

**Studien zur Totalsynthese von Platensimycin
und
Synthese von Tetrahydrofuranen und -pyranen über eine
Gold- oder Platin-katalysierte Domino Meyer-Schuster-
Umlagerung/oxa-Michael-Cyclisierung**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Max David Wohland
aus Filderstadt

Tübingen
2011

Tag der mündlichen Qualifikation:

21.10.2011

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Martin E. Maier

in der Zeit von Juli 2007 bis September 2011 am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt.

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig verfasst wurde und keine anderen als die aufgeführten Quellen oder erlaubten Hilfsmittel verwendet wurden. Wörtliche oder sinngemäße Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Max David Wohland

Tübingen, den 28. Oktober 2011

Veröffentlichungen

1. C. Schwehm, M. Wohland und Prof. Martin E. Maier: „*Tetrahydrofurans from Substituted Hex-5-yne-1,4-diols*“, *Synlett* **2010**, 12, 1789.
2. M. Wohland, Prof. Martin E. Maier: „*2,6-Disubstituted Tetrahydropyrans by Domino Meyer-Schuster Rearrangement-Hetero-Michael Addition of 6-Alkyne-1,5-diols*“, *Synlett* **2011**, 11, 1523.
3. Posterpräsentation bei „*Twelfth Tetrahedron Symposium*“ **2011** Sitges, Spain: „*Tetrahydrofuranes and -pyranes via Gold-catalyzed Meyer-Schuster/oxo-Michael Domino reaction*“

Meinen Eltern

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Inbesondere möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Martin E. Maier bedanken für die Auswahl dieser anspruchsvollen aber sehr interessanten und aktuellen Themen, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die stets freundlichen und kompetenten Hilfestellungen bei Problemen und Fragen, die während dieser Arbeit aufgetreten sind.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch Frau Maria Munari für die Aufarbeitung der Lösungsmittel und die Hilfsbereitschaft beim Klären von Fragen rund um Arbeitsgeräte, Chemikalien und Chemikalienentsorgung.

Ich danke meinen Arbeitskollegen für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die geduldigen Erklärungen und Tipps beim Bedienen sämtlicher Geräte und beim synthetischen Arbeiten.

Christine Winterle, Hartmut Röhm, Stefan Kinast, Timo Maier, Jochen Neumaier und Sven Müller danke ich für ihre Freundschaft, die mentale Unterstützung und die Hilfe in vielen synthetischen Fragen während der gesamten Arbeit.

Ein besonderer Dank geht auch an Walter Schaal, Paul Schuler und Eberhard Braun die mir in unzähligen Fragen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meiner Lebenspartnerin und Studienbegleiterin Sarah Müller möchte ich für ihre anhaltende Ausdauer und Geduld während dieser anstrengenden Zeit von ganzem Herzen danken.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	3
Kapitel 1.....	9
1. Einleitung.....	1
1.1. Platensimycin (1-1) und Platencin (1-2), eine neue Antibiotikaklasse aus <i>Streptomyces platensis</i>	1
1.2. Biosynthese der Kernstrukturen von Platencin und Platensimycin.....	3
2. Synthese von Platensimycin (1-1), Literaturrecherche	5
2.1. Retrosynthese	5
2.2. Wege zur Kernstruktur von Platensimycin	10
2.2.1. Nicolaou-Routen zu Platensimycin (1-1)	10
2.2.2. Enantioselektive Syntheserouten zu Platensimycin.....	15
3. Ergebnisse und Diskussion	27
3.1. Eigene Retrosynthetische Betrachtungen	27
3.2. Zerlegung der Kernstruktur 3-2	27
3.2.1. Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten	28
3.2.2. Alternativer Retrosyntheseweg.....	30
3.3. Synthese	31
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	41
Kapitel 2.....	45
5. Einleitung.....	47
6. Theorie des Goldes	49
6.1. Der relativistische Effekt in schweren Atomen	50
6.2. Bindungsverhältnisse in Gold-Alken- und -Alkin-komplexen (Alkinophilie).....	53
7. Homogene, Gold-katalysierte organische Reaktionen.....	55
7.1. Einfluß der Oxidationsstufe des Goldfragments auf den Reaktionsverlauf	56
7.2. Chirale Liganden in Gold-katalysierten Reaktionen	58
8. Nucleophile Angriffe an Au(I)-aktivierte C-C-Mehrfachbindungen	60
8.1. O-Nucleophile	61
8.2. N-Nucleophile	64
8.3. S-Nucleophile.....	68

8.4. C-Nucleophile (Aryl-Nucleophile und Enine)	70
8.5. Goldkatalyse in der Naturstoffsynthese.....	73
9. Aufgabenstellung	77
10. Ergebnisse und Diskussion	79
10.1. Entdeckung der neuen Domino-Reaktion	79
10.1.1. Modellstudie	82
10.1.2. Mechanistische Betrachtungen.....	84
10.1.3. Synthese der Ausgangsverbindungen zur Klärung des Reaktionsmechanismus	87
10.1.4. Ergebnisse der Studien zum Mechanismus der Tetrahydrofuranbildung	91
10.2. Anwendung der neuen Gold-katalysierten Domino-Reaktion auf die Synthese von Tetrahydrofuranen und -pyranen.....	93
10.2.1. Tetrahydrofurane aus Propargyl-1,4-Diolen	93
10.2.2. Tetrahydropyrane aus Propargyl-1,5-Diolen.....	96
11. Zusammenfassung und Ausblick.....	105
12. Experimentalteil	107
12.1. Arbeitstechniken und Geräte.....	107
12.1.1. Chemikalien und Lösungsmittel.....	107
12.1.2. Präparative Chromatographie.....	107
12.2. Analytik	108
12.2.1. High Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	108
12.2.2. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR)	108
12.2.3. Schmelzpunkte	109
12.2.4. Massenspektrometrie	109
12.2.5. Polarimetrie	109
12.2.6. Synthesevorschriften	109
12.3. Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren.....	165
13. Literatur	234

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ACP	Acetyl-Carrier-Protein
AIBN	Azobisisobutyronitril
aq.	wässrig
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	Di- <i>tert</i> -butyl dicarbonat
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CoA	Co-Enzym A
cod	1,5-Cyclooctadien
COSY	Correlation Spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett (NMR)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett vom Dublett (NMR)
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzochinon
<i>de</i>	Diastereomerenverhältnis
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Di- <i>iso</i> -Propylamid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethylether
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
E	Enzym
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß (enantiomeric excess)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq.	molare Äquivalente
ESI	Elektronspray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
exp.	experimentell
FAD	Flavinadenindinucleotid
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	2-(1 <i>H</i> -7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear Singel Quantum Coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure

IC ₅₀	gibt die Konzentration eines Inhibitors an, die nötig ist, um ein Enzym bzw. ein Zellwachstum <i>in vitro</i> zu 50% zu blockieren.
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
M	molar
m/z	Masse zu Ladungs-Verhältnis (MS)
max.	maximal
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minuten
MMNO	<i>N</i> -Methyl-Morpholin- <i>N</i> -Oxid
mmol	millimol
MOMCl	Methoxymethylchlorid
MRSA	Methicillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrometrie
MVK	Methylvinylketon
MW	Mikrowelle
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidin
NMR	Kernmagnetische Resonanz Spektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
P	Schutzgruppe

PCC	Pyridinium chlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PPh ₃	Triphenylphosphan
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
PRSP	Penicillin-resistente <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R _f	Retentionsfaktor (DC)
RT	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
s	Singulett (NMR)
S	sinister (links)
t	Triplett (NMR)
<i>t/tert</i>	tertiär
Tab.	Tabelle
TASF	tris(Dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TfO	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin

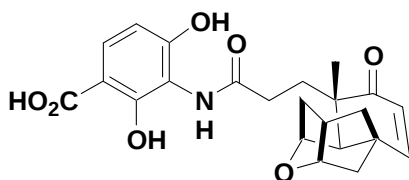
TMS	Trimethylsilyl
Triflat	Trifluormethansulfonat
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)
u	Atommasseneinheit
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterokokken</i>

Kapitel 1

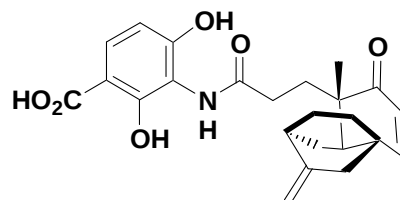
1. Einleitung

1.1. Platensimycin (1-1) und Platencin (1-2), eine neue Antibiotikaklasse aus *Streptomyces platensis*

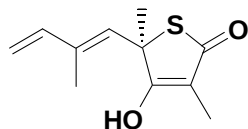
Multiresistente Krankheitserreger sind ein rasant wachsendes Problem in Kliniken.^{1,2} Die Suche nach neuartigen Antibiotika ist eine unumgängliche Notwendigkeit, um die Sicherheit bei Operationen weiterhin gewährleisten zu können. Die meisten, heute bekannten Neuentwicklungen von Antibiotika, sprechen bekannte Biosynthesewege in Bakterien über neue Bindungsstellen an. Die Entdeckung von Molekülen, die bis dato nicht angesprochene Biosynthesepfade attackieren, gleicht einer Sensation. Platensimycin **1-1**³ und das kurze Zeit später entdeckte Platencin **1-2**,⁴ Metaboliten aus dem Bakterienstamm *Streptomyces platensis* MA7327, sind eine solche Sensation. Die 2006 bzw. 2007 auf der Suche nach neuartigen Hemmstoffen für die Fettsäurebiosynthese (Fab) in Pathogenen bei einem High-Throughput-Screening (HTS), einer Forschergruppe der Firma MERK entdeckten tetracyclischen Substanzen stellen, durch den neuartigen Wirkmechanismus, einen Durchbruch in der Antibiotikaforschung dar.



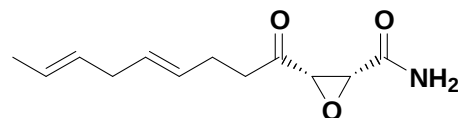
Platensimycin (1-1)



Platencin (1-2)



Thiolactomycin (1-3)



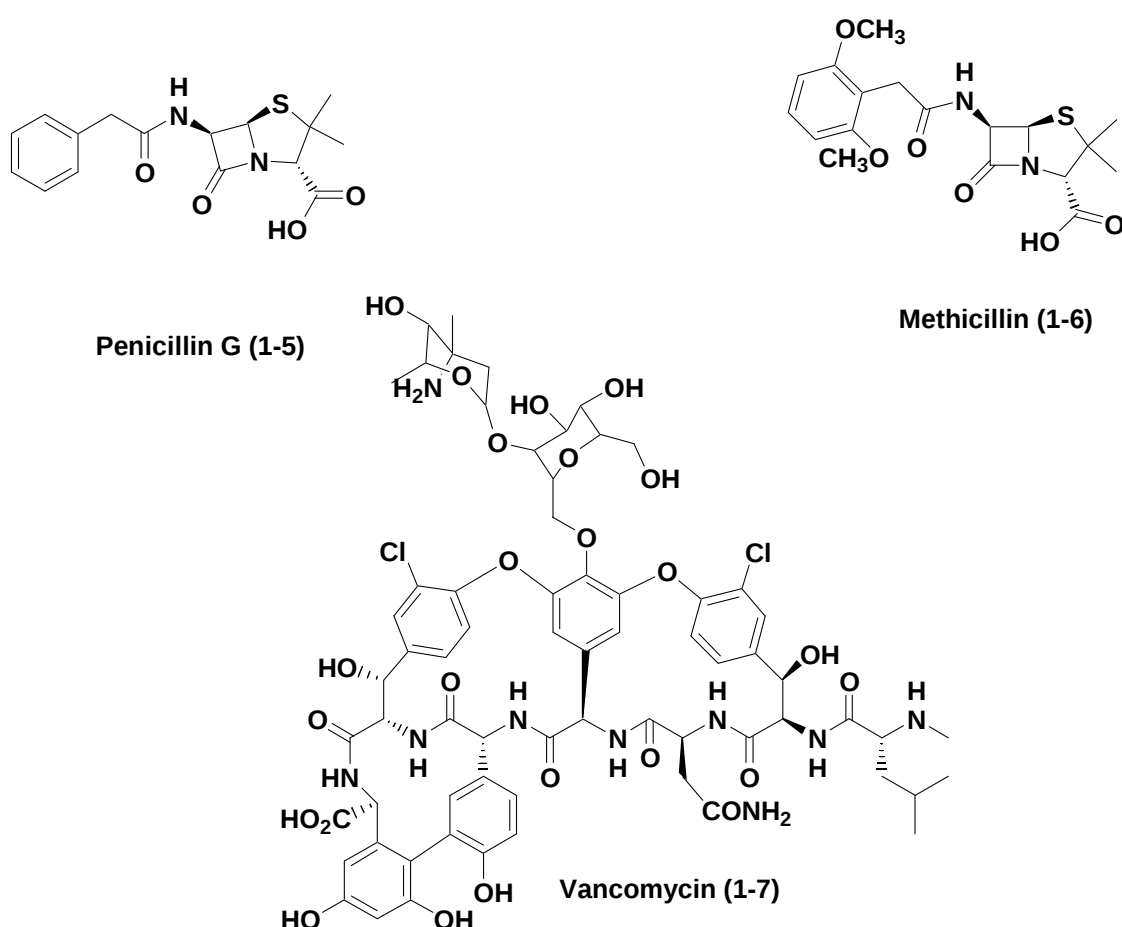
Cerulenin (1-4)

Schema 1: Vertreter für Hemmstoffe der Fettsäurebiosynthese

Die Fettsäurebiosynthese in Bakterien (FAS II, 7 Einzelenzyme)⁵ unterscheidet sich, in Bezug auf die beteiligten Enzyme signifikant von der in Eukaryoten,^{6,7,8} wie dem

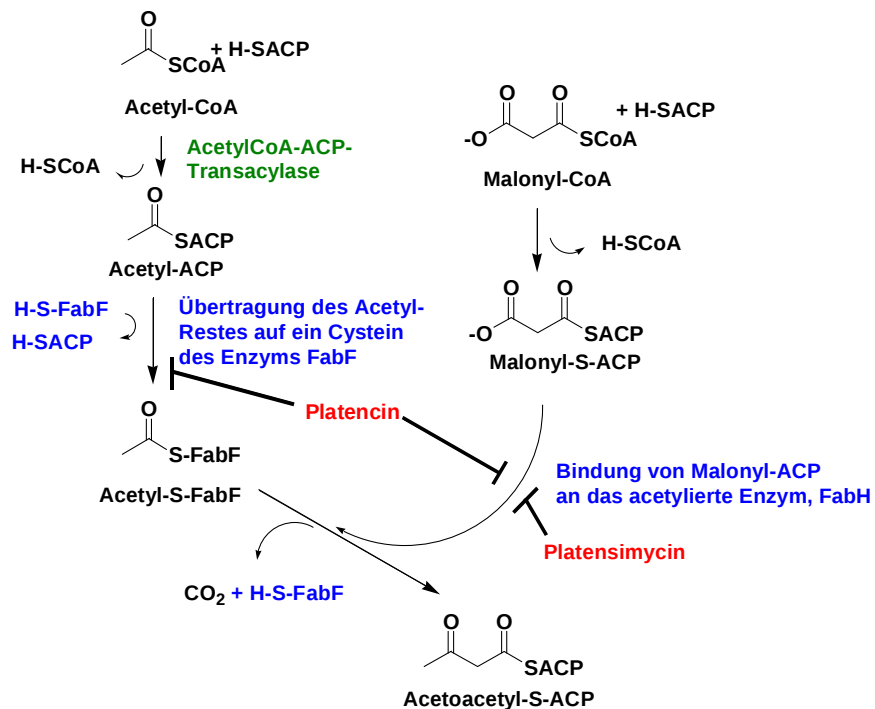
Menschen (FAS I, an einem Multi-Enzymkomplex), und bietet somit ein ausgezeichnetes Target für antibiotische Wirkungen.

Neben den bisher bekannten, schwachen Inhibitoren für die Enzyme der Lipid-Biosynthese II, Thiolactomycin (**1-3**)⁹ und Cerulenin (**1-4**),¹⁰ sind Platensimycin (**1-1**) und Platencin (**1-2**) die ersten hoch wirksamen, klinisch verwendbaren Vertreter für diese Klasse von Antibiotika. Beide zeigen *in vitro* gute Wirkung gegen die gefürchteten gram-positiven MRSA, PRSP und VRE⁴ gegen die auch die Notfallantibiotika Methicillin (**1-6**), Penicillin G (**1-5**) und Vancomycin (**1-7**) (Schema 2) keine Wirkung mehr zeigen.



Schema 2: Einige Vertreter für Antibiotika

Während Platensimycin (**1-1**) selektiv die Acyl-Carrier-Protein-Synthase II (FabF, Schema 3) inhibiert, ist Platencin (**1-2**) in der Lage die Acyl-Carrier-Protein-Synthase II und III (FabF und FabH, Schema 3) dieses Biosynthesewegs zu inhibieren, was sich in einer deutlich höheren *in-vitro*-Aktivität zeigt.¹¹



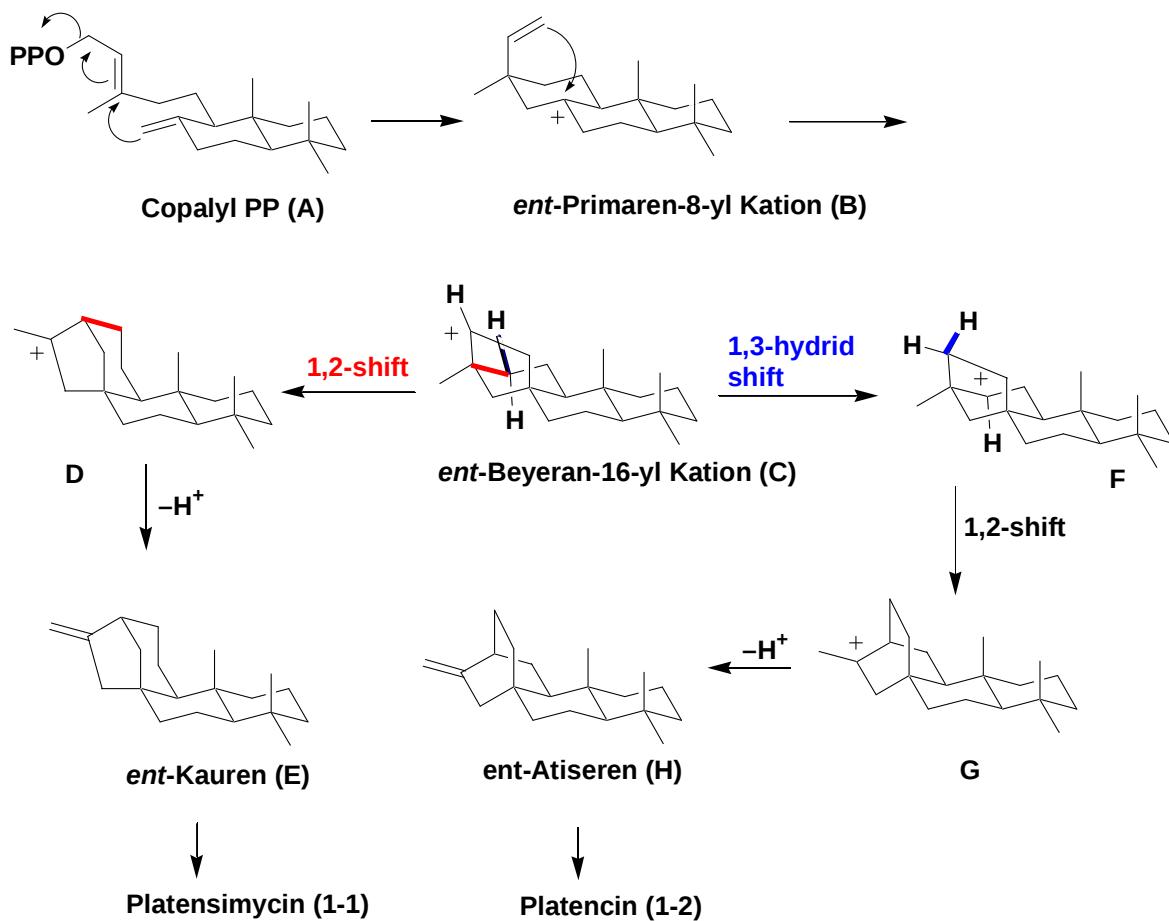
Schema 3: Ausschnitt aus der Fettsäurebiosynthese in Bakterien (FAS II) und die Angriffsstellen von Platencin (1-2) und Platensimycin (1-1)

Der Weg von der Entdeckung bis zum Medikament ist lang und steinig und so ist die *in-vivo*-Aktivität durch eine geringe metabolische Stabilität beider Substanzen schlecht. In Mäusen zeigten sich beide bei einer kontinuierlichen, intravenösen Verabreichung als gut wirksam. Über die herkömmlichen Darreichungsformen ist jedoch keine ausreichende Wirkung möglich. Diese Tatsache macht Struktur-Wirkungs-Analysen notwendig.¹²

1.2. Biosynthese der Kernstrukturen von Platencin und Platensimycin

Die terpenoiden Kernstrukturen von Platensimycin (1-1) wie auch von Platencin (1-2) sind über eine Amidbindung mit einem 3-Amino-2,4-dihydroxybenzoesäure-Baustein verbunden. Die Biosynthese der beiden Diterpengerüste läuft vermutlich über den, ausschließlich in Bakterien vorkommenden, Mevalonat unabhängigen Isoprenbiosyntheseweg.^{13 14} Im ersten Schritt dieses Biosynthesewegs wird ein Thiamin-aktiviertes Pyruvat mit Glycerinaldehyd-3-phosphat verknüpft. Über einige Schritte gelangt man so zum Isopentenylpyrophosphat (IPP) und dessen Isomer 3,3-Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP). Je zwei dieser beiden Terpenvorstufen bilden

Geranylgeranylpyrophosphat, welches mittels Terpen cyclase zum Copalylpyrophosphat (**A**) (Schema 4) cyclisiert wird.



Schema 4: Möglicher Biosyntheseweg von Platencin (**1-2**) und Platensimycin (**1-1**)

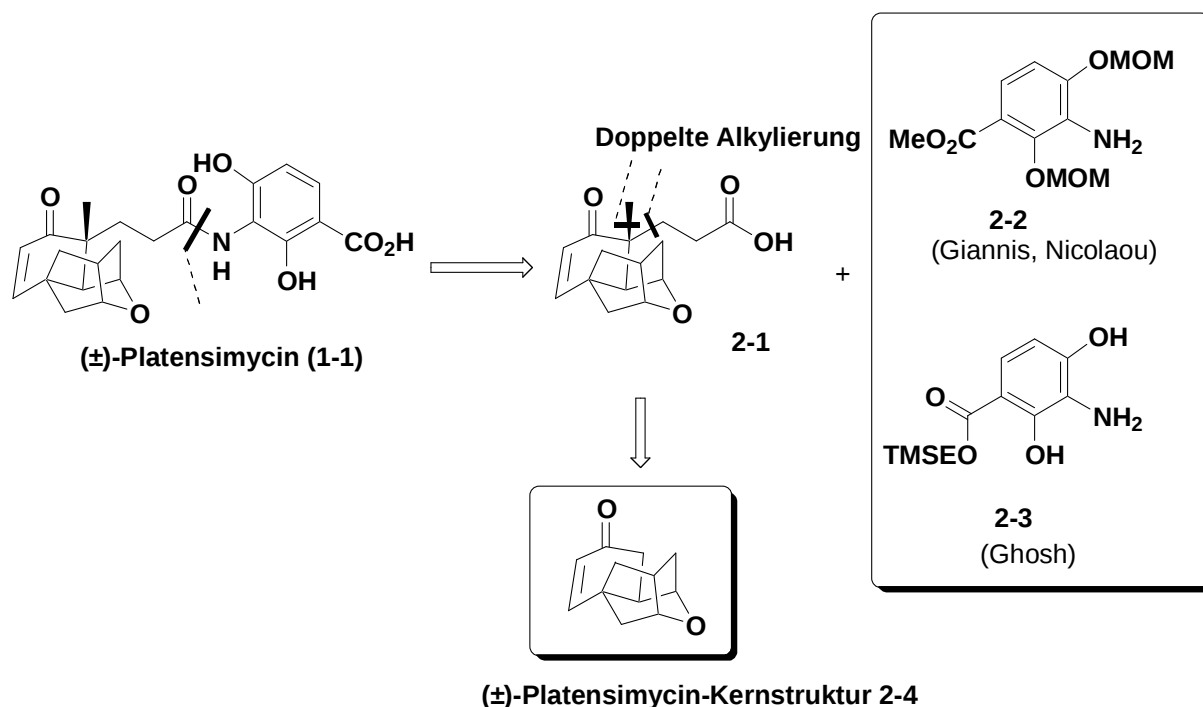
Ausgehend von Copalylpyrophosphat (**A**) sind über zwei aufeinander folgende Cyclisierungen erst das *ent*-Primaren-8-yl Kation (**B**) und schließlich das *ent*-Beyeran-16-yl Kation (**C**) zugänglich. Über (**C**) sind nun, über zwei divergente Biosynthesewege, die terpenoiden Kerngerüste von Platensimycin (**1-1**) und Platencin (**1-2**) erreichbar.¹⁵ Über einen 1,2-shift und anschließender Deprotonierung gelangt man zum *ent*-Kauren (**E**), welches die Vorstufe für die Biosynthese von Platensimycin (**1-1**) darstellt. Über einen, diesen beiden Schritten vorgezogenen, 1,3-Hydridshift gelangt man zum *ent*-Atiseren (**H**), welches die Vorstufe für die Platencinbiosynthese ist.

2. Synthese von Platensimycin (1-1), Literaturrecherche

Die neuartige tetra- bzw. tricyclische Struktur von Platensimycin (**1-1**) und Platencin (**1-2**)^{16 a-k} und deren ebenfalls neuartige Wirkweise motiviert die synthetische Forschungsgemeinschaft in großem Maß. Schon kurz nach der Entdeckung von Platensimycin (**1-1**) konnte die Arbeitsgruppe um Nicolaou eine racemische Totalsynthese publizieren,¹⁷ die wenig später auch enantioselektiv gelang.¹⁸ Bis heute sind einige neue Ansätze sowohl für die formale Synthese wie für die Totalsynthese dieser beiden hochinteressanten Substanzen hinzugekommen, die 2008 von Tiefenbacher und Mulzer¹⁹ und 2010 von Lu und You²⁰ für Platensimycin (**1-1**) zusammengefasst wurden. Über die Synthese der verwandten Strukturen von Platensimycin (**1-1**) konnte Nicolaou zwei umfangreiche Artikel in JACS publizieren.²¹ Im Folgenden wird vorrangig auf asymmetrische Synthesen des Platensimycins (**1-1**) eingegangen.

2.1. Retrosynthese

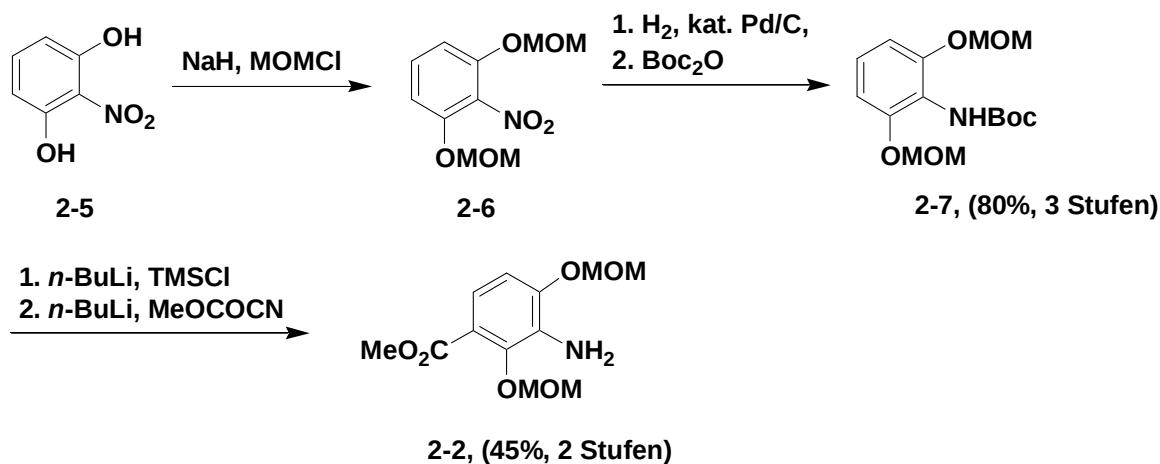
Die Kernstruktur von Platensimycin (**2-4**), wie auch die Kernstruktur von Platencin, ist über eine Amidbindung mit einem aromatischen Amin verbunden (Schema 5). Die in bisherigen Platensimycinsynthesen schon erfolgreich genutzten Bausteine **2-2** und **2-3** sind in Schema 5 gezeigt. Auch die Motive der Säureseitenkette und des Methylsubstituenten erscheinen in beiden Molekülen. In diesem Sinne gestalten sich die ersten Schritte der retrosynthetischen Betrachtung in beiden Fällen identisch. Bevor auf die Synthese der Kernstruktur von Platensimycin eingegangen wird, soll die Synthese der aromatischen Aminbausteine **2-2** und **2-3** und die Substitution der Kernstruktur mit Methyl- und Säure-Seitenkette beschrieben werden, da diese sowohl für Platensimycin (**1-1**) wie auch für Platencin (**1-2**) anwendbar sind.



Schema 5: Retrosynthese zur Kernstruktur **2-4** von Platensimycin

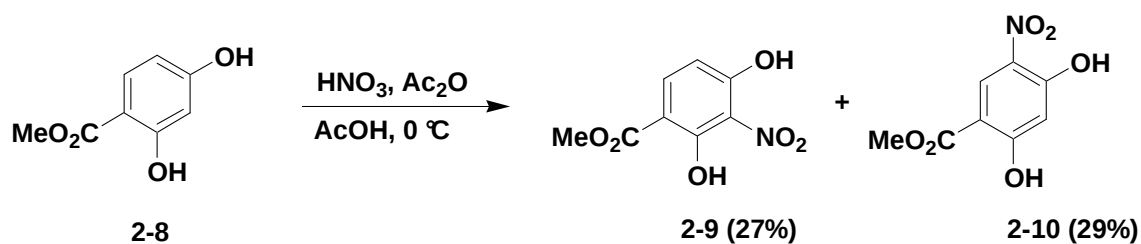
Abgesehen von der Totalsynthese von Gosh²² werden die Substituenten der Kernstruktur, die Säureseitenkette und der Methylsubstituent nach der Synthese der Kernstruktur eingeführt, so dass diese Sequenz für die meisten, im Folgenden vorgestellten Synthesen von Platensimycin (**1-1**), ebenfalls identisch ist.

Für die Synthese des aromatischen Amins sind zwei sinnvolle Wege in der Literatur vertreten^{17,23} die auch im Übersichtsartikel von Tiefenbacher und Mulzer¹⁹ aufgeführt sind. Der erste Weg wurde von der Gruppe um Nicolaou im Zuge der ersten Totalsynthese von Platensimycin (**1-1**) entwickelt (Schema 6).¹⁷



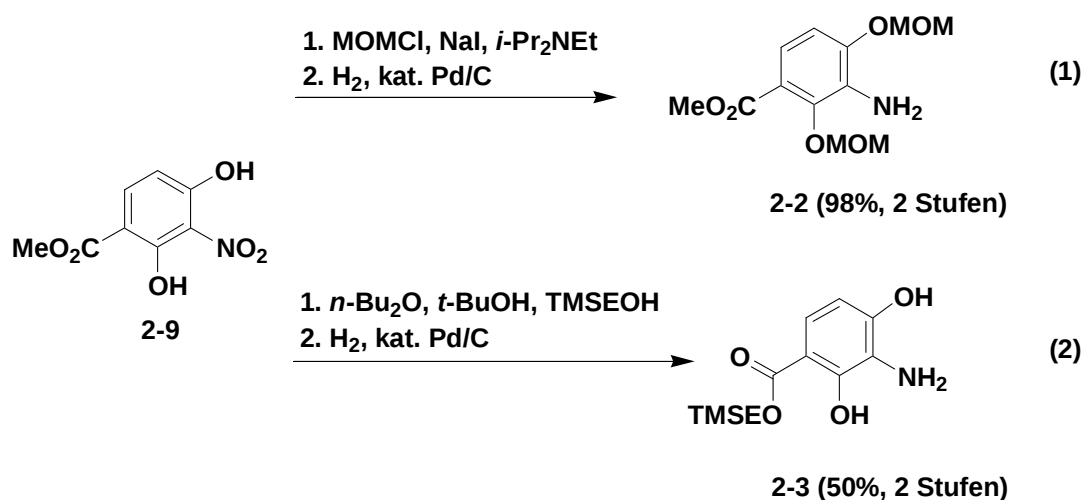
Schema 6: Synthese des Anilinbausteins **2-2** von Nicolaou¹⁷

Ausgehend von 2-Nitroresorcinol (**2-5**) synthetisierte er in fünf Stufen das Arylamin **2-2** in sehr guter Ausbeute. Nach doppelter MOM-Schützung wurde die Nitrofunktion zum Amin hydriert und diese mit Boc-Anhydrid geschützt. Nach *in situ* Silylierung des Carbamats und ortho-Lithiierung konnte die Carbonsäuremethylesterfunktion mit Nitrileessigsäuremethylester eingeführt werden. Die abschließende Entfernung der Boc-Gruppe lieferte das Arylamin **2-2**.



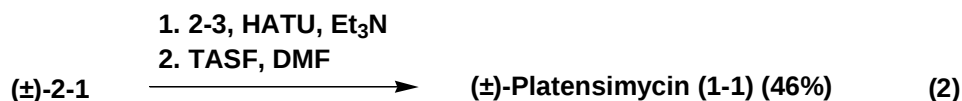
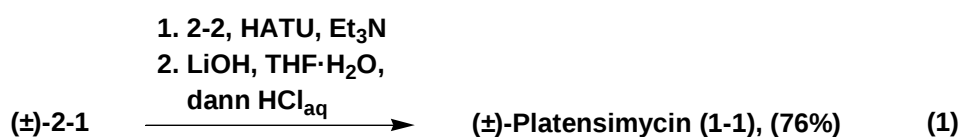
Schema 7: Synthese des Anilinbausteins **2-3** von Giannis²³

Die zweite von Giannis entwickelte Synthese nutzt eine nicht regioselektive Nitrierung (Schema 7), die auch Ausgangspunkt für die von Ghosh publizierte Synthese des alternativen Arylamin-Bausteins **2-3** ist (Schema 8, Weg (2)).²² Nach ebenfalls doppelter MOM-Schützung der Hydroxyfunktionen wurde von Giannis (Schema 8, Weg (1)) die Nitro-Gruppe reduziert und so ebenfalls der Arylamin-Baustein **2-2** erhalten. Ghosh wählte nach der Nitrierung den Weg über die Umesterung des Methylesters mit 2-(Trimethylsilyl)ethanol und erhielt so den alternativen Arylamin-Baustein **2-3**.



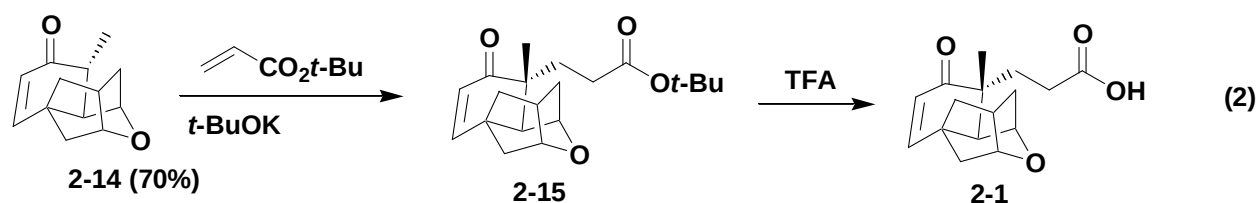
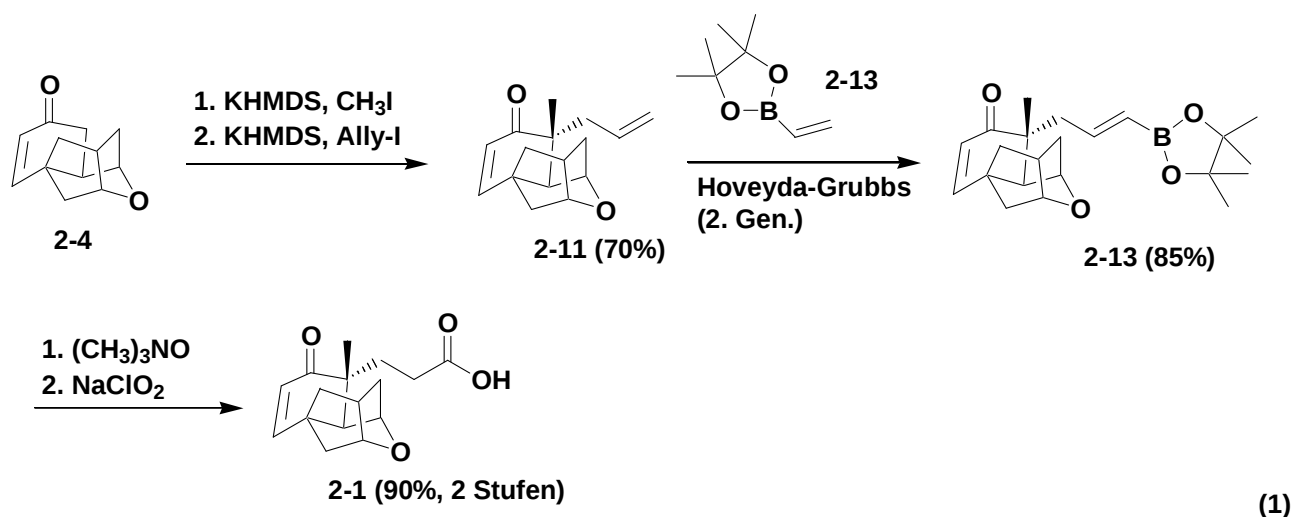
Schema 8: Synthese des Anilinbausteins

Der aromatische Baustein **2-2** bzw. **2-3** (Schema 8) wurde bei den bekannten Totalsynthesen von Nicolaou, Lee und Ghosh mit HATU an die Platensimycinsäure **2-1** gekoppelt. Nicolaou musste nun den Methylester mit LiOH und die MOM-Ether mit HCl entschützen (Schema 9, Gl. (1)), während Ghosh lediglich die Silylgruppe mit TASF entfernen musste (Schema 9, Gl. (2)). Da die von Giannis entwickelte Synthese des Arylamin-Bausteins **2-3** mit nur zwei Stufen auskommt, scheint dieser Weg, trotz schlechterer Kupplungsausbeuten, der effektivere zu sein.



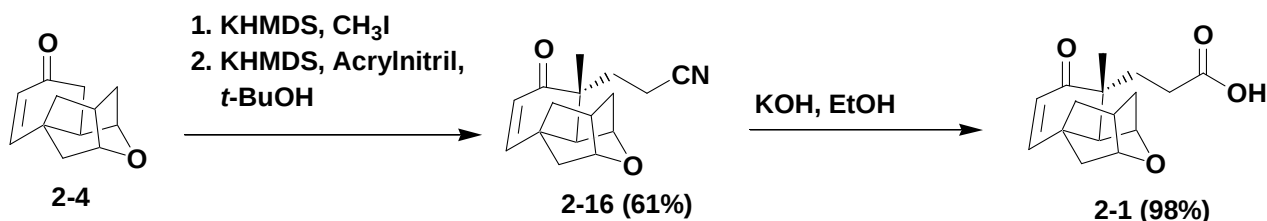
Schema 9: Abschließende Kupplung des Anilinbausteins an die Kernstruktur **2-4** und abschließende Entschützung

Für die Funktionalisierung der Kernstrukturen mit Methyl- und Carbonsäure-Seitenkette stehen die Methoden aus den drei bis heute veröffentlichten Totalsynthesen des Platensimycins (**1-1**) von Nicolaou^{17, 18} und E. Lee²⁴ zur Verfügung. Die Methode in der von Ghosh publizierten Totalsynthese²⁵ unterscheidet sich insofern von diesen, wie später gezeigt wird, als dass er den Methylsubstituenten, sowie einen Vorläufer für die Carbonsäure-Seitenkette aus der Cyclisierung schon mitbringt.



Schema 10: Funktionalisierung der Kernstruktur nach Nicolaou

Nicolaous erster Ansatz (Schema 10, Gl. (1)) nutzte die Doppelalkylierung des Enons **2-4** mit KHMDS und Methyljodid, gefolgt von KHMDS und Allyljodid, was stereoselektiv zum Olefin **2-11** führte. Die Kreuzmetathese des Olefins **2-11** mit Vinylpinakolborat unter Einwirkung des Hoveyda-Grubbs Katalystors der 2. Generation liefert ihm das Vinylborat **2-13**, welches mit Trimethylamin-*N*-oxid erst zum Aldehyd, dann mit NaClO₂ zur Platensimycinsäure **2-1** oxidiert wurde. Diese zweistufige Sequenz von einer Allyl-Gruppe zum Aldehyd wurde zum ersten Mal von Danishefsky bei seiner Arbeit zu Epothilonanaloga verwendet.²⁶ Da dieser Weg recht viele Stufen umfasst, überarbeitete er einen Weg, den Corey und Yeung bei ihrer Synthese von Platensimycinanaloga publiziert hatten.²⁷ Anstatt des von Corey und Yeung verwendeten Methylacrylats, das in seinem Fall nur geringe Ausbeuten mit vielen Nebenprodukten lieferte, verwendete Nicolaou das *t*-Butylacrylat für die direkte 1,4-Addition an die methylierte Kernstruktur **2-14** (Schema 10, Gl. (2)) und konnte so in guten Ausbeuten zum *t*-Butylplatensinoat **2-15** gelangen. Die Verseifung mit TFA lieferte dann Platensimycinsäure **2-1**.



Schema 11: Einführung der Säureseitenkette nach E. Lee²⁴

Der von E. Lee bestrittene, ebenfalls sehr kurze Weg, nutzt eine Michael-Addition von Acrylnitril an die methylierte Kernstruktur **2-15** zum Nitril **2-16**, welches unter Einwirkung von KOH und Ethanol zur Platensimycinsäure **2-1** hydrolysiert wurde (Schema 11).

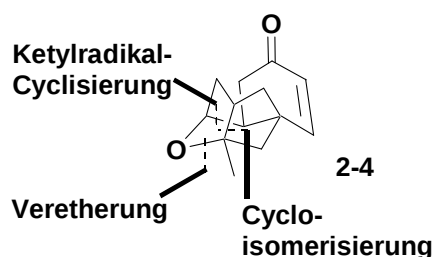
2.2. Wege zur Kernstruktur von Platensimycin

Da zwei gute Übersichtsartikel zu den Synthesen der Kernstruktur von Platensimycin existieren,^{19, 20} möchte ich an dieser Stelle ausschließlich auf die Synthesen von Nicolaou, dem diese Synthese als erstes gelang, sowie auf asymmetrische Zugänge eingehen. Die in den Übersichtsartikeln nicht erfassten Synthesen von Tiefenbacher und Mulzer,²⁸ sowie von Nakada²⁹ bzw. von Magnus³⁰ aus dem Jahr 2010 sollen ergänzend vorgestellt werden.

