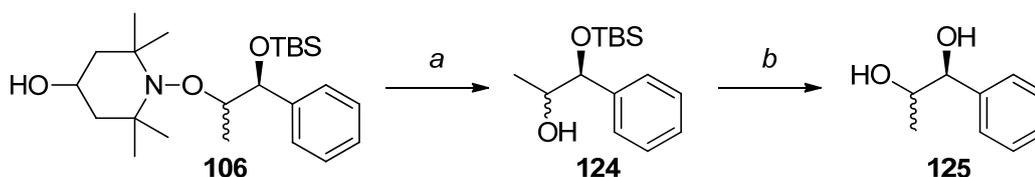
Während der Optimierung konnte die Ausbeute des *N*-Alkoxyamins **106** von zunächst 42% auf 65% gesteigert werden. Jedoch konnte die Diastereoselektivität der Decarbonylierung nicht verbessert werden.

Anstelle von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sollte mit *tert.*-Butylhydroperoxid eine weitere Peroxidquelle untersucht werden. Aldehyd **105** wurde in Gegenwart von 5 mol% CuCl und 4-OH-TEMPO in Ethanol mit *tert.*-Butylhydroperoxid versetzt. Es konnte keine Bildung des Decarbonylierungsprodukts beobachtet werden und der Aldehyd **105** wurde zu 87% bzw. 91% reisoliert (*Schema 44*).



**Schema 44:** Decarbonylierung von Aldehyd **105** in Gegenwart von *tert.*-Butylhydroperoxid. Reaktionsbedingungen: a) 1.0 Äq. **105**, 1.5 Äq. *t*-BuOOH (70%, aq.), 1.5 Äq. 4-OH-TEMPO, 5 mol% CuCl, EtOH, RT, 17 h, 87% rsm; b) 1.0 Äq. **105**, 1.5 Äq. *t*-BuOOH (5.0-6.0 M in Decan), 1.5 Äq. 4-OH-TEMPO, 5 mol% CuCl, EtOH, RT, 17 h, 91% rsm.

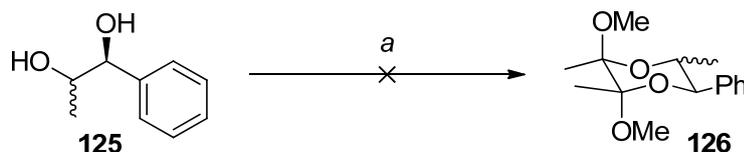
Trotz der geringen Diastereoselektivitäten bei der Decarbonylierung sollte dennoch versucht werden, die Stereochemie der Decarbonylierungsprodukte aufzuklären. Zur Strukturaufklärung wurde zunächst die N-O-Bindung unter reduktiven Bedingungen gespalten. Anschließend wurde die Silylschutzgruppe fluoridinduziert abgespalten. Das 1,2-Diol **125** konnte nur in einer geringen Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von ~2:1 isoliert werden (*Schema 45*).



**Schema 45:** Synthese des 1,2-Diols **125** zur Strukturaufklärung. Reaktionsbedingungen: a) Zn, MeOH/NH<sub>4</sub>Cl(aq),  $\mu$ -wave, 100°C, 60 Min; b) 1.5 Äq. TBAF, THF, 0°C, 3 h, 16% (über 2 Stufen), *d.r.* ~2:1.

Nach einem Vergleich der NMR-Daten mit den in der Literatur beschriebenen Verbindungen wird nach den Entschützungen das 1,2-*anti*-Diol als Hauptdiastereomer erhalten. Da die Entschützungen zum Diol über zwei Stufen in schlechter Ausbeute verlief, konnte nicht garantiert werden, dass das Verhältnis beider Diastereomere identisch ist zum Verhältnis der Diastereomere aus der Decarbonylierung. Daher war keine eindeutige Aussage über die Stereochemie der Decarbonylierungsprodukte möglich.

Das Diol **125** sollte dennoch in das zyklische LEY-Acetal **126** überführt werden, was jedoch nicht gelang (*Schema 46*).

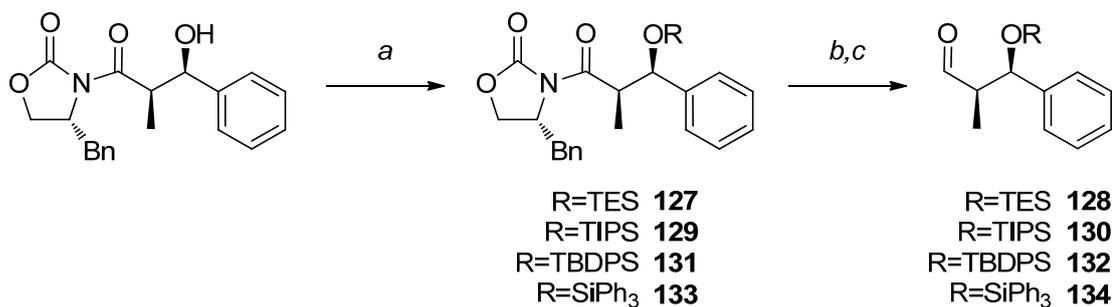


**Schema 46:** Bildung des LEY-Acetals **126**. Reaktionsbedingungen: a) 2,3-Butandion, Trimethylorthoformat, CSA, MeOH, RT  $\rightarrow$  35°C.

Von der Überführung des korrespondierenden Diols in ein 5-Ring-Acetonid bzw. 5-Ring-Acetal wurde aufgrund der konformativen Instabilität von fünfgliedrigen Ringen abgesehen, da diese keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Konfiguration der Stereozentren ermöglichen.

Im nächsten Schritt sollte ein möglicher Einfluss der  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppe untersucht werden. Dafür wurde Aldolprodukt **117** mit unterschiedlichen Schutzgruppen versehen und analog der oben beschriebenen Reaktionssequenz in den entsprechenden Aldehyd überführt (*Tabelle 10*).

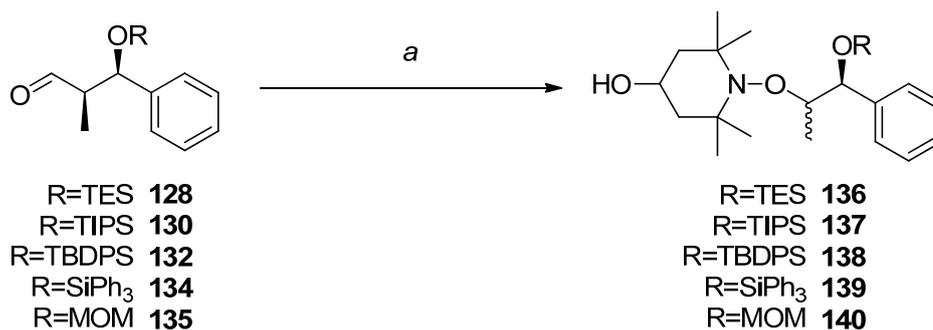
**Tabelle 10:** Synthese der Aldehyde **128**, **130**, **132** und **134**. Reaktionsbedingungen: a), b) siehe *Tabelle*; c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 45 Min, 90%-quant.



Eintrag	Nummer	R	a) Schützung	b) Reduktion
1	127/128	TES	TESOTf, 2,6-Lutidin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 16 h, quant.	LiBH <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O, 0°C, 2 h, 83%
2	129/130	TIPS	TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 16 h, 81%	LiBH <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O, 0°C, 2 h, 38%
3	131/132	TBDPS	TBDPSCl, Imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 16 h, 75%	LiBH <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O, 0°C, 2 h, 61%
4	133/134	SiPh <sub>3</sub>	SiPh <sub>3</sub> Cl, Imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 16 h, 75%	LiBH <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O, 0°C, 2 h, 87%

Der MOM-geschützte Aldehyd **135** wurde über die gleiche Reaktionssequenz von NADIN SCHLÄGER synthetisiert und zur Verfügung gestellt.<sup>74</sup> Die unterschiedlichen Aldehyde wurden anschließend in der Decarbonylierungsreaktion eingesetzt (*Tabelle 11*).

<sup>74</sup> N. Schläger, *Dissertation*, 2011, Hannover.

**Tabelle 11:** Decarboxylierung mit verschiedenen  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppen.

Eintrag <sup>a</sup>	Schutzgruppe R	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>
1	R=TBS	42	1.5:1
2	R=TES	39	1.6:1
3	R=TIPS	42	1.3:1
4	R=TBDPS	26	1.3:1
5	R=SiPh <sub>3</sub>	54	1:1
6	R=MOM	39	1.3:1

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd, 1.5 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 1.5 Äq. 4-OH-TEMPO, EtOH, 5 mol% CuCl, RT, 17 h; *Tabelle 11*

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

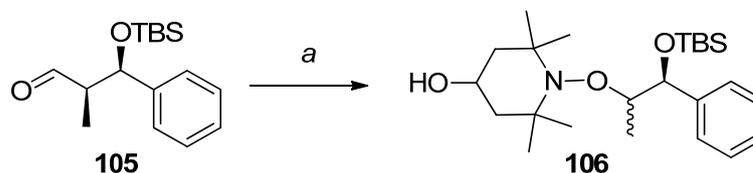
Der TBS-geschützte Aldehyd **105** ist zur besseren Übersicht hier noch einmal aufgeführt (vgl. *Tabelle 6*, Eintrag 1). Die etwas kleinere TES-Schutzgruppe lieferte das entsprechende *N*-Alkoxyamin **136** in fast identischer Ausbeute von 39% und einem Diastereomenverhältnis von 1.6:1 (*Tabelle 11*, Eintrag 2). Auch die Verwendung der großen Schutzgruppe TIPS zeigte nur geringen Einfluss auf die Diastereoselektivität. Das analoge *N*-Alkoxyamin **137** konnte in 42% Ausbeute und einem Diastereomenverhältnis von 1.3:1 isoliert werden (*Tabelle 11*, Eintrag 3). Durch die Verwendung der TBDPS-Schutzgruppe sank die Ausbeute des *N*-Alkoxyamins **138** auf 26% und das Diastereomenverhältnis betrug 1.3:1 (*Tabelle 11*, Eintrag 4). Die Decarboxylierung des TPS-geschützten Aldehyds **134** lieferte das *N*-Alkoxyamin **139** in einer Ausbeute von 54% und einem Diastereomengemisch von 1:1 (*Tabelle 11*, Eintrag 5). Der MOM-geschützte Aldehyd **135** ergab das entsprechende *N*-Alkoxyamin **140** in einer Ausbeute von 42% und einem Diastereomenverhältnis von 1.3:1 (*Tabelle 11*, Eintrag 6).

Es lässt sich feststellen, dass die hier untersuchten  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppe keinen großen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Decarboxylierungsreaktion ausüben. Bei der Verwendung der TPS-Schutzgruppe ging die geringe Diastereoselektivität vollständig verloren.

Auch die Verwendung des MOM-Ethers zeigte keinen großen Unterschied in der Diastereoselektivität und der Ausbeute im Vergleich zu den Silylschutzgruppen.

Es sollte nun ein möglicher Einfluss der Kupfer(I)-Quellen untersucht werden.

**Tabelle 12:** Verschiedene Cu(I)-Quellen in der Decarboxylierung von Aldehyd **105**.



Eintrag <sup>a</sup>	Cu(I)-Katalysator	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Verhältnis 106:123
1	CuCl	41	>9:1
2	CuBr	45	4:1
3	CuI	42	1:8
4	[Cu(OTf)] <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	64	1:2

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **105**, 1.5 Äq. 4-OH-TEMPO (**101**), 1.5 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, 5 mol% Cu(I)-Katalysator, RT, 17 h.

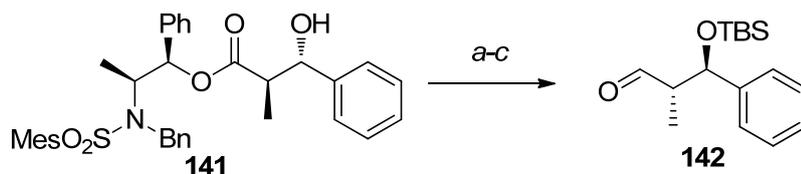
<sup>b</sup> isolierte, kombinierte Ausbeute von **106** und **123**.

Der Einsatz von CuCl ist zur besseren Übersicht hier noch einmal aufgeführt (vgl. *Tabelle 6*, Eintrag 1). Die Verwendung von CuBr zeigte einen größeren Anteil des Acetals **123** (*Tabelle 12*, Eintrag 2). Eine starke Überoxidation des *N*-Alkoxyamins **106** und die Bildung des Acetals **123** konnte bei der Verwendung von CuI beobachtet werden (*Tabelle 12*, Eintrag 3). Der hochreaktive Kupfertriflat-Komplex zeigte die höchste Reaktivität, jedoch wurde auch hier die Bildung des Acetals **123** beobachtet (*Tabelle 12*, Eintrag 4).

Im Folgenden sollte der Einfluss der relativen Stereochemie in der Kupfer-katalysierten Decarboxylierung von Aldehyden untersucht werden.

Die Synthese des literaturbekannten Aldehyds **142** erfolgte analog der Vorschrift von Abiko *et al.*<sup>75</sup> ausgehend von (-)-Norephedrin zum Aldolprodukt **141**. Dieses stand in unserem Arbeitskreis zur Verfügung. Das Aldoladdukt **141** wurde anschließend als TBS-Ether geschützt, mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert und dieser mit dem DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **142** oxidiert (*Schema 47*).

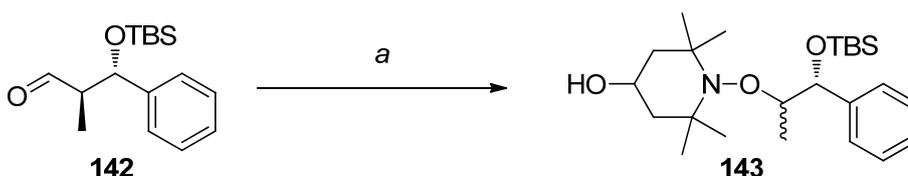
<sup>75</sup> a) A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587; b) T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.



**Schema 47:** Synthese von Aldehyd **142**. Reaktionsbedingungen: a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2 h, 95%; b) DIBAL-H, THF, -78°C, 30 Min, 93%; c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 45 Min, quant.

Der Aldehyd **142** wurde nun in der Decarbonylierungsreaktion eingesetzt (*Tabelle 13*).

**Tabelle 13:** Decarbonylierung von Aldehyd **142**.



Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis ( <i>d.r.</i> ) <sup>c</sup>	Anmerkung/ Additiv
1	1.5	1.5	EtOH	RT	42	1.9:1	
2	1.5	1.5	EtOH	35°C	65	2:1	
3	1.5	1.5	<i>i</i> PrOH	RT	43	1.8:1	Nebenprodukt <b>123</b>
4	2.0	3.0	EtOH	RT	40	1.9:1	
5	1.5	1.5	EtOH	RT	53	1.9:1	10 mol% AcOH
6	2.0	3.0	EtOH	RT	39	1.9:1	nach 17 h: 3 Äq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , RT, 5h
7	2.0	3.0	EtOH	RT	40	1.8:1	nach 17 h: 3 Äq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 10 mol% CuCl, RT, 3h

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **142**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel (0.3 M) wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

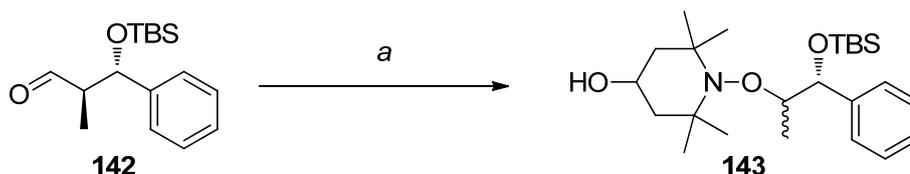
<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Zunächst wurde der Aldehyd **142** in EtOH mit einem leichten Überschuss H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 4-OH-TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente) versetzt (*Tabelle 13*, Eintrag 1). *N*-Alkoxyamin **143** wurde in einer Ausbeute von 42% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.9:1 erhalten. Bei einer Reaktionstemperatur von 35°C in EtOH und einem leichten Überschuss von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 4-OH-TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente), wurde *N*-Alkoxyamin **143** in einer Ausbeute von 65% und einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 erhalten (*Tabelle 13*, Eintrag 2). Die

Verwendung von 2-Propanol als Lösungsmittel ergab *N*-Alkoxyamin **143** in einer Ausbeute von 43% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 (*Tabelle 13*, Eintrag 3). Ähnlich wie für die Decarbonylierung des Aldehyds **105**, wurde auch hier die Bildung des Acetals **123** als Nebenprodukt beobachtet (vgl. *Tabelle 6*, Eintrag 6).

Durch einen größeren Überschuss von drei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO konnte **143** in EtOH in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.9:1 isoliert werden (*Tabelle 13*, Eintrag 4). Durch den Zusatz von 10 mol% AcOH konnte die Ausbeute des *N*-Alkoxyamins **143** auf 53% gesteigert werden. Dabei betrug das Diastereomerenverhältnis 1.9:1 (*Tabelle 13*, Eintrag 5). In der Decarbonylierung des Aldehyds **142** wurden nun zunächst zwei Äquivalente 4-OH-TEMPO und drei Äquivalente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eingesetzt. Nach 17 Stunden Reaktionszeit wurden der Reaktionslösung weitere drei Äquivalente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben und für weitere fünf Stunden gerührt. *N*-Alkoxyamin **143** konnte anschließend in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.9:1 isoliert werden (*Tabelle 13*, Eintrag 6). In einem weiteren Experiment wurde, ähnlich wie zuvor beschrieben, der Reaktionslösung nach 17 Stunden Reaktionszeit weitere drei Äquivalente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und weitere 10 mol% CuCl zugegeben und die Reaktionslösung weitere drei Stunden bei RT gerührt. Dies führte zu keiner Verbesserung. **143** wurde in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 erhalten werden (*Tabelle 13*, Eintrag 7).

Da auch bei der Decarbonylierung des Aldehyds kein vollständiger Umsatz festgestellt wurde, sollte auch hier versucht werden, das Gleichgewicht auf die Seite des Hydroxyhydroperoxids zu verschieben.

**Tabelle 14:** Decarbonylierung von Aldehyd **142**.

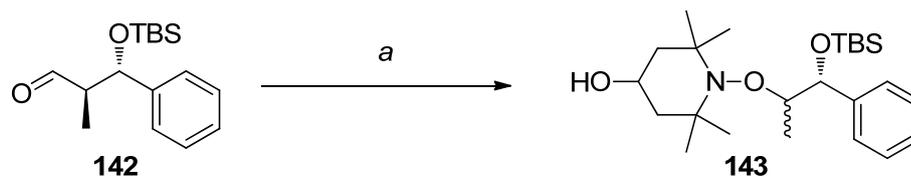
Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>	Anmerkung/Additiv
1	1.5	1.5	EtOH	RT	65	1.9:1	<b>142</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
2	2.0	2.0	<i>i</i> PrOH	RT	55	1.9:1	<b>142</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , <i>i</i> PrOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h; Nebenprodukt <b>123</b>

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **142**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel (0.3 M) wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Der Aldehyd **142** wurde nun wie oben beschrieben (vgl. *Tabelle 8*, Eintrag 1) zunächst mit 1.5 Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in EtOH eine Stunde bei RT gerührt und danach mit 1.5 Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend 16 Stunden bei RT gerührt. Durch dieses Vorrühren des Aldehyds mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte auch hier eine Steigerung der Ausbeute von **143** auf 65% beobachtet werden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 1.9:1 (*Tabelle 14*, Eintrag 1). Wurde der Aldehyd **142** in 2-Propanol mit zwei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bei RT für eine Stunde vorgerührt und anschließend mit zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt, so konnte *N*-Alkoxyamin **143** in einer Ausbeute von 55% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.9:1 isoliert werden (*Tabelle 14*, Eintrag 2). Unter diesen Reaktionsbedingungen entstand ebenfalls das Acetal **123** als Nebenprodukt (vgl. *Schema 43*).

**Tabelle 15:** Optimierung der Decarboxylierung von Aldehyd **142**.

Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis ( <i>d.r.</i> ) <sup>c</sup>
1	2.0	3.0	EtOH (0.1 M)	RT	41	1.8:1
2	2.0	3.0	EtOH (0.1 M)	0°C	16	1.8:1
3	2.0	3.0	EtOH (0.1 M)	35°C	60	1.8:1
4	2.0	3.0	EtOH (0.01 M)	RT	18	1:1

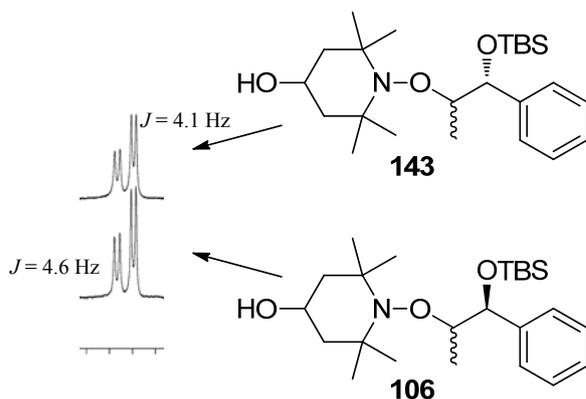
<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **142**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Eine geringere Konzentration der Reaktionslösung von 0.1 M, zeigte in der Decarboxylierung des Aldehyds **142** keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität und die Ausbeute. *N*-Alkoxyamin **143** wurde in einer Ausbeute von 41% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 erhalten (*Tabelle 15*, Eintrag 1). Durch eine niedrigere Reaktionstemperatur von 0°C konnte keine bessere Diastereoselektivität erzielt werden. *N*-Alkoxyamin **143** wurde in einer Ausbeute von 16% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 erhalten (*Tabelle 15*, Eintrag 2). Bei einer Reaktionstemperatur von 35°C wurde das *N*-Alkoxyamin **143** in einer Ausbeute von 60% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 erhalten (*Tabelle 15*, Eintrag 3). Bei weiterer Verdünnung der Reaktionslösung sank die Ausbeute auf 18% und die Diastereoselektivität sank auf 1:1 (*Tabelle 15*, Eintrag 4).

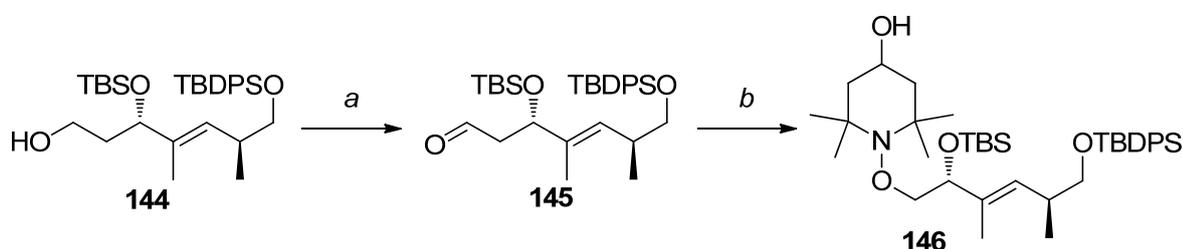
Bei der Decarboxylierung der Aldehyde **105** und **142** scheint die relative Stereochemie keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der entsprechenden *N*-Alkoxyamine **106** und **143** zu haben. Anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Daten können beide Diastereomere unterschieden werden, insbesondere das benzyliche Proton. Für *N*-Alkoxyamine **106** und **143** werden jeweils die gleichen Signale und identische Kopplungskonstanten beobachtet (*Abbildung 10*).



**Abbildung 10:** Vergleich des benzylichen Protons der N-Alkoxyamine **106** und **143**.

Die isolierten Ausbeuten bei der Decarbonylierung der Aldehyde **105** und **142** waren unter gleichen Reaktionsbedingungen nahezu identisch. Die Decarbonylierung des 1,2-*anti*-Aldehyds **142** zeigte insgesamt leicht höhere Diastereoselektivitäten im Vergleich zur Decarbonylierung des 1,2-*syn*-Aldehyds **105**. Die zuvor beobachtete exzellente Diastereoselektivität<sup>69</sup> in der Decarbonylierung des Aldehyds **142** konnte nicht reproduziert werden.

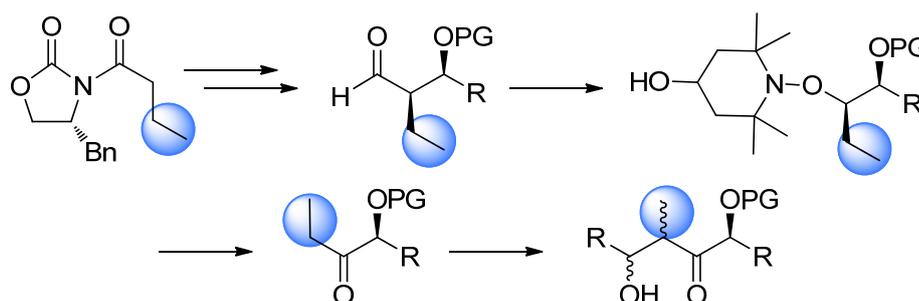
In einer früheren Untersuchung während meiner Diplomarbeit wurde *N*-Alkoxyamin **146** in einer Ausbeute von 54% isoliert.<sup>69</sup> Die oben beschriebenen optimierten Bedingungen sollte nun auf den Aldehyd **145** Anwendung finden. Der Alkohol **144** wurde von ANNE SCHULZ synthetisiert und zur Verfügung gestellt. Alkohol **144** wurde mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **145** oxidiert und nun wie oben beschrieben (vgl. *Tabelle 8*, Eintrag 1) zunächst mit zwei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eine Stunde in EtOH bei RT gerührt und anschließend mit zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO (**101**) und 5 mol% CuCl versetzt und 16 Stunden bei RT gerührt. Durch dieses Vorrühren des Aldehyds mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte auch hier eine Steigerung der Ausbeute des  $\alpha$ -oxysubstituierten *N*-Alkoxyamins **146** auf 64% beobachtet werden. Die im Molekül vorhandene Doppelbindung wurde nicht angegriffen (*Schema 48*).



**Schema 48:** Oxidation von Alkohol **144** zum Aldehyd **145** und anschließende Decarbonylierung. Reaktionsbedingungen: a) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 Min, quant.; b) 1.0 Äq. **145**, 2.0 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, RT, 1 h, 2.0 Äq. 4-OH-TEMPO (**101**), 5 mol% CuCl, 16 h, 64%.

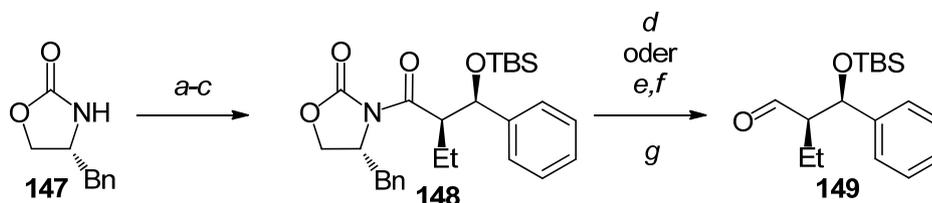
### 4.1.3 Kupfer-katalysierte oxidative Decarboxylierung von Aldehyden in einer Aldolsequenz

Trotz der Variation der relativen Stereochemie und der  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppe konnte die Diastereoselektivität nicht nennenswert gesteigert werden. Daher konnte nach diesen ersten Untersuchungen die Decarboxylierung nicht direkt in der Polyketidsynthese eingesetzt werden. Als mögliche Alternative sollte die Decarboxylierung in einer Aldolsequenz eingesetzt werden. Zunächst sollte über eine EVANS-Aldolreaktion ein chirales 1,3-Diol synthetisiert werden, das eine  $\alpha$ -Ethylseitenkette trägt. Dieses 1,3-Diol kann nun als Aldehyd in einer Decarboxylierungsreaktion eingesetzt werden. Nach oxidativer Abspaltung des Piperidinylrestes des *N*-Alkoxyamins sollte ein  $\alpha$ -chirales oxysubstituiertes Ethylketon erhalten werden, welches in einer substratkontrollierten Keton-Aldolreaktion eingesetzt werden sollte. Dabei wird die  $\alpha$ -Ethylseitenkette des Aldehyds in dieser Aldolsequenz in eine Methylgruppe umgewandelt (Schema 49).



**Schema 49:** Konzeptionelles Schema der Decarboxylierung in einer Aldolsequenz.

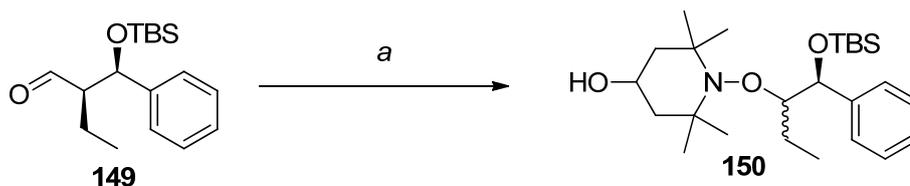
Dazu wurde zunächst das (*R*)-4-Benzyl-oxazolidin-2-ons (**147**) mit Buttersäurechlorid unter basischen Bedingungen acyliert. Im nächsten Schritt folgte eine *syn*-selektive Aldolreaktion des acylierten Auxiliars mit Benzaldehyd (**83**) und das Aldolprodukt wurde anschließend als TBS-Ether **148** geschützt (Schema 50).



**Schema 50:** Darstellung des Aldehyds **149**. Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, Buttersäurechlorid, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 1.5 h, 87%; b) *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 89%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 16 h, quant.; d) LiBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O,  $0^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 48%; e) LiOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF/H<sub>2</sub>O,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 22 h, 88%; f) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 20 h, 78%; g) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h, quant.

Die  $\text{LiBH}_4$ -Reduktion des geschützten Aldolprodukts **148** ergab den primären Alkohol in einer Ausbeute von 48%. Die Verseifung des Aldolprodukts **148** und die Boran-Reduktion der korrespondierenden Carbonsäure stellte eine gute Alternative zur  $\text{LiBH}_4$ -Reduktion für die Darstellung des primären Alkohols dar (Schema 50). Der primäre Alkohol wurde anschließend mit dem DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **149** oxidiert, der nun in der Decarbonylierung eingesetzt wurde (Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Decarbonylierung von Aldehyd **149**.



Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>
1	1.5	1.5	EtOH	RT	46	1.8:1
2	1.5	1.5	EtOH	35°C	40	1.9:1
3	1.5	1.5	iPrOH	RT	43	1.8:1
4	1.5	1.5	THF	RT	18	1.9:1

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **149**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

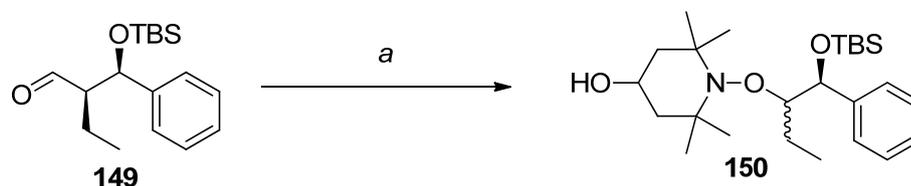
<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Zunächst wurde der Aldehyd **149** in EtOH mit einem leichten Überschuss H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 4-OH-TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente) versetzt (Tabelle 16, Eintrag 1). *N*-Alkoxyamin **150** wurde in einer Ausbeute von 46% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 erhalten. Bei einer Reaktionstemperatur von 35°C in EtOH und einem leichten Überschuss von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 4-OH TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente) konnte keine Steigerung der Ausbeute beobachtet werden, *N*-Alkoxyamin **150** wurde in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.9:1 erhalten (Tabelle 16, Eintrag 2). Die Verwendung von 2-Propanol als Lösungsmittel ergab *N*-Alkoxyamin **150** in einer Ausbeute von 43% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 (Tabelle 16, Eintrag 3). Im Gegensatz zu den Decarbonylierungen der Aldehyde **105** und **142** wurde hier die Bildung des Acetals **123** als Nebenprodukt nicht beobachtet. Die Verwendung des Lösungsmittels Tetrahydrofuran lieferte *N*-Alkoxyamin **150** in einer Ausbeute von 43% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.9:1 (Tabelle 16, Eintrag 4).

Da in den bisher beschriebenen Fällen ebenfalls kein vollständiger Umsatz des Aldehyds **149** beobachtet wurde, sollte auch hier versucht werden, das Gleichgewicht auf die Seite des Hydroxyhydroperoxids zu verschieben.

**Tabelle 17:** Decarbonylierung von Aldehyd **149**.



Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>	Anmerkung/Additiv
1	1.5	1.5	EtOH	RT	52	1.8:1	<b>149</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
2	2.0	3.0	EtOH	35°C	47	1.8:1	<b>149</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, 0.5 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
3	2.0	2.0	<sup>i</sup> PrOH	RT	40	1.8:1	<b>149</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , <sup>i</sup> PrOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h; Nebenprodukt <b>123</b>

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **149**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

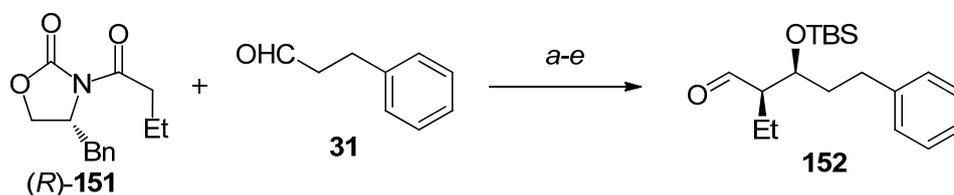
<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Der Aldehyd **149** wurde dafür wie oben beschrieben (vgl. *Tabelle 8*, Eintrag 1) zunächst mit 1.5 Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eine Stunde in EtOH bei RT gerührt und anschließend mit 1.5 Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt und 16 Stunden bei RT gerührt. Durch dieses Vorrühren des Aldehyds mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte auch hier eine Steigerung der Ausbeute von **150** auf 52% beobachtet werden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 1.8:1 (*Tabelle 17*, Eintrag 1). Der Aldehyd **149** wurde in Gegenwart von drei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> für 30 Minuten bei 35°C in EtOH gerührt, anschließend mit zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt und für 16 Stunden bei 35°C gerührt. Dabei sank die Ausbeute des *N*-Alkoxyamin **150** auf 40% und das Diastereomerenverhältnis betrug 1.8:1 (*Tabelle 17*, Eintrag 2). Wurde der Aldehyd **149** in 2-Propanol mit drei Äquivalenten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> für eine Stunde bei RT vorgerührt und anschließend mit drei Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt, so konnte *N*-Alkoxyamin **150** in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomeren-

verhältnis von 1.8:1 isoliert werden (*Tabelle 17*, Eintrag 3). Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte ebenfalls die Bildung des Acetals **123** als Nebenprodukt beobachtet werden (vgl. *Schema 43*).

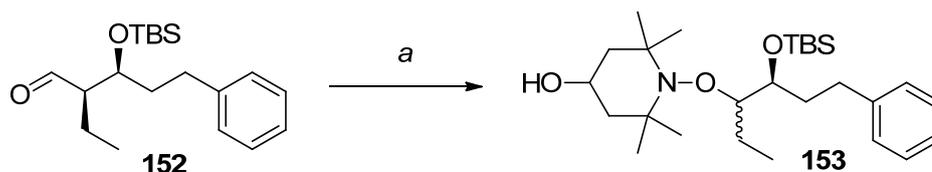
Neben Aldehyd **149** sollte auch der Aldehyd **152**, der ebenfalls eine  $\alpha$ -Ethylseitenkette besitzt, in der Decarboxylierung untersucht werden. Wie oben beschrieben, wurde (*R*)-Oxazolidinon **151** zusammen mit 3-Phenylpropionaldehyd (**31**) in einer *syn*-selektiven EVANS-Aldolreaktion eingesetzt. Das Aldolprodukt wurde analog der oben beschriebenen Reaktionssequenz als TBS-Ether geschützt, in die Carbonsäure überführt, mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  zum Alkohol reduziert und schließlich mit dem DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **152** oxidiert (*Schema 51*).



**Schema 51:** Darstellung des Aldehyds **152**. Reaktionsbedingungen: a)  $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ , DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 2 h, 92%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 16 h, quant.; c) LiOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 22 h, 88%; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 20 h, 78%; e) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h, quant.

Der Aldehyd **152** sollte nun in der Kupfer-katalysierten Decarboxylierung eingesetzt werden (*Tabelle 18*).

**Tabelle 18:** Decarboxylierung von Aldehyd **152**.



Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	$\text{H}_2\text{O}_2$ (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis ( <i>d.r.</i> ) <sup>c</sup>
1	1.5	1.5	EtOH	RT	39	1.5:1
2	1.5	1.5	EtOH	35°C	40	1.5:1
3	1.5	1.5	<i>i</i> PrOH	RT	43	1.5:1
4	1.5	1.5	<i>neat</i>	RT	39	1.5:1

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **153**, 4-OH-TEMPO (**101**),  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Lösungsmittel wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

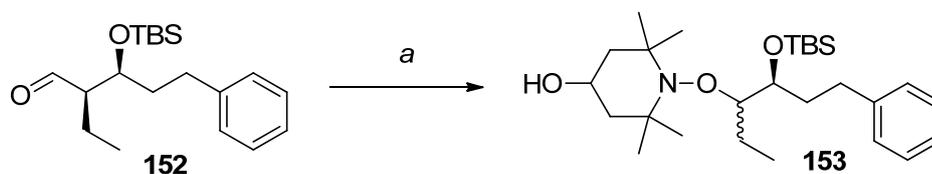
<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Zunächst wurde der Aldehyd **152** in EtOH mit einem leichtem Überschuss  $\text{H}_2\text{O}_2$  und 4-OH-TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente) versetzt (Tabelle 18, Eintrag 1). *N*-Alkoxyamin **153** wurde in einer Ausbeute von 39% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten. Bei einer Reaktionstemperatur von  $35^\circ\text{C}$  und einem leichten Überschuss von  $\text{H}_2\text{O}_2$  und 4-OH-TEMPO (jeweils 1.5 Äquivalente), wurde *N*-Alkoxyamin **153** in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten (Tabelle 18, Eintrag 2). Wurde 2-Propanol als Lösungsmittel verwendet, so konnte **153** bei RT in einer Ausbeute von 43% isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 1.5:1 (Tabelle 18, Eintrag 3). Schließlich wurde die Decarboxylierung ohne Lösungsmittel durchgeführt. Nach 17 Stunden konnte *N*-Alkoxyamin **153** in einer Ausbeute von 39% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert werden (Tabelle 18, Eintrag 4).

Da in den bisher beschriebenen Untersuchungen ebenfalls kein vollständiger Umsatz des Aldehyds **152** beobachtet wurde, sollte auch hier versucht werden, das Gleichgewicht auf die Seite des Hydroxyhydroperoxids zu verschieben (Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Decarboxylierung von Aldehyd **152**.



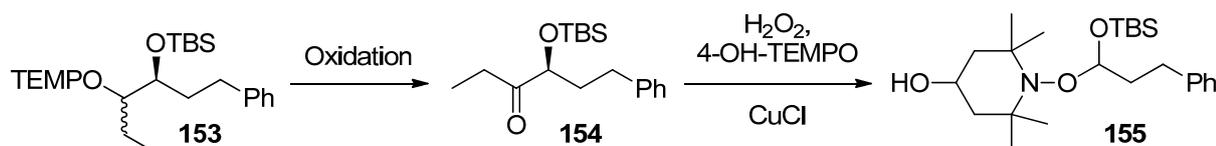
Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	$\text{H}_2\text{O}_2$ (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>	Anmerkung/Additiv
1	1.5	1.5	EtOH	RT	45	1.5:1	<b>152</b> , $\text{H}_2\text{O}_2$ , EtOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
2	2.0	3.0	EtOH	$35^\circ\text{C}$	43	1.5:1	<b>152</b> , $\text{H}_2\text{O}_2$ , EtOH, 0.5 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
3	2.0	3.0	<i>i</i> PrOH	RT	45	1.5:1	<b>152</b> , $\text{H}_2\text{O}_2$ , <i>i</i> PrOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h Nebenprodukt <b>155</b>

<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **152**, 4-OH-TEMPO (**101**),  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Lösungsmittel (0.3 M) wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Der Aldehyd **152** wurde zunächst mit 1.5 Äquivalenten  $\text{H}_2\text{O}_2$  in EtOH eine Stunde bei RT gerührt und anschließend mit 1.5 Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend 16 Stunden bei RT gerührt. Durch dieses Vorrühren des Aldehyds mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  konnte **153** in einer Ausbeute von 45% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert werden (*Tabelle 19*, Eintrag 1). Die Durchführung dieser Prozedur bei leicht erhöhter Temperatur von  $35^\circ\text{C}$  lieferte keine Verbesserung in Hinblick auf Ausbeute und Diastereoselektivität. *N*-Alkoxyamin **153** wurde in 43% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert (*Tabelle 19*, Eintrag 2). Wurde der Aldehyd **152** in 2-Propanol mit drei Äquivalenten  $\text{H}_2\text{O}_2$  für eine Stunde bei RT vorgerührt und anschließend mit zwei Äquivalenten 4-OH-TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt, so konnte *N*-Alkoxyamin **153** in 45% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert werden (*Tabelle 19*, Eintrag 3). Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde die Bildung des Acetals **155** als Nebenprodukt beobachtet. Das Acetal **155** könnte unter den oxidativen Reaktionsbedingungen durch eine Oxidation des *N*-Alkoxyamins **153** zum Keton **154** und einer weiteren Decarboxylierung des Ketons **154** zum Acetal **155** entstanden sein (*Schema 52*).

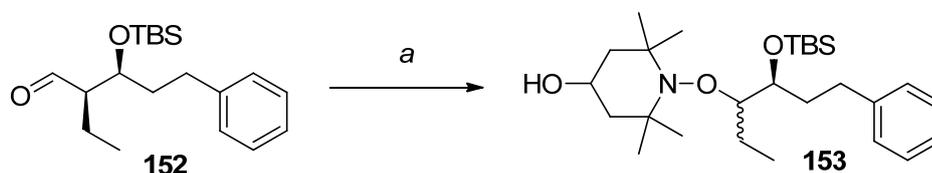


**Schema 52:** Bildung des Acetals **155** aus *N*-Alkoxyamin **153**.

Durch eine geringere Konzentration der Reaktionslösung von 0.1 M, wurde *N*-Alkoxyamin **153** in EtOH in fast identischer Ausbeute von 38% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten (*Tabelle 20*, Eintrag 1). Bei einer Reaktionstemperatur von  $35^\circ\text{C}$  wird *N*-Alkoxyamin **153** in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten (*Tabelle 20*, Eintrag 2). Der Aldehyd **152** wurde zunächst mit 1.5 Äquivalenten  $\text{H}_2\text{O}_2$  in EtOH eine Stunde bei RT gerührt und anschließend mit 1.5 Äquivalenten 4-OH TEMPO und 5 mol% CuCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend 16 Stunden bei RT gerührt. Durch dieses Vorrühren des Aldehyds mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  konnte **153** ebenfalls in 45% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert werden (*Tabelle 20*, Eintrag 3). Die Durchführung dieser Prozedur bei leicht erhöhter Temperatur von  $35^\circ\text{C}$  lieferte keine Verbesserung in Hinblick auf Ausbeute und Diastereoselektivität. *N*-Alkoxyamin **153** wurde in 44% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert (*Tabelle 20*, Eintrag 4). Die Durchführung dieser Prozedur in 2-Propanol lieferte das *N*-Alkoxyamin **153** in identischer Ausbeute von 45% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert wer-

den (Tabelle 20, Eintrag 5). Unter diesen Reaktionsbedingungen entstand ebenfalls das Acetal **155** als Nebenprodukt (vgl. Schema 52).

Tabelle 20: Decarbonylierung von Aldehyd **152**.



Eintrag <sup>a</sup>	4-OH-TEMPO (Äq.)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	Diastereomerenverhältnis (d.r.) <sup>c</sup>	Anmerkung/Additiv
1	1.5	1.5	EtOH	RT	38	1.5:1	
2	1.5	1.5	EtOH	35°C	40	1.5:1	
3	1.5	1.5	EtOH	RT	45	1.5:1	<b>152</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, 1 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
4	2.0	3.0	EtOH	35°C	44	1.5:1	<b>152</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, 0.5 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h
5	2.0	3.0	<sup>i</sup> PrOH	RT	45	1.5:1	<b>152</b> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , <sup>i</sup> PrOH, 0.5 h, dann 4-OH-TEMPO, CuCl, 16 h Nebenprodukt <b>155</b>

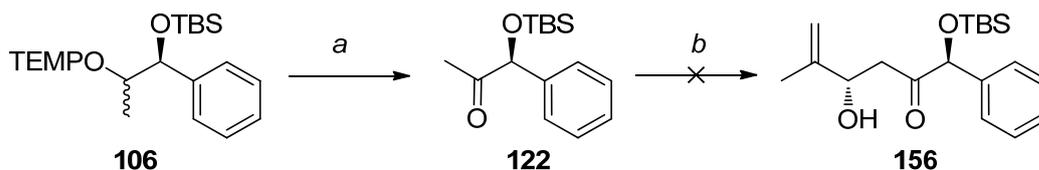
<sup>a</sup> 1.0 Äq. Aldehyd **152**, 4-OH-TEMPO (**101**), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lösungsmittel (0.1 M) wie angegeben, 5 mol% CuCl, Temperatur wie angegeben, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

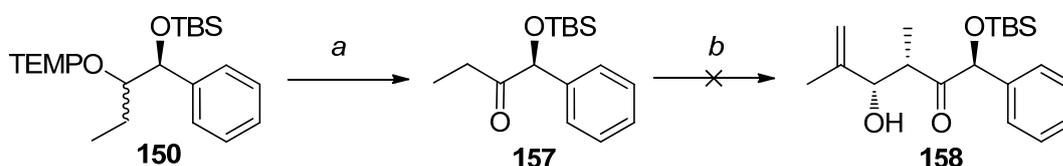
Da die Diastereoselektivität während der Decarbonylierung der  $\alpha,\beta$ -chiralen Aldehyde nicht gesteigert werden konnte, sollte die N-O-Bindung im Hinblick auf eine mögliche Anwendung in der Polyketidsynthese oxidativ gespalten werden. Durch die oxidative Abspaltung kann die Diastereoselektivität in der Decarbonylierung vernachlässigt werden, da beide Diastereomere des *N*-Alkoxyamins **106** das  $\alpha$ -chirale Methylketon **122** liefern. Keton **122** sollte anschließend in einer Bor-vermittelten reagenskontrollierten Aldolreaktion nach PATERSON *et al.*<sup>76</sup> eingesetzt werden. Die Bildung des Aldolprodukts **156** konnte nicht beobachtet werden (Schema 53).

<sup>76</sup> a) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663-4684; b) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1.



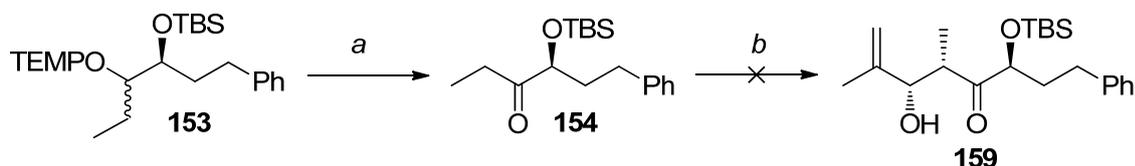
**Schema 53:** Oxidative Spaltung der N-O-Bindung und Aldolreaktion nach PATERSON *et al.*<sup>76</sup> Reaktionsbedingungen: a) 1.5 Äq. *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, 78%; b) *i.* (-)Ipc<sub>2</sub>BH, TfOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h; *ii.* (-)Ipc<sub>2</sub>BOTf, DIPEA, 2 h, 0°C; *iii.* Methacrolein, 20 h, -78°C → 0°C.

Analog dazu wurde *N*-Alkoxyamin **150** unter oxidativen Bedingungen in das  $\alpha$ -chirale Ethylketon **157** überführt und dieses ebenfalls in der Bor-vermittelten reagenskontrollierten Aldolreaktion nach PATERSON *et al.* eingesetzt. Auch mit Keton **157** konnte die Bildung des Aldolprodukts **158** nicht beobachtet werden (*Schema 54*).



**Schema 54:** Oxidative Spaltung der N-O-Bindung und Aldolreaktion nach PATERSON *et al.*<sup>76</sup> Reaktionsbedingungen: a) 1.5 Äq. *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, 87%; b) *i.* (-)Ipc<sub>2</sub>BH, TfOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h; *ii.* (-)Ipc<sub>2</sub>BOTf, DIPEA, 2 h, 0°C; *iii.* Methacrolein, 20 h, -78°C → 0°C.

Auch für das Ethylketon **154**, das aus *N*-Alkoxyamin **153** synthetisiert wurde, lieferte die Bor-vermittelte Aldolreaktion nach PATERSON *et al.* nicht das gewünschte Aldolprodukt (*Schema 55*).



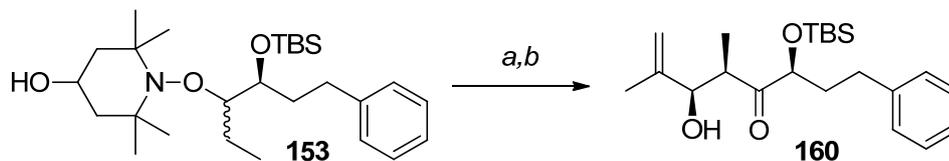
**Schema 55:** Oxidative Spaltung der N-O-Bindung und Aldolreaktion nach PATERSON *et al.*<sup>76</sup> Reaktionsbedingungen: a) 1.5 Äq. *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, 85%; b) *i.* (-)Ipc<sub>2</sub>BH, TfOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h; *ii.* (-)Ipc<sub>2</sub>BOTf, DIPEA, 2 h, 0°C; *iii.* Methacrolein, 20 h, -78°C → 0°C.

Da die Bor-vermittelten Keton-Aldolreaktionen nicht erfolgreich durchgeführt werden konnten, sollte als Alternative eine Titan-vermittelte Aldolreaktion nach URPI *et al.*<sup>77</sup> eingesetzt werden. Das hier verwendete Protokoll der Titan-vermittelte Aldolreaktion wurde im Rahmen der Totalsynthese von Thuggacin B in unserem Arbeitskreis weiterentwickelt.<sup>78</sup> Unter diesen

<sup>77</sup> a) J. Nebot, S. Figueras, P. Romea, F. Urpi, Y. Ji, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11090-11099; b) J. G. Solsona, P. Romea, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 519-522; c) A. Lorente, M. Pellicena, P. Romea, F. Urpi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 942-945.

<sup>78</sup> a) M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9274-9277; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134-9137; b) M. Bock, *Dissertation*, **2008**, Hannover.

Reaktionsbedingungen wurde das *all-syn*-Aldolprodukt **160** in 60% Ausbeute erhalten (Schema 56).



**Schema 56:** Titan-vermittelte Aldolreaktion.<sup>78</sup> Reaktionsbedingungen: a) 1.5 Äq. *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, 85%; b) i. 1.4 Äq. DIPEA, 1.2 Äq. TiCl<sub>4</sub> (1M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 1.5 h; ii. 3 Äq. Methacrolein, -45°C, 12 h, 60%.

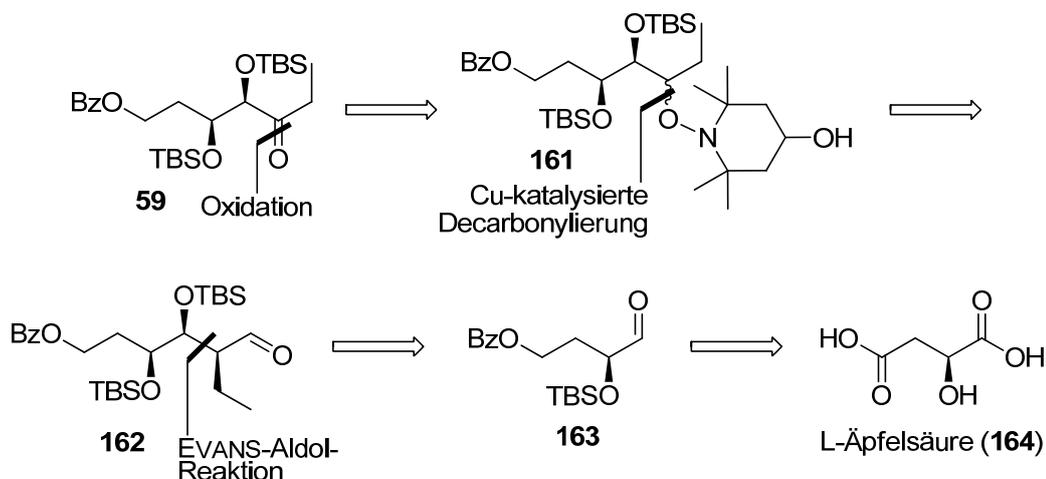
Die dargestellte Stereochemie des Aldolprodukts **160** wurde in Analogie zu den Ergebnissen von KIRSCHNING *et al.*<sup>78</sup> und URPI *et al.*<sup>77</sup> angegeben.

Nachdem der Einsatz der Decarbonylierung von Aldehyden erfolgreich in einer Aldolsequenz angewendet werden konnte, sollte diese nun ein Schlüsselschritt in der Synthese des Ketons **59** darstellen.

## 4.2 Synthese des Thuggacinintermediats **59**

### 4.2.1 Retrosynthese I

Um die Leistungsfähigkeit der zuvor entwickelten Kupfer-katalysierten Decarbonylierung von Aldehyden zu demonstrieren, sollte diese Methode als eine Schlüsselreaktion in der Synthese des Ketons **59** dienen. Die Retrosynthese zum Keton **59** ist in Schema 57 dargestellt.



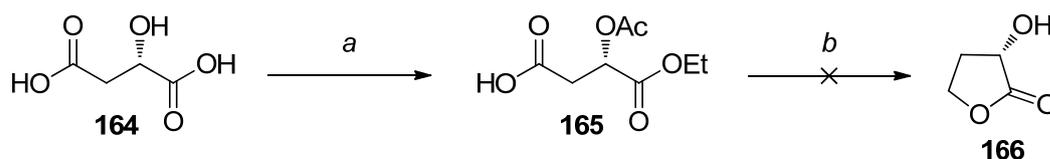
**Schema 57:** Erste Retrosynthese des Thuggacinintermediats **59** ausgehend von L-Äpfelsäure (**164**).

Das Keton **59** sollte durch eine oxidative Spaltung der N-O-Bindung des *N*-Alkoxyamins **161** dargestellt werden. Das *N*-Alkoxyamin **161** sollte durch die Kupfer-katalysierte

Decarbonylierung des Aldehyds **162** erhalten. Der Aldehyd **162** sollte in einer *syn*-selektiven EVANS-Aldolreaktion erhalten. Der  $\alpha$ -chirale Aldehyd **163** sollte ausgehend von L-Äpfelsäure (**164**) hergestellt werden.

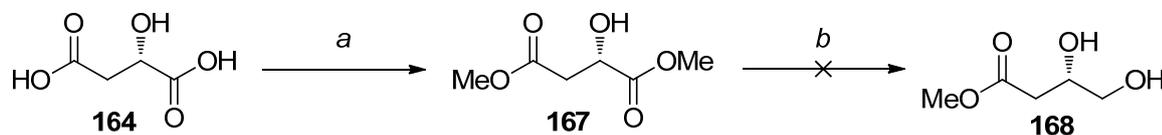
#### 4.2.2 Synthetische Studien zur Darstellung des Aldehyds **163** ausgehend von L-Äpfelsäure

Die Synthese begann ausgehend von L-Äpfelsäure (**164**), die nach einem literaturbekanntem Protokoll<sup>79</sup> zunächst in das zyklische Anhydrid überführt werden konnte. Anschließend erfolgte eine regioselektive Öffnung des Anhydrids und lieferte die Monocarbonsäure **165**. Die Carbonsäure wurde mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex zum primären Alkohol reduziert. Nach der Verseifung unter basischen Bedingungen, sollte die Lactonisierung unter sauren Bedingungen erfolgen. (*S*)-2-Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton (**166**) konnte unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch nicht erhalten werden (*Schema 58*).



**Schema 58:** Reaktionsbedingungen: a) *i.* Ac<sub>2</sub>O, AcCl, 50°C, 1.5 h; *ii.* EtOH, 50°C, 16 h, 94%; b) *i.* BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF, 0°C → RT, 17 h; *ii.* 6N NaOH, RT, 17 h; *iii.* 6N HCl.

Als mögliche alternative Darstellung des Aldehyds **163**, wurde L-Äpfelsäure (**164**) zunächst in den Dimethylester **167** überführt, der anschließend selektiv mit BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> in Gegenwart einer katalytischen Menge NaBH<sub>4</sub> zum 1,2-Diol **168** reduziert werden sollte (*Schema 59*).<sup>80</sup> Das 1,2-Diol **168** konnte nicht isoliert werden.



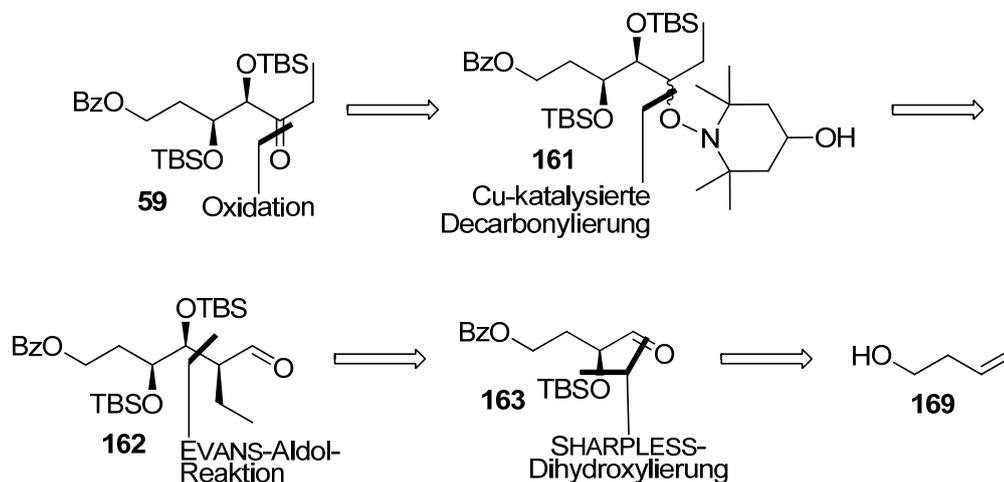
**Schema 59:** Darstellung des 1,2-Diols **168**. Bedingungen: a) AcCl, MeOH, 50°C, 16 h, 94%; b) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub> (kat.), THF, RT, 1 h.

<sup>79</sup> S.-J. Shiueey, J. J. Partridge, M. R. Uskoković, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1040-1046.

<sup>80</sup> A. Pommier, J.-P. Pons, P. J. Kocienski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7334-7339.

### 4.2.3 Retrosynthetischer Ansatz II

Da die Synthese ausgehend von L-Äpfelsäure (**164**) nicht realisiert werden konnte, sollte der  $\alpha$ -chirale, oxysubstituierte Aldehyd **163** über eine asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS von 3-Butenol (**169**) synthetisiert werden (*Schema 60*).

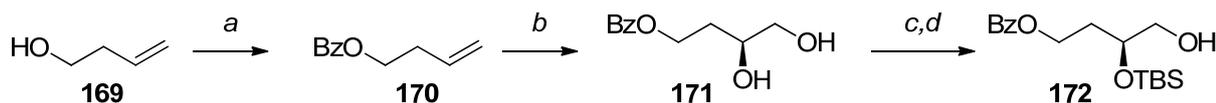


**Schema 60:** Retrosynthese II des Thuggacinintermediats **59** durch asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS.

### 4.2.4 Synthetische Studien zur Darstellung des Ketons **59** durch asymmetrische Dihydroxylierung

3-Butenol (**169**) wurde zunächst mit Benzoylchlorid in den Ester **170** überführt und anschließend mit AD-mix  $\alpha$  in einer asymmetrischen Dihydroxylierung nach SHARPLESS<sup>81</sup> in sehr guter Ausbeute in das 1,2-Diol **171** überführt. Das Diol wurde nun als Bis-TBS-Ether geschützt und anschließend der primäre TBS-Ether selektiv entschützt (*Schema 61*).

<sup>81</sup> K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. Sung Jeong, H. Lun Kwong, K. Morikawa, Z. Min Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.



**Schema 61:** Darstellung des primären Alkohols **172**. Reaktionsbedingungen: a) Benzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 16 h, 94%; b) AD-mix  $\alpha$ , CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1), 0°C, 36 h; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 2 h, 91% (über 2 Stufen); d) siehe *Tabelle 21*.

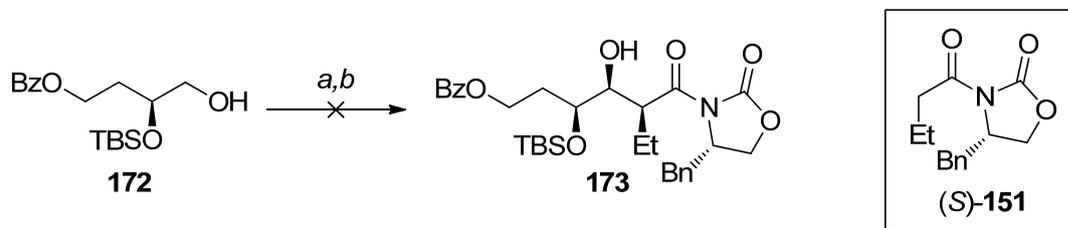
**Tabelle 21:** Entschützung des Bis-silylethers.

Eintrag	Entschützung	Ausbeute <b>172/171/SM (%)</b> <sup>a</sup>
1	30 Äq. HF·Pyridin, Pyridin, THF, 0°C → RT, 4 h	60/21/15
2	0.3 Äq. TBAF, THF, 0°C, 1 h	30/45/25
3	2.0 Äq. PPTS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 20 h	15/0/81
4	20 Äq. PPTS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 12 h	32/41/21
5	2.0 Äq. PPTS, MeOH, RT, 20 h	28/62/12
6	0.2 Äq. <i>p</i> TsOH, MeOH, RT, 30 Min	49/9/40
7	0.2 Äq. CSA, MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1), 0°C → RT, 24 h	38/55/6
8	0.5 Äq. CSA, MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1), 0°C, 7 h	54/19/27
9	CHCl <sub>3</sub> ·HCl, RT, 20 h	12/0/85

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten; SM = Startmaterial

Die beste Ausbeute für den primären Alkohol **172** konnte bei der Entschützung des Bis-TBS-Ethers unter Verwendung des HF-Pyridin-Komplexes erhalten werden (*Tabelle 21*, Eintrag 1). Unter den in *Tabelle 21* aufgeführten Bedingungen konnte stets ein gewisser Anteil des Startmaterials reisoliert werden. Außerdem wurde das Diol **171** isoliert.

Der primäre Alkohol **172** wurde mit DESS-MARTIN-Periodinan zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **163** oxidiert und dieser in der *syn*-selektiven Aldolreaktion eingesetzt. Das Aldolprodukt **173** konnte unter den Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden (*Schema 62*).



**Schema 62:** *Syn*-selektive Aldolreaktion zum Aldolprodukt **173**. Reaktionsbedingungen: a) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 30 Min; b) (*S*)-**151**, *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C → 0°C, 2 d.

Die Synthese des Ketons **59** konnte nicht realisiert werden.

## 4.3 Stereoselektive Palladium-katalysierte Umpolung mit Bis(pinakol)boronat

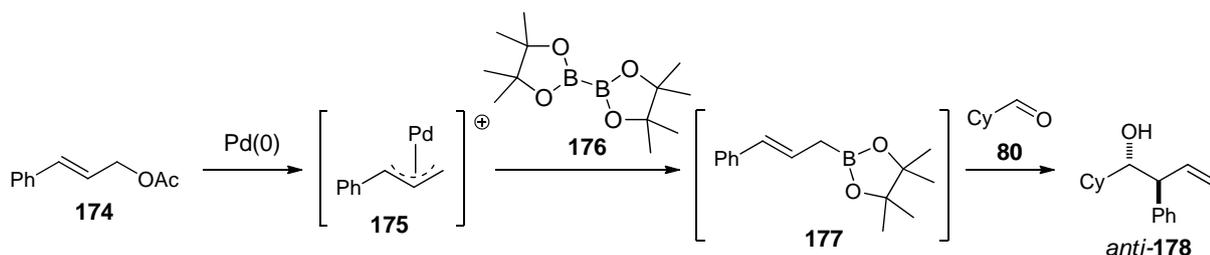
### 4.3.1 Vorarbeiten<sup>82</sup>

Die Reaktionsbedingungen basieren auf den Umpolungsreaktionen von TAMARU<sup>57</sup> und SZABÓ<sup>60</sup> und wurden von SASCHA CEYLAN<sup>82</sup> optimiert (*Tabelle 22*). Dafür wurde eine Modellreaktion bestehend aus Zimtacetat **174** und Cyclohexylcarbaldehyd **80** verwendet. Es wurden verschiedene Palladium-Quellen und Lösungsmittel untersucht. Des Weiteren wurden die Reaktionstemperaturen und Reaktionszeiten variiert. Die besten Ergebnisse wurden bei einer Reaktionstemperatur von 40°C und einer Reaktionszeit von 20 Stunden erhalten.

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mol%) und (PdallylCl)<sub>2</sub> in DMSO ergaben die besten Ergebnisse (*Tabelle 22*, Eintrag 4 und 5)<sup>83</sup> und lieferten den *anti*-Homoallylalkohol **178** in einer Ausbeute von 75% bzw. 70%. Andere Palladiumkatalysatoren führten zu niedrigeren Ausbeuten (*Tabelle 22*, Eintrag 3 und 7) oder zeigten keine Reaktion (*Tabelle 22*, Eintrag 1, 2 und 6). In Tetrahydrofuran und Dichlormethan konnte kein Reaktionsprodukt beobachtet werden (*Tabelle 22*, Eintrag 12 und 13). In Acetonitril konnte **178** in einer Ausbeute von 45% erhalten werden (*Tabelle 22*, Eintrag 10), in Toluol und DMF konnte **178** in 12% bzw. 14% erhalten werden (*Tabelle 22*, Eintrag 8 und 9). Da in allen Fällen das *anti*-Produkt **178** gebildet wurde, scheint die Reaktion über das intermediäre (*E*)-Allylboronat **177** zu verlaufen (*Tabelle 22*).

<sup>82</sup> a) M. Vogt, S. Ceylan, A. Kirschning, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6450-6456; b) M. Vogt, *Dissertation*, **2010**, Hannover; c) S. Ceylan, *Dissertation*, **2011**, Hannover.

<sup>83</sup> T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889-6892.

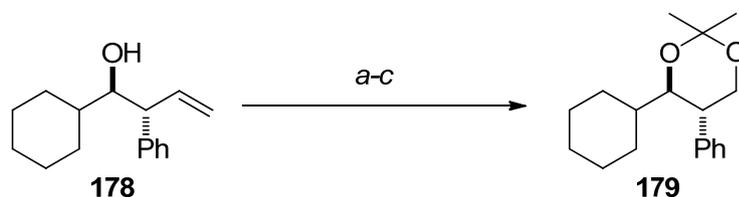
**Tabelle 22:** Optimierung der Reaktionsbedingungen der Palladium-katalysierten Umpolung mit Bis(pinakol)boronat **176**.<sup>82</sup>

Eintrag <sup>a</sup>	Pd(0)-Quelle	Lösungsmittel	Ausbeute (%) <sup>b</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	DMSO	—
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMSO	—
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DMSO	46
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DMSO	75
5	(PdallylCl) <sub>2</sub>	DMSO	70
6	Peppi <sup>TM</sup>	DMSO	—
7	Bis(acetonitril)palladiumdichlorid	DMSO	38
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Toluol	12
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DMF	14
10	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	MeCN	45
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	—
12	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1.2 Äq. **176**, 1.0 Äq. **80**, 1.2 Äq. **174**, 10 mol% Katalysator, 40°C, 20 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute, *d.r.* >20:1.

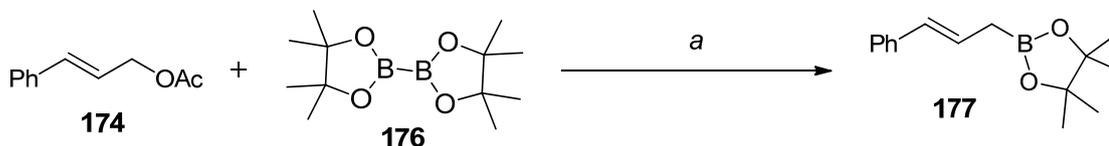
Für die Strukturaufklärung der relativen Konfiguration des Homoallylalkohols wurde **178** ozonisiert und mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol reduziert. Das Diol wurde dann in das Acetonid **179** überführt (Schema 63).<sup>82</sup>



**Schema 63:** Aufklärung der relativen Stereochemie von **178**.<sup>82</sup> Reaktionsbedingungen: a) *i.* O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, *ii.* Me<sub>2</sub>S; b) LiAlH<sub>4</sub>, THF; c) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80% über drei Stufen.

Nach der Methode von RYCHNOWSKY *et al.* konnte durch die Analyse der Kopplungskonstanten die *anti*-Konfiguration des Acetonids **179** bestätigt werden.<sup>84</sup>

S. CEYLAN konnte zeigen, dass bei der Palladium-katalysierte Umpolung selektiv das (*E*)-Allylboronat **177** gebildet wird. Das (*E*)-Allylboronat **177** konnte als einziges Stereoisomer in einer Ausbeute von 82% isoliert werden (*Schema 64*).<sup>82</sup>



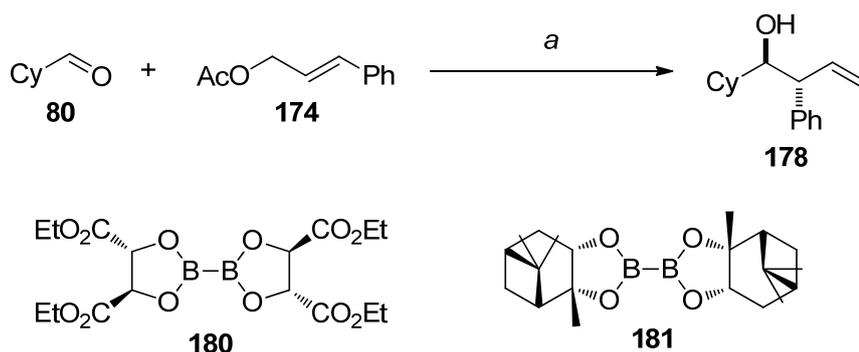
**Schema 64:** Darstellung von (*E*)-Allylboronat **177**.<sup>82</sup> Reaktionsbedingungen: a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO, 40°C, 20 h, 82%.

Anschließend wurde der Einfluss der chiralen Boronate **180** und **181** auf die Stereoselektivität der Umpolungsreaktion untersucht (*Tabelle 23*).<sup>82,85</sup>

Bei Verwendung der chiralen Diboronate D-/L-**180** konnten nur mäßige Ausbeuten und mäßige Enantiomerenüberschüsse (*ee*) erzielt werden (*Tabelle 23*, Eintrag 1 und 2). Mit den chiralen Boronaten (+)/(-)-**181** konnten die Ausbeuten gesteigert werden, jedoch verschlechterten sich die Enantiomerenüberschüsse (*Tabelle 23*, Eintrag 3 und 4). Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der leicht erhöhten Reaktionstemperatur liegen. Die Bildung des intermediären Allylboronats erfordert leicht erhöhte Temperaturen, die Selektivität der Allylierung ist im Allgemeinen jedoch bei tiefen Temperaturen wesentlich höher.

<sup>84</sup> S. Rychnowski, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948. Die große Kopplungskonstante von  $J = 10.8$  Hz legt eine *anti*-Konfiguration nahe.

<sup>85</sup> S. Sebelius, K. J. Szabó, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2539-2547.

**Tabelle 23:** Asymmetrische Crotylierung unter Verwendung der chiralen Diboronate **180** und **181**.<sup>82</sup>

Eintrag <sup>a</sup>	Diboronat	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	L- <b>180</b>	39	37
<b>2</b>	D- <b>180</b>	41	40
<b>3</b>	(-)- <b>181</b>	50	19
<b>4</b>	(+)- <b>181</b>	60	21

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1.2 Äq. Diboronat **180** oder **181**, 1.0 Äq. **80**, 1.2 Äq. **174**, 10 mol% Katalysator, 40°C, 20 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute.

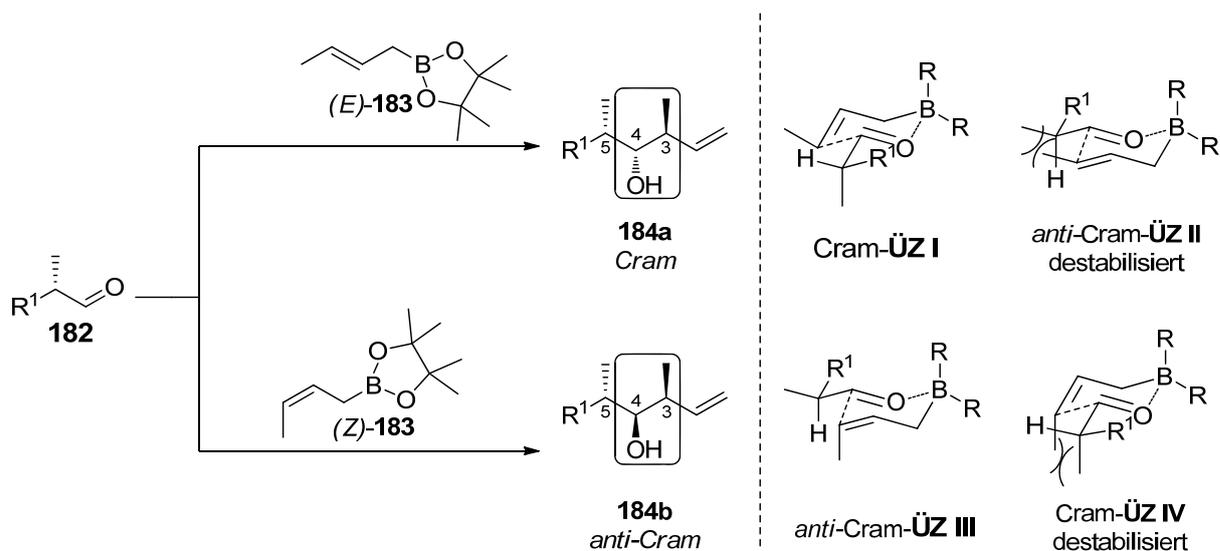
<sup>c</sup> bestimmt durch chirale GC-Analyse.

Das Konzept der Reagenzkontrolle wurde aufgrund dieser Ergebnisse verworfen und stattdessen das Konzept der Substratkontrolle untersucht.

Die Untersuchung unter substratkontrollierten Bedingungen sollte an verschiedenen  $\alpha$ -chiralen Aldehyden durchgeführt werden. Die Umpolung von Allylacetaten entspricht den von HOFFMANN und ROUSH entwickelten Crotylborationen, bei denen ein substituiertes Allylboran oder Allylboronat mit einem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd umgesetzt wird (Schema 65).<sup>62,86</sup>

HOFFMANN und ROUSH beobachteten die bevorzugte Bildung des 4,5-*syn*-3,4-*anti*-Produkts **184a** bei der Reaktion eines  $\alpha$ -chiralen methylsubstituierten Aldehyds mit (*E*)-Crotylboronat **183**. Das Reaktionsprodukt **184a** folgt der *Cram*-Selektivität. Bei der Umsetzung eines  $\alpha$ -chiralen Aldehyds mit (*Z*)-Crotylboronat **183** wurde bevorzugt das 4,5-*anti*-3,4-*syn*-Produkt **184b** erhalten, welches das *anti-Cram*-Produkt darstellt (Schema 65).

<sup>86</sup> a) R. W. Hoffmann, H. Brinkmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2395-2401; b) R. W. Hoffmann, H. Brinkmann, G. Frenking, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2387-2394.

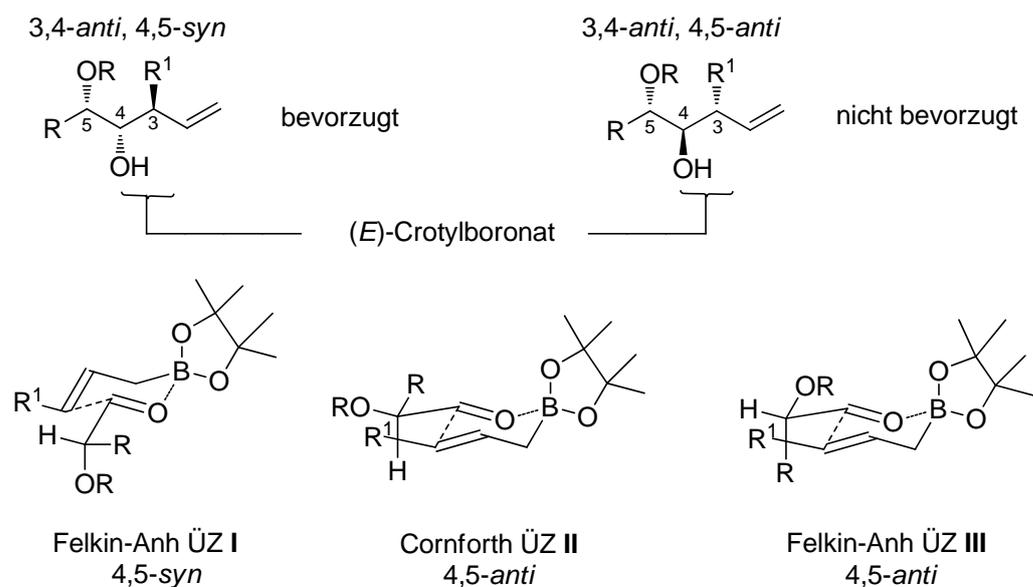


**Schema 65:** Crotylierung nach HOFFMANN und ROUSH unter substratkontrollierten Bedingungen.<sup>62,86</sup>

Das HOFFMANN-Modell sieht die Ursache dieser Stereoinduktion hauptsächlich in sterischen Wechselwirkungen begründet, die die jeweiligen Übergangszustände der Crotylierungsreaktion begünstigen oder destabilisieren (*Schema 65*).<sup>62,86</sup>

Für das (*E*)-Crotylboronat **183** ist der Cram-Übergangszustand **I** begünstigt, da die Abstoßung zwischen Aldehyd und Crotylboronat vermindert ist. Im *anti*-Cram-Übergangszustand **II** stoßen sich die Substituenten des Aldehyds und des Allylboronats ab. Für das (*Z*)-konfigurierte Allylboronat **183** ist der Cram-Übergangszustand **IV** durch die sterische Abstoßung destabilisiert, während der *anti*-Cram-Übergangszustand **III** hier bevorzugt ist. In den beiden Übergangszuständen **III** und **IV** nehmen die Substituenten eine äquatoriale Position ein.

Das ROUSH-Modell betrachtet verstärkt die elektronischen Effekte. Bei der Verwendung von (*E*)-Allylboronaten sollten nur die 3,4-*anti*-Homoallylalkohole entstehen.

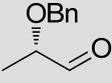
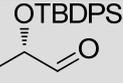
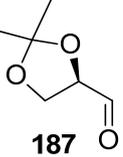
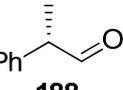


**Schema 66:** Übergangszustände nach ROUSH bei der Crotylierung von  $\alpha$ -chiralen Aldehyden.

Der FELKIN-AHN-Übergangszustand **I** führt zu dem 4,5-*syn*-Crotylierungsprodukt, während der FELKIN-AHN-Übergangszustand **III** das nicht bevorzugte 4,5-*anti*-Crotylierungsprodukt liefert. HOFFMANN und ROUSH beobachteten, dass bei der Umsetzung von  $\alpha$ -oxysubstituierten Aldehyden mit (*E*)-Allylboronaten das 4,5-*anti*-Produkt mit leichter Bevorzugung gebildet wurde. Der elektronisch günstigere Cornforth-Übergangszustand **II** wurde dabei für die Entstehung des Produkts zusätzlich diskutiert (*Schema 66*).

Um die von HOFFMANN und ROUSH beschriebene Crotylierung und die Palladium-katalysierte Umpolung direkt miteinander vergleichen zu können, wurden die verwendeten Aldehyde **185**, **186**, **187** und **188** unter den Palladium-katalysierten Umpolungsbedingungen und den HOFFMANN- bzw. ROUSH-Bedingungen umgesetzt (*Tabelle 24*).<sup>82</sup>

**Tabelle 24:** Vergleich zwischen der Palladium-katalysierten Umpolung und den Crotylborierungen nach HOFFMANN und ROUSH.

Eintrag	Aldehyd	Bedingungen	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	<i>d.r.</i> (4,5- <i>syn</i> :4,5- <i>anti</i> )
1	 <b>185</b>	HOFFMANN <sup>a,d</sup>	97	1:1:1
2		Pd-katalysierte Umpolung <sup>c</sup>	79	3:1
3	 <b>186</b>	HOFFMANN <sup>a</sup>	quant.	1:1
4		ROUSH <sup>b</sup>	97	1.3:1
5		Pd-katalysierte Umpolung <sup>c</sup>	73	10:1
6	 <b>187</b>	ROUSH <sup>b,d</sup>	50	1:1
7		Pd-katalysierte Umpolung <sup>c</sup>	58	1.3:1
8	 <b>188</b>	HOFFMANN <sup>a,d</sup>	53	3:1
9		ROUSH <sup>b</sup>	88	3:1
10		Pd-katalysierte Umpolung <sup>c</sup>	54	5:1

<sup>a</sup> HOFFMANN-Bedingungen: 1.0 Äq. Aldehyd, 1.0 Äq. (*E*)-Crotylboronat **183**, 3 d, RT.

<sup>b</sup> ROUSH-Bedingungen: 1.2 Äq. Aldehyd, 1.0 Äq. (*E*)-Crotylboronat **183**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C.

<sup>c</sup> Palladium-katalysierte Umpolung: 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 1.0 Äq. Aldehyd, 1.2 Äq. Allylacetat **191**, 1.2 Äq. Bis(pinakol)boronat **176**, DMSO, 40°C, 20 h.

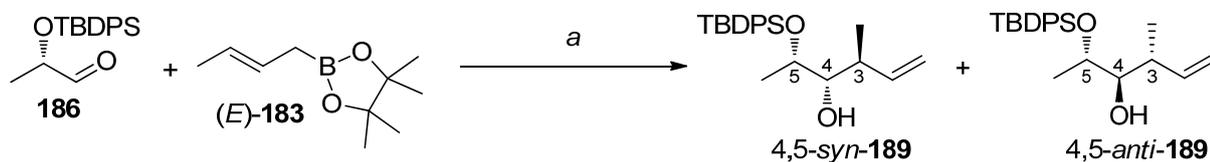
<sup>d</sup> Literaturwert.

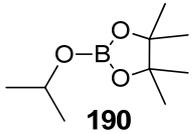
In allen Fällen konnte mit der entwickelten Palladium-katalysierten Umpolung eine höhere Selektivität erzielt werden als unter den HOFFMANN- und ROUSH-Bedingungen. Des Weiteren wurde das 4,5-*syn*-Produkt mit deutlicher Bevorzugung erhalten. Unter den HOFFMANN- und ROUSH-Bedingungen ergab die Reaktion meist etwas höhere Ausbeuten.

Die Palladium-katalysierte Umpolung unterscheidet sich nur durch die *in situ* Generierung der Allylboronate von den von HOFFMANN und ROUSH entwickelten Methoden. Die Reaktion sollte somit über die gleichen ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustände verlaufen.

Nachfolgend wurde der Einfluss der verschiedenen Additive in der Palladium-katalysierten Reaktion auf die Diastereoselektivität der Crotylborierung von Aldehyd **186** nach HOFFMANN untersucht (*Tabelle 25*).<sup>82</sup>

**Tabelle 25:** Einfluss der verschiedenen Additive auf die Diastereoselektivität der Crotylborierung nach HOFFMANN.<sup>82</sup>

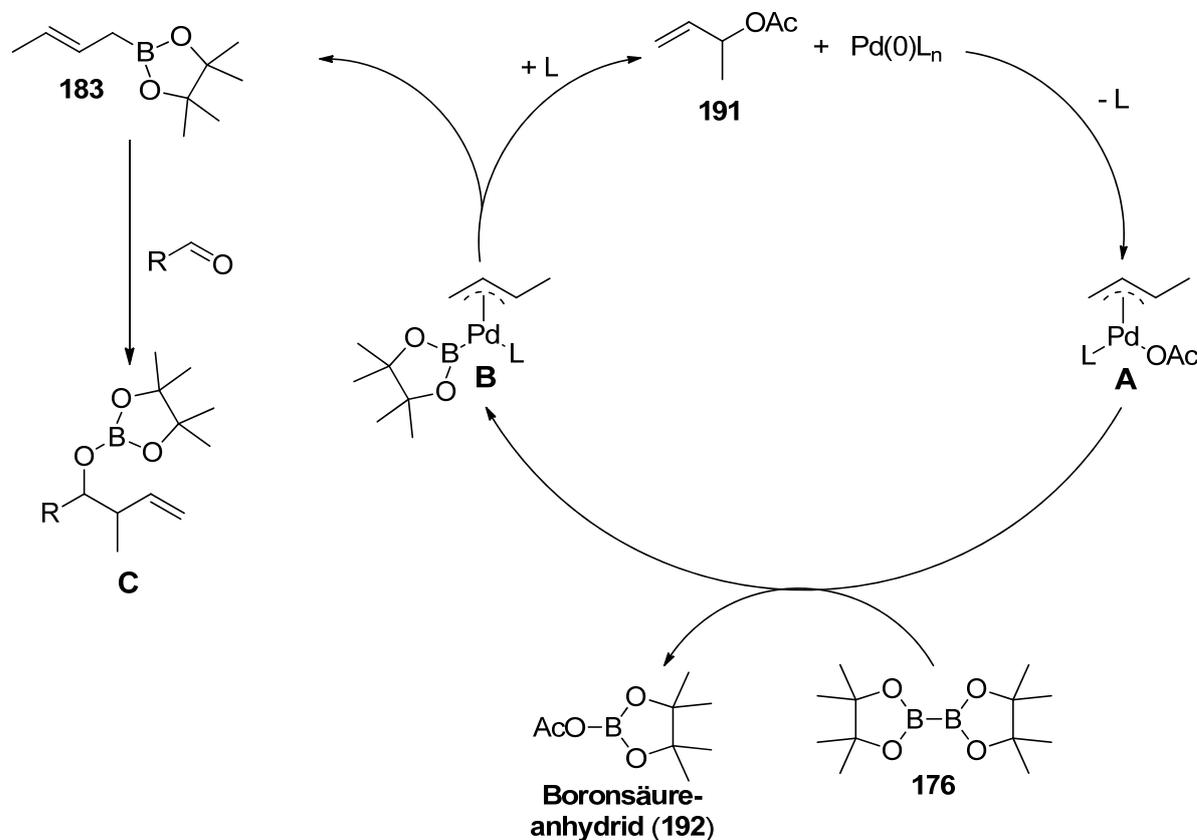


Eintrag <sup>a</sup>	Additive oder modifizierte Bedingungen	Ausbeute (%)	d.r. (4,5-syn:4,5-anti)
1	keine (HOFFMANN-Bedingungen)	quant.	1:1
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (10 mol%)	79	1:1
3	DMSO	47	1:1
4	40°C	49	1:1
5	Boronat <b>176</b> (1.2 Äq.), Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (10 mol%), DMSO, 40°C	quant.	1:1
6	 <b>190</b>	80	1.7:1
7	Pinakolboran (1.2 Äq.)	66	1:1

<sup>a</sup> Bedingungen: *i.* Additiv, 3 d, RT; *ii.* Triethanolamin, 1 d, RT.

Bei Zugabe von Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> konnte kein Einfluss auf die Selektivität der Reaktion beobachtet werden (*Tabelle 25*, Eintrag 2). Wurde DMSO als Lösungsmittel eingesetzt oder die Reaktionstemperatur auf 40°C erhöht, so konnte ebenfalls kein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet werden. In diesen Fällen wurden reduzierte Ausbeuten erhalten (*Tabelle 25*, Eintrag 3 und 4). Durch Zugabe des Reaktionsgemischs aus der Pd-katalysierten Umpolung, bestehend aus Boronat **176**, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> und DMSO, und eine Erhöhung der Temperatur auf 40°C konnte das Reaktionsprodukt in quantitativer Ausbeute isoliert werden, jedoch blieb die Selektivität unverändert (*Tabelle 25*, Eintrag 5). Schließlich wurden der Reaktion die Borhaltigen Lewis-Säuren Pinakolboran bzw. Boronat **190** zugegeben. Die Zugabe von Pinakolboran zeigte keinen Einfluss auf die Selektivität, während bei der Verwendung des Boronats **190** eine leichte Bevorzugung des 4,5-syn-Produkts beobachtet werden konnte (*Tabelle 25*, Eintrag 6 und 7).

Nach einer genauen Betrachtung des Katalysezyklus der Palladium-katalysierten Umpolungsreaktion, postulierten KIRSCHNING *et al.* die Bildung des Boronsäureanhydrids (**192**), das als Lewis-Säure fungieren könnte (Schema 67).<sup>82</sup>



**Schema 67:** Postulierter Katalysezyklus der Umpolungsreaktion nach KIRSCHNING *et al.*<sup>82</sup>

Zu Beginn der Reaktion findet die oxidative Addition des Palladium(0)katalysators an das Allylsubstrat **191** unter Bildung des  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexes **A** statt.<sup>87</sup> In Analogie zu anderen Dimetallreagenzien, wie beispielsweise Hexaalkyl-/aryldisilanen ( $R_3Si-SiR_3$ ) oder -distannanen ( $R_3Sn-SnR_3$ ), wird ein Ligandenaustausch am Palladium unter Bildung des Allyl-Komplexes **B** angenommen. Das Acetat im Komplex **A** wird durch ein Pinakolboronat ersetzt.<sup>88,89</sup> Als Nebenprodukt dieses Ligandenaustauschs wird das Boronsäureanhydrid (**192**) erhalten. Durch den anschließenden nukleophilen Angriff wird das intermediäre ( $E$ )-Allylboronat **183** gebildet, welches durch Reaktion mit dem jeweiligen Aldehyd in das Kupplungsprodukt **C** und durch nachfolgende Hydrolyse in den entsprechenden Homoallylalkohol überführt wird. Der Ligandenaustausch ist in Gegenwart stark koordinierender Ligan-

<sup>87</sup> J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis: Innovations, in: Organic Synthesis, Wiley, Chichester, **1995**.

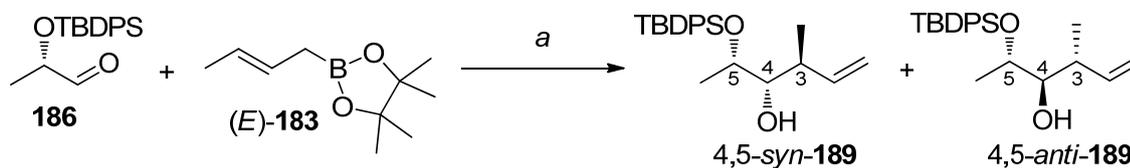
<sup>88</sup> T. Ishiyama, T.-A. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889-6892.

<sup>89</sup> a) Y. Tsuji, M. Funato, M. Ozawa, H. Ogiyama, S. Kajita, T. J. Kawamura, *Org. Chem.* **1996**, *61*, 5779-5787; b) I. Macsári, E. Hupe, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9547-9556.

den (z.B. Phosphane oder Halogenide) erschwert und entspricht der Beobachtung, dass bei Verwendung von Phosphan-haltigen katalytischen Systemen keine Reaktion stattfand (Tabelle 22, Eintrag 1 und 2).

Da bei allen durchgeführten Reaktionen nur das entsprechende 3,4-*anti*-Produkt erhalten wurde, muss die Umpolungsreaktion über das sterisch weniger gehinderte (*E*)-Allylboronat **183** verlaufen, weshalb nur zwei mögliche Produkte gebildet werden können (Schema 66).

Die mögliche *in situ* Bildung des Borsäureanhydrids (**192**) könnte für die hohe Selektivität in der Pd-katalysierten Umpolung verantwortlich sein (Schema 67). MONIKA VOGT konnte in einer ersten Untersuchung zeigen, dass unter HOFFMANN-Bedingungen und der Zugabe der Lewis-Säure BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O Homoallylalkohol **189** in einem Diastereomerenverhältnis von 7:1 (4,5-*syn*:4,5-*anti*) erhalten wurde (Schema 68).<sup>82c</sup>



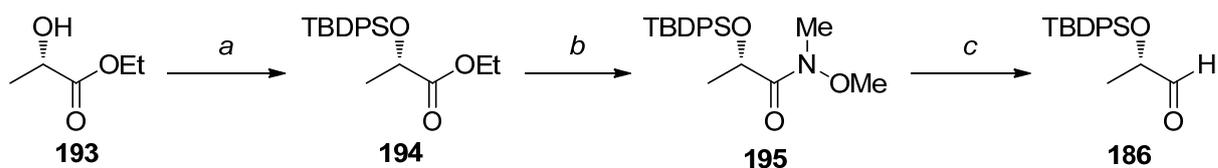
**Schema 68:** Einfluss der Lewis-Säure BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> auf die Crotylborierungen unter HOFFMANN-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) 1.0 Äq. **186**, 1.0 Äq. (*E*)-**183**, 1.0 Äq. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, 3 d, RT, b) Triethanolamin, 1 d, RT, ~80%, *d.r.* 7:1 (4,5-*syn*:4,5-*anti*).

Im Folgenden sollte der Einsatz verschiedener Lewis-Säuren genauer untersucht werden.

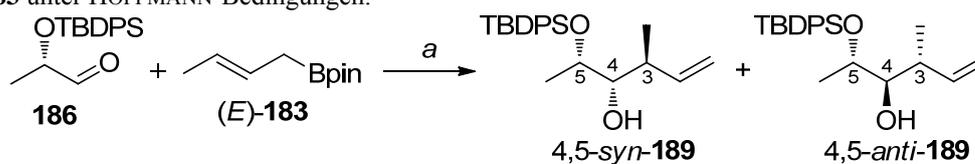
### 4.3.2 Palladium-katalysierte Umpolung mit Boronat **176** unter substratkontrollierten Bedingungen

Aufbauend auf den Arbeiten von MONIKA VOGT und SASCHA CEYLAN,<sup>82</sup> wurde die Crotylierungsreaktion von Aldehyd **186** und (*E*)-Allylboronat **183** unter Verwendung verschiedener Lewis-Säuren und Additiven unter HOFFMANN-Bedingungen untersucht (Tabelle 26). Dafür wurde zunächst der (*L*)-Milchsäureethylester **193** unter literaturbekannten Bedingungen in den entsprechenden Aldehyd **186** überführt (Schema 69).<sup>90</sup>

<sup>90</sup> I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639-652.



**Schema 69:** Synthese des (*S*)-Milchsäurealdehyds **186**. Reaktionsbedingungen: a) TBDPSCl, Imidazol, 4-DMAP, THF, 0°C → 40°C, 24 h, quant.; b) MeONHMe·HCl, <sup>i</sup>PrMgCl, THF, -20°C, 92%; c) DIBAL-H, THF, -78°C, 30 Min, quant.

**Tabelle 26:** Untersuchung von verschiedenen Additiven in der Crotylierung von Aldehyd **186** und (*E*)-Allylboronat **183** unter HOFFMANN-Bedingungen.

Eintrag <sup>a</sup>	Additive oder modifizierte Bedingungen	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	d.r. (4,5- <i>syn</i> :4,5- <i>anti</i> ) <sup>c</sup>
1	—	98	1:1
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	61	<i>syn</i>
3	B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	49	6:1
4	Sn(OTf) <sub>2</sub>	51	4:1
5	BCl <sub>3</sub>	43	5:1
6	TMSCl	32	6:1
7	TMSOTf	47	9:1
8	SbCl <sub>5</sub>	41	<i>syn</i>
9	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	72	3:1
10	FeCl <sub>3</sub>	80	2:1
11	Montmorillonit KSF	47	1.5:1
12	Zn(OTf) <sub>2</sub>	80	1.5:1
13	Sc(OTf) <sub>3</sub>	79	1.6:1
14	(R)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat	80	1.5:1
15	Bu <sub>2</sub> BOTf	82	1.5:1
16	AlMe <sub>2</sub> Cl	81	1.8:1
17	Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>	75	1.7:1
18	BEt <sub>3</sub>	85	1.1:1
19	BEt <sub>2</sub> OMe	86	1.1:1
20	B(OH) <sub>3</sub>	81	1.2:1
21	AcOH	95	1.4:1
22	<i>p</i> TsOH·H <sub>2</sub> O	22	—
23	B(OMe) <sub>3</sub>	24	—
24	ZnCl <sub>2</sub>	56	1.5:1
25	ZnI <sub>2</sub>	25	1.6:1
26	1 eq BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	52	<i>syn</i>
27	5 mol% BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	41	>20:1
28	5 mol% B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	81	1.7:1

<sup>a</sup> Bedingungen: *i.* 1.0 Äq. **186**, 1.0 Äq. (*E*)-**183**, DMSO, 20 mol% Additiv, RT, 3 d; *ii.* Triethanolamin, RT, 1 d.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute beider Diastereomere.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie.

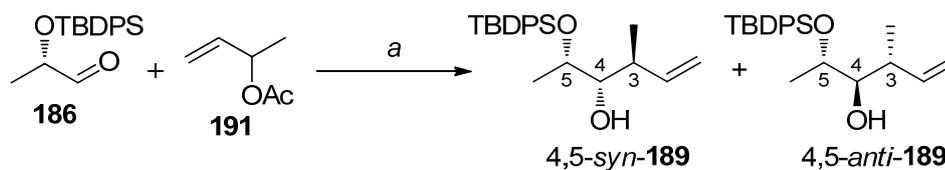
Unter den literaturbekannten HOFFMANN-Bedingungen, wurde ohne weitere Additive der Homoallylkohol **189** in 98% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 erhalten (*Tabelle 26*, Eintrag 1) und entspricht den früheren Beobachtungen dieser Reaktion.<sup>86</sup> Wurde der Reaktionslösung  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Lewis-Säure zugesetzt, wurde selektiv das 4,5-*syn*-Diastereomer **189** in einer Ausbeute von 61% erhalten (*Tabelle 26*, Eintrag 2). Auch bei der Verwendung eines Äquivalents  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  wurde ebenfalls exklusiv das 4,5-*syn*-Diastereomer **189** erhalten, jedoch sinkt die Ausbeute auf 52% (*Tabelle 26*, Eintrag 26). Mit nur 5 mol%  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  konnte das 4,5-*syn*-Diastereomer **189** in einem Diastereomerenverhältnis von >20:1 erhalten werden. Allerdings sank dabei die Ausbeute überraschend auf 41% (*Tabelle 26*, Eintrag 27).