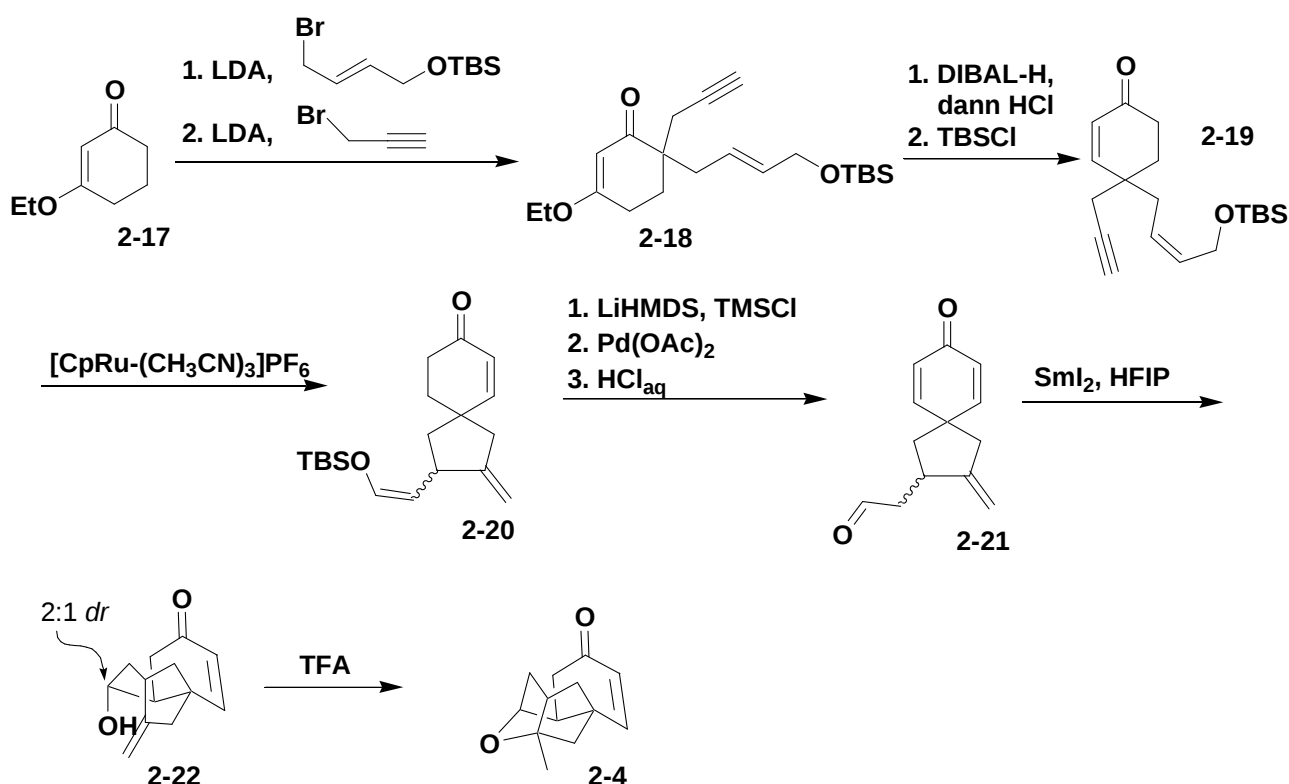
2.2.1. Nicolaou-Routen zu Platensimycin (1-1)

Die erste in der Literatur beschriebene racemische Totalsynthese von Platensimycin stammt von der Arbeitsgruppe um Nicolaou.¹⁷ Die retrosynthetischen Schnitte sind in Schema 12 gezeigt.

Von den vielen Möglichkeiten die Kernstruktur **2-4** retrosynthetisch zu zerlegen erschien Nicolaou diejenige als die günstigste, bei der durch den Schnitt der Etherbrücke ein tertiäres Carbokation entsteht. Durch Trennung der C-C-Bindung, die zum sekundären Alkohol führt, gelang er zu einer Spiroverbindung die er mit einer Methode von Trost über eine Ruthenium-katalysierte Cycloisomerisierung generieren konnte.³¹

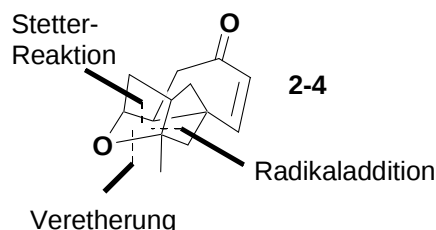
**Schema 12:** Retrosynthese zur ersten Platensimycinsynthese nach Nicolaou¹⁷

Die Synthese der Ausgangsverbindung für die Ru-katalysierte Schlüsselreaktion gelang Nicolaou über eine Methode von Hayashi.³² Die Synthese beginnt mit der doppelten Alkylierung des vinylogenen Esters **2-17** mittels LDA und einem Allylbromid bzw. Propargylbromid zum Produkt **2-18** als einziges Regioisomer (Schema 13). Der bisalkylierte vinyloge Ester **2-18** wurde dann durch Reduktion mit DIBAL-H, Hydrolyse mit HCl und erneuter TBS-Schätzung in das Enon **2-19**, die Ausgangsverbindung für die Cycloisomerisierung, überführt.

**Schema 13:** Erste racemische Synthese nach Nicolaou¹⁷

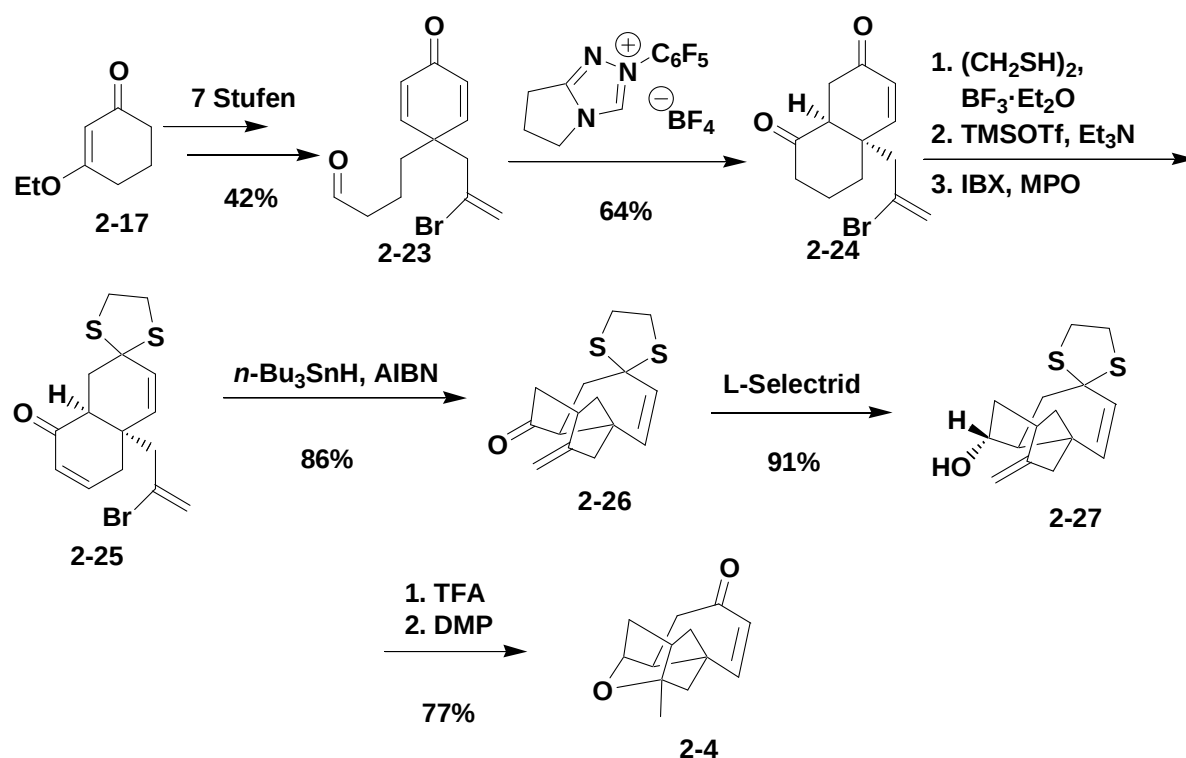
Die Cycloisomerisierung mit $[\text{CpRu}-(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ in einer Aceton Lösung führte mit 92% zur Spiroverbindung **2-20** in einer 1:1-Mischung der Diastereomere. Das Bisenon **2-21** konnte dann über die Oxidation des entsprechenden

Trimethylsilylethers mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Demaskierung des Aldehyds mit wässriger HCl in guter Ausbeute generiert werden. Die radikalvermittelte Cyclisierung mit Samariumdiodid führte zum sekundären Alkohol **2-22** und seinem Diastereomer in einer 2:1-Mischung mit einer Gesamtausbeute von 46%. Durch Behandlung des Alkohols **2-22** mit TFA erhielt er mit 87% Ausbeute (bezogen auf das gezeigte Diastereomer) die tetracyclische Platensimycin-Kernstruktur **2-4**.



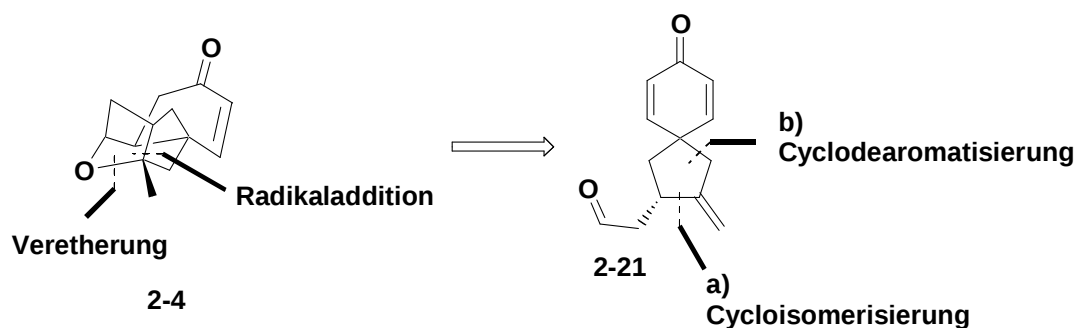
Schema 14: Retrosynthetische Schnitte zur zweiten racemischen Synthese nach Nicolaou³³

Einen zweiten Zugang zu der racemischen Platensimycinkernstruktur **2-4**, konnte Nicolaou wenig später publizieren.³³ Er beinhaltet eine Stetter-Reaktion als Schlüsselschritt. Mit der gleichen Vorgehensweise wie in seiner ersten Syntheseroute gelangte er in 7 Stufen vom vinylogenen Ester **2-17** zum Aldehyd **2-23**. Die folgende Stetter-Reaktion lieferte das Diketon **2-24**, als alleiniges Diastereomer in 64% Ausbeute. Nach der selektiven Schützung des ungesättigten Ketons, über ein Thioacetal und der Oxidation zum Enon **2-25** mit IBX konnte er über die radikalische Cyclisierung mit $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN zum Tricyclus **2-26** gelangen. Die Reduktion mit L-Selectrid lieferte eine 1:1-Mischung der Alkohole **2-27**, von denen der gezeigte mit TFA zum tetracyclischen Motiv des Platensimycins cyclisiert werden konnte. Abschließende Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan lieferte dann die racemische Platensimycinkernstruktur **2-4**.



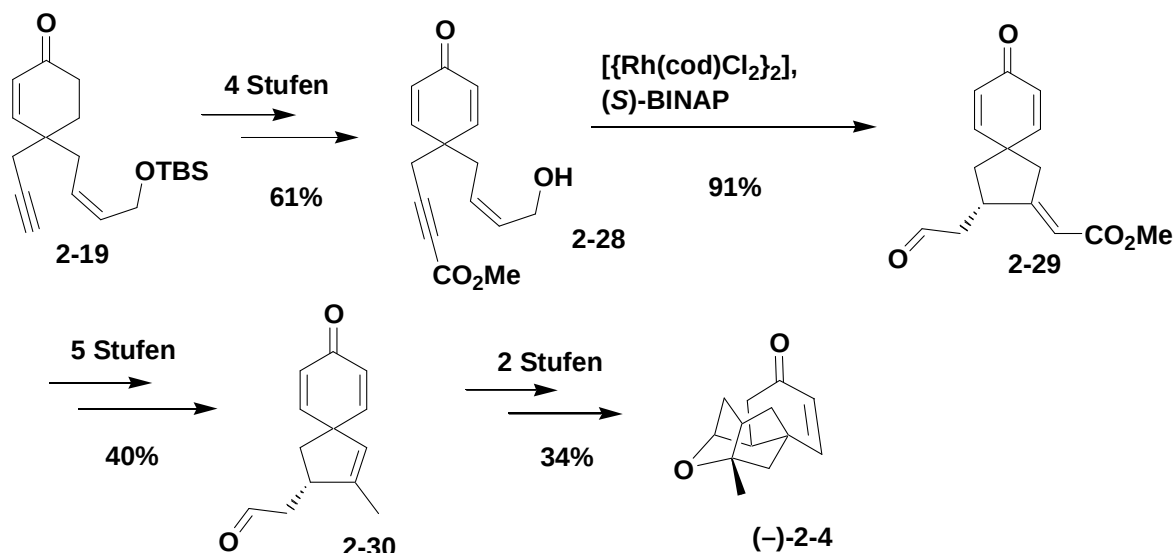
Schema 15: Zweite racemische Synthese nach Nicolaou³³

Die erste asymmetrische Synthese der Platensimycinkernstruktur (–)-**2-4** stammt ebenfalls aus der Arbeitsgruppe um Nicolaou.¹⁸ Seine beiden, im selben Paper publizierten asymmetrischen Zugänge zur Kernstruktur **2-4**, beinhalten zum einen eine enantioselektive Cycloisomerisierung (Schema 17), und zum anderen eine Auxiliar unterstützte Cyclodearomatisierung (Schema 18). Die Syntheseroute, welche die enantioselektive Cycloisomerisierung beinhaltet, ist eine asymmetrische Variante seiner ersten Platensimycinsynthese.



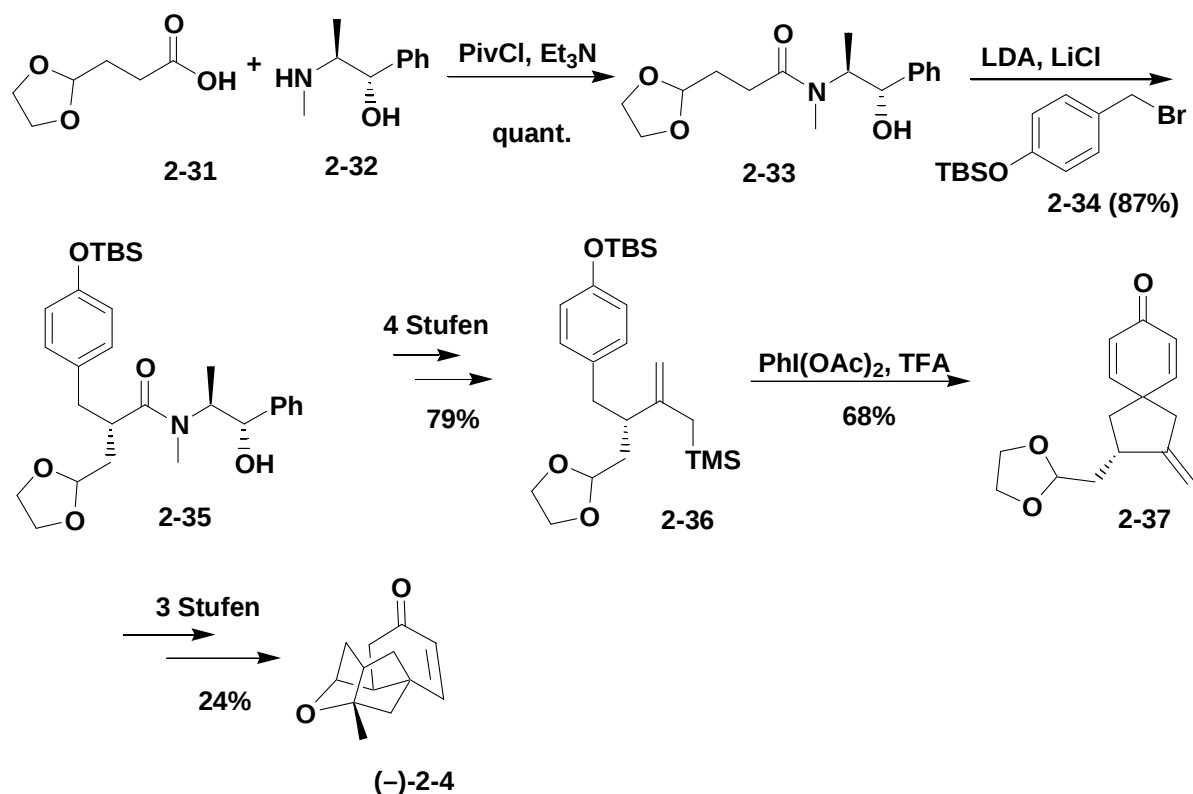
Schema 16: Retrosynthetische Schnitte zu zwei asymmetrischen Synthesen zur Kernstruktur von Platensimycin nach Nicolaou¹⁸

Ausgehend vom Intermediat **2-19** gelangte er in hervorragender Ausbeute über vier Stufen zum Acetylenester **2-28**. Die folgende enantioselektive, Rhodium-katalysierte Cyclisierung,³⁴ führte in guter Ausbeute zum spirocyclischen Intermediat **2-29**.



Schema 17: Asymmetrische Variante der ersten Totalsynthese nach Nicolaou¹⁸

In vier Stufen und moderater Ausbeute gelangte die Entfernung der Estergruppe und lieferte so Aldehyd **2-30**, welcher auf dieselbe Weise radikalisch zur optisch aktiven Kernstruktur **(-)-2-4** cyclisiert werden konnte, wie schon in seiner racemischen Totalsynthese beschrieben (Schema 13).



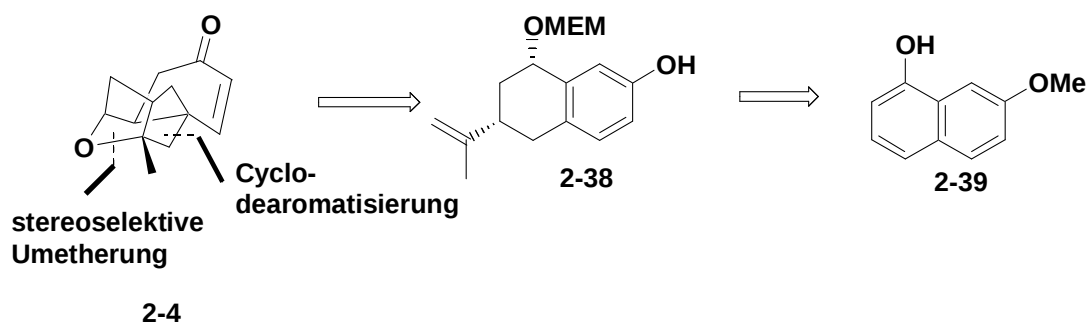
Schema 18: Zweite asymmetrische Syntheseroute zum polycyclischen Kernmotiv (-)-2-4 nach Nicolaou¹⁸

In seiner alternativen Syntheseroute über eine oxidative Cyclodearomatisierung (Schema 18) generierte er das Schlüsselamid **2-33** über eine quantitative Acylierung von (S,S)-Pseudoephedrin (**2-32**) mit der Carbonsäure **2-31**. Die folgende asymmetrische Myers-Alkylierung mit dem Benzylbromid **2-34** und LDA lieferte **2-35**. In vier Stufen gelangte er nun zum Phenolallylsilan **2-36**, welches das Substrat für die Schlüsselreaktion dieser Syntheseroute, die oxidative Cyclodearomatisierung mit Pd(OAc)₂, ist. Ausgehend vom spirocyclischen Produkt **2-37** dieser Reaktion, gelangte er in drei Stufen zur optisch aktiven Kernstruktur (-)-**2-4** des Platensimycins. Seine Syntheserouten, sowie Zugänge zu Platensimycinverwandten, hat Nicolaou in zwei Artikeln in JACS zusammengefasst.²¹

2.2.2. Enantioselektive Syntheserouten zu Platensimycin

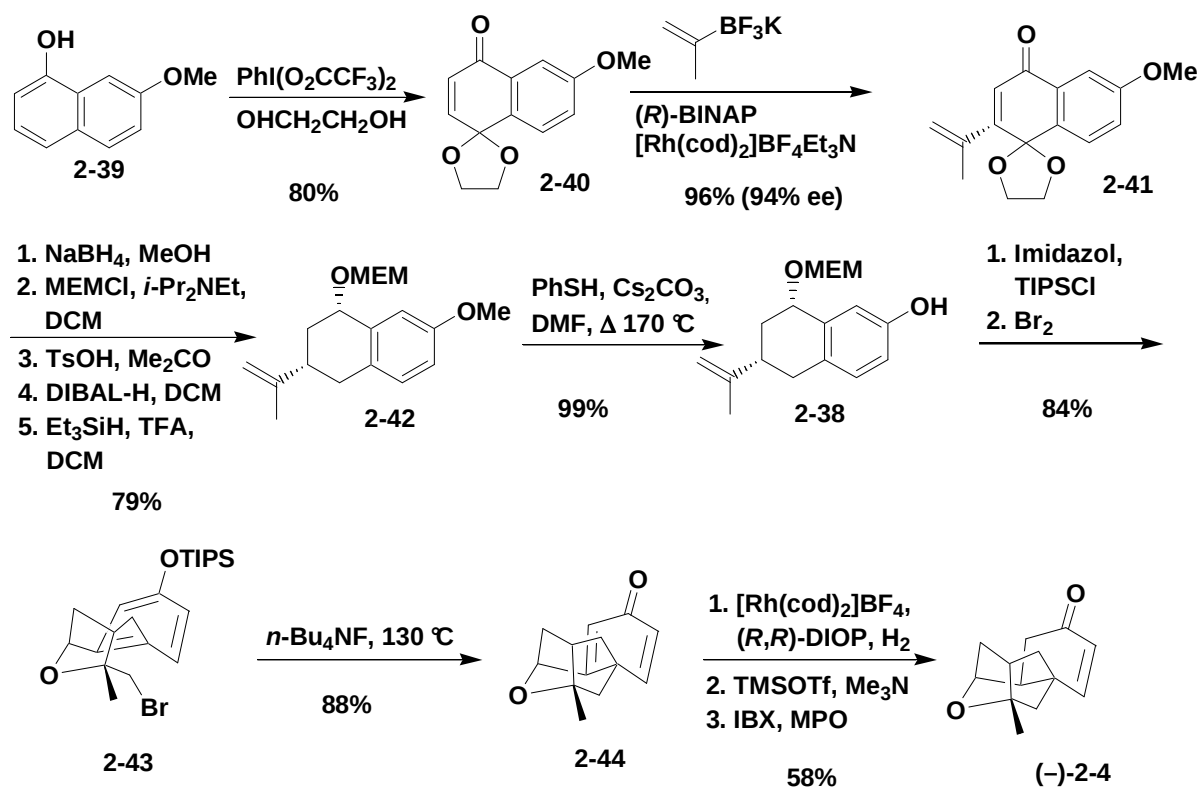
Racemische Zugänge zur Kernstruktur von Platensimycin (**2-4**) existieren von Snider,³⁵ Mulzer,³⁶ Matsuo³⁷ und Njardarson.³⁸ Sie werden in dieser Arbeit nur erwähnt. Vorgestellt werden asymmetrische Zugänge von Corey,³⁹ Yamamoto,⁴⁰ E. Lee,^{41, 24} D. Lee⁴² und Ghosh,^{22, 25} sowie die kürzlich publizierten Zugänge von Nakada²⁹ und Tiefenbacher.²⁸ Die Synthese von Magnus³⁰ soll auch nur erwähnt werden.

Kurz nach Nicolaou konnte Corey eine enantioselektive Syntheseroute zur Kernstruktur von Platensimycin **2-4** publizieren.³⁹



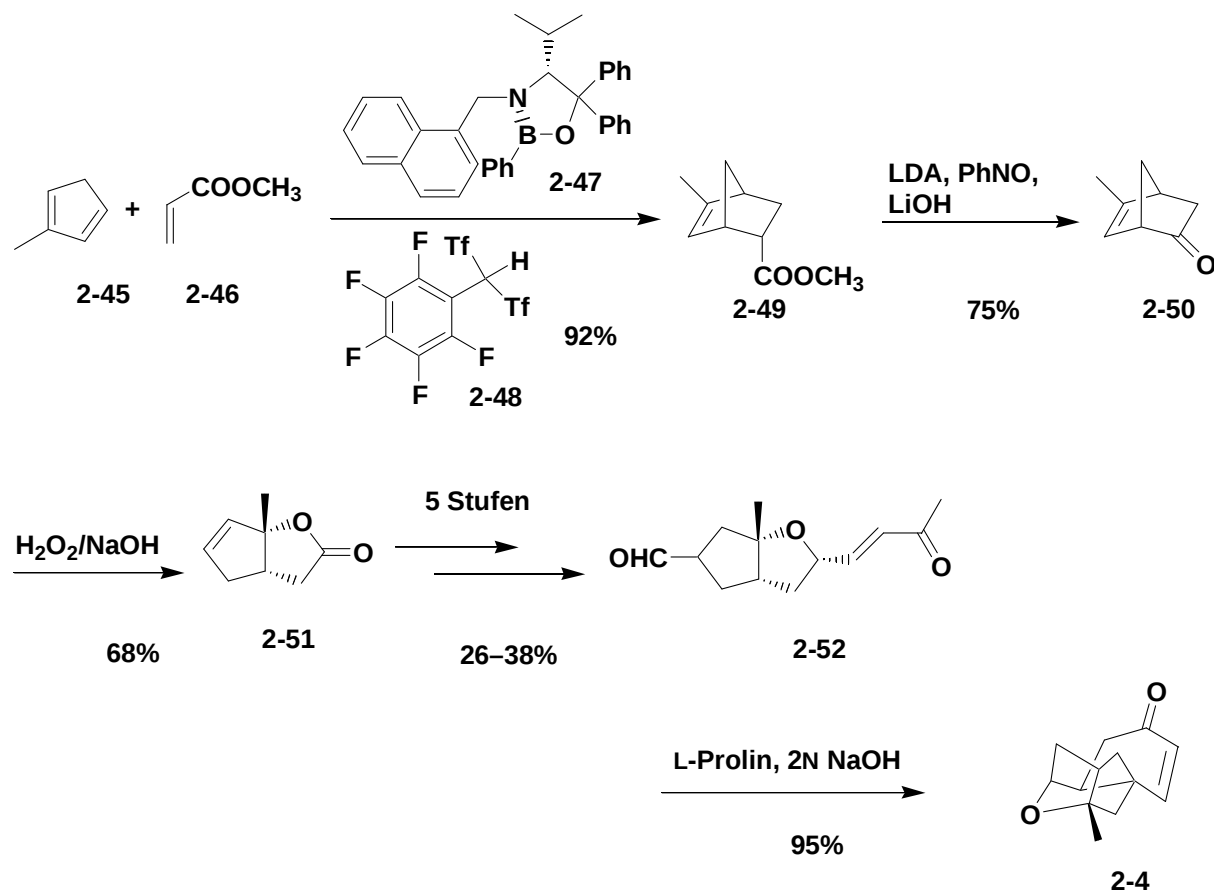
Schema 19: Retrosynthese der Platensimycinkernstruktur nach Corey³⁹

Ausgangspunkt war hier eine oxidative Ketalisierung von α -Naphthol (**2-39**) mit Bistrifluoroacetoxyiodobenzol und Ethylenglycol zum Ketal **2-40** (Schema 20). Die enantioselektive konjugierte Addition von Kalium-2-propenyltrifluoroborat an das erhaltene Ketal **2-40**, die einen Schlüsselschritt darstellt, gelang mit einem Rh-BINAP-Katalysator und 4 eq. Triethylamin bei Raumtemperatur. Das chirale Keton **2-41** konnte nun mit NaBH_4 diastereoselektiv zum Alkohol reduziert werden. MEM-Schützung des entstandenen Alkohols und reduktive Entfernung des Ethylenacetals führte in hervorragenden Ausbeuten zum *cis*-Tetralin **2-42**.



Schema 20: Synthese der Platensimycinkernstruktur nach Corey³⁹

Nach Methyletherspaltung und anschließender TIPS-Schätzung konnte der Ether mit Brom zum Bromether **2-43** cyclisiert werden. Das tetracyclische Dienon **2-44** konnte dann durch Erhitzen (130 °C) mit tetra-*n*-Butylammoniumfluorid erhalten werden. Diastereoselektive Hydrierung des Dienons **2-44** zum gesättigten Keton an einem Rhodiumkatalysator und anschließende Oxidation des Silylenolethers mit IBX und 4-Methoxypyridin-*N*-oxid (MPO) führte dann zur chiralen Kernstruktur (-)-**2-4**.

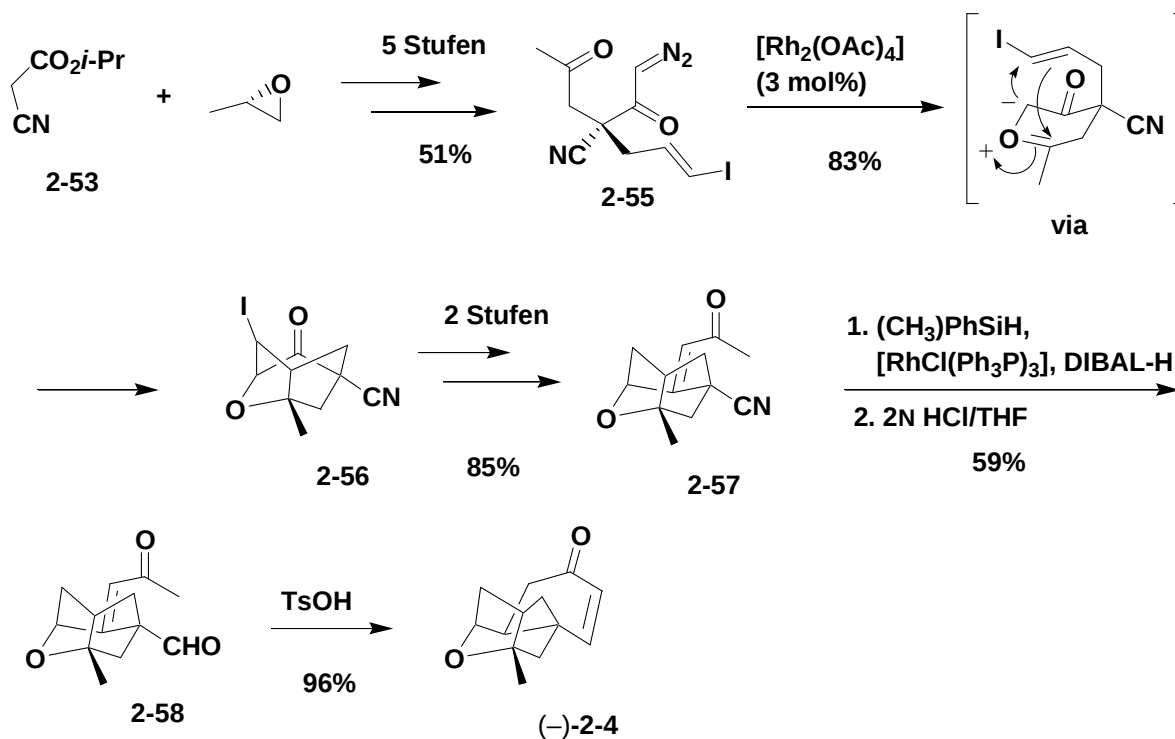


Schema 21: Asymmetrische Synthese nach Yamamoto⁴⁰

Die von Yamamoto entwickelte enantioselektive Syntheseroute (Schema 21) nutzt eine L-Proline katalysierte, intramolekulare Robinson-Annelierung als Schlüsselreaktion.⁴⁰ Beginnend mit einer enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion von Methylcyclopentadien (**2-45**) und Methylacrylat (**2-46**) gelangte er zum Mylester **2-49**, welcher über eine Nitrosoaldolreaktion und oxidative Decarboxylierung in das Keton **2-50** überführt werden konnte. Die anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation lieferte ihm das Lacton **2-51**, welches er in vier Stufen in das Enon **2-52** überführte. Die L-Proline vermittelte intramolekulare Robinson-Annelierung lieferte enantioselektiv (–)-**2-4**.

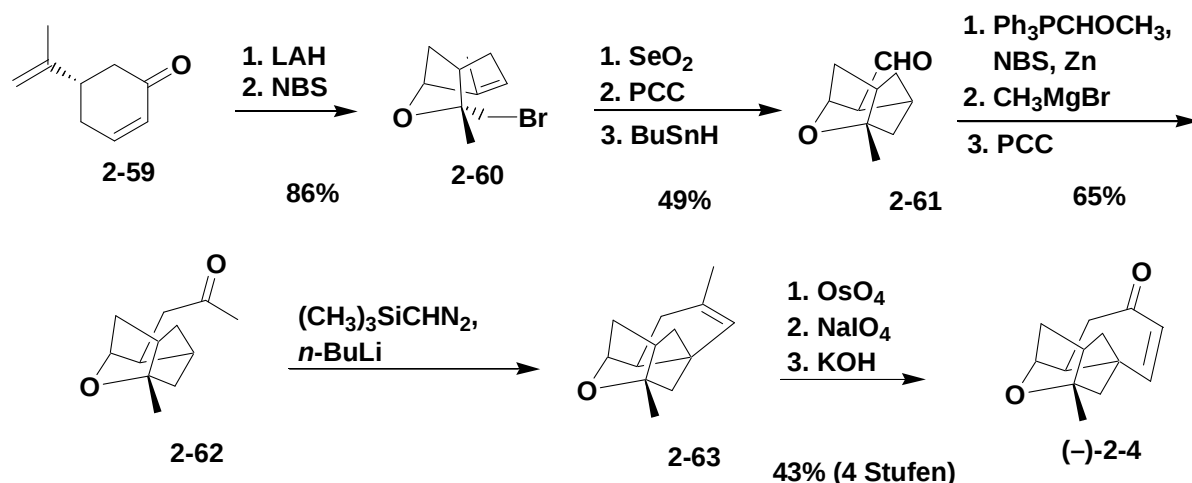
In der von E. Lee 2008 publizierten Synthese⁴¹ wird das käfigartige Keton **2-56** über eine Rhodium-vermittelte Carbonylylid Cycloaddition konstruiert. Das hierfür benötigte Diazoketon **2-55** synthetisierte er aus dem Cyanoacetat **2-53** und (S)-Propylenoxid in guten Ausbeuten über fünf Stufen. Nach der Reduktion von **2-56** gelangte er über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Enon **2-57** mit 85% über beide Stufen. Rhodium-vermittelte Hydrosilylierung, DIBAL-H Reduktion und

Iminhydrolyse brachten ihn in einer Eintopfreaktion zum Ketoaldehyd **2-58**, welcher über eine Aldolkondensation in die optisch aktive Kernstruktur des Platensimycins **(-)-2-4** überführt werden konnte.



Schema 22: Asymmetrische Synthese nach E. Lee⁴¹

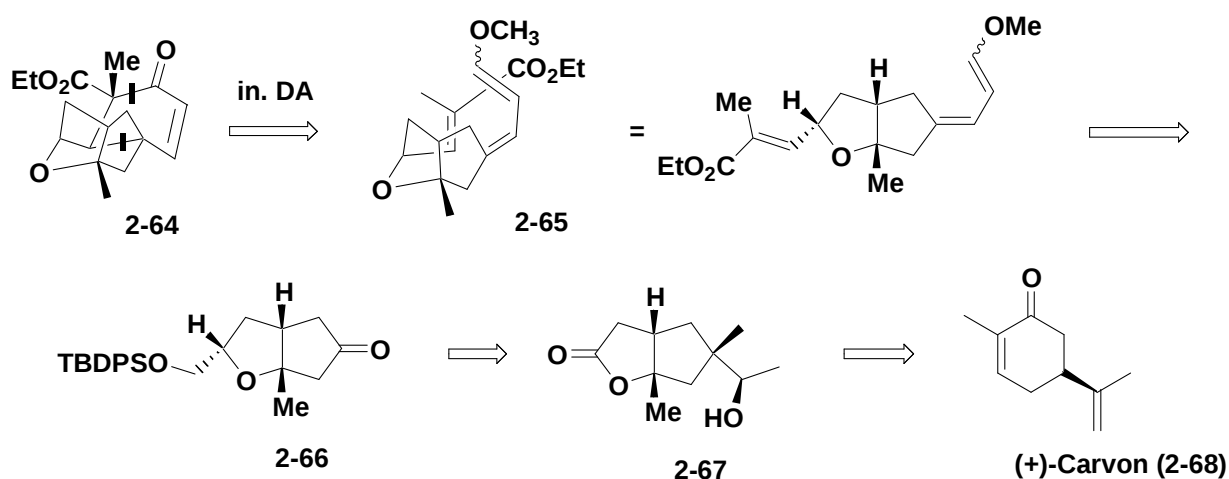
In einer 2009 veröffentlichten Publikation zur enantioselektiven Synthese der Platensimycin-Kernstruktur **(-)-2-4** nutzte D. Lee eine regioselektive C-H-Insertion.⁴² Ausgehend von (*S*)-Carvon (**2-59**), das er mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) und *N*-Bromsuccinimid in den verbrückten Bromether **2-60** umwandelte, gelangte er über die Reaktion mit SeO_2 und PCC und anschließende radikalische Cyclisierung zum käfigartigen Aldehyd **2-61** in einem Epimerengemisch von 4.5:1 und 49% Ausbeute.



Schema 23: Asymmetrische Synthese nach D. Lee⁴²

Die folgende Wittig-Reaktion und Methylierung mit Methylmagnesiumbromid, führte ihn zum Keton **2-62**. Die C-H-Insertion mit Trimethylsilyldiazomethan führte zum Alken **2-63**, welches über Dihydroxylierung, anschließende Periodatspaltung sowie Aldolkondensation in die Kernstruktur (-)-**2-4** überführt werden konnte.

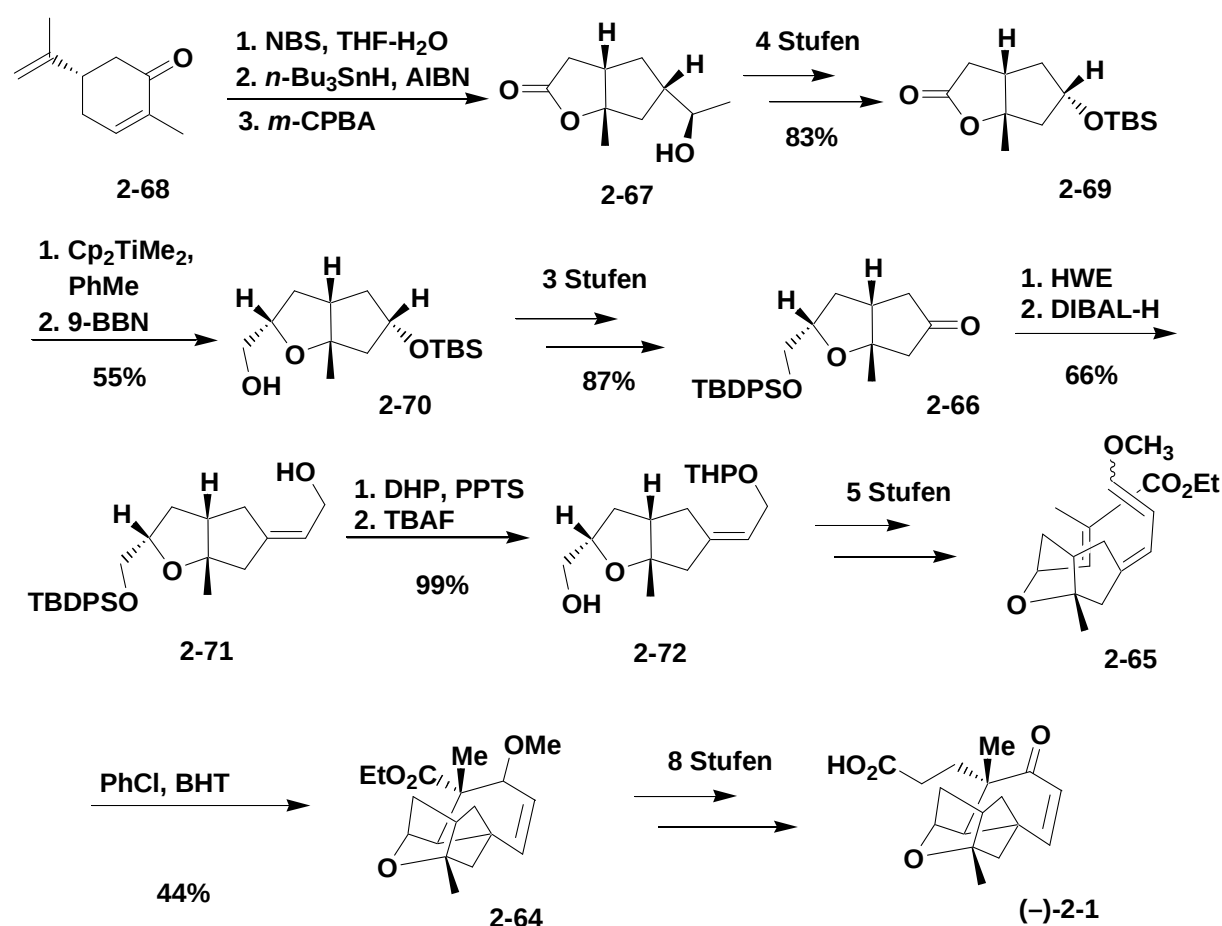
Ghosh startete seine Retrosynthese von der Kernstruktur **2-64** aus.²⁵ Er verwendete die Kernstruktur **2-64** (Schema 24), die er über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Vinylether **2-65** zerlegte. Diesen konnte er auf (S)-Carvon (**2-68**) zurückführen.



Schema 24: Retrosynthese nach Ghosh²⁵

Die recht lange Synthese (Schema 25) startete mit der Hydroxybromierung des (+)-Carvons (**2-68**). Radikalische Cyclisierung und nachfolgende Baeyer-Villiger-Oxidation, lieferte Lacton **2-67**, das in vier Stufen in den TBS-geschützten Alkohol

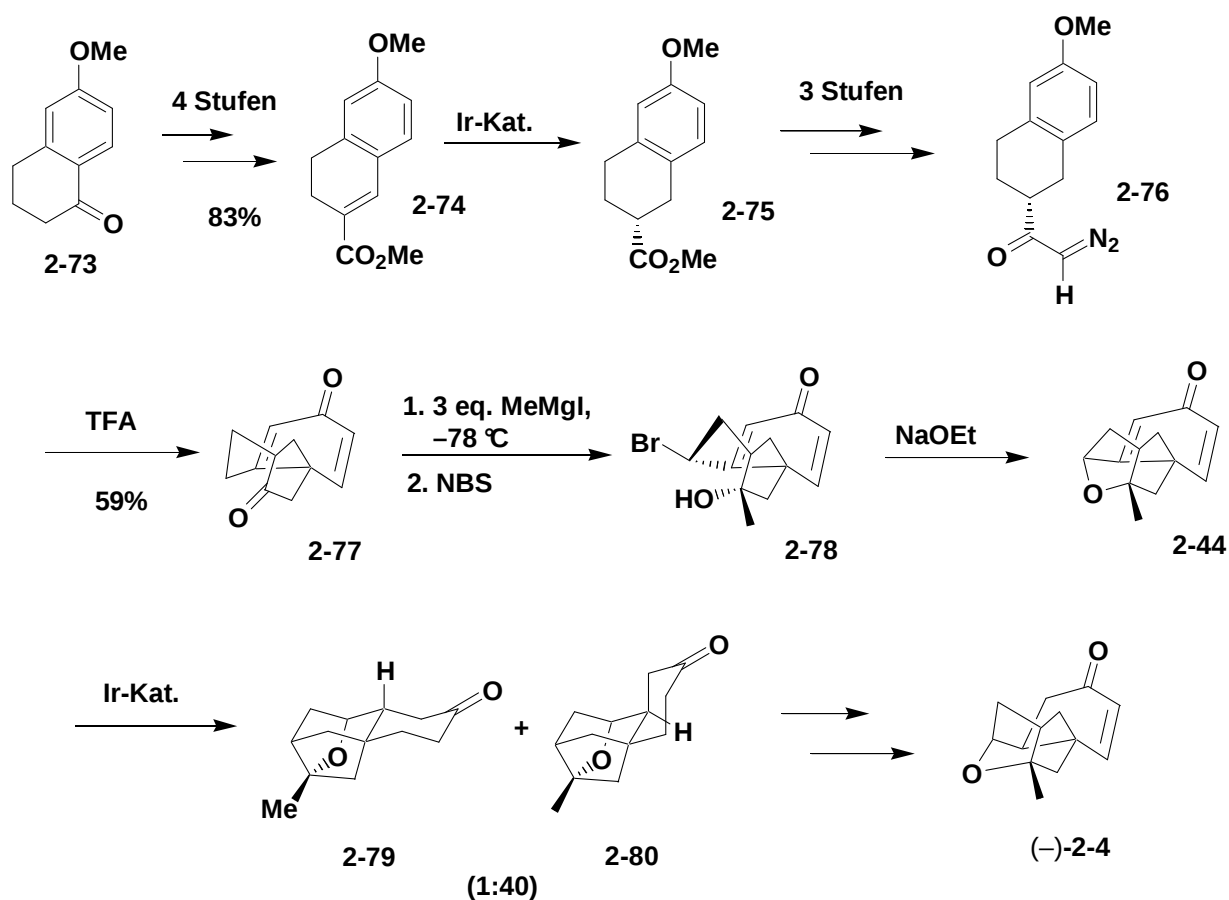
2-69 überführt werden konnte. Über eine Tebbe-Methylenierung und anschließende Hydroborierung gelangte er zum Alkohol **2-70** in mäßigen Ausbeuten. Drei weitere Stufen waren nötig, um zum Keton **2-66** zu gelangen, das über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE) und anschließender Reduktion mit DIBAL-H in den Allylalkohol **2-71** überführt werden konnte. THP-Schätzung des entstandenen Alkohols und Entfernung der TBDPS-Gruppe führte zum Alkohol **2-72** der in fünf Stufen in das Ausgangsprodukt für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion umgewandelt wurde. In 44% Ausbeute gelangte er so zum tetracyclischen Motiv **2-64**. Um zur Platensimycinsäure **2-1**, die dann mit dem schon erwähnten Anilinbaustein **2-3** verknüpft werden konnte, zu gelangen, benötigte er weitere acht Stufen.