Die Bor-haltige Lewis-Säure Tris(pentafluorphenyl)boran lieferte **189** in einer Ausbeute von 49% und einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 (*Tabelle 26*, Eintrag 3), während nur 5 mol% Tris(pentafluorphenyl)boran **189** in einer Ausbeute von 81% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.7:1 ergab (*Tabelle 26*, Eintrag 28). Die Verwendung der stärkeren Lewis-Säure  $\text{BCl}_3$  lieferte **189** in einer Ausbeute von 43% und einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 (*Tabelle 26*, Eintrag 5). Eine Ausbeute von 51% von **189** und ein Diastereomerenverhältnis von 4:1 lieferte die Verwendung von  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (*Tabelle 26*, Eintrag 4). Die Zugabe der Silyl-haltige Lewissäure TMSOTf ergab **189** in einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 und einer Ausbeute von 47%, während der Einsatz von  $\text{TMSCl}$  **189** in einer Ausbeute von 32% und einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 lieferte (*Tabelle 26*, Eintrag 6 und 7). Die Lewis-Säure  $\text{SbCl}_5$  ergab exklusiv das 4,5-*syn*-Diastereomer **189** in 41% Ausbeute und der Zusatz von  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  führte zu **189** in einer Ausbeute von 72% und einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 (*Tabelle 26*, Eintrag 8 und 9). Durch die Zugabe von  $\text{FeCl}_3$  wurde **189** in 80% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 erhalten (*Tabelle 26*, Eintrag 10). Die Zugabe von  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  ergab **189** in einem Diastereomerenverhältnis von 1.6:1 und einer Ausbeute von 79% (*Tabelle 26*, Eintrag 13). Die Verwendung des Tons Montmorillonit KSF ergab **189** in einer Ausbeute von 47% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 (*Tabelle 26*, Eintrag 11). Die Verwendung der Zinkhaltigen Lewis-Säure  $\text{ZnI}_2$  ergab **189** in geringer Diastereoselektivität von 1.6:1 und einer geringen Ausbeute von 25% (*Tabelle 26*, Eintrag 25), während  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  und  $\text{ZnCl}_2$  **189** jeweils in einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 und in Ausbeuten von 80% bzw. von 56% ergaben (*Tabelle 26*, Eintrag 12 und 24). Die Lewis-Säure  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  ergab **189** in 82% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 (*Tabelle 26*, Eintrag 15),  $\text{AlMe}_2\text{Cl}$  lieferte **189** in einer Ausbeute von 81% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.8:1 (*Tabelle*

26, Eintrag 16) und  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  führte zu einer Ausbeute von 75% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.7:1 (Tabelle 26, Eintrag 17). Bei der Verwendung von  $\text{BEt}_3$  und  $\text{BEt}_2\text{OMe}$  verlief die Crotylierung mit einer Ausbeute von 85% bzw. 86% unselektiv (Tabelle 26, Eintrag 18 und 19). Die Zugabe des Borsäureesters  $\text{B}(\text{OMe})_3$  ergab **189** in geringer Ausbeute von 24% (Tabelle 26, Eintrag 23). Schließlich wurden verschiedene BRØNSTED-Säuren getestet. Dabei wurde durch die Zugabe von  $\text{AcOH}$  die beste Ausbeute von 95% erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 1.4:1 (Tabelle 26, Eintrag 21). Die Verwendung von  $\text{B}(\text{OH})_3$  lieferte **189** in einer Ausbeute von 81% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 (Tabelle 26, Eintrag 20). Durch die Zugabe von  $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  verminderte sich die Ausbeute auf nur 22% (Tabelle 26, Eintrag 22). Die chirale BRØNSTED-Säure (*R*)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat ergab **189** in einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 und einer Ausbeute von 80% (Tabelle 26, Eintrag 14).

Insgesamt zeigten diese Untersuchungen eine Bevorzugung des 4,5-*syn*-Diastereomers, wenn eine Lewis-Säure in der Crotylierungsreaktion eingesetzt wurde. Die Lewis-Säuren  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  und  $\text{SbCl}_5$  lieferten exklusiv das 4,5-*syn*-Diastereomer. Durch die Zugabe der Additive waren die Ausbeuten in allen Fällen schlechter. Lediglich der Einsatz von  $\text{AcOH}$  zeigte vergleichbare Ausbeuten im Vergleich zu Eintrag 1 (Tabelle 26).

Diese ersten Untersuchungen verschiedener Lewis-Säuren wurden auf die Palladium-katalysierte Umpolung von Allylacetat **191** und TBDPS-geschütztem Aldehyd **186** übertragen (Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Untersuchung von verschiedenen Additiven in der Pd-katalysierten Umpolung von Allylacetat **191** und Aldehyd **186**.

Eintrag <sup>a</sup>	Additive oder modifizierte Bedingungen	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	d.r. (4,5-syn:4,5-anti) <sup>c</sup>
1	—	78	1.4:1
2	Sc(OTf) <sub>3</sub>	61	1.5:1
3	La(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	60	1.2:1
4	In(OTf) <sub>3</sub>	60	1.5:1
5	InCl <sub>3</sub>	69	1.2:1
6	AgOTf	67	1.4:1
7	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	58	1.5:1
8	NaOAc	62	1.2:1
9	FeCl <sub>3</sub>	64	1.4:1
10	<i>p</i> TsOH·H <sub>2</sub> O	68	4:1
11	<i>p</i> TsOH	67	6:1
12	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	74	1.4:1
13	Mg(OTf) <sub>2</sub>	67	1.4:1
14	ZnBr <sub>2</sub>	61	1.5:1
15	CuF <sub>2</sub>	62	1.2:1
16	( <i>R</i> )-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat	63	1.5:1
17	Ph <sub>3</sub> C <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	74	1.4:1
18	TMSOTf	47	2.5:1
19	TiCl <sub>4</sub>	Zersetzung	
20	BBr <sub>3</sub>	Zersetzung	
21	BCl <sub>3</sub>	Zersetzung	
22	PhBCl <sub>2</sub>	Zersetzung	

<sup>a</sup> Bedingungen: 1.0 Äq. **186**, 1.2 Äq. Allylacetat **191**, 1.2 Äq. B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **176**, 20 mol% Additiv, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO, 40°C, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute beider Diastereomere.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie.

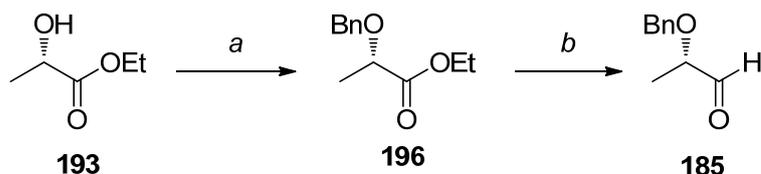
Wurde die Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion ohne Additive durchgeführt, so wurde der Homoallylalkohol **189** in einer Ausbeute von 78% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 erhalten (Tabelle 27, Eintrag 1). Die Zugabe von Sc(OTf)<sub>3</sub> lieferte den Homoallyl-

alkohol **189** in einer Ausbeute von 61% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 (*Tabelle 27*, Eintrag 2). **189** wurde durch die Zugabe von  $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  in einer Ausbeute von 60% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 erhalten (*Tabelle 27*, Eintrag 3).

Durch Zugabe der Indium-haltigen Lewis-Säuren  $\text{In}(\text{OTf})_3$  und  $\text{InCl}_3$  konnte **189** in einer Ausbeute von 60% bzw. 69% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 bzw. von 1.2:1 erhalten werden (*Tabelle 27*, Eintrag 4 und 5). Die Zugabe von  $\text{AgOTf}$  ergab **189** in einer Ausbeute von 67% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 (*Tabelle 27*, Eintrag 6). Durch die Zugabe von  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  konnte **189** in 58% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 isoliert werden (*Tabelle 27*, Eintrag 7).

Durch die Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat konnte **189** in einer Ausbeute von 68% und einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 isoliert werden (*Tabelle 27*, Eintrag 10). Wurde *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zuvor azeotrop mit Toluol getrocknet, so wurde **189** in vergleichbarer Ausbeute von 67% und einem leicht höherem Diastereomerenverhältnis von 6:1 erhalten (*Tabelle 27*, Eintrag 11). Die Zugabe der Lewis-Säure  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  lieferte den Homoallylalkohol **189** in einer Ausbeute von 74% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 (*Tabelle 27*, Eintrag 12). Durch den Einsatz von  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$  wurde **189** in einer Ausbeute von 67% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 erhalten (*Tabelle 27*, Eintrag 13). **189** wurde in einer Ausbeute von 61% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten, wenn der Palladium-katalysierten Umpolungsreaktion  $\text{ZnBr}_2$  zugegeben wurde (*Tabelle 27*, Eintrag 14). Unter Verwendung von  $\text{CuF}_2$  wurde **189** in einer Ausbeute von 62% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 erhalten (*Tabelle 27*, Eintrag 15). Der Einsatz der chiralen BRÖNSTED-Säure (*R*)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat ergab **189** in einer Ausbeute von 63% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 (*Tabelle 27*, Eintrag 16). Die Zugabe von Triphenylcarbonium-tetrafluorborat ergab **189** in einer Ausbeute von 74% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 (*Tabelle 27*, Eintrag 17). Der Einsatz von  $\text{TMSOTf}$  lieferte **189** in einer Ausbeute von 47% und einem Diastereomerenverhältnis von 2.5:1 (*Tabelle 27*, Eintrag 18). Bei der Verwendung der starken Lewis-Säuren  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{BCl}_3$  und  $\text{PhBCl}_2$  konnte nur Zersetzung beobachtet werden (*Tabelle 27*, Eintrag 19, 20, 21 und 22).

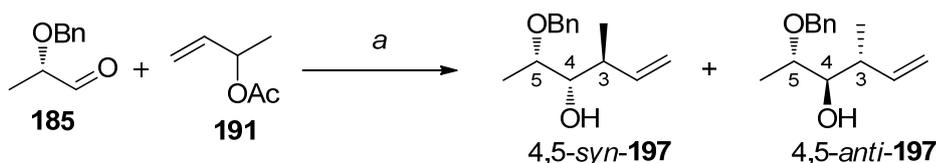
In der Palladium-katalysierte Umpolung von Allylacetat **191** wurde zusätzlich der Benzylgeschützte Aldehyd **185** untersucht. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 28* zusammengefasst.



**Schema 70:** Synthese des (*S*)-Milchsäurealdehyds **185**. Reaktionsbedingungen: a) BnBr, NaH, THF, 0°C → RT, 24 h, 78%; b) DIBAL-H, Et<sub>2</sub>O, -78°C, 10 Min, 86%.

Wurde die Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion ohne Additive durchgeführt, so wurde der Homoallylalkohol **197** in 78% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 erhalten (*Tabelle 28*, Eintrag 1) und entspricht exakt dem Ergebnis der Umpolungsreaktion mit dem TBDPS-geschützten Milchsäurealdehyd **186**. (vgl. *Tabelle 27*, Eintrag 1). Somit scheint die  $\alpha$ -Oxy-Schutzgruppe keinen Einfluss auf die Ausbeute und die Diastereoselektivität der Reaktion zu haben, wenn der Reaktionslösung keine Additive zugegeben werden.

**Tabelle 28:** Untersuchung von verschiedenen Additiven in der Pd-katalysierten Umpolung von Allylacetat **191** und Aldehyd **185**.



Eintrag <sup>a</sup>	Additive oder modifizierte Bedingungen	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	d.r. (4,5- <i>syn</i> :4,5- <i>anti</i> ) <sup>c</sup>
1	—	78	1.4:1
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	77	>20:1
3	Mg(OTf) <sub>2</sub>	67	1.4:1
4	ZnBr <sub>2</sub>	61	1.5:1
5	Sc(OTf) <sub>3</sub>	62	1.2:1
6	Zn(OTf) <sub>2</sub>	81	1.2:1
7	TiCl <sub>4</sub>	Zersetzung	
8	BBr <sub>3</sub>	Zersetzung	
9	BCl <sub>3</sub>	Zersetzung	
10	PhBCl <sub>2</sub>	Zersetzung	

<sup>a</sup> Bedingungen: 1.0 Äq. **185**, 1.2 Äq. Allylacetat **191**, 1.2 Äq. B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **176**, 20 mol% Additiv, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO, 40°C, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute beider Diastereomere.

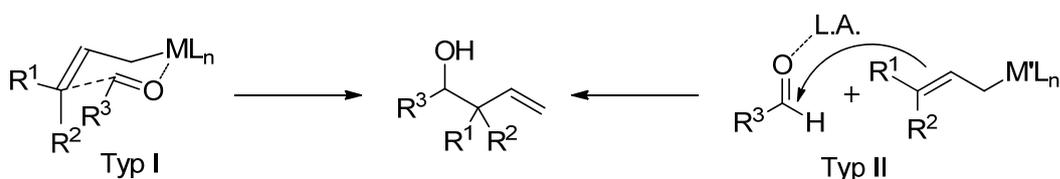
<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie.

Wurde der Reaktionslösung BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> als Lewis-Säure zugesetzt, wurde selektiv das 4,5-*syn*-Diastereomer **197** in guter Ausbeute erhalten (*Tabelle 28*, Eintrag 2). Die Zugabe von

Mg(OTf)<sub>2</sub> lieferte **197** in 67% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 (Tabelle 28, Eintrag 3).

Wurde der Reaktion ZnBr<sub>2</sub> zugegeben, so konnte **197** in 61% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 erhalten werden (Tabelle 28, Eintrag 4). Die Zugabe von Sc(OTf)<sub>3</sub> lieferte den Homoallylalkohol **197** in 62% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 (Tabelle 28, Eintrag 5) und der Einsatz von Zn(OTf)<sub>2</sub> ergab **197** in höherer Ausbeute von 81% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 (Tabelle 28, Eintrag 6). Bei der Verwendung der starken Lewis-Säuren TiCl<sub>4</sub>, BBr<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub> und PhBCl<sub>2</sub> konnte hier ebenfalls nur Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 28, Eintrag 7, 8, 9 und 10).

Allylboronate reagieren allgemein mit Aldehyden über einen hoch diastereoselektiven, geschlossenen, sesselähnlichen Übergangszustand zu den entsprechenden Homoallylalkoholen (Typ I). Bei diesem Übergangszustand findet eine interne „Selbstaktivierung“ des Aldehyds statt, weshalb die Reaktion von Allylboronaten lange Zeit für die Aktivierung durch externe Lewis-Säuren als nicht geeignet erschien. Im Gegensatz dazu reagieren Crotylsilane und -stannane möglicherweise bevorzugt über einen offenen Übergangszustand, wenn der Aldehyd durch eine externe Lewis-Säure aktiviert wird (Typ II). Die Verwendung dieser Crotylierungsreagenzien in Gegenwart einer Lewis-Säure zeigte geringere Diastereoselektivitäten (Schema 71).<sup>91</sup>



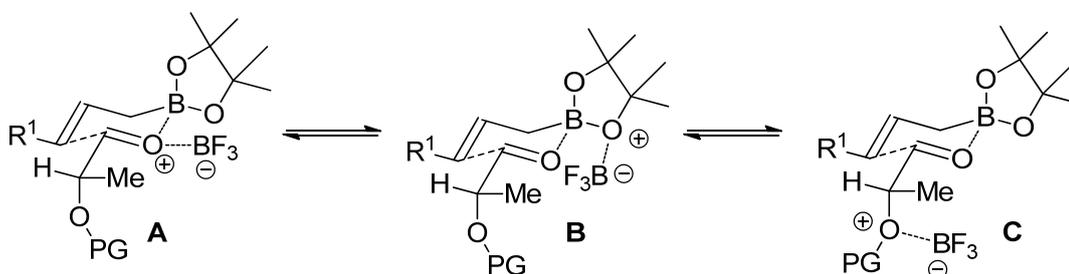
**Schema 71:** Postulierte Reaktionsmechanismen für Typ I und Typ II Allylierungsreagenzien.

Bei den hier vorgestellten Untersuchungen zur Verwendung von Lewis-Säuren wurde stets das 3,4-*anti*-Diastereomer in sehr guter Diastereoselektivität erhalten. Dies ist ein starker Hinweis, dass die Crotylierung wahrscheinlich auch in Gegenwart einer externen Lewis-Säure über den für Crotylierungen und Allylierungen von Boronaten postulierten ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand verlaufen wird (Typ I). HALL *et al.*<sup>91a</sup> konnten bei früheren Untersuchungen zeigen, dass der Einsatz einer externen Lewis-Säure die gewohnt sehr guten Diastereoselektivitäten in Crotylborierungen nicht negativ beeinflusst. HALL *et al.* konnten im

<sup>91</sup> a) V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518-4519; b) G. E. Keck, K. A. Savin, E. N. K. Cressman, D. E. Abbott, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7889-7896.

Rahmen dieser Studien keine Bildung eines Allylboronat-Lewis-Säure-Komplexes in  $^1\text{H}$ - und  $^{11}\text{B}$ -NMR-Untersuchungen beobachten.

Die Crotylierung des Aldehyds **186** unter HOFFMANN-Bedingungen lieferte selektiv das 4,5-*syn*-Diastereomer unter Verwendung von  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  als Lewis-Säure. Eventuell wird die Carbonylfunktion des Aldehyds durch die Lewis-Säure  $\text{BF}_3$  aktiviert. Da die Reaktion nach einem Typ I-Mechanismus zu verlaufen scheint, könnte eine doppelte Komplexierung zu einer „Superaktivierung“<sup>91a</sup> der Carbonylgruppe führen (*Schema 72, A*). Alternativ könnte nach HALL *et al.* eine Aktivierung des Boronats stattfinden. Dabei koordiniert die Lewis-Säure an eines der beiden Sauerstoffatome des Dioxaborolans und erhöht dadurch den Lewis-sauren Charakter des Bors. Das Bor würde dies durch eine stärkere Interaktion mit dem Carbonylsauerstoff kompensieren (*Schema 72, B*).<sup>91a</sup> Die kleine Lewis-Säure  $\text{BF}_3$  könnte aber auch im Fall des Benzyl-geschützten Aldehyds an den Ether koordinieren und von dieser Seite eine Aktivierung der Carbonylgruppe erzeugen (*Schema 72, C*). Diese Aktivierung der Alkoxy-Gruppe ist für den TBDPS-Ether unwahrscheinlicher. Möglicherweise ist die exzellente Diastereoselektivität unter Verwendung von  $\text{BF}_3$  auch auf die Kombination dieser drei Möglichkeiten zurückzuführen, weshalb der Felkin-Anh-Übergangszustand **I** (*Schema 66*) bevorzugt eingenommen werden könnte.



**Schema 72:** Postulierte Aktivierung des Aldehyds mit der Lewis-Säure  $\text{BF}_3$ .

Möglicherweise stellt das 4,5-*syn*-Diastereomer das kinetische Produkt dar, so dass die Reaktion in Gegenwart der Lewis-Säure  $\text{BF}_3$  unter kinetischer Kontrolle verläuft. Bei der Crotylierung des Aldehyds **186** wird durch die Lewis-Säure  $\text{BF}_3$  unter HOFFMANN-Bedingungen das 4,5-*syn*-Diastereomer **189** bei Raumtemperatur bevorzugt gebildet. Bei der Palladium-katalysierten Umpolung bei leicht erhöhter Temperatur scheinen die eben diskutierten Aktivierungen keine große Rolle zu spielen und die Reaktion verläuft weniger selektiv. Daher verläuft die Reaktion wahrscheinlich auch über die Übergangszustände **II** und **III** (*Schema 66*), die die Bildung des 4,5-*anti*-Diastereomers erklären. Im Gegensatz dazu dominiert in Gegenwart der Lewis-Säure  $\text{BF}_3$  die Bildung des 4,5-*syn*-Diastereomers **197** bei der Palladium-katalysierten Umpolung mit Aldehyd **185**. Die kleinere Benzyl-Schutzgruppe soll-

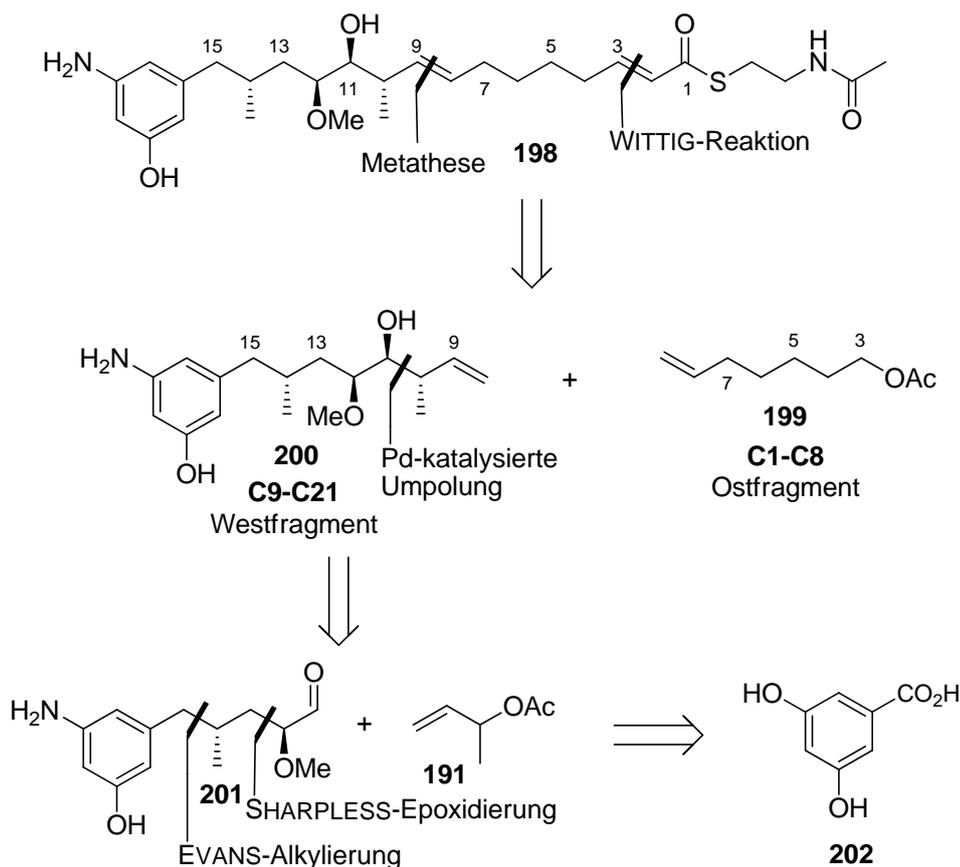
te eine Koordination der Lewis-Säure  $\text{BF}_3$  ermöglichen, weshalb Übergangszustand **C** (*Schema 72*) wahrscheinlicher werden könnte. Dabei müsste ebenfalls der Felkin-Anh-Übergangszustand **I** (*Schema 66*) bevorzugt eingenommen werden.

Durch den Einsatz verschiedener Lewis-Säuren konnte die Diastereoselektivität der Crotylierungsreaktion gesteigert werden. Insbesondere der Einsatz von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in der Umpolung von Allylacetat **191** und Aldehyd **185** zeigte eine exzellente Diastereoselektivität, die nun in der Synthese des vereinfachten *seco*-Geldanamycinderivates **198** eingesetzt werden sollte.

## 4.4 Synthese des *seco*-Progeldanamycinderivates **198**

### 4.4.1 Retrosynthese und Vorarbeiten<sup>82b,c</sup>

Die zuvor entwickelte Palladium-katalysierte Umpolung von Allylacetaten sollte die Schlüsselreaktion in der Synthese des vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivates **198** darstellen. Die Retrosynthese zum vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivat **198** wurde von MONIKA VOGT und SASCHA CEYLAN im Rahmen ihrer Dissertationen entwickelt (*Schema 73*).<sup>82b,c</sup>



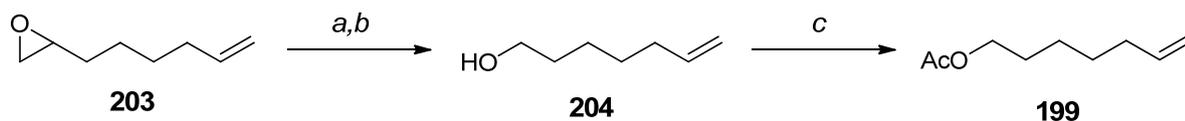
**Schema 73:** Retrosynthese des *seco*-Progeldanamycinderivates **198** nach VOGT und CEYLAN.<sup>82b,c</sup>

Die Anknüpfung des SNAc-Esters sollte über eine WITTIG-Reaktion erfolgen. Die Kreuzmetathese zum Aufbau der Doppelbindung zwischen C8 und C9 stellt den retrosynthetische Hauptschnitt dar, der zu dem gezeigten West- und Ostfragment führt. Das Westfragment **200** sollte durch die Palladium-katalysierte Umpolung des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds **201** synthetisiert werden, der wiederum durch eine SHARPLESS-Epoxidierung und eine EVANS-Alkylierung ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**202**) dargestellt werden sollte.

Die Synthese des Ostfragments sowie die Metathese wurden bereits von SASCHA CEYLAN durchgeführt. Diese Ergebnisse werden an dieser Stelle kurz zusammengefasst.<sup>82c</sup>

Es wurde gezeigt, dass das vereinfachte Ostfragment **199** in drei Stufen ausgehend von (*rac*)-Oxiran **203** in einer Gesamtausbeute von 69% erhalten werden konnte (*Schema 74*).<sup>92,82c</sup>

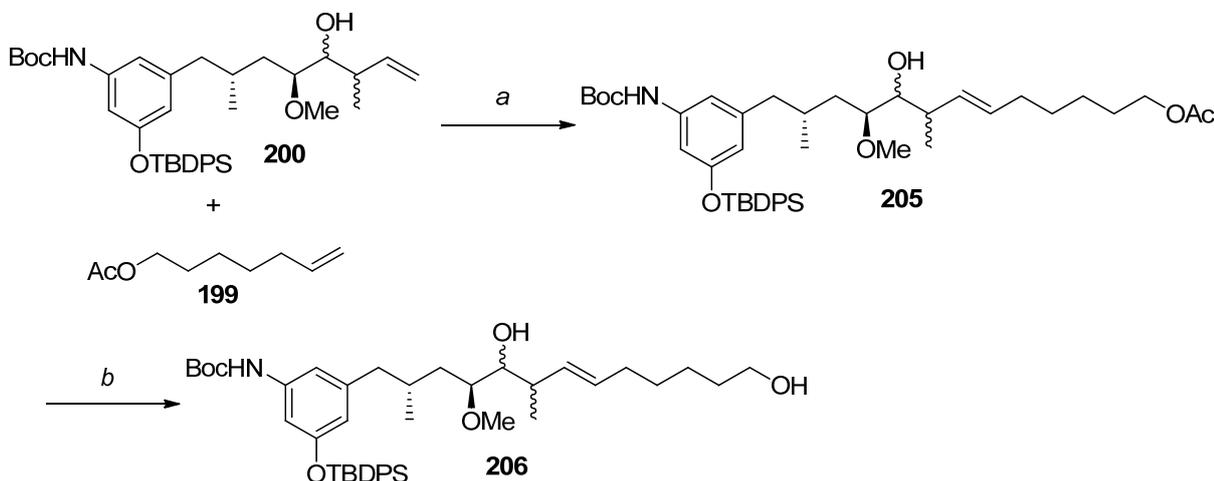
<sup>92</sup> R. E. Taylor, G. M. Galvin, K. A. Hilfiker, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9580-9583.



**Schema 74:** Darstellung des modifizierten Ostfragments **199**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{HIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 73% über 2 Stufen; c) Acetylchlorid, Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 95%.

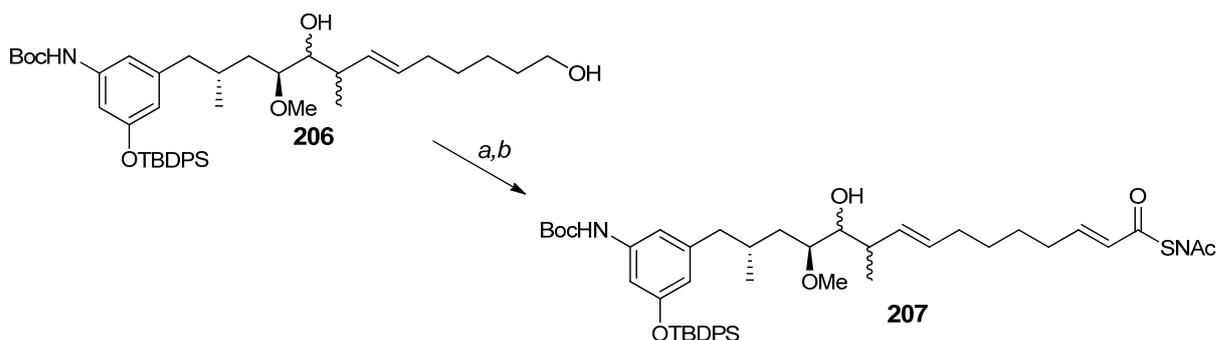
Das Westfragment konnte von MONIKA VOGT in 19 Stufen und einer Ausbeute von 3.5% synthetisiert werden. Der Homoallylalkohol **201** wurde dabei in der Palladium-katalysierten Umpolung in einer Ausbeute von 33% und einem Diastereomerenverhältnis von 1.4:1 erhalten.<sup>82</sup>

Für die Verknüpfung der beiden Hauptfragmente wurde die Metathese untersucht, welche unter Verwendung des GRUBBS-HOYVEDA-Katalysators II erfolgreich durchgeführt werden konnte. In dieser Kreuzmetathese wurde ausschließlich das (*E*)-konfigurierte Kupplungsprodukt **205** in befriedigender Ausbeute erhalten (Schema 75).<sup>82c</sup>



**Schema 75:** Darstellung des Diols **206**.<sup>82c</sup> Reaktionsbedingungen: a) GRUBBS-HOYVEDA-Katalysator II,  $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 24 h, 64% (*E:Z* > 50:1); b)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ , 15 h, quantitativer Umsatz.

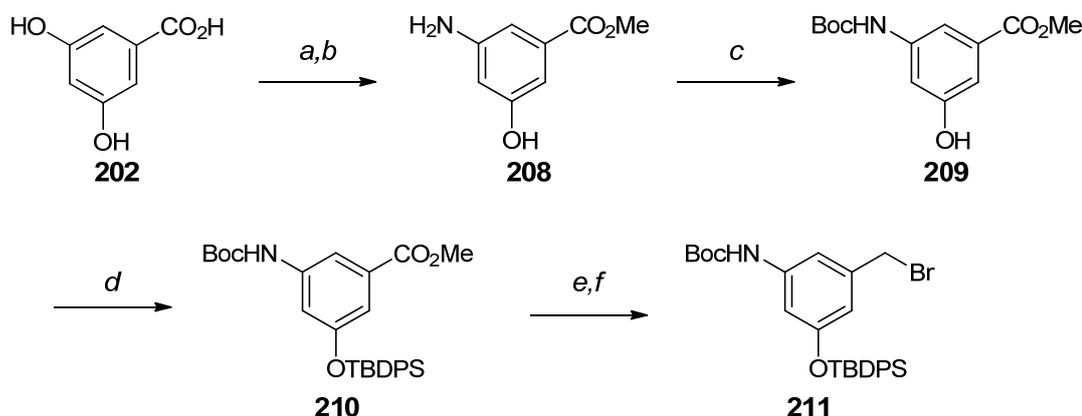
Der primäre Alkohol wurde anschließend selektiv in Gegenwart des freien sekundären Alkohols zum Aldehyd oxidiert. Der Aldehyd wurde nun direkt in der WITTIG-Reaktion zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigte SNAc-Ester **207** eingesetzt (Schema 76).<sup>82c</sup>



**Schema 76:** Synthese des SNAc-Esters **207**.<sup>82c</sup> Reaktionsbedingungen: a)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , TEMPO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 16 h, quant.; b)  $\text{AcNCH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{CHPhPh}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 16 h, vollst. Umsatz.

#### 4.4.2 Synthetische Studien zur Darstellung des Homoallylkohols **201** durch Pd-katalysierte Umpolung

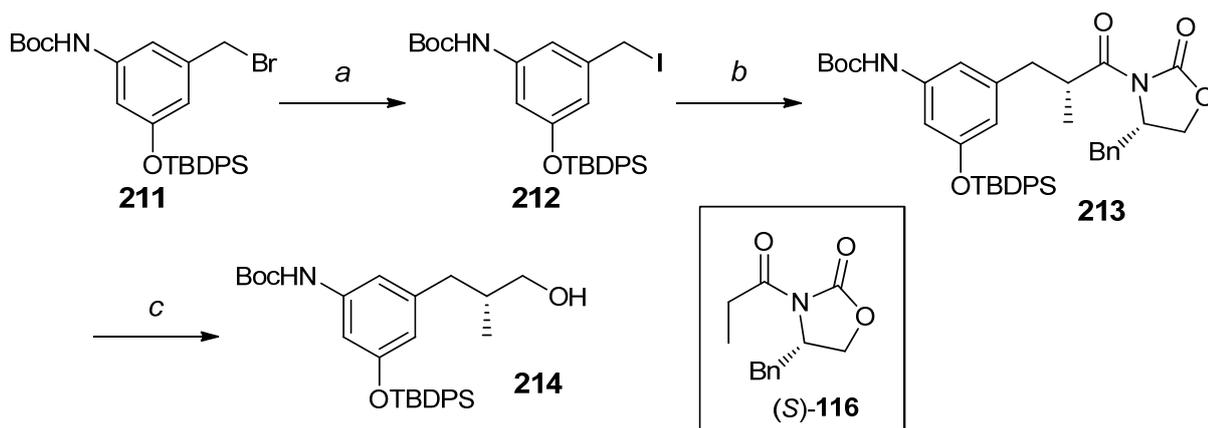
Die Synthese startete analog der von KIRSCHNING *et al.* entwickelten Synthese. Ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**202**) wurde Benzylbromid **211** in einer Gesamtausbeute von 68% über sechs Stufen erhalten (Schema 77).<sup>93</sup>



**Schema 77:** Darstellung des Benzylbromids **211**. Reaktionsbedingungen: a) konz.  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $180^\circ\text{C}$ , 40 h; b)  $\text{AcCl}$ , MeOH,  $65^\circ\text{C}$ , 36 h; c)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3/\text{THF}$ , RT, 36 h; d)  $\text{TBDPSCl}$ , Imidazol, 4-DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 18 h, 76% über 4 Stufen; e)  $\text{DIBAL-H}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 94%; f)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 30 Min, 95%.

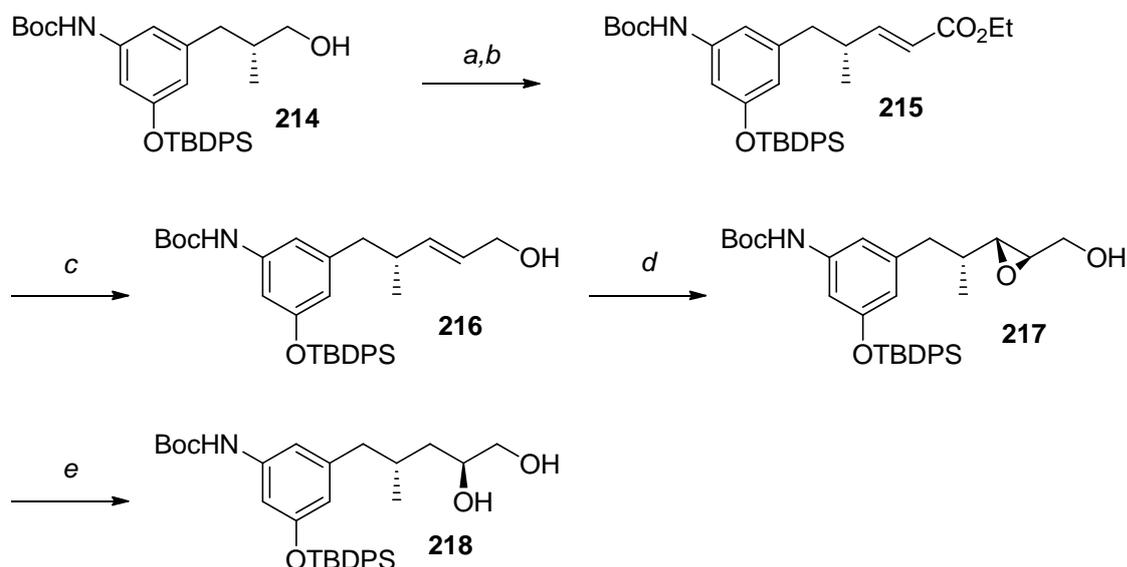
Das Benzylbromid **211** wurde anschließend in einer FINKELSTEIN-Reaktion in sehr guter Ausbeute in das entsprechende Benzyljodid **212** überführt, welches nachfolgend in einer asymmetrischen EVANS-Alkylierung mit (*S*)-Oxazolidinon **116** in moderater Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität in das Alkylierungsprodukt **213** überführt wurde. Das Auxiliar wurde reaktiv entfernt und der primäre Alkohol **214** in einer Ausbeute von 72% erhalten (Schema 78).

<sup>93</sup> a) T. Frenzel, M. Brünjes, M. Quitschalle, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 135-138; b) A. Meyer, A. Kirschning, *Synlett* **2007**, 1264-1268.



**Schema 78:** Darstellung des primären Alkohols **214**. Reaktionsbedingungen: a) NaI, Aceton, RT, 15 Min; b) (*S*)-**116**, LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -35^{\circ}\text{C}$ , 12 h, 46% (über 2 Stufen, *d.r.* > 20:1); c)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 72%.

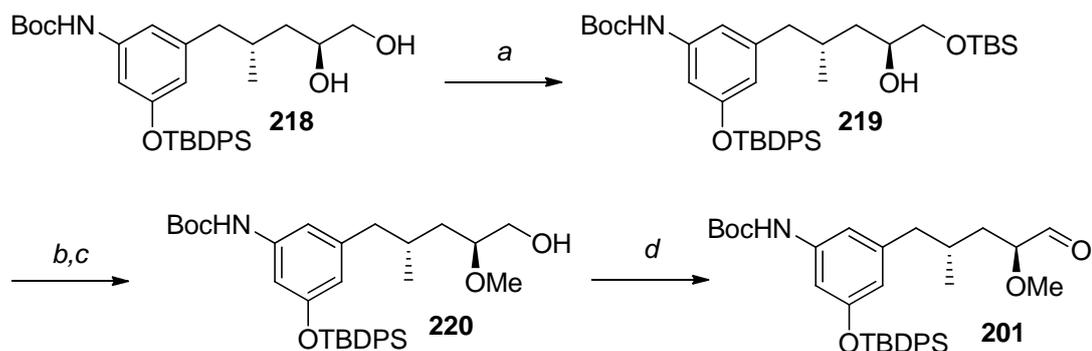
Der Alkohol **214** konnte durch Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan in den  $\alpha$ -chiralen Aldehyd überführt werden, der in einer nachfolgenden WITTIG-Reaktion in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **215** in einer Ausbeute von 85% über beide Stufen umgesetzt wurde. Es wurde ausschließlich das (*E*)-Isomer erhalten (*Schema 79*). Der Ester **215** wurde mit DIBAL-H in einer Ausbeute von 75% zum Allylalkohol **216** reduziert, der nun in der SHARPLESS-Epoxidierung eingesetzt wurde. Das Epoxid **217** wurde in guter Ausbeute als einziges Diastereomer erhalten. Durch die regioselektive Ringöffnung mit DIBAL-H konnte das 1,2-Diol **218** in einer Ausbeute von 80% isoliert werden (*Schema 79*).



**Schema 79:** Darstellung des 1,2-Diols **218** durch SHARPLESS-Epoxidierung und regioselektive Ringöffnung. Reaktionsbedingungen: a) DMP,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 30 Min; b)  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $50^{\circ}\text{C}$ , 12 h, 85% über zwei Stufen (*E:Z* > 20:1); c) DIBAL-H,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 3 h, 75%; d) D-(-)-DET,  $t\text{-BuOOH}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$ , 48 h.; e) DIBAL-H,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , 3 h, 80% (über 2 Stufen; *d.r.* > 20:1).

Nach selektiver TBS-Schätzung der primären Alkoholfunktion wurde Alkohol **219** in guter Ausbeute erhalten. Die Methylierung der sekundären Hydroxyfunktion wurde von MONIKA

VOGT eingehend untersucht. Unter Verwendung von Trimethyloxoniumtetrafluorborat in Kombination mit Proton-sponge<sup>®</sup> konnte sekundäre Alkohol schließlich in moderater Ausbeute methyliert werden, wobei als Nebenprodukt das *N,O*-bismethylierte Produkt beobachtet wurde.<sup>82b,94</sup> Die selektive Entschützung des primären TBS-Silylethers in Gegenwart der phenolischen TBDPS-Gruppe war durch den Einsatz von Lithiumtetrafluorborat<sup>95</sup> möglich und der primäre Alkohol **220** konnte in einer Ausbeute von 63% isoliert werden (*Schema 80*).

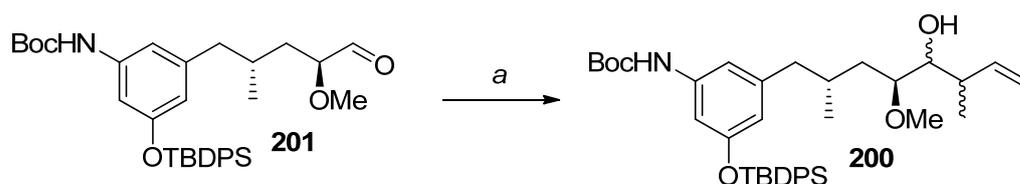


**Schema 80:** Darstellung des Aldehyds **201**. Reaktionsbedingungen: a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 0°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 Min, 80%; b) Proton-sponge<sup>®</sup>, Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h, RT; c) LiBF<sub>4</sub>, MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 3 d, RT, 27% (über 2 Stufen).

Der primäre Alkohol **220** wurde mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd oxidiert und dieser zur Fertigstellung des Westfragments direkt in der Palladium-katalysierten Umpolungsreaktion mit Allylacetat **191** eingesetzt (*Tabelle 29*).

<sup>94</sup> V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1239-1242.

<sup>95</sup> P. Ferraboschi, E. Santaniello, M. Tingoli, F. Aragozzini, F. Molinari, *Tetrahedron Asymm.* **1993**, *4*, 1931-1940.

**Tabelle 29:** Palladium-katalysierte Umpolung zur Synthese des Westfragments **200**.

Eintrag <sup>a</sup>	Additive oder modifizierte Bedingungen	Ausbeute (%) <sup>b</sup>	d.r. (4,5-syn:4,5-anti) <sup>c</sup>
1	—	38	1.4:1
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	41	1.4:1
3	Mg(OTf) <sub>2</sub>	39	1.4:1
4	Ph <sub>3</sub> C <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	41	1.6:1
5	Sc(OTf) <sub>3</sub>	38	1.2:1
6	<i>p</i> TsOH	50	1.8:1
7	100 mol% BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	49	1.4:1
8	200 mol% BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	49	1.4:1
9	BCl <sub>3</sub>	Zersetzung	

<sup>a</sup> Bedingungen: 1.0 Äq. Aldehyd **201**, 1.2 Äq. Allylacetat **191**, 1.2 Äq. B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **176**, 20 mol% Additiv, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO, 40°C, 17 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeute beider Diastereomere.

<sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie.

Ohne die Verwendung einer Lewis-Säure konnte Homoallylalkohol **200** in einer Ausbeute von 38% und einem Diastereomenverhältnis von 1.4:1 erhalten werden (*Tabelle 29*, Eintrag 1). Wurde der Reaktionslösung BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> als Lewis-Säure zugesetzt, dann wurde **200** in leicht erhöhter Ausbeute von 41% und einem Diastereomenverhältnis von 1.4:1 erhalten (*Tabelle 29*, Eintrag 2). Die Zugabe von Mg(OTf)<sub>2</sub> lieferte **200** in einer Ausbeute von 39% und einem Diastereomenverhältnis von 1.4:1 (*Tabelle 29*, Eintrag 3). Wurde der Reaktion Triphenylcarbeniumtetrafluoroborat zugegeben, dann wurde **200** in einer Ausbeute von 41% und einem Diastereomenverhältnis von 1.6:1 erhalten (*Tabelle 29*, Eintrag 4). Die Verwendung von Sc(OTf)<sub>3</sub> lieferte den Homoallylalkohol **200** in einer Ausbeute von 39% und einem Diastereomenverhältnis von 1.2:1 (*Tabelle 29*, Eintrag 5). Der Einsatz der BRÖNSTED-Säure *para*-Toluolsulfonsäure ergab **200** in höherer Ausbeute von 50% und einem Diastereomenverhältnis von 1.8:1 (*Tabelle 29*, Eintrag 6). Bei der Verwendung von einem Äquivalent bzw. von zwei Äquivalenten BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> konnte eine Steigerung der Ausbeute auf jeweils 49% beobachtet werden, während das Diastereomenverhältnis weiterhin 1.4:1 betrug (*Tabelle 29*, Eintrag 7 und 8). Die Verwendung der starken Lewis-Säure BCl<sub>3</sub> führte hier ebenfalls nur zur Zersetzung (*Tabelle 29*, Eintrag 9).

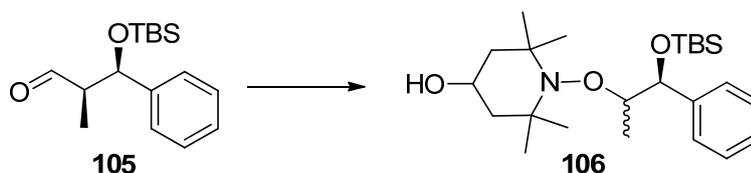
Die Anwendung der Umpolungsmethodik für die Synthese komplexer Homoallylalkohole konnte erfolgreich gezeigt werden. Jedoch zeigte die Verwendung des Aldehyds **201** die Grenze der entwickelten Methode deutlich auf. MONIKA VOGT und SASCHA CEYLAN zeigten bereits, dass sich potentiell koordinierende Schutzgruppen in der Umpolungsreaktion nachteilig auswirken können.<sup>82</sup> Der Einsatz von Lewis- oder BRØNSTED-Säuren konnte die Diastereoselektivität der Reaktion von Aldehyd **201** und Allylacetat **191** nicht entscheidend verbessern.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden die Studien zur Kupfer-katalysierten Decarboxylierung von  $\alpha,\beta$ -chiralen Aldehyden weitergeführt. Mit der hier vorgestellten Methode kann ein 1,3-Funktionsgruppenabstand in einen 1,2-Funktionsgruppenabstand umgewandelt werden.

Diese Reaktion wurde zunächst mit dem Aldehyd **105** weiter optimiert. Der Einfluss verschiedener Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische wurden untersucht. Das beste Ergebnis wurde in der Decarboxylierung von Aldehyd **105** erhalten, wenn **105** zunächst für eine Stunde mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  gerührt und anschließend die Reaktionlösung mit 4-OH-TEMPO und  $\text{CuCl}$  versetzt wurde. Die Ausbeute des *N*-Alkoxyamins **106** konnte so auf 65% gesteigert werden. Allerdings konnte die Diastereoselektivität der Decarboxylierung nicht gesteigert werden. Das *N*-Alkoxyamin **106** wurde maximal in einem Diastereomerenverhältnis von 1.6:1 erhalten.



**Schema 81:** Decarboxylierung von Aldehyd **105**.

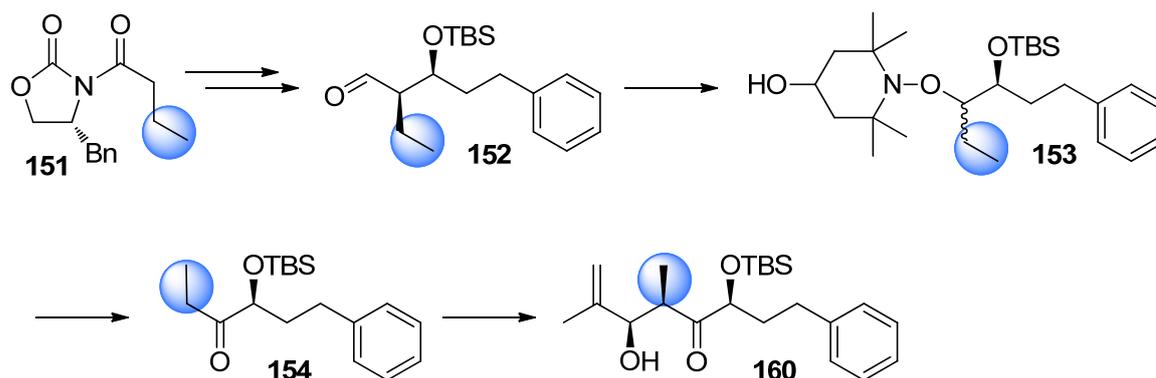
Außerdem wurden verschiedene Cu(I)-Quellen untersucht.  $\text{CuCl}$  zeigte für die Synthese des *N*-Alkoxyamins **106** die besten Ergebnisse. Durch die Verwendung katalytischer Mengen von  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuI}$  und  $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]\cdot\text{C}_6\text{H}_6$  konnte eine Überoxidation des *N*-Alkoxyamins **106** zum Acetal **123** beobachtet werden. Diese Überoxidation konnte ebenfalls bei der Verwendung von  $\text{CuCl}$  in 2-Propanol als Lösungsmittel beobachtet werden.

Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass die Art der  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppen keinen großen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Decarboxylierung besitzt. Die isolierten Ausbeuten der entsprechenden *N*-Alkoxyamine waren vergleichbar. Lediglich die Verwendung der TBDPS-Schutzgruppe führte zu einer schlechteren Ausbeute des *N*-Alkoxyamins **138**.

Anschließend wurde der Einfluss der relativen Stereochemie in der Decarboxylierung untersucht. Der Aldehyd **142** zeigte nahezu identische Ergebnisse in Bezug auf Ausbeute und Diastereoselektivität im Vergleich zum Aldehyd **105**. Während der Optimierung der Decarboxylierung konnte auch hier die Ausbeute des *N*-Alkoxyamin **143** auf 65% gesteigert

werden. In der Decarbonylierung des Aldehyds **142** konnten leicht bessere Diastereoselektivitäten von ~2:1 beobachtet werden.

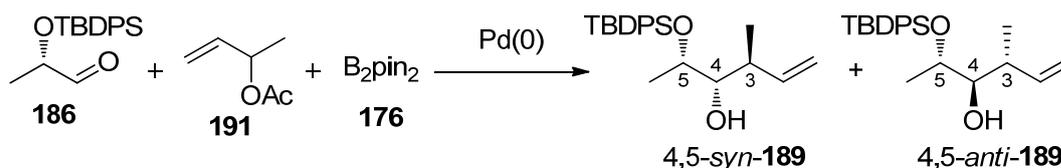
Zusammenfassend konnte durch die Variation der relativen Stereochemie (1,2-*syn* und 1,2-*anti*) und der Verwendung verschiedener  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppe die Diastereoselektivität nicht nennenswert gesteigert werden. Daher konnte der direkte Einsatz der Decarbonylierungsreaktion in der Polyketidsynthese nicht realisiert werden. Als mögliche Alternative wurde die Decarbonylierung in einer Aldolsequenz untersucht. Zunächst wurde über eine *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion der  $\alpha,\beta$ -chirale Aldehyd **152** synthetisiert, der eine  $\alpha$ -Ethylseitenkette trägt und anschließend in der Decarbonylierungsreaktion eingesetzt. Nach oxidativer Abspaltung des Piperidinyrestes des *N*-Alkoxyamins **153** wurde das  $\alpha$ -chirale oxysubstituierte Ethylketon **154** erhalten, welches in einer Titan-vermittelten substratkontrollierten Aldolreaktion zum Keton **160** eingesetzt wurde. Die  $\alpha$ -Ethylseitenkette des Aldehyds **152** wurde in dieser Aldolsequenz dabei in eine Methylgruppe umgewandelt (Schema 82).



**Schema 82:** Decarbonylierung des Aldehyds **152** in einer Aldolsequenz.

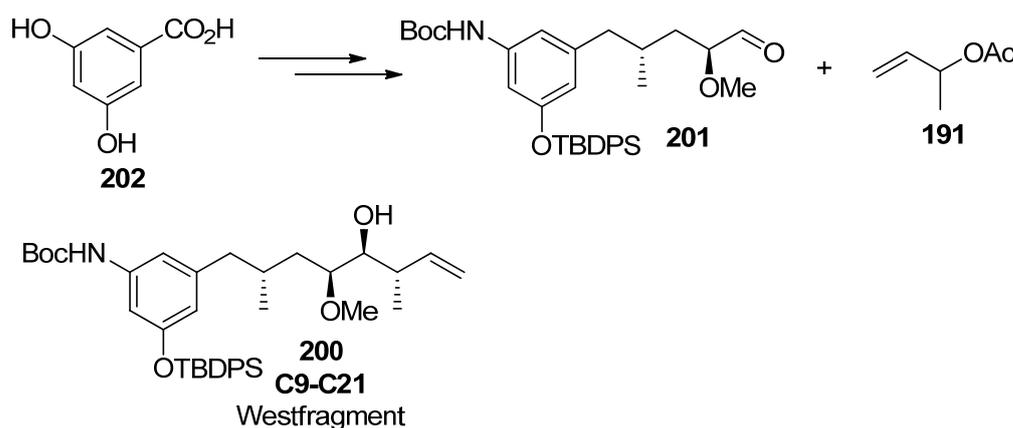
Im zweiten Teil dieser Arbeit konnte die milde Pd-katalysierte Umpolung von Allylacetaten unter Verwendung von Bis(pinakol)boronat **176** weiterentwickelt werden. Es wurden verschiedene Lewis- und BRØNSTED-Säuren in der Crotylierung des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds **186** unter HOFFMANN-Bedingungen untersucht. Insgesamt zeigten diese Untersuchungen eine Bevorzugung des 4,5-*syn*-Diastereomers, wenn eine Lewis-Säure in der Crotylierungsreaktion eingesetzt wurde. Die Lewis-Säuren  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  und  $\text{SbCl}_5$  lieferten dabei das 4,5-*syn*-Diastereomer in sehr guter Diastereoselektivität. Durch die Zugabe von Additiven verringerten sich in allen Fällen die Ausbeuten.

Im nächsten Schritt wurden verschiedene Lewis- und BRØNSTED-Säuren in der Umpolung des Allylacetats **191** mit dem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **186** untersucht. Hier wurden ebenfalls niedrigere Ausbeuten beobachtet. Die Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure zeigte das beste Ergebnis. Die Ausbeute war etwas geringer, jedoch konnte die Diastereoselektivität auf 6:1 gesteigert werden. In der Umpolung des Allylacetats **191** mit dem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **185** zeigte die Lewis-Säure  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  das beste Ergebnis. Es wurde nur die Bildung des 4,5-*syn*-Homoallylalkohols **197** in guter Ausbeute beobachtet.



**Schema 83:** Pd-katalysierten Umpolung von Allylacetat **191** und Aldehyd **186**.

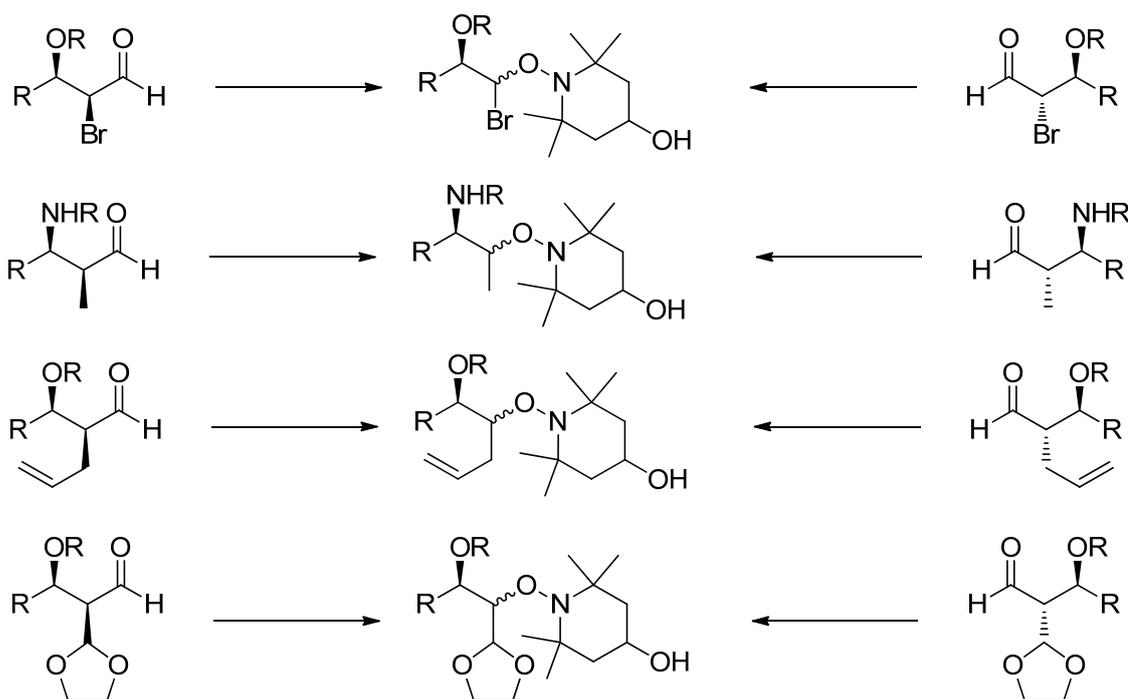
Abschließend konnte die Ausbeute und die Selektivität in der Umpolung mit dem komplexen Aldehyd **201** durch die Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure gesteigert werden. Das Westfragment **200** des offenkettigen, vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivates **198** konnte in 19 Stufen, ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**202**), und einer Gesamtausbeute von 1.0% synthetisiert werden (*Schema 84*). Durch den Einsatz von *para*-Toluolsulfonsäure konnte die Ausbeute des Homoallylalkohols **200** auf 50% gesteigert werden. Die Diastereoselektivität konnte auf 1.8:1 gesteigert werden.



**Schema 84:** Synthese des Westfragments **200** des *seco*-Progeldanamycinderivates **198**.

## 5.2 Ausblick

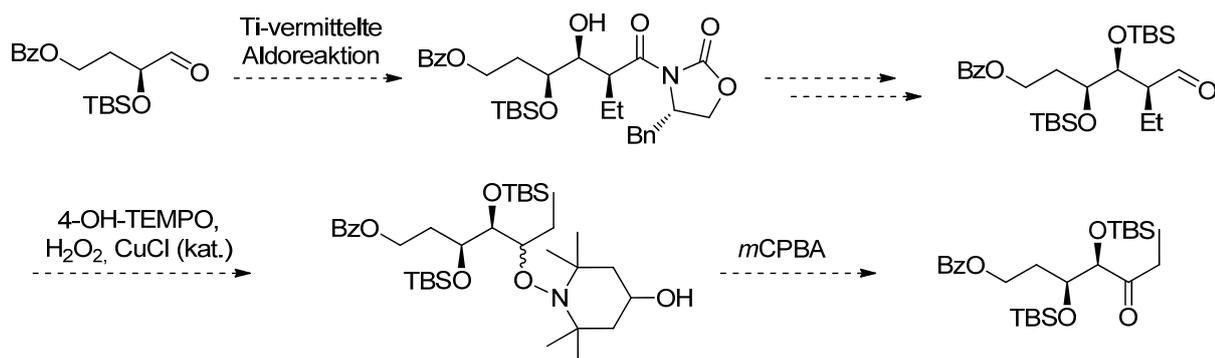
Bei der Decarbonylierung komplexer, multifunktionaler Aldehyde muss das Verfahren hinsichtlich der Realisierung eines vollständigen Umsatzes und damit der Steigerung der Ausbeute verbessert werden. Die Decarbonylierung von Aldehyden muss bezüglich ihrer Grenzen verifiziert werden. Dazu könnten zunächst über die Aldolreaktion unterschiedliche  $\alpha$ -Substituenten eingeführt werden (*Schema 85*).



**Schema 85:** Mögliche weitere Substrate in der Decarbonylierung.

Des Weiteren könnte der Einsatz chiraler Nitroxylradikale in der Decarbonylierungsreaktion in Betracht gezogen werden, da so die Stereochemie über Reagenzkontrolle erreicht werden könnte.

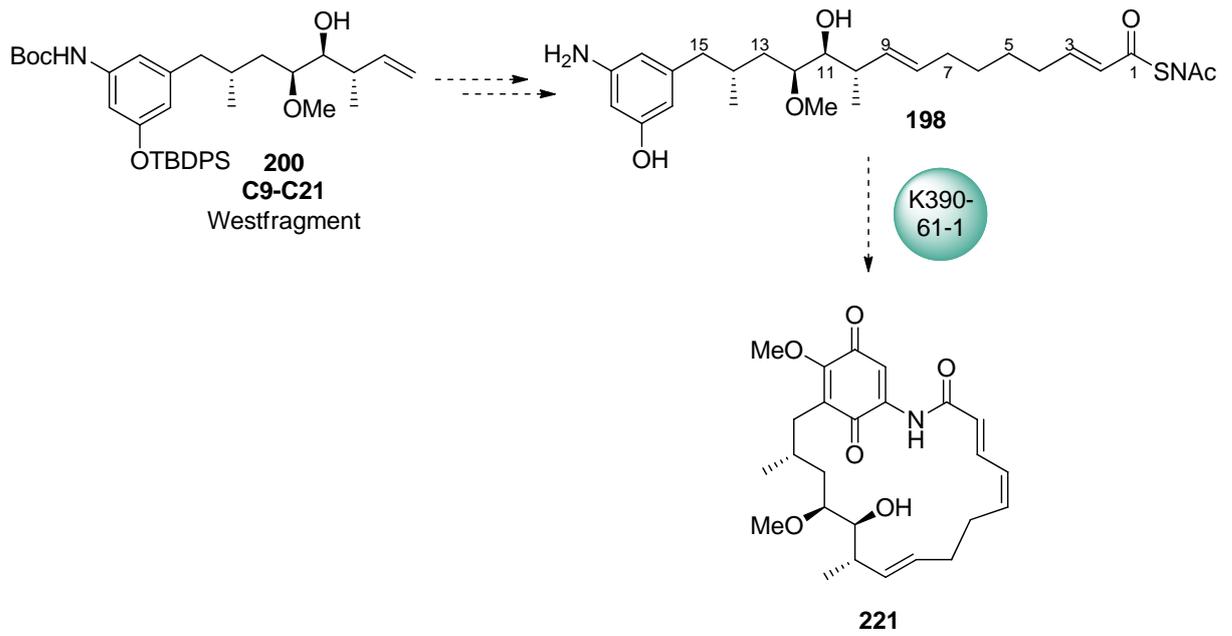
Die Synthese des Thuggacinfragments **59** sollte realisiert werden. Dafür könnte eine Titanvermittelte Aldolreaktion angewandt werden. Anschließend muss das Auxiliar mit  $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$  selektiv in Gegenwart des Esters verseift werden. Die Carbonsäure kann anschließend mit  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  zum Alkohol reduziert werden, welcher mit DESS-MARTIN-Periodinan den Aldehyd für die Decarbonylierung liefern würde. Die oxidative Spaltung der N-O-Bindung stellt den letzten Schritt zum Keton **59** dar (*Schema 86*).



**Schema 86:** Finale Schritte zum Thuggacinintermediat Keton **59**.

In der Umpolungsreaktion mit Bis(pinakol)boronat **176** könnten ergänzende Studien bezüglich der Verwendung komplexer Allylsubstrate durchgeführt werden. Dabei könnte der Einfluss chiraler Allylsubstrate auf die Diastereoselektivität der Reaktion untersucht werden. Des Weiteren könnten verschiedene komplexe Allylsubstrate mit sterisch anspruchsvolleren,  $\alpha$ -chiralen Aldehyden umgesetzt werden. Die entwickelte Umpolungsreaktion könnte so zukünftig auch auf die Verknüpfung fortgeschrittener Syntheseintermediate angewandt werden.

Die Synthese des vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivates **198** sollte realisierbar sein. SASCHA CEYLAN konnte in ersten Untersuchungen bereits zeigen, dass die Metathese und die WITTIG-Reaktion erfolgreich durchgeführt werden können. Anschließend müssen die Schutzgruppen entfernt werden. Die folgende Verfütterung des vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivates **198** an den genetisch veränderten Geldanamycinproduzenten (*Streptomyces hygroscopicus* K390-61-1) könnte vor allem zeigen, ob fortgeschrittene Mutasyntnone eingesetzt werden können. Im Falle des Geldanamycins wurden bisher nur kleine, aromatische Moleküle (AHBA-Derivate) verfüttert. Des Weiteren würde eine erfolgreiche Verfütterung zur Erzeugung eines neuen Geldanamycinderivates **221** führen. Dieses Derivat, das sich hinsichtlich der Konfiguration an C11 zum Geldanamycin unterscheidet, könnte anschließend auf seine biologischen Aktivität untersucht werden (*Schema 87*).



**Schema 87:** Verfütterungsexperiment des offenkettigen *seco*-Progeldanamycinderivates **198** als fortgeschrittenes Mutasynton.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Luftabschluss mit im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt.

#### Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Reagenzien, deren Herstellung nicht angegeben ist, stammen von den Firmen ACROS, ALDRICH, FLUKA und ABCR und wurden wie gekauft verwendet und nicht weiter gereinigt. Wenn anders verfahren wurde, ist dies angegeben. Die Lösungsmittel Petrolether, Methanol und Essigsäureethylester wurden generell vor Benutzung destilliert. THF wurde über Natriumdraht getrocknet (mit Benzophenon als Indikator) und frisch destilliert verwendet. Acetonitril, Dichlormethan und Diethylether wurden aus einer mit einer Trocknungskartusche versehenen MB SPS-Apparatur der Firma M. BRAUN (Garching) entnommen. Bei sauerstoffsensiblen Reaktionen wurde das Lösungsmittel vor Gebrauch durch Spülen mit Inertgas oder durch wiederholtes Ausfrieren im Vakuum (freeze-pump-thaw degassing) entgast.

#### Kernresonanzspektroskopie

$^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), DPX-400 (400 MHz), AVS-400 (400 MHz) sowie DRX-500 (500 MHz) der Firma BRUKER DALTONIK GMBH (Bremen) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in parts per million (ppm) im Vergleich zum Lösungsmittelsignal angegeben.<sup>96</sup> Die jeweiligen Lösungsmittel sind bei den analytischen Daten angegeben. Die Kopplungen ( $J$ ) sind in Hertz (Hz) angegeben. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ist die Multiplizität der Signale in Klammern mit angegeben und ist wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br s = breites Singulett. In den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren entspricht die angegebene Multiplizität denen entkoppelter Spektren: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär. Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der

---

<sup>96</sup> H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

DEPT 135 Methode bestimmt. Sofern nötig wurden für eine vollständige Interpretation zusätzliche NMR Experimente wie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Korrelationsspektren (COSY) oder  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Experimente (HMQC, HMBC, HSQC) durchgeführt.

### **Schmelzpunkte**

Die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Messung erfolgte mit einem IA 9200 Heiztischmikroskop der Firma ELECTROTHERMAL bzw. vom Typ Optimelt der Firma SRS (STANFORD RESEARCH SYSTEMS, Sunnyvale, USA).

### **Säulenchromatographie**

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firmen FLUKA (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) und MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ , Düren) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

In den Fällen bei dem die Flash-Chromatographie-Anlage BIOTAGE SP1 (Firma BIOTAGE AB, Box 8, SE-751 03 Uppsala, Sweden) eingesetzt wurde, wurden vorgepackte Säulen und Vorsäulen verwendet, die bei der Firma BIOTAGE erhältlich sind. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

### **Dünnschichtchromatographie (DC)**

Analytische Chromatographie wurde auf mit Kieselgel-beschichteten Aluminium-Folien 60F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) durchgeführt. Die Analyse erfolgte mit UV-Licht (254 nm) sowie mit unterschiedlichen Färbereagenzien (Anisaldehyd-, DNPH-, Kaliumpermanganat- oder Ninhydrinreagenz) und anschließender Wärmebehandlung.

### **Drehwerte**

Spezifische optische Rotationen  $[\alpha]$  wurden bei der angegebenen Temperatur mit einem Polarimeter Typ 341 der Firma PERKIN-ELMER (Waltham, USA) in einer 10 cm Quarzglasküvette

bei  $\lambda = 589.3$  nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in  $10^{-1} \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$ , wobei die Konzentration  $c$  definitionsgemäß in  $10 \text{ mg mL}^{-1}$  angegeben ist.

### **Mikrowellengerät**

Mikrowellenreaktionen wurden mit einer Discover S-Class Mikrowelle der Firma CEM GmbH (Kamp-Lintfort) mit einer maximalen Leistung von 300 Watt durchgeführt.

### **Massenspektrometrie**

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695, Milford, USA). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage (WATERS) gekoppelt mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse. Des Weiteren wurden Massenspektren von solchen Verbindungen die nicht über eine ESI-Analytik vermessen werden konnte mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 312 (EI) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

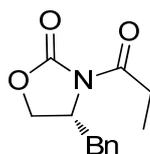
## 6.2 Darstellung der Verbindungen

Allgemeine Durchführung **A** zur Decarbonylierung:

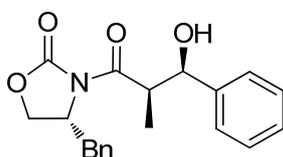
Der entsprechende Aldehyd (0.18 mmol, 1 Äq.) wurde in EtOH (0.6 mL) gelöst. Zu der Lösung wurde 4-Hydroxy-TEMPO (46.5 mg, 0.27 mmol, 1.5 Äq.), CuCl (0.9 mg, 5 mol%) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 30.6 mg, 0.27 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 10%ige Ascorbinsäure-Lösung (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die verbliebene wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Allgemeine Durchführung **B** zur Decarbonylierung:

Der entsprechende Aldehyd (0.18 mmol, 1 Äq.) wurde in EtOH (0.6 mL) gelöst, mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 30.6 mg, 0.27 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurde 4-Hydroxy-TEMPO (46.5 mg, 0.27 mmol, 1.5 Äq.) und CuCl (0.9 mg, 5 mol%) gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 10%ige Ascorbinsäure-Lösung (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die verbliebene wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**(R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on**<sup>97</sup>

Das (R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on wurde nach einer Vorschrift von ORGAN *et al.*<sup>97</sup> dargestellt und in 98% Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten. Die <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>97</sup>

**(R)-4-Benzyl-3-[(2R,3R)-3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on**  
**(117)**<sup>98</sup>

(R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (3.96 g, 17 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf (20 mL, 1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 mmol, 1.2 Äq.) langsam in kleinen Portionen zugetropft, gefolgt von Hünig-Base (3.6 mL, 21 mmol, 1.3 Äq.). Die Lösung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Benzaldehyd (2.7 mL, 25 mmol, 1.5 Äq.) wurde langsam zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei -78°C, 30 Minuten bei 0°C und schließlich 2 Stunden bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit Phosphatpuffer pH = 7 (20 mL) und MeOH (60 mL) versetzt. Anschließend werden MeOH : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%; 50 mL, 2:3) zur Lösung gegeben und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Die flüchtigen Stoffe wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden schließlich mit 1 M HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1) ergab **117** (5.33 g, 15.7 mmol, 92%) als farbloses Öl.

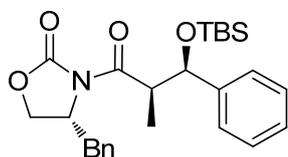
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.41-7.19 (m, 10H, H-Ar), 5.09 (dd, *J* = 2.7, 3.4 Hz, 1H, CHPhOH), 4.62-4.56 (m, 1H, NCH), 4.15-4.05 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>O, CHCH<sub>3</sub>), 3.25 (dd, *J* = 3.4, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, OH), 2.77 (dd,

<sup>97</sup> M. G. Organ; Y. V. Bilokin; S. Bratovanov, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176-5183.

<sup>98</sup> a) D. A. Evans, J. R. Gage, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83-91; b) S. Sasmal, A. Geyer, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6260-6263.

$J = 9.6, 13.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 176.9$  (q,  $\text{NC(O)CH}$ ), 153.0 (q,  $\text{OC(O)N}$ ), 141.4 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 135.2 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.4 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.7 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 126.3 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 74.0 (t,  $\text{CHCHPhOH}$ ), 66.3 (s,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 55.4 (t, NCH), 44.7 (t,  $\text{CHCH}_3$ ), 37.9 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 11.1 (p,  $\text{CHCH}_3$ ) ppm; **HRMS(ESI):**  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 340.1543, gefunden: 340.1542;  $[\alpha]_D^{20} = -93.0$  ( $c = 0.46$ , MeOH); [Lit.<sup>99</sup> (Enantiomer):  $[\alpha]_D^{20} = +54$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )].

**(R)-4-Benzyl-3-[(2R,3R)-3-(tert.-butyldimethylsiloxy)-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (118)**



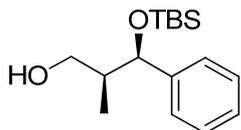
Aldolprodukt **117** (340 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) gelöst und die Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu der Lösung wurde 2,6-Lutidin (0.55 mL, 4.7 mmol, 4.7 Äq.) und TBSOTf (0.4 mL, 1.7 mmol, 1.7 Äq.) gegeben und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1) ergab **118** (450.1 mg, 0.99 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.37$ -7.16 (m, 10H, H-Ar), 4.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHPhOTBS}$ ), 4.28-4.23 (m, 1H, NCH), 4.15 (dt,  $J = 6.8, 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.98 (dd,  $J = 2.8, 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.68 (dd,  $J = 2.0, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.20 (dd,  $J = 3.3, 13.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.69 (dd,  $J = 9.8, 13.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.88 (br s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), -0.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 174.8$  (q,  $\text{NC(O)CH}$ ), 153.0 (q,  $\text{OC(O)N}$ ), 143.0 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 135.5 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.0 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.4 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 126.8 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 76.7 (t,  $\text{CHCHPhOH}$ ), 66.0 (s,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 55.9 (t, NCH), 46.9 (t,  $\text{CHCH}_3$ ), 37.9 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 25.9 (p,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ),

<sup>99</sup> S. D. Bull, M. G. Davidson, A. L. Johnson, M. F. Mahon, D. E. J. E. Robinson, *Chemistry - An Asian Journal* **2010**, 5, 612-620.

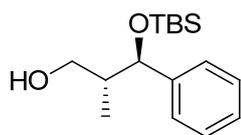
18.3 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 13.0 (p, CHCH<sub>3</sub>), -4.5 (p, CH<sub>3</sub>Si), -5.1 (p, CH<sub>3</sub>Si) ppm; **HRMS(ESI)**: *m/z*: berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>1</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 476.2233, gefunden: 476.2256; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -90.4 (c = 0.46, MeOH).

**(2*S*,3*R*)-3-(*tert.*-Butyldimethylsiloxy)-2-methyl-3-phenylpropan-1-ol (119)**

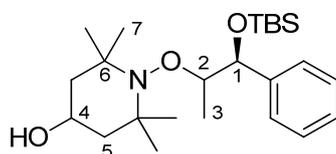


Das geschützte Aldolprodukt **118** (75.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0°C in Et<sub>2</sub>O (4 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (3 μL, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde langsam LiBH<sub>4</sub> (80 μL, 2M in THF, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde 75 Minuten bei 0°C gerührt, auf RT erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die verbliebene wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2:1) ergab **119** (40.8 mg, 0.15 mmol, 92%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>=7.26 ppm): δ = 7.36-7.22 (m, 5H, H-Ar), 4.83 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-3), 3.58 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-1), 3.43 (dd, *J* = 4.8, 10.9 Hz, 1H, H-1'), 2.10-2.00 (m, 1H, H-2), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3H, TBS), -0.18 (s, 3H, TBS) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 142.5 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.2 (t, C<sub>Aromat</sub>), 126.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 77.5 (t, C-3), 65.6 (s, C-1), 43.0 (t, C-2), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 12.0 (p, CHCH<sub>3</sub>), -4.6 (p, TBS), -5.2 (p, CH<sub>3</sub>Si) ppm; **HRMS(ESI)**: *m/z*: berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 281.1926, gefunden: 281.1920; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -73.4 (c = 0.5, MeOH).

**(2*S*,3*S*)-3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenyl-propan-1-ol**

(2*S*,3*S*)-3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenyl-propan-1-ol wurde nach der Vorschrift von MASAMUNE *et al.* hergestellt. Die  $^1\text{H-NMR}$  Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>75</sup>

**(1*S*)-1-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinyloxy)-1-phenylpropan (106)**

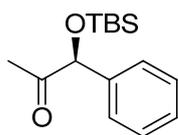
Der Alkohol **119** (50.5 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde das DMP-Reagenz (100 mg, 0.23 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1:1) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung nach der allgemeinen Durchführung **A** decarboxyliert. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5:1  $\rightarrow$  3:1) wurde **106** (31.6 mg, 0.08 mmol, 42%, *d.r.* = 1.5:1) als farbloses Öl erhalten.

Hauptdiastereomer:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.36\text{-}7.18$  (m, 5H, H-Ar), 4.70 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H-1), 4.02-3.96 (m, 1H, H-2), 3.96-3.88 (m, 1H, H-4), 1.82-1.77 (m, 1H, H-5), 1.74-1.70 (m, 1H, H-5'), 1.48-1.38 (m, 2H, H-5''), 1.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-3), 1.15 (s, 3H, H-7), 1.13 (s, 3H, H-7'), 1.09 (s, 3H, H-7''), 1.01 (s, 3H, H-7'''), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), -0.16 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 141.9$  (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.4 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 77.8 (t, C-2), 65.6 (t, C-1), 63.5 (t, C-4), 60.1 (q, C-6), 48.9 (s, C-5), 48.4 (s, C-5'), 33.2 (p, C-7), 25.8 (p, TBS), 21.0 (p, C-7'), 18.2 (q, TBS), 14.3 (p, C-3), -4.5 (p, TBS), -5.3 (p, TBS).

Nebendiastereomer:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.36\text{-}7.18$  (m, 5H, H-Ar), 4.70 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H-1), 4.02-3.96 (m, 1H, H-2), 3.96-3.88 (m, 1H, H-4), 1.82-1.77 (m, 1H, H-5), 1.74-1.70 (m, 1H, H-5'), 1.48-1.38 (m, 2H, H-5''), 1.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-3), 1.15 (s, 3H, H-7), 1.13 (s, 3H, H-7'), 1.09 (s, 3H, H-7''), 1.01 (s, 3H, H-7'''), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), -0.16 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 143.4$  (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.8 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.0 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 126.9 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 83.7 (t, C-2), 77.3 (t, C-1), 63.6 (t, C-4), 59.5 (q, C-6), 49.0 (s, C-5), 48.7 (s, C-5'), 34.8 (p, C-7), 34.4 (p, C-7'), 26.1 (p, TBS), 21.8 (p, C-7''), 21.4 (p, C-7'''), 18.4 (q, TBS), 14.7 (p, C-3), -4.4 (p, TBS), -4.7 (p, TBS).

**HRMS(ESI):**  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_1\text{O}_3\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 422.3090, gefunden: 422.3091.

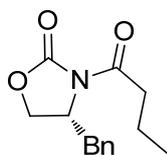
### (1R)-1-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-1-phenylpropanon



**106** (34.4 mg, 0.08 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. *m*CPBA (70%, 32.5 mg, 0.13 mmol, 1.5 Äq) wurde zugegeben und das Gemisch zwei Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und die Mischung weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und einmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5:1) wurde das Keton (17.6 mg, 0.07 mmol, 88%) als gelbes Öl erhalten.

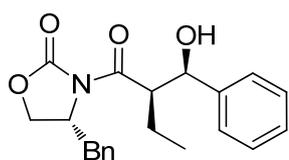
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.46\text{-}7.27$  (m, 5H, ArH), 5.04 (s, 1H, CHOTBS), 2.11 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 209.2$  (q,  $\text{C}(\text{O})$ ), 138.8 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.2 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 126.0 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 81.4 (t, CHOTBS), 25.9 (p, TBS), 24.1 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 18.4 (q, TBS), -4.8 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS(ESI):**  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 287.1443, gefunden: 287.1443;  $[\alpha]_D^{20} = -46.0$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); [Lit.<sup>100</sup> (Enantiomer):  $[\alpha]_D^{20} = +64$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )].

<sup>100</sup> E. F. J. de Vries, P. Steenwinkel, J. Brussee, C. G. Kruse, A. van der Gen, *J. Org Chem* **1993**, *58*, 4315-4325.

**(R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (151)**

Das (*R*)-Oxazolidinon **151** wurde analog der Vorschrift von ORGAN *et al.*<sup>97</sup> mit Buttersäurechlorid dargestellt und in 87% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Die <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>101</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.36 - 7.20 (m, 5H, H-Ar), 4.71 - 4.65 (m, 1H, NCH), 4.22 - 4.15 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.30 (dd, *J* = 3.4, 13.3 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>Ph), 3.00 - 2.84 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.77 (dd, *J* = 9.7, 13.3 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>Ph), 1.73 (tq, *J* = 7.4, 7.6 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.01 (t, 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 173.4 (q, NCOCH), 153.6 (q, OCON), 135.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 127.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 66.3 (s, OCH<sub>2</sub>CH), 55.3 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 38.1 (s, CHCH<sub>2</sub>Ph), 37.5 (s, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 17.8 (s, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 13.8 (p, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm; **HRMS(ESI)**: *m/z*: berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 247.1106, gefunden: 247.1110; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -61.5 (c = 1.0, MeOH); [Lit.:<sup>101</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -57.1 (c = 1.14, CHCl<sub>3</sub>)].

**4-(R)-Benzyl-3-[(2R)-2-[(R)-hydroxy(phenyl)methyl]butanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

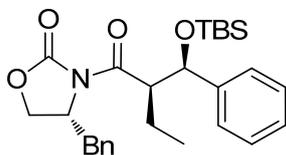
Das Aldolprodukt wurde analog der Vorschrift für **117** hergestellt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5:1 → 1:1) wurde 4-(*R*)-Benzyl-3-[(2*R*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]butanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (2.90 g, 8.1 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.41-7.19 (m, 10H, H-Ar), 4.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, OHCHPh), 4.46-4.41 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 4.34-4.29 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.03 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.84-3.80 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.29 (dd, *J* = 3.4, 13.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH), 2.67 (dd, *J* = 10.0, 13.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH), 1.99 - 1.92 (m, 1H,

<sup>101</sup> C. W. Wullschleger, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1120-1123.

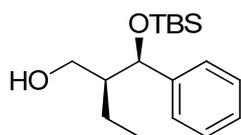
CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.86 – 1.75 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta = 175.4$  (q, NCOCH), 153.3 (q, OCON), 141.8 (q, C<sub>Aromat</sub>), 135.4 (q, C<sub>Aromat</sub>), 129.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.1 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 126.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 75.0 (s, OCH<sub>2</sub>CH), 66.1 (t, OHCH) 55.8 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 51.6 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 38.2 (s, PhCH<sub>2</sub>CH), 20.9 (s, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 11.9 (p, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH); **HRMS(ESI)**:  $m/z$ : berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>:354.1705, gefunden: 354.1707;  $[\alpha]_D^{20} = -65.1$  (c = 1.0, MeOH).

**4-Benzyl-3-{2-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl-methyl]-butyryl}-oxazolidin-2-on (148)**



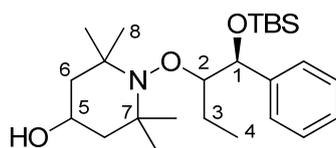
**148** wurde analog der Vorschrift für **118** hergestellt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 20:1 → 5:1) wurde **148** (1.36 g, 2.9 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 7.33$ -7.15 (m, 10H, H-Ar), 4.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, PhCHOTBS), 4.26-4.20 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 4.17-4.12 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.88 (dd,  $J = 1.7, 8.8$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.46 (t,  $J = 8.2$ , 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.18 (dd, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH), 2.67-2.61 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH), 1.96-1.91 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), -0.25 (s, 3H, TBS); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta = 174.5$  (q, NCOCH), 152.9 (q, OCON), 143.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 135.6 (q, C<sub>Aromat</sub>), 129.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 65.8 (t, PhCHOTBS), 56.0 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 53.9 (t, PhCH<sub>2</sub>CH), 38.1 (s, PhCH<sub>2</sub>CH), 25.9 (p, TBS), 22.3 (s, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 18.3 (p, TBS), 11.9 (p, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), -4.5 (p, TBS), -5.0 (p, TBS); **HRMS(ESI)**:  $m/z$ : berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 490.2390, gefunden: 490.2405;  $[\alpha]_D^{20} = -49.5$  (c = 1.0, MeOH).

**(2*S*,3*S*)-3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-3-phenyl-propan-1-ol**

Das geschützte Aldolprodukt **148** (93.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0°C in Et<sub>2</sub>O (5 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (3.5 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde langsam LiBH<sub>4</sub> (100 µL, 2M in THF, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde zwei Stunden bei 0°C gerührt, auf RT erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die verbliebene wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2:1) ergab (2*S*,3*S*)-3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-3-phenyl-propan-1-ol (28.3 mg, 0.10 mmol, 48%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.33-7.23 (m, 5H, H-Ar), 4.91 (d, *J* = 4.4 Hz 1H, PhCHOTBS), 3.61-3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.85 (dd, *J* = 3.6, 6.3 Hz, 1H, OH), 1.93-1.85 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.35-1.25 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.10-0.99 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), -0.17 (s, 3H, TBS); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): 141.9 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.04, 77.9 (t, PhCHOTBS), 63.1 (s, CH<sub>2</sub>OH), 49.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 25.9 (p, TBS), 19.84, 18.2 (q, TBS), 12.21, -4.6 (p, TBS), -5.2 (p, TBS); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.5 (c = 1.0, MeOH).

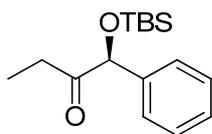
**(1*S*)-1-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinyloxy)-1-phenylbutan (150)**

Alkohol (53.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde das DMP-Reagenz (100 mg, 0.23 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1:1) beendet. Die Phasen wurden ge-

trennt, die wässrige Phase zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung nach der allgemeinen Durchführung **B** decarboxyliert. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5:1  $\rightarrow$  3:1) wurde **150** (40.6 mg, 0.08 mmol, 52%, *d.r.* = 1.5:1) als farbloses Öl erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.43\text{--}7.18$  (m, 10H, H-Ar<sub>a</sub>, H-Ar<sub>b</sub>), 4.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 4.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.96–3.86 (m, 5H, H-2<sub>a</sub>, H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>), 3.78–3.74 (m, 1H, H-2<sub>b</sub>), 2.14–2.03 (m, 2H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>b</sub>), 1.81–1.61 (m, 4H, H-6<sub>a</sub>, H-6<sub>b</sub>), 1.51–1.33 (m, 4H, H-6<sub>a'</sub>, H-6<sub>b'</sub>), 1.37 (s, 3H, H-8<sub>a</sub> oder H-8<sub>b</sub>), 1.22 (s, 6H, H-8<sub>a</sub> oder H-8<sub>b</sub>), 1.15 (s, 3H, H-8<sub>a</sub> oder H-8<sub>b</sub>), , 1.11 (s, 3H, H-8<sub>a</sub> oder H-8<sub>b</sub>), 1.06 (s, 3H, H-8<sub>a</sub> oder H-8<sub>b</sub>), 1.00 (s, 3H, H-8<sub>a</sub> oder H-8<sub>b</sub>), 0.95 (s, 3H, H-8<sub>a</sub> oder H-8<sub>b</sub>), 0.93–0.85 (m, 21H, H-4<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>, TBS<sub>a</sub>, TBS<sub>b</sub>), 0.03 (s, 3H, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), 0.02 (s, 3H, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), -0.18 (s, 3H, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), -0.23 (s, 3H, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 142.5$  (q, C<sub>Aromat</sub>), 142.2 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.2 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.1 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.2 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 126.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 126.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 88.0 (t, C-2<sub>a</sub>), 87.6 (t, C-2<sub>b</sub>), 75.9 (t, C-1<sub>a</sub>), 74.7 (t, C-1<sub>b</sub>), 63.6 (t, C-5<sub>a</sub> oder C-5<sub>b</sub>), 63.6 (t, C-5<sub>a</sub> oder C-5<sub>b</sub>), 61.4 (q, C-7<sub>a</sub> oder C-7<sub>b</sub>), 61.0 (q, C-7<sub>a</sub> oder C-7<sub>b</sub>), 59.8 (q, C-7<sub>a</sub> oder C-7<sub>b</sub>), 59.8 (q, C-7<sub>a</sub> oder C-7<sub>b</sub>), 49.2 (t, C-6<sub>a</sub> oder C-6<sub>b</sub>), 49.1 (t, C-6<sub>a</sub> oder C-6<sub>b</sub>), 49.0 (t, C-6<sub>a</sub> oder C-6<sub>b</sub>), 48.7 (t, C-6<sub>a</sub> oder C-6<sub>b</sub>), 34.9 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 34.9 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 34.2 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 33.9 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 26.0 (p, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), 25.9 (p, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), 22.4 (s, C-3<sub>a</sub> oder C-3<sub>b</sub>), 21.9 (s, C-3<sub>a</sub> oder C-3<sub>b</sub>), 21.6 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 21.4 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 21.2 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 21.0 (p, C-8<sub>a</sub> oder C-8<sub>b</sub>), 18.3 (q, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), 18.3 (q, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), 11.8 (p, C-4<sub>a</sub> oder C-4<sub>b</sub>), 11.2 (p, C-4<sub>a</sub> oder C-4<sub>b</sub>), -4.4 (p, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), -4.5 (p, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), -4.8 (p, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>), -5.0 (p, TBS<sub>a</sub> oder TBS<sub>b</sub>); **HRMS(ESI)**: *m/z*: berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 459.3134, gefunden: 459.3137.

### (1*R*)-1-(*tert.*-Butyldimethylsiloxy)-1-phenyl-2-butanon (157)

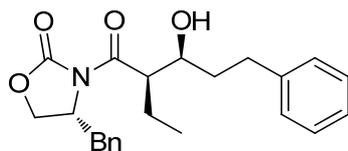


**150** (120.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. *m*CPBA (70%, 101.8 mg, 0.52 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung 60 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde gesättigte  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und die Mi-

schung 45 Minuten lang bei 0°C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 10:1) wurde **157** (66.7 mg, 0.24 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten. Das Keton **157** wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.43-7.25 (m, 5H, ArH), 5.08 (s, 1H, CHOTBS), 2.71-2.61 (m, 1H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.52-2.42 (m, 1H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 9H, TBS), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, TBS), -0.01 (s, 3H, TBS) ppm;  
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 211.6 (q, C(O)), 139.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 126.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 81.2 (t, CHOTBS), 29.4 (C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 7.5 (C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -4.8 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

**(*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2-ethyl-phenylpentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

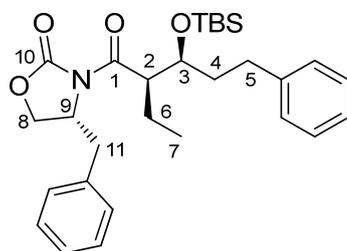


**151** (5.00 g, 20.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde Bu<sub>2</sub>BOTf (24.3 mL, 24.3 mmol, 1.2 Äq.) und DIPEA (3.6 mL, 26.3 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde für 60 Minuten bei 0°C gerührt. Danach wurde die Lösung auf -78°C abgekühlt, 3-Phenylpropionylaldehyd (2.8 mL, 26.3 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Lösung für 60 Minuten bei -78°C und weitere 60 Minuten bei 0°C gerührt. Die Lösung wurde mit Phosphatpuffer pH = 7 (15 mL), dann mit 50 mL MeOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ig, 2:3) versetzt und 60 Minuten bei 0°C gerührt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden jeweils mit 1 M HCl, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5:1 → 3:1 → 1:1) wurde das Aldolprodukt (7.67 g, 20.10 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.63-7.17 (m, 10H, H-Ar), 4.76-4.65 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.21-4.15 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.91 (dt, *J* = 5.7, 5.7, 8.3 Hz, 1H, OHCH), 3.83-3.76 (m, 1H, OCCH), 3.35-3.28 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Ph), 2.96-2.88 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

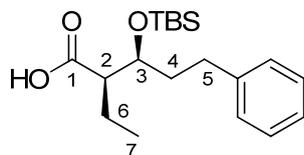
2.76-2.68 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>Ph), 1.95-1.87 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.85-1.67 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH) 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta = 176.6$  (q, OCCH), 153.7 (q, OCON), 141.9 (q, C<sub>Aromat</sub>), 135.3 (q, C<sub>Aromat</sub>), 129.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.1 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.5 (t, C<sub>Aromat</sub>) 126.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 72.4 (t, OHCHCH<sub>2</sub>), 66.3 (s, OCH<sub>2</sub>CH), 55.8 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 49.7 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 38.1 (s, PhCH<sub>2</sub>CH), 37.7 (s, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.2 (s, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.9 (s, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 11.8 (p, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH) ppm; **HRMS(ESI):**  $m/z$ : berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 404.1838, gefunden: 404.1828;  $[\alpha]_D^{20} = -41.2$  (c = 1.0, MeOH).

**(R)-4-Benzyl-3-[(2R,3S)-3-(tert.-butyldimethylsiloxy)-2-ethyl-phenylpentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on**



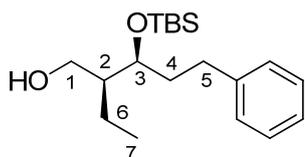
Das Aldolprodukt (4.70 g, 12.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. 2,6-Lutidin (7.2 mL, 61.6 mmol, 5.0 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung 10 Minuten gerührt. Danach wurde TBSOTf (4.3 mL, 18.5 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben, auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (60 mL) zugegeben und 10 Minuten bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 10:1) wurde der TBS-Ether (6.08 g, 12.3 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 7.35$ -7.16 (m, 10H, H-Ar), 4.67-4.60 (m, 1H, H-9), 4.18-4.10 (m, 2H, H-8), 4.10-4.02 (m, 2H, H-2, H-3), 3.36 (dd,  $J = 3.0$ , 13.3 Hz, 1H, H-11), 2.81-2.57 (m, 3H, H-5, H-11'), 1.98-1.73 (m, 4H, H-4, H-6), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-7), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta = 174.7$  (q, C-1), 153.1 (q, C-10), 142.5 (q, C<sub>Aromat</sub>), 135.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 125.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 72.9 (t, C-3), 65.8 (s, C-8), 55.9 (t, C-9), 49.4 (t, C-2), 37.9 (s, C-11), 37.1 (s, C-4), 31.4 (s, C-5), 25.9 (p, TBS), 21.4 (s, C-6), 18.1 (q, TBS), 11.6 (p, C-7), -4.1 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS(ESI):**  $m/z$ : berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 518.2703, gefunden: 518.2707;  $[\alpha]_D^{20} = -25.9$  (c = 1.0, MeOH).

**(2R,3S)-3-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-2-ethyl-5-phenylpentansäure**

Das geschützte Aldolprodukt (4.79 g, 9.7 mmol, 1.0 Äq.) wurden bei 0°C in THF (80 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (20 mL) und Lithiumhydroxid-Monohydrat (0.7 g, 16.6 mmol, 2.1 Äq.) versetzt. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 4.0 mL, 33.2 mmol, 4.2 Äq.) zugegeben. Nach einer Stunde bei 0°C wurde die Lösung weitere 24 h bei RT gerührt. Danach wurde NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzugegeben, die wässrige Phase dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1M HCl auf pH 2-3 angesäuert und erneut dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5:1 → 1:1) wurde die Carbonsäure (2.87 g, 8.5 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.30-7.26 (m, 2H, H-Ar), 7.20-7.15 (m, 3H, H-Ar), 4.01-3.97 (m, 1H, H-3), 2.82-2.75 (m, 1H, H-5), 2.62-2.54 (m, 1H, H-5'), 2.52-2.47 (m, 1H, H-2), 1.93-1.73 (m, 3H, H-6, H-4), 1.57-1.46 (m, 1H, H-6), 0.98 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H-7), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 176.5 (q, C-1), 141.7 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 125.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 72.8 (t, C-3), 52.5 (t, C-2), 35.6 (s, C-4), 31.6 (s, C-5), 25.7 (p, TBS), 21.0 (s, C-6), 18.0 (q, TBS), 12.4 (p, C-7), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), ppm; **HRMS(ESI)**:  $m/z$ : berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na<sup>+</sup>]: 359.2018, gefunden: 359.2026;  $[\alpha]_D^{20}$  = -1.1 (c = 1.0, MeOH).

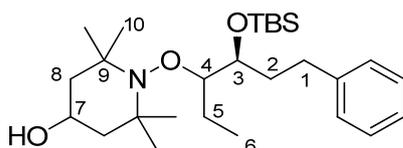
**(2R,3S)-3-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-2-ethyl-5-phenylpentan-1-ol**

Die Carbonsäure (2.45 g, 7.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (130 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (3.5 mL, 36.4 mmol, 5.0 Äq.) wurde in THF (20 mL) gelöst und anschließend langsam zur Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und fünf

Stunden gerührt. Danach wurde bei 0°C NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 10:1 → 2:1) wurde der Alkohol (1.91 g, 5.93 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.31-7.18 (m, 5H, H-Ar), 3.92 (dt,  $J$  = 3.3, 8.8 Hz, 1H, H-3), 3.75 (dd,  $J$  = 9.6, 10.8 Hz, 1H, H-1), 3.62 (dd,  $J$  = 4.5, 10.8 Hz, 1H, H-1'), 2.85 (ddd,  $J$  = 5.3, 11.1, 13.5 Hz, 1H, H-5), 2.51 (ddd,  $J$  = 5.8, 11.1, 13.5 Hz, 1H, H-5'), 1.89-1.72 (m, 3H, H-2, H-4), 1.22-1.14 (m, 2H, H-6), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.93 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, H-7), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 142.4 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 126.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 75.8 (t, C-3), 64.2 (s, C-1), 47.1 (t, C-2), 33.9 (s, C-4), 33.3 (s, C-5), 26.0 (p, TBS), 21.0 (s, C-6), 18.1 (q, TBS), 12.6 (p, C-7), -4.1 (p, TBS), -4.4 (p, TBS); **HRMS(ESI)**:  $m/z$ : berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 322.2406, gefunden: 323.2403;  $[\alpha]_D^{20}$  = 5.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(3S)-3-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-4-(4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinyloxy)-1-phenylhexan (153)**



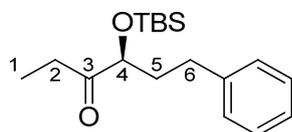
Der Alkohol (58.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde das DMP-Reagenz (100 mg, 0.23 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1:1) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung nach der allgemeinen Durchführung **A** decarboxyliert. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5:1 → 3:1) wurde **153** (32.3 mg, 0.07 mmol, 39%, *d.r.* = 1.5:1) als farbloses Öl erhalten.

Hauptdiastereomer:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.30\text{-}7.26$  (m, 2H, H-Ar), 7.21-7.15 (m, 3H, H-Ar), 4.00-3.92 (m, 1H, H-7), 3.86-3.82 (m, 1H, H-3), 3.81-3.78 (m, 1H, H-4), 2.86-2.78 (m, 1H, H-1), 2.62-2.54 (m, 1H, H-1'), 2.17-2.11 (m, 1H, H-5), 2.02-1.92 (m, 1H, H-2), 1.83-1.76 (m, 3H, H-2', H-8), 1.48-1.43 (m, 2H, H-8'), 1.38-1.31 (m, 1H, H-5'), 1.25 (s, 3H, H-10), 1.23 (s, 3H, H-10'), 1.12 (s, 6H, H-10''), 0.96-0.92 (m, 12H, H-6, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 143.1$  (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 125.8 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 87.3 (t, C-4), 74.4 (t, C-3), 63.5 (t, C-7), 61.3 (q, C-9), 59.9 (q, C-9'), 49.3 (s, C-8), 49.1 (s, C-8'), 35.0 (s, C-2), 34.8 (p, C-10), 34.4 (p, C-10), 32.7 (s, C-1), 26.2 (p, TBS), 23.0 (s, C-5), 21.9 (p, C-10), 21.7 (p, C-10), 18.3 (q, TBS), 11.9 (p, C-6), -3.9 (p, TBS), -4.2 (p, TBS).