Schema 25: Asymmetrische Synthese nach Ghosh²⁵

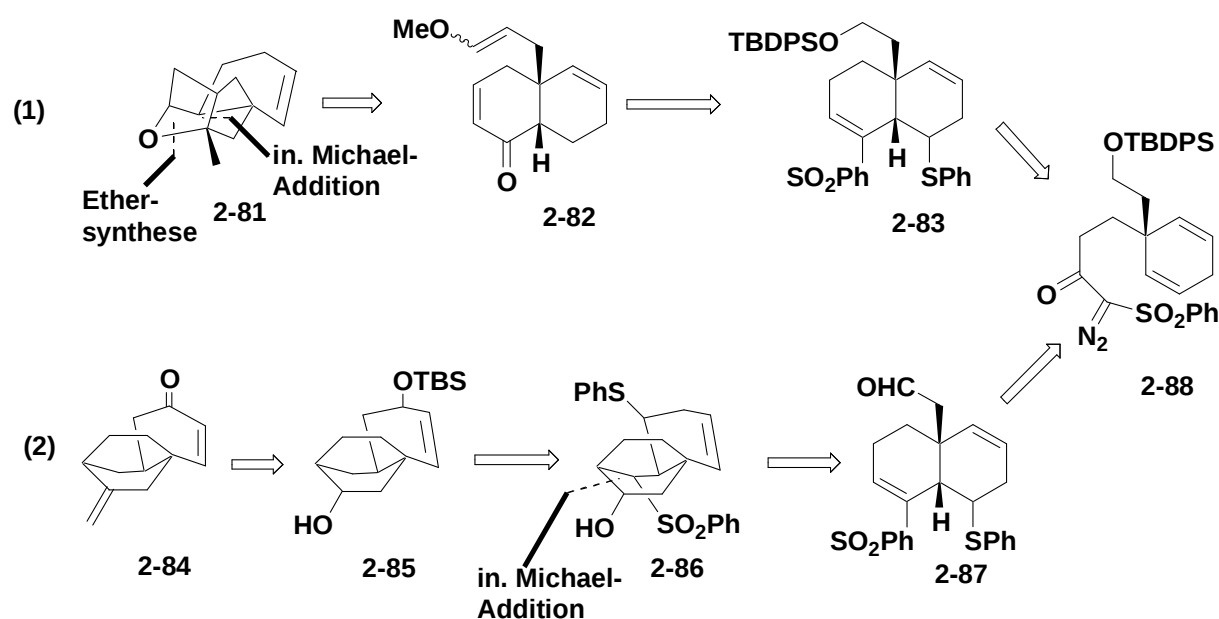
Tiefenbacher und Mulzer konnten ihre schutzgruppenfreie, aber racemische Synthese der Kernstruktur **2-4** aus dem Jahr 2007,³⁶ drei Jahre später, durch Verwendung eines Iridiumkatalysators auch asymmetrisch gestalten.²⁸ Startpunkt für

die enantioselektive Synthese war, wie bei ihrer racemischen, das käufliche 6-Methoxy-1-tetralon **2-73**, welches in vier Stufen in den Methylester **2-74** überführt wurde. Nach ersten Versuchen, Ester **2-74** mit dem Ruthenium-basierten Noyori-Katalysator enantioselektiv zum Ester **2-75** zu reduzieren, brachte nach längerer Suche ein Iridium-basierter Katalysator die erhoffte Umsetzung in guter Ausbeute. Der optisch aktive Ester **2-75** konnte in das Diazoketon **2-76** und anschließend mit TFA in das tricyclische Dienyldion **2-77** überführt werden. Optimierte Bedingungen für die Methylierung mit MeMgI und Aktivierung der allylischen Position über radikalische Bromierung führten zum Alkohol **2-78** welcher mit NaOEt als Base zum tetracyclischen Tetrahydrofuran **2-44** weiterreagierte. Für die nachfolgende Reduktion des Dienons in **2-44** zum Keton **2-80** brachte nach vielen Versuchen der Iridium-basierte Katalysator den Erfolg, der auch schon für die Reduktion des ungesättigten Esters **2-74** Verwendung fand. Die weiteren Stufen zur Kernstruktur des Platensimycins waren schon aus den Synthesen von Nicolaou bekannt.



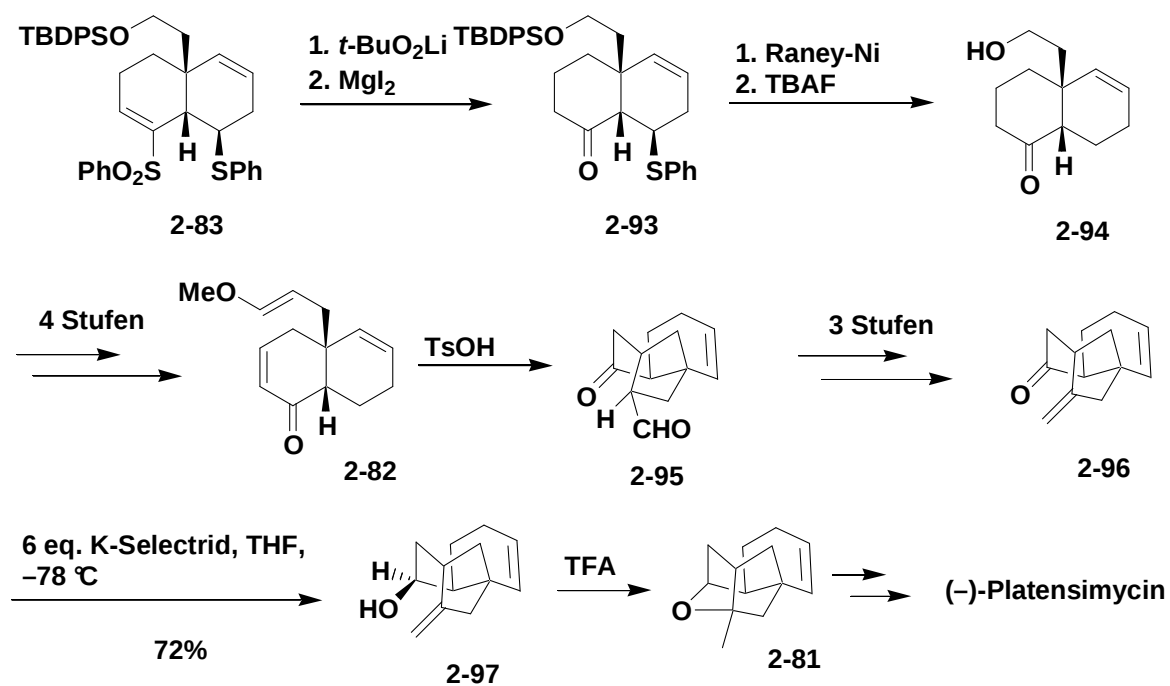
Schema 26: Asymmetrische Synthese nach Mulzer und Tiefenbacher²⁸

Nakada konnte bei seiner retrosynthetischen Analyse sowohl Platensimycin (Schema 27, Gl. (1)) als auch Platencin (Schema 27, Gl. (2)) auf ein *cis*-Dehydrodecalinskelett zurückführen.²⁹ Das Decalin **2-83** bzw. **2-87** konnte er über eine Kupfer-vermittelte, enantioselektive Cyclopropanierung unter Verwendung des Liganden **2-91** aus α -Diazo- β -ketosulfonen, wie **2-88**, herstellen. Bei der retrosynthetischen Betrachtung des Platensimycins ging er von dem, auch von B. B. Snider in seiner racemischen Synthese³⁵ verwendeten Intermediat **2-81** aus. Die Synthese des Platencins aus dem Decalin **2-87** wird hier nicht vorgestellt.²⁹



Schema 27: Retrosynthese von Platensimycin (1-1) und Platencin (1-2) nach Nakada²⁹

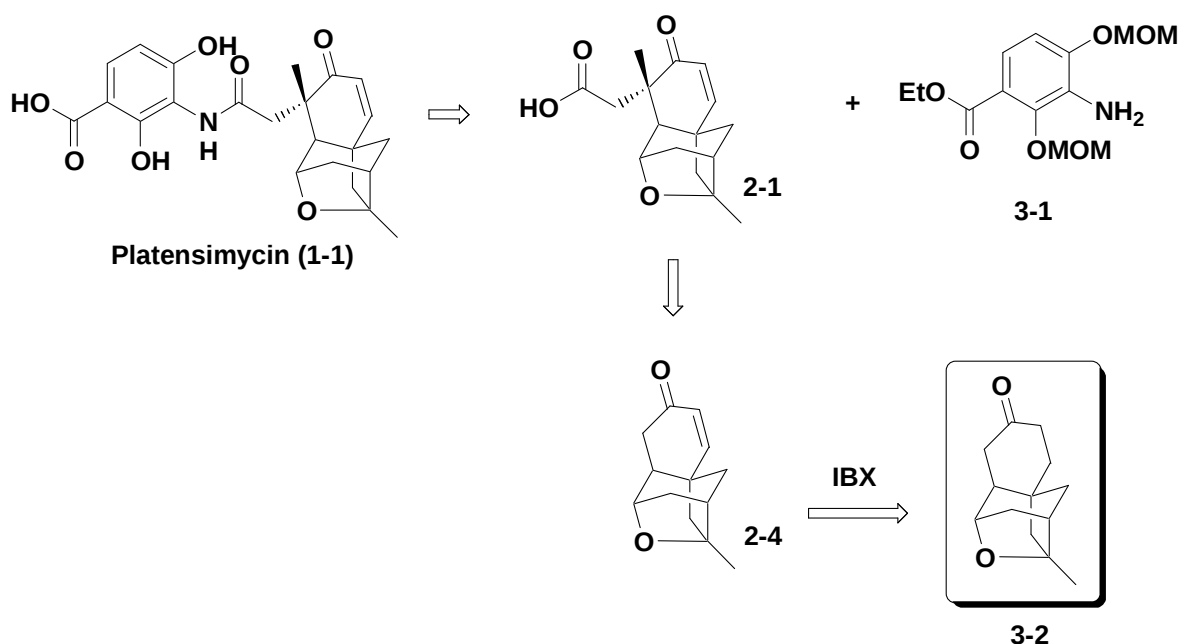
Das Diazoketon **2-88** stellte Nakada über zehn Stufen aus Benzoesäure in guten Ausbeuten dar (Schema 28). Der in sechs Stufen und hervorragender Gesamtausbeute synthetisierte Aldehyd **2-90** wurde über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE) in den α - β -ungesättigten Ester überführt. Dieser wurde mit NaBH₄, in Anwesenheit von NiCl₂, zum entsprechenden Alkohol reduziert. Über die Generierung des Ketosulfons und anschließender Diazotransfer-Reaktion gelangte er zum Diazoketon **2-88**, welches er mit CuOTf enantioselektiv zum Cyclopropan **2-92** umwandeln konnte. In vier weiteren Stufen gelangte er zum Decalinsystem **2-83**, welches Ausgangspunkt sowohl für die Platensimycin-, wie auch die Platencin-Synthese darstellt.

**Schema 29:** Formale Platensimycinsynthese von Nakada²⁹

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Eigene Retrosynthetische Betrachtungen

Unsere retrosynthetische Betrachtung beginnt ebenfalls mit der Trennung des Anilinbausteins von der Platensimycinsäure **2-1** und dem Entfernen der Säureseitenkette und des Methylsubstituenten (Schema 30). Wir gelangen so zur tetracyclischen Kernstruktur **3-2**, bei welcher die Doppelbindung über ein Protokoll von Nicolaou mit IBX⁴³ eingeführt werden kann.

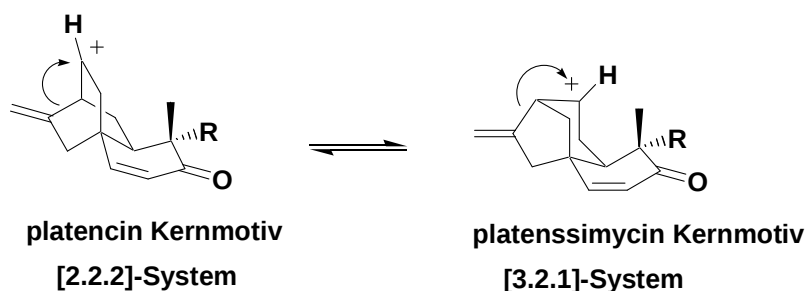


Schema 30: Eigene Retrosynthese von Platensimycin (**1-1**)

3.2. Zerlegung der Kernstruktur 3-2

Die weitere retrosynthetische Zerlegung des Polycylus ist in gewisser Weise bioinspiriert. Wie in der Einleitung schon beschrieben sind Platensimycin und Platencin Diterpen-Derivate, die über Copalylpyrophosphat (**A**) und das zentrale Intermediat *ent*-Beyeran-16-yl-kation (**C**) gebildet werden (Schema 4). An dieser Stelle verzweigen sich die Biosynthesewege. Über einen 1,2-Shift und Eliminierung entsteht *ent*-Kauren (**E**), die Vorstufe zu Platensimycin (**1-1**). Um zum *ent*-Atiseren (**H**), der Vorstufe von Platencin (**1-2**), zu gelangen, müssen zunächst ein 1,3-Hydridshift, dann ein 1,2-Shift und schließlich eine Eliminierung erfolgen. In beiden Fällen muss der A-Ring noch oxidativ gespalten werden.

Anhand dieser Betrachtung lassen sich die kationischen Vorstufen der beiden Kernstrukturen formal durch 1,2-Verschiebungen ineinander überführen (Schema 31). Dementsprechend sah unser Plan vor das Platensimycin-Gerüst aus einer [2.2.2]-Bicyclooctan-Vorstufe durch Wagner-Meerwein-Umlagerung zu generieren. Eine ähnliche Strategie, die Bildung des Platencin-Ringsystems aus einer [3.2.1]-Bicyclooctan-Vorstufe, gelang G. Varseev.⁴⁴

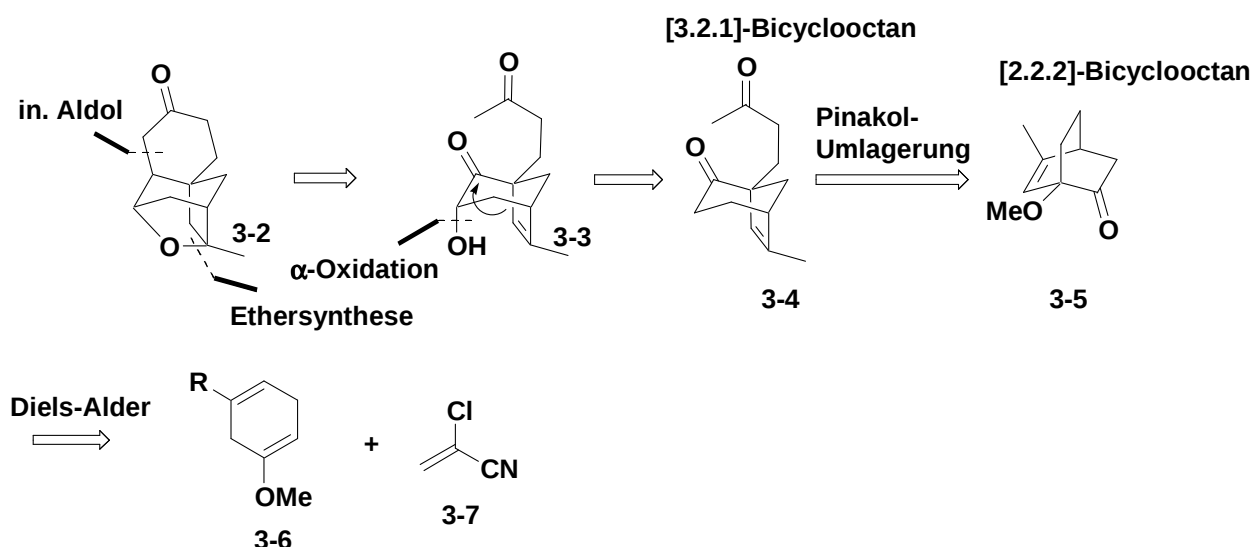


Schema 31: Biosynthetischer Zusammenhang von Platencin (**1-2**) und Platensimycin (**1-1**)

3.2.1. Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten

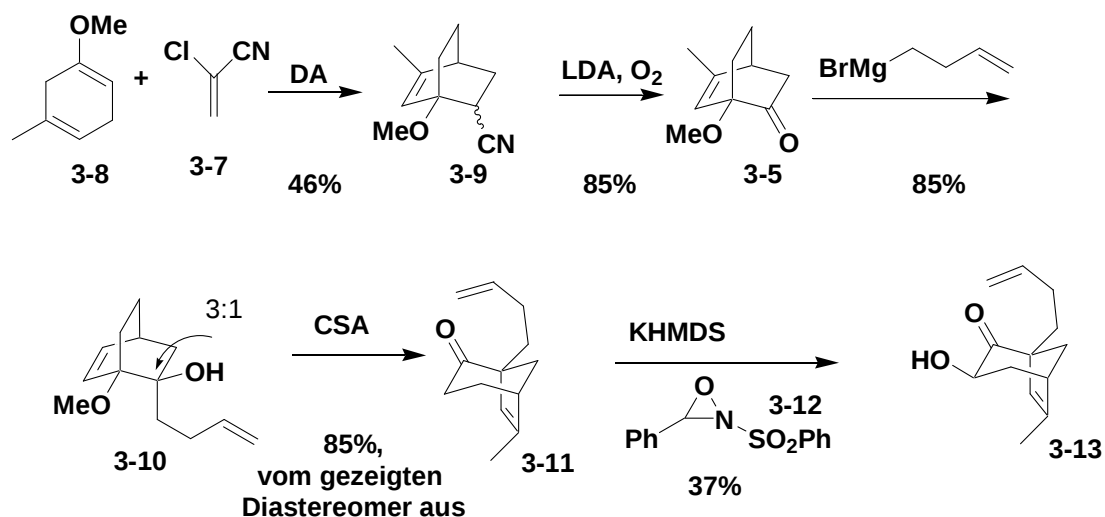
Da die Arbeiten aus meiner Diplomarbeit⁴⁵ in der Doktorarbeit fortgeführt wurden, soll hier eine kurze Zusammenfassung erfolgen.

Ausgehend von der tetracyclischen Kernstruktur **3-2** wurden die Schnitte so gesetzt, dass wir zu einem [3.2.1]-Bicyclus, wie **3-4**, gelangten. Diesen konnten wir über eine säureinduzierte Pinakolumlagerung aus [2.2.2]-Bicyclen, wie **3-5**, nach einer Grignard-Reaktion generieren. Das bicyclische Keton **3-5** war durch eine Diels-Alder-Reaktion von Dihydroanisolen, wie **3-6**, und Acrylaten, wie **3-7**, zugänglich.



Schema 32: Retrosynthetischer Ansatz aus der Diplomarbeit

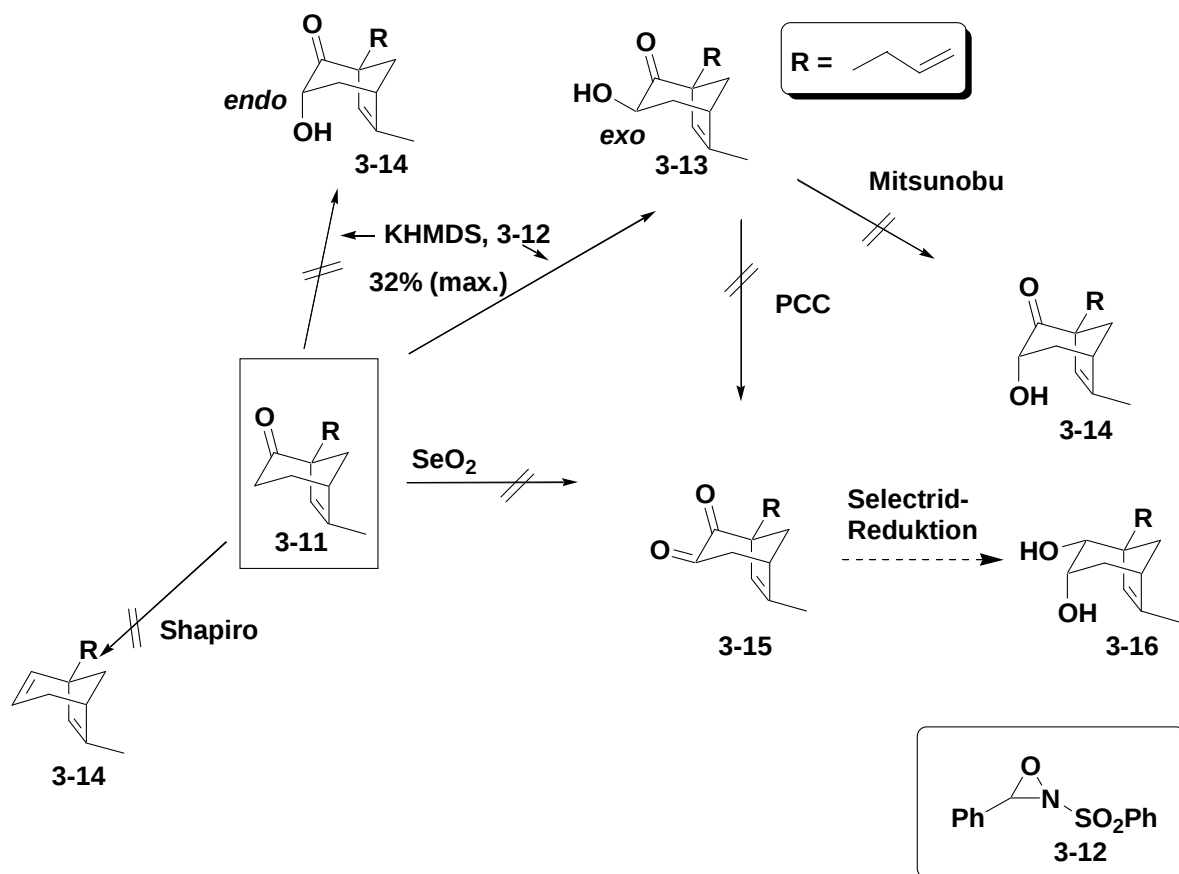
Nach dem die ersten Stufen bis zum [3.2.1]-Bicyclus **3-11**, mit Ausnahme der Diels-Alder-Reaktion, in guten Ausbeuten realisiert werden konnten (Schema 33), traten bei der Hydroxylierung von **3-11** in α -Position zur Carbonylfunktion einige Probleme auf.



Schema 33: Erste Schritte der Platensimycinsynthese aus der Diplomarbeit

Zwar gelang eine Oxidation in α -Position des Ketons in **3-11** mit KHMDS und dem Oxaziridin **3-12** in schlechter Ausbeute, jedoch ließ sich der entstandene Alkohol **3-13** mit TFA nicht zum Ether cyclisieren, was die Vermutung eines *exo*-Angriffs des Sauerstoffs nahe legte. Versuche, das Stereozentrum über eine Mitsunobu-Reaktion zu invertieren, gelangen nicht. Auch der Weg über das Diketon **3-15**, das evtl. mit

Selectrid in den Alkohol **3-16** hätte überführt werden können, scheiterte an der Synthese des Diketons **3-15**, über die Oxidation des Alkohols **3-13** mit PCC oder alternativ, die mit aktiviertem SeO_2 -vermittelte Oxidation des Ketons **3-11**. Selbst Versuche über eine Shapiro-Reaktion zum Dien **3-17** zu gelangen, von dem aus eine intramolekulare Epoxidöffnung denkbar gewesen wäre, misslangen.



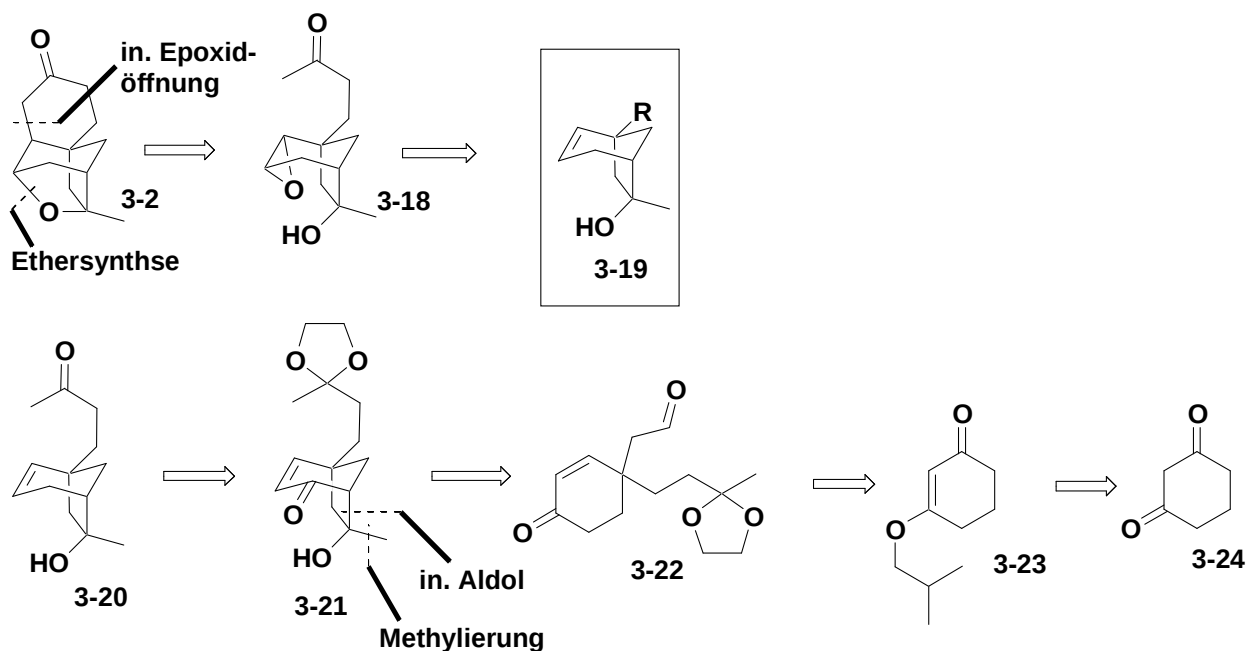
Schema 34: α -Hydroxylierung am Keton **3-11**

Da uns die Möglichkeit, die Stereochemie des Alkohols **3-14** über eine intramolekulare Epoxidöffnung zu erreichen, als gut erschien, machten wir uns an einen alternativen retrosynthetischen Ansatz.

3.2.2. Alternativer Retrosyntheseweg

Bei der alternativen Zerlegung der Kernstruktur **3-2** entschieden wir uns für den Schnitt der Etherbrücke zum entsprechenden Diol und eine intramolekulare Epoxidöffnung mit einem Enolat, was zum Alken **3-19** führte (Schema 35). Das Enon **3-21** zerlegten wir über Methylierung und intramolekulare Aldoladdition zum Enon

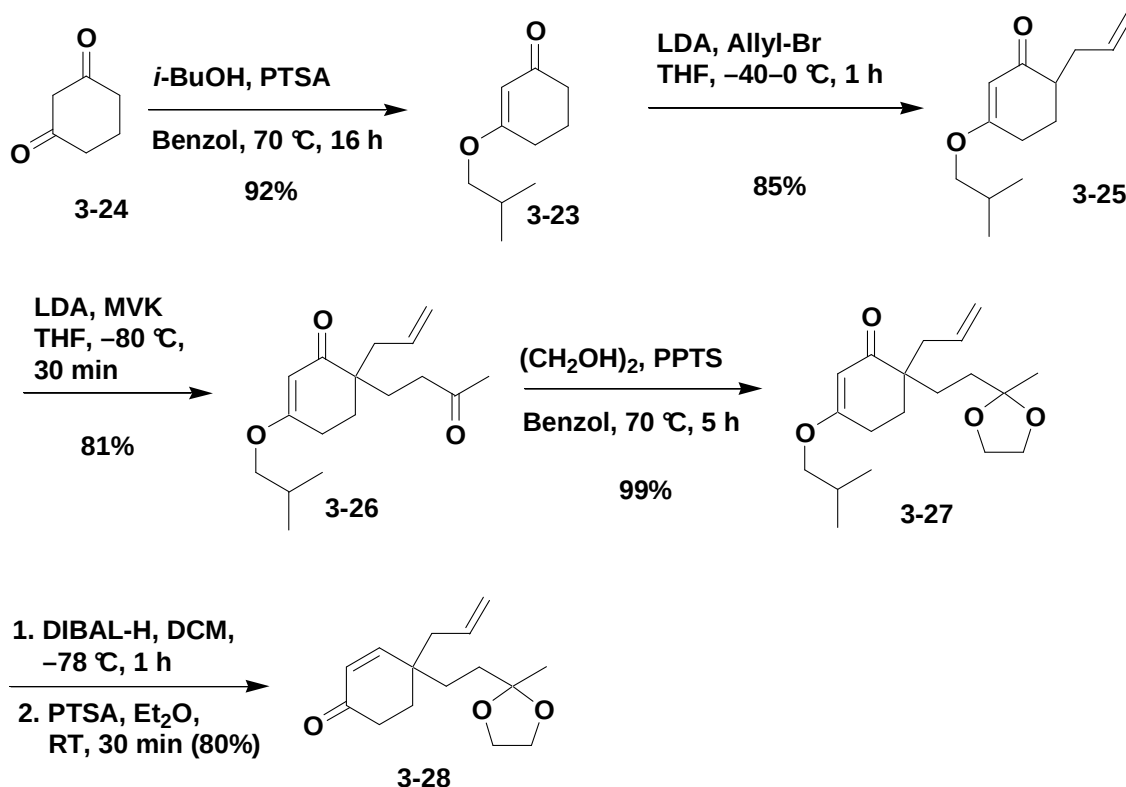
3-22, welches über eine von Stork 1973 publizierte Alkylierungsrouten aus Hexa-1,3-dion zugänglich sein sollte.⁴⁶



Schema 35: Alternativer retrosynthetischer Ansatz

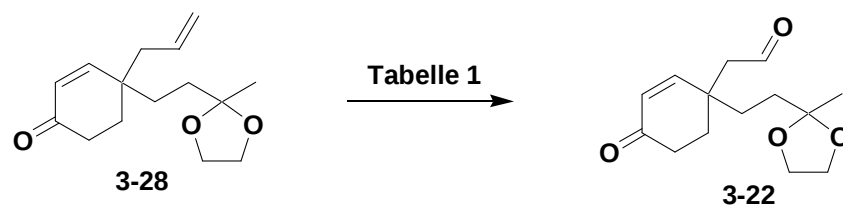
3.3. Synthese

Die Synthese des Enons **3-22** gelang über eine, an die Strategie von Stork angelehnte, Dialkylierung. Sie startet mit der Synthese des vinylogen Esters **3-23**.⁴⁷ Die Veresterung von Cyclohexa-1,3-dion mit *iso*-Butylalkohol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol am Rückfluss gelang mit 92% Ausbeute problemlos. Auch die zweifache Alkylierung des vinylogen Esters **3-23** mit LDA als Base und Allylbromid zum einen und Methylvinylketon zum anderen lieferte das Keton **3-26** in ausreichender Ausbeute. Nach der Acetalschützung des freien Ketons mit PPTS und Ethandiol konnte der vinyloge Ester **3-27** mit DIBAL-H in DCM bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum vinylogen Halbacetal reduziert und mit *p*-Toluolsulfonsäure zum Enon **3-28** hydrolysiert werden.



Schema 36: Eigene Synthese, erste Stufen

Der nächste anstehende Schritt war die oxidative Spaltung der C-C-Doppelbindung in **3-28** zum Aldehyd **3-22**. Leider führte die OsO_4 -unterstützte Periodatspaltung^{48, 49} weder unter Verwendung von MMNO noch von 2,6-Lutidin⁵⁰ als Base zu reproduzierbaren Ergebnissen. Die RuCl_3 unterstützte Periodatspaltung⁵¹ sowie die Harries-Reaktion (Ozonolyse)⁵² mit reduktiver Aufarbeitung (Me_2S) führten zur Zersetzung des Edukts. Die verwendeten Methoden sind in Tabelle 1 zusammengestellt.



Schema 37: Olefinspaltung am Enon **3-28**

Tabelle 1: Olefinspaltung am Enon **3-28**

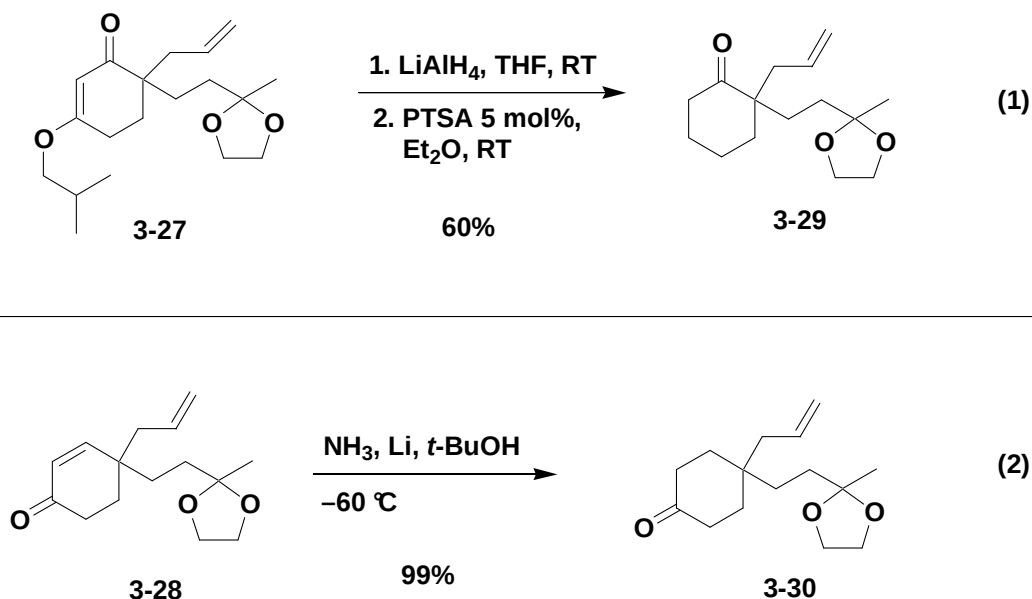
	LM	Temp.	Ausbeute
OsO ₄ /NaIO ₄ /MMNO	THF/ <i>t</i> -BuOH (9:1)	0 °C–RT	0%–30%
OsO ₄ /NaIO ₄ /2,6-Lutidin	Dioxan/H ₂ O (3:1)	0 °C–RT	0%–39%
RuCl ₃ /NaIO ₄	DCM/H ₂ O (1:1)	RT	Zersetzung
O ₃ /O ₂	Aceton/H ₂ O (5:1)	–78 °C	Zersetzung
PdCl ₂ /Cu(II)/O ₂	DMF/H ₂ O	RT	Zersetzung

Auch die Oxidation nach dem Wacker-Hoechst-Verfahren zum Methylketon mit CuCl₂ bzw. Cu(OAc)₂ und PdCl₂ unter Sauerstoffatmosphäre lieferte nicht das gewünschte Produkt. Zwar konnte die intramolekulare Aldolkondensation zum Alkohol **4-12** in einem Testansatz, mit DBU als Base, noch realisiert werden, jedoch waren die Ausbeuten der Olefinspaltung nicht reproduzierbar, weshalb wir unsere Strategie ändern mussten.

Unsere Vermutung war, dass die Spaltung der C-C-Doppelbindung mit der Spaltung des Enons in Konkurrenz steht, bzw. durch das Enon blockiert oder zumindest behindert wird.

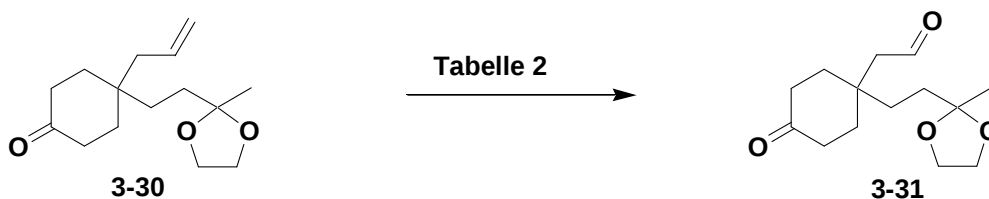
Diese Überlegungen brachten uns zu dem Versuch, das Enon **3-28** zum Keton **3-30** zu reduzieren, die Olefinspaltung an diesem Keton zu versuchen und die Doppelbindung in einer späteren Stufe wieder einzuführen.

Versuche, den vinylogenen Ester **3-27** mit LiAlH₄ direkt zum gesättigten Keton zu zerlegen, lieferten leider das Produkt **3-29** (Schema 38, Gl. (1)), was für unsere Synthese keine weitere Verwendung fand. Die Reduktion des Enons **3-28** mit Lithium in flüssigem Ammoniak nach Birch⁵³ lieferte uns aber in nahezu quantitativer Ausbeute das gesättigte Keton **3-30** (Schema 38, Gl. (2)), an dem wir nun die oxidative Spaltung des Olefins in Angriff nehmen konnten.



Schema 38: Reduktion der Doppelbindung

Die Spaltung der C-C-Doppelbindung im gesättigten Keton **3-30** gelang nach einigen Versuchen schließlich mit RuCl_3 und NaIO_4 in ausreichender und reproduzierbarer Ausbeute. Die verwendeten Methoden sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die Wacker-Oxidation (Tabelle 2, Zeile 5) führte zwar zum Methylketon, jedoch mit gleichzeitiger Spaltung der Acetalschutzgruppe, was eine weitere Verwendung ausschloss.

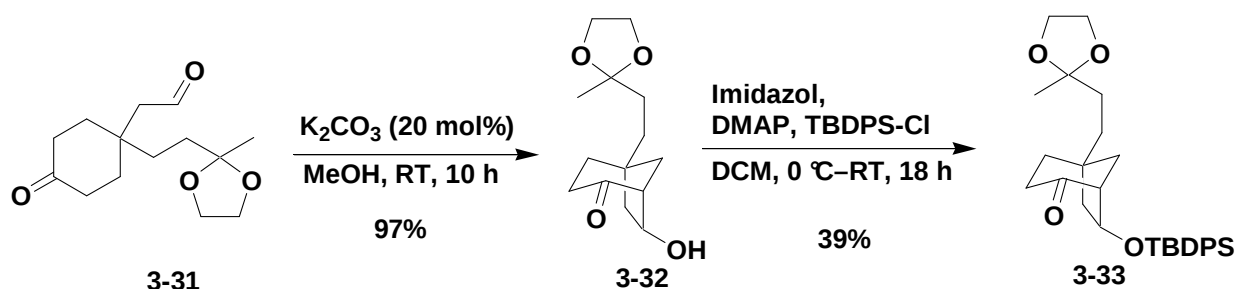


Schema 39: Olefinspaltung ohne Enon-Motiv

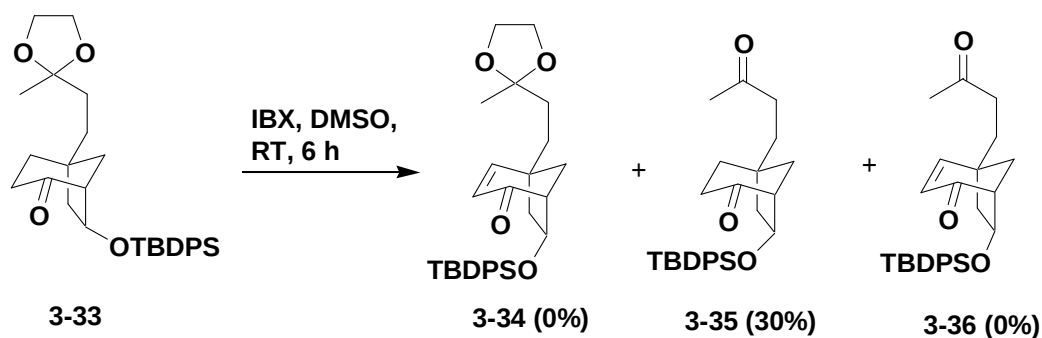
Tabelle 2: Versuche zur oxidativen Spaltung der Doppelbindung im Keton **3-30**

	LM	Temp.	Ausbeute
OsO ₄ /NaIO ₄ /MMNO	THF/ <i>t</i> -BuOH (9:1)	0 °C–RT	0%–30%
OsO ₄ /NaIO ₄ /2,6-Lutidin	Dioxan/H ₂ O (3:1)	0 °C–RT	35%–38%
RuCl ₃ /NaIO ₄	DCM/H ₂ O (1:1)	RT	85%
O ₃ /O ₂	Aceton/H ₂ O (5:1)	–78 °C	50%
PdCl ₂ /CuCl ₂ /O ₂	DMF/H ₂ O	RT	Acetalspaltung

Der Aldehyd **3-31** konnte mit K₂CO₃ als Base in hervorragender Ausbeute zum Alkohol **3-32** cyclisiert werden und der entstandene Alkohol mit Imidazol, DMAP und TBDPSCI geschützt werden.⁵⁴ Da der Alkohol **3-32** zur retro-Aldolreaktion neigte, wurde er bei späteren Ansätzen ohne weitere Aufarbeitung zum TBDPS-Ether **3-33** umgesetzt, bzw. direkt mit Imidazol cyclisiert. So konnte eine Gesamtausbeute von 51% über beide Stufen erreicht werden.