Nebendiastereomer:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.30\text{-}7.26$  (m, 2H, H-Ar), 7.21-7.15 (m, 3H, H-Ar), 3.99-3.91 (m, 1H, H-7), 3.86-3.82 (m, 1H, H-3), 3.81-3.78 (m, 1H, H-4), 2.86-2.78 (m, 1H, H-1), 2.62-2.54 (m, 1H, H-1'), 2.17-2.11 (m, 1H, H-5), 2.02-1.92 (m, 1H, H-2), 1.83-1.76 (m, 3H, H-2', H-8), 1.48-1.43 (m, 2H, H-8'), 1.38-1.31 (m, 1H, H-5'), 1.25 (s, 3H, H-10), 1.23 (s, 3H, H-10'), 1.12 (s, 6H, H-10''), 0.96-0.92 (m, 12H, H-6, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 143.0$  (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 125.8 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 85.3 (t, C-4), 72.5 (t, C-3), 63.6 (t, C-7), 60.9 (q, C-9), 60.7 (q, C-9'), 49.1 (s, C-8), 48.8 (s, C-8'), 34.7 (s, C-2), 34.4 (p, C-10), 34.1 (p, C-10), 33.0 (s, C-1), 26.1 (p, TBS), 21.7 (s, C-5), 21.4 (p, C-10), 21.2 (p, C-10), 18.2 (q, TBS), 11.7 (p, C-6), -4.0 (p, TBS), -4.3 (p, TBS).

**HRMS(ESI):**  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 486.3374, gefunden: 486.3371.

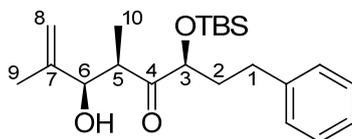
**(4S)-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-6-phenylhexan-3-on (154)**



**153** (160.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. *m*CPBA (70%, 127.6 mg, 0.52 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung 60 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde gesättigte  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und die Mischung 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromati-

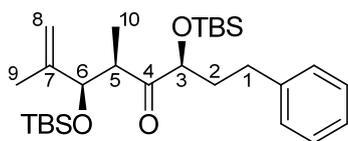
scher Reinigung (PE:EE = 10:1) wurde **154** (88.8 mg, 0.29 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten. Das Keton **154** wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**(3*S*,5*R*,6*R*)-3-(*tert.*-Butyldimethylsiloxy)-6-hydroxy-5,7-dimethyl-1-phenyloct-7-en-4-on (160)**



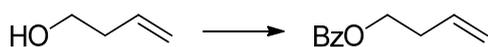
Keton **154** (88.8 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. TiCl<sub>4</sub> (0.34 mL, 1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.34 mmol, 1.2 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung 5 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wurde DIPEA (66 µL, 0.40 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Methacrolein (71 µL, 0.86 mmol, 3.0 Äq.) wurde zugegeben die Mischung für zwölf Stunden bei -40°C gerührt. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde zugegeben und die Lösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 10:1) wurde **160** (65.4 mg, 0.17 mmol, 60%) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.31-7.27 (m, 2H, H-Ar), 7.22-7.17 (m, 2H, H-Ar), 5.14 (s, 1H, H-8), 4.97 (s, 2H, H-8'), 4.34 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-6), 4.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.23 (dq, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H, H-5), 2.66 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-1), 2.03-1.96 (m, 2H, H-2), 1.68 (s, 3H, H-9), 1.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-10), 0.96 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 219.0 (q, C-4), 143.1 (q, C-7), 141.4 (q, C<sub>aromat</sub>), 128.7 (t, C<sub>aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>aromat</sub>), 126.3 (t, C<sub>aromat</sub>), 112.1 (s, C-8), 78.1 (t, C-3), 77.2 (t, C-6), 73.3 (s, C-5), 42.1 (s, C-2), 37.0 (s, C-1), 31.6, 25.9 (p, TBS), 19.9 (p, C-9), 18.2 (q, TBS), 9.6 (p, C-10), -4.6 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; HRMS(ESI): *m/z*: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 399.2334, gefunden: 399.2331; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +10.7 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**(3*S*,5*R*,6*R*)-3,6-Bis-(*tert*.-butyldimethylsiloxy)-5,7-dimethyl-1-phenyloct-7-en-4-on**

Das Aldolprodukt **160** (65.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Zu der Lösung wurde 2,6-Lutidin (0.1 mL, 0.85 mmol, 5.0 Äq.) und TBSOTf (70 µL, 0.29 mmol, 1.7 Äq.) gegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergab den Bis-TBS-Ether (76.8 mg, 0.16 mmol, 92%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.31-7.27 (m, 2H, H-Ar), 7.21-7.15 (m, 3H, H-Ar), 4.89 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-8), 4.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-8'), 4.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-6), 4.16 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-3), 3.13 (dq, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H, H-5), 2.71-2.55 (m, 2H, H-1), 1.94 (dt, *J* = 5.6, 8.3 Hz, 2H, H-2), 1.68 (s, 3H, H-9), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-10), 0.96 (s, 9H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 6H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 213.5 (q, C-4), 145.8 (q, C-7), 142.0 (q, C<sub>aromat</sub>), 128.6 (t, C<sub>aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>aromat</sub>), 126.0 (t, C<sub>aromat</sub>), 113.72 (s, C-8), 77.7 (t, C-3), 76.9 (t, C-6), 46.6 (s, C-5), 35.7 (s, C-2), 31.2 (s, C-1), 26.0 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 17.5 (p, C-9), 14.7 (p, C-10), -4.5 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS(ESI)**: *m/z*: berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>51</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 491.3371, gefunden: 491.3369; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.7 (c = 0.46, CHCl<sub>3</sub>).

**3-Butenylbenzoat (170)**

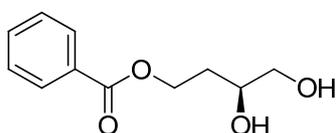
3-Buten-1-ol (3.5 mL, 40.5 mmol, 1 Äq) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Et<sub>3</sub>N (7.3 mL, 52.7 mmol, 1.3 Äq) wurde zugegeben und die Lösung langsam mit Benzoylchlorid (5.6 mL, 48.6 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei 0°C → RT gerührt. Anschließend wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2% → 20%) ergab **170** (6.71 g, 38.1 mmol, 94%) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>102</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>=7.26 ppm):  $\delta$  = 5.87 (ddt, 1H,  $J$  = 6.8, 10.2, 17.1 Hz, H-3), 5.15 (ddq, 2H,  $J$  = 1.4, 10.2, 17.1 Hz, H-4), 4.37 (t, 2H,  $J$  = 6.8 Hz, H-1), 2.53 (tq, 2H,  $J$  = 1.4, 6.8 Hz, H-2); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub>=77.16 ppm):  $\delta$  = 166.6 (q, CO<sub>2</sub>Ph), 134.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 132.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 130.4 (t, C-3), 129.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 117.4 (s, C-4), 64.0 (s, C-1), 33.2 (s, C-2).

### (S)-4-Benzoyloxy-2-hydroxy-butan-1-ol (171)



3-Butenylbenzoat (176 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde in tBuOH/H<sub>2</sub>O (1:1, 10 mL) gelöst und mit NaHCO<sub>3</sub> (252.0 mg, 3.0 mmol, 3.0 Äq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414.6 mg, 3.0 mmol, 3.0 Äq) und K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (987.7 mg, 3.0 mmol, 3.0 Äq) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (15.6 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) wurde zugegeben. Nach 5 Minuten wurde K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (3.7 mg, 0.01 mmol, 1 mol%) zugegeben. Die Mischung wurde 36 Stunden bei 0°C gerührt und anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur. Zu der Lösung wurde Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung in der nächsten Stufe weiterverwendet.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein (Racemat).<sup>103</sup>

**Schmelzpunkt:** 51-53°C, Lit.:<sup>103</sup> 50-51°C.

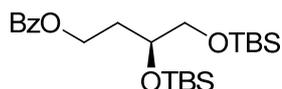
**<sup>1</sup>H-NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.02 (m, 2H, H-Ar), 7.55 (m, 1H, H-Ar), 7.43 (m, 2H, H-Ar), 4.62-4.55 (m, 1H, H-4), 4.40 (m, 1H, H-4'), 3.90-3.84 (m, 1H, H-2), 3.68 (dd,  $J$  = 2.8, 11.2 Hz, 1H, H-1), 3.51 (dd,  $J$  = 7.4, 11.2 Hz, 1H, H-1'), 2.85 (br s, 2H, OH),

<sup>102</sup> T. Tokuyasu, S. Kunikawa, K. J. McCullough, A. Masuyama, M. Nojima *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 251–260.

<sup>103</sup> I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413-9436.

1.95-1.79 (m, 2H, H-3);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 167.2$  (q,  $\text{CO}_2\text{Ph}$ ), 133.3 (t,  $C_{\text{Aromat}}$ ), 130.1 (q,  $C_{\text{Aromat}}$ ), 129.8 (t,  $C_{\text{Aromat}}$ ), 128.5 (t,  $C_{\text{Aromat}}$ ), 69.1 (t, C-2), 66.7 (s, C-1), 61.8 (s, C-4), 32.6 (s, C-3); **HRMS(ESI)**:  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 233.0790, gefunden: 233.0791.

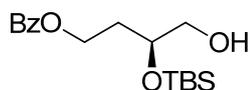
### (S)-3,4-Bis(*tert.*-butyldimethylsiloxy)butylbenzoat



Das Diol **171** (1.05g, 4.99 mmol, 1.0 Äq) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Die Lösung wurde mit 2,6-Lutidin (2.9 mL, 25.0 mmol, 5.0 Äq) und TBSOTf (2.8 mL, 12.0 mmol, 2.4 Äq) versetzt und zwei Stunden bei  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2%  $\rightarrow$  20%) ergab den Bis-TBS-Ether (1.99 g, 4.55 mmol, 91%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3=7.26$  ppm):  $\delta = 8.06$ -8.04 (m, 2H, H-Ar), 7.57-7.53 (m, 1H, H-Ar), 7.45-7.42 (m, 2H, H-Ar), 4.51-4.45 (m, 1H, H-1), 4.42-4.36 (m, 1H, H-1'), 3.93-3.88 (m, 1H, H-3), 3.63 (1.0H, dd,  $J=5.27$ , 10.05 Hz, H-4), 3.49 (0.9H, dd,  $J=6.56$ , 9.97 Hz, H-4'), 2.15-2.06 (m, 1H, H-2), 1.86-1.78 (m, 1H, H-2'), 0.90 (s, 18H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 166.7$  (q,  $\text{CO}_2\text{Ph}$ ), 132.9 (t,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 130.6 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 129.7 (t,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 128.4 (t,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 70.2 (t, C-2), 67.6 (s, C-4), 61.9 (s, C-1), 33.6 (s, C-2), 26.1 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 18.5 (q, TBS), 18.2 (q, TBS), -4.1 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -5.2 (p, TBS), -5.2 (p, TBS); **HRMS(ESI)**:  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 461.2520, gefunden: 461.2519;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### (S)-3-(*tert.*-Butyldimethylsiloxy)-4-hydroxybutylbenzoat (172)

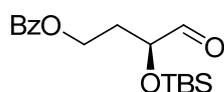


Der Bis-TBS-Ether (43.8 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (40 mL) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde eine HF-Lösung (11mL), bestehend aus THF (10 mL), HF-Pyridin-Komplex (2 mL, 90.9 mmol) und Pyridin (4 mL, 51.7 mmol), langsam zugegeben

und die Lösung bei 0°C → RT gerührt. Nach vier Stunden wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 5:1 → 2:1) wurde **172** (708.0 mg, 2.2 mmol, 60%) als farbloses Öl erhalten.

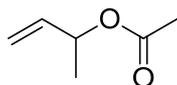
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 8.02-8.01 (m, 2H, H-Ar), 7.56-7.52 (m, 1H, H-Ar), 7.44-7.40 (m, 2H, H-Ar), 4.44 (dt, *J*=5.7, 11.4 Hz, 1H, H-4), 4.34 (ddd, *J*=6.0, 7.5, 11.4 Hz, 1H, H-4'), 3.98 (m, 1H, H-2), 3.64 (dd, *J*=4.0, 11.1 Hz, 1H, H-1), 3.54 (dd, *J*=4.4, 11.1 Hz, 1H, H-1'), 2.11 (br s, 1H, OH), 1.98 (td, *J*=6.3, 12.6 Hz, 2H, H-3), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 166.6 (q, CO<sub>2</sub>Ph), 133.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 130.3 (q, C<sub>Aromat</sub>), 129.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 69.9 (t, C-2), 66.5 (s, C-1), 61.7 (s, C-4), 33.0 (s, C-3), 25.9 (p, TBS), 18.1 (q, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.7 (p, TBS).

#### (*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-oxobutylbenzoat

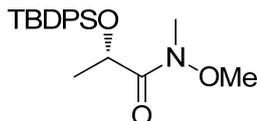


Der Alkohol **172** (325 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit einer Spatelspitze NaHCO<sub>3</sub> versetzt. Danach wurde das DMP-Reagenz (551.4 mg, 1.3 mmol, 1.3 Äq) zugegeben und die Lösung für 2 h bei 0°C → RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (1:1) beendet und zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

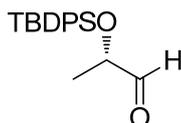
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 9.67 (d, 1H, *J*=1.1 Hz, H-4), 4.50 (ddd, 1H, *J*=5.3, 6.1, 11.2 Hz, H-1), 4.40 (ddd, 1H, *J*=5.0, 7.2, 11.2 Hz, H-1'), 4.22 (dt, 1H, *J*=1.1, 6.0 Hz, H-3), 2.19-2.03 (m, 2H, H-2), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 203.8 (t, C-4), 166.4 (q, CO<sub>2</sub>Ph), 133.1 (t, C<sub>aromat.</sub>), 130.0 (q, C<sub>aromat.</sub>), 129.6 (t, C<sub>aromat.</sub>), 128.5 (t, C<sub>aromat.</sub>), 74.7 (t, C-3), 60.2 (s, C-1), 32.1 (s, C-2), 25.8 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.0 (p, TBS).

**(rac)-3-Buten-2-methylacetat (191)**

**191** wurde MONIKA VOGT hergestellt und zur Verfügung gestellt.<sup>82b</sup>

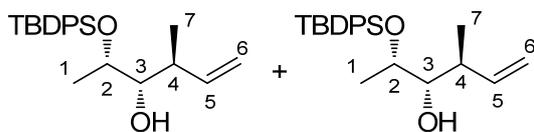
**(2S)-(tert.-Butyldiphenylsiloxy)-N-methoxy-N-methyl-propionamid (195)**

**195** wurde MONIKA VOGT hergestellt und zur Verfügung gestellt.<sup>82b</sup>

**(2S)-(tert.-Butyldiphenylsiloxy)-propionaldehyd (186)**

Das Amid **195** (71.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (2 mL) gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit DIBAL-H (0.6 mL, 1 M in Hexan, 0.6 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach 30 Minuten bei -78°C wurde Essigsäureethylester (2 mL) zugetropft. Nach 5 Minuten wurde Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (10%ig, aq.) zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Aldehyd **186** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(*tert.*-Butyldiphenylsiloxy)-4-methyl-5-hexen-3-ol (189) und  
(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert.*-Butyldiphenylsiloxy)-4-methyl-5-hexen-3-ol (189)**



#### Crotylierungsreaktion nach Hoffmann:

Der Aldehyd **186** (56.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DMSO (0.2 mL) gelöst. Anschließend wurde (*E*)-Crotylboronsäurepinakolester (37  $\mu$ L, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) und das Additiv (36  $\mu$ mol, 20 mol%) zugegeben und die Lösung für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Triethanolamin (26.8 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) beendet, mit PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 2 mL) verdünnt und einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 20:1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

#### Pd-katalysierte Umpolung mit Bis(pinakol)diboronat:

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17.5 mg, 19  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in DMSO (3 mL) gelöst, mit Aldehyd **186** (60.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.), dem Additiv (38  $\mu$ mol, 20 mol%) und Allylacetat **191** (29  $\mu$ L, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Bis(pinakol)boronat **176** (58.5 mg, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 17 Stunden bei 40°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden 3 mL Wasser zugefügt und die Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 20:1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>82</sup>

#### **(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(*tert.*-Butyldiphenylsiloxy)-4-methyl-5-hexen-3-ol (189):**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.70-7.68 (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.35 (m, 6H, H-Ar), 5.80 (ddd, *J* = 7.5, 10.3, 16.5 Hz, 1H, H-5), 4.96 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-6a), 4.93 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-6b), 3.85 (dq, *J* = 5.5, 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.20 (ddd, *J* = 4.7, 5.5, 5.9 Hz, 1H, H-3), 2.51 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-8), 2.29 (ddq, *J* = 5.9, 6.9, 7.5 Hz, 1H, H-4), 1.06 (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-1), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7) ppm; <sup>13</sup>C-NMR

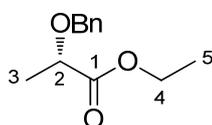
(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 140.3 (t, C-5), 136.0 (t, Ph), 136.0 (t, Ph), 135.4 (q, Ph), 134.3 (q, Ph), 129.9 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 115.0 (s, C-6), 79.5 (t, C-3), 71.1 (t, C-2), 40.5 (t, C-4), 27.2 (p, Si<sup>t</sup>Bu), 20.1 (p, C-7), 19.5 (q, Si<sup>t</sup>Bu), 17.6 (p, C-1) ppm.

**(2S,3R,4R)-2-(tert.-Butyldiphenylsiloxy)-4-methyl-5-hexen-3-ol (189):**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.70-7.63 (m, 4H, Ph), 7.46-7.36 (m, 6H, Ph), 5.81 (ddd,  $J$  = 7.4, 9.9, 16.0 Hz, 1H, H-5), 5.05 (dd,  $J$  = 1.8, 16.0 Hz, 2H, H-6a), 5.03 (dd,  $J$  = 1.8, 9.0 Hz, 2H, H-6b), 3.91 (dq,  $J$  = 3.2, 6.5 Hz, 1H, H-2), 3.31 (ddd,  $J$  = 2.7, 3.2, 7.7 Hz, 1H, H-3), 2.34 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, H-8), 2.19 (dd,  $J$  = 7.4, 7.7 Hz, 1H, H-4), 1.11 (s, 3H, H-7), 1.07 (s, 9H, Si<sup>t</sup>-Bu), 0.74 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-1) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 141.3 (t, C-5), 135.9 (t, Ph), 135.9 (t, Ph), 134.1 (q, Ph), 133.7 (q, Ph), 129.9 (t, Ph), 129.8 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 114.7 (s, C-6), 78.2 (t, C-3), 70.6 (t, C-2), 39.6 (t, C-4), 27.1 (p, Si<sup>t</sup>Bu), 19.3 (q, Si<sup>t</sup>Bu), 16.1 (p, C-7), 15.9 (p, C-1) ppm.

**HRMS:**  $m/z$  für C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet: 528.2182, gefunden: 528.2183.

**(2S)-(Benzyloxy)-propionsäureethylester (196)**



NaH (80%, 3.75 g, 125 mmol, 2.5 Äq.) wurde in THF (70 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde L-Milchsäureethylester (5.7 ml, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft und die Lösung für 30 Minuten bei 0°C gerührt. Danach wurde Benzylbromid (8,9 mL, 75 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Lösung für 1.5 Stunden bei 0°C und weitere 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Vakuumdestillation wurde das Produkt (39.2 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>104</sup>

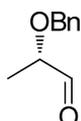
**Sdp.:** 90-95°C, 0.5 mbar (Lit.:<sup>105</sup> 90-96°C, 0.4 mbar).

<sup>104</sup> J. A. Gazaille, J. A. Abramite, T. Sammakia, *Org. Lett.* **2012** *14*, 178-181.

<sup>105</sup> P. Varelis, B. L. Johnson, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1775-1779.

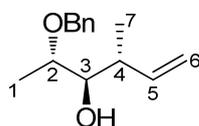
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.39\text{-}7.27$  (m, 5H, H-Ar), 4.70 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.26-4.18 (m, 2H, H-4), 4.05 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H-2), 1.44 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-3), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-5).

**(2S)-(Benzyloxy)-propionaldehyd (185)**



Der Ester **196** (52.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) gelöst, auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit DIBAL-H (0.3 mL, 1 M in Hexan, 0.3 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 10 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde Essigsäureethylester (2 mL) zugetropft. Nach 5 Minuten wurde Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (10%ig, aq.) zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Aldehyd **185** wurde in einer Ausbeute von 88% erhalten.

**(2S,3S,4S)-2-(Benzyloxy)-4-methyl-5-hexen-3-ol (197)**



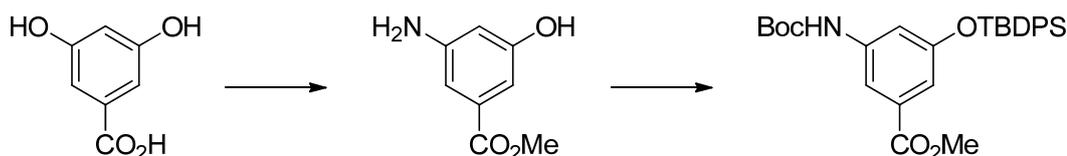
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (17.5 mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in DMSO (3 mL) gelöst, mit Aldehyd **196** (31.2 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.), dem Additiv (38  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) und Allylacetat **191** (29  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Bis(pinakol)boronat **176** (58.5 mg, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 17 Stunden bei  $40^\circ\text{C}$  gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden 3 mL Wasser zugefügt und die Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 10:1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>82,106</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.37-7.28 (m, 5H, H-Ar), 5.86 (ddd,  $J$  = 7.5, 10.9, 16.9, Hz, 1H, H-5), 5.03 (dd,  $J$  = 10.9, 16.9 Hz, 2H, H-6), 4.66 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.41 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.49 (dq,  $J$  = 5.1, 6.1 Hz, 1H, H-2), 3.30 (ddd,  $J$  = 3.0, 4.6, 5.1 Hz, 1H, H-3), 2.54 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, OH), 2.36 (ddq,  $J$  = 7.5, 6.8, 4.6 Hz, 1H, H-4), 1.20 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H, H-1), 1.08 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-7) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 139.9 (t, C-5), 138.5 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 115.3 (s, C-6), 78.3 (t, C-3), 76.7 (t, C-2), 71.0 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 40.4 (t, C-4), 17.8 (p, C-7), 15.5 (p, C-1) ppm;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.37-7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.86 (ddd,  $J$  = 7.5, 11.0, 16.8 Hz, 1H, H-5), 5.10 (dd,  $J$  = 11.0, 16.8 Hz, 2H, H-6), 4.61 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.49 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.60-3.51 (m, 2H, H-2, H-3), 2.42 (dq,  $J$  = 6.8, 7.5 Hz, 1H, H-4), 1.98 (s, 1H, OH), 1.22 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H, H-1), 0.99 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-7) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 140.6 (t, C-5), 138.6 (q, C<sub>Aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 115.5 (s, C-6), 76.5 (t, C-3), 75.8 (t, C-2), 70.7 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 39.6 (t, C-4), 16.5 (p, C-7), 13.8 (p, C-1) ppm;

**3-(tert.-Butoxycarbonylamino)-5-(tert.-butyldiphenylsiloxy)-benzoesäure-methylester (210)**<sup>82b,93</sup>



3,5-Dihydroxybenzoesäure (**202**, 22.5 g, 146 mmol, 1.0 Äq), Ammoniumchlorid (19.1 g, 358 mmol, 2.45 Äq) und konzentrierter Ammoniak (30%, 67.5 mL) wurde in einer Stahlbombe (Modell T304, PARK INSTRUMENT COMPANY) für 40 h auf 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt, in Methanol (500 mL) aufgenommen, bei 0°C vorsichtig mit Acetylchlorid (20.8 mL, 292 mmol, 2.0 Äq) versetzt und für 36 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen und zweimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten,

<sup>106</sup> S. F. Martin; W. Li *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6129-6133.

organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

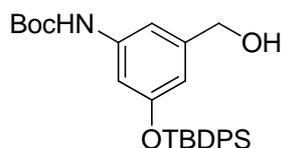
Rohprodukt **208** wurde in THF/ $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1:4, 400 mL) gelöst und mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  (25.3 g, 116 mmol) versetzt. Nach einer Stunde wurde  $\text{NaHCO}_3$  (11.8 g, 139 mmol) zugegeben und die Mischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wurde anschließend im Vakuum entfernt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Das Phenol wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300mL) gelöst, mit Imdizaol (9.48 g, 139 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (1.42 g, 11.6 mmol) und TBDPSCl (31 mL, 120 mmol) versetzt und für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 2%  $\rightarrow$  20%) wurde **210** (56.3 g, 111.4 mmol, 76%) als farbloser Schaum erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>82b,93</sup>

**$^1\text{H-NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.74\text{-}7.71$  (m, 4H, *OTBDPS*), 7.65 (s, 1H, *Ar-H*), 7.46-7.36 (m, 6H, *OTBDPS*), 7.10 (dd,  $J=1.4, 2.3$  Hz, 1H, *Ar-H*), 7.04 (s, 1H, *Ar-H*), 6.65 (br s, 1H, *NHBoc*), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.47 (s, 9H, *NHBoc*), 1.12 (s, 9H, *OTBDPS*);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 166.7$  (q,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ) 156.2 (q, *C<sub>aromat.</sub>*) 152.5 (q,  $\text{NHCO}^t\text{Bu}$ ), 139.6 (q, *C<sub>aromat.</sub>*), 135.6 (t, *C<sub>aromat.</sub>*), 132.5 (q, *C<sub>aromat.</sub>*), 131.6 (q, *C<sub>aromat.</sub>*), 130.1 (t, *C<sub>aromat.</sub>*), 128.0 (t, *C<sub>aromat.</sub>*), 115.5 (t, *C<sub>aromat.</sub>*), 114.3 (t, *C<sub>aromat.</sub>*), 112.5 (t, *C<sub>aromat.</sub>*), 80.8 (q,  $\text{NHCO}^t\text{Bu}$ ), 52.2 (p,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 28.3 (p,  $\text{NHCO}^t\text{Bu}$ ), 26.6 (p,  $\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 19.6 (q,  $\text{Si}^t\text{Bu}$ ); **HRMS**:  $m/z$  für  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet: 528.2182, gefunden: 528.2182.

### 3-(*tert.*-Butoxycarbonylamino)-5-(*tert.*-butyldiphenylsiloxy)-benzylalkohol<sup>82b,93</sup>

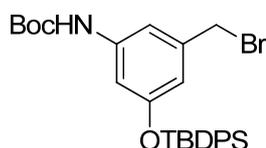


Der Methylester **210** (7.59 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (150 mL) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (37.5 mL, 1.0 M in Hexan, 37.5 mmol,

2.5 Äq.) langsam zugetropft. Nach drei Stunden wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Essigsäureethylester beendet und mit Kalium-Natrium-Tartrat (10%ig, aq.) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5%  $\rightarrow$  40%) wurde der Alkohol (6.74 g, 14.1 mmol, 94%) als farbloser Schaum erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.71\text{--}7.69$  (m, 4H, H-Ar), 7.42–7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.08 (s, 1H, H-Ar), 6.56 (s, 1H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, H-Ar), 6.25 (s, 1H, NHBoc), 4.43 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.46 (s, 9H, TBDPS), 1.08 (s, 9H, TBDPS) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 156.3$  (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 152.6 (q, CNO), 143.0 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 139.4 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 135.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 132.8 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 130.0 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.9 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 112.9 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 109.7 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 109.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 80.6 (q, NHBoc), 65.2 (s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 28.4 (p, TBDPS), 26.6 (p, TBDPS), 19.5 (q, TBDPS) ppm; **HRMS**:  $m/z$  für  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet: 500.2233 gefunden: 500.2226.

**3-(tert.-Butoxycarbonylamino)-5-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-benzylbromid**  
(211)<sup>82b,93</sup>

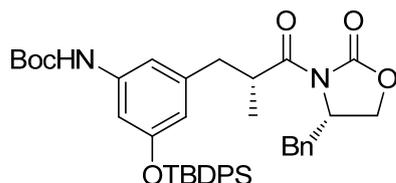


Der Benzylalkohol (6.73 g, 14.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) gelöst und nacheinander mit Triphenylphosphan (4.43 g, 16.9 mmol, 1.2 Äq.) und Tetrabrommethan (5.61 g, 16.9 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 2%  $\rightarrow$  20%) wurde **211** (7.24 g, 13.4 mmol, 95%) als farbloser Schaum erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.73\text{--}7.69$  (m, 4H, H-Ar), 7.46–7.35 (m, 6H, H-Ar), 7.16 (s, 1H, H-Ar), 6.58 (s, 1H, H-Ar), 6.44 (s, 1H, H-Ar), 6.28 (bs, 1H, NH), 4.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1.48 (s, 9H, NHBoc), 1.10 (s, 9H, TBDPS) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 156.3$  (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 152.5 (q, NHBoc), 139.6 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 139.5 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 135.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 132.7 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 130.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 128.0 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ),

115.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 111.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 109.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 80.8 (q, NHBoc), 33.4 (s, CH<sub>2</sub>Br), 28.4 (p, NHBoc), 26.6 (p, TBDPS), 19.6 (q, TBDPS) ppm; **HRMS**:  $m/z$  für C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>BrNO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: berechnet: 540.1570, gefunden: 540.1566.

**(4*S*,2*R*)-3-{3-[3-(*tert.*-Butyldiphenylsiloxy)-5-(*tert.*-butoxycarbonylamino)-phenyl]-2-methylpropanoyl}-4-benzyloxazolidin-2-on (213)**<sup>82b,93</sup>



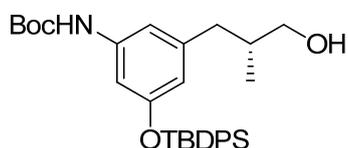
Das Bromid **211** (3.50 g, 6.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (30 mL) gelöst, mit Natriumiodid (1.52 g, 10.5 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und zwei Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde dest. Wasser zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Iodid wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

(*S*)-Oxazolidinon **116** (2.34 g, 10.5 mmol, 1.5 Äq.) wurde in THF (19 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurde langsam frisch hergestelltes LDA (10.5 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Lösung nach fünf Minuten auf -40°C erwärmt. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C wurde Benzyljodid **212** in THF (8 mL) langsam zugegeben und die Reaktionslösung über 2 h auf -40°C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatischer Reinigung (PE:EE = 5% → 40%) wurde **213** (2.07 g, 3.0 mmol, 46%, über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.70-7.67 (m, 4H, H-Ar), 7.42-7.30 (m, 9H, H-Ar), 7.11-7.09 (m, 2H, H-Ar), 6.85 (bs, 1H, H-Ar), 6.71 (bs, 1H, H-Ar), 6.27 (bs, 1H, H-Ar), 6.22 (bs, 1H, NH), 4.70-4.60 (m, 1H, CHBn), 4.20-4.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHBn), 3.87-3.78 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.15 (dd,  $J = 3.0, 13.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.93 (dd,  $J = 6.1, 13.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.59 (dd,  $J = 9.5, 13.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.32 (dd,  $J = 8.3, 13.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, NHBoc), 1.06 (s, 9H, TBDPS), 0.92 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)

ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 176.5$  (q,  $\text{NCOCH}$ ), 156.0 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 153.0 (q,  $\text{NCOO}$ ), 152.5 (q,  $\text{NCOO}$ ), 140.9 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 139.3 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 135.6 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 135.4 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 132.9 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 132.8 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.9 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.0 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.9 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.3 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 115.8 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 112.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 108.2 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 83.0 (q,  $\text{NHBoc}$ ), 66.1 (s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.3 (t,  $\text{CHN}$ ), 39.6 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 39.5 (t,  $\text{CHCH}_3$ ), 38.0 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 28.4 (p,  $\text{NHBoc}$ ), 26.6 (p,  $\text{TBDPS}$ ), 19.5 (q,  $\text{TBDPS}$ ), 16.2 (p,  $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS**:  $m/z$  für  $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet: 715.3179 gefunden: 715.3158;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

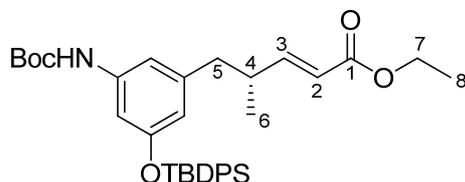
**(2R)-3-[3-(tert.-Butyldiphenylsiloxy)-5-(tert.-butoxycarbonylamino)-phenyl]-2-methylpropan-1-ol (214)**<sup>82b,93</sup>



Oxazolidinon **213** (1.73 g, 2.5 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Ether (25 mL) gelöst, mit Wasser (45  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde Lithiumborhydrid (108.9 mg, 5.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10%  $\rightarrow$  50%) wurde **214** (935.6 mg, 1.8 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.71$ -7.69 (m, 4H, H-Ar), 7.43-7.37 (m, 6H, H-Ar), 6.80 (bs, 1H, H-Ar), 6.68 (bs, 1H, H-Ar), 6.25 (bs, 1H, H-Ar), 6.09 (s, 1H, NH), 3.26 (dd,  $J = 5.4, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.17 (dd,  $J = 5.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.39 (dd,  $J = 6.8, 13.3$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.15 (dd,  $J = 7.5, 13.3$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.66-1.58 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.48 (s, 9H,  $\text{NHBoc}$ ), 1.25 (s, 1H, OH), 1.07 (s, 9H,  $\text{TBDPS}$ ), 0.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 156.0$  (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 152.6 (q,  $\text{NCOO}$ ), 142.4 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 139.2 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 135.6 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 133.0 (q,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 129.9 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 127.9 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 115.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 112.1 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 107.5 (t,  $\text{C}_{\text{Aromat}}$ ), 82.7 (q,  $\text{NHBoc}$ ), 67.3 (s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 39.6 (s,  $\text{ArCH}_2$ ), 37.4 (t,  $\text{CHCH}_3$ ), 28.4 (p,  $\text{NHBoc}$ ), 26.5 (p,  $\text{TBDPS}$ ), 19.5 (q,  $\text{TBDPS}$ ), 16.5 (p,  $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS**:  $m/z$  für  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet: 542.2703, gefunden: 542.2701;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(4*R*)-5-[*tert.*-Butoxycarbonylamino-5-(*tert.*-butyldiphenylsiloxy)-phenyl]-4-methylpent-2-ensäureethylester (215)<sup>82b</sup>**

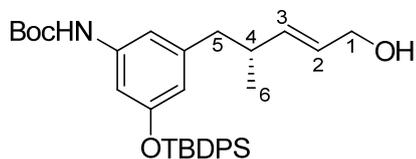


Der Alkohol **214** (2.10 g, 4.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit NaHCO<sub>3</sub> (0.60 g, 7.2 mmol, 1.8 Äq.) versetzt. Anschließend wurde das DMP-Reagenz (2.23 g, 5.25 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1:1) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Der Aldehyd wurde in Chloroform (15 mL) gelöst und mit Triphenylphosphanyliden-Essigsäureethylester (2.09 g, 6.0 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde auf 50°C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 5% → 40%) wurde das diastereomerenreinen (*E*)-Produkt **215** (1.98 g, 3.4 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.46-7.34 (m, 10H, H-Ar), 6.81 (dd, *J* = 6.8, 15.8 Hz, 1H, H-3), 6.79 (s, 1H, H-Ar), 6.64 (s, 1H, H-Ar), 6.24 (s, 1H, NH), 6.09 (s, 1H, H-Ar), 5.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-2), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-7), 2.52-2.48 (m, 1H, H-5), 2.27 (dq, *J* = 6.7, 6.8 Hz, 1H, H-4), 2.23-2.17 (m, 1H, H-5), 1.48 (s, 9H, NHBoc), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-8), 1.07 (s, 9H, TBDPS), 0.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-6) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 166.9 (q, HNCO), 156.1 (q, C-1), 153.6 (t, C-3), 152.6 (q, C<sub>Aromat</sub>), 141.5 (q, C<sub>Aromat</sub>), 139.2 (q, C<sub>Aromat</sub>), 133.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 133.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 130.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 130.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 128.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 119.8 (t, C-2), 115.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 112.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 107.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 82.7 (q, NHBoc), 60.2 (s, C-7), 42.2 (s, C-5), 37.9 (t, C-4), 28.4 (p, NHBoc), 26.6 (p, TBDPS), 19.5 (q, TBDPS), 18.4 (p, C-6), 14.4 (p, C-8) ppm; **HRMS**: *m/z* für C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet: 610.2965, gefunden: 610.2968; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

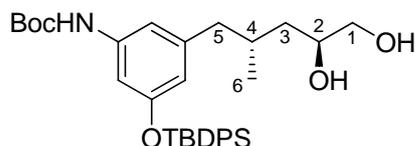
**(4*R*)-5-[*tert.*-Butoxycarbonylamino-3-(*tert.*-butyldiphenylsiloxy)-phenyl]-4-methylpent-2-enol (**216**)<sup>82b</sup>**



Der Ester **215** (2.03g, 3.45 mmol, 1.0 Äq.) wurde THF (30 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (8.6 mL, 1.0 M in Hexan, 8.6 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft. Die Lösung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Essigsäureethylester (10 mL) zugegeben und nach fünf Minuten mit Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (10%ig, aq.) verdünnt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 5% → 40%) wurde Allylalkohol **216** (1.51 g, 2.8 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.71-7.69 (m, 4H, H-Ar), 7.43-7.33 (m, 6H, H-Ar), 6.91 (s, 1H, H-Ar), 6.46 (s, 1H, H-Ar), 6.23 (s, 1H, NH), 6.14 (s, 1H, H-Ar), 5.50 (dd, *J* = 6.9, 15.5 Hz, 1H, H-3), 5.39 (dt, *J* = 5.5, 15.5 Hz, 1H, H-2), 3.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-1), 2.40-2.35 (m, 1H, H-5), 2.30-2.25 (m, 1H, H-5'), 2.33 (dq, *J* = 6.5, 6.9 Hz, 1H, H-4), 1.73 (s, 1H, OH), 1.47 (s, 9H, NHBoc), 1.08 (s, 9H, TBDPS), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 155.8 (q, NCO), 152.8 (q, C<sub>Aromat</sub>), 142.4 (q, C<sub>Aromat</sub>), 138.6 (q, C<sub>Aromat</sub>), 138.0 (t, C-3), 135.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 133.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 130.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.8 (t, C-2), 115.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 112.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 107.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 63.9 (s, C-1), 43.3 (s, C-5), 37.7 (t, C-4), 28.4 (p, NHBoc), 26.6 (p, TBDPS), 19.7 (q, TBDPS), 19.5 (p, C-6) ppm; **HRMS**: *m/z* für C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: berechnet: 546.3040 gefunden: 546.3026; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -1.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(4*R*,2*S*)-5-[*tert*.-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*.-butyldiphenylsiloxy)-phenyl]-4-methyl-1,2-pentandiol (218)<sup>82b</sup>**



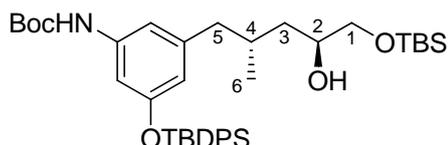
Molsieb (4 Å, 0.42 g) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) suspendiert und auf -20°C abgekühlt. Anschließend wurden D(-)-DET (0.55 mL, 3.3 mmol, 1.2 Äq.) und Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (0.8 mL, 2.75 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde <sup>*t*</sup>BuOOH (0.7 mL, 5.0 M in Decan, 3.57 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Lösung für weitere 30 Minuten bei -20°C gerührt. Danach wurde der Allylkohol **216** (1.5 g, 2.75 mmol, 1.0 Äq.) langsam zuge tropft und die Reaktionslösung 24 Stunden bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel abfiltriert und die Reaktion anschließend durch die Zugabe von 2N NaOH beendet. Die Mischung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Das Epoxid wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (6.9 mL, 1.0 M in Hexan, 6.9 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung eine Stunde bei 0°C und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Essigsäureethylester zugegeben und anschließend Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O hinzugefügt. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10% → 80% EE) wurde das Produkt (1.03 g, 1.83 mmol, 80%) als farbloser Schaum erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.71-7.69 (m, 4H, H-Ar), 7.41-7.34 (m, 6H, H-Ar), 6.80 (s, 1H, H-Ar), 6.63 (s, 1H, H-Ar), 6.26 (s, 1H, NH), 6.11 (s, 1H, H-Ar), 3.72-3.65 (m, 1H, H-2), 3.52 (ddd, *J* = 3.3, 5.8, 8.8 Hz, 1H, H-1), 3.30 (ddd, *J* = 4.0, 7.3, 10.8 Hz, 1H, H-1), 2.31 (dd, *J* = 6.6, 13.3 Hz, 1H, H-5), 2.19 (dd, *J* = 7.8, 13.3 Hz, 1H, H-5), 1.86 (m, 1H, OH), 1.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, OH'), 1.73- 1.64 (m, 1H, H-4), 1.47 (s, 9H, NHBoc), 1.36-1.29 (m, 1H, H-3), 1.07 (s, 9H, TBDPS), 0.98- 0.93 (m, 1H, H-3'), 0.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 155.9 (q, CON), 152.7 (q, C<sub>Aromat</sub>), 142.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 139.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 135.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 133.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 129.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 115.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 112.4 (t, C<sub>Aromat</sub>), 107.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 80.5 (q, NHBoc), 70.1 (t, C-2), 67.5 (s, C-1), 44.0 (s, C-5), 39.7 (s, C-3), 30.8 (t, C-4), 28.4 (p,

NHBoc), 26.6 (p, TBDPS), 19.5 (q, TBDPS), 19.2 (p, C-6) ppm; **HRMS**:  $m/z$  für  $C_{33}H_{45}NO_5SiNa$   $[M+Na]^+$ : berechnet: 586.2965, gefunden: 586.2964;  $[\alpha]_D^{20} = -8.2$  (c = 1.0,  $CHCl_3$ ).

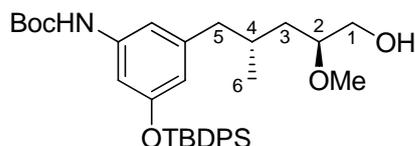
**(4*R*,2*S*)-5-[*tert*.-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*.-butyldiphenylsiloxy)-phenyl]-4-methyl-1-(*tert*.-butyldimethylsiloxy)-2-methoxypentan (219)<sup>82b</sup>**



Das Diol **218** (1.06 g, 1.88 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $CH_2Cl_2$  (50 mL) gelöst und auf  $0^\circ C$  abgekühlt. Anschließend wurde 2,6-Lutidin (0.2 mL, 1.88 mmol, 1.0 Äq.) und TBSOTf (0.4 mL, 1.88 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 15 Minuten bei  $0^\circ C$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $NH_4Cl$ -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 5%  $\rightarrow$  40% EE) wurde das Produkt (1.03 g, 1.83 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.71$ -7.69 (m, 4H, H-Ar), 7.40-7.33 (m, 6H, H-Ar), 6.77 (s, 1H, H-Ar), 6.64 (s, 1H, H-Ar), 6.23 (s, 1H, NH), 6.14 (s, 1H, H-Ar), 3.69-3.62 (m, 1H, H-2), 3.51 (dd,  $J = 3.4, 9.8$  Hz, 1H, H-1), 3.30 (d,  $J = 7.4, 9.8$  Hz, 1H, H-1'), 2.39 (dd,  $J = 5.9, 13.2$  Hz, 1H, H-5), 2.23 (br s, 1H, OH), 2.12 (dd,  $J = 8.5, 13.3$  Hz, 1H, H-5), 1.81- 1.72 (m, 1H, H-4), 1.47 (s, 9H, NHBoc), 1.36-1.29 (m, 1H, H-3), 1.07 (s, 9H, TBDPS), 0.98- 0.93 (m, 1H, H-3'), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.66 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-6), 0.06 (s, 6H, TBS) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CDCl_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 155.9$  (q,  $C_{Aromat}$ ), 152.6 (q, NCO), 142.9 (q,  $C_{Aromat}$ ), 139.0 (q,  $C_{Aromat}$ ), 135.6 (t,  $C_{Aromat}$ ), 133.1 (q,  $C_{Aromat}$ ), 129.9 (t,  $C_{Aromat}$ ), 127.8 (t,  $C_{Aromat}$ ), 115.6 (t,  $C_{Aromat}$ ), 112.2 (t,  $C_{Aromat}$ ), 107.6 (t,  $C_{Aromat}$ ), 80.4 (q,  $C_{Aromat}$ ), 69.7 (t, C-2), 67.9 (s, C-1), 44.2 (s, C-5), 39.6 (s, C-3), 31.0 (t, C-4), 28.4 (p, NHBoc), 26.6 (p, TBDPS), 26.0 (p, TBS), 19.5 (q, TBDPS), 18.9 (p, C-6), 18.4 (q, TBS), -5.1 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS**:  $m/z$  für  $C_{39}H_{59}NO_5Si_2Na$   $[M+Na]^+$ : berechnet: 700.3830, gefunden: 700.3838;  $[\alpha]_D^{20} = -1.8$  (c = 1.0,  $CHCl_3$ ).

**(4*R*,2*S*)-5-[*tert*.-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*.-butyldiphenylsiloxy)-phenyl]-4-methyl-2-methoxy-1-pentanol (**220**)<sup>82b</sup>**

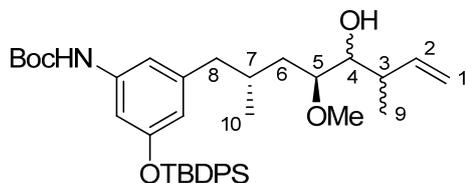


Proton-sponge® (278.6 mg, 1.3 mmol, 3.5 Äq.) und Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (137.6 mg, 0.93 mmol, 2.5 Äq.) wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Der Alkohol **219** (250.0 mg, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) gelöst und langsam zugetropft. Die Lösung wurde für 1.5 Stunden bei 0°C gerührt und anschließend weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. Wasser beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit 1 M HCl und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der hellgelbe Rückstand wurde direkt ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Das Rohprodukt wurde in MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 6 mL) gelöst und mit LiBF<sub>4</sub> (0.1 mL, 1.1 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 40% → 100% EE) wurde das Produkt (56.5 mg, 0.1 mmol, 26% über 2 Stufen) als farbloser Schaum erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.71-7.69 (m, 4H, H-Ar), 7.41-7.33 (m, 6H, H-Ar), 6.77 (s, 1H, H-Ar), 6.66 (s, 1H, H-Ar), 6.26 (s, 1H, NH), 6.11 (s, 1H, H-Ar), 3.61-3.58 (m, 1H, H-1), 3.40-3.35 (m, 1H, H-1'), 3.28 (s, 3H, OMe), 3.27-3.21 (m, 1H, H-2), 2.38 (dd, *J* = 5.8, 13.2 Hz, 1H, H-5), 2.07 (dd, *J* = 8.7, 13.2 Hz, 1H, H-5'), 1.85 (br s, 1H, OH), 1.66-1.59 (m, 1H, H-4), 1.48 (s, 10H, H-3, NHBoc), 1.07 (s, 10H, H-3', TBDPS), 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 155.9 (q, NCO), 152.6 (q, C<sub>Aromat</sub>), 142.7 (q, C<sub>Aromat</sub>), 139.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 135.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 133.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 129.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 115.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 112.2 (t, C<sub>Aromat</sub>), 107.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 80.4 (q, NHBoc), 79.6 (t, C-2), 64.3 (s, C-1), 57.0 (p, OMe), 44.0 (s, C-5), 37.9 (s, C-3), 31.4 (t, C-4), 28.4 (p, NHBoc), 26.6 (p, TBDPS), 19.5 (p, C-6), 19.5 (q, TBDPS) ppm; **HRMS**: *m/z* für C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: berechnet: 578.3454, gefunden: 578.3467; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(4*R*,2*S*)-5-[*tert.*-Butoxycarbonylamino-3-(*tert.*-butyldiphenylsiloxy)-phenyl]-4-hydroxy-5-methoxy-3,7-dimethyl-oct-2-en (200, Westfragment)<sup>82b</sup>**



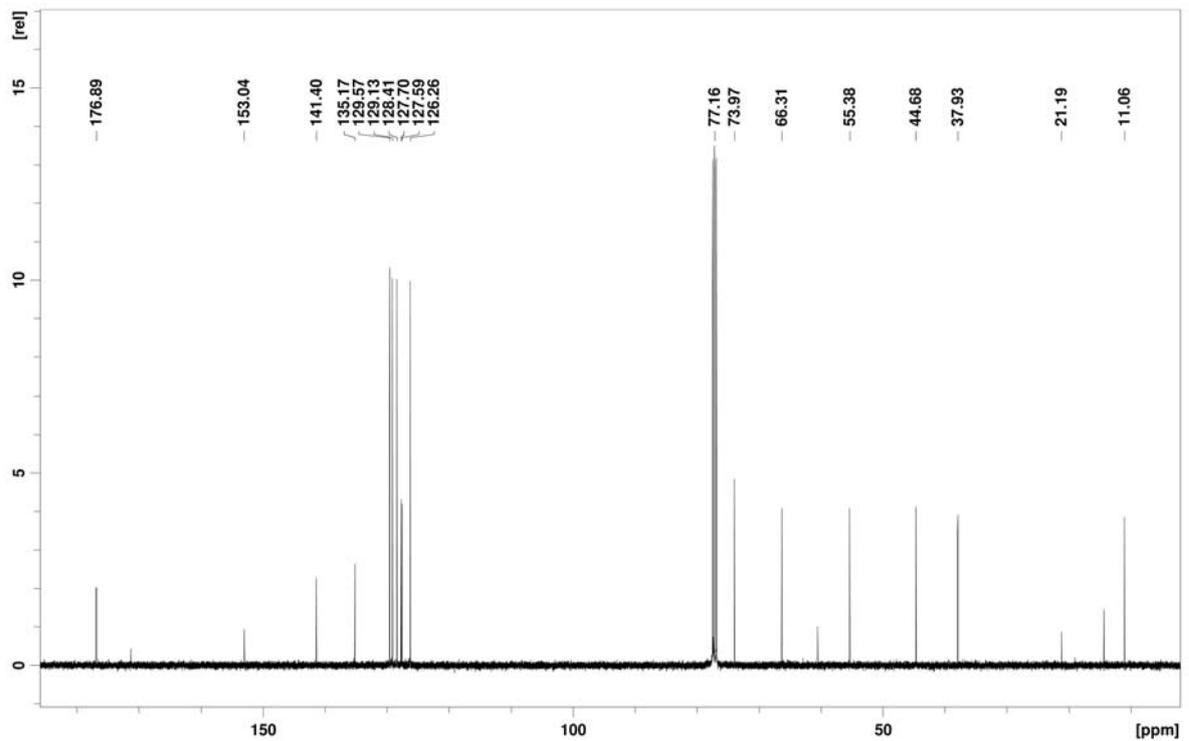
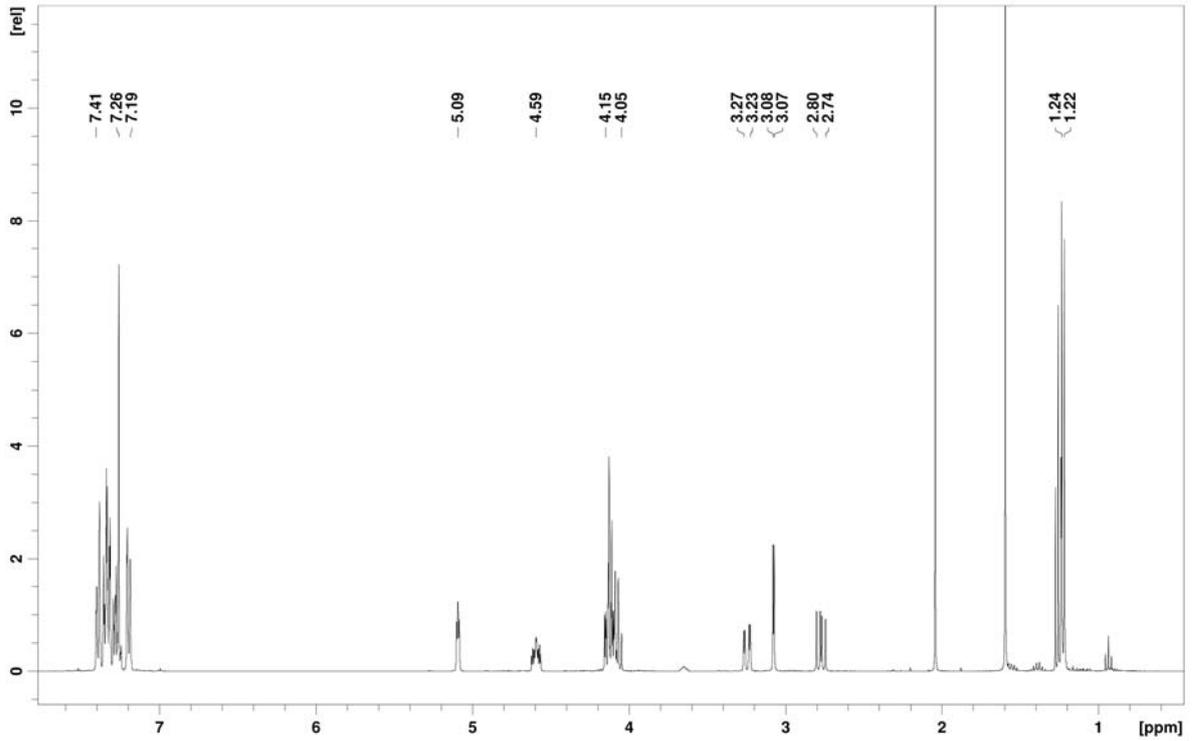
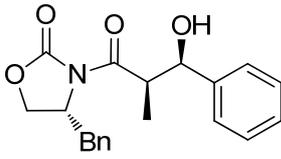
Der Alkohol **220** (17.4 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde eine Spatelspitze  $\text{NaHCO}_3$  und das DMP-Reagenz (16.5 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1:1) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

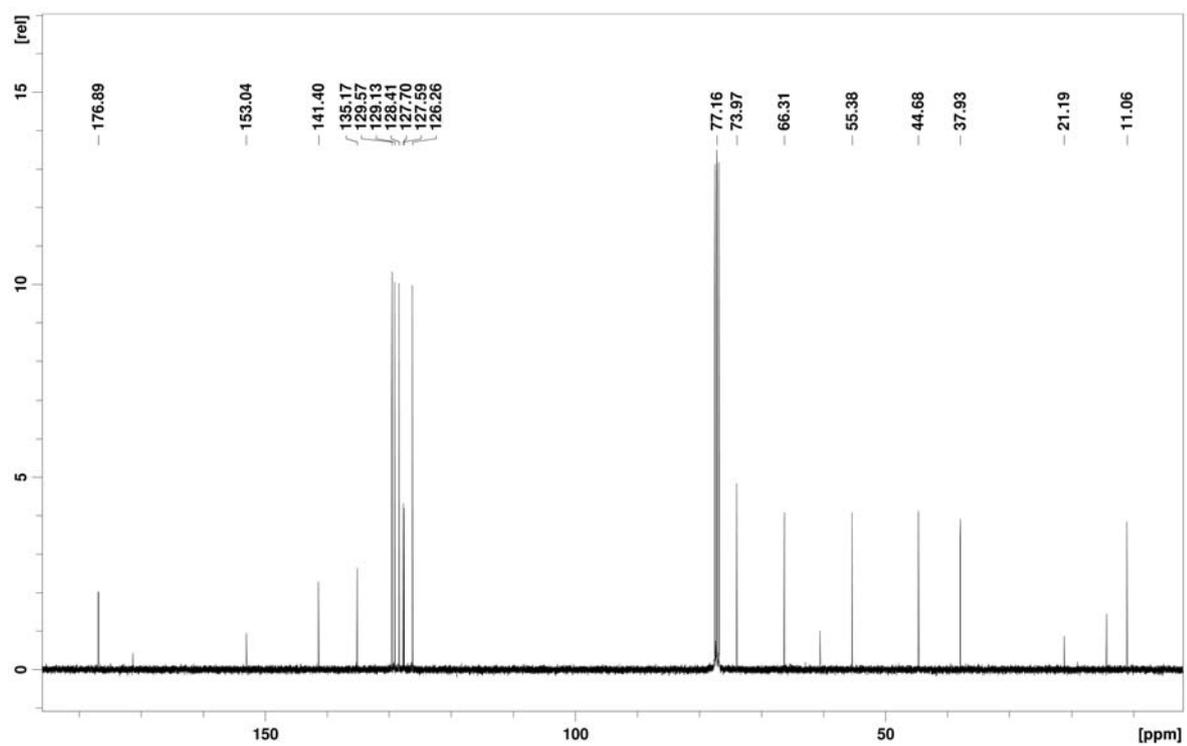
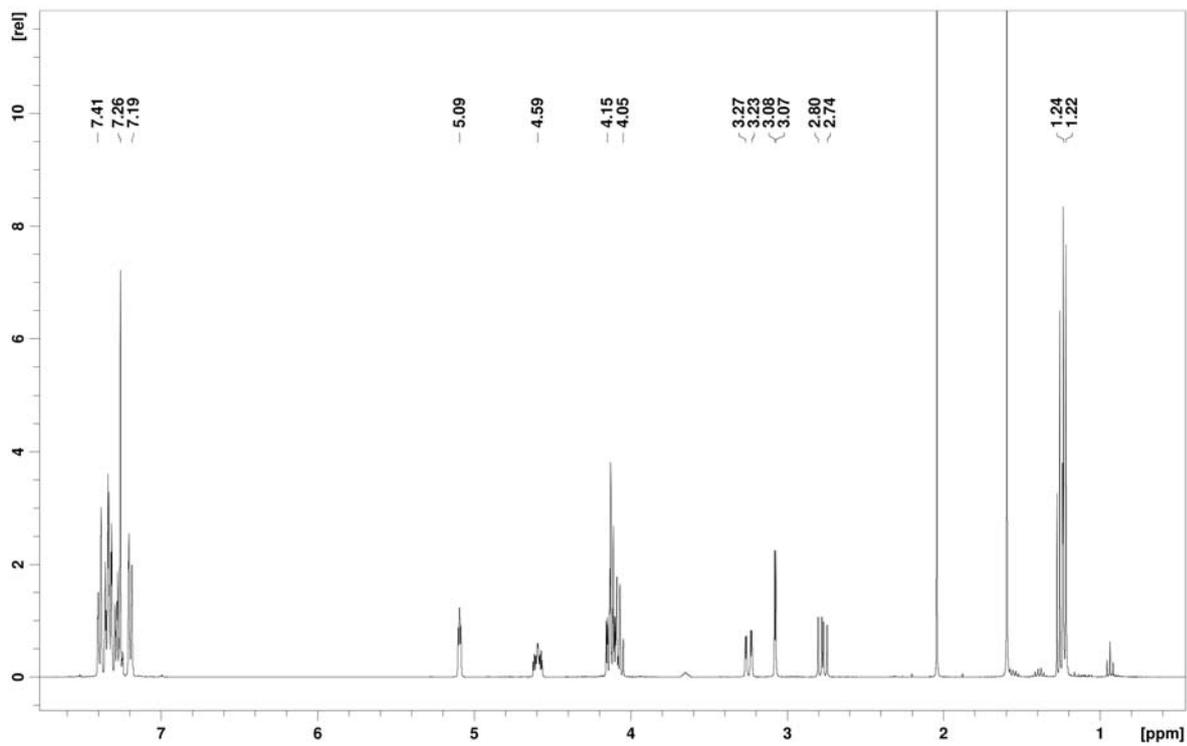
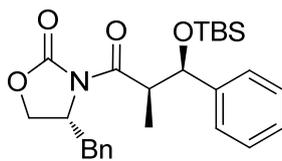
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3 mg, 3  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in DMSO (0.2 mL) gelöst. Anschließend wurde das Allylacetat **191** (4  $\mu\text{L}$ , 36  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) hinzugefügt und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden Bis(pinakol)boronat (**176**, 9.1 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.),  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (4  $\mu\text{L}$ , 30  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) zugegeben, gefolgt vom Aldehyd in DMSO (0.3 mL). Die Reaktion wurde 17 Stunden bei  $40^\circ\text{C}$  gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde dest. Wasser (2 mL) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10%  $\rightarrow$  60%) wurden 9.3 mg (14.7  $\mu\text{mol}$ , 49%) des Produkts als farbloses Öl erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug  $\sim 1.4:1$ . Die beiden Diastereomere konnten nicht getrennt werden.

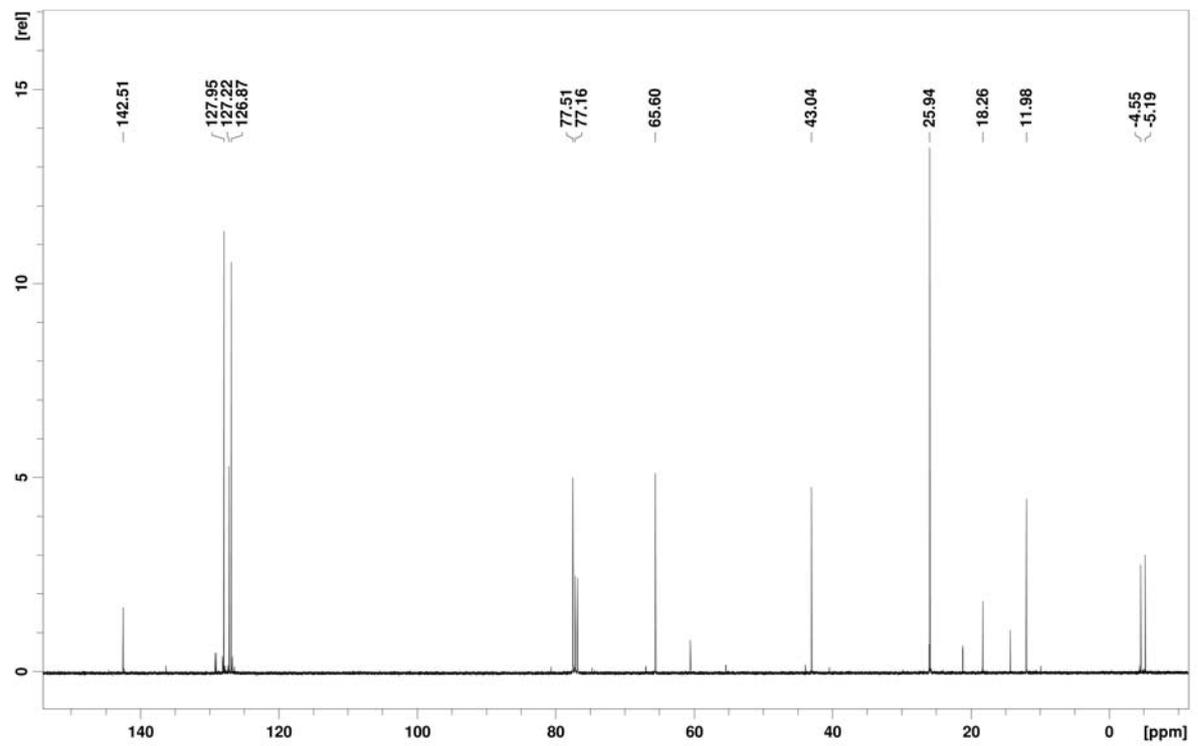
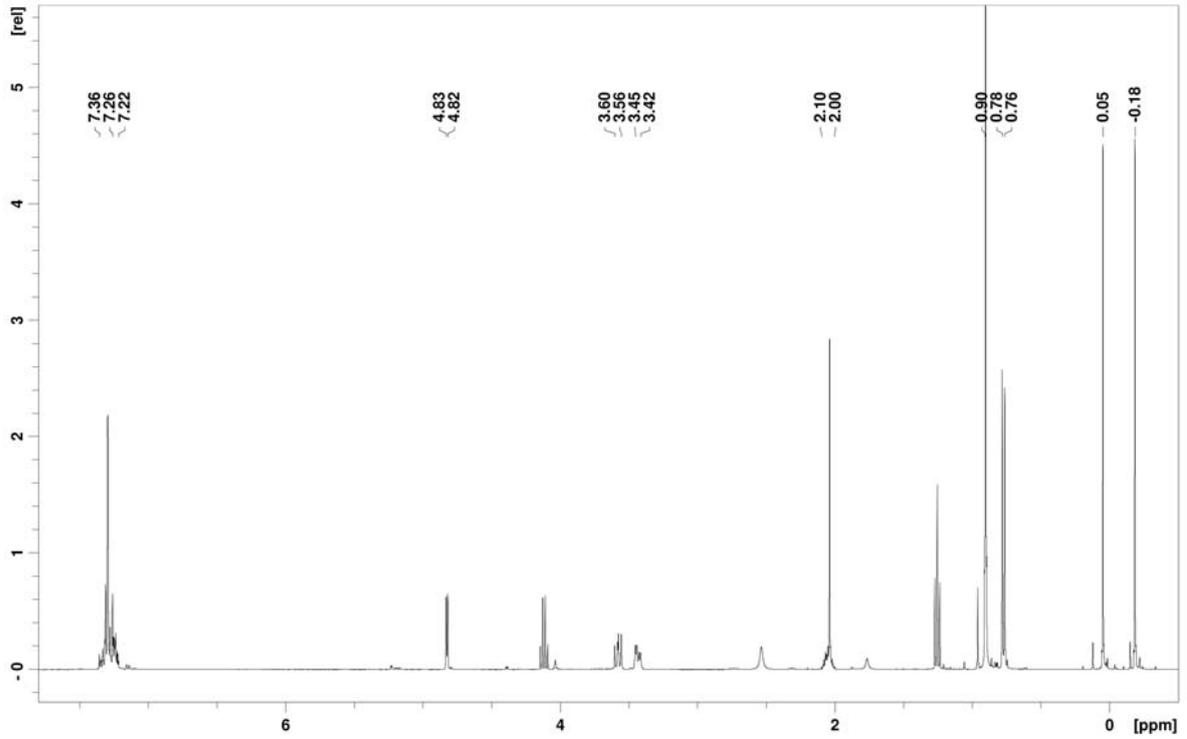
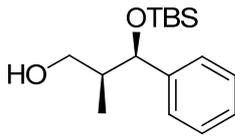
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta$  7.71- 7.68 (m, 8H, H-Ar), 7.42- 7.33 (m, 12H, H-Ar), 6.81 (s, 1H, H-Ar), 6.77 (s, 1H, H-Ar), 6.66 (s, 1H, H-Ar), 6.63 (s, 1H, H-Ar), 6.27 (s, 2H, NH), 6.15 (s, 1H, H-Ar), 6.14 (s, 1H, H-Ar), 5.90-5.75 (m, 2H, H-2 und H-2<sub>dia</sub>), 5.12-4.94 (m, 4H, H-1 und H-1<sub>dia</sub>), 3.56-3.51 (m, 1H, H-4<sub>dia</sub>), 3.30 (s, 3H, OMe<sub>dia</sub>), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.23-3.20 (m, 2H, H-4 und H-5<sub>dia</sub>), 3.17- 3.13 (m, 1H, H-5), 2.45-2.40 (m, 1H, H-8<sub>dia</sub>), 2.34 (dd,  $J = 6.3, 13.3$  Hz, 1H, H-8), 2.28-2.17 (m, 2H, H-3 und H-3<sub>dia</sub>), 2.14- 2.05 (m, 2H, H-8<sup>c</sup> und H-8<sup>c</sup><sub>dia</sub>), 1.77-1.71 (m, 1H, H-7<sub>dia</sub>), 1.68-1.61 (m, 1H, H-7), 1.57-1.51 (m, 2H, H-6, H-6<sub>dia</sub>), 1.47 (s, 18H, 2 x NHBoc), 1.37-1.10 (m, 2H, H-6<sup>c</sup> und H-6<sup>c</sup><sub>dia</sub>), 1.07 (br s,

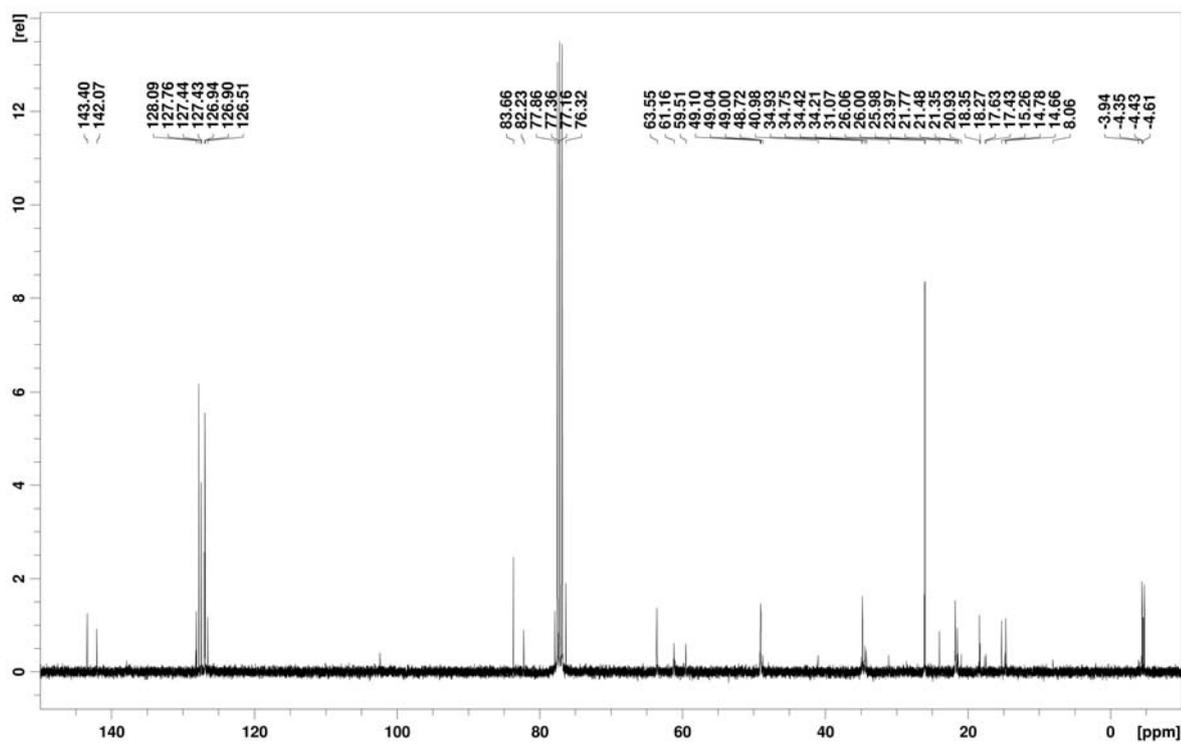
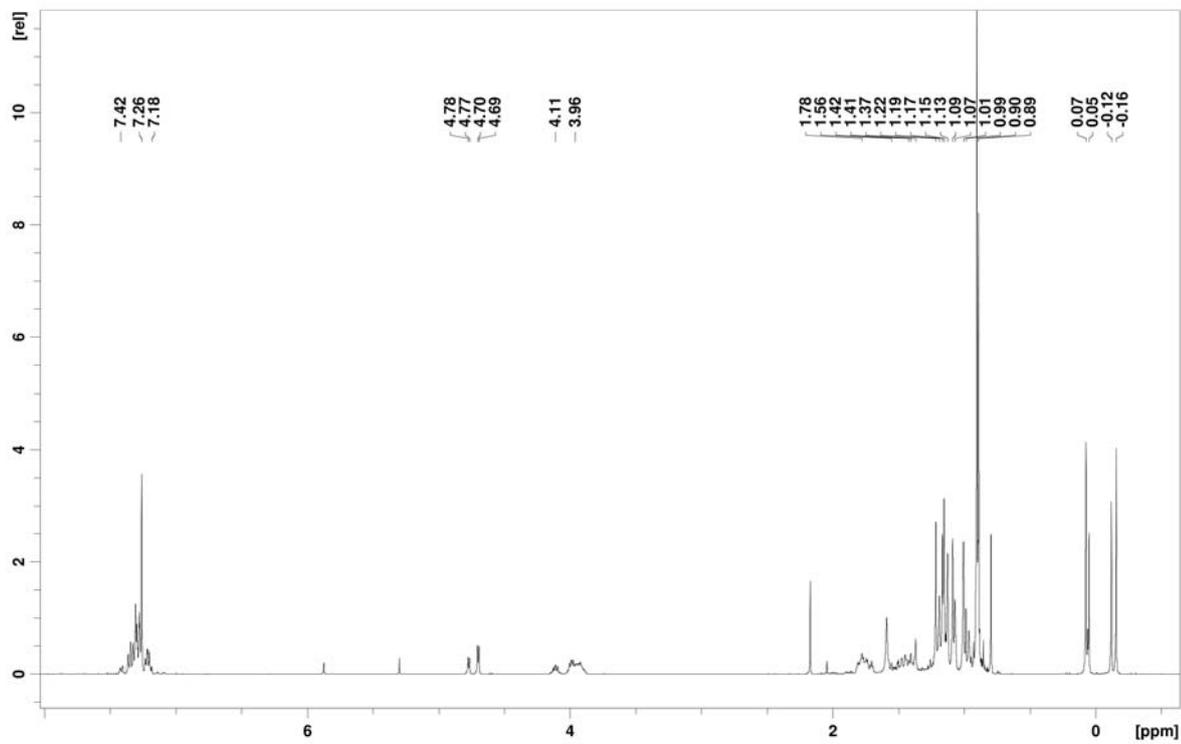
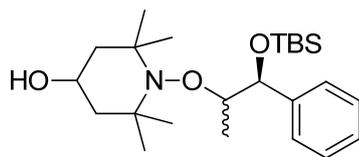
18H, 2 x TBDPS), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H-9), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H-9<sub>dia</sub>), 0.69 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-10), 0.63 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-10<sub>dia</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  160.0 (q, NCO), 155.9 (q, NCO<sub>dia</sub>), 143.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 142.9 (q, C<sub>Aromat</sub>), 141.3 (t, C-2<sub>dia</sub>), 140.1 (t, C-2), 139.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 139.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 135.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 135.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 135.6 (t, C<sub>Aromat</sub>), 133.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 133.1 (q, C<sub>Aromat</sub>), 133.0 (q, C<sub>Aromat</sub>), 130.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 130.0 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 129.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.9 (t, C<sub>Aromat</sub>), 127.8 (t, C<sub>Aromat</sub>), 115.6 (s, C-1<sub>dia</sub>), 115.5 (s, C-1), 115.5 (t, C<sub>Aromat</sub>), 115.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 112.3 (t, C<sub>Aromat</sub>), 112.2 (t, C<sub>Aromat</sub>), 107.7 (t, C<sub>Aromat</sub>), 80.5 (q, NHBoc), 79.9 (t, C-5<sub>dia</sub>), 79.8 (t, C-5), 76.2 (t, C-4), 73.9 (t, C-4<sub>dia</sub>), 57.7 (p, OMe), 57.3 (p, OMe<sub>dia</sub>), 44.6 (s, C-8<sub>dia</sub>), 44.3 (s, C-8), 40.8 (t, C-3), 39.9 (t, C-3<sub>dia</sub>), 37.3 (s, C-6), 35.3 (s, C-6<sub>dia</sub>), 31.4 (t, C-7), 31.0 (t, C-7<sub>dia</sub>), 28.5 (p, NHBoc), 26.6 (p, TBDPS<sub>dia</sub>), 26.6 (p, TBDPS), 19.8 (p, C-10<sub>dia</sub>), 19.6 (q, TBDPS), 18.8 (p, C-10), 17.7 (p, C-9), 16.3 (p, C-9<sub>dia</sub>); **HRMS**:  $m/z$  für C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: berechnet: 632.3771, gefunden: 632.3769.

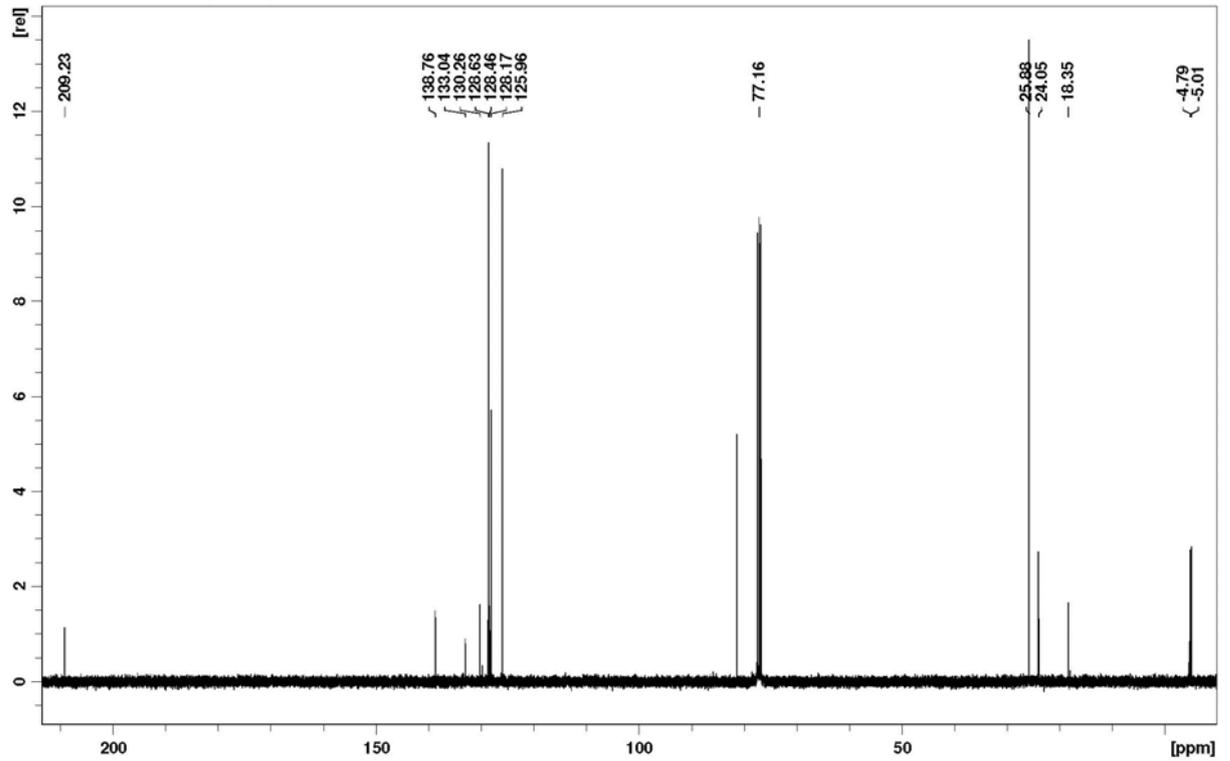
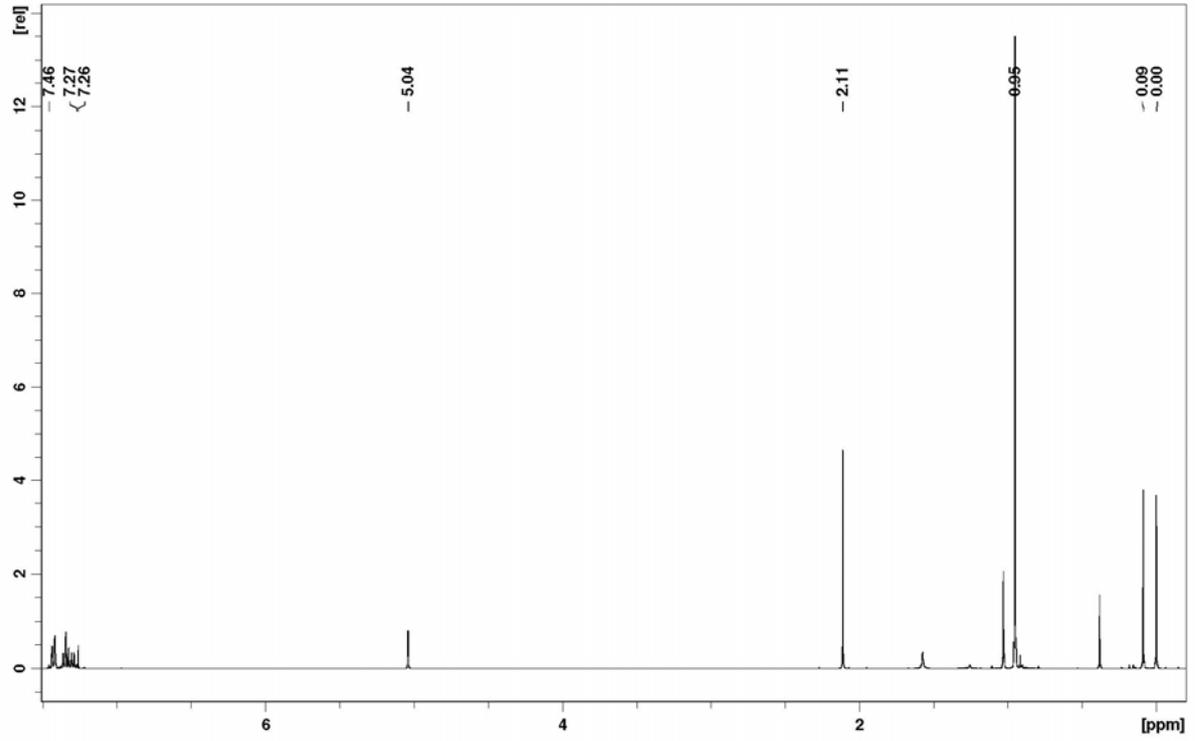
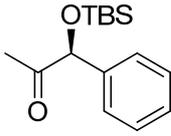
## 7 Anhang

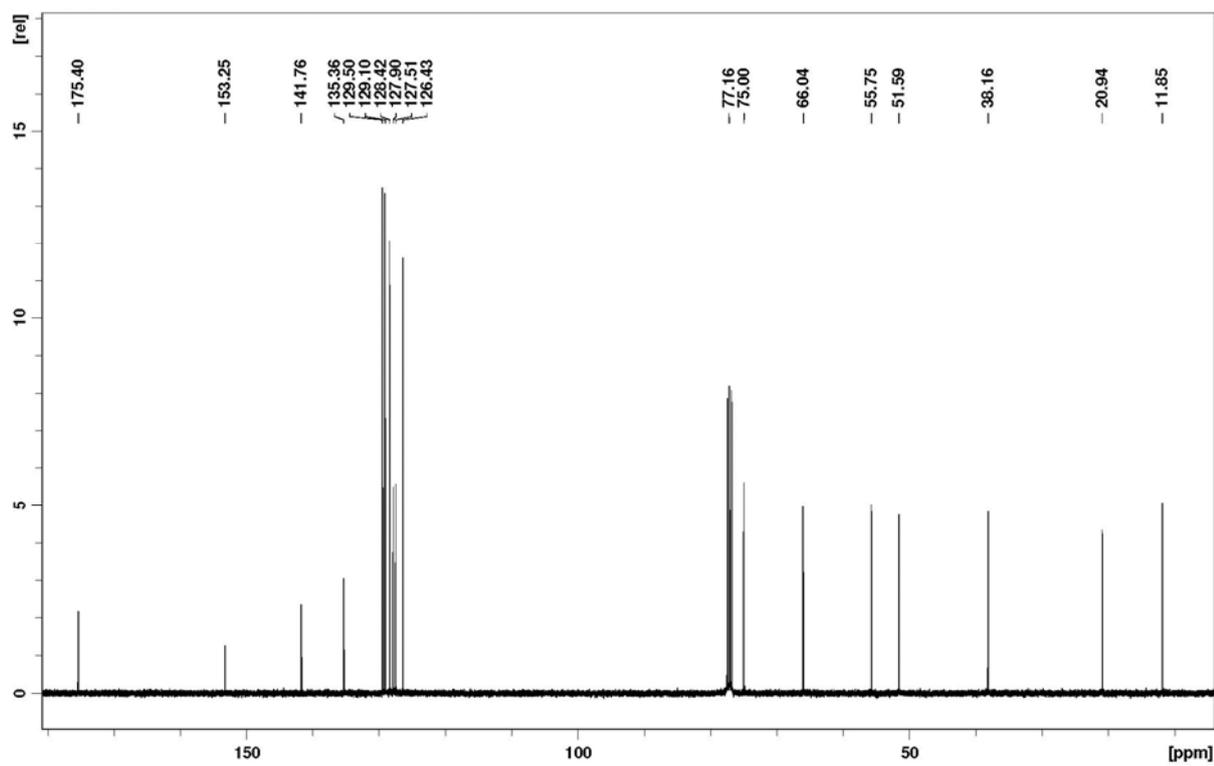
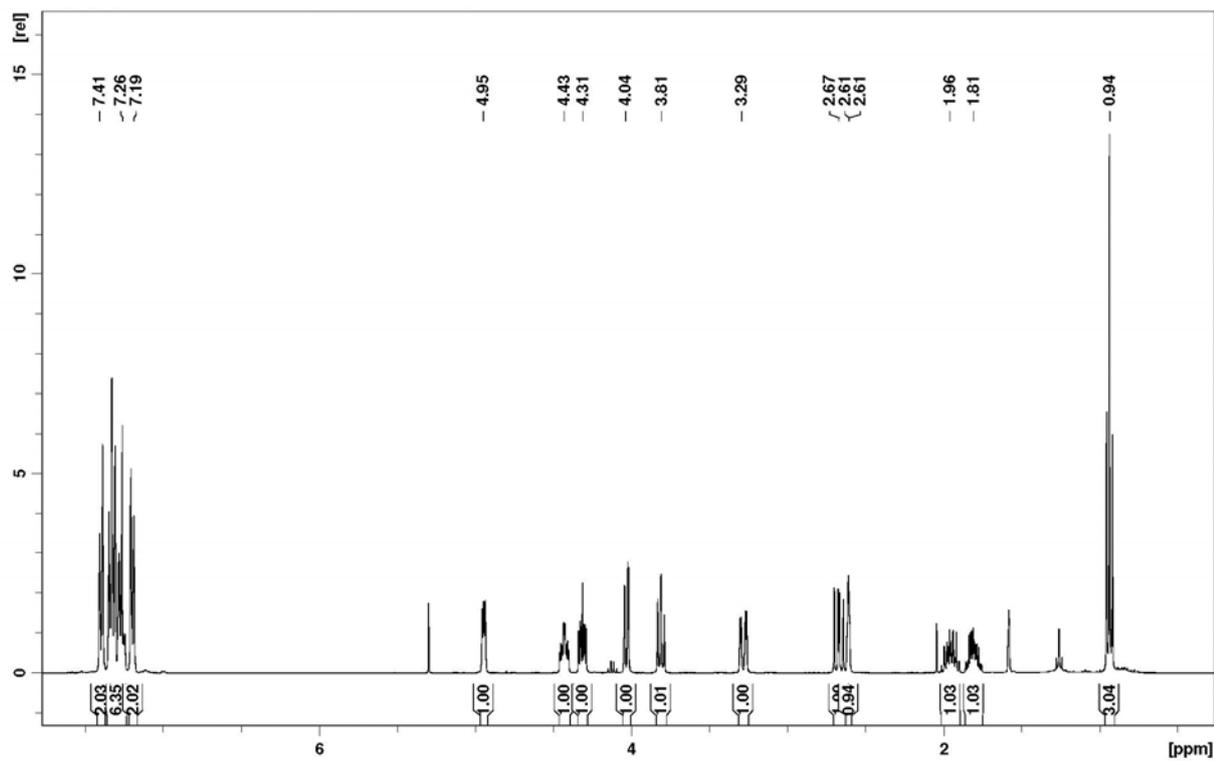
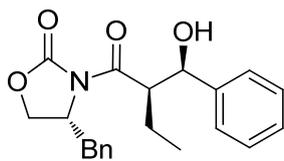


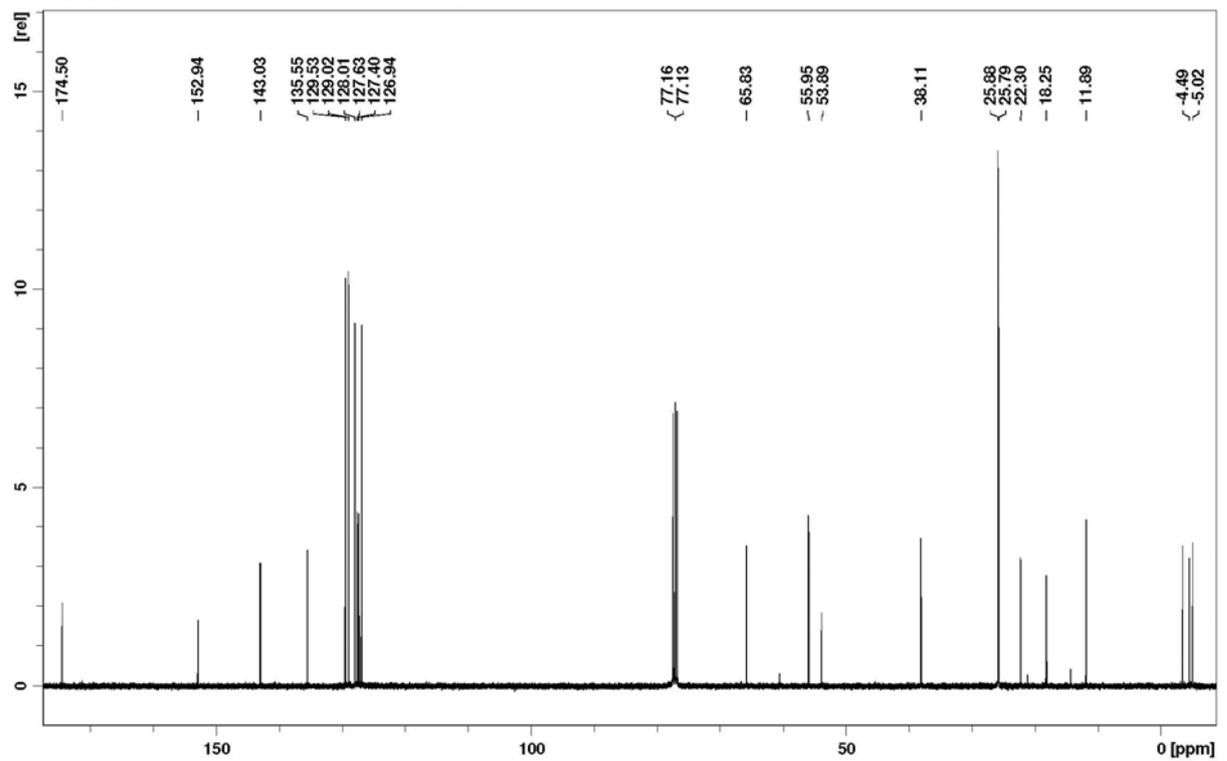
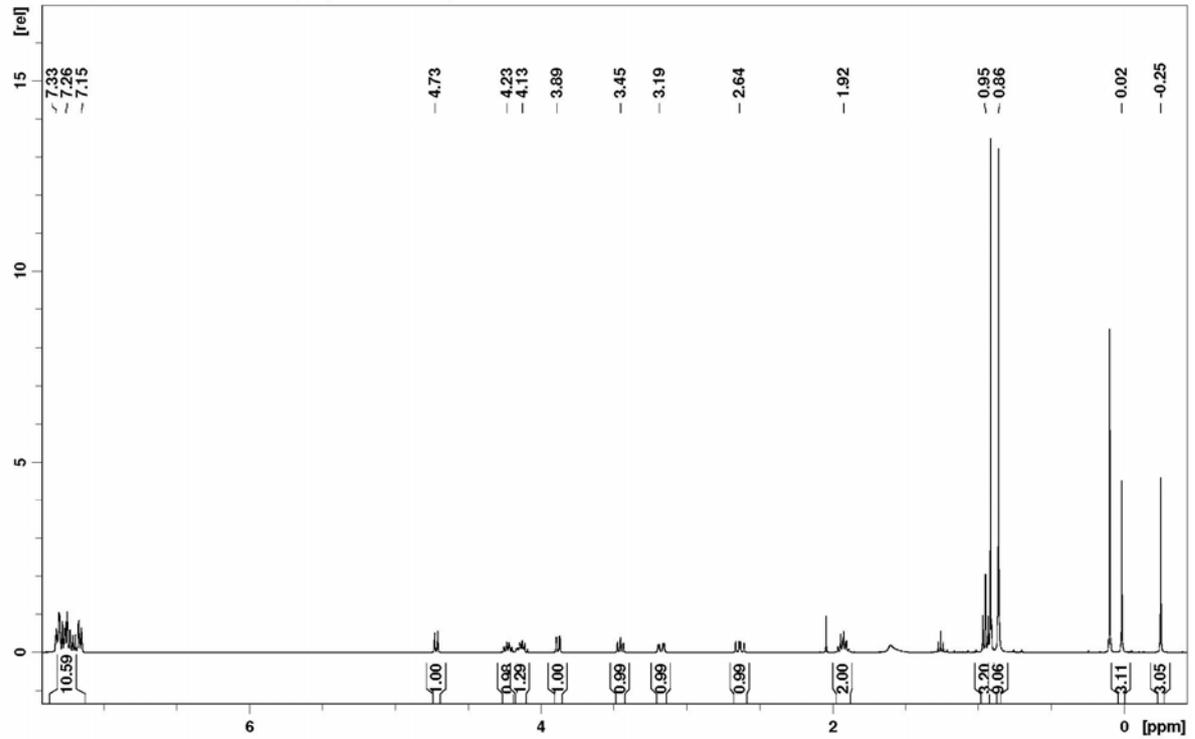
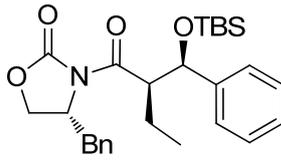


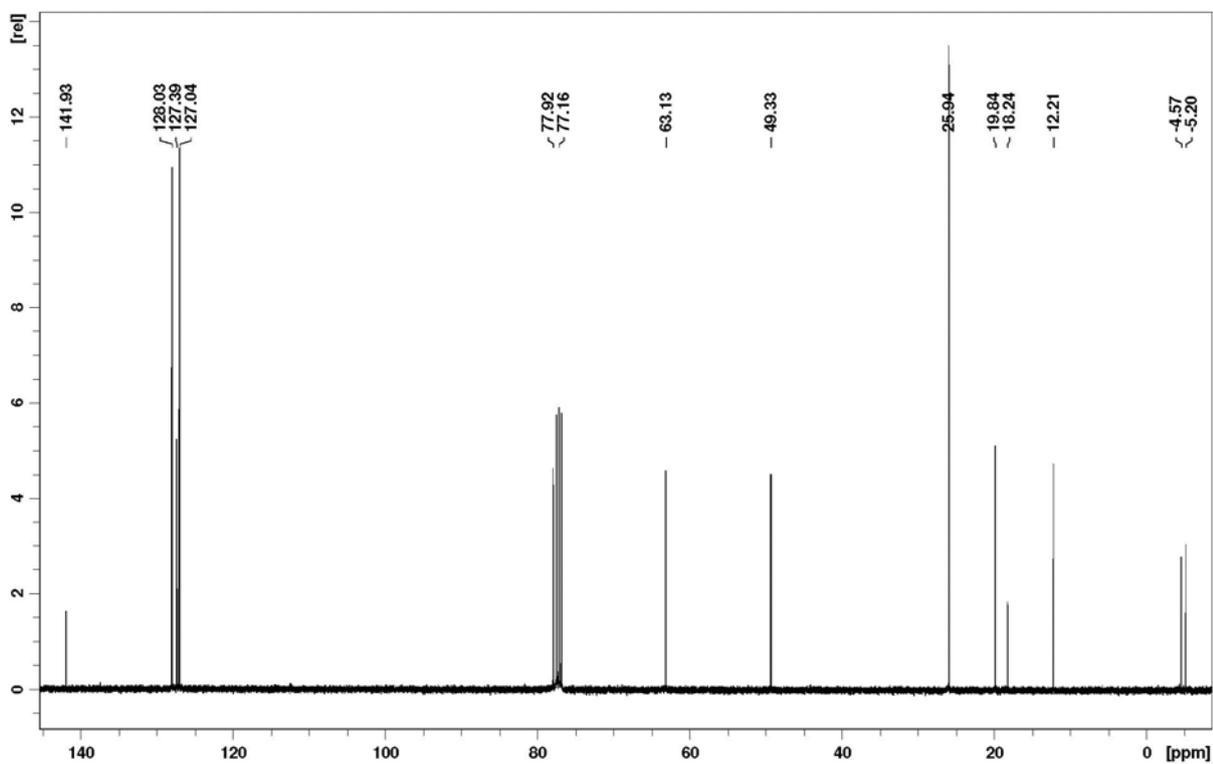
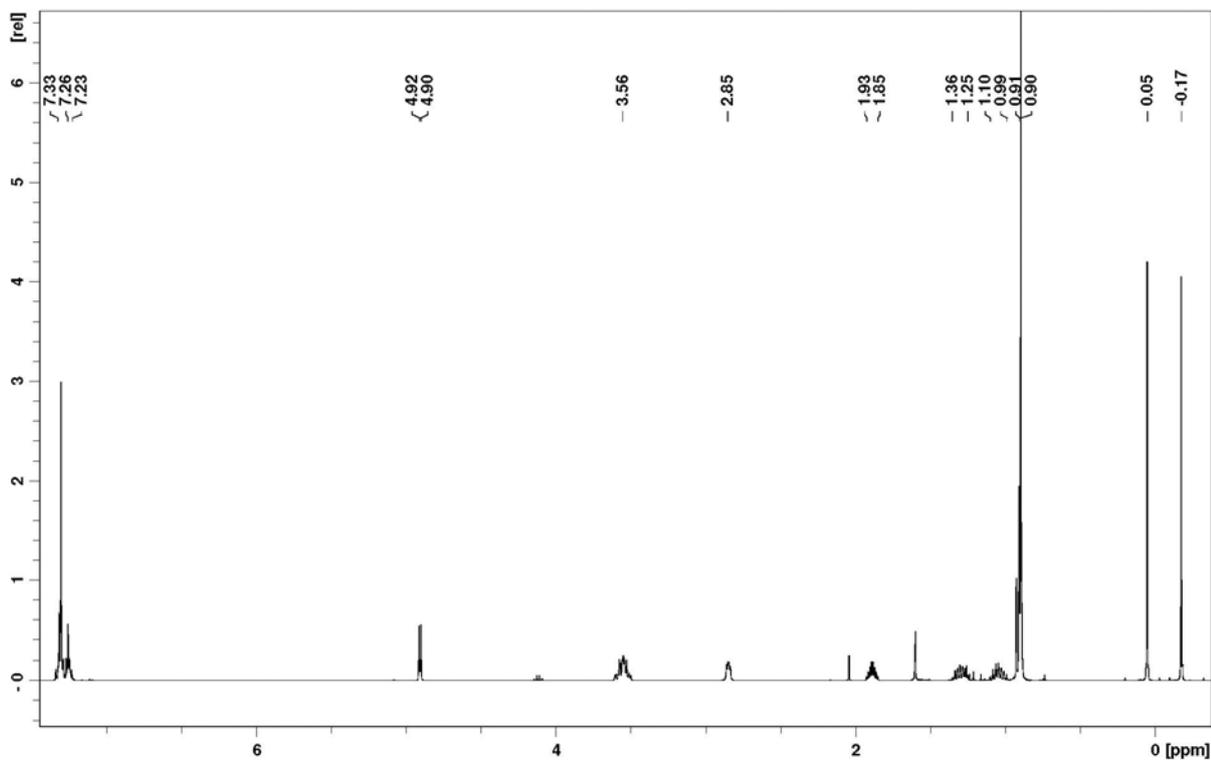
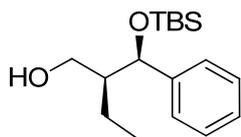