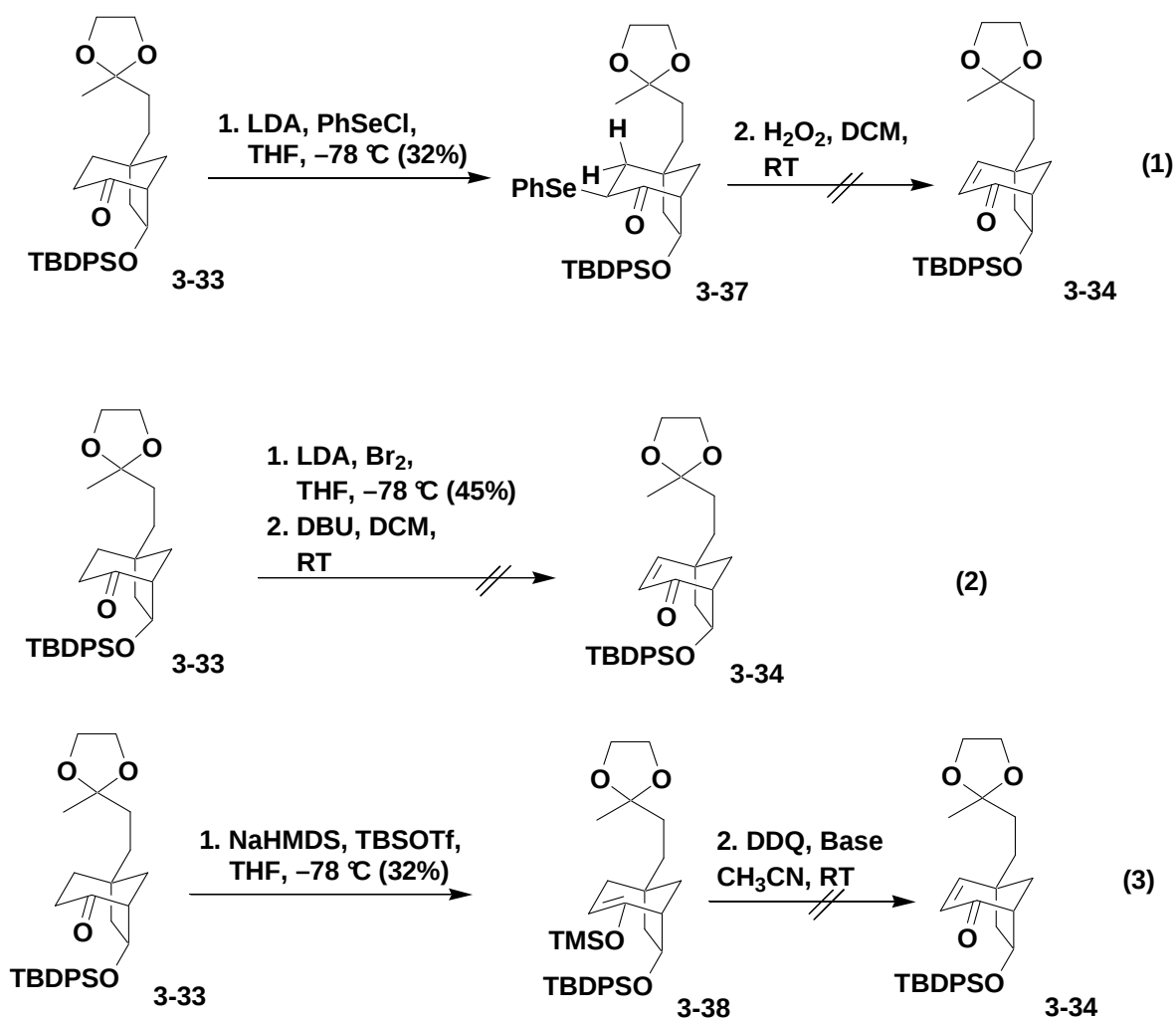
**Schema 40:** Intramolekulare Aldol-Kondensation zum [3.2.1]-Bicyclus **3-32** und TBS-Schützung der Alkohol-Funktion

Die Wiedereinführung des Enons mit IBX, nach einer Methode von Nicolaou,⁴³ scheiterte zum einen an der Acetalschutzgruppe, die durch die saure Eigenschaft des IBX gespalten wurde, und zum anderen daran, dass auch nach zusätzlichen Äquivalenten IBX kein Enon entstand.



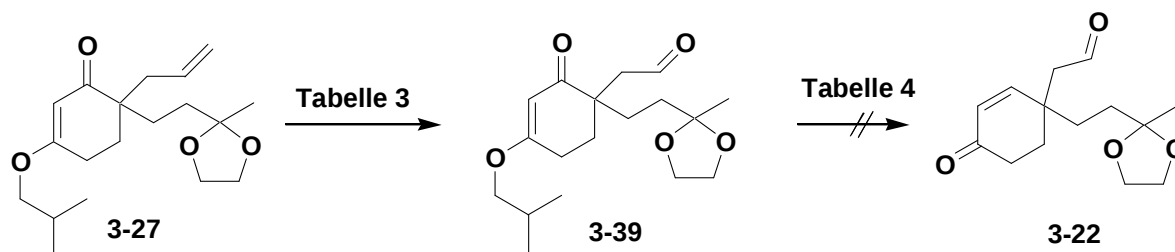
Schema 41: Wiedereinführung der Doppelbindung mit IBX

Da die Versuche mit IBX nicht zum Erfolg führten, wendeten wir uns an die eher klassischen Methoden, die Enon-Doppelbindung wieder einzuführen. Jedoch gelang weder die Eliminierung von HBr (Schema 42, Gl. (2)), noch die oxidative Eliminierung einer α -Selenverbindung wie **3-37** nach Reich (Schema 42, Gl. (1)),⁵⁵ oder die Oxidation des Silylenolethers **3-38** mit DDQ oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Segusa-Oxidation, Schema 42, Gl. (3)).⁵⁶ Die Versuche scheiterten an der Zersetzung des Ausgangsmoleküls bei der abschließenden Eliminierung, bzw. der Oxidation des Silylenolethers. Die Ausbeuten der Zwischenprodukte sind Rohmaterial, also ohne besondere Aufreinigung. Die Analytik der Zwischenprodukte wurde mittels LC-MS durchgeführt, weshalb keine NMR-Spektren existieren.



Schema 42: Weitere Versuche zur Wiedereinführung der Doppelbindung in **3-33**

Eine weitere Idee war es, die Doppelbindung schon im vinylogenen Ester **3-27** zum Aldehyd **3-39** zu spalten. Dies gelang sowohl mit der OsO_4 -unterstützten als auch mit der RuCl_3 unterstützten Periodatspaltung in schlechter, aber reproduzierbarer Ausbeute (Tabelle 3). Die Ozonolyse des Olefins **3-27** führte zu dessen Zerstörung.



Schema 43: Olefinspaltung am vinylogenen Ester **3-27**

Tabelle 3: Versuche zur oxidativen Spaltung der Doppelbindung im vinylogenen Ester **3-27**

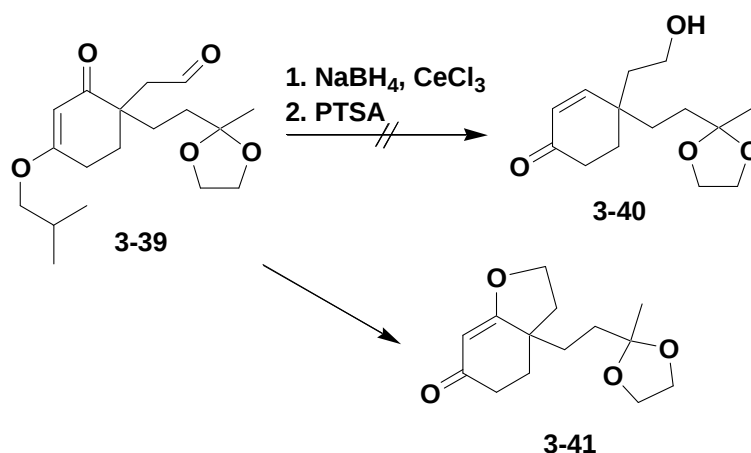
	LM	Temp.	Ausbeute
OsO ₄ /NaIO ₄ /2,6-Lutidin	Dioxan/H ₂ O (3:1)	0 °C–RT	52%
RuCl ₃ /NaIO ₄	DCM/H ₂ O (1:1)	RT	48%
O ₃ /O ₂	Aceton/H ₂ O (5:1)	–78 °C	Zerstörung

Mit dem Aldehyd **3-39** wurde dann die Reduktion des vinylogenen Esters zum vinylogenen Halbacetal versucht. Die Reduktion mit DIBAL-H endete in unüberschaubaren Produktgemischen, die nicht weiter analysiert wurden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Spaltung des vinylogenen Esters **3-39** zum Enon **3-22**

	LM	Temp.	Ausbeute
1. DIBAL-H 2. PTSA	1. DCM 2. Et ₂ O	1. –78 °C 2. RT	0%
1. NaBH ₄ , CeCl ₃ , 2. PTSA	1. THF 2. Et ₂ O	RT	0%

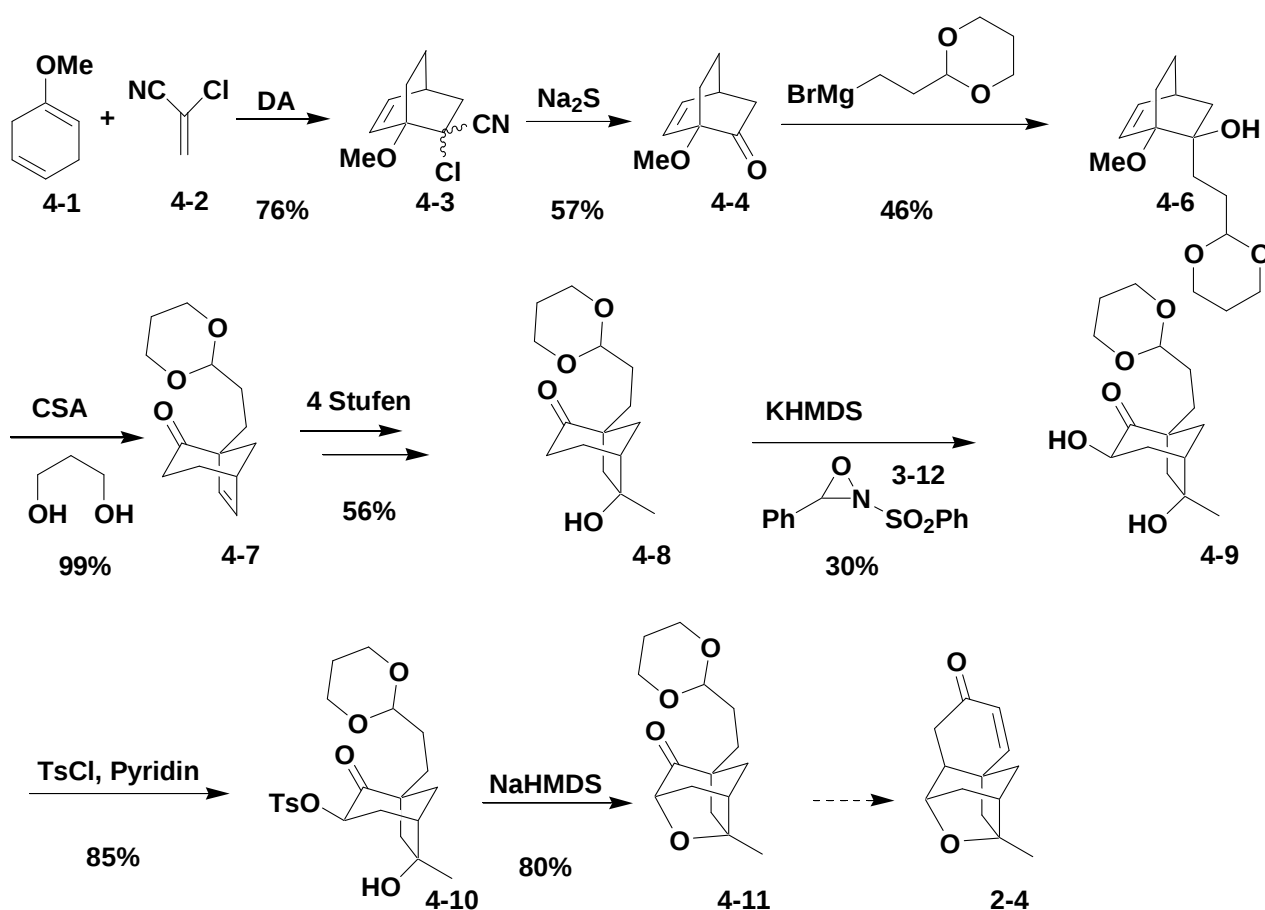
Mit der sanfteren CeCl₃-unterstützten NaBH₄-Reduktion nach Luche⁵⁷ trat zwar keine grundsätzliche Zerstörung des Edukts auf, jedoch führte diese Variante nicht zum gewünschten vinylogenen Halbacetal, sondern das Intermediat cyclisierte direkt zum Produkt **3-41**, was in 40% Ausbeute isoliert werden konnte.

**Schema 44:** Zerlegung des vinylogenen Esters **3-39** mit NaBH₄ und CeCl₃

An diesem Punkt gaben wir, in Anbetracht der bis dahin stark gestiegenen Zahl an effizienten Synthesen von Platensimycin (**1-1**), dieses Projekt auf.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zwei Ansätzen zur Synthese der Kernstruktur von Platensimycin **3-2** nachgegangen wurde. Der erste, in meiner Diplomarbeit begonnene Ansatz über eine Pinakolumlagerung vom [2.2.2]-Bicyclus zum [3.2.1]-bicyclischen Kernmotiv des Platensimycins zu gelangen, scheiterte an der α -Oxidation des [3.2.1]-Bicyclus **3-11** (Schema 34). Zwar konnte in unserem Arbeitskreis durch eine Variante dieser Route noch gezeigt werden, dass dieser Ansatz prinzipiell möglich ist, jedoch mit einigen Umwegen und teilweise schlechten Ausbeuten (Schema 46).⁵⁸

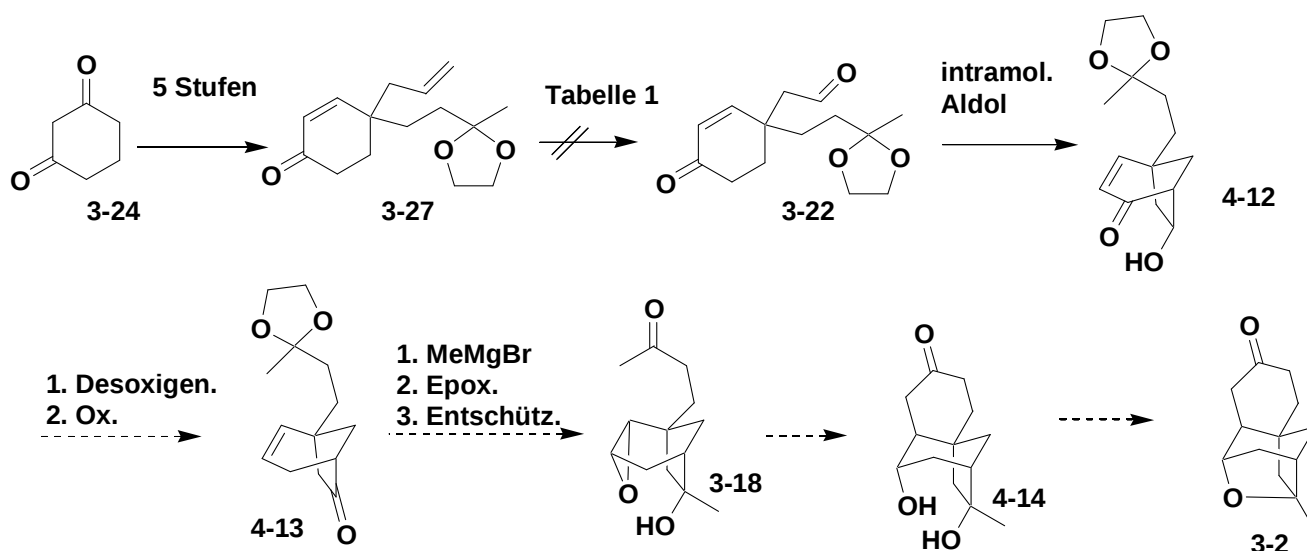


Schema 45: Formale Synthese des Platensimycin Kernmotivs über eine Pinakol-Umlagerung

Die Variante startete mit dem reduzierten Anisol **4-1**, das mit Chloracrylnitril in einer Diels-Alder-Reaktion (DA) und nachfolgender Hydrolyse mit Na_2S in das [2.2.2]-bicyclische Keton **4-4** überführt wurde. Das Keton **4-4** konnte nach der Grignard-Reaktion mit Acetal-geschütztem 3-Brompropanal mit CSA in den [3.2.1]-Bicyclus **4-7**

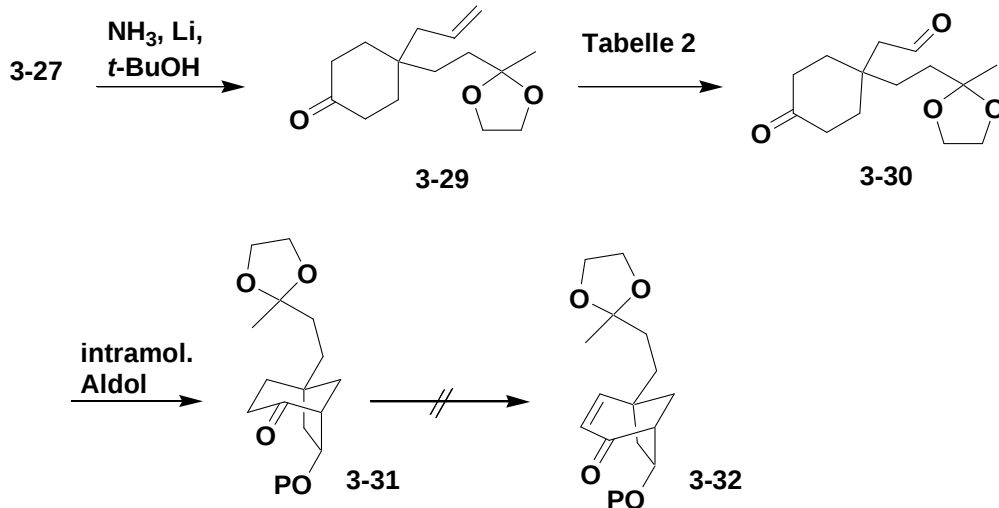
überführt werden. Die Pinakolumlagerung gelang am besten in Gegenwart von Propan-1,3-diol. Über vier Stufen wurde der Alkohol **4-8** generiert, der mit dem Oxaziridin **3-12** in α -Position zum Keton oxidiert werden konnte. Auch hier konnte die Oxidation nur mit geringen Ausbeuten realisiert werden. Im so erhaltenen Diol **4-9** wurde dann mit Tosylchlorid und Pyridin der sekundäre Alkohol tosyliert, um eine Abgangsgruppe für eine intramolekulare S_N -Reaktion zu generieren. Die nun folgende Ethersynthese zum Tricyclus **4-11** konnte in guten Ausbeuten realisiert werden und zeigt die prinzipielle Machbarkeit dieses Syntheseansatzes. Dieser, an sich vielversprechende und elegante Ansatz wurde in Anbetracht der schon publizierten effizienten Synthesen und der doch großen Anzahl von benötigten Stufen nicht weiter verfolgt.

Der zweite, im Laufe dieser Arbeit verfolgte Ansatz, startete mit einer zweifachen Alkylierung des vinylogenen Esters **3-23** (Schema 46). Anschließende Reduktion zum vinylogenen Halbacetal und dessen Hydrolyse führte zum Enon **3-27**, das wir nach Olefinspaltung durch intramolekulare Aldolkondensation zum Bicyclus **4-12** cyclisieren wollten. Nach Entfernung der Carbonylfunktion durch beispielsweise eine radikalische Barton-Desoxygenierung und Einführung des Methylsubstituenten wollten wir das Epoxid **3-18** erreichen. Intramolekulare Epoxidöffnung und anschließende Etherbrückenbildung mit TFA sollte uns dann schlussendlich zum tetracyclischen Kernmotiv **3-2** von Platensimycin führen. Dieser Ansatz scheiterte jedoch an der oxidativen Spaltung des endständigen Olefins in **3-27** in Gegenwart eines Enons.



Schema 46: Alternatives Synthesevorhaben

Der Versuch, einen Umweg über die Reduktion des Enons **3-27** vor der oxidativen Spaltung der C-C Doppelbindung zu gehen, scheiterte daran, dass es uns nicht gelang, die Doppelbindung nach der Cyclisierung wieder einzuführen (Schema 49).



Schema 47: Umweg über Entfernung und wieder Einführung der Doppelbindung

An diesem Punkt entschieden wir uns, nach großen synthetischen Anstrengungen und mehreren retrosynthetischen Ansätzen, für die Einstellung dieser Arbeiten auch deshalb, weil in der Literatur schon ausreichend viele und wesentlich kürzere synthetische Zugänge existierten. Unsere Synthese ließ keinen Vorteil mehr für die Forschergemeinschaft erwarten.

Kapitel 2

5. Einleitung

Die Attraktivität von Gold und Platin beschränkte sich lange Zeit auf ihren materiellen Wert als Zahlungsmittel, Schmuck oder zum Herstellen von Kunst. Die goldglänzende Farbe des Goldes fasziniert, motiviert und inspiriert Menschen seit Jahrtausenden und tut es bis heute. Ganze Kontinente wurden wegen der Gier nach Gold entdeckt und ausgebeutet und riesige Menschenwanderungen während dem großen „Gold-Rush“ in Kalifornien (1845–1855) waren die Folge der großen Anziehungskraft dieses Metalls. Durch die hohe Oxidationsbeständigkeit, die es diesen Metallen erlaubt, in der Natur gediegen vorzukommen, galten Gold und Platin, obgleich schon von Alchimisten erforscht, als chemisch inert. Da die Besonderheiten bei Gold etwas stärker ausgeprägt sind, werden die meisten Fakten anhand dieses Metalls deutlich gemacht.

Die reichhaltige Koordinations- und metallorganische Chemie des Goldes wurde erst 1970 von Armer und Schmidbauer um den Gedanken an eine katalytische Aktivität erweitert.⁵⁹ Bis dahin galten Gold und auch Platin als katalytisch inaktiv. Nach einigen kleineren Arbeiten von Bone und Wheeler 1906⁶⁰ und Couper und Eley 1950⁶¹ wurde 1973 von Bond *et al.* eine bedeutende heterogene Gold-katalysierte Hydrierung von Alkenen publiziert.⁶² Es brauchte aber weitere zehn Jahre bis die Überlegenheit des Goldes als Katalysator in bestimmten Reaktionen erkannt wurde.⁶³ Die Aktivierung von Alkinen für die Addition von Nucleophilen,^{63c} die Oxidation von Propen zu Propenoxid, regioselektive Oxidationen von Alkoholen oder Kohlenhydraten mit molekularem Sauerstoff⁶⁴ oder die direkte Synthese von Wasserstoffperoxid aus O₂ und H₂^{65, 66} sind Meilensteine in der Goldkatalyse und zeigen ihr großes Potential. Das ausgewählte Gebiet der Aktivierung von Alkinen und Alkenen für nucleophile Angriffe durch Edelmetalltemplate, wie Au oder Pt (carbophile Lewisäuren), ist ein stark bearbeitetes und hochinteressantes Thema in der Metallkatalyse. Die durch Gold katalysierte Aktivierung von C-C- π -Bindungen wurde von Utimoto und Fukuda zunächst für den Angriff von Alkoholen, Wasser und Aminen untersucht⁶⁷ und von Hashmi *et al.* auf die Addition von Alkenen⁶⁸ erweitert. Die Isomerisierung von Alkinylfuranen mit Enin-Teilstruktur zu Phenolen an verschiedenen Au(III)-Templaten war der Ausgangspunkt mehrerer Publikationen.⁶⁹ Für diese Reaktion konnte Echavarren *et al.* die Beteiligung von Gold-Carben-Spezies nachweisen.⁷⁰ Nach diesen und anderen Arbeiten gab es ab dem Jahr 2000

einen zahlenmäßig beeindruckenden Anstieg an Publikationen zur Goldkatalyse,^{71a} die in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefasst sind.⁷¹ Ein Großteil dieser Gold-, wie auch der Platin-katalysierten Transformationen basieren auf der weichen (nach HSAB-Modell) und dadurch carbophilen (die meisten Lewissäuren gelten als oxophil) Lewisäure-Eigenschaft dieser Metalle, die es ihnen erlaubt, Kohlenstoff-Kohlenstoff- π -Bindung für verschiedene nucleophile Angriffe zu aktivieren. Dadurch sind C-C-, C-O-, C-N- und C-S-Bindungsknüpfungen zugänglich und neuartige, atomökonomische Synthesewege zu komplexen Strukturen möglich geworden. Diesen Themenbereich, der weitaus umfangreicheren Gold- und Platinchemie, soll diese Arbeit beleuchten und zusammenfassen.

Die „Alkinophilie“ des Goldes, wodurch Reaktionen, die mit diesem Metall katalysiert werden, sehr tolerant gegenüber funktionellen Gruppen sind und die wahrscheinlich kinetische und relativistische Ursachen hat, ist ein entscheidendes Detail der Goldkatalyse (siehe Abschnitt 6.2).⁷²

Ein weiterer, noch nicht ganz geklärter Punkt in der Goldkatalyse, ist die Frage, ob die mit vielen Beispielen versehene Cycloisomerisierung von Eninen über die von Echavarren beschriebenen Carbenoide oder eine nicht-klassische carbokationische Zwischenstufe verlaufen.^{73,74} Es mehren sich jedoch die Annahmen, dass die nicht-klassische carbokationische Zwischenstufe die wichtigere ist.⁷⁵ Eine schöne Zusammenfassung über die denkbaren Reaktionsmechanismen der Gold-katalysierten Reaktionen stammt ebenfalls von Hashmi.⁷⁶

Auch wenn die hier vorliegende Arbeit keine Antwort auf diese und andere noch ungeklärten Fragen geben kann, sollen im Folgenden, nach einem notwendigen Exkurs in die sehr interessante theoretische Chemie des Goldes, ausgewählte Gold- und Platinkatalysierte Transformationen und einige Anwendungen in der Naturstoffsynthese vorgestellt werden. Die im Laufe dieser Doktorarbeit entdeckten neuen Gold, bzw. Platin-katalysierten Tetrahydrofuran- und -pyransynthesen, sind ein Baustein für das „sich klärende“ Modell der Edelmetall-katalysierten Transformationen und ein Beitrag zum Reaktionskatalog der Naturstoffsynthese.

6. Theorie des Goldes

Gold und Platin besetzten nicht nur in der nicht-chemischen Welt eine Sonderstellung. Nahezu jeder Erwachsene kennt das Element Gold und es ist das wahrscheinlich älteste, dem Menschen bekannte. Die Funde der Varna Nekropolis (Bulgarien), wurden auf das 5. Jahrtausend v. Chr. datiert, also zu Beginn oder sogar noch vor der frühen Bronzezeit.⁷⁷ Ein hohes positives Normalpotential ist für die geringe Reaktivität dieser Elemente verantwortlich und ermöglicht es ihnen, in der Natur gediegen (in elementarer Form), bei Gold in Form von Nuggets, vorzukommen. Die für Gold bekannten Oxidationsstufen sind $-I$, 0 , $+I$, $+II$, $+III$ und $+V$,⁷⁸ wobei $+III$ und 0 die stabilste darstellt und $+V$ ein Sonderfall ist. Interessant ist hier, dass die erste Ionisierungsenergie für Gold wesentlich höher ist als für Ag und Cu, die zweite jedoch sehr viel niedriger, was auf das relativistisch stabilisierte $6s$ -Orbital, bzw. die relativistisch destabilisierten $5d$ -Orbitale (Abschnitt 2.1) zurückzuführen ist. Für die homogene Goldkatalyse sind die Oxidationsstufen $Au(I)$ und $Au(III)$ zu betrachten, für die heterogene Goldkatalyse kommt Gold meist in seiner elementaren Form, immobilisiert auf Oberflächen oder als Nanopartikel zum Einsatz. Die Oxidationsstufe $-I$, die für die pseudo-halogenide Eigenschaft dieses Elements verantwortlich ist, hat ebenfalls relativistische Ursachen und ist, wie die äußerst instabile Oxidationszahl $-V$, ein Sonderfall und soll hier nicht diskutiert werden. Platin kommt in der Katalyse meist in der Oxidationsstufe $+II$ zum Einsatz.

$Au(I)$ disproportioniert ohne stabilisierende, lewis-basische Liganden in wässriger Lösung spontan zu $Au(III)$ und $Au(0)$. Stabilisierend wirken beispielsweise lewisbasische Phosphin- oder Stickstoffliganden der Form R_3P oder R_3N . Die meisten Katalysatoren der Form $R_3PAu(I)Cl$ sind in wässriger oder methanolischer Lösung stabil. Sie kommen in ihrer dehalogenierten Form, also nach Salzmetathese durch Silbersalze, wie $AgSbF_6$, $AgBF_4$ oder $AgTFA$, mit schwach koordinierenden Anionen in Katalysen zum Einsatz, die ohne Luftausschluß auskommen.

Die fast ausschließlich lineare Koordinationschemie von $Au(I)$ (d^{10} -Metallfragment)⁷⁹ ist unter anderem für die Schwierigkeiten bei der Verwendung chiraler Liganden in Gold-katalysierten Reaktionen verantwortlich.⁸⁰ $Au(III)$ und Platin(II) weisen als d^8 -Metallfragmente häufig quadratisch planare Koordinationsmuster auf.

Nach dem HSAB-Prinzip⁸¹ von Pearson gehören $Au(I)$, $Au(III)$ und $Pt(II)$ zu den weichen Lewis-Säuren. Lange versuchte man, diese Tatsache zur Erklärung für die

„Alkinophilie“ der Au(I) und Au(III) Katalysatoren zu verwenden, was aber an der geringeren Stabilität von Alkin- gegenüber Alken-Au-Komplexen scheitert.⁸² Besser wird die Besonderheit der katalytischen Aktivität des Goldes, wie auch des Platins, bei der Betrachtung der beteiligten Grenzorbitale ersichtlich. Das Auftreten von relativistischen Effekten, die in diesen Elementen eine signifikante Größe erreichen, erklärt nicht nur die Farbe des Goldes oder seine Ionisierungsenergien, sondern kann auch zur Klärung der komplexen Reaktivität dieser Katalysatoren beitragen.⁸⁰ Um dem Einfluss der relativistisch verzerrten Grenzorbitale in Gold- und auch Platin-katalysierten Transformationen näher zu kommen, sollen im Folgenden die nötigen Grundlagen gegeben werden.

6.1. Der relativistische Effekt in schweren Atomen

Die relativistischen Effekte in der Chemie beruhen auf der hohen Geschwindigkeit der kernnahen s-Elektronen und ihrer daraus resultierenden Massenzunahme.⁸³ Diese relativistische Massenzunahme führt zu einer energetischen Stabilisierung und Kontraktion der s und p-Orbitale (direkter Effekt, Abbildung 1), wodurch die Kernladung stärker abgeschirmt wird.

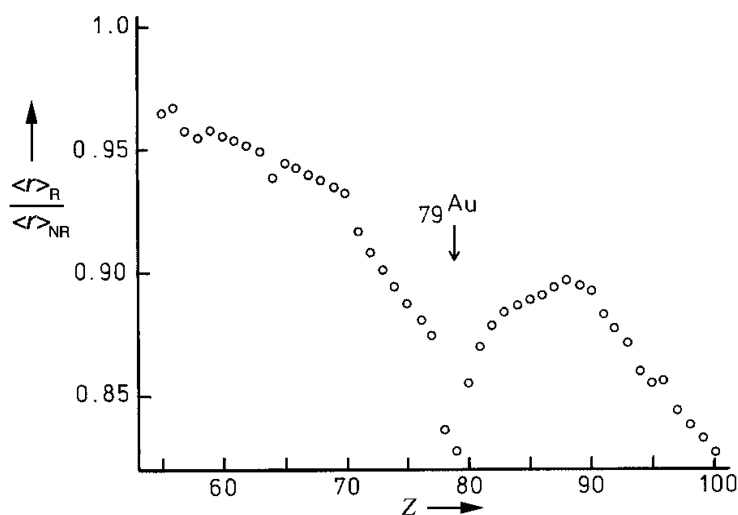


Abbildung 1: Verhältnis relativistischer ($\langle r \rangle_R$) und nichtrelativistischer ($\langle r \rangle_{NR}$) berechneter 6s-Orbitalradien in den Grundzuständen der Elemente 55–100.^{84,85}

Der indirekte Effekt betrifft die weiter außen liegenden d- und f-Orbitale. Er ist bedingt durch die stärkere Abschirmung der Kernladung, wodurch diese Orbitale energetisch destabilisiert und expandiert werden. Dieser Effekt nimmt etwa mit Z^2 (Z = Kernladungszahl) zu und erreicht bei Gold ein Maximum (relativistisches

Goldmaximum) und damit eine ähnliche Stärke wie andere Schalenstruktureffekte. Abbildung 1 zeigt den direkten Effekt anhand des Koeffizienten der relativistisch und nichtrelativistisch berechneten 6s-Orbitalradien in den Elementen 55–100. Das Minimum bei Au ($Z = 79$) ist deutlich erkennbar. Auch gut zu erkennen ist die Ähnlichkeit zu Platin ($Z = 78$) und, in etwas geringerem Maße, auch zu Quecksilber ($Z = 80$).

Theoretische Berechnungen auf hohem Niveau für die Elektronendichteverteilung in UF_6 (Abbildung 2) zeigen die Expansion der d- und f-Orbitale in sehr anschaulicher Weise und machen die Stärke dieses Effektes deutlich.

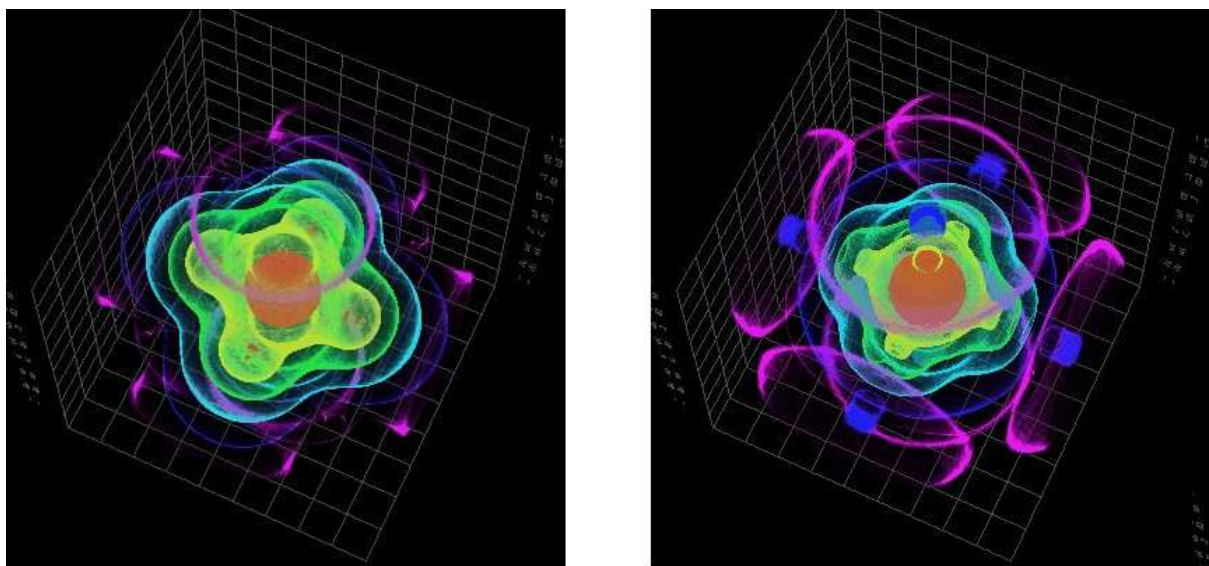


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt die nicht-relativistisch (links) und relativistisch (rechts) berechneten e^- -Dichteverteilungen von UF_6 . Die Dichte wird in einer logarithmischen Skala gezeigt. Lila zeigt sehr geringe e^- -Dichte, rot zeigt sehr hohe e^- -Dichte. Beide Abbildungen benutzen dieselbe Farbskala. Diese 3D-Darstellungen wurden mit dem MOLFDIR-Paket⁸⁶ von Jo Asplin (Universität Tromsø, Norwegen) berechnet.

Relativistische Effekte erklären einige Unterschiede zwischen der fünften und sechsten Periode im Periodensystem. Das berühmteste Beispiel ist wahrscheinlich der Unterschied in der Farbe zwischen den Metallen Gold und Silber, aber auch der Aggregatzustand von elementarem Quecksilber bei Raumtemperatur ist eine Auswirkung der relativistisch expandierten d-Orbitale. Schon mit dem Auge kann man an der Farbe die starken relativistischen Effekte in Gold und ihr Fehlen bei Silber erkennen. Die goldgelbe Farbe des Elementes Gold kommt durch den verringerten energetischen Abstand der 6s- (kontrahiert) und 5d- (expandiert) Grenzorbitale zustande. Dadurch kann blaues Licht absorbiert werden und das Metall

erscheint in seiner charakteristischen Farbe. In Silber sind die Effekte noch zu schwach und damit die Bandlücke zu groß, um sichtbares Licht zu absorbieren. Nicht relativistisch betrachtet wären die Unterschiede in den Grenzorbitalenergien von Silber (4d und 5s) und Gold (5d und 6s) annähernd identisch. Diese Effekte treten sowohl in den elementaren Metallen als auch in ihren Verbindungen auf. Anhand der theoretischen Berechnungen für die hypothetischen Hydride von Ag und Au (Abbildung 3) mit und ohne relativistische Korrektur sind die Auswirkungen auf die Molekülorbitalenergien klar erkennbar.

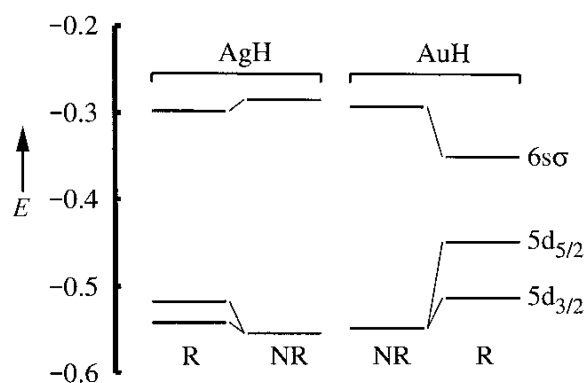


Abbildung 3: Relativistische (R) und nichtrelativistische (NR) Orbitalenergien von AgH und AuH. Die Daten stammen von Desclaux und Pyykkö,⁸⁷ die daraus und aus den Bindungslängen folgerten: „... that the chemical difference between silver and gold may mainly be a relativistic effect.“ E in Hartree.

Auch der von Schmidtbauer geprägte Begriff der „Aurophilie“,⁸⁸ der die starke attraktive Wechselwirkung zwischen kationischen Au(I)-Zentren beschreibt, wird den relativistischen Effekten zugeordnet. Durch die expandierten d-Orbitale wird die ohnehin weiche Schale des Goldes noch besser polarisierbar. Durch die induzierten Dipole kann die positive Ladung „delokalisiert“ werden, und die Goldatome können sich gegenseitig stabilisieren. Wichtig ist auch die Tatsache, dass die hohe erste Ionisierungsenergie von Gold, die auch für die außergewöhnlich starke Lewisacidität verantwortlich ist (9.22 eV gegenüber 7.57 eV bei Ag), und seine hohe Elektronegativität (2.4 gegenüber 1.9 bei Ag oder Cu) durch die relativistische Kontraktion des 6s-Orbitals zustande kommt. Andererseits ist die zweite Ionisierungsenergie wesentlich geringer, was auf die relativistisch destabilisierten 5d-Orbitale zurückzuführen ist.

6.2. Bindungsverhältnisse in Gold-Alken- und -Alkin-komplexen (Alkinophilie)

Übergangsmetallkomplexe mit Alkinen oder Alkenen als π -gebundene Liganden, werden üblicherweise mit dem Dewar-Chatt-Duncanson-(DCD)-Modell⁸⁹ betrachtet, welches die chemische Bindung als eine Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zweier Fragmente mit geradzahlgiger Elektronenkonfiguration auffasst.^{90, 91} Nach diesem Modell können für Alkene oder Alkine als Liganden vier Beiträge zur Bindung ausgemacht werden (Abbildung 4). Für die Überlappung der $\pi_{||}$ -Orbitale ergeben sich die σ -symmetrische $M \leftarrow L$ Hinbindung (Metall- $d_z^2 \leftarrow \text{Ligand-}\pi_{||}$) und die π -symmetrische $M \rightarrow L$ -Rückbindung (Metall- $d_{xz} \rightarrow \text{Ligand-}\pi_{||}^*$). Die hierzu orthogonal stehenden $\pi_{\perp}$ -Orbitale führen zu zwei weiteren, aber schwächeren Wechselwirkungen. Eine π -symmetrische $M \leftarrow L$ -Hinbindung (Metall- $d_{yz} \leftarrow \text{Ligand-}\pi_{\perp}$) und eine δ -symmetrische $M \rightarrow L$ -Rückbindung (Metall- $d_{xy} \rightarrow \text{Ligand-}\pi_{\perp}^*$), welche wegen ihrer Symmetrie nur wenig zur Stabilisierung des Komplexes beiträgt.⁹⁰

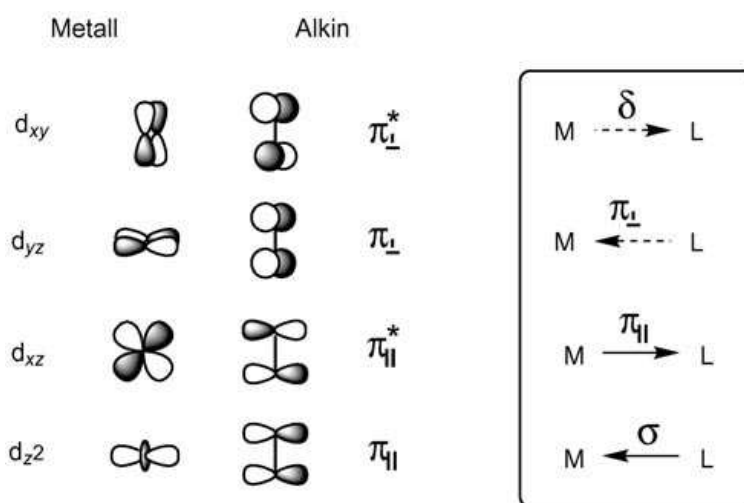


Abbildung 4: Qualitatives Orbitaldiagramm für die Wechselwirkung zwischen einem Übergangsmetallzentrum und einem Alkinliganden.^{71c}

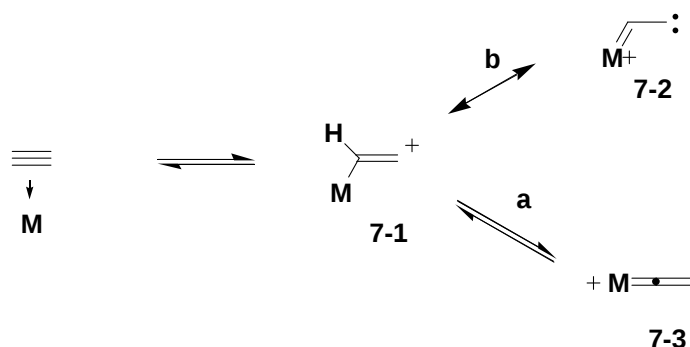
Hier ist ein wesentlicher Unterschied von Au(I)- zu Au(III)-Katalysatoren zu sehen. Die ohnehin schwache π -Rückbindung vom Goldfragment in das antibindende π^* -Orbital des Liganden ist in Au(III)-Komplexen durch die schlechtere Überlappung der beteiligten Orbitale reduziert, was zu Unterschieden in der katalytischen Aktivität führen kann und unterschiedliche Reaktionspfade ermöglicht. Computerchemische Analysen weisen Ethen, im Vergleich zu Acetylen, als stärkeren σ -Donor aus,⁹² was

im Gegensatz zu der in Gold-katalysierten Reaktionen beobachteten Alkinaffinität steht. Da Gold offensichtlich nicht selektiv Alkine komplexiert, hat sich die Annahme erhärtet, dass die Alkinophilie des Goldes kinetische Ursachen hat.^{71c} Alkine haben energetisch tiefer liegende HOMOs und LUMOs als vergleichbare Alkene und sind dadurch weniger nucleophil und stärker elektrophil.⁹³ Die Au-Alkin Komplexe sollten dadurch ebenfalls tiefer liegende LUMOs für den nucleophilen Angriff haben als die Au-Alken Komplexe, was zu einer kinetischen Bevorzugung des Alkins gegenüber dem Alken führt.⁷⁶

7. Homogene, Gold-katalysierte organische Reaktionen

Gold-katalysierte Reaktionen weisen bemerkenswerte Qualitäten und Selektivitäten auf. Die meisten Katalysezyklen der Metathese mit Rh oder Ir und viele C-C-Knüpfungsreaktionen mit Pd und Cu beinhalten oxidative Addition und reduktive Eliminierung. Durch Phosphinliganden stabilisierte Au(I)-Zentren wechseln ihre Oxidationszahl nicht während des Durchgangs durch den Katalysezyklus und neigen daher nicht zu oxidativer Addition oder β -Eliminierungen, was neue Reaktionspfade und Produkte zugänglich macht und dem Gold eine Sonderstellung in der Übergangsmetallkatalyse verschafft. In der Regel sind Gold-katalysierte Transformationen sicher und einfach durchzuführen und erfordern keine besondere Schutzgastechnik. Einfachste Ausgangsmaterialien können auf sehr atomökonomische Weise in wesentlich komplexere Strukturen überführt werden, was diese Transformationen sehr interessant für die Naturstoffsynthese macht. Die meisten der Gold-katalysierten Reaktionen sind chemoselektiv für C-C- π -Systeme, was eine Fülle von funktionellen Gruppen zulässt und Schutzgruppenmanipulationen häufig unnötig macht. Aus diesen Gründen kann die Goldkatalyse zur Vereinfachung von Synthesewegen und zur Ökonomie der Stufen in der Naturstoffsynthese beitragen.

Um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu überschreiten, beschränkt sich dieser Abschnitt auf die Aktivierung von C-C-Mehrfachbindungen durch Gold oder Platin für nucleophile Angriffe. Für die Beschreibung dieser Aktivierung bedienen sich viele Arbeiten einer Gold-Vinyliden-Zwischenstufe, die schon aus anderen Metallaktivierungen bekannt ist (Schema 48).

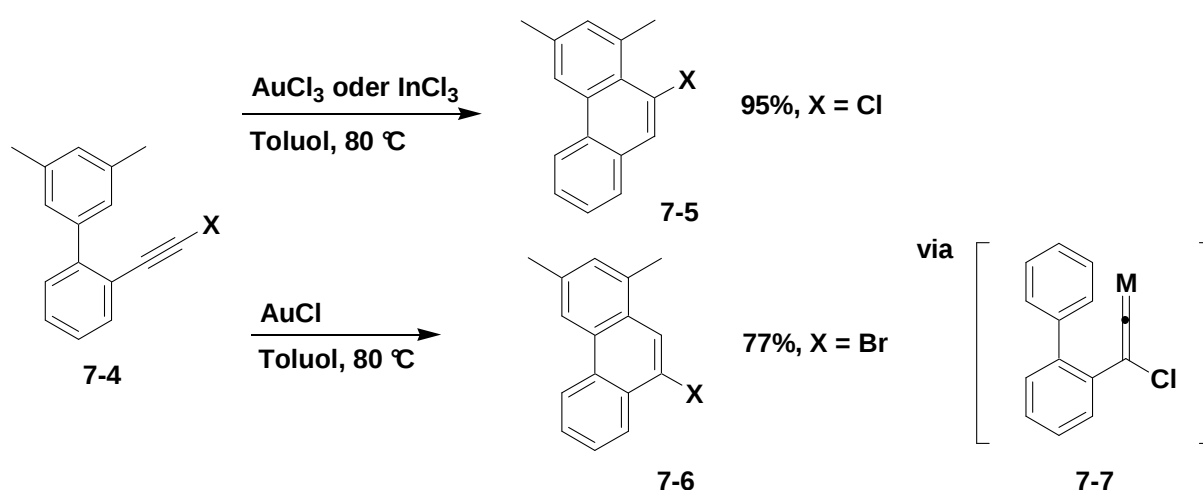


Schema 48: Die Bildung einer Vinyliden-Zwischenstufe **7-1** gilt als fundamentaler Prozess bei der Aktivierung von Alkinen durch Edelmetalltemplate.

Für die postulierten reaktiven Zwischenstufen liegen in fast allen Fällen keine physikalischen Beweise vor. Die vorgeschlagenen Mechanismen für diese Reaktionen basieren weitgehend auf der Analyse des Reaktionsverlaufs der Produkte und theoretischen Studien. Ein besseres Verständnis der Intermediate ist Teil der Forschung und sollte sowohl die Vorhersagbarkeit wie auch das Katalysator-Design stark verbessern.

7.1. Einfluss der Oxidationsstufe des Goldfragments auf den Reaktionsverlauf

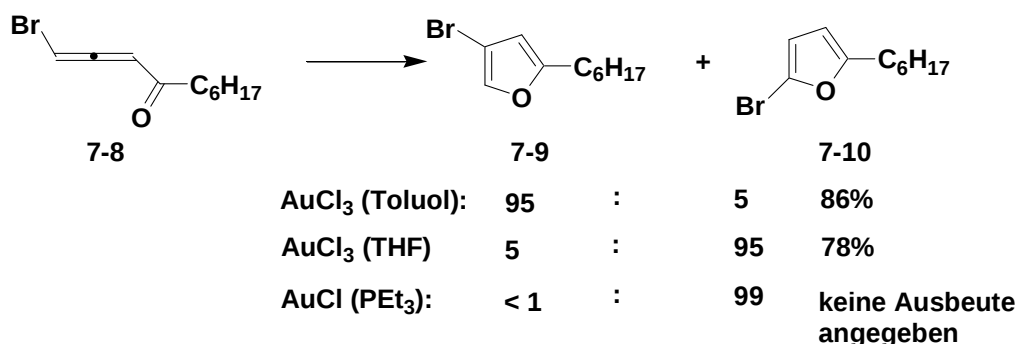
Der weiter vorne erwähnte Einfluss der Oxidationsstufe des Goldzentrums auf die katalytische Eigenschaft wird in der Phenantren-Synthese von Fürstner deutlich (Schema 49).⁹⁴



Schema 49: Phenantrensynthese von Fürstner

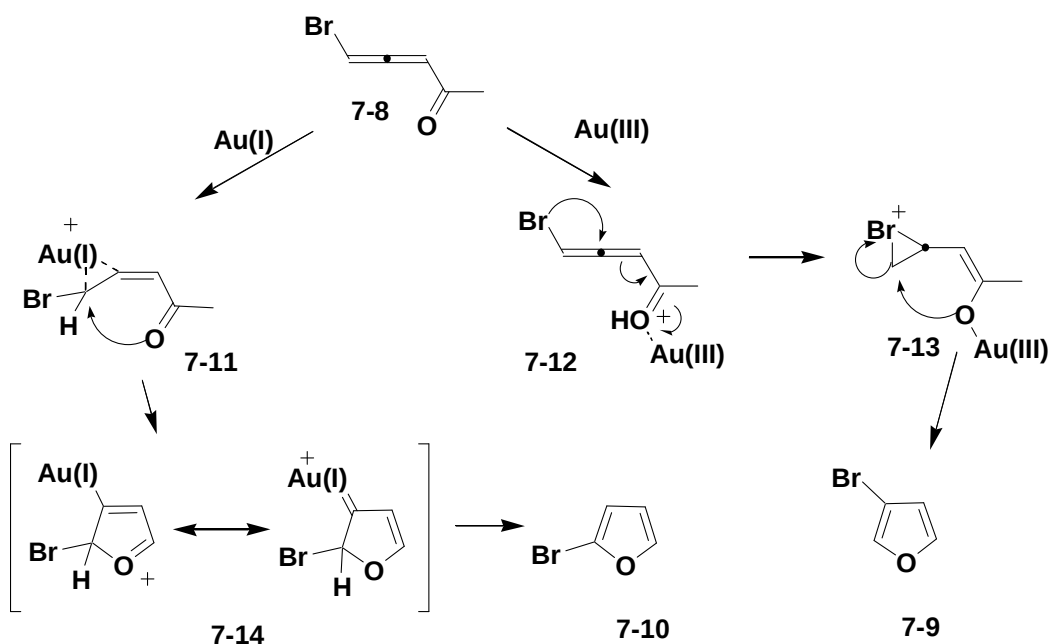
Durch die schwächere Rückbindung sowohl für AuCl_3 als auch für InCl_3 reagiert das primär gebildete Intermediat unter formaler Hydroarylierung der Dreifachbindung, nach einem Friedels-Crafts-artigen Mechanismus. Bei Verwendung des elektronenreicheren Au(I)Cl wird durch die stärkere Rückbindung die Vinyliden-Zwischenstufe 7-7 (Schema 48) durch 1,2-Verschiebung zugänglich, was zu dem regioisomeren Phenantren führt. Theoretische Untersuchungen haben diesen Mechanismus nachträglich untermauert.⁹⁵

Ein weiteres Beispiel für die unterschiedliche Regioselektivität der Oxidationsstufen von Au(I) und Au(III) bietet eine Arbeit von Gevorgyan über die Synthese von halogenierten Furanen aus Bromallenketonen.⁹⁶



Schema 50: Regiodivergente Synthese der halogenierten Furane **7-9** und **7-10**. Vermutlich verhindert die Komplexierung des THFs an das Au(III)-Zentrum die Aktivierung über das Keton

Auch hier sind zwei divergente Reaktionswege möglich. In ihrer Arbeit konnten die Autoren dies eindrucksvoll durch den Wechsel des Lösungsmittels von Toluol zu THF zeigen. THF koordiniert an das Au(III)-Zentrum und schwächt damit seinen oxophilen Charakter derart ab, dass sich die Selektivität umkehrt. Auch hier kann der Unterschied in den Selektivitäten über das Auftreten oder nicht Auftreten einer Vinyliden-Zwischenstufe erklärt werden (Schema 51).



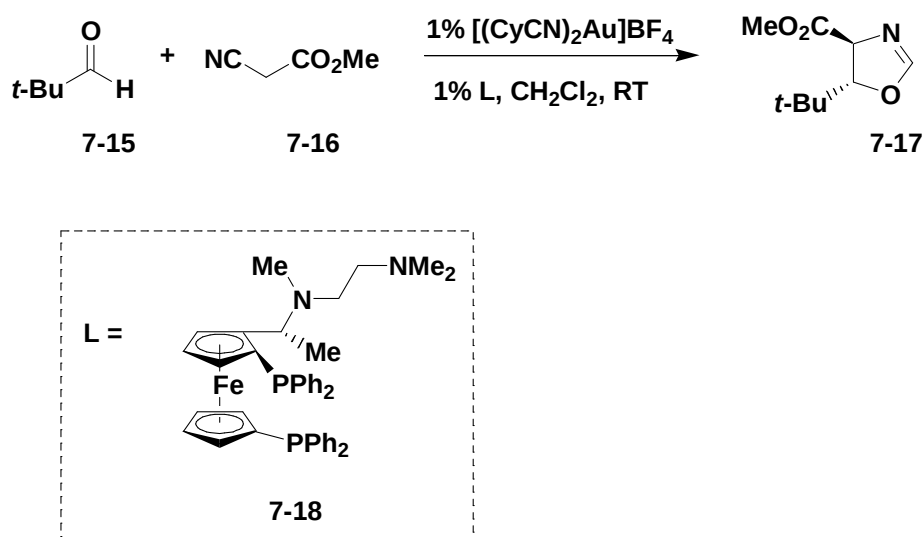
Schema 51: Zwei divergente Reaktionspfade sind denkbar. π -Aktivierung und oxophile-Aktivierung hängen mit der Oxidationsstufe des Gold-Katalysators zusammen und liefern in diesem Fall divergente Produkte.

Gevorgyan gibt in seiner neueren Arbeit eine Zusammenfassung über die denkbaren Reaktionswege für Brønsted- oder Lewis-saure oxo-Aktivierung, und den von Au und

Pt ermöglichen Reaktionsweg über eine Aktivierung des π -Systems zur Vinyliden-Zwischenstufe, bzw. zum nicht-klassischen Carbokation.⁹⁷

7.2. Chirale Liganden in Gold-katalysierten Reaktionen

So zahlreich die Publikationen über neue Gold-katalysierte Transformationen sind, so klein ist deren Anzahl über chirale Goldkatalysatoren. Ito, Sawamura und Hayashi konnten 1986 eine asymmetrische Aldolreaktion vorstellen, die von $[\text{Au}(\text{CNCy})_2]\text{BF}_4$ und dem chiralen Phosphinferrocen-Liganden **7-18** katalysiert wurde (Schema 52).⁹⁸ Es wird jedoch vermutet, dass beide Phosphine des Liganden an das Gold koordinieren und so ein sehr untypisches, vierfach koordiniertes Au(I)-Zentrum als Intermediat auftritt. Das macht diese Reaktion zu einem speziellen Fall, der schwer standardisierbar ist.



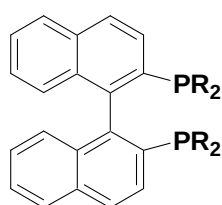
Schema 52: Beispiel für die Verwendung eines chiralen Phosphinliganden in der Goldkatalyse

Die Arbeit von Ito, Sawamura und Hayashi brachte lange keine weiteren chiralen Au-Katalysatoren für die stereoselektive Synthese hervor. Toste konnte 2007 über eine enantioselektive Au(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Azlactonen, wie **7-19**, mit elektronenarmen Alkenen berichten (Schema 53).⁹⁹ Die in Schema 53 aufgelisteten Ergebnisse zeigen keinen klaren Trend, der im Zusammenhang mit dem sterischen Anspruch des Liganden steht. So führen DTBM-Segphos **7-24** und Cy-Segphos **7-26** zu denselben ee-Werten. Einen größeren Einfluss scheint der

Elektronenreichtum des Liganden auf die Reaktivität und damit auf die unterschiedlichen Selektivitäten zu haben (Eintrag 4 und 5 in Schema 53).

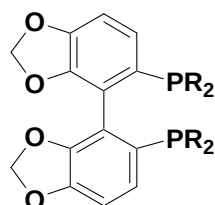


Kat.	Ausbeute	ee	
(<i>R</i>)-BINAP(AuOBz) ₂	78%	8%	(1)
(<i>R</i>)-Segphos(AuOBz) ₂	81%	40%	(2)
(<i>R</i>)-Xylyl-BINAP(AuOBz) ₂	63%	24%	(3)
(<i>R</i>)-DTBM-Segphos(AuOBz) ₂	81%	83%	(4)
(<i>S</i>)-Cy-Segphos(AuOBz) ₂	70%	88%	(5)



BINAP, R = Ph 7-22

xylyl-BINAP

R = 3,5-(CH₃)₂-Ph 7-23

Segphos, R = Ph 7-24

DTBM-Segphos,

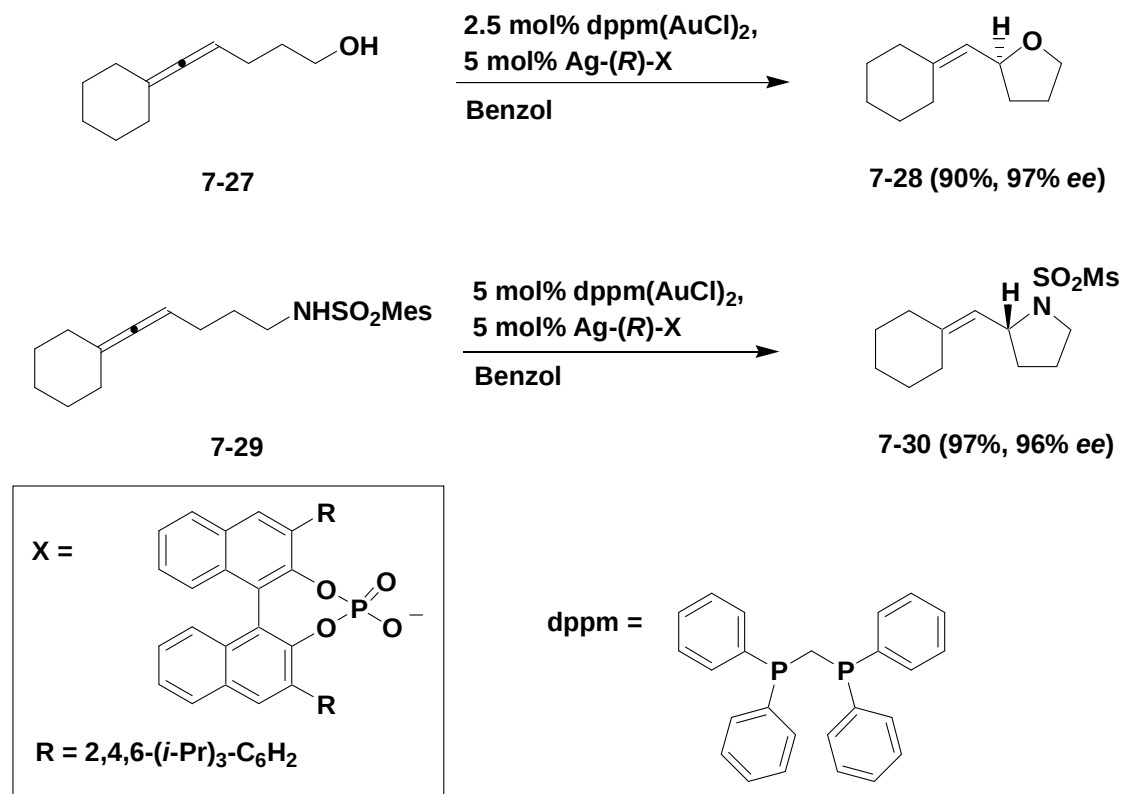
R = (3,5-(*t*-Bu)₂-4-OMe)-Ph 7-25

Cy-Segphos,

R = cyclohexyl 7-26

Schema 53: Arbeiten von Toste zu chiralen Liganden in der Goldkatalyse

Der Grund für die geringe Wirksamkeit von chiralen Liganden liegt möglicherweise in der Bevorzugung der zweifachen, linearen Koordinationschemie von kationischen Au(I)-Zentren. Die Wirkung eines einzähnigen chiralen Liganden ist dadurch, auf Grund des räumlichen Abstands zwischen Träger der chiralen Information und Reaktionszentrum, schwierig. Die Verwendung von bidentalen chiralen Liganden ist erschwert, da für eine katalytische Aktivität die Abstraktion eines Liganden nötig ist. Eine Lösung für dieses Problem könnte die Verwendung chiraler schwach koordinierender Gegenionen sein. Sie könnten die benötigte chirale Umgebung am Reaktionszentrum schaffen und so eine steuerbare Stereoselektivität ermöglichen. Toste konnte diese Vermutung mit seiner Arbeit in Science 2007 bestätigen (Schema 54).¹⁰⁰

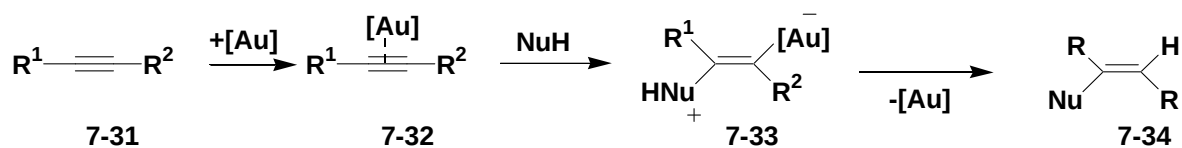


Schema 54: Verwendung von chiralen Gegenionen

Wie erwartet führte die Verwendung von chiralen Phosphin-Liganden für den Goldkatalysator zu keinen nennenswerten ee-Werten. Die Verwendung eines Silbersalzes mit dem chiralem Gegenion X führte dagegen zu ausgezeichneten Selektivitäten.

8. Nucleophile Angriffe an Au(I)-aktivierte C-C-Mehrfachbindungen

Eine der entscheidenden Eigenschaften von Katalysatoren mit Au(I)-Zentrum ist ihre Vorliebe für die Aktivierung von C-C-Mehrfachbindungen für nucleophile Angriffe. S-, N-, O-, und C-Nucleophile sind in der Literatur vertreten. Der allgemeine Fall einer nucleophilen Addition an ein [Au]-aktiviertes π -System ist in Schema 55 gezeigt.

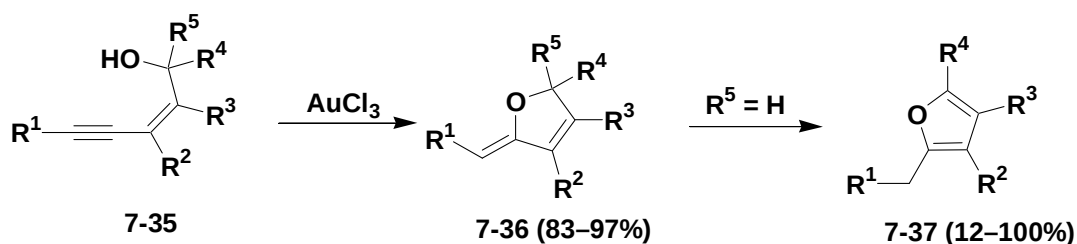


Schema 55: Allgemeiner Fall eines nucleophilen Angriffs an ein Au-aktiviertes C-C- π -System.

Der Mechanismus unterscheidet sich von den üblichen Übergangsmetallkatalysen dadurch, dass Gold keine oxidative Addition bzw. reduktive Eliminierung eingeht, also seine Oxidationszahl beibehält. Der erste Schritt ist die Aktivierung des π -Systems durch den Katalysator, gefolgt vom Angriff des Nucleophils. Es gibt starke Anzeichen, dass der Angriff des Nucleophil meist *anti* zum Gold stattfindet. Eines der wenigen Beispiele für eine *syn*-Addition stellt die Arbeit von Cinellu über die *syn*-Hydroxylierung von Norbornanen dar.¹⁰¹ Die so gebildete Vinylgold-Spezies **7-33** kann dann über abschließende Protodesaurierung zu den beobachteten Additionsprodukten weiterreagieren und den Katalysator regenerieren. Ein sehr frühes Beispiel aus dem Jahr 1976 für einen solchen Reaktionstyp gibt Thomas mit einer Gold-katalysierten Reaktion von wässrigem MeOH mit Alkinen.¹⁰² Da intermolekulare Reaktionen in der Goldkatalyse eher selten sind, liegt das Augenmerk hier auf intramolekularen Reaktionen. Gold kann nicht nur C-C-Dreifachbindungen aktivieren, sondern im Prinzip alle C-C- π -Systeme (Carbophile Lewisäure), wie Alkine, Alkene oder Allene. Gold-katalysierte Reaktionen enden in vielen Fällen nicht nach der nucleophilen Attacke, sondern bilden vor der Protodesaurierung reaktive Intermediate, die zu weiteren Umlagerungen oder Reaktionen befähigt sind, wodurch die beobachteten Komplexitätssteigerungen verständlich sind.

8.1. O-Nucleophile

Die von Hashmi veröffentlichte Furansynthese aus (*Z*)-3-Ethynylallylalkoholen, wie **7-35** (Schema 56) über die Zwischenstufe **7-36** bietet ein Beispiel für den Angriff eines O-Nucleophils an eine aktivierte C-C-Dreifachbindung.¹⁰³

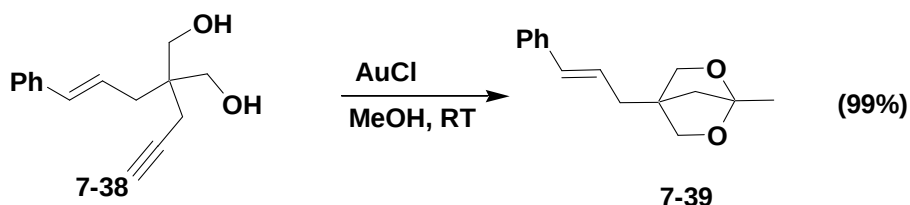


Schema 56: Intramolekularer Angriff eines O-Nucleophils an eine Gold-aktivierte C-C-Dreifachbindung

Das Alkylidenhydrofuran **7-36** tautomerisiert anschließend zum thermodynamisch stabileren Furan **7-37**. Ist R^5 verschieden von Wasserstoff, kann keine

Tautomerisierung stattfinden und die Reaktion endet beim Alkylidenhydrofuran **7-36**, wie Liu in seiner weiterführenden Arbeit zeigen konnte.¹⁰⁴

Durch die richtige Positionierung von zwei Hydroxyfunktionen sind bicyclische Ketale zugänglich, wie Genet zeigen konnte (Schema 57).¹⁰⁵



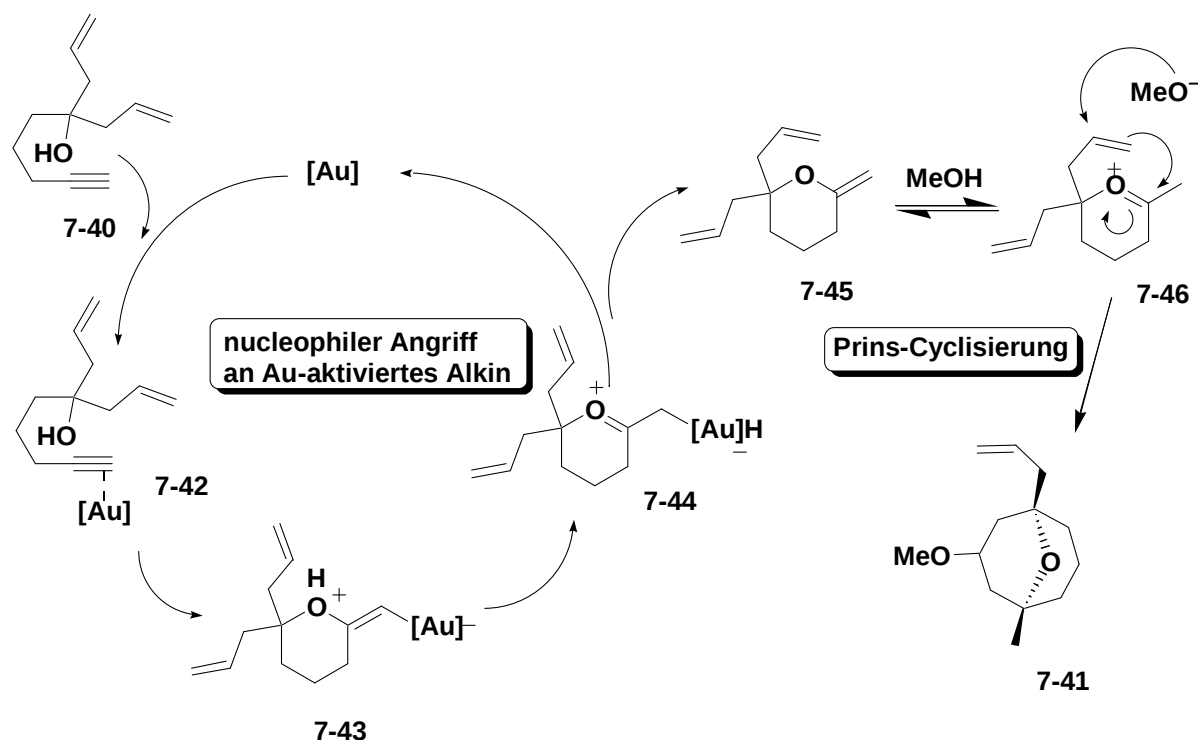
Schema 57: Doppelter nucleophiler Angriff an das Gold-aktivierte Alkin führt zu bicyclischen Ketalen.

An diesem Beispiel ist die Alkinophilie des Goldes erkennbar. Die styrole Seitenkette in **7-38** bleibt unberührt. Diese Besonderheit der Gold-katalysierten Reaktionen wird auch in der Arbeit von Barluenga erkennbar (Schema 58).¹⁰⁶



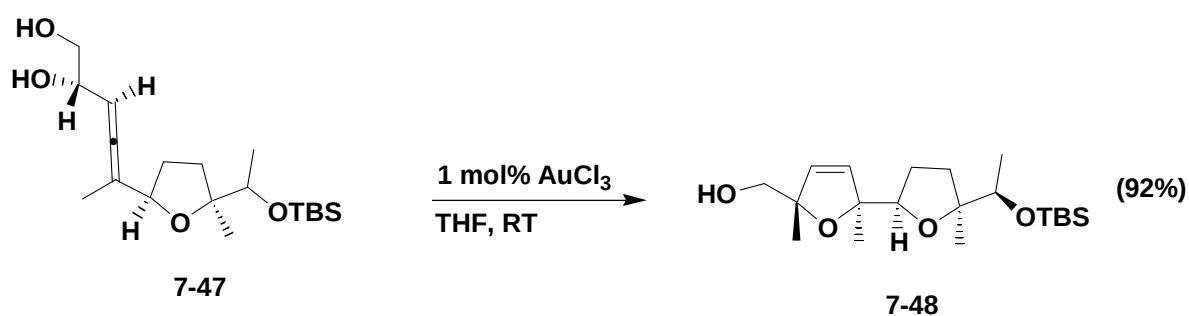
Schema 58: Tandem Cycloisomerisierung/Prins-Cyclisierung.

Die Tandem-Reaktion beginnt wahrscheinlich mit der Cyclisierung zum Enolether **7-45**. Das anschließend gebildete bicyclische Produkt **7-41** mit achtegliedrigem Ring entsteht wahrscheinlich über eine intramolekulare Prins-Reaktion. Der von Barluenga vorgeschlagene Mechanismus geht von der Aktivierung der C-C-Dreifachbindung nach erwähntem Muster aus (Schema 59). Die folgende 6-exo-Cyclisierung führt zur Vinyliden-Zwischenstufe **7-43**, die über Protodesaurierung zum exo-cyclischen Enolether **7-45** zerfällt. Diese Reaktion lässt sich auch mit Pt katalysieren, wodurch gewisse Analogien sichtbar werden.



Schema 59: Vorgeschlagener Mechanismus der Tandem Cycloisomerisierung/Prins-Cyclisierung nach Barluenga. Die eindeutige Bevorzugung des Alkins vor dem Alken ist Voraussetzung für diese Tandem-Cyclisierung.

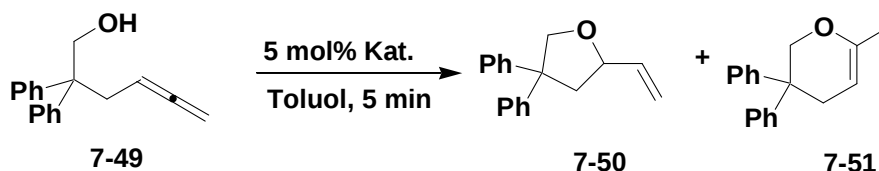
Ein Beispiel für eine Allenaktivierung durch AuCl_3 kommt aus einer Totalsynthese des Ionomycin Calcium Komplexes von Kocienzki (Schema 60).¹⁰⁷ Die Gold-katalysierte 5-*endo*-trig Cyclisierung führt zum Dihydrofuran **7-48**. Die 6-*endo*-trig Cyclisierung findet nicht statt.



Schema 60: Beispiel für die Aktivierung eines Allens durch AuCl_3

In einer Arbeit aus 2006 von Widenhofer über die intramolekulare Hydroalkoxylierung und Hydroaminierung von Allenen¹⁰⁸ beschreibt er die eher problematischen exo-Cyclisierungen von Allenen (Schema 61). Die Aktivität des Au(I)-Templats zeigt erneut eine Abhängigkeit zum verwendeten Gegenion. So führt die Verwendung von

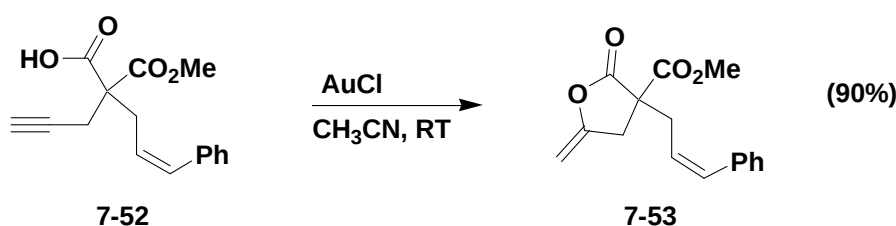
AgOTs als Dehalogenierungsreagenz über eine 5-exo-Cyclisierung zum Tetrahydrofuran **7-50**, die Verwendung von AgOTf dagegen über eine 6-exo-Cyclisierung zum Dihydropyran **7-51**.



a) (<i>o</i> -biphenyl)(<i>t</i> -Bu) ₂ PAuCl/AgOTs	99	:	1	(96%)
b) (<i>o</i> -biphenyl)(<i>t</i> -Bu) ₂ PAuCl/AgOTf	56	:	44	(85%)

Schema 61: *exo*- und *endo*-Cyclisierung in Abhängigkeit des verwendeten Gegenions

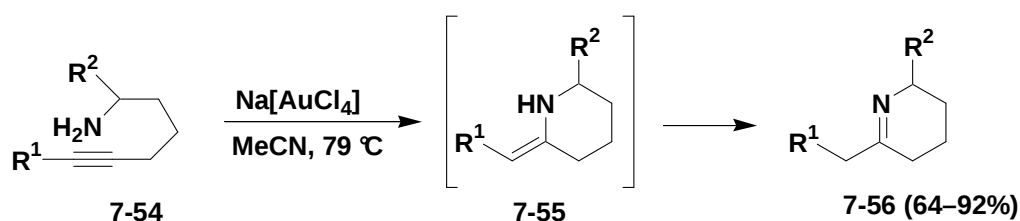
Der intramolekulare Angriff einer Carboxylgruppe an ein aktiviertes Alkin liefert Lactone wie **7-53**. Genet publizierte die in Schema 62 gezeigte Transformation einer Acetylsäure **7-52** zum γ -Lacton **7-53**.¹⁰⁹ Wieder differenziert das Gold die Dreifachbindung von der Doppelbindung.



Schema 62: Intramolekularer AuCl-aktivierter Angriff einer Carboxylgruppe

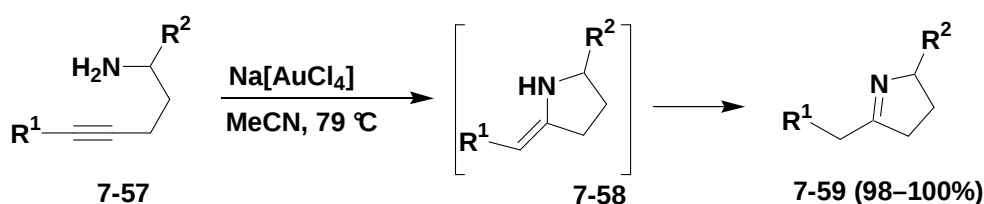
8.2. N-Nucleophile

Utimoto berichtet über eine Hydroaminierung von Alkinen wie **7-54** unter milden Reaktionsbedingungen (Schema 63).¹¹⁰ Au(III)-Katalysatoren erwiesen sich in dieser Cyclisierung gegenüber Pd(II)-Katalysatoren als effektiver. Nach der einleitenden Bildung des Enamins **7-55** über eine Hydroaminierung führt eine anschließende Tautomerisierung zum thermodynamisch stabileren Imin **7-56**.



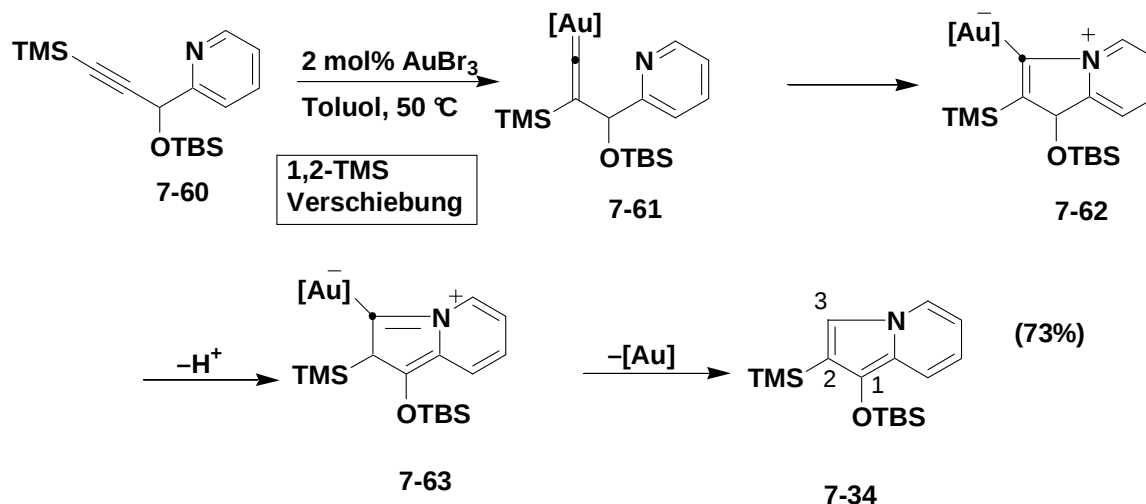
Schema 63: Beispiel für den Angriff eines *N*-Nucleophils an eine Au(III)-aktivierte C-C-Dreifachbindung

Die Reaktion wurde unter Rückflussbedingungen in 1.5 h durchgeführt, bei Raumtemperatur verlängern sich lediglich die Reaktionszeiten auf 12 h, die Reaktion findet aber dennoch statt. Er konnte diese Reaktion sowohl für die 6-exo-dig-Cyclisierung zu 2,3,4,5-Tetrahydropyridinen wie **7-56** (Schema 63) als auch für die 5-exo-dig-Cyclisierungen zu Dihydro-3*H*-pyrrolen, wie **7-59** (Schema 64), anwenden.¹¹¹ Für letztere fand Müller, dass Au(I)-Katalysatoren, wie [AuCl(triphos)](NO₃)₂ mit niedrigeren Katalysatormengen, bessere Ergebnisse liefern.¹¹²



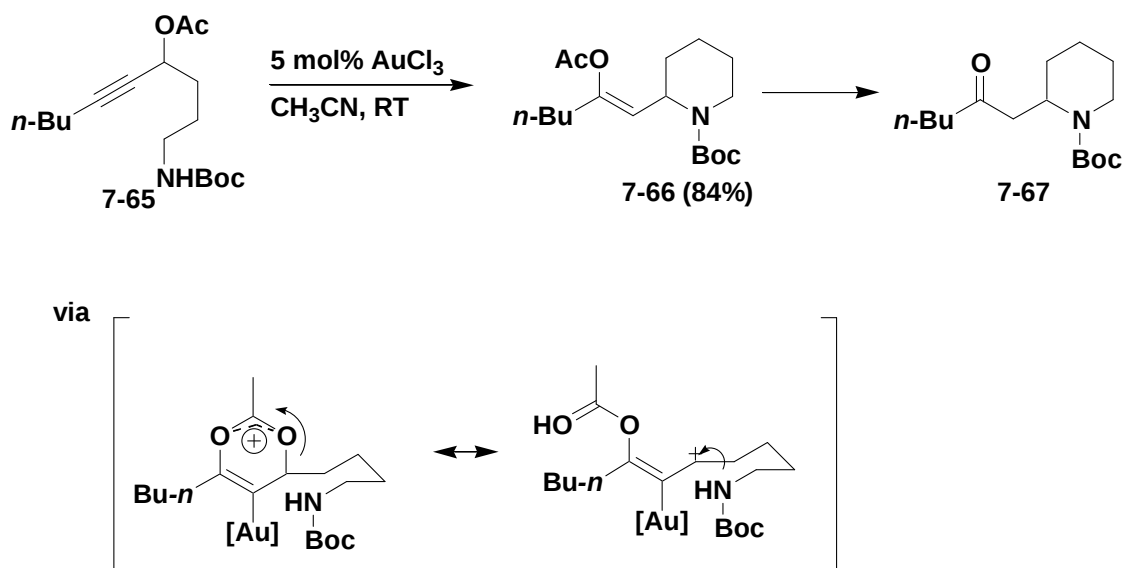
Schema 64: Beispiel für den Angriff eines *N*-Nucleophils an eine Au(III)-aktivierte C-C-Dreifachbindung

Auch diese Art von Cyclisierungen laufen wahrscheinlich über eine Vinyliden-Zwischenstufe. Seregin und Gevorgyan konnten hierfür in ihrer Arbeit zu Gold-katalysierten Synthesen von anellierten Pyrrolheterocyclen, wie **7-64** (Schema 65), einen starken Hinweis geben. Würde die in Schema 65 gezeigte Reaktion über eine Isomerisierung zum Allen laufen, befände sich die TMS-Schutzgruppe im Produkt **7-64** an C-3. Eine über 1,2-Verschiebung generierte Vinyliden-Zwischenstufe **7-61** führt dagegen zum beobachteten Produkt **7-64**. Über ein Markierungsexperiment konnten sie außerdem die Protodesaurierung deutlich machen.¹¹³ Diese Arbeit ist ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Gold-katalysierten Reaktionen.



Schema 65: Beispiel für den nucleophilen Angriff eines heterocyclisch gebundenen Stickstoffs und ein Hinweis auf die Vinyliden-Zwischenstufe **7-61**

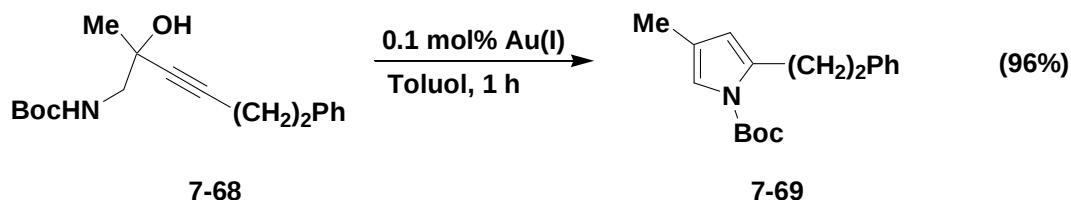
Eine Gold-katalysierte Synthese von Piperidylketonen, wie **7-67**, aus ϵ -N-Boc geschützten Propargylestern **7-65** stellte Liu vor (Schema 66).¹¹⁴



Schema 66: Goldkatalysierte Piperidylketon-Synthese

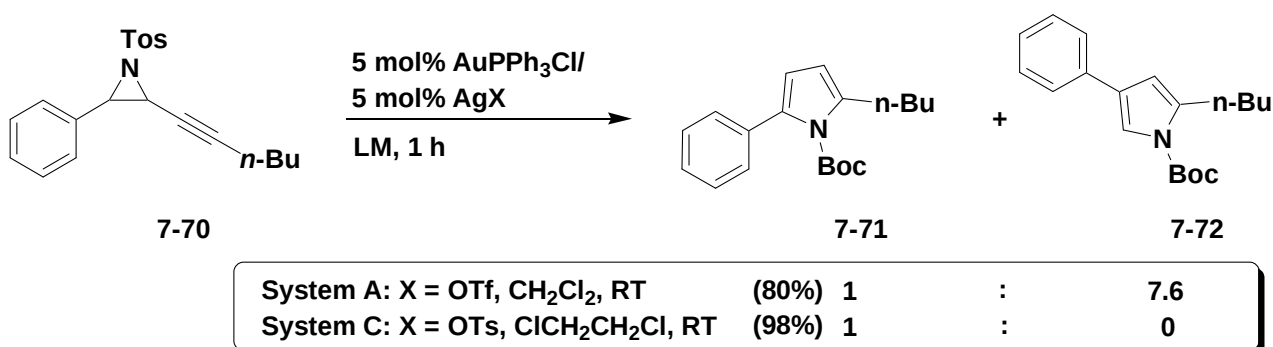
Diese sowohl mit Au(III) als auch mit Au(I) katalysierbare Domino-Reaktion, läuft unter Nachbargruppenbeteiligung der Estergruppe ab. Der primär gebildete Vinylester **7-66** kann unter Zusatz einer Protonensäure zum entsprechenden Piperidylketon **7-67** hydrolysiert werden.