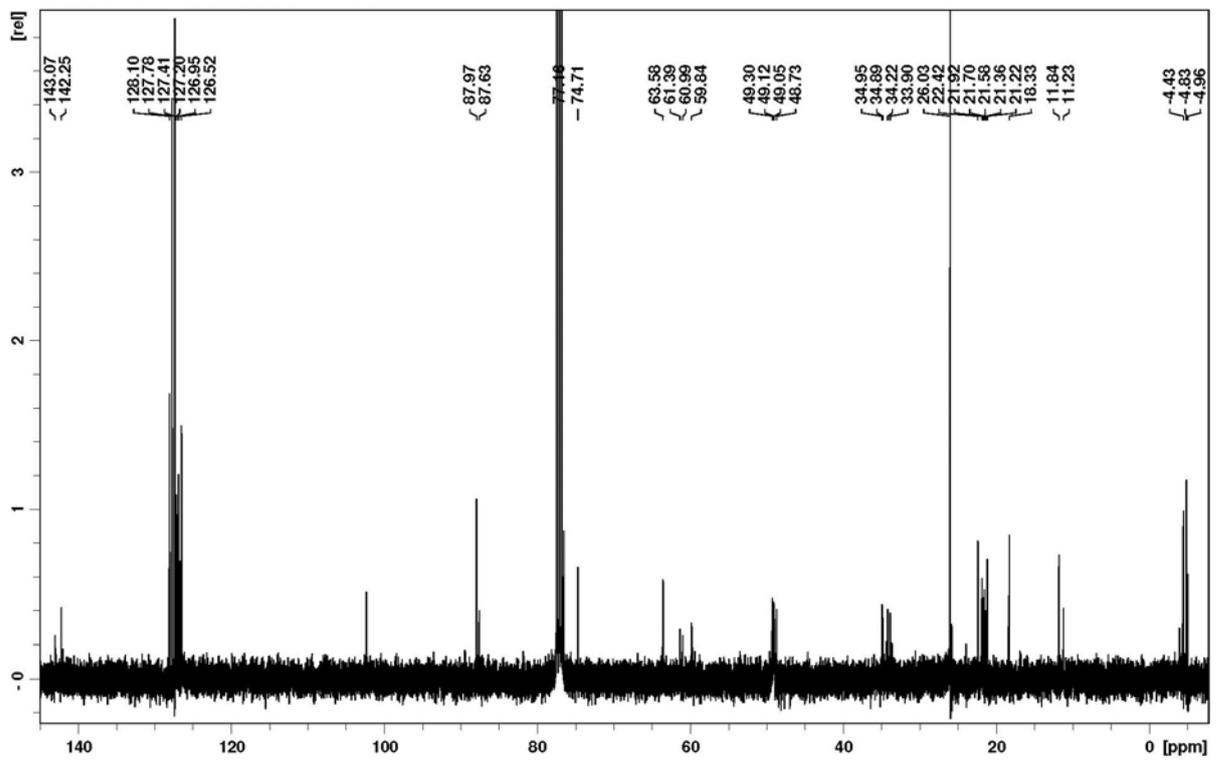
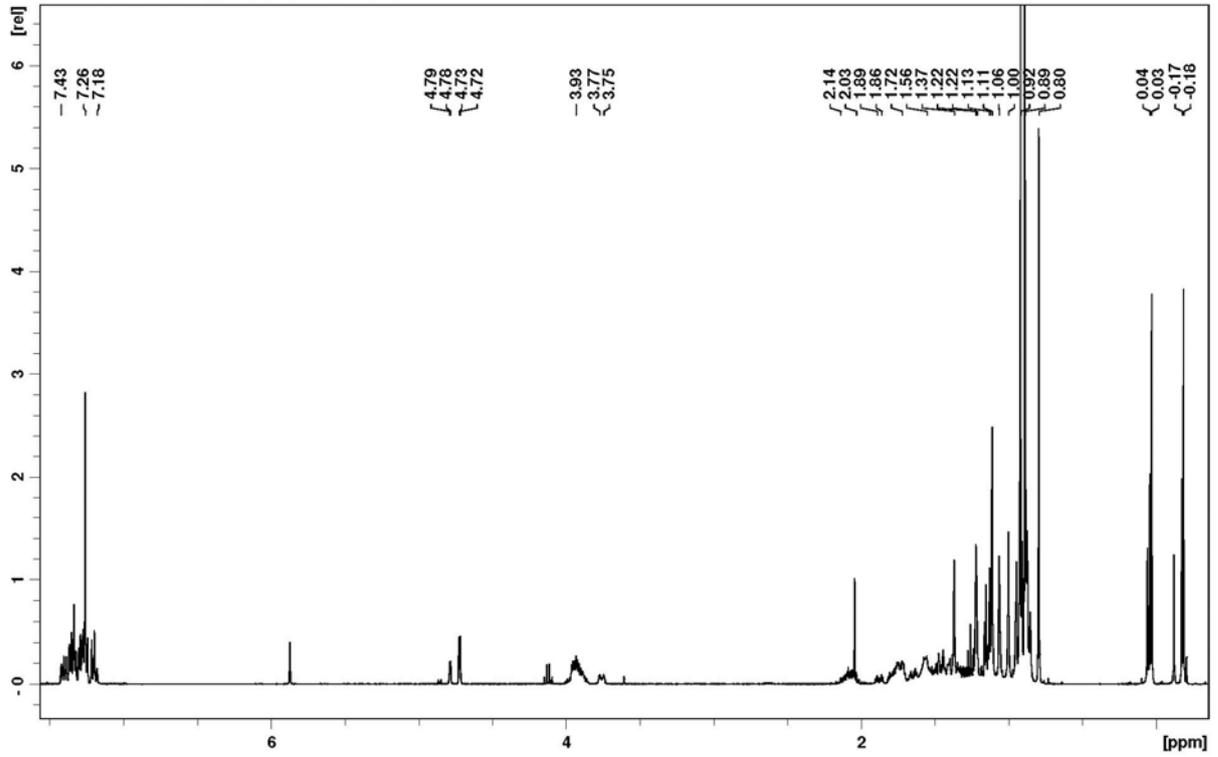
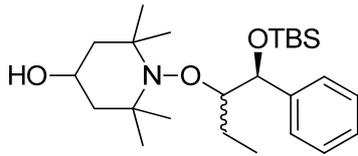


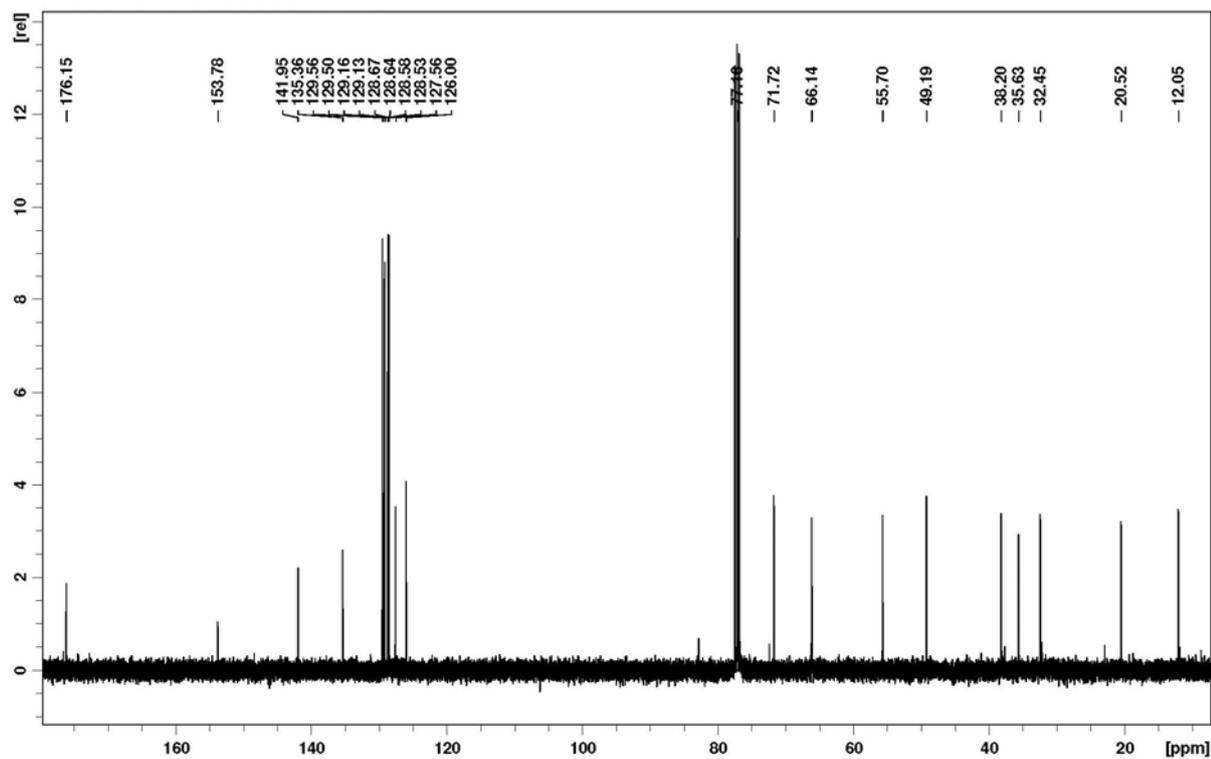
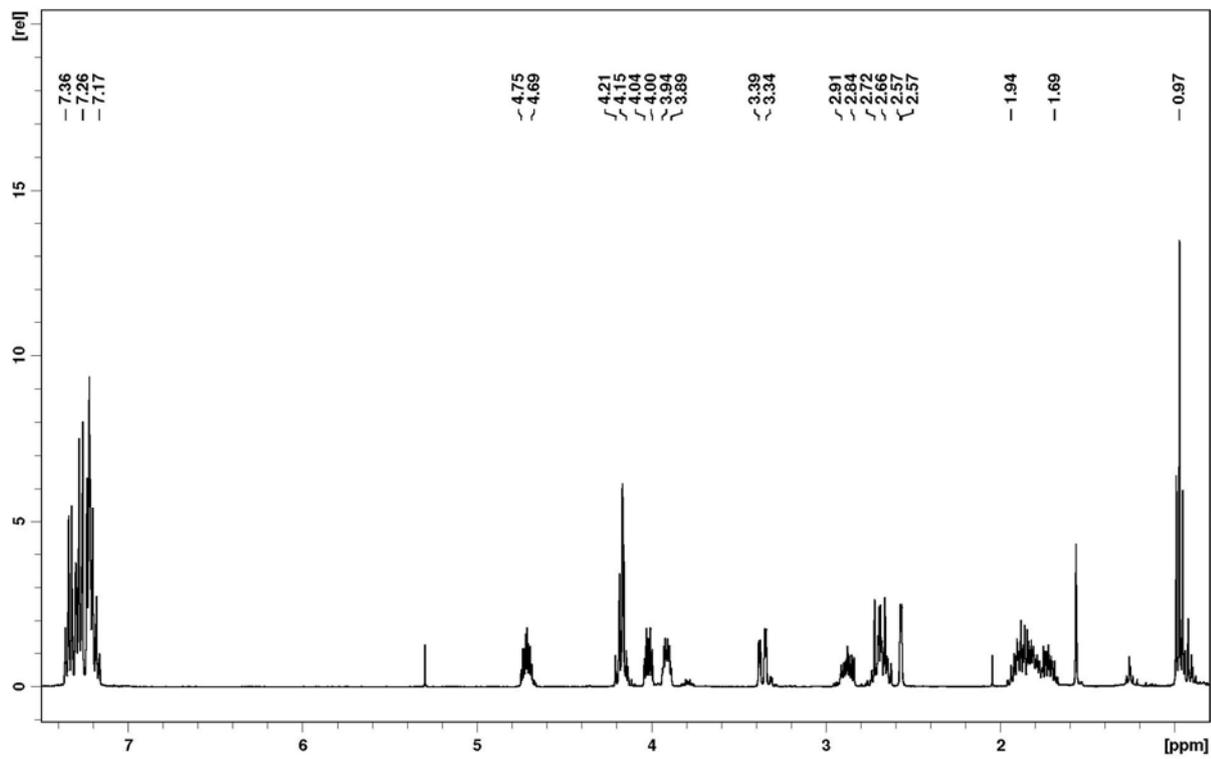
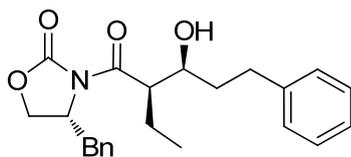


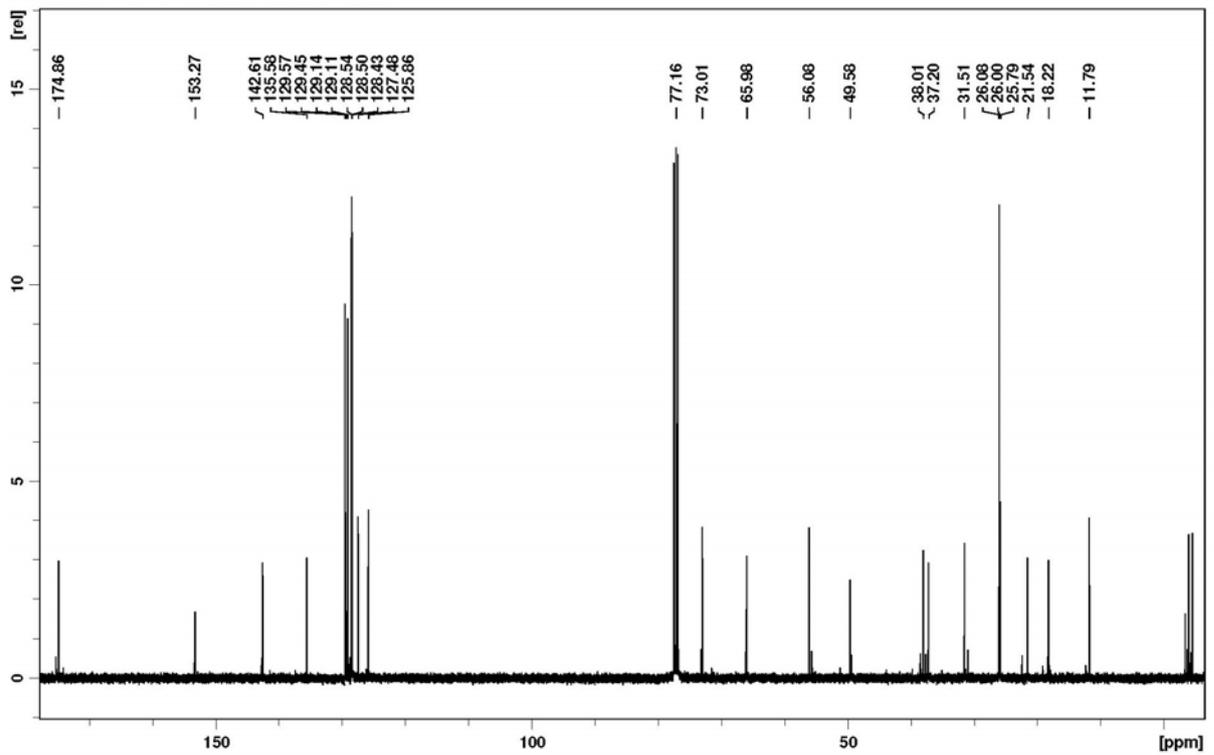
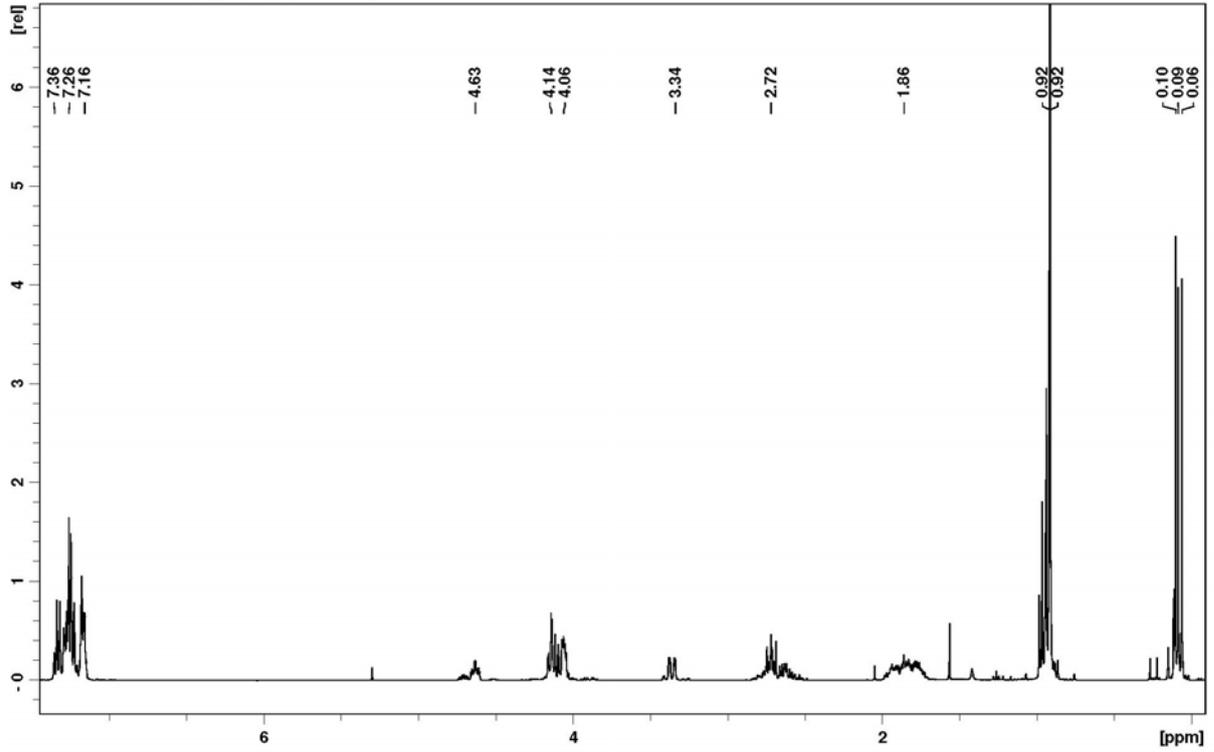
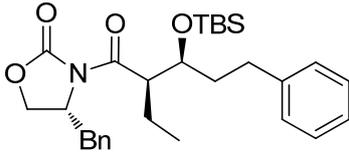


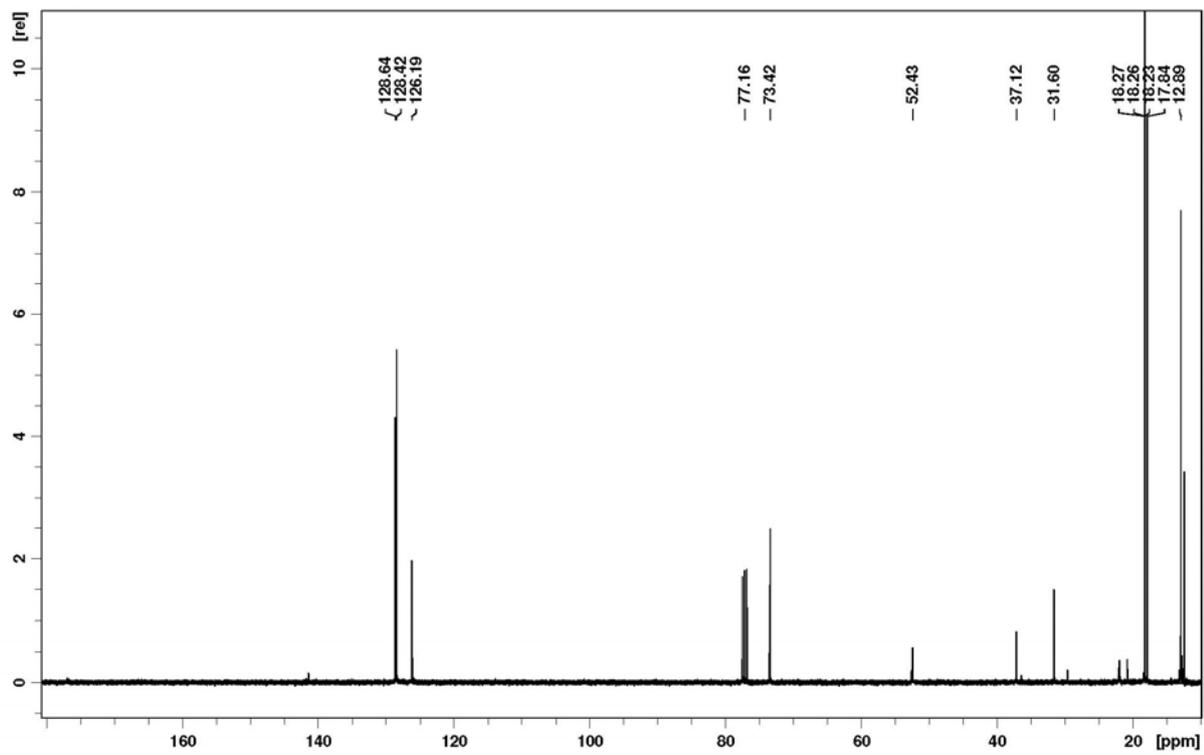
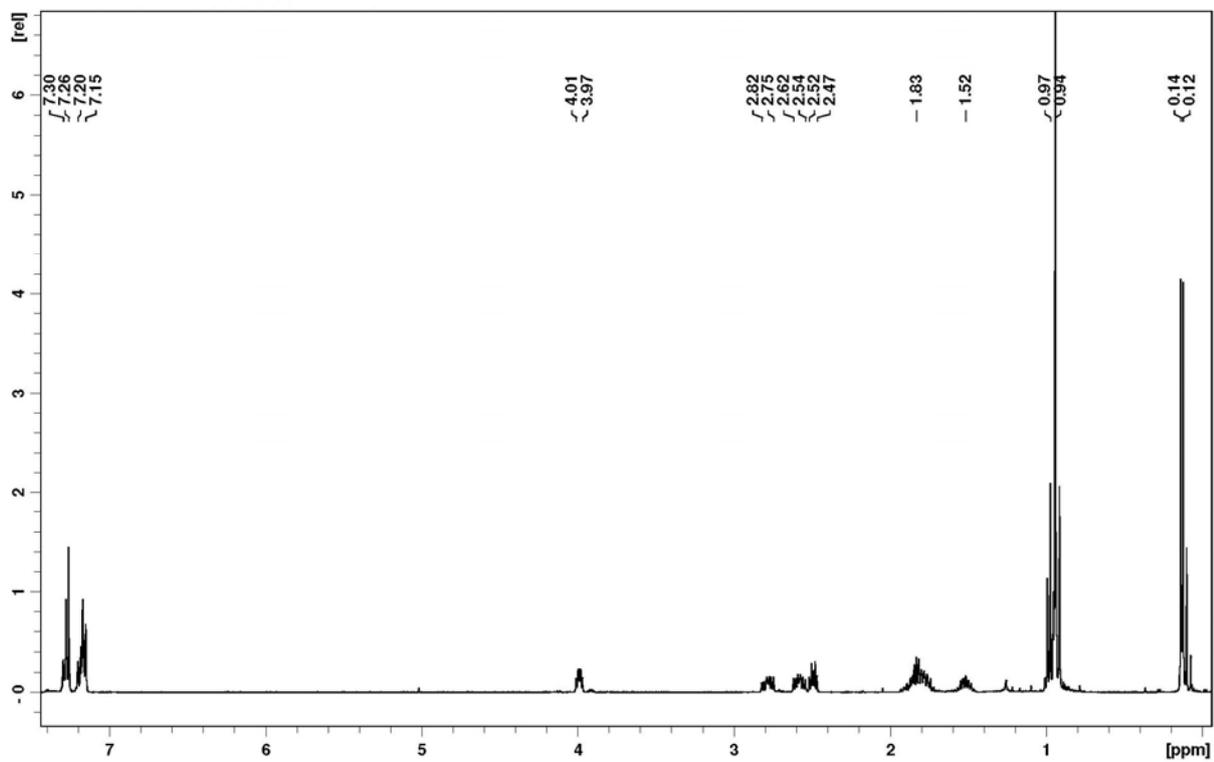
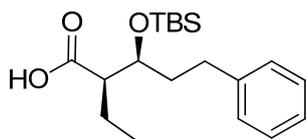


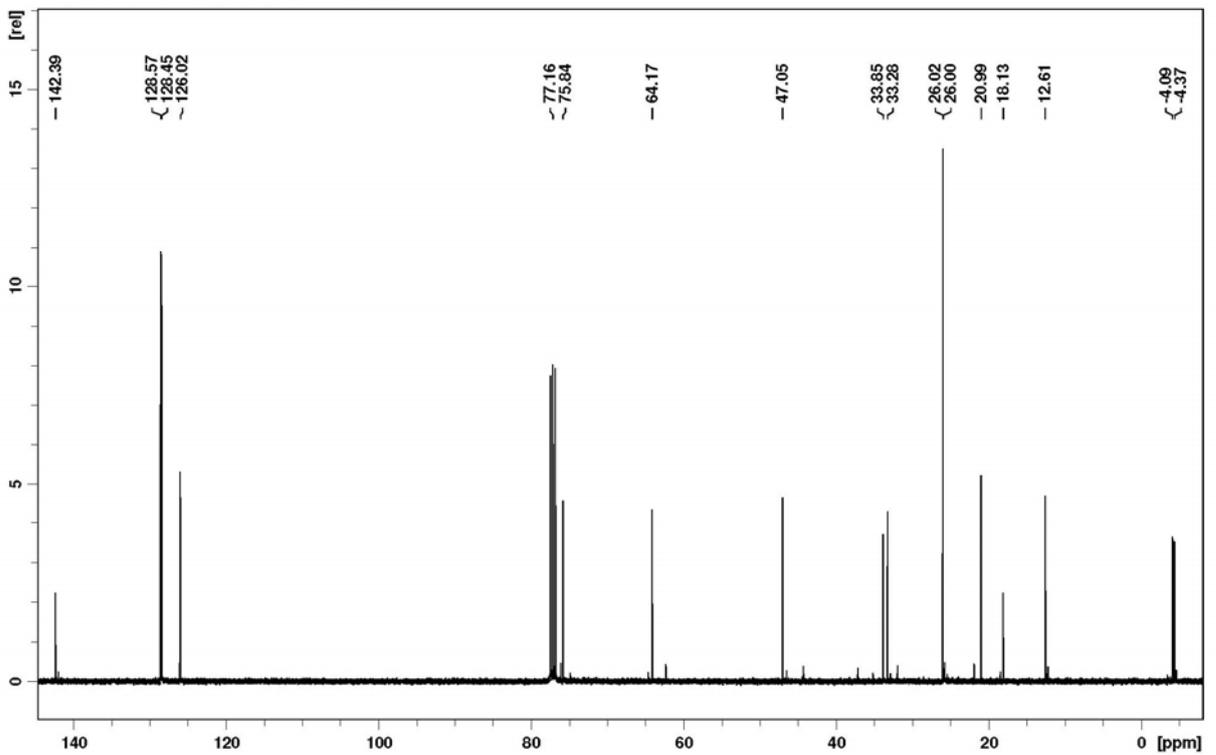
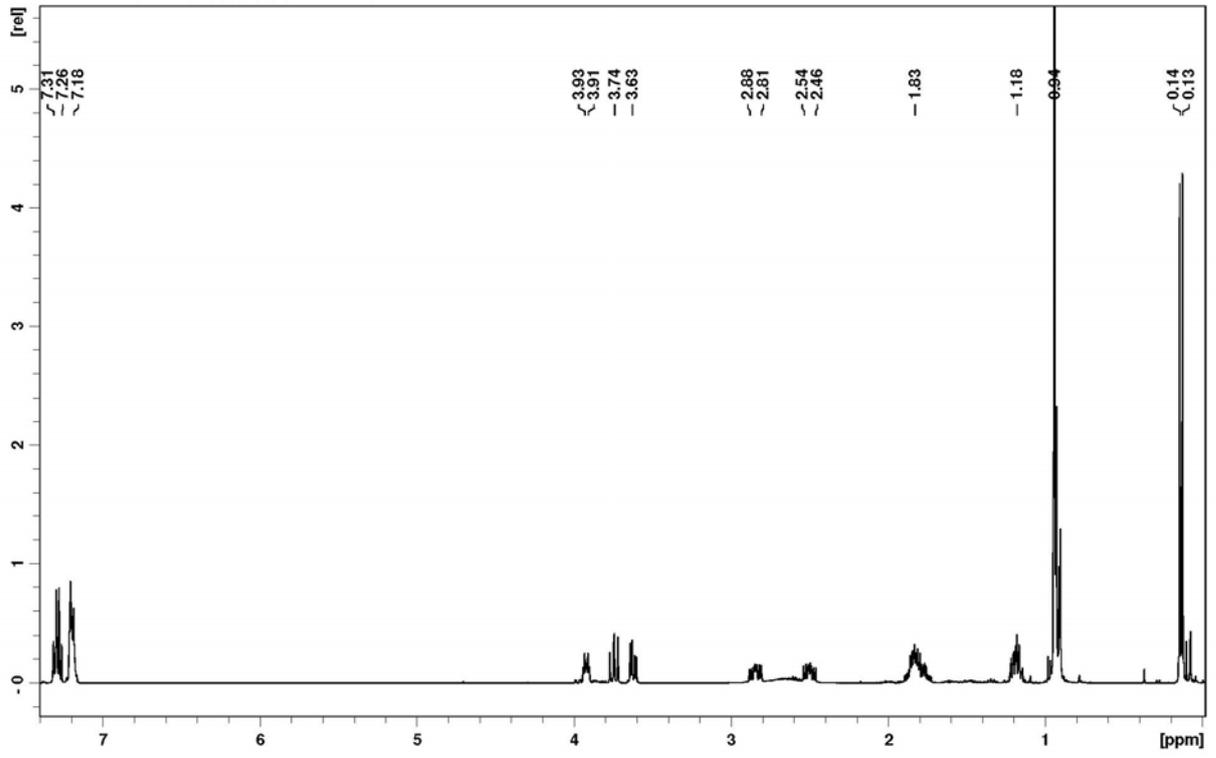
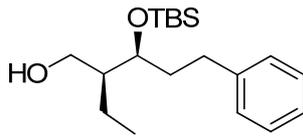


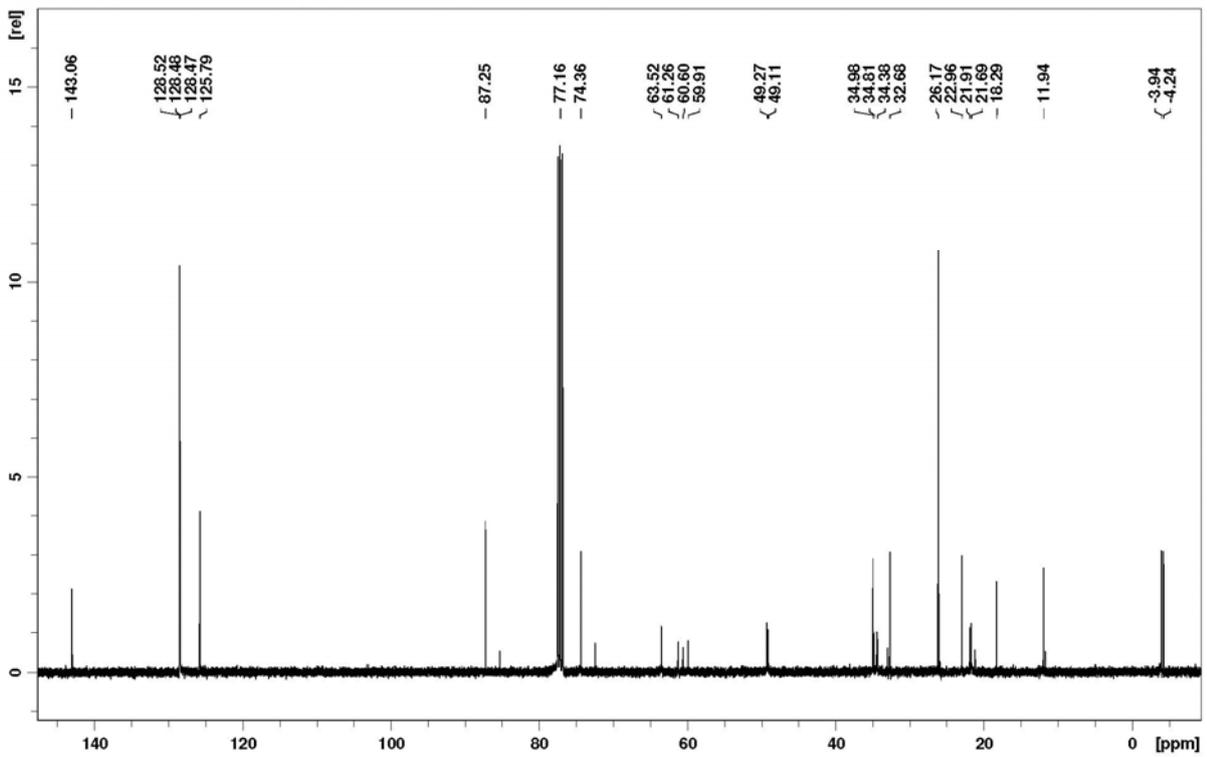
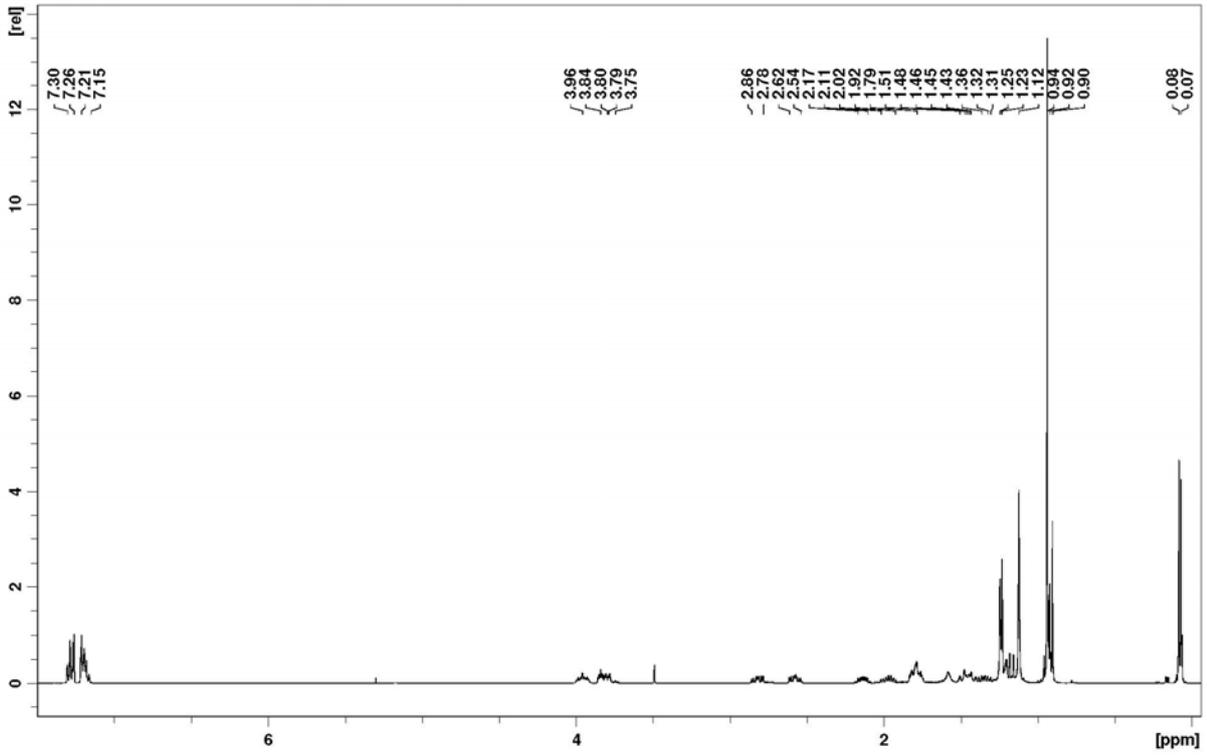
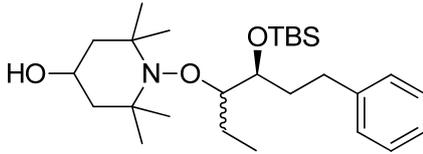


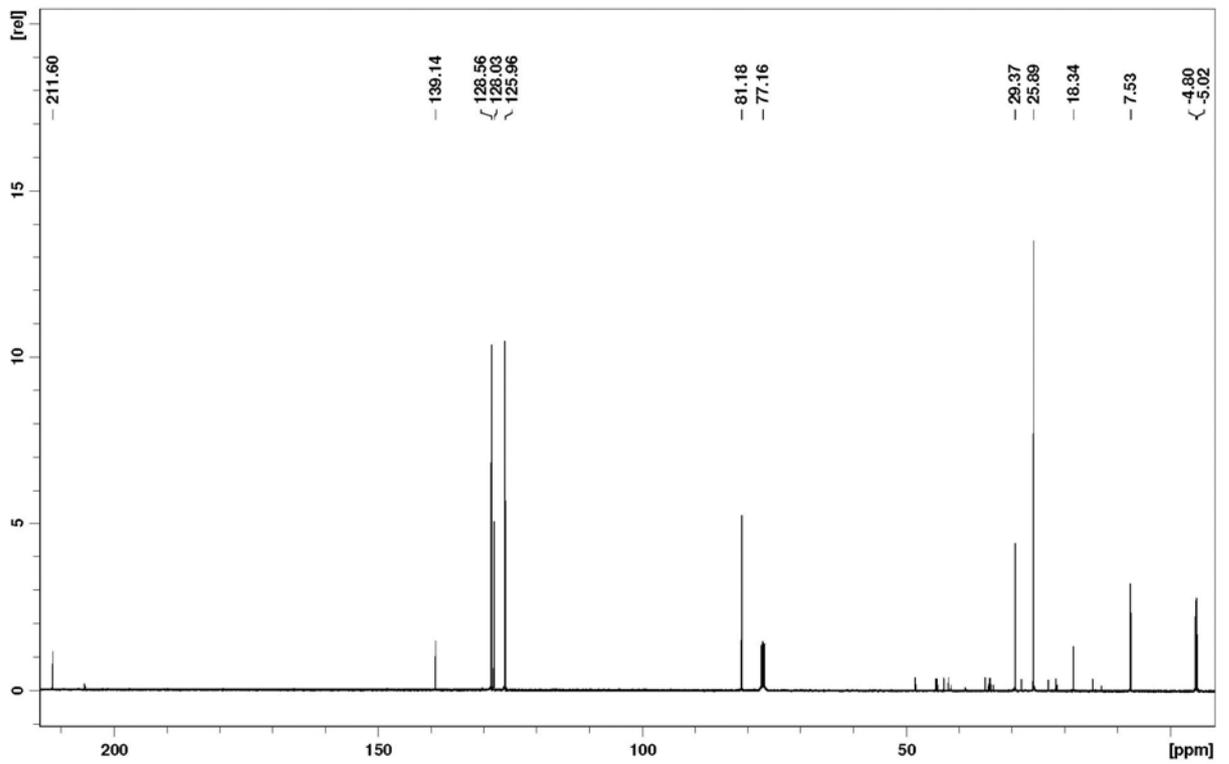
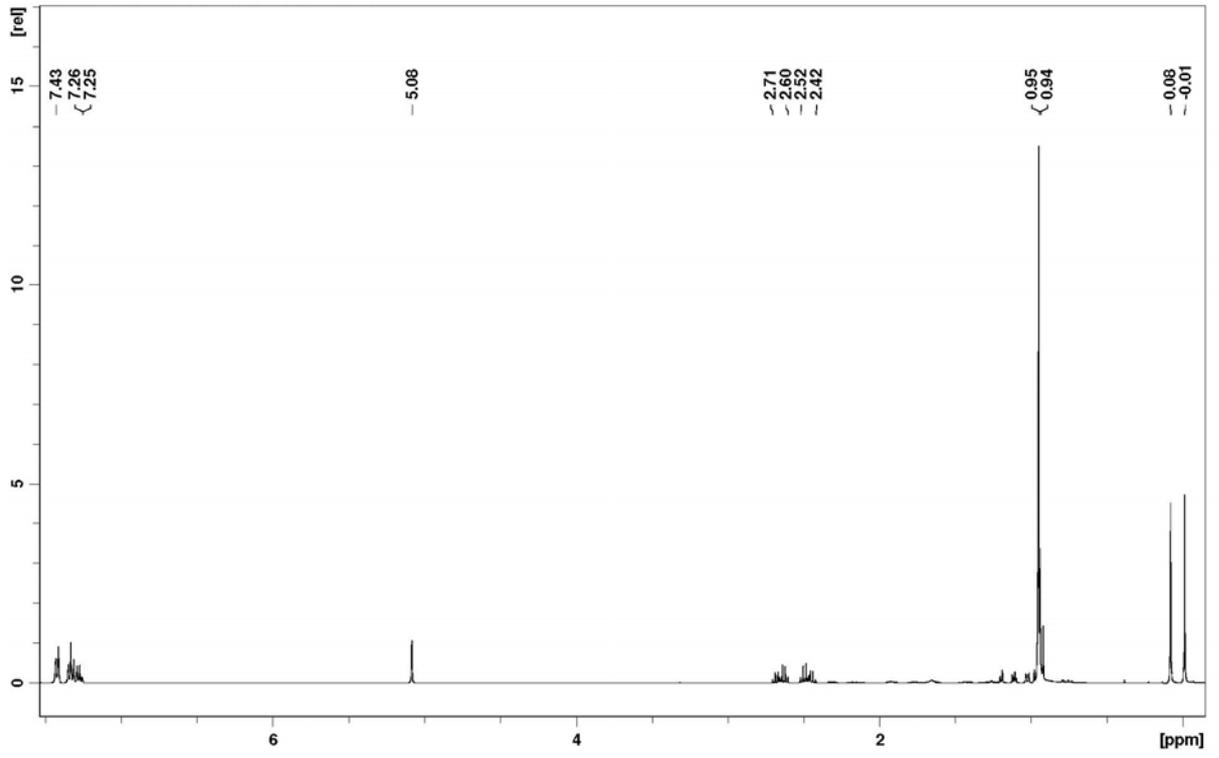
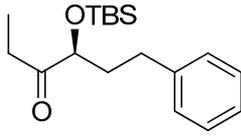


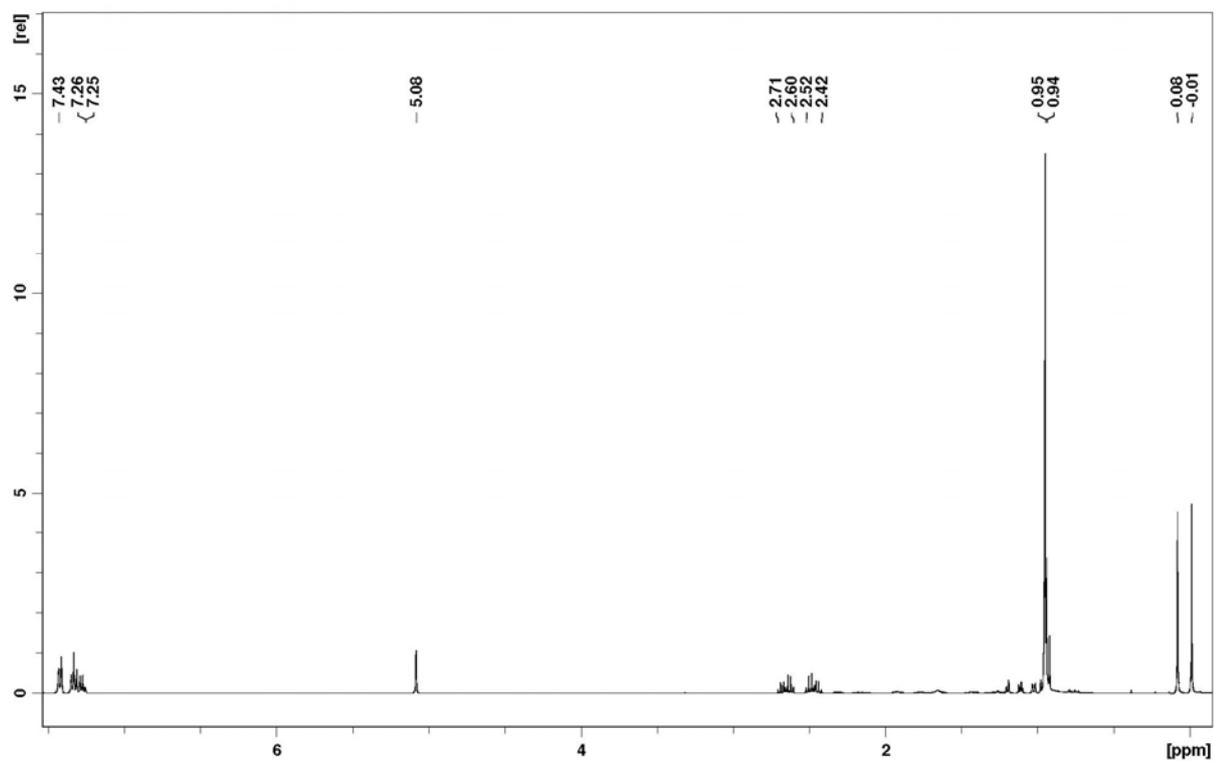
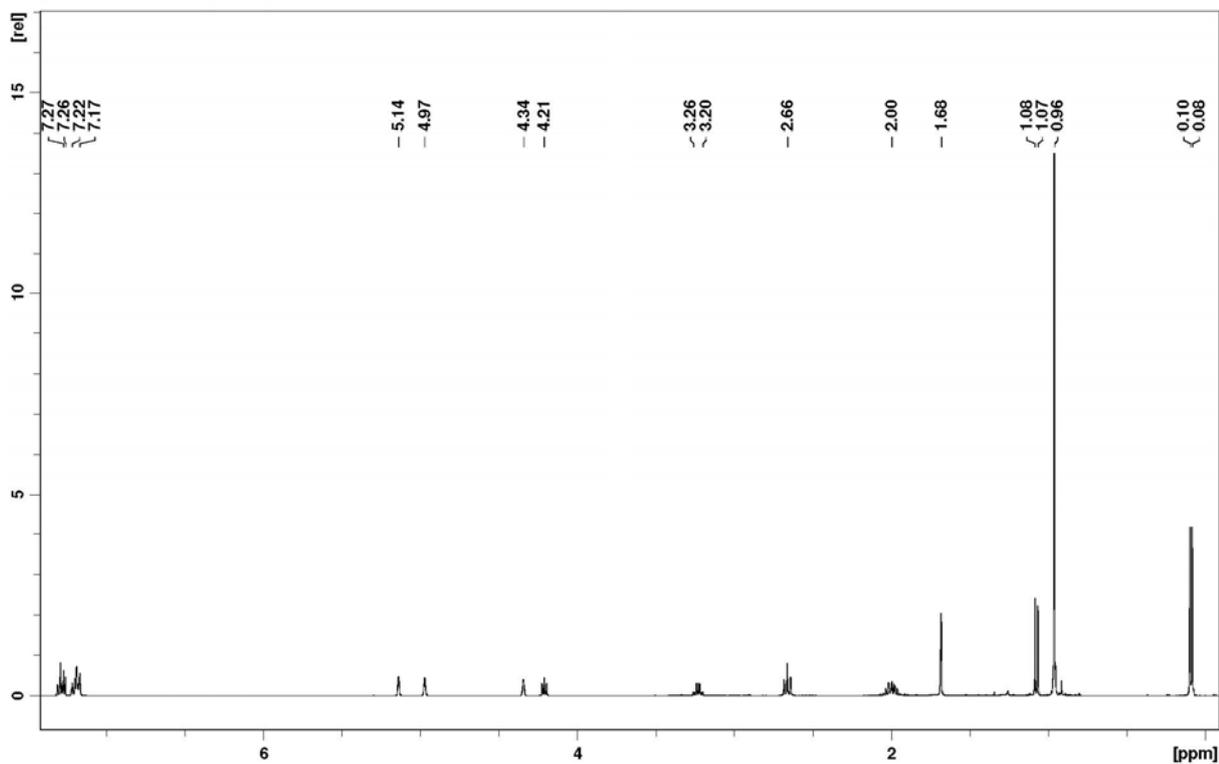
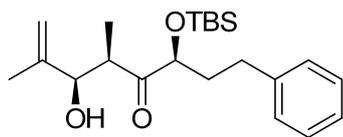