Ein Weg zu substituierten Pyrrolen, wie **7-69**, publizierte Akai. In dieser Arbeit wurden verschiedene Amino-3-alkyl-2-ole mit Au(I) in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Pyrrolen cyclisiert (Schema 67).¹¹⁵



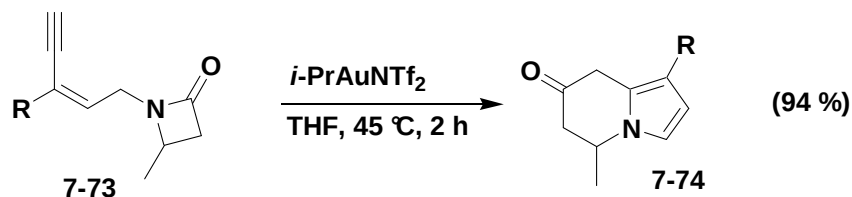
Schema 67: Goldkatalysierte Pyrrolsynthese

Einen weiteren Weg zu 2,5 bzw. 3,5-disubstituierten Pyrrolen, wie **7-71** bzw. **7-72**, bietet eine Arbeit von Davies (Schema 68).¹¹⁶ Als Ausgangsverbindung nutzt Davies ein *N*-Tosylalkylaziridin **7-70**, welches unter Goldkatalyse eine Ringerweiterung eingeht. In seiner Arbeit zeigt er einen interessanten, wenngleich noch nicht ganz verstandenen, Einfluss des Gegenions auf das Substitutionsmuster des entstehenden Pyrrols auf.



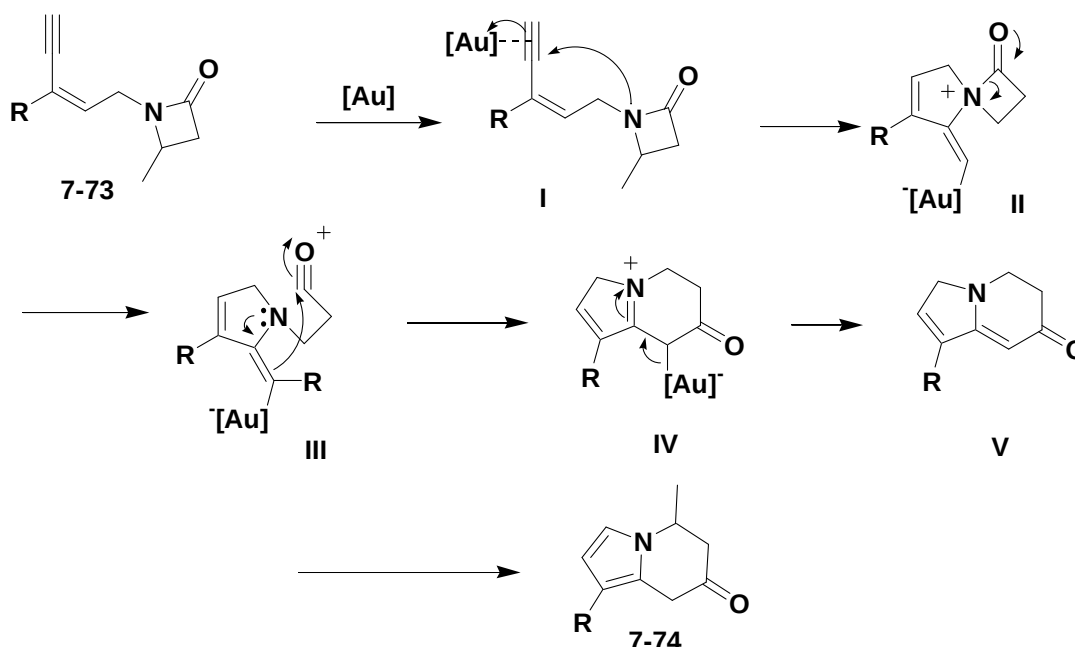
Schema 68: Synthese von 2,5 bzw. 3,5-disubstituierten Pyrrolen in Abhängigkeit des verwendeten Gegenions

Einen neuen Synthesepfad zu Indolizidinalkaloiden, wie **7-74**, hat Zhang vorgestellt (Schema 69).¹¹⁷ Aus einfach darstellbaren *N*-(Pent-2-en-4-ynyl)- β -lactamen **7-73** synthetisiert er unter Goldkatalyse 6,6-Dihydro-8*H*-indolizin-7-on **7-74** in mittleren bis guten Ausbeuten.



Schema 69: Goldkatalysierte Synthese von Indolizidinalkaloiden

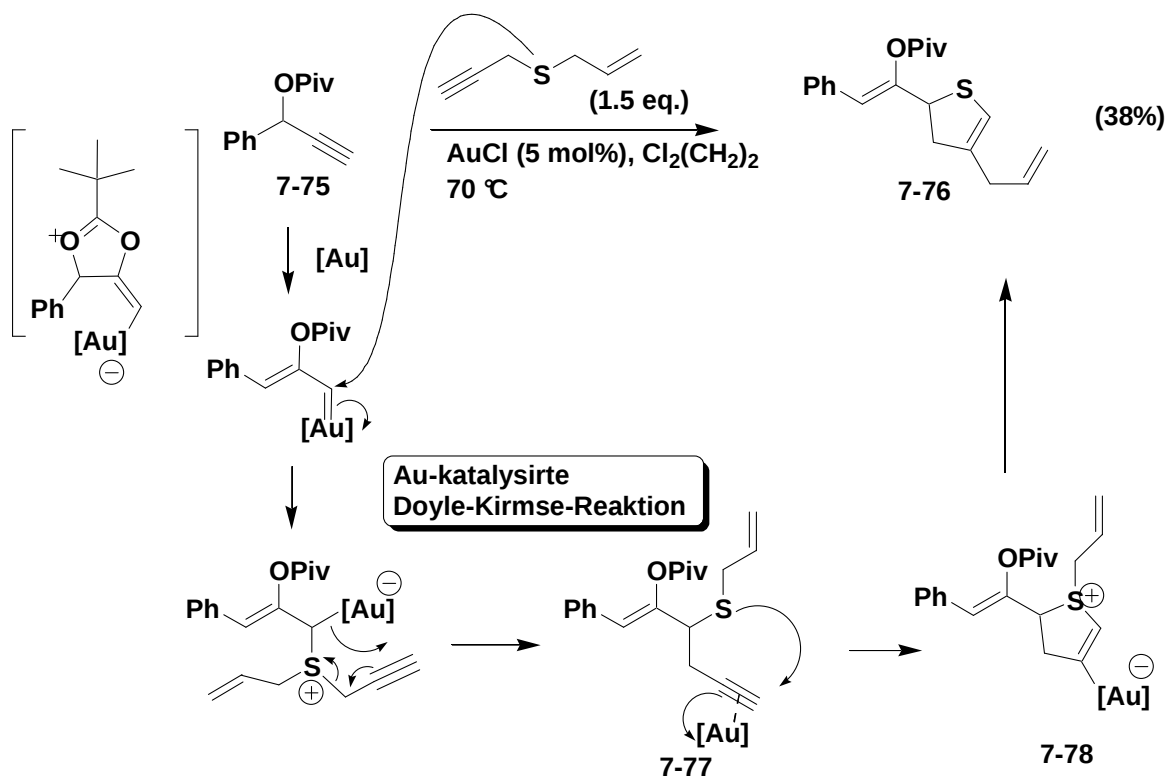
Die 5-*exo-dig*-Cyclisierung des β -Lactam-Stickstoffs an die Gold-aktivierte C-C-Dreifachbindung wird vermutlich von einer heterolytischen Spaltung der Amidbindung zum stark nucleophilen Acylkation **III** gefolgt (Schema 70). Das Acylkation **III** reagiert weiter zum Enamin **IV** das nach Protodesaurierung zum Pyrrol **7-74** rearomatisiert.



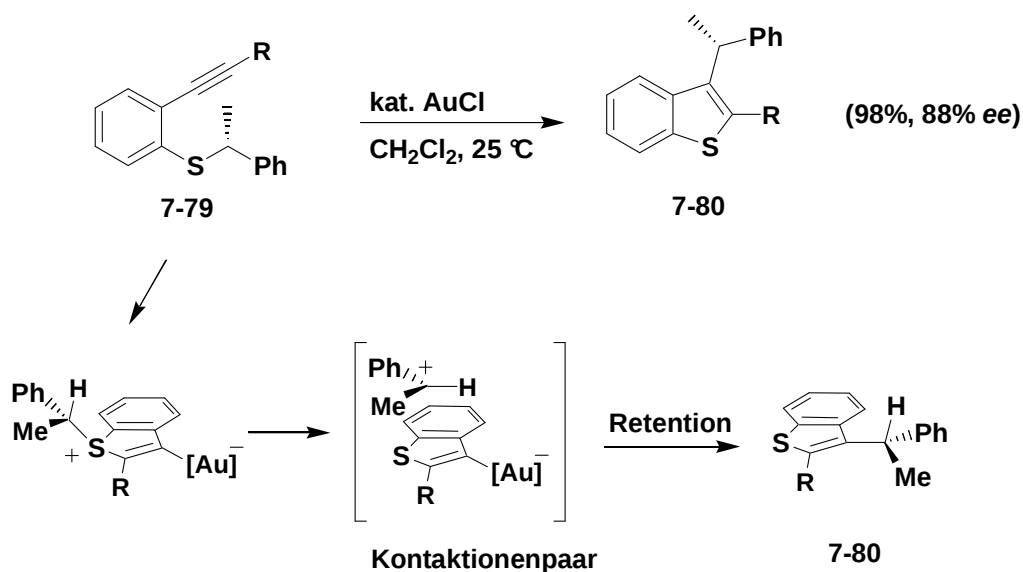
Schema 70: Mechanismus der Gold-katalysierten Synthese von Indolizidinalkaloiden nach Zhang¹¹⁷

8.3. S-Nucleophile

Im Vergleich zur Fülle an Reaktionsbeispielen für O-, N- oder auch C-Nucleophilen ist die Literatur mit Beispielen für S-Nucleophile eher dünn besetzt, was sie nicht minder interessant oder praktikabel macht. Davies konnte einen Gold-katalysierten Weg zu reaktiven Thionylidintermediaten zeigen, der eine Alternative zur Rh- oder Cu-katalysierten Doyle-Kirmse-Reaktion bietet (Schema 71).^{118, 119}

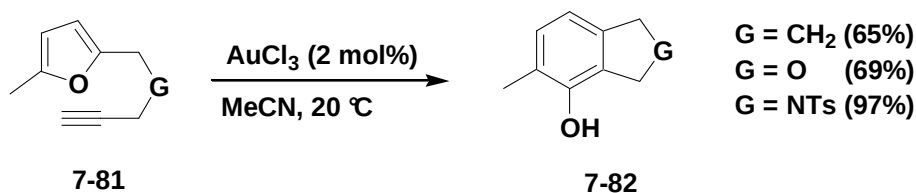
**Schema 71:** Au-katalysierten Weg zu reaktiven Schwefelylidintermediaten

Die Umlagerungs-Kupplungs-Umlagerungs-Cycloisomerisierungs-Kaskade liefert hoch funktionalisierte Produkte aus gut zugänglichen Ausgangsverbindungen. Nakamura untersuchte den Chiralitätstransfer in Gold-katalysierten Carbothiolisierungen (Schema 72).¹²⁰ Die beobachtete Retention der Konfiguration wird von Nakamura über das Auftreten eines Kontaktionenpaares erklärt.

**Schema 72:** Chiralitätstransfer in Gold-katalysierten Carbothiolisierungen

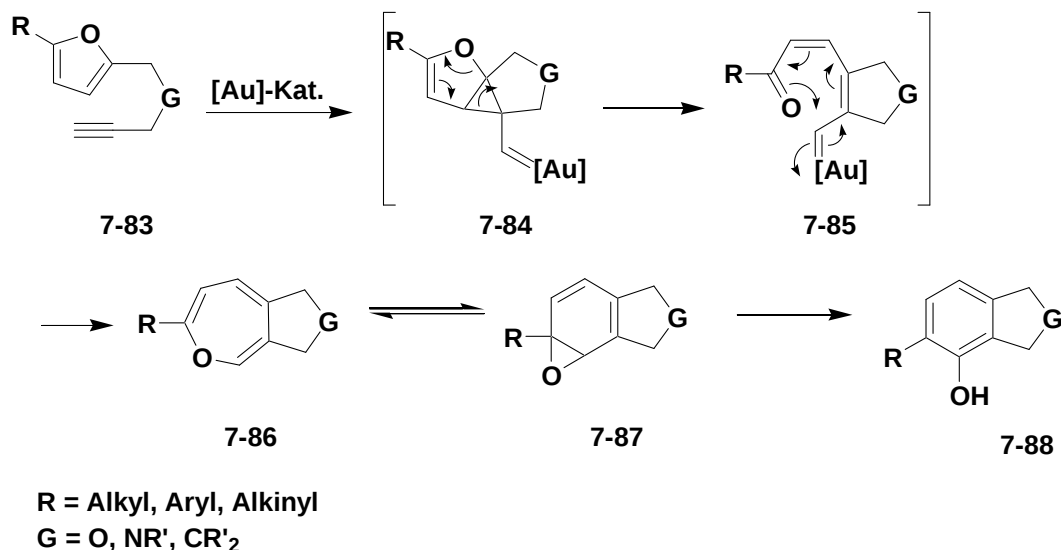
8.4. C-Nucleophile (Aryl-Nucleophile und Enine)

Die Phenolsynthese von Hashmi aus Alkinylfuranen ist ohne Frage eine der wichtigsten Beispiele für den Angriff eines C-Nucleophils an eine Au-aktivierte C-C-Dreifachbindung (Schema 73).⁶⁹ Diese Transformation wurde sowohl intramolekular wie intermolekular durchgeführt, und die verschiedensten Goldtemplate kamen zum Einsatz.



Schema 73: Phenolsynthese von Hashmi

Der komplexe, inzwischen durch mehrere Arbeiten bestätigte Mechanismus,¹²¹ benötigt vier Bindungsbrüche und vier Bindungsknüpfungen, um zum Produkt zu gelangen (Schema 74).⁷⁶

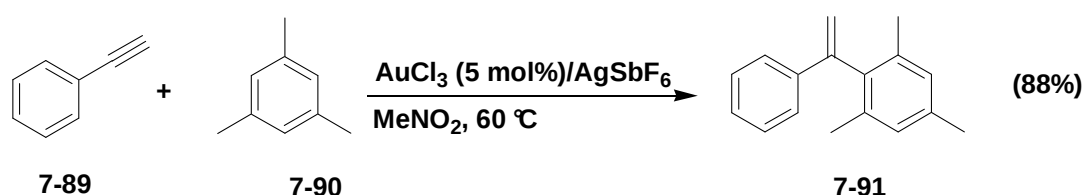


Schema 74: Mechanismus zur Phenolsynthese von Hashmi

Der einleitende nucleophile Angriff des Furans an die Au-aktivierte C-C-Dreifachbindung in **7-83** ermöglicht eine Umlagerungsreaktion, die nach Protodesaurierung zum Oxepin **7-86** (nachgewiesen durch Deuteriums-Markierungsversuche)^{121a} führt, welches mit dem Arenoxid **7-87** (konnte durch Diels-

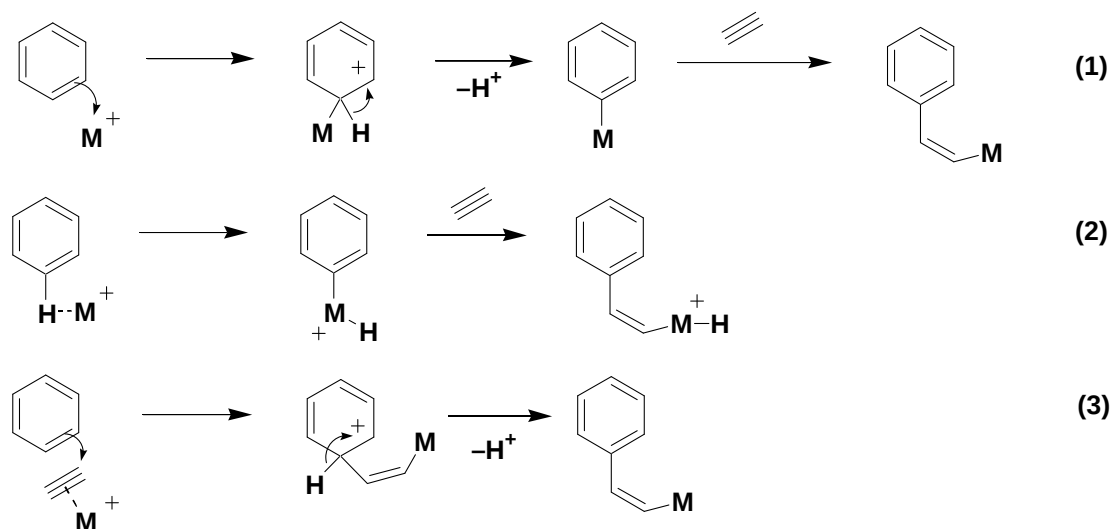
Alder-Reaktion abgefangen werden)^{121b} im Gleichgewicht steht. Die abschließende Rearomatisierung führt zum anellierten Phenol **7-88**.

In der Arbeit von Reetz zur Hydroarylierung¹²² von Alkinen kommt ein nicht nur in der Goldkatalyse aktuelles Thema auf die Tagesordnung – die C-H-Aktivierung. Für diese Aktivierung existieren nur wenige Katalysatoren, die im Wesentlichen zwei Reaktionsmechanismen folgen. Ein Chelation-unterstützter Mechanismus wird für niedervalente Metalle, wie Ru und Rh, angenommen. Für die Pd-katalysierte C-H-Aktivierung nimmt man einen Mechanismus an, der als elektrophile Metallierung bezeichnet wird.



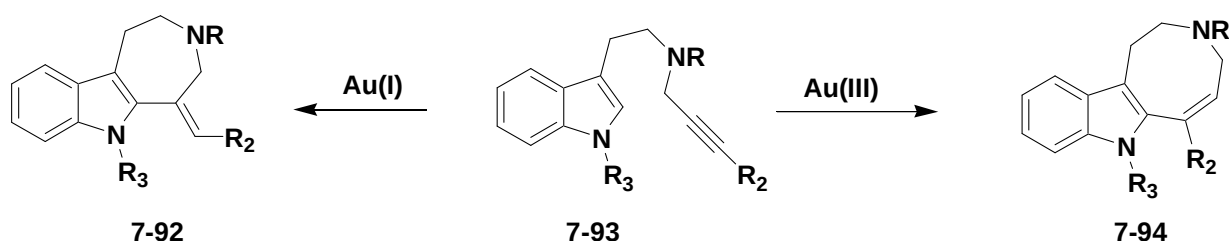
Schema 75: Goldkatalysierte Hydroarylierungsreaktion

AuCl_3 ist scheinbar ebenfalls zu einer solchen Aktivierung fähig, was Reetz und seine Mitarbeiter nutzen, um verschiedene Hydroarylierungsreaktionen zu etablieren, wovon ein Beispiel in Schema 75 gezeigt ist. Für den Mechanismus gab es im Wesentlichen drei Vorschläge, wobei sich der Reaktionspfad über die metallkatalysierte Alkin-Aktivierung (Schema 76, Gl. (3)) in einer mechanistischen Studie von Tunge über Pd-katalysierte Hydroarylierungen als am wahrscheinlichsten herausstellte.¹²³



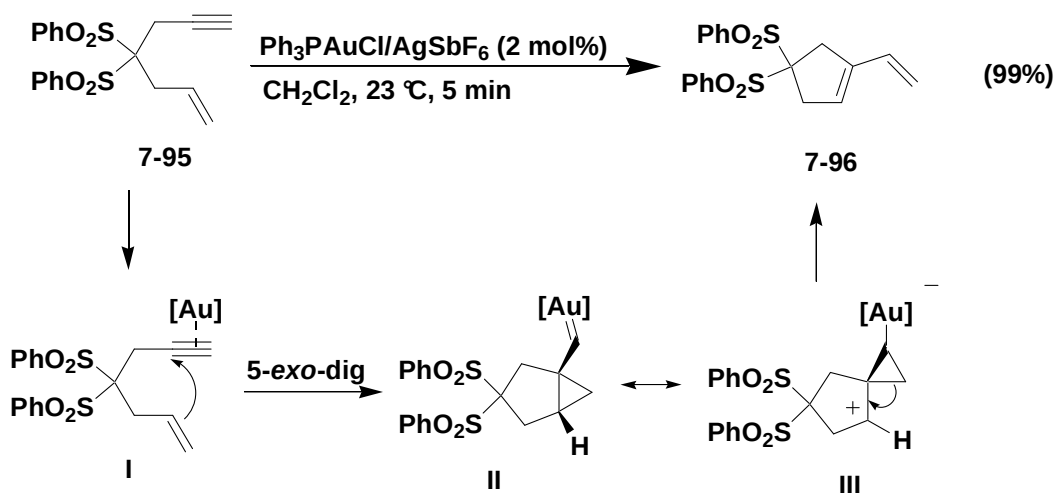
Schema 76: Mögliche Mechanismen für die Gold-katalysierte C-H-Aktivierung

Ein weiteres Beispiel für den Angriff eines C-Nucleophils an Au-aktivierte C-C-Dreifachbindungen bietet die Arbeit über die Hydroarylierung von Alkinen mit Indolen von Echavarren (Schema 77).¹²⁴ Bei dieser Reaktion kann der Unterschied in der Regioselektivität zwischen Au(I) und Au(III) erneut zum Tragen kommen. Das stärker elektrophile Au(III) begünstigt die 8-*endo*-dig-Cyclisierung zum Indolazoctin **7-94** wobei Au(I) über die erwähnte Vinyliden-Zwischenstufe die 7-*exo*-dig Cyclisierung zum Azepino[4,5-*b*]indol **7-92** ermöglicht.



Schema 77: Gold-katalysierte Hydroarylierung von Alkinen mit Indolen

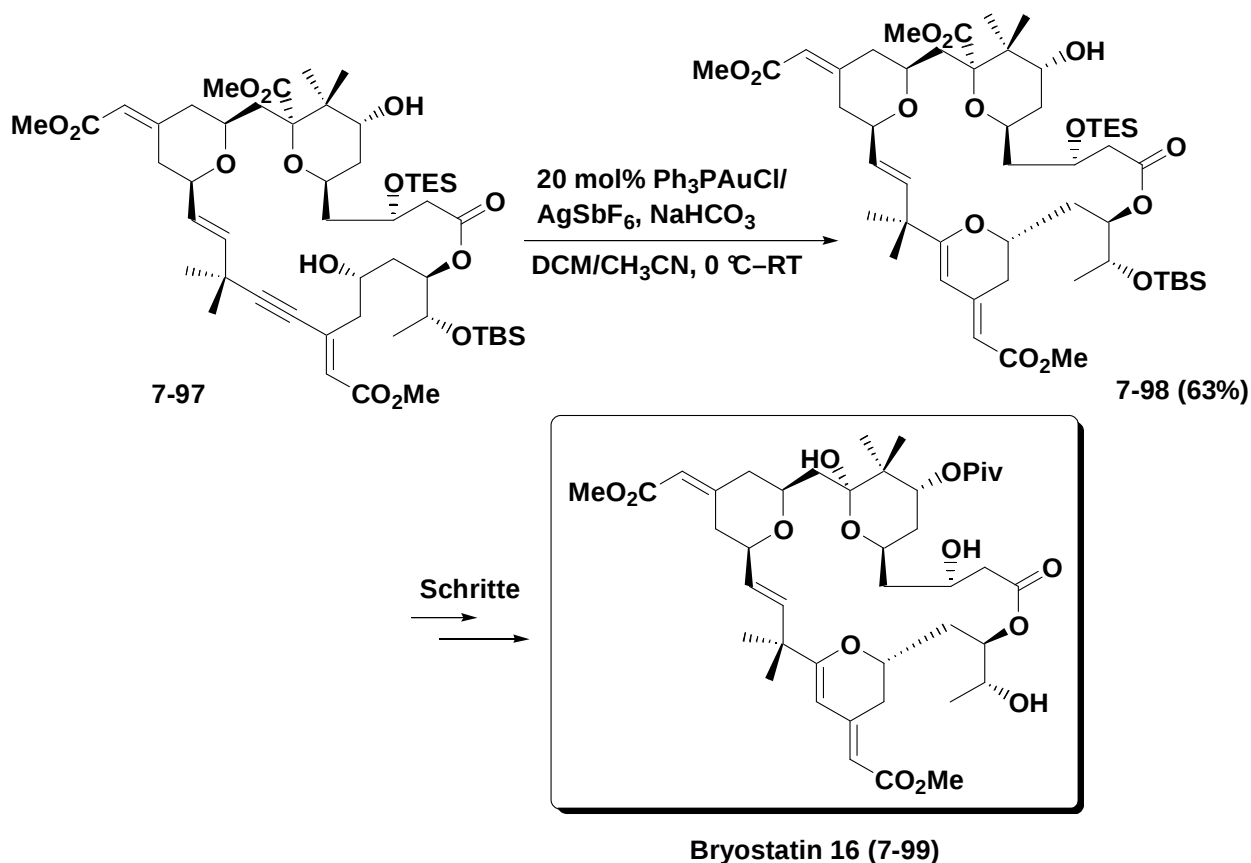
Das Gebiet der Enin-Transformationen ist eines der klassischen Themen in der Übergangsmetallkatalyse.¹²⁵ Es wird durch die Goldkatalyse um eine neue Produktklasse erweitert.¹²⁶ Die zahlreichen Reaktionen¹²⁷ starten ebenfalls mit dem Angriff eines C-Nucleophils an eine aktivierte C-C-Dreifachbindung.¹²⁸ Die oben erwähnte Hydroarylierung, oder die Phenolsynthese von Hashmi, gehören streng genommen auch schon zu dieser Klasse von Reaktionen und der Mechanismus gleicht sich wahrscheinlich weitestgehend. Eine Pionierarbeit auf diesem Gebiet stammt von Echavarren (Schema 78).¹²⁹ In seiner Arbeit konnte er durch DFT-Rechnungen zeigen, dass die 5-*exo*-dig-Cyclisierung zu **II** energetisch bevorzugt ist.



Schema 78: Eine der ersten Arbeiten zu Gold-katalysierten Enin-Reaktionen

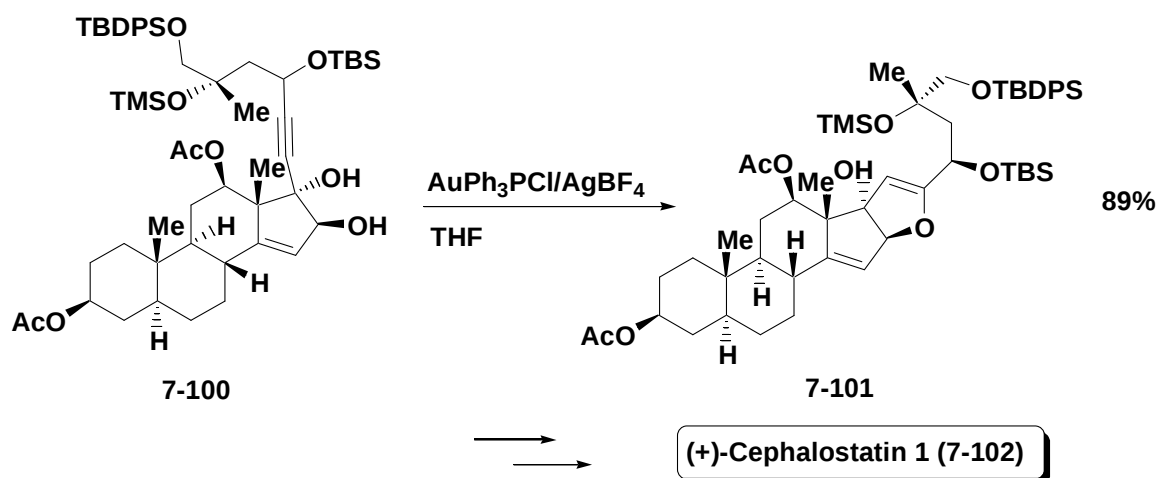
8.5. Goldkatalyse in der Naturstoffsynthese

Die Anwendung der Goldkatalyse in der Naturstoffsynthese erfreut sich durch die immense Zahl an Publikationen zu Gold-katalysierten Reaktionen wachsendem Interesse.¹³⁰ Die Knüpfung von C-O-Bindungen ist ein gut entwickeltes Konzept in der Goldkatalyse und wird immer öfter in retrosynthetischen Betrachtungen herangezogen. Im Allgemeinen sind Acetale, Furane, Pyrane, Ester und Ketone zugänglich. Ein, von der Komplexität der Ausgangsverbindung, beeindruckendes Beispiel, bietet die Totalsynthese des Naturstoffs Bryostatin 16 (**7-99**) von Trost und Dong (Schema 79).¹³¹ Über eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung wird eine Dihydropyranfunktion aus dem entsprechenden Vorläufer-Alkin **7-97** etabliert. Diese Transformation findet in einer der späteren, der über 40 Stufen, Anwendung und zeigt, wie schonend Gold-katalysierte Reaktionen sind.



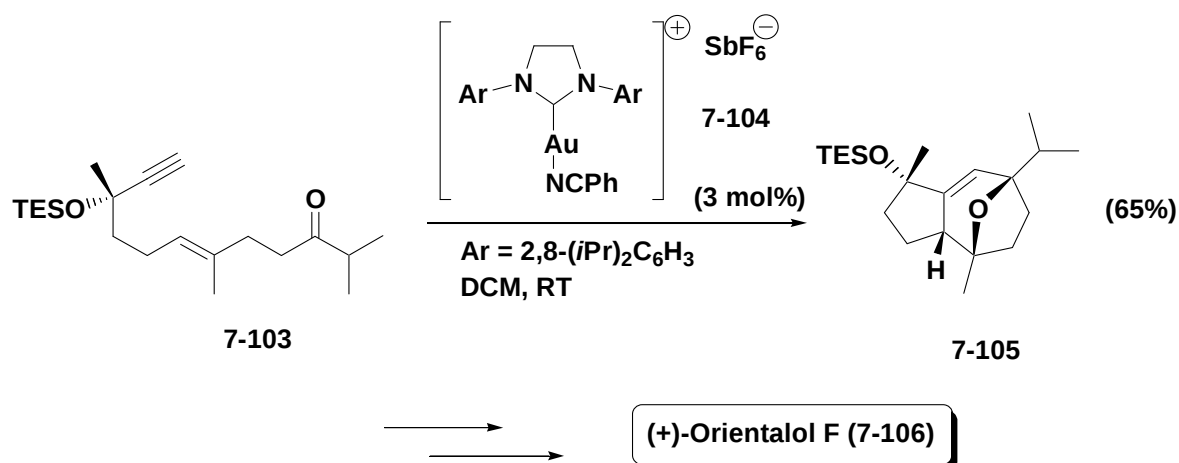
Schema 79: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Bryostatin 16 (**7-99**)

In der enantioselektiven Synthese des Naturstoffs Cephalostatin (**7-102**), dem eine Giftwirkung auf das *p16* Tumorgen zugeschrieben wird, generiert Shair, ebenfalls in einem späten Stadium der Synthese, das Dihydrofuran **7-101** über eine Gold-katalysierte 5-*endo*-dig-Cyclisierung.¹³²



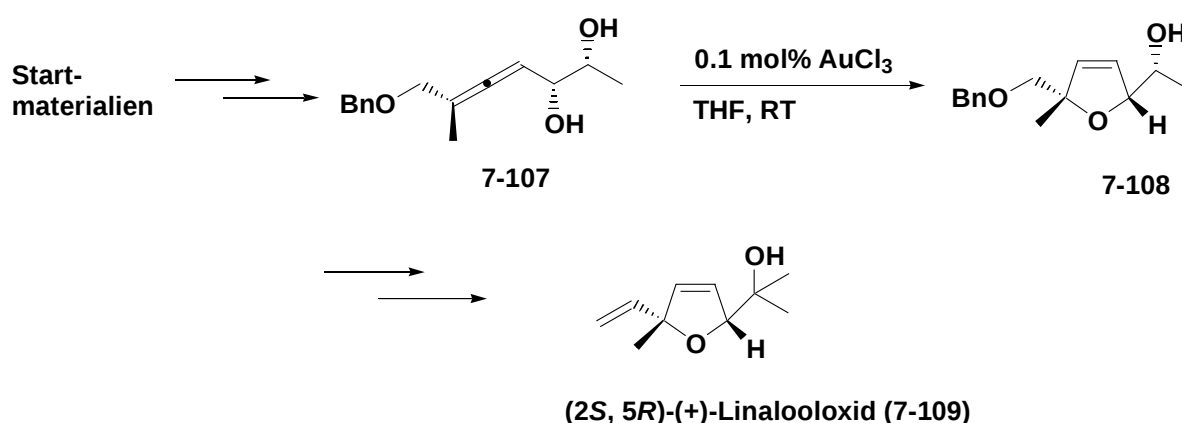
Schema 80: Ausschnitt aus der enantioselektiven Totalsynthese von Cephalostatin 1 (**7-102**)

Echavarren und seine Gruppe konnten in der Totalsynthese des (+)-Orientalols (**7-104**) (Schema 81), über den in Abschnitt 7.4 bereits vorgestellten Reaktionspfad, das [6.2.1.0^{2,6}]-Tricyclo-Ringsystem **7-105** in einer einzigen Stufe über eine Gold-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition generieren.¹³³ Die Atomökonomie und die Komplexitätssteigerung sind unübersehbar.



Schema 81: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Orientalol (**7-106**)

Ein Anwendungsbeispiel für die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Allyllallen gibt Krause.¹³⁴ Sie konnten stereoselektiv drei Naturstoffe mit Tetrahydrofuranfunktionalität über eine solche Transformation synthetisieren, von denen eines, das Linalooloxid (**7-109**), in Schema 82 gezeigt ist.



Schema 82: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Orientalol (**7-109**)

9. Aufgabenstellung

Aufgabe war es, den Reaktionsmechanismus der bei einer Modelstudie zur Synthese von Spirangien A neu entdeckten PtCl_2 -katalysierten Transformation an Modellbeispielen zu beleuchten und an einigen Synthesebeispielen die Robustheit der Transformation abzufragen. Des Weiteren sollte der nahe stehende Vergleich mit Gold(I)-Katalysatoren gemacht werden. Nachfolgend sollte die Reaktion auf die Synthese von Tetrahydropyranen ausgedehnt werden.

10. Ergebnisse und Diskussion

10.1. Entdeckung der neuen Domino-Reaktion¹³⁵

Spiroacetalfunctionalitäten als Strukturelement sind in einigen polyketidischen Naturstoffen vertreten. Spirangien A (**9-1**) und Spirofungin A (**9-2**) (Abbildung 5) sind nur zwei Vertreter dieser hochinteressanten Naturstoffklasse, zu denen im Arbeitskreis von Prof. Martin E. Maier neue synthetische Zugänge gesucht werden. Im Zuge der Diplomarbeit von Carolin Schwehm¹³⁶ zur Synthese der Spiroacetalfunktion des Naturstoffs Spirangien A (**9-1**)¹³⁷ wurde von uns eine Modellstudie zu einer neuartigen metallkatalysierten Spiroacetalisierung durchgeführt. Basis für diese Strategie war eine Arbeit von Aponik, der diese Cyclisierung mit verschiedenen Goldkatalysatoren durchgeführte (Schema 83).¹³⁸

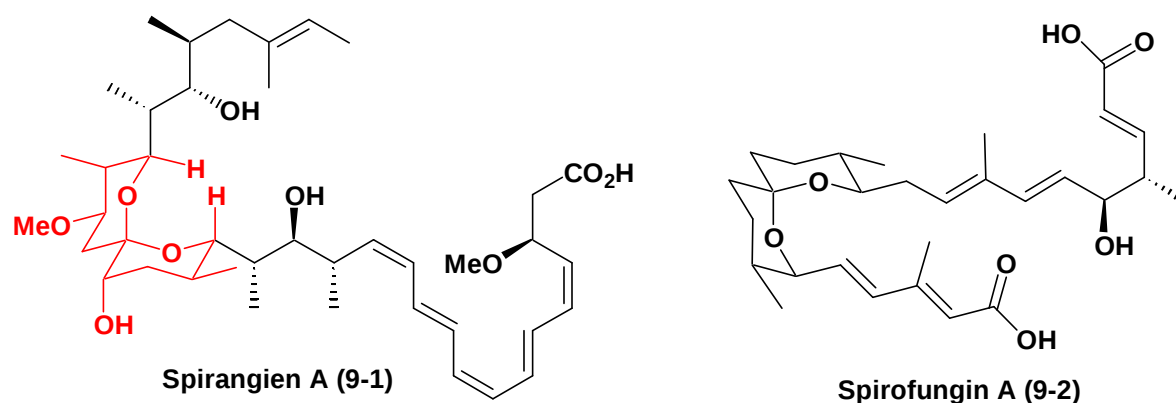
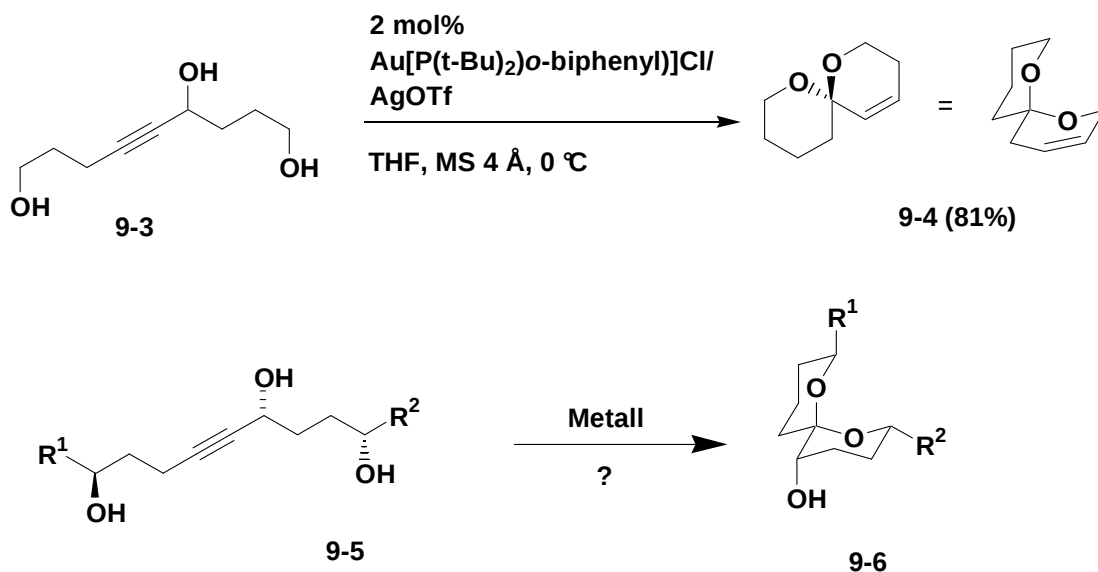


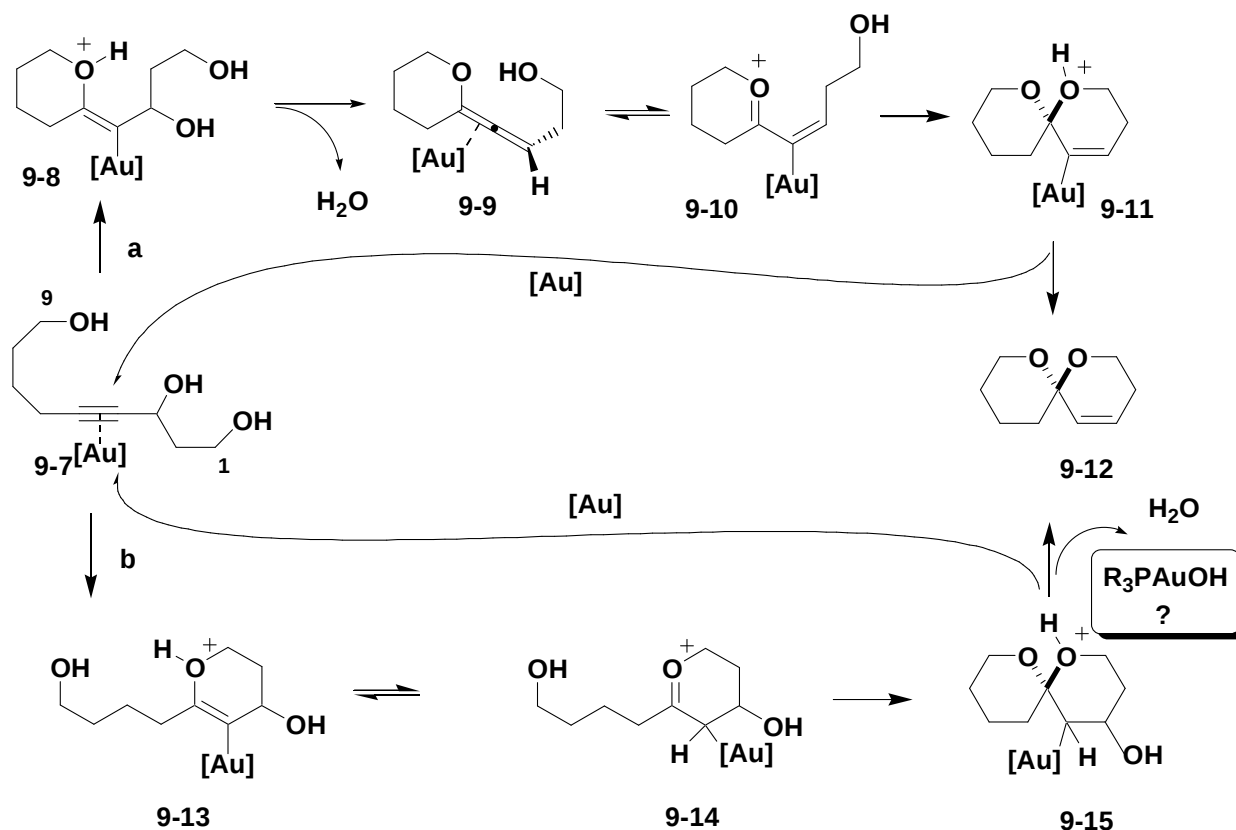
Abbildung 5: Spirangien A (**9-1**) und Spirofungin A (**9-2**). Die Spiroacetalfunctionalität des Spirangien A ist rot gekennzeichnet.

Aponik lässt zwei Hydroxylfunktionen nucleophil an einem Gold-aktivierten Alkin angreifen und erhält so das ungesättigte Spiroacetal **9-4** in einem Schritt aus dem Propargyltriol **9-3** in guter Ausbeute. Die propargylische OH-Funktion geht bei Aponik gewollt verloren, um das ungesättigte System zu erhalten. Da Spirangien A (**9-1**) ein gesättigtes System mit einer OH-Gruppe neben der Acetalfunktion aufweist, zielte unsere Modellstudie auf die Erhaltung der propargylischen OH-Funktion ab.



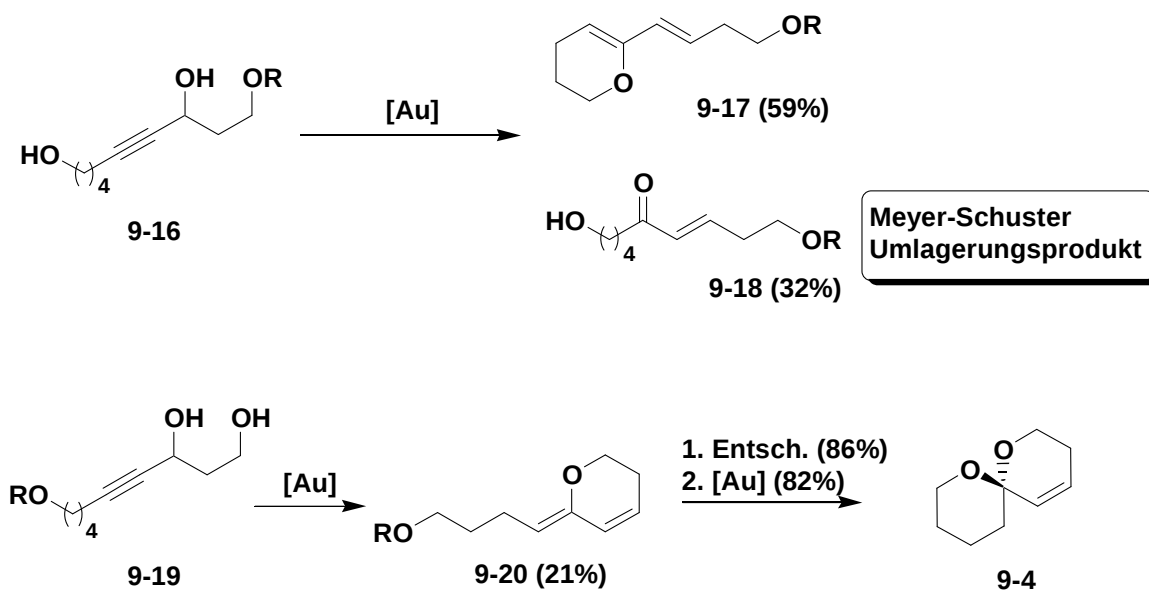
Schema 83: Die Gold(I)-katalysierte Spiroacetalisierung von Aponik sollte als Vorlage zur Modellstudie zum Spirangien A dienen.

Aponik schlägt in seiner Arbeit zwei Katalysezyklen vor, die zur Bildung des ungesättigten Spiroacetals führen könnten (Schema 84). Beide gehen von einer Aktivierung des π -Systems und der C-C-Dreifachbindung, durch das Goldfragment gefolgt vom nucleophilen Angriff einer der beiden OH-Funktionen anti zum Gold aus. Der Angriff der Hydroxylfunktion an C9 führt, nach dem Verlust von Wasser, zu einem Gold-komplexierten Allenol **9-9**, welches nach erneutem Angriff der zweiten Hydroxylgruppe an C1 und abschließender Protodesaurierung zum ungesättigten Spiroacetal **9-12** weiterreagiert. Findet im Gegensatz dazu der erste nucleophile Angriff von der Hydroxylgruppe an C1 statt, führt das zu dem Zwischenprodukt **9-13**. Protonentransfer könnte zum β -Hydroxy-Goldkomplex **9-14** führen, der vor oder nach der Cyclisierung zum Spiroacetal **9-12** eliminieren könnte. Die von Aponik vorgeschlagene Eliminierung eines R_3PAuOH ist wegen der geringen Affinität von Gold für Sauerstoff unwahrscheinlich und auch die Frage, wie der Katalysator regeneriert werden würde, bliebe dann zu klären.



Schema 84: Von Aponik vorgeschlagener Mechanismus

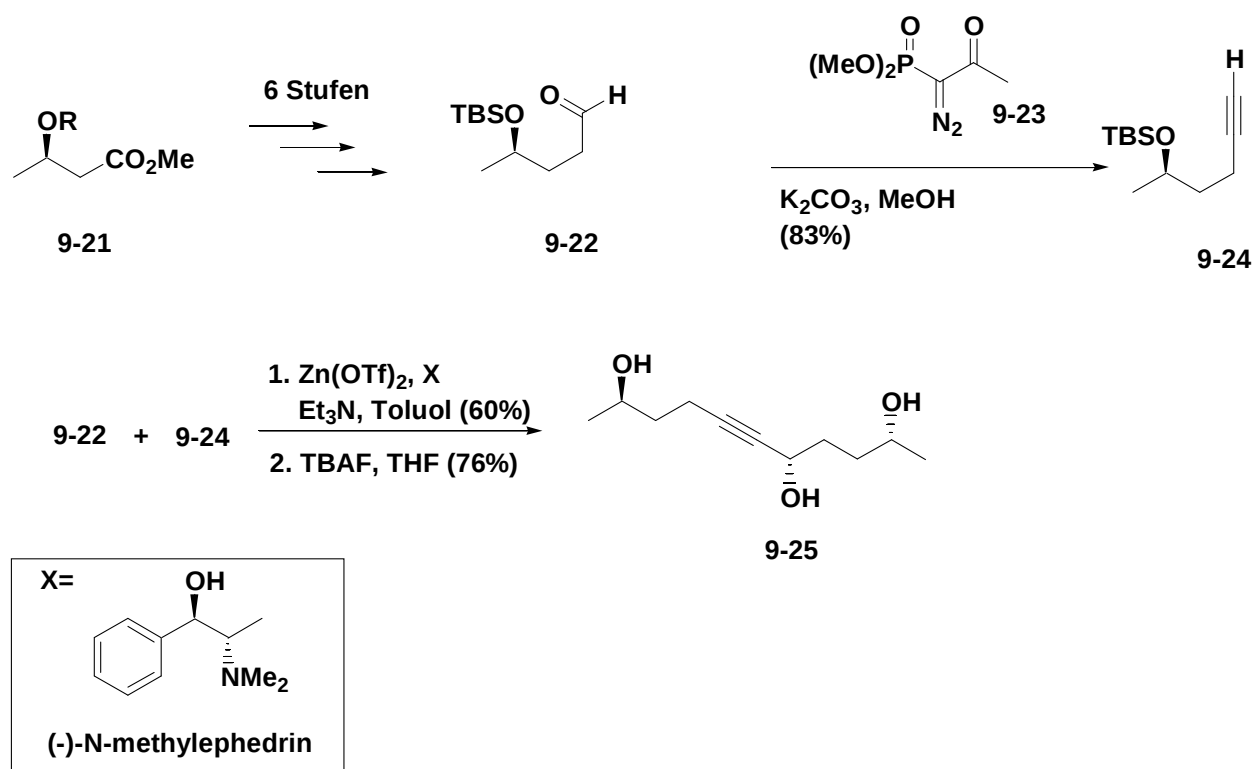
Um zu kontrollieren, über welchen der beiden Wege die Spiroacetalisierung läuft, synthetisierte Aponik die an C9 bzw. an C1 geschützten Propargyltrirole **9-16** und **9-19** und behandelte diese mit demselben Katalysator (Schema 85). Die Ergebnisse lassen eine Bevorzugung des Weges **a** (Schema 84) vermuten, da das an C9 geschützte Triol **9-19** nur mit 21% das Additionsprodukt liefert. Interessant ist, dass auch er schon das Meyer-Schuster Umlagerungsprodukt **9-18** beschreibt, das in unseren veröffentlichten Tetrahydrofuran- und Pyransynthesen wahrscheinlich auch eine Rolle spielt.



Schema 85: Mechanistische Arbeit von Aponik

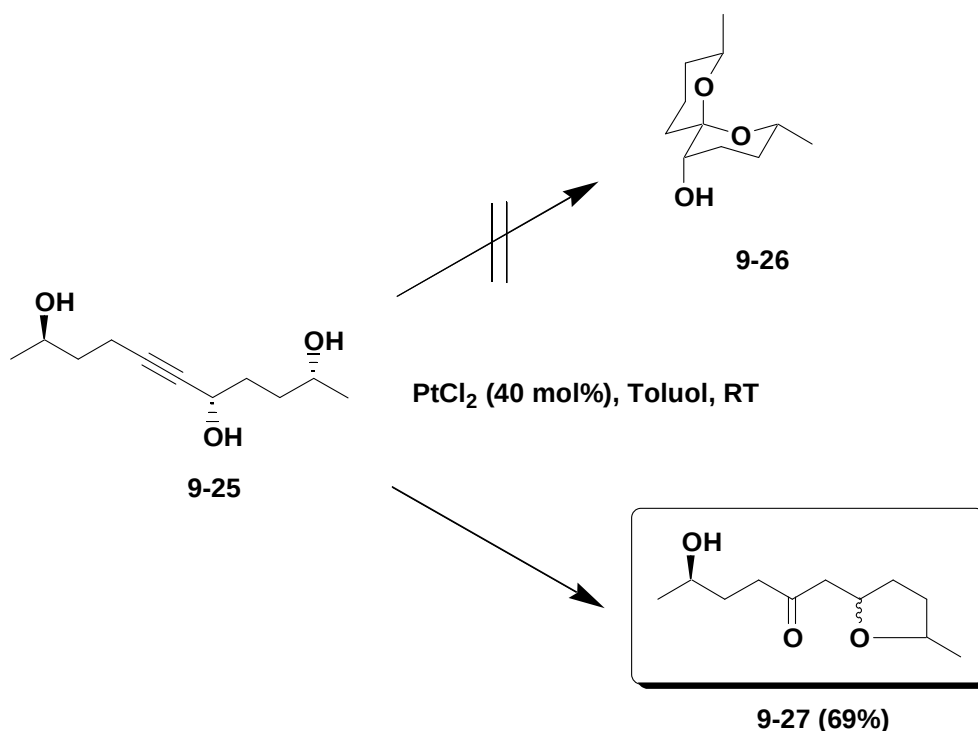
10.1.1. Modellstudie

Um zu überprüfen, ob die Edelmetall-katalysierte Spiroacetalisierung auf die Synthese des Spirangien A (**9-1**) angewendet werden kann, führten wir eine Modellstudie durch. Die Synthese der Ausgangsverbindung zur Modellstudie, das Triol **9-25** (Schema 86), wurde in der Diplomarbeit von Carolin Schwehm in unserem Arbeitskreis durchgeführt. Sie startete mit dem chiralen (3*R*)-Hydroxybutanoat **9-21**, was nach TBS-Schützung der Hydroxylgruppe und Reduktion des Esters zum Alkohol über eine Mitsunobu-Variante mit Aceton-Cyanhydrin um ein C-Atom verlängert wurde. Das dadurch entstehende Cyanid konnte dann zum Silyloxyaldehyd **9-22** reduziert werden.



Schema 86: Synthese der Ausgangsverbindung **9-25** für die Modelstudie

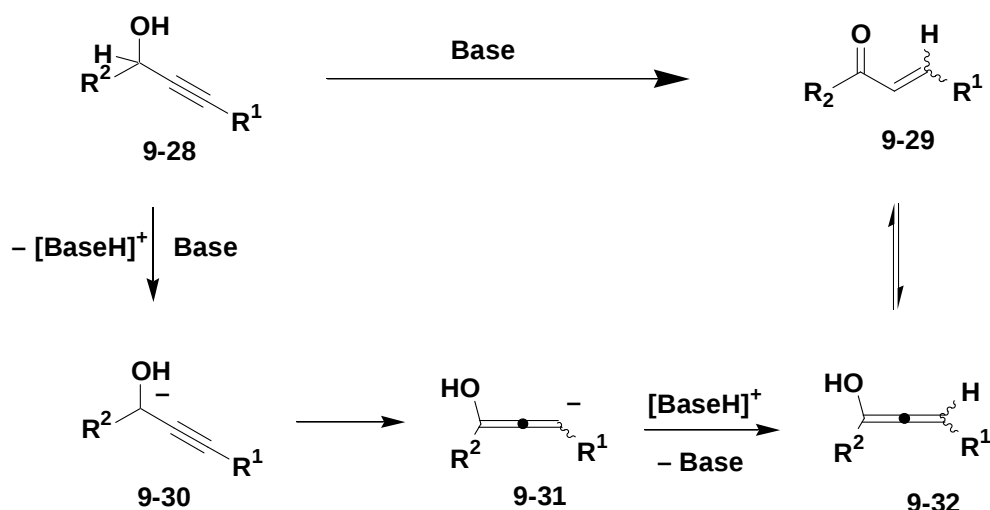
Ein Teil des Aldehyds **9-22** wurde über eine Bestman-Ohira-Reaktion^{139,140,141} in das entsprechende 3-Silyloxyalkin **9-24** überführt. Die Kupplung des Aldehyds **9-22** mit dem Alkin **9-24** unter stereoselektiven Carreira-Bedingungen¹⁴² führte nach Abspaltung der Schutzgruppen zum gewünschten Undec-6-in-2,5,10-triol (**9-25**), dem Ausgangsmolekül für die geplante metallkatalysierte Spiroacetalisierung. Zu unserer Überraschung erhielten wir nach Behandlung des Propargyltriols **9-25** mit PtCl_2 , anstatt des erwarteten Spiroacetals **9-26** das Tetrahydrofuran **9-27** als Hauptprodukt (Schema 87).



Schema 87: Überraschenderweise führte die Behandlung des Propargyltriols **9-25** mit PtCl_2 zu einem Tetrahydrofuran.

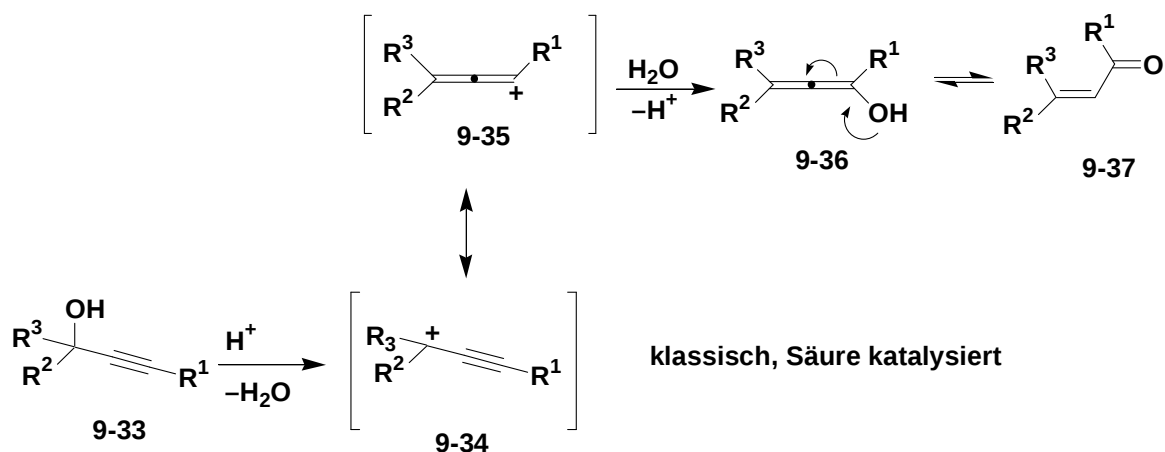
10.1.2. Mechanistische Betrachtungen

Die Bildung des unerwarteten Tetrahydrofurans **9-27** veranlasste uns zu mechanistischen Überlegungen. In unserer ersten Analyse sind zwei Szenarien denkbar, die zu einem Michaelesystem führen (Schema 91). Über eine anschließende oxo-Michael-Cyclisierung kann dieses Michaelesystem dann zum Tetrahydrofuran **9-27** weiterreagieren (Schema 91). Der erste Pfad führt über eine Redoxisomerisierung, bei welcher der propargylische Sauerstoff seine Position beibehält und lediglich ein Proton wandert (Schema 88).



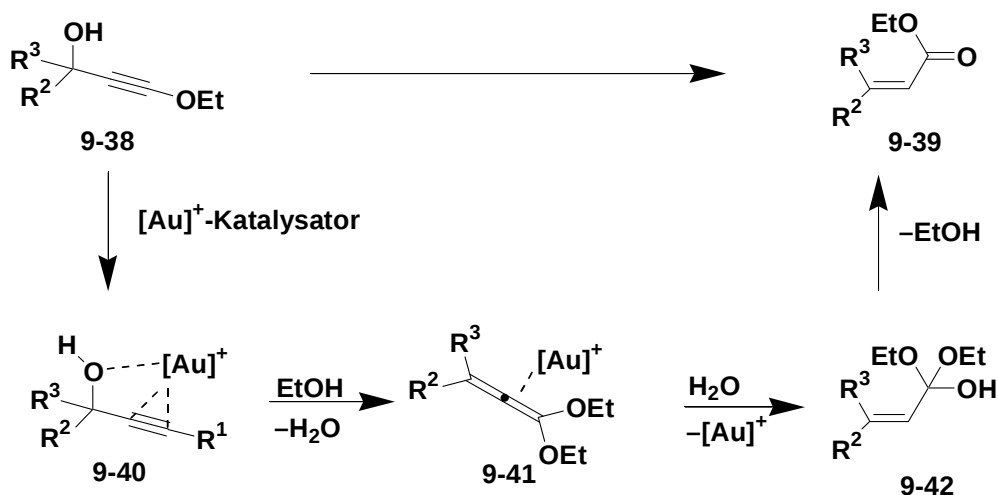
Schema 88: Schematische Darstellung einer Redoxisomerisierung

Der zweite Reaktionspfad führt über eine Meyer-Schuster-Umlagerung zum Michaelssystem. Im Zuge einer Meyer-Schuster-Umlagerung bildet sich nach Wanderung der propargylische OH-Funktion ein Michael-System (Schema 89). Die klassisch mit Protonensäuren durchgeführte kationotrope Umlagerung kann auch von Lewisäuren und Metallen katalysiert werden.



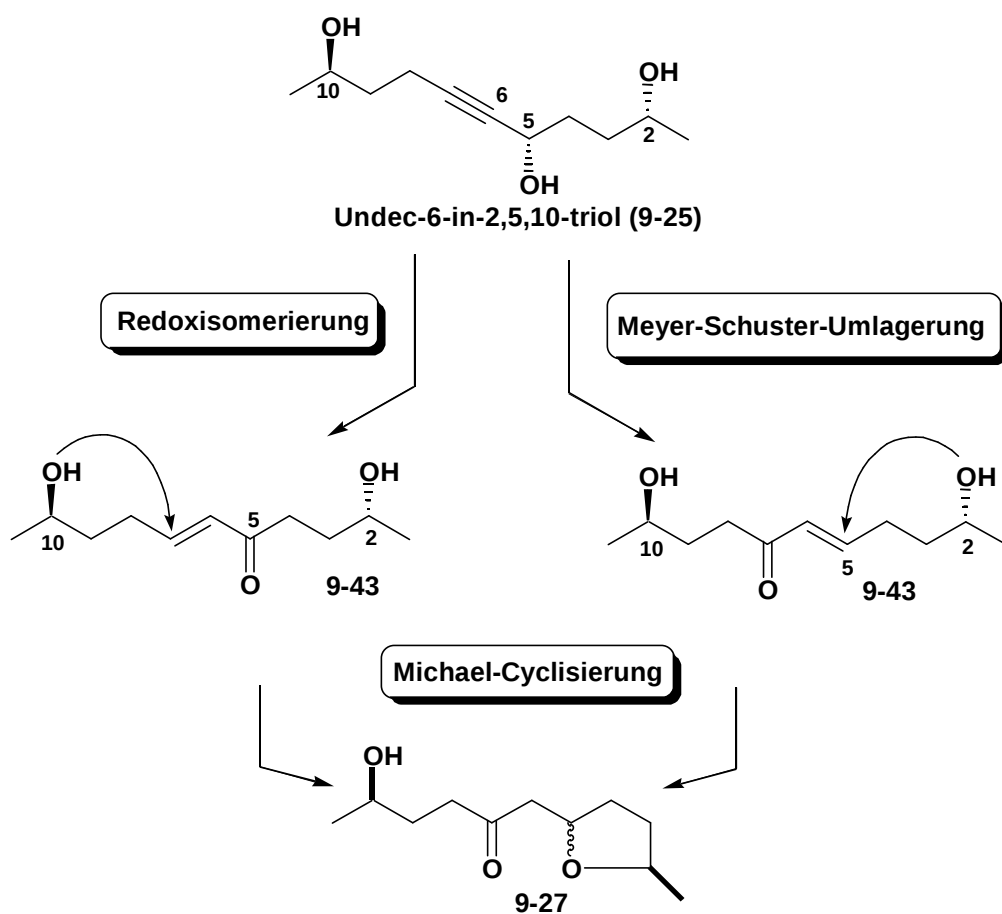
Schema 89: Schematische Darstellung einer Meyer-Schuster-Umlagerung

Ein Beispiel für eine Gold-katalysierte Meyer-Schuster-Umlagerung gibt die Arbeit von Engel und Dudley (Schema 90). Der vorgeschlagene Mechanismus beinhaltet die Komplexierung des Propargylalkohols und den nucleophilen Angriff eines Ethanolmoleküls an eine Gold-aktivierte C-C-Dreifachbindung.



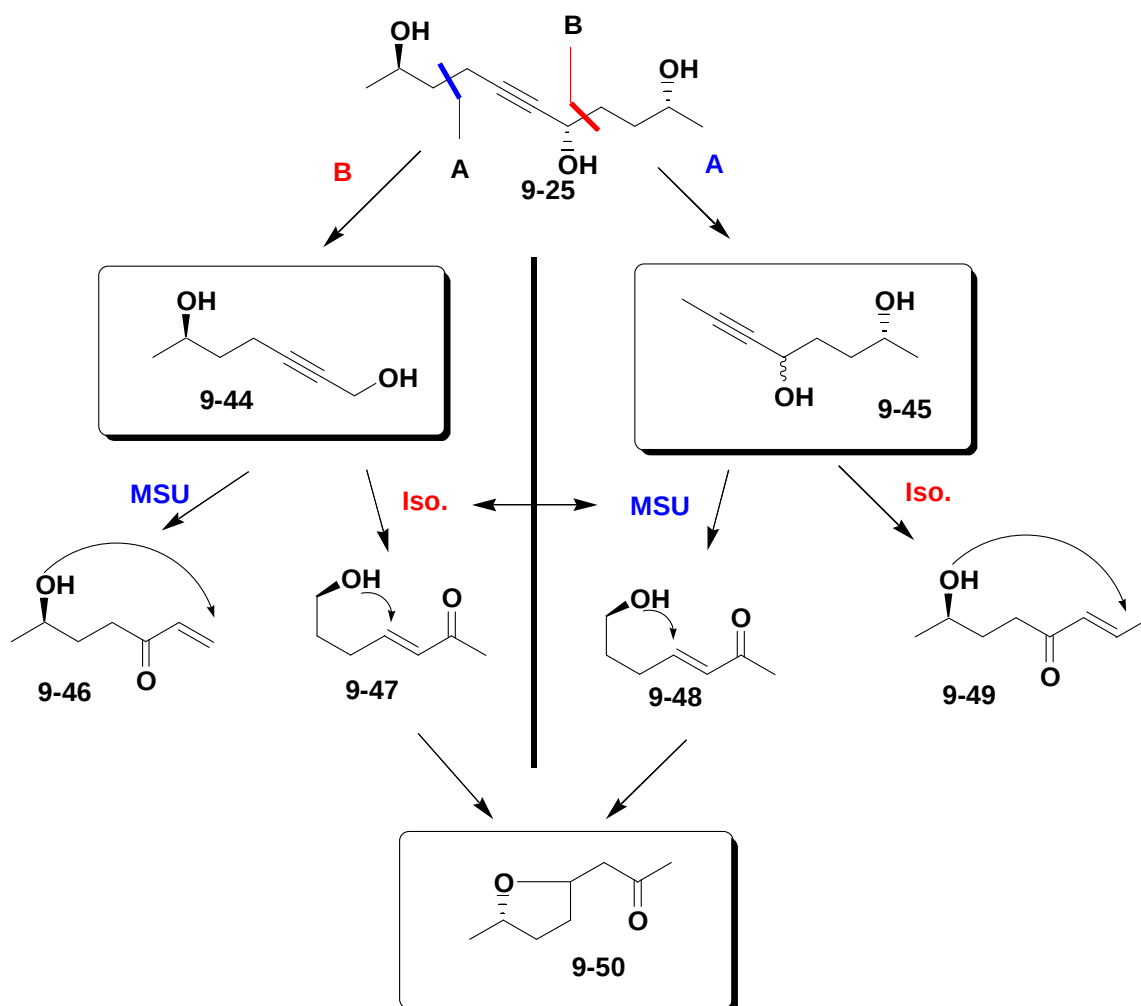
Schema 90: Beispiel für eine Gold-katalysierte Meyer-Schuster-Umlagerung.

In unserer Modellstudie wird die Entscheidung für einen der zwei denkbaren Pfade dadurch behindert, dass beide Szenarien zum selben Tetrahydrofuran **9-27** führen.



Schema 91: Die zwei unterschiedlichen Reaktionspfade führen beide zum selben Tetrahydrofuran.

Eine Lösung für dieses Problem bot die Zerlegung des Triols **9-25** in die zwei Diole **9-44** und **9-45**, von welchen das Diol **9-45** über eine Meyer-Schuster-Umlagerung (MSU) zum Tetrahydrofuran **9-50** gelangt, das Diol **9-44** hingegen muss über eine Redoxisomerisierung zum Michaelsystem und anschließend zum Tetrahydrofuran **9-25** reagieren (Schema 92).

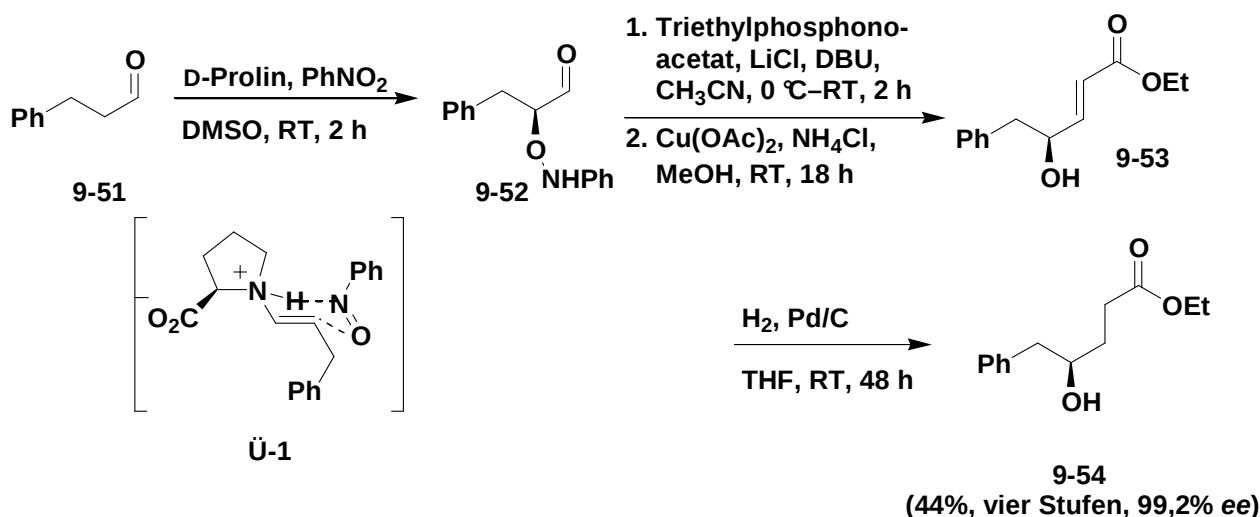


Schema 92: Durch Zerlegung des Triols **9-25** in die beiden Fragmente **9-44** und **9-45** können die zwei Reaktionspfade differenziert werden

10.1.3. Synthese der Ausgangsverbindungen zur Klärung des Reaktionsmechanismus

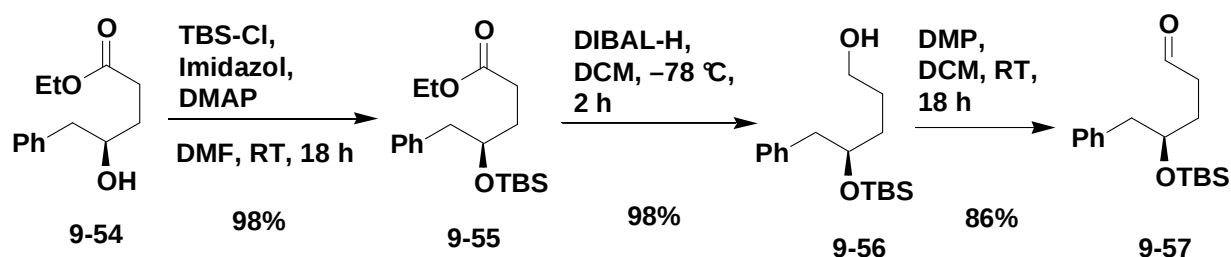
Um beide Diole über einen weitestgehend identischen Pfad zu synthetisieren, startet die Synthese beim Phenylpropanal (**9-51**), welches in einer vier-Stufen-Sequenz nach MacMillan stereoselektiv in den γ -Hydroxyester **9-54** umgewandelt wurde (Schema 93).¹⁴³ Die vier-Stufen-Sequenz beginnt mit einer stereoselektiven α -Oxidation des Phenylpropanals mittels Nitrosobenzol und D-Prolin zum

α -Hydroxyaldehyd **9-52**.¹⁴⁴ Der sesselartige Übergangszustand $\ddot{U}$ -1 ist hier für die Stereoselektivität verantwortlich. Ohne weitere Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung aus D-Prolin und Nitrosobenzol in DMSO auf 0 °C gekühlt und mit Triethylphosphonoacetat, LiCl und DBU in Acetonitril (HWE-Reaktion) versetzt. Nach einer Stunde wurde die entstandene Reaktionsmischung mit Cu(OAc)₂ versetzt, um die N-O-Bindung zu spalten. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile, wurde das rohe Konzentrat in THF gelöst und einer finalen Palladium-katalysierten Hydrierung ausgesetzt. Der γ -Hydroxyester **9-54** konnte so in 44% Ausbeute über vier Stufen, laut chiraler GC/MS-Analyse, mit sehr hohem ee-Wert (99,2% ee) erhalten werden.



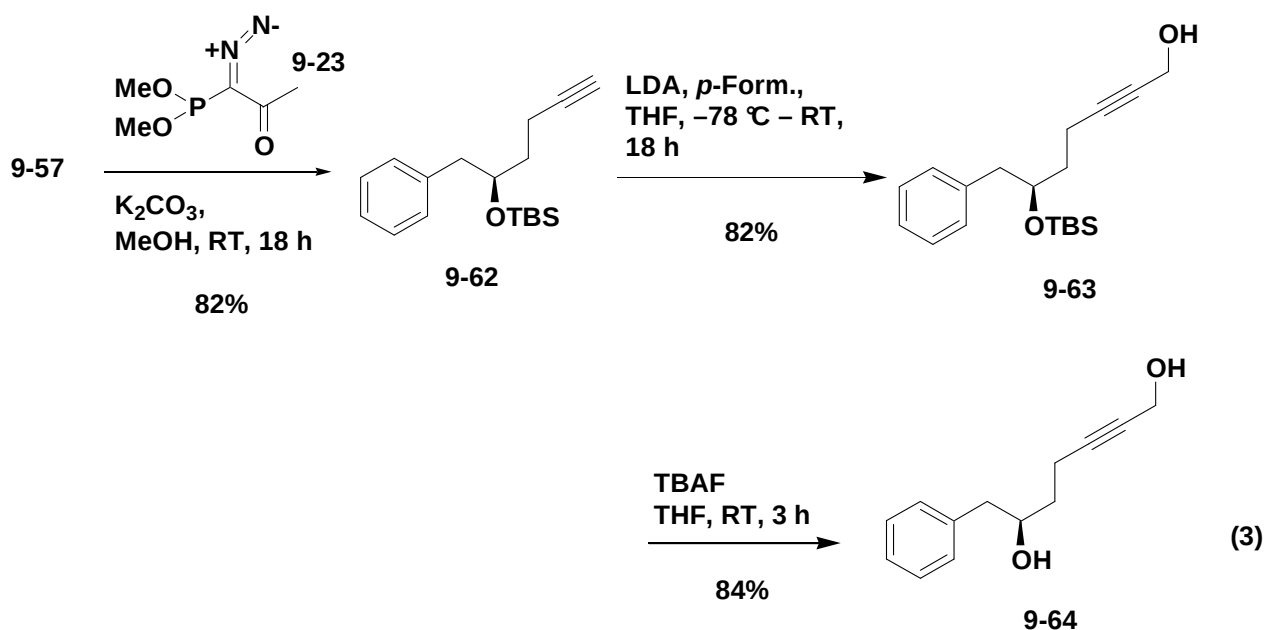
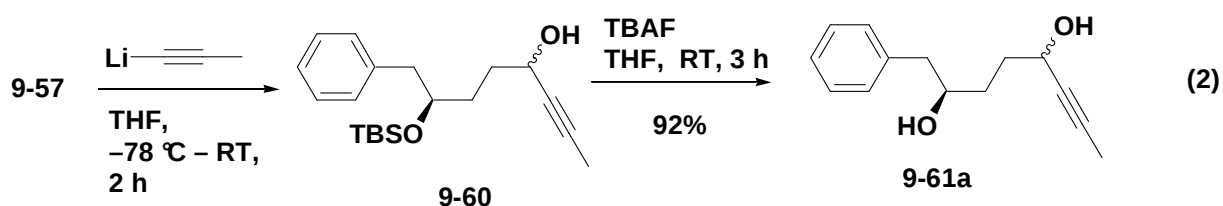
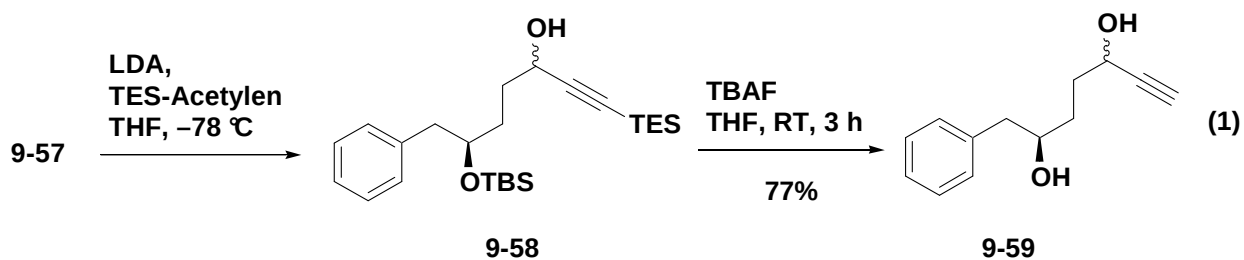
Schema 93: Stereoselektive Oxidation und Kettenverlängerung zum Ester **9-54**

Nach Schützung der Hydroxylgruppe im erhaltenen γ -Hydroxyester **9-54** wurde über eine Reduktions-Oxidations Sequenz die Esterfunktion in den Aldehyd umgewandelt und so der TBS-geschützte γ -Hydroxyaldehyd **9-56** erhalten (Schema 94). Versuche, mit DIBAL-H direkt zum Aldehyd zu reduzieren, endeten, auch bei sehr niedrigen Temperaturen, in einem Gemisch aus Aldehyd, Alkohol und Edukt.



Schema 94: TBS-Schützung und Umwandlung des Esters **9-55** zum Aldehyd **9-57**

Aus dem geschützten Aldehyd **9-57** ließen sich nun die zwei bzw. drei Ausgangsverbindungen für die Mechanismusaufklärung über verschiedene Sequenzen erreichen. Eine nucleophile Addition von lithiiertem TES-Acetylen an den Aldehyd **9-57** und anschließende Entschützung führte zum Propargyldiol **9-59** (Schema 95, Gl. (1)). In einer zweiten Route benutzten wir für die nucleophile Addition an den Aldehyd **9-57** das an Position 1 lithiierte, in situ generierte Propin¹⁴⁵ um nach Entschützung der Hydroxylgruppe mit TBAF zum Propargyldiol **9-61a** zu gelangen (Schema 95, Gl. (2)). In einer dritten Sequenz setzten wir das Bestmann-Ohira-Reagenz **9-23** ein, um von der Aldehydfunktion in Verbindung **9-57** zum endständigen Alkin zu gelangen (Schema 95, Gl. (3)).^{139, 140, 141} Nach Lithiierung des endständigen Alkins mittels *n*-BuLi konnte dieses nucleophil an *p*-Formaldehyd addiert werden und nach anschließender Entschützung mit TBAF das Propargyldiol **9-64** erhalten werden.

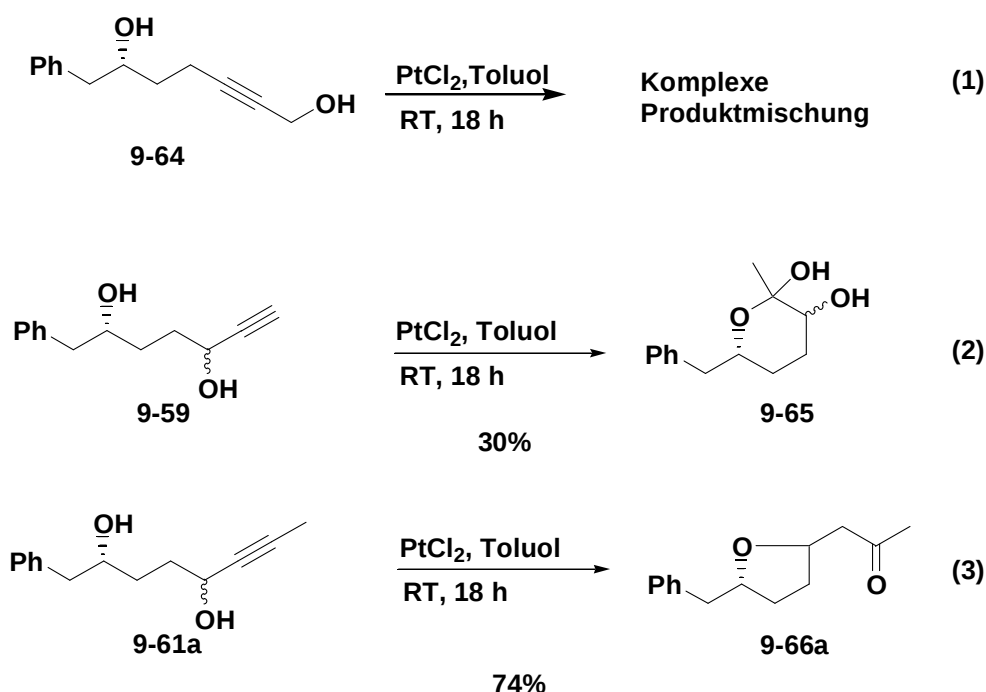


Schema 95: Einführung der C-C-Dreifachbindung

Die Propargyldiole **9-59** bzw. **9-61a** stellen die Ausgangsverbindungen für die Cyclisierung über eine Meyer-Schuster-Umlagerung dar (Schema 92). Das Propargyldiol **9-64** ist dementsprechend die Ausgangsverbindung für die Cyclisierung über die Redoxisomerisierung.

10.1.4. Ergebnisse der Studien zum Mechanismus der Tetrahydrofuranbildung

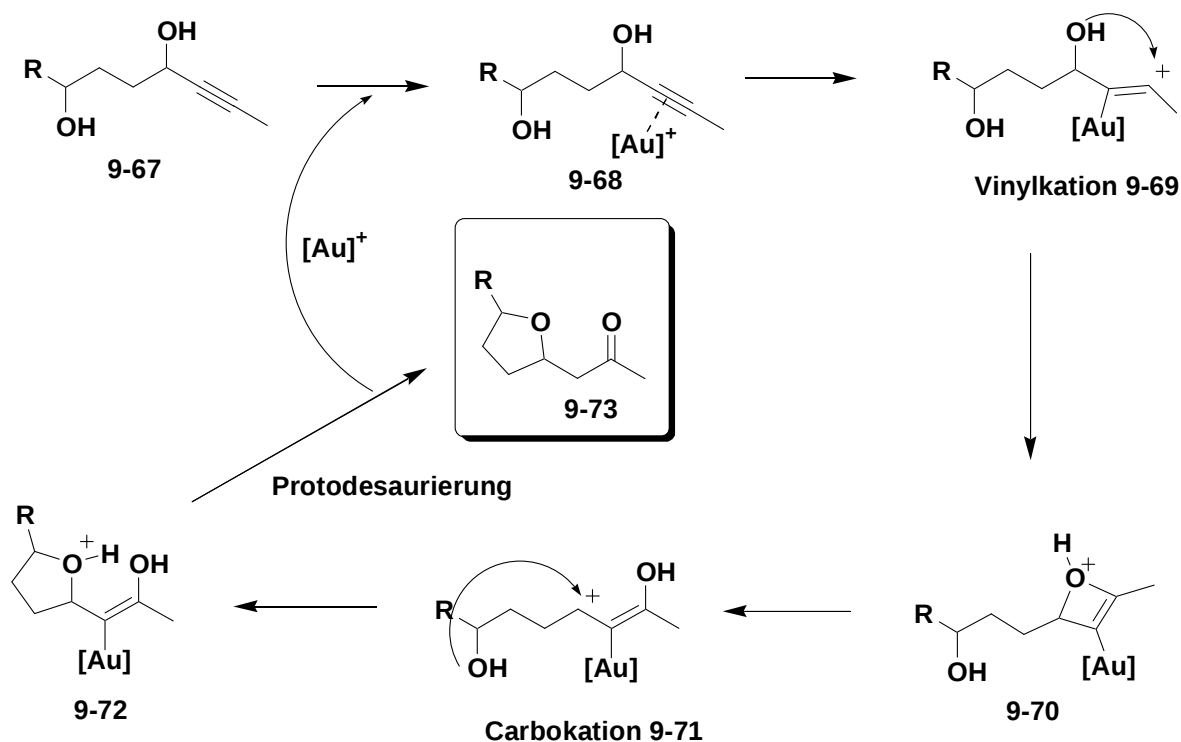
Die Behandlung der drei Propargyldiole **9-59**, **9-61a** und **9-64** mit PtCl_2 lieferte die in Schema 96 zusammengestellten Ergebnisse. Das Propargyldiol **9-64**, welches die Ausgangsverbindung für die Bildung des Tetrahydrofurans über eine Redoxisomerisierung darstellt, lieferte eine vielseitige Produktmischung, die nicht weiter analysiert wurde (Schema 96, Gl. (1)). Die erste Ausgangsverbindung für die Meyer-Schuster-Cyclisierung, das Diol **9-59**, lieferte auch nicht das gewünschte Tetrahydrofuran (Schema 96, Gl. (2)). Alkine können formal als dehydrierte Ketone betrachtet werden, und so lieferte die Umsetzung des Propargyldiols **9-59** mit PtCl_2 über Lewis-Säure-Aktivierung das Acetal des klassischen Hydratationsprodukts des Alkins als Diastereomerengemisch.



Schema 96: Behandlung der zwei Fragmente mit PtCl_2

Das mit PtCl_2 behandelte Propargyldiol **9-61a** lieferte dann schlussendlich das Tetrahydrofuran **9-66a** (Schema 96, Gl. (3)). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich die Bildung des Michaelsystems über eine Meyer-Schuster-Umlagerung vollzieht und die anschließende 5-exo-trig-Cyclisierung das beobachtete Tetrahydrofuran bildet. Da Platin- und Gold-katalysierte Reaktionen meist am Metallzentrum ablaufen, ist es unwahrscheinlich, dass das Michaelsystem als

Zwischenprodukt auftritt. Zwar gibt es Arbeiten bei denen die Hydroxylgruppe, die das Tetrahydrofuran bildet, geschützt bleibt und dadurch das Michaelssystem isoliert werden konnte, trotzdem soll hier ein Vorschlag für einen konzertierten Katalysecyclus gegeben werden (Schema 97). Er lehnt sich an die Arbeit von Aponik und anderen in Kapitel 2 und 3 erwähnten Beispielen an und ist als Vorschlag zu betrachten.