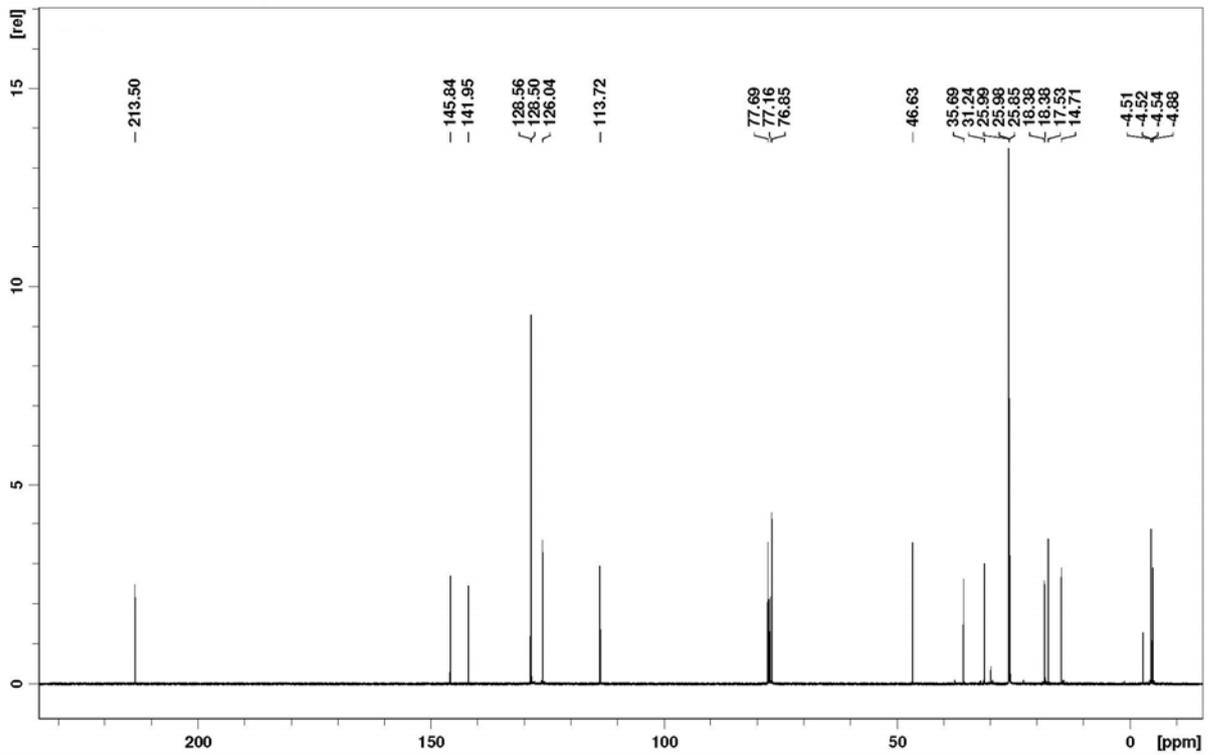
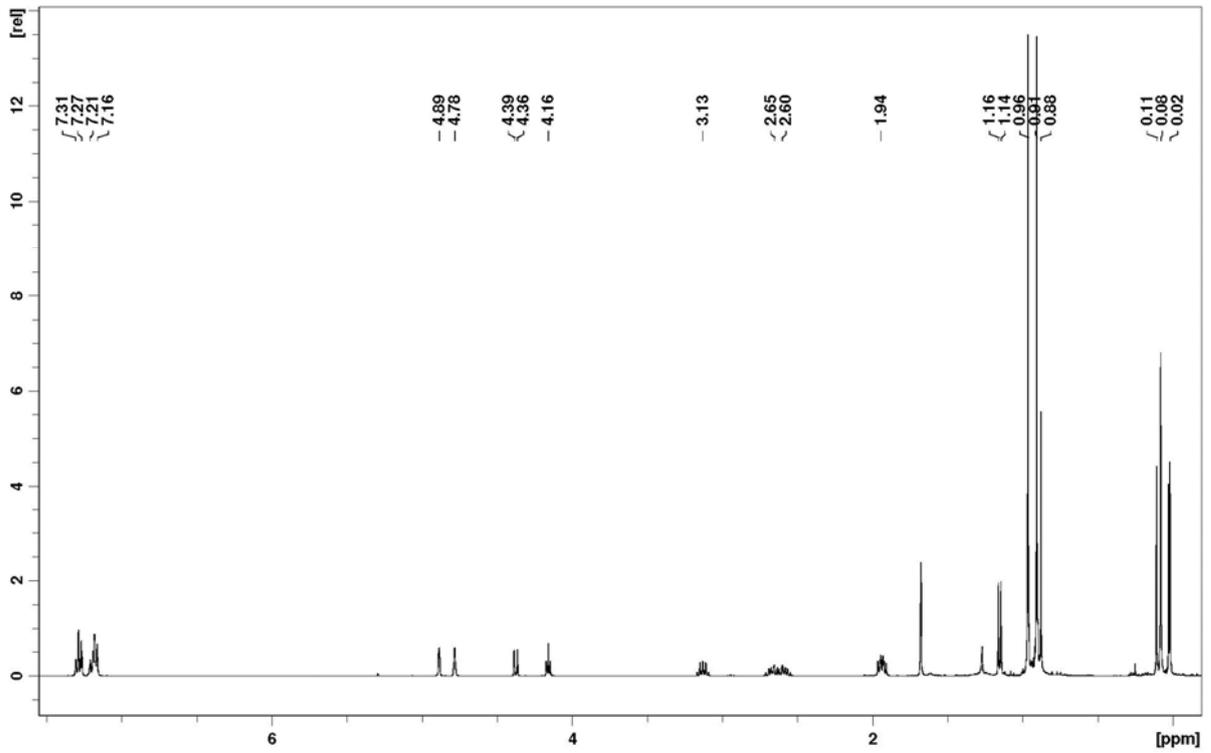
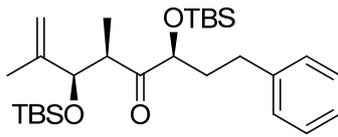


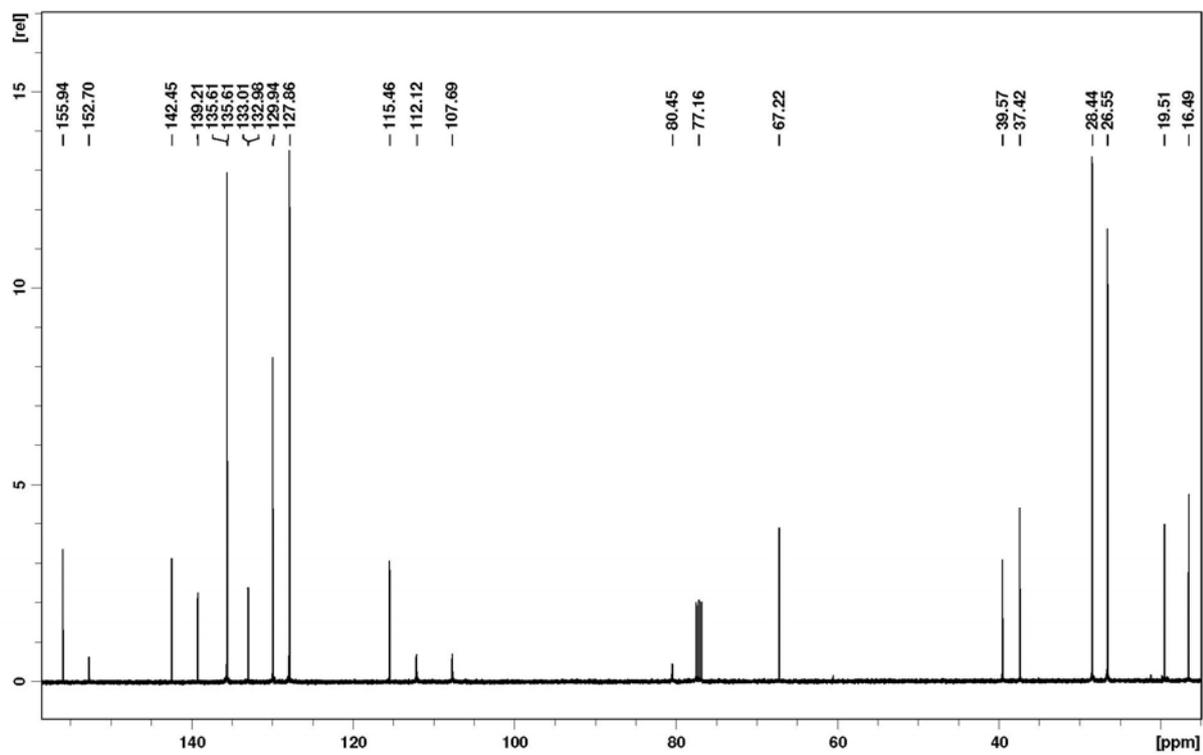
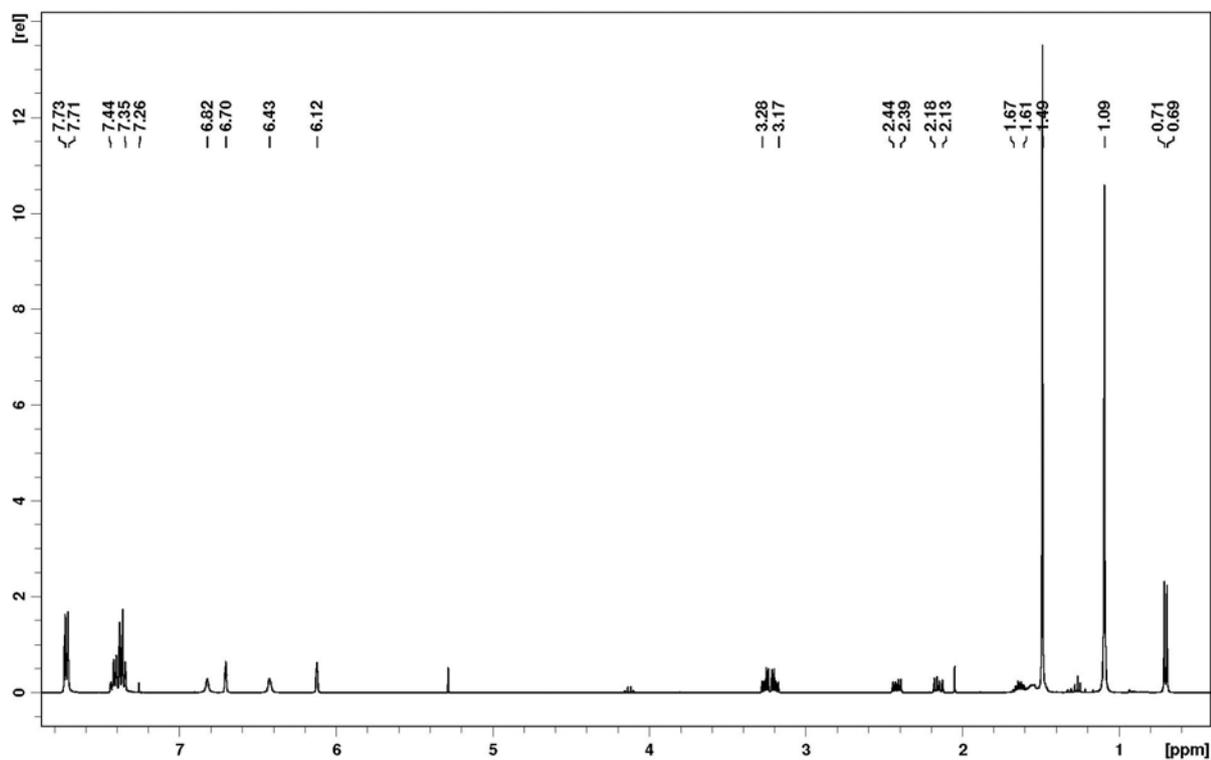
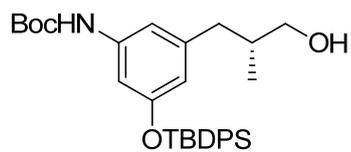


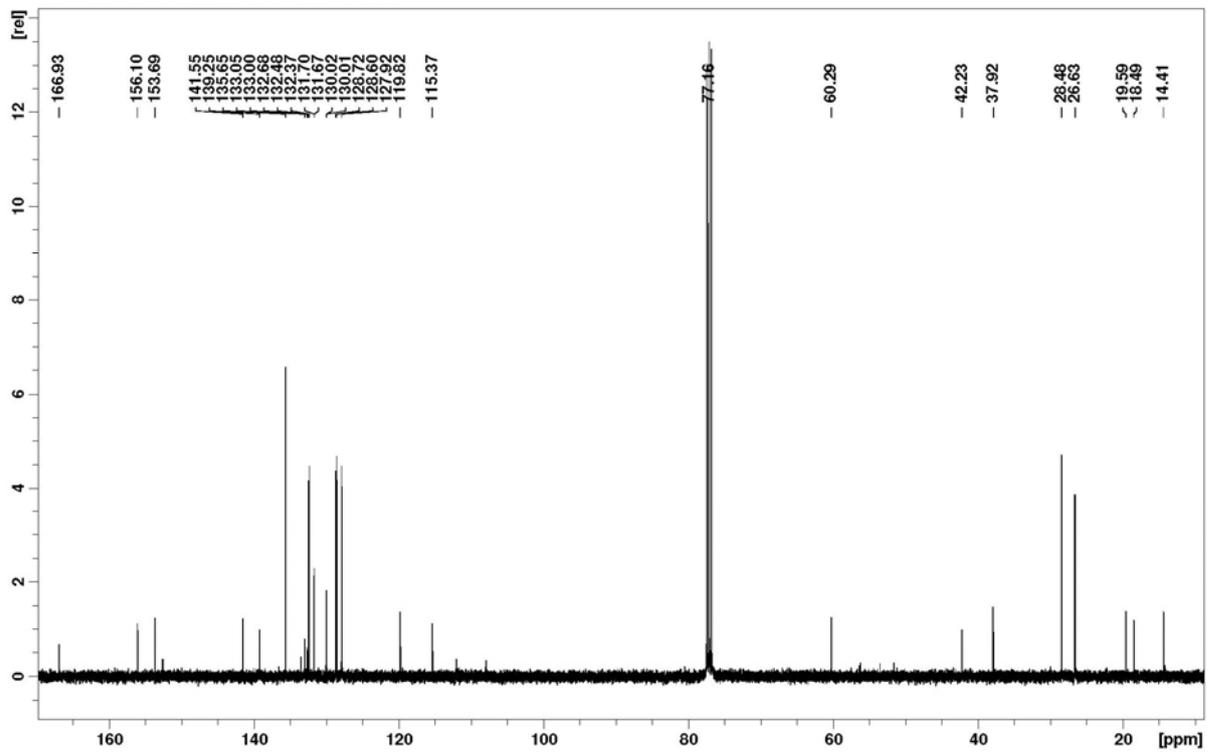
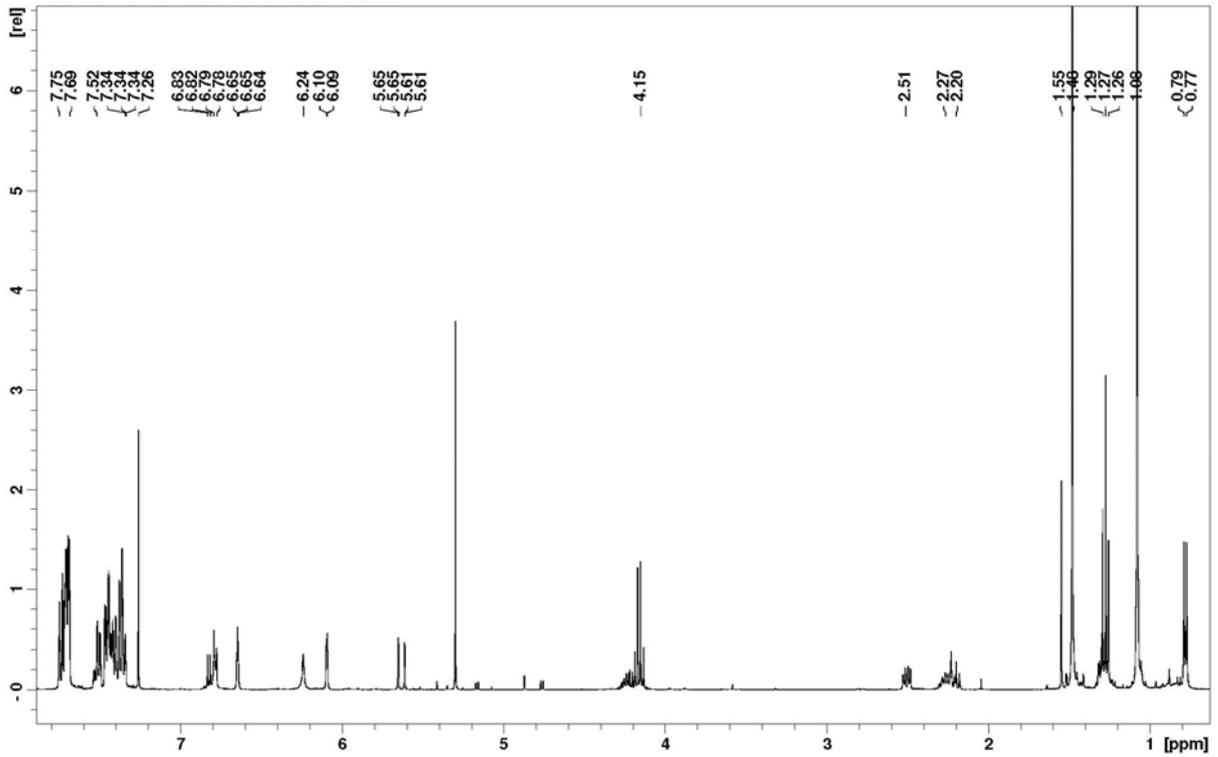
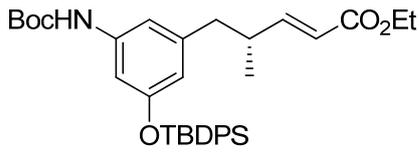


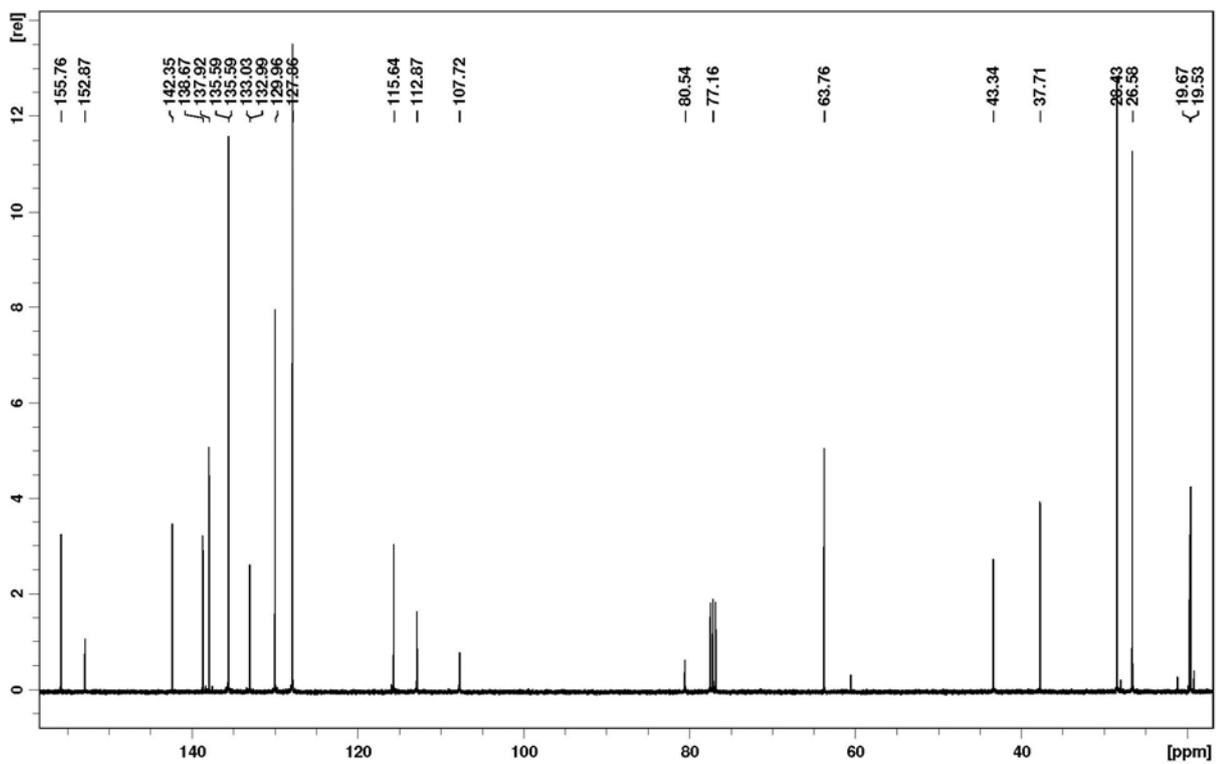
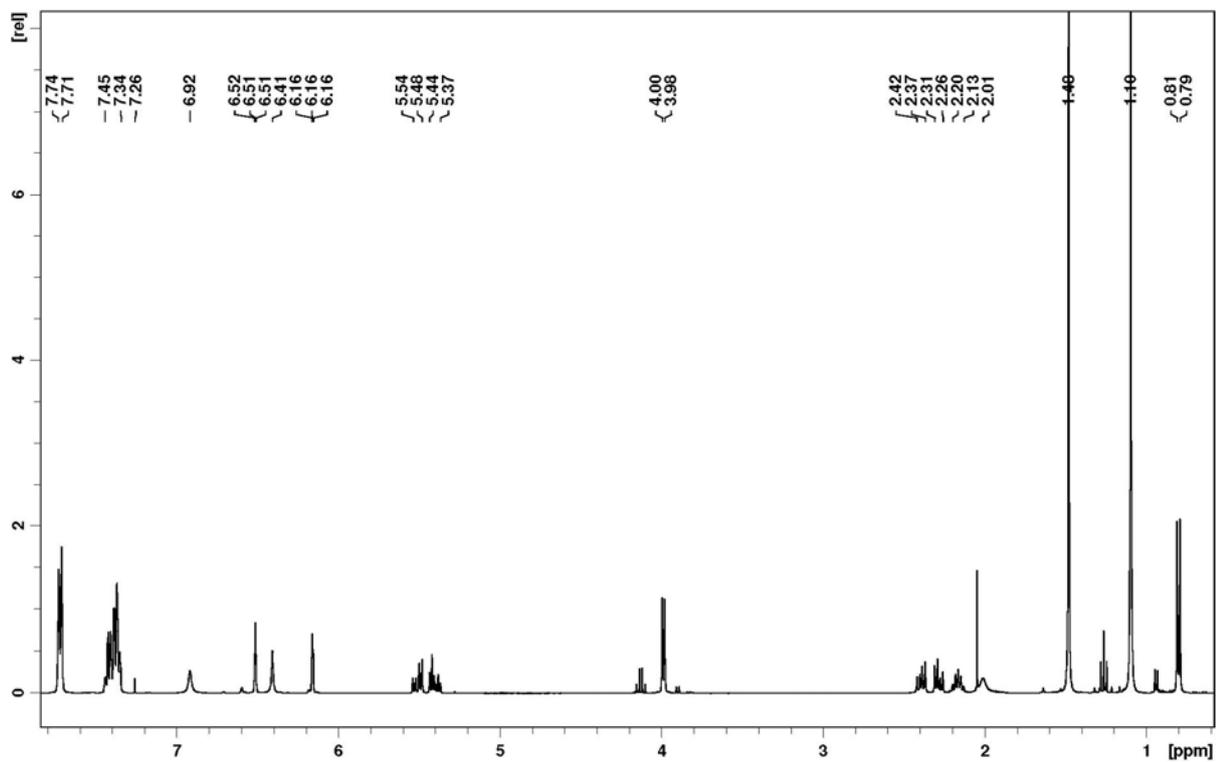
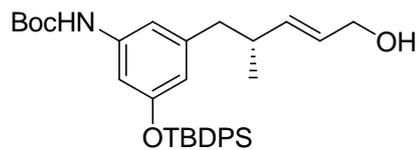


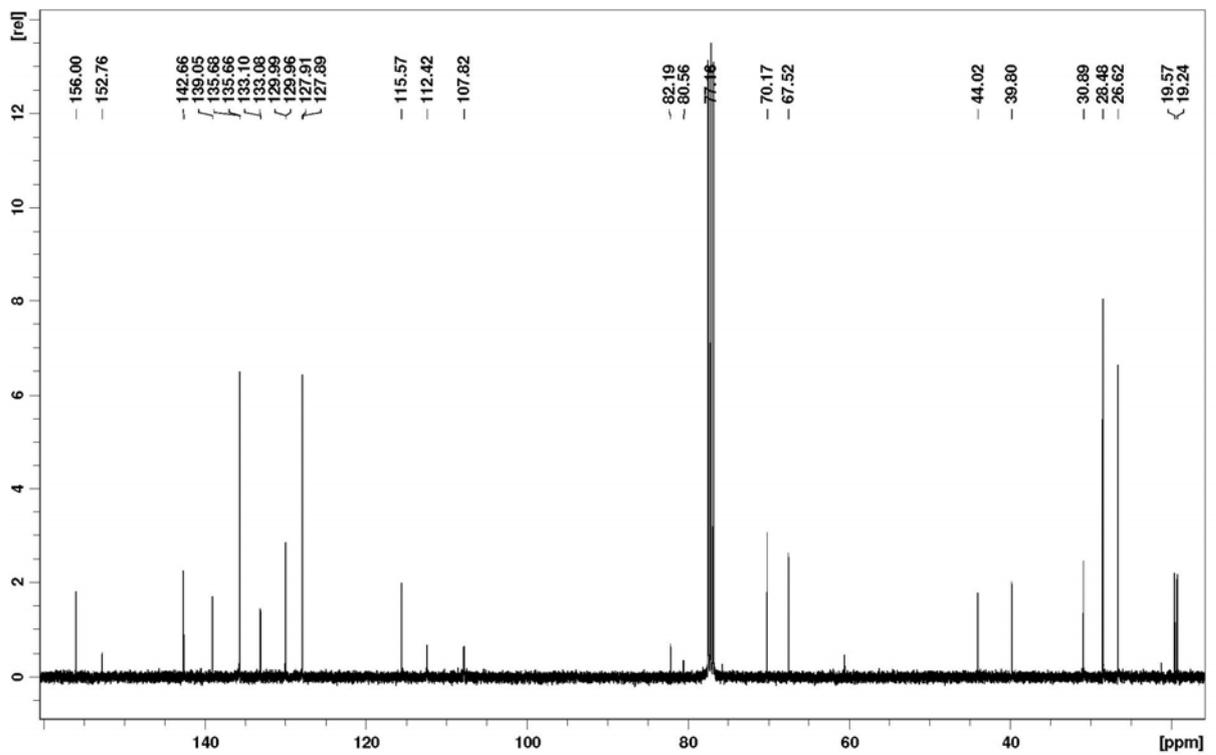
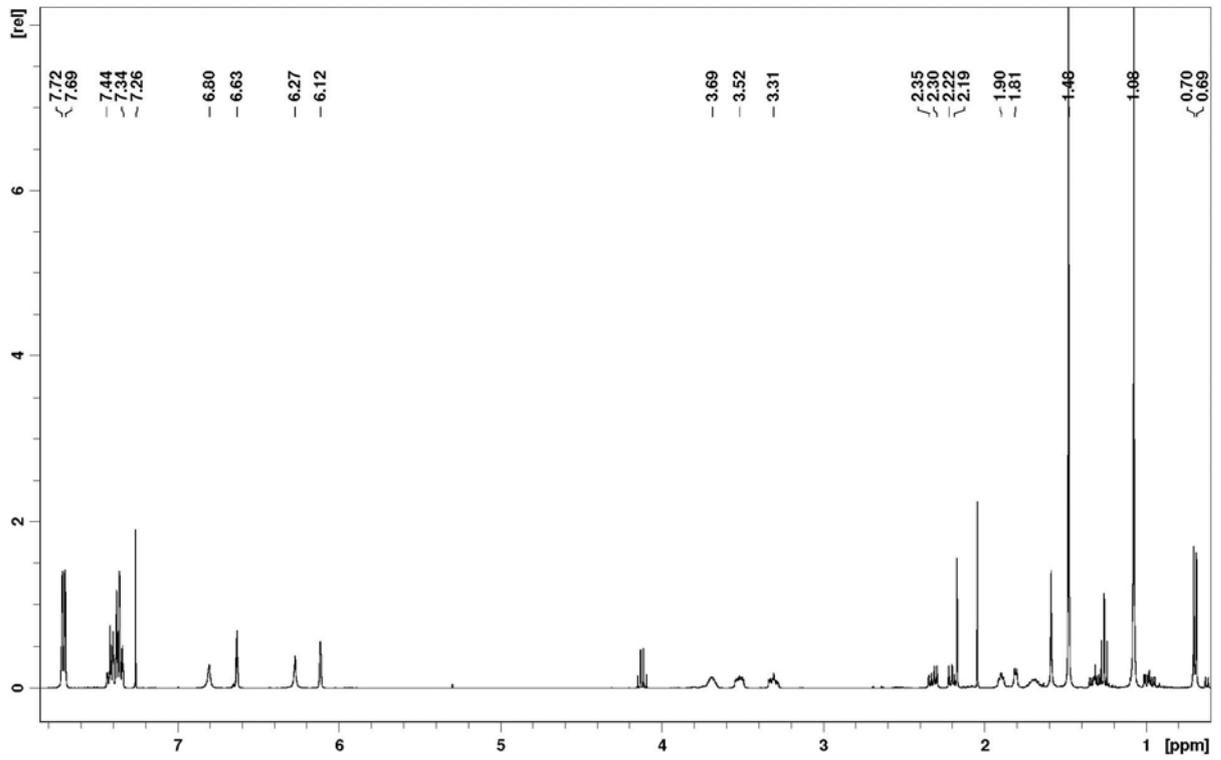
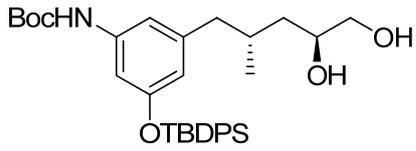


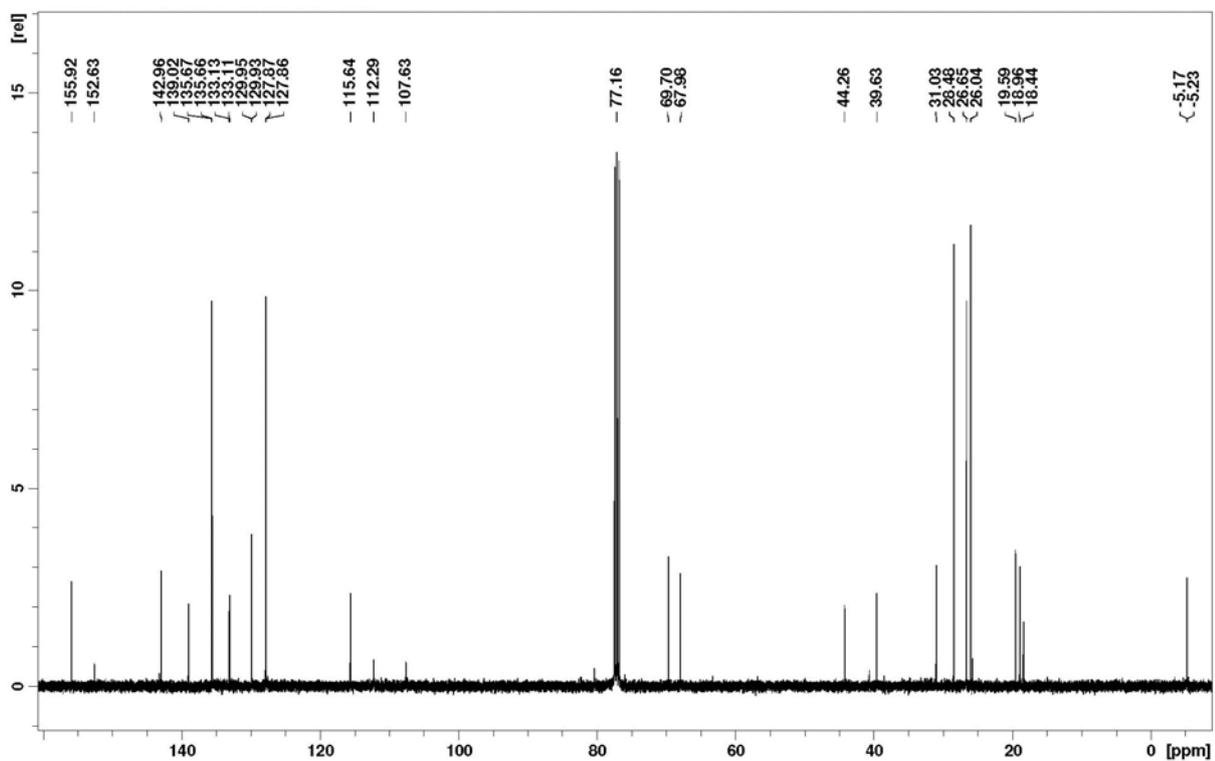
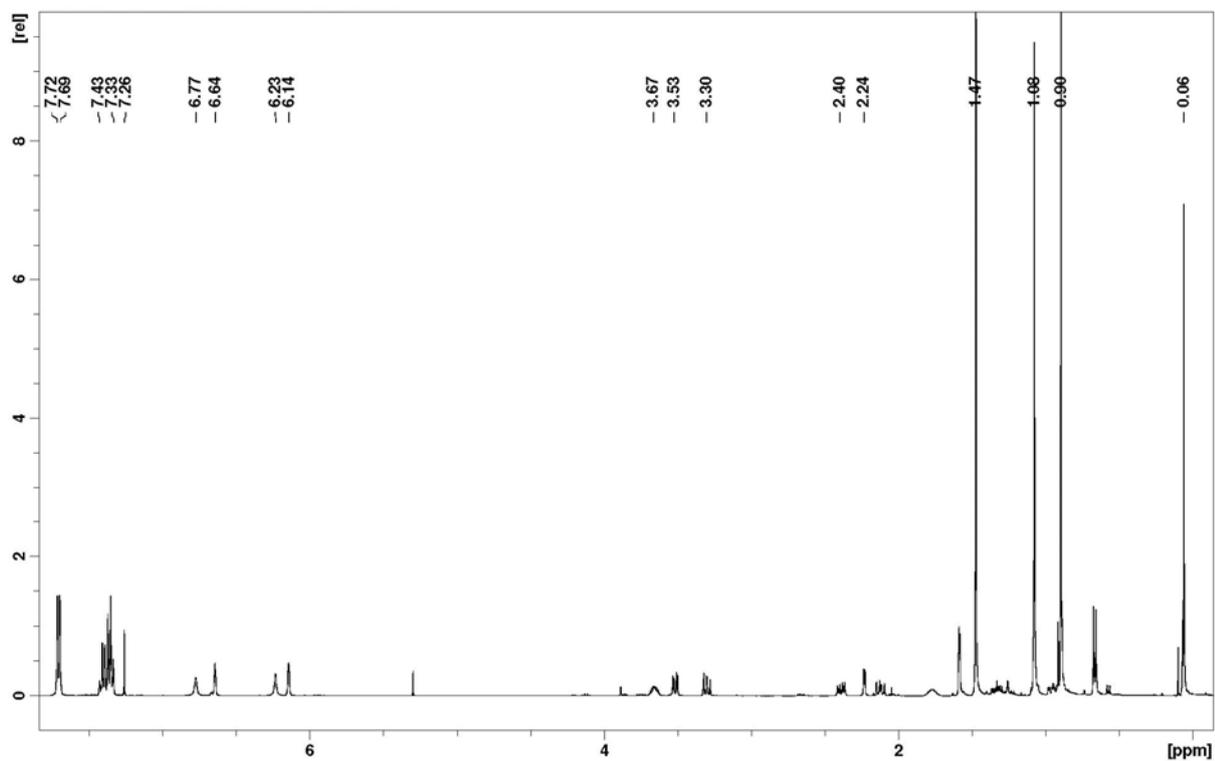
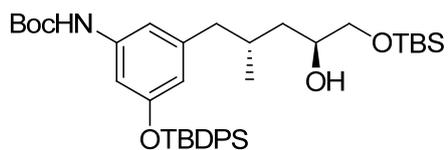


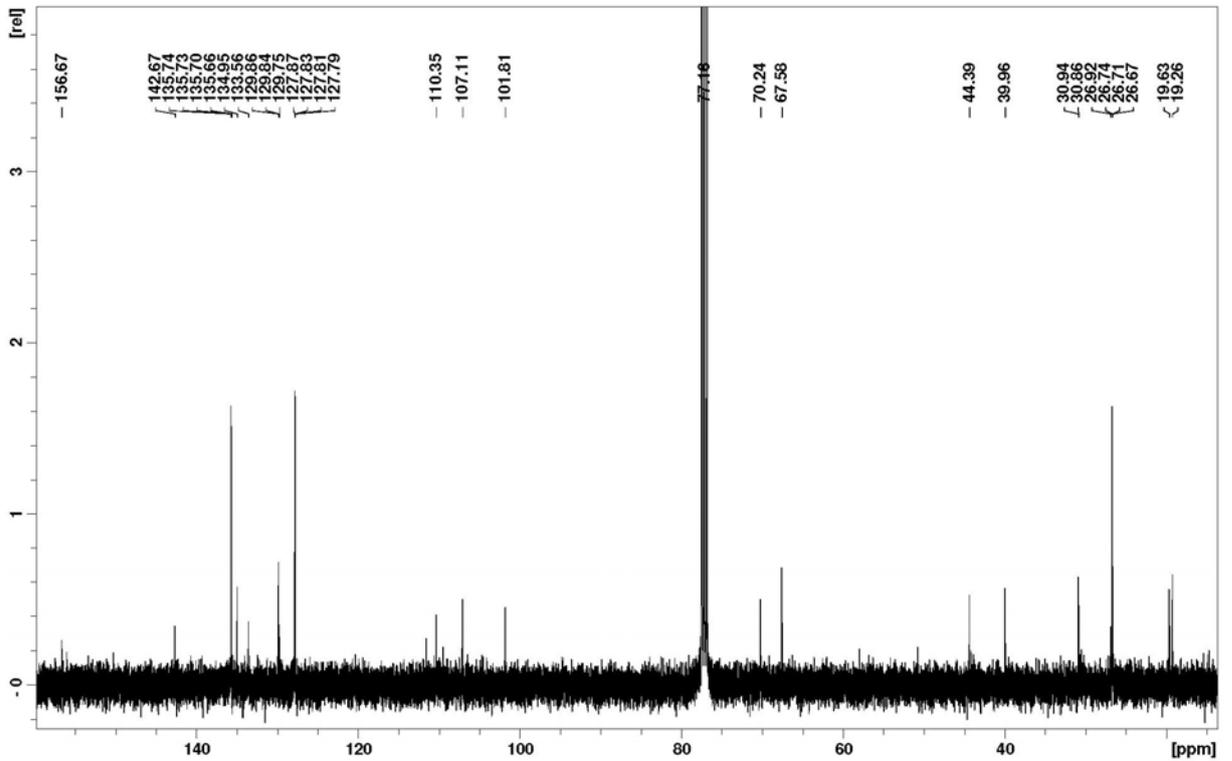
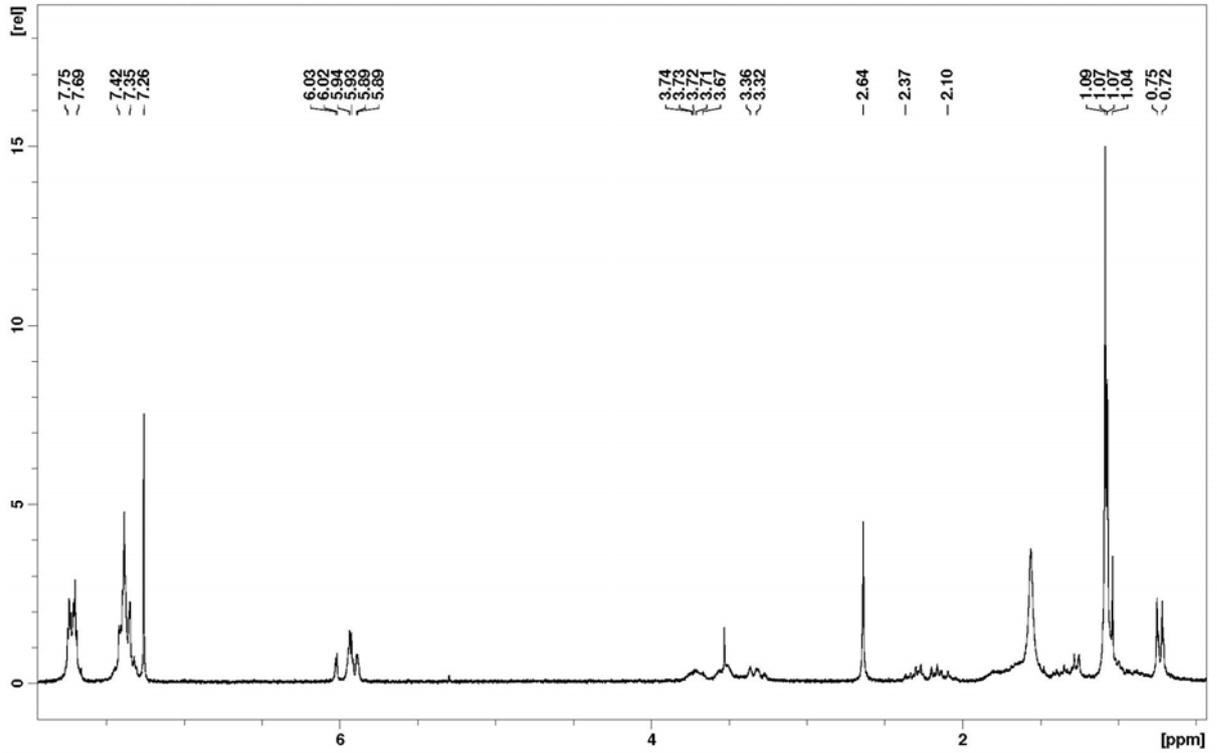
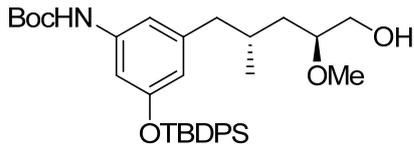


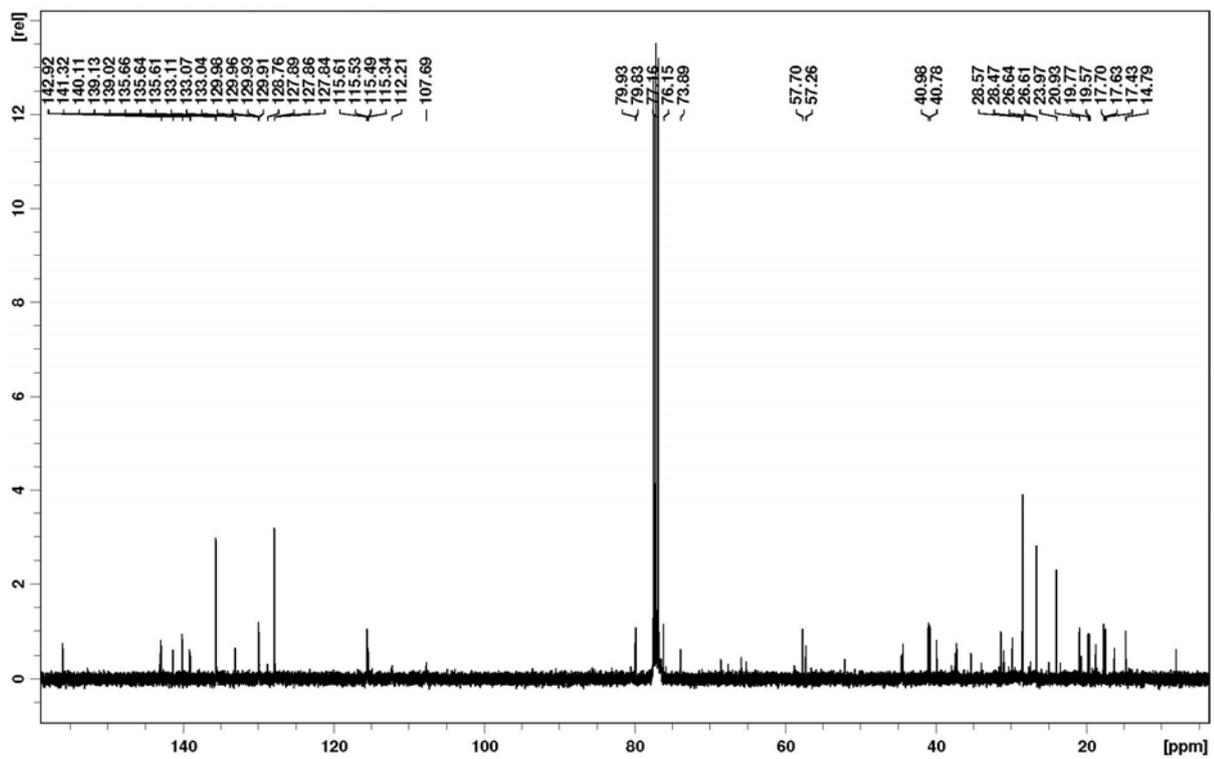
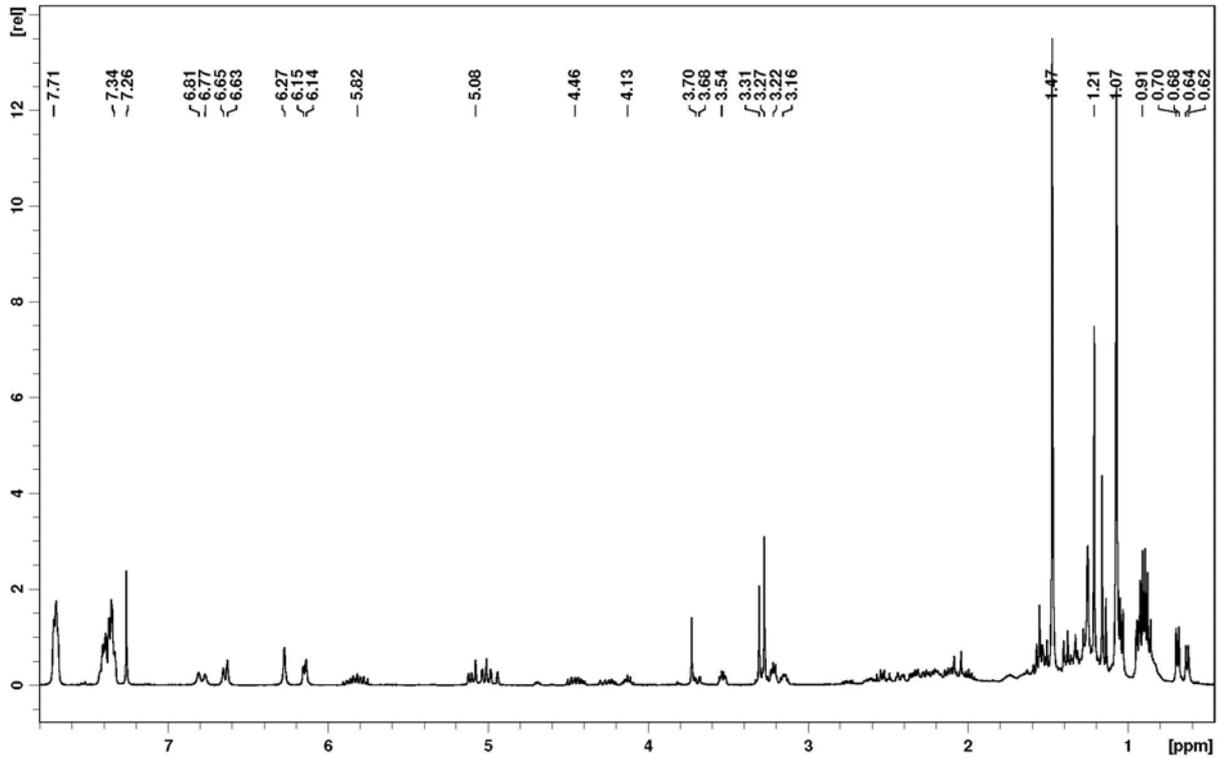
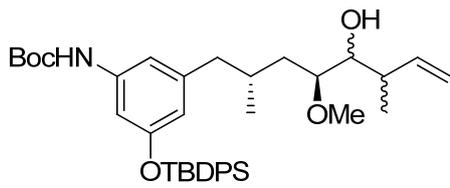












## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Andreas Kirschning, für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Unterstützung während meiner Doktorarbeit und für die interessanten Themenstellungen.

Herrn Prof. Dr. Mike Boysen möchte ich für die Übernahme des Koreferats danken.

Bei Dr. Gerald Dräger möchte ich mich für die große Hilfsbereitschaft bedanken, der nicht nur in Fragen der HPLC oder MS immer mit Rat zur Seite stand, sondern vieles vereinfacht und dadurch wesentlich zur angenehmen Arbeitsatmosphäre beigetragen hat.

Dr. Nadin Schläger, Dr. Thomas Schmidt, Jana Franke, Dr. Simone Eichner, Arne Weber und Gerrit Jürjens danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Dem Sekretariat, Monika Griese, Kristina Struckmeier und Kristine Bartetzko danke ich für die schnelle Abwicklung bürokratischer Dinge und für die Versorgung mit Süßigkeiten danken.

Den Mitgliedern der spektroskopischen Abteilung, Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Rainer Nöthel und Roswitha Reichel danke ich für die schnelle Hilfe bei Notfall-Massen bzw. Notfall-NMRs.

Meinen ehemaligen Laborkollegen, Dr. Kirsten Harmrolfs, Dr. Simone Eichner und Bastian Dieter, danke ich für die angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Mein besonderer Dank gilt außerdem allen aktiven und ehemaligen Kollegen, nicht nur für die Hilfe bei der Lösung chemischer Probleme, sondern vor allem für die gemeinsamen ausser-chemischen Aktivitäten, die zur angenehmen Arbeitsatmosphäre beigetragen haben und dass mir die Zeit im Institut und die Aktivitäten ausserhalb der Arbeitszeit in guter Erinnerung bleiben werden.

Außerdem möchte ich mich ganz besonders herzlich bei meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Großeltern bedanken, die mich während meiner gesamten Ausbildung stets unterstützt und motiviert haben. Danke, dass ihr mir das ermöglicht habt. Ebenso großer Dank gebührt meinen Freunden und Kommilitonen.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

Name Andreas Kipke  
Geburtsdatum/-ort 25.01.1983 in Jena  
Nationalität deutsch

## Akademischer Werdegang

seit 03/2009 **Promotion** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover  
*„Kupfer-katalysierte Oxidative Decarbonylierung chiraler Aldehyde und Untersuchungen zur Umpolung von Allyl-Palladium-Komplexen“*

07/2008-01/2009 **Diplomarbeit** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover  
*„Untersuchungen zur Kupfer-katalysierten Oxidativen Decarbonylierung von Aldehyden“*

04/2007-09/2007 **Auslandsaufenthalt** an der Universität Stockholm (Schweden), im Arbeitskreis von Prof. Dr. K. J. Szabó  
*„Synthesis and Transformation of Allylboronic Acids Employing Bis(pinacolato)diboron“*

09/2005 **Vordiplom**

10/2003-07/2008 **Diplomstudium** in Chemie, Leibniz Universität Hannover

06/2002 **Abitur**, Gymnasium Neustadt am Rübenberge

## Wehrdienst

07/2002-03/2003 Grundwehrdienst beim Instandsetzungsbataillon 141

## Berufliche Tätigkeiten

11/2006-02/2007 **Wissenschaftliche Hilfskraft**  
Betreuung der Studierenden im Praktikum „Allgemeine Chemie“ inklusive Übungsgruppe und Tutorium

07/2005-10/2006 **Wissenschaftliche Hilfskraft**  
am Institut für Werkstoffkunde, Abteilung für Mechanische Tests und Korrosionsprüfung, Leibniz Universität Hannover

## Publikationen

[1] N. Selander, A. Kipke, S. Sebelius, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723-13731.

## Posterbeiträge

[1] GDCh-Wissenschaftsforum, 2009, Frankfurt,

„*Copper-catalyzed Oxidative Decarbonylation of Aldehydes*“.

[2] ORCHEM, 2010, Weimar,

„*Application of Copper-catalyzed Oxidative Decarbonylation of Aldehydes in Polyketide Synthesis*“.

[3] 22<sup>nd</sup> International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, Cambridge, 2011,

„*Application of Copper-catalyzed Oxidative Decarbonylation of Aldehydes in Polyketide Synthesis*“.