Schema 97: Vorschlag für einen Katalysecyclus

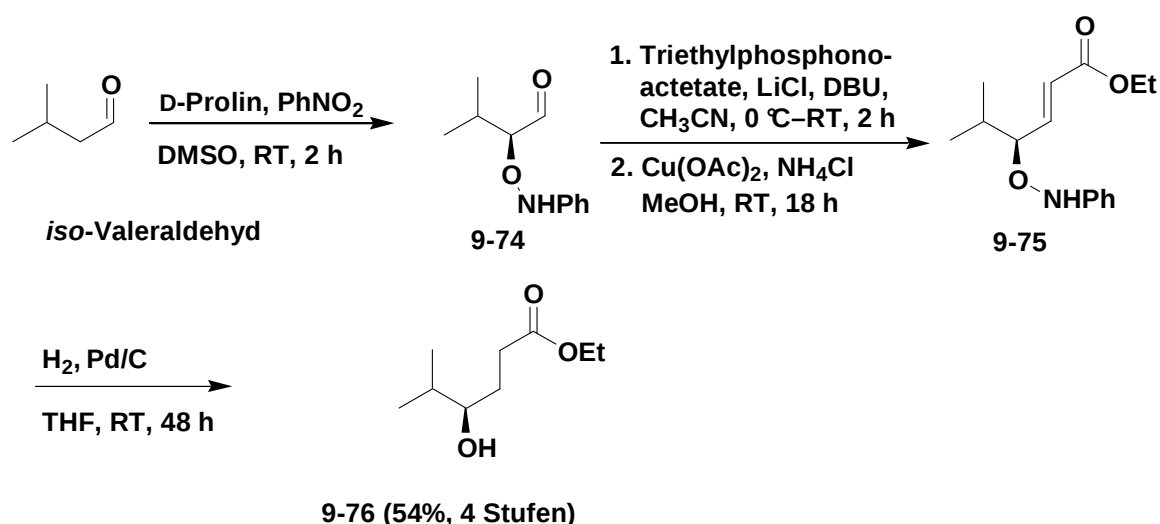
In diesem Vorschlag für die Bildung des Tetrahydrofurans wird die Meyer-Schuster-artige Umlagerung durch die Stabilisierung des Vinylkations **9-69** zum stabileren Carbokation **9-71** getrieben. Dass sich das Oxetin **9-70** und nicht das Epoxid bildet, ist zum Einen dem Ergebnis der Reaktion (Produkt **9-73**) geschuldet und zum Anderen ist die 3-exo-trig-Cyclisierung, gegenüber der 4-endo-trig-Cyclisierung benachteiligt. Wie aus dem Schema 97 ersichtlich ist, tritt in diesem Mechanismusvorschlag kein isoliertes Michaelssystem auf. Die Cyclisierung zum Tetrahydrofuran **9-73** geht hier von dem Gold-stabilisierten Carbokation **9-71** aus. Die abschließende Protodesaurierung liefert dann das beobachtete Produkt und gibt den Katalysator für den nächsten Katalysecyclus frei.

10.2. Anwendung der neuen Gold-katalysierten Domino-Reaktion auf die Synthese von Tetrahydrofuranen und -pyranen

Nach der Beleuchtung des Mechanismus lag es nah, die Transformation mit unterschiedlichen Substraten auszuprobieren. Für die Tetrahydrofurane wurden zunächst Aryl und Alkylsubstituenten verglichen. Bei den Pyranen kamen dann zusätzlich Allyl- und Vinylsubstituenten zum Einsatz. Die Anwendung der neuen Transformation hatte das Ziel, die Flexibilität der Reaktion, in Bezug auf das Substitutionsmuster bzw. Ringgröße, abzutasten und die zwei Katalysatoren Platin, in Form von PtCl_2 und Gold, in Form von $[\text{Ph}_3\text{PAu(I)}]^+[\text{X}]^-$, wobei $[\text{X}]^-$ ein schwachkoordinierendes Anion wie $([\text{BF}_3]^-)$, $([\text{SbF}_6]^-)$, $([\text{Tos}]^-)$ oder $([\text{TFA}]^-)$ darstellt, zu vergleichen. Wir haben uns aus Kostengründen und der Handhabbarkeit wegen bei den Gold-katalysierten Reaktionen für AgTFA als Salzmetathese-Partner entschieden. Der Einfluss des Gegenions ist in Abschnitt 7.2 beschrieben und war nicht Teil dieser Studie.

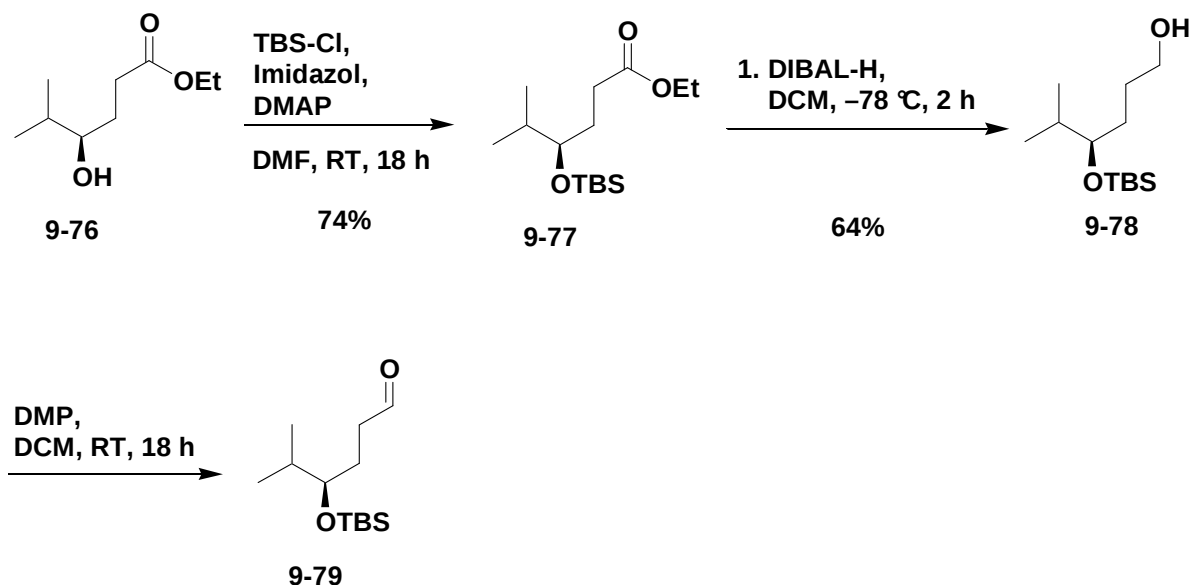
10.2.1. Tetrahydrofurane aus Propargyl-1,4-Diolen

Die Synthese der Ausgangsverbindungen für die Tetrahydrofuransynthesen (1,4-Propargyldiole) ist im Prinzip im vorherigen Abschnitt beschrieben. Um einen *iso*-Propylsubstituenten an Position R^1 zu etablieren wurde *iso*-Valeraldehyd mit der Sequenz von McMillan¹⁴³ in den Hydroxyester **9-76** mit 54% Ausbeute überführt.



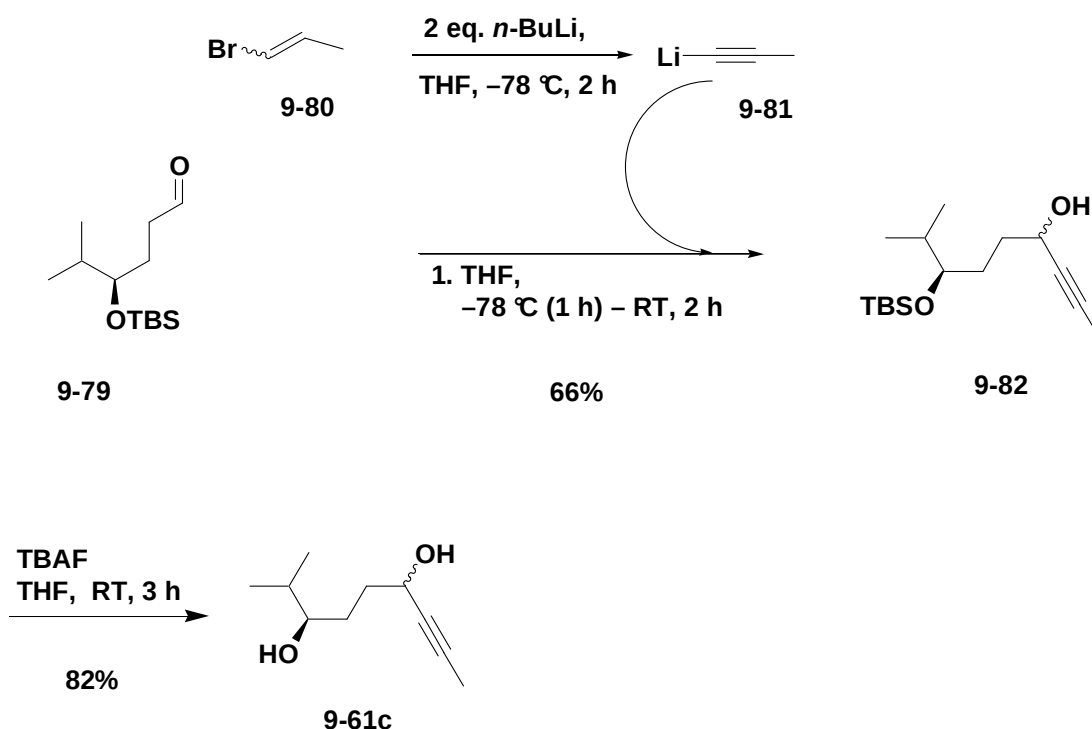
Schema 98: Stereoselektive Oxidation und Kettenverlängerung zum Ester **9-76**

TBS-Schützung des Alkohols **9-76** mit TBS-Cl und Imidazol lieferte den Ester **9-77** in guter Ausbeute. Der Ester **9-77** konnte dann mit DIBAL-H zum Alkohol **9-78** reduziert und mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd **9-79** oxidiert werden.



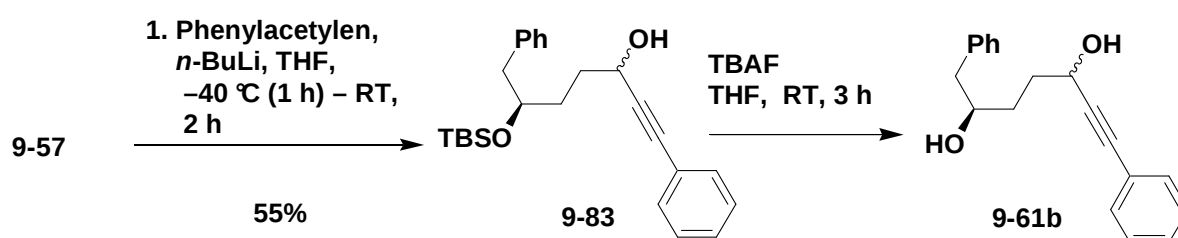
Schema 99: TBS-Schützung und Umwandlung des Esters **9-77** zum Aldehyd **9-79**

Mit dem schon in der Mechanismusstudie verwendeten *in situ* generierten lithiierten Propin **9-81** (Schema 100) konnte dann nach Entschützung mit TBAF das Diol **9-61c** in einer Ausbeute von 45% erhalten werden. Das lithiierte Propin **9-81** wurde aus 1-Brom-1-propen (**9-80**) über eine *n*-BuLi induzierte HBr-Eliminierung generiert.



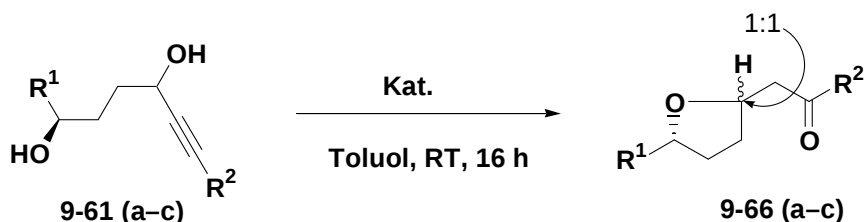
Schema 100: Einführung der C-C-Dreifachbindung

Versuche, Propanal mit D-Prolin und Nitrosobenzol in α -Position zu oxidieren, was zu einem Methylsubstituenten an der Position R^1 geführt hätte, schlugen leider fehl. Für R^2 = Phenyl wurde an den Aldehyd **9-57** Phenylacetylen addiert und die TBS-Schutzgruppe ebenfalls mit TBAF entfernt. So konnte das Diol **9-61b** erhalten werden.



Schema 101: Einführung von Phenylacetylen und Entschützung

Die so erhaltenen 1,4-Diole **9-61a**, **9-61b** und **9-61c** wurden dann mit PtCl_2 bzw. mit $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgTFA}$ behandelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt.



Schema 102: Edelmetall-katalysierte Umlagerung zu den Tetrahydrofuranen **9-66 a–c**

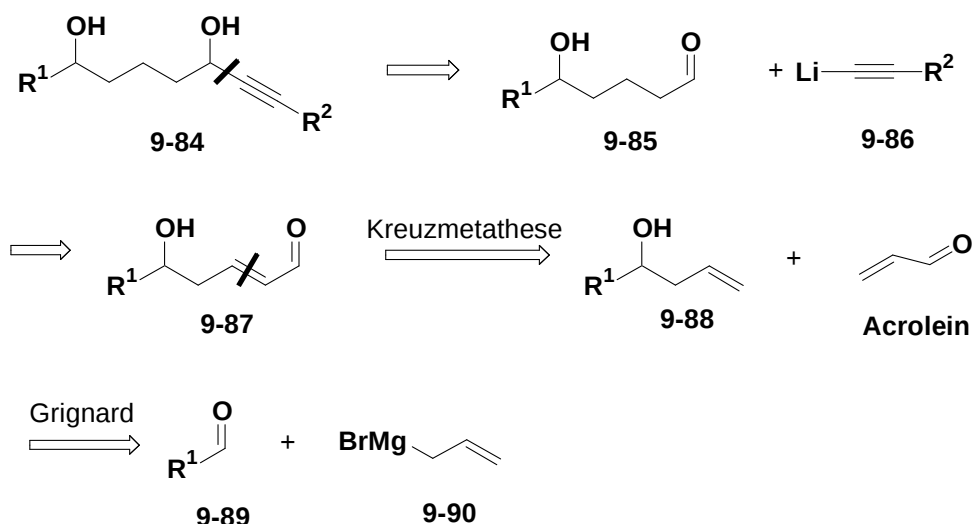
Tabelle 5: Ergebnisse der Edelmetall-katalysierten Umlagerungen zu den Tetrahydrofuranen **9-66 a–c**

	R^1	R^2	mit PtCl_2	cis/trans	mit $[\text{Au}]^+$	cis/trans
9-66a	Bn	CH_3	48%	1:1	74%	1:1
9-66b	Bn	Ph	30%	1:1	50%	1:1
9-66c	<i>i</i> -Pr	CH_3	30%	1:1	84%	1:1

Die in Tabelle 5 zusammengefassten Ergebnisse lassen einen Vorteil des Goldkatalysators gegenüber dem Platinkatalysator erkennen. Die Ausbeuten der Gold-katalysierten Versuche waren durchweg besser. Ein Grund könnte die höhere Stabilität der Gold-stabilisierten Vinylidenzwischenstufe sein (Schema 97). Die geringe Ausbeute des diarylsubstituierten Tetrahydrofurans **9-66b** kann sterische aber auch elektronische Gründe haben. Eine Diastereoselektivität war weder bei den Gold-katalysierten noch bei den Platin-katalysierten Versuchen erkennbar. Die Tetrahydrofurane **9-66a–c** würden in einem 1:1 cis-trans Gemisch erhalten das nicht getrennt werden konnte.

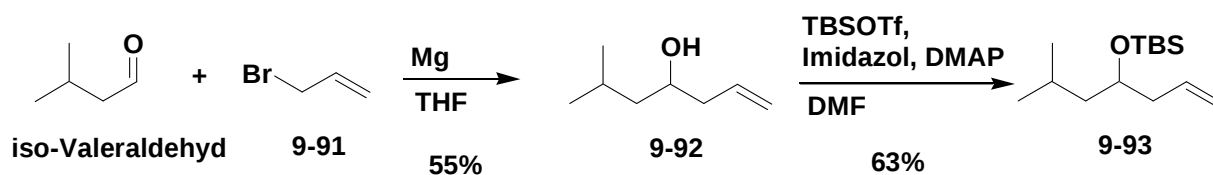
10.2.2. Tetrahydropyrane aus Propargyl-1,5-Diolen¹⁴⁶

Die Erweiterung der Transformation auf die Synthese 6-gliedriger, sauerstoffverbrückter Ringsysteme (Pyrane) liegt nahe und benötigt als Ausgangsverbindung lediglich ein 1,5-Propargyldiol anstatt eines 1,4-Propargyldiols. Die Synthese der 1,5-Propargyldiole sollte effizient sein und flexibel genug, um das Substitutionsmuster auf beiden Seiten der C-C-Dreifachbindung variieren zu können. Eine erste von uns betrachtete Retrosynthese beinhaltet eine Metathese-Reaktion mit Acrylnitril. Das benötigte Olefin sollte über eine Grignard-Reaktion mit Allylbromid und einem beliebigen Aldehyd zugänglich sein.



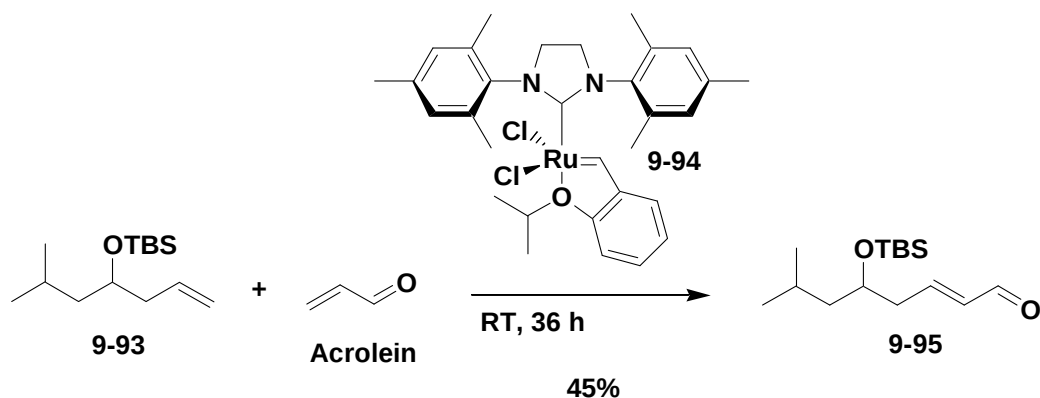
Schema 103: Erster retrosynthetischer Ansatz für 1,5-Propargyldiole

Die Grignard-Reaktion zwischen Allylbromid und *iso*-Valeraldehyd ließ sich in moderater Ausbeute realisieren. Nachfolgende TBS-Schätzung des entstandenen Alkohols **9-92** lieferte das Olefin **9-93** mit 63%.



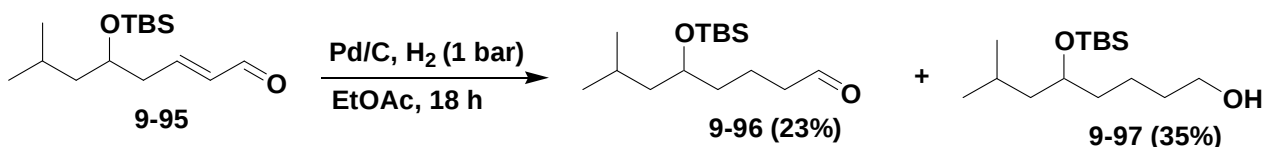
Schema 104: Grignard-Reaktion und anschließende TBS-Schätzung

Die folgende Kreuzmetathese zwischen Acrolein und **9-93** in Gegenwart eines Hoyveda-Grubbs-Katalysators 2. Generation **9-94** konnte mit 45% realisiert werden.



Schema 105: Kreuzmetathese zwischen Acrolein und **9-93**

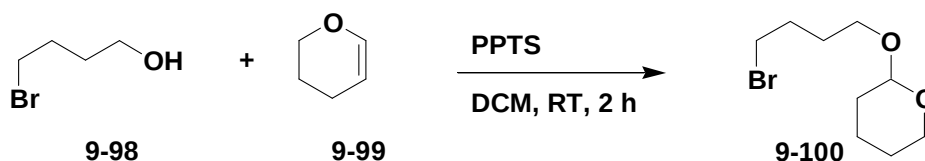
Die Reduktion der Doppelbindung in **9-95** am Pd/C-Katalysator unter H₂-Atmosphäre (1 bar Überdruck) lieferte den Aldehyd **9-96** mit 23% und den Alkohol **9-97** mit 35% Ausbeute. Der Alkohol **9-97** konnte mit Dess-Martin-Periodinan mit 80% in den Aldehyd **9-96** überführt werden. Die Gesamtausbeute lag so bei 50%.



Schema 106: Reduktion der Enon-Doppelbindung

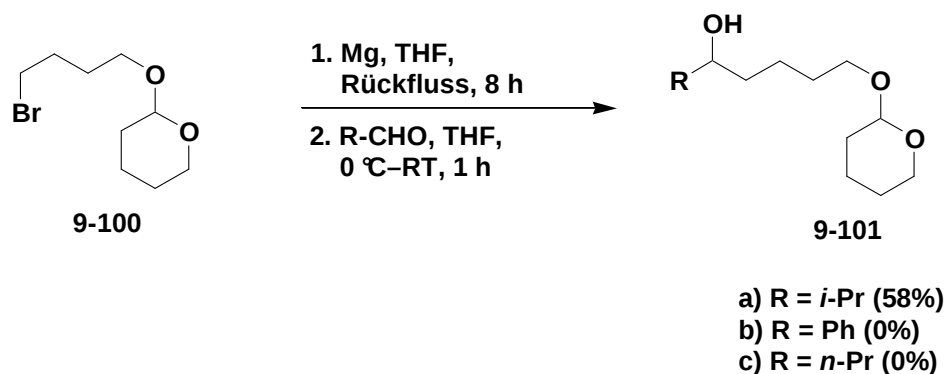
Wir brachen diesen Syntheseweg hier ab, weil die Ausbeuten beim ersten Durchlauf nicht sehr vielversprechend waren. Wir versuchten diese Synthese etwas effizienter zu gestalten.

Ein zweiter, von uns anvisierter Weg den Aldehyd **9-96** in guter Ausbeute zu synthetisieren, startete mit 4-Brombutan-1-ol (**9-98**), welches THP geschützt wurde.¹⁴⁷



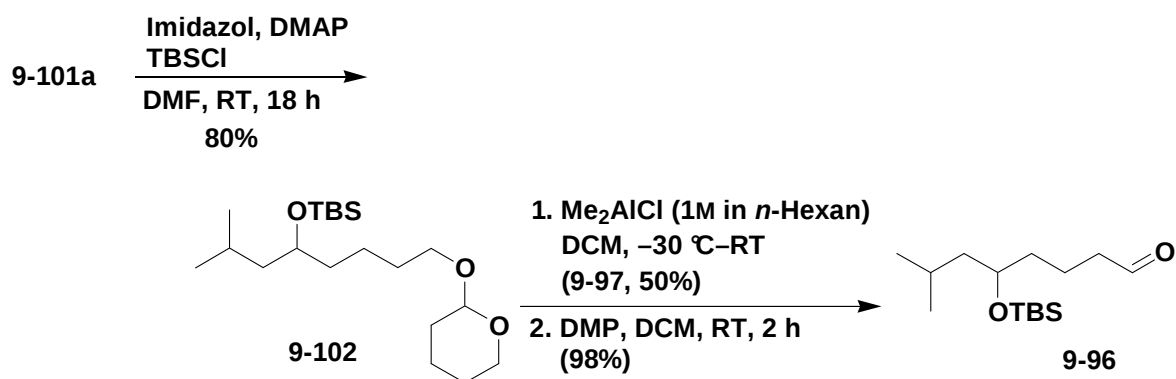
Schema 107: THP-Schützung von 4-Brombutan-1-ol (**9-98**)

Eine anschließende Grignard-Reaktion zwischen **9-100** und unterschiedlichen Aldehyden sollte den ersten Substituenten liefern. Leider gelang die Grignard-Reaktion nur mit *iso*-Valeraldehyd in mäßiger Ausbeute (Schema 108). Versuche mit Phenylpropanal oder Propanal lieferten kein Produkt.



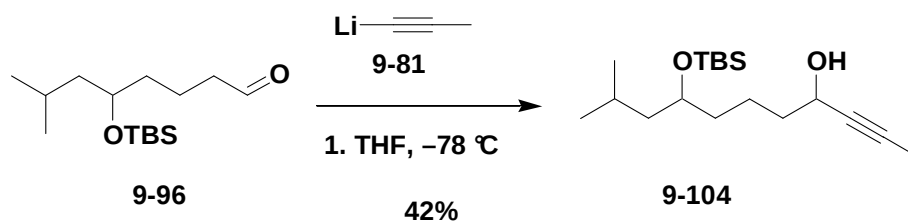
Schema 108: Grignard-Reaktionen mit dem Bromid **9-100**

Die Schützung des sekundären Alkohols in **9-101** mit TBS-Cl, konnte mit gewohnt guten Ausbeuten realisiert werden. Die Entschützung des THP geschützten Alkohols mit Me₂AlCl, lieferte aber nur 50% des freien Alkohols, welcher mittels Dess-Martin Oxidation in den Aldehyd **9-96** überführt werden konnte.



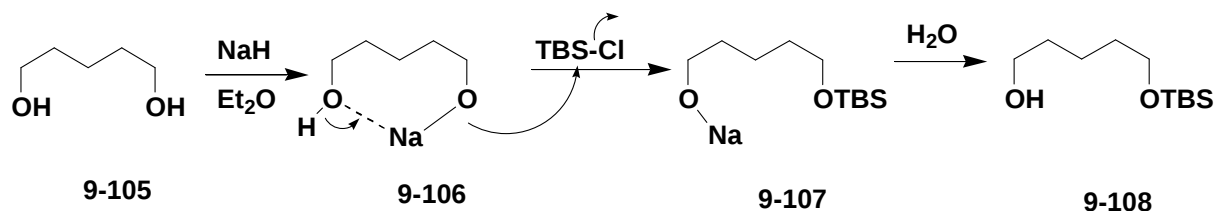
Schema 109: THP-Entschützung und Oxidation zum Aldehyd **9-96**

Die schon in der Synthese der 1,4-Propargyldiole mit exzellenten Ausbeuten vollzogene Verlängerung mit *in situ* generiertem Propynyllithium lieferte in diesem Fall nur mit 42% Ausbeute den Propargylalkohol **9-104** (Schema 110), was aber durch NMR-Analyse des eingesetzten Brompropens auf eine gealterte Ausgangsverbindung zurückgeführt werden konnte.



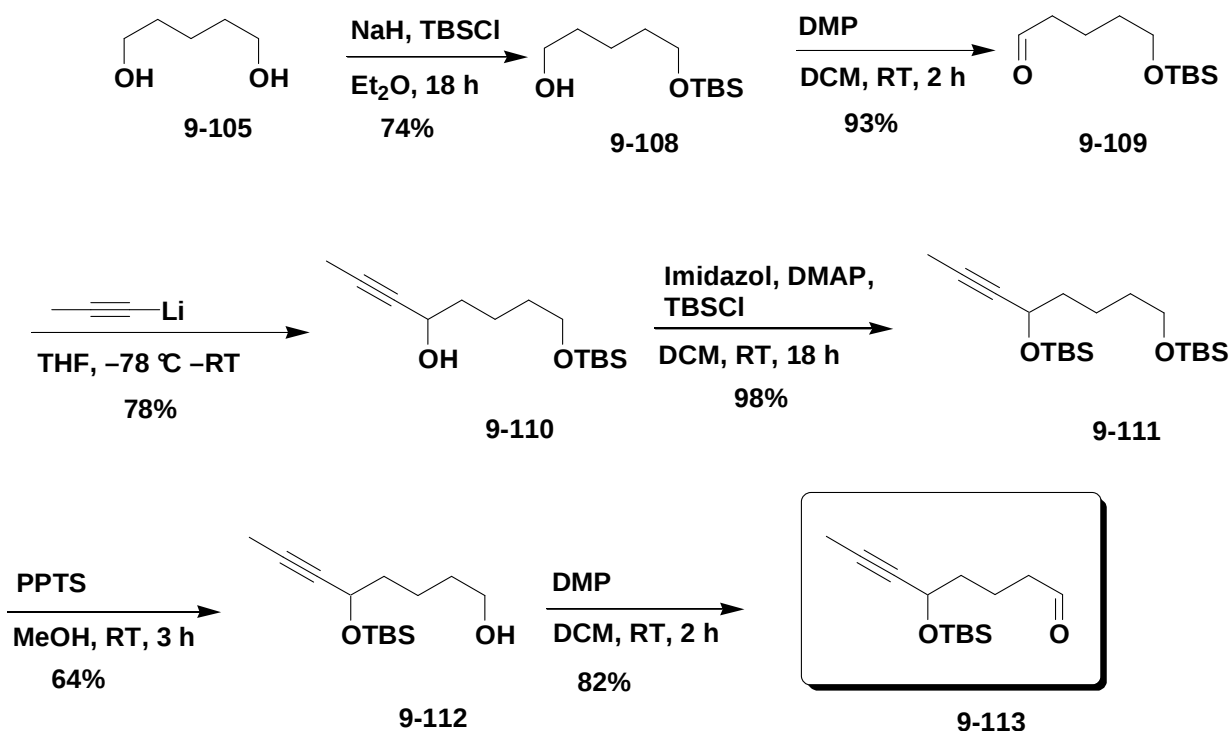
Schema 110: Einführen der C-C-Dreifachbindung

Alles in Allem erschien uns dieser Weg zwar als machbar, jedoch mit erheblichem Optimierungsaufwand. Der dritte von uns bestrittene Weg ist in Schema 112 gezeigt. Dieser Weg wurde in zwei Doktorarbeiten unseres Arbeitskreises schon erfolgreich bei der Synthese von speziellen Seitenketten in Totalsynthesen angewendet. Er startet mit einer einleitenden mono-Schützung des 1,5-Pentadiols (**9-104**) mit NaH und TBS-Cl (Schema 111), was auch die erste Schlüsselreaktion dieser Synthesesequenz darstellt. Dadurch können nach Dess-Martin-Oxidation des freien Alkohols, auf der einen Seite verschiedene lithiierte Acetylene eingeführt und unterschiedliche Grignardreagenzien auf der anderen Seite addiert werden. So sind verschiedenste Substitutionsmuster flexibel zugänglich.



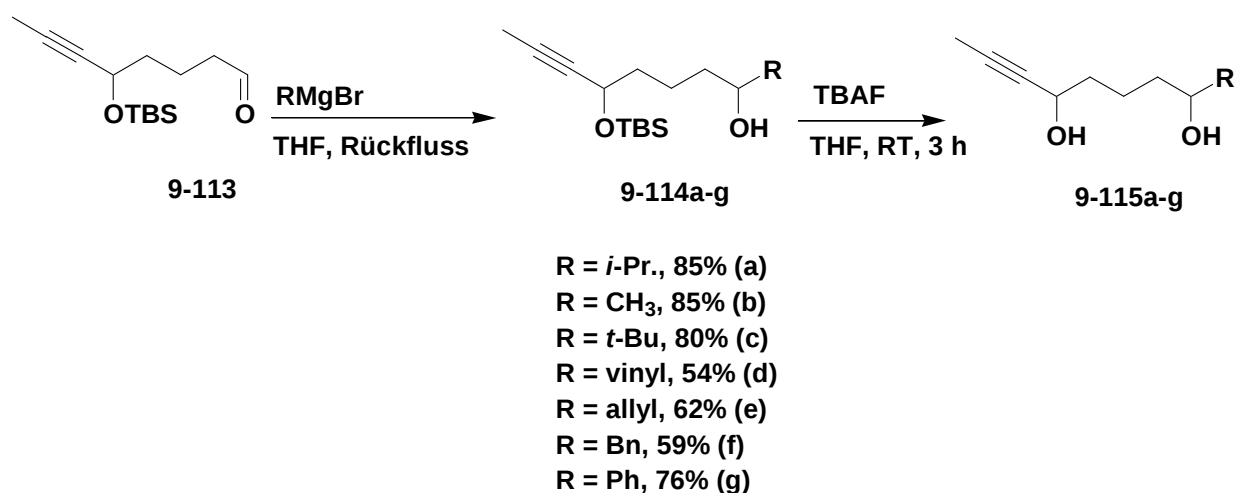
Schema 111: NaH vermittelte mono-TBS-Schützung von Pentan-1,5-diol **9-104**.

In dieser Arbeit beschränkten wir uns bei der Substitution der C-C-Dreifachbindung auf eine Methylgruppe. Prinzipiell sollten aber durch diese Synthesesequenz die verschiedensten, endständigen Acetylene zum Angriff an den Aldehyd **9-109** (Schema 112) verwendbar sein. Nach der Addition des Acetyls wurde der sekundäre Alkohol ebenfalls TBS-geschützt. Die anschließende selektive Entschützung des primären Alkohols zum Alkohol **9-112** gelang mit 10 mol% PPTS (Pyridinium-*para*-toluolsulfonat) in 64% Ausbeute.¹⁴⁸ Durch Oxidation des Alkohols **9-112** mit Dess-Martin-Periodinan erhielten wir den Aldehyd **9-113** in guter Ausbeute.



Schema 112: Synthese des Schlüsselaldehyds **9-113**

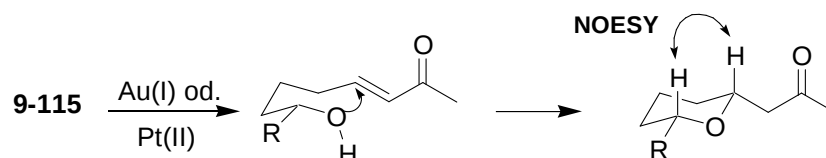
Die folgende Grignard-Reaktion wurde mit sieben verschiedenen Grignardreagenzien in mittleren bis guten Ausbeuten realisiert. Die so erhaltenen Alkohole **9-114(a-g)** wurden dann abschließend mit TBAF entschützt und lieferten so die gewünschten 1,5-Propargyldiole **9-115(a-g)** (Schema 113).



Schema 113: Einführung des zweiten Substituenten über verschiedene Grignard-Reaktionen

Die so synthetisierten Substrate wurden dann jeweils mit PtCl₂ bzw. [Ph₃PAu(I)]⁺[X]⁻ behandelt. Für das schwach koordinierende Gegenion [X]⁻ kam bei der Synthese der

Pyransysteme aus pragmatischen Gründen ausschließlich TFA⁻ aus AgTFA zum Einsatz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Die Ausbeuten waren im Allgemeinen schlechter als bei den Furansynthesen, jedoch konnte über das NOESY NMR-Experiment eine *cis*-Selektivität beobachtet werden, die einen sesselartigen Übergangszustand bei der oxo-Michael-Cyclisierung vermuten lässt.



Schema 114: Die Bildung des Tetrahydropyrans via sesselartigem Übergangszustand führt zur beobachteten *cis*-Konfiguration

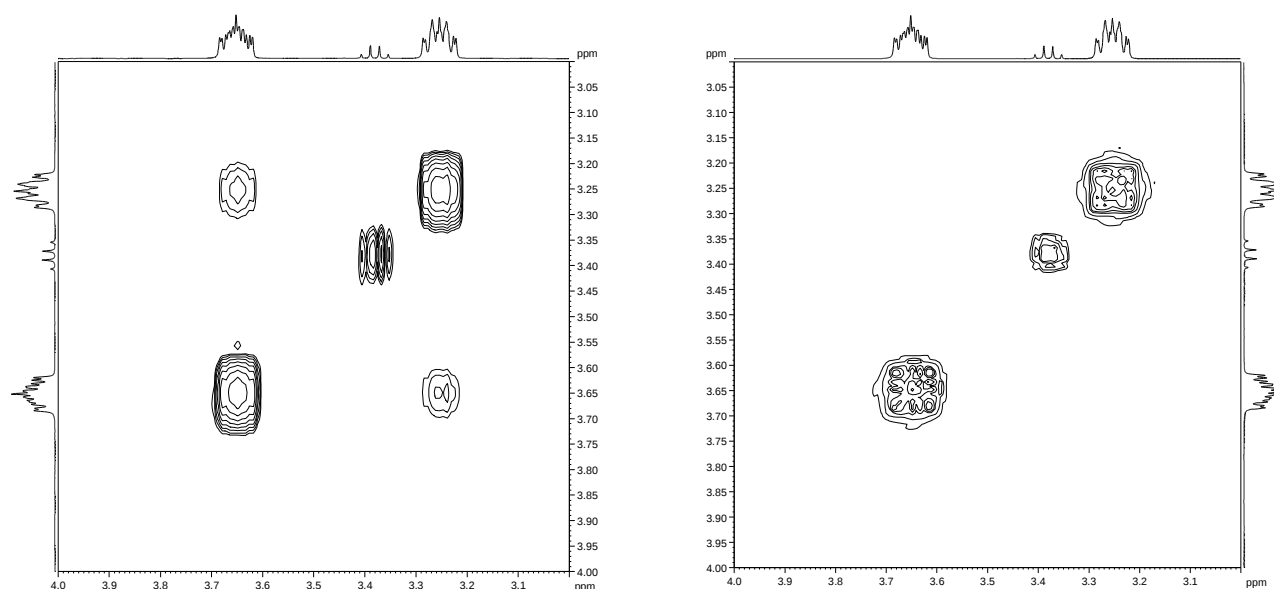


Abbildung 6: Der Vergleich des HH-Cosy-Spektrums (rechts) mit dem NOESY-Spektrum (links) zeigt deutlich eine 1,3-diaxiale Kopplung der beiden Etherprotonen.

Ein auffälliger Befund ist bei der Reaktion aufgetreten, welche als Substrat das *tert*-Butyl substituierte Diol **9-115c** verwendet. Hier konnte trotz stark verlängerter Reaktionszeiten und mehrerer Versuche nur mit dem elektrophileren PtCl₂ das Produkt **9-116c** in schlechten Ausbeuten erhalten werden. Der Gold(I)-Katalysator lieferte kein Produkt und lies den Hauptteil des Substrates (57% Rückgewinnung) unverändert. Leider können wir uns diesen Befund nicht erklären. Die besten Ergebnisse lieferte das *iso*-Propyl substituierte Substrat **9-114b** in Verbindung mit

Fuwa über eine Domino Kreuzmetathese-oxa-konjugierte Cyclisierung.¹⁵⁷ Sie generiert aus Alkenolen erst Enone und dann Tetrahydropyrane.

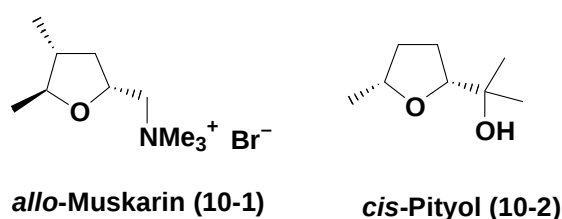
In einer kürzlich erschienen Arbeit von Fürstner nutzen er und seine Mitarbeiter eine Suzuki-Kreuzkupplung von Homoallylalkoholen mit Iodoenonen, um zu α,β -ungesättigten Hydroxyketonen zu gelangen, die über eine oxa-Michael-Addition zu 2,6-disubstituierten Tetrahydropyranen cyclisieren.¹⁵⁸

Eine weitere interessante Route zu Hydroxyenonen, welche Substrate für eine intramolekulare Michael-Addition sind, nutzt eine Gold-vermittelte Hydratation von Homopropargylethern gefolgt von einer Methanoleliminierung.^{159, 160}

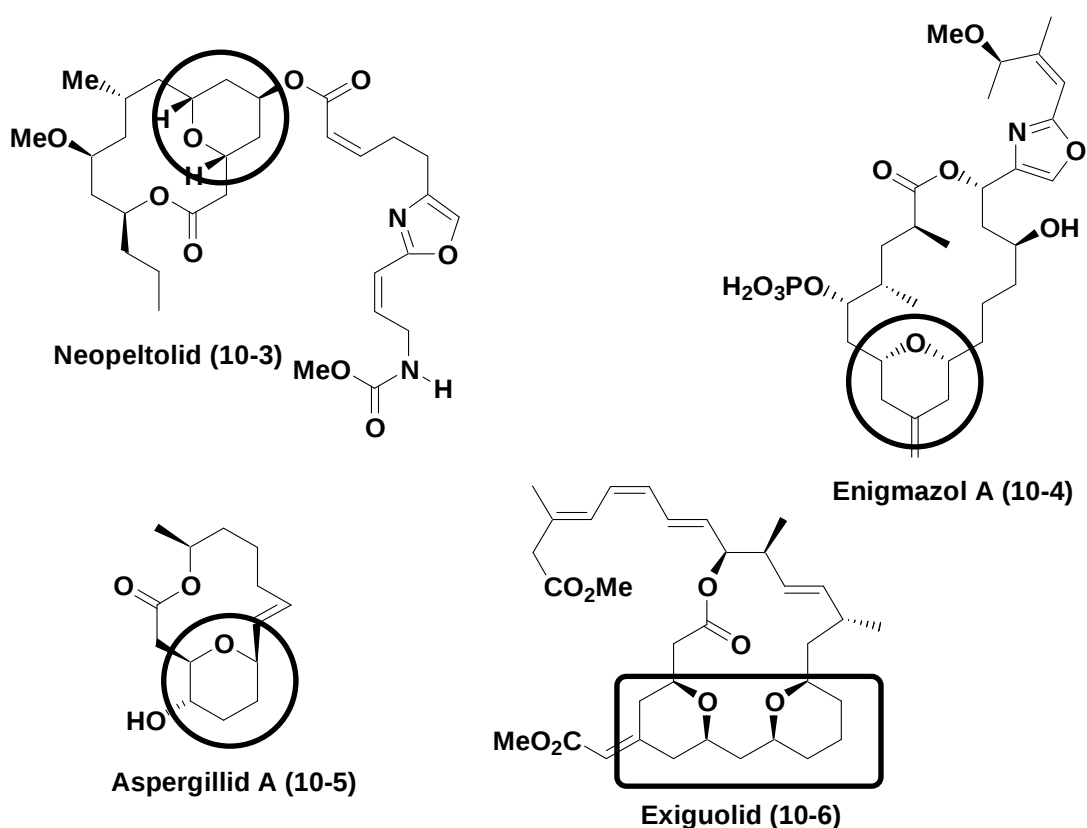
11. Zusammenfassung und Ausblick

Es konnte anhand ausgewählter Substrate gezeigt werden, dass die Gold bzw. Platin-katalysierte Transformation über eine Meyer-Schuster-artige Umlagerung ablaufen muss. Des Weiteren war es möglich, die Cyclisierung auf die Synthese von unterschiedlich 1,5-disubstituierten 6-gliedrigen Pyransystemen anzuwenden, was das große Potenzial dieser neuen Reaktion aufzeigt. Der Syntheseweg für die Substrate ist äußerst flexibel angelegt.

Naturstoffe mit 1,4-disubstituierter Tetrahydrofuran (Schema 116), bzw. 1,5-disubstituierter -pyran Funktionalität (Schema 117) sind interessante Ziele für die Naturstoffsynthese und sollten prinzipiell über diese Transformation erreichbar sein.



Schema 116: Beispiele für Tetrahydrofuran-Motive in Naturstoffen



Schema 117: Beispiele für Tetrahydropyran-Motive in Naturstoffen

Die entdeckte Gold- bzw. Platin-katalysierte Transformation ist tolerant gegenüber verschiedenen Funktionalitäten im Substrat. So konnten beispielsweise Vinyl- und Allylfunktionalitäten **9-116f** und **9-116g** verwendet werden, was gute Kupplungsmöglichkeiten für Naturstoffsynthesen bietet. Da die Reaktion ohne Schutzgastechnik auskommt und Au(I) wie Pt(II) nur geringe Toxizitäten aufweisen, ist sie einfach und sicher durchführbar.

Eine Optimierung der Ausbeuten sollte über die Verwendung größerer Gegenionen, wie beispielsweise $[\text{SbF}_6]^-$, welche auch die Reaktionszeiten verkürzen oder durch Energiezufuhr (heizen), möglich sein. Auch die von Toste vorgestellte Verwendung chiraler Gegenionen, sollte prinzipiell anwendbar sein.

12. Experimententeil

12.1. Arbeitstechniken und Geräte

Alle hier beschriebenen Reaktionen wurden in vorgetrockneten Glasgeräten (Trockenschrank, 90 °C, mindestens 2 h) unter Stickstoff der Reinheit 5.0 durchgeführt. Die Apparaturen wurden hierfür mit einer Ölpumpe (10^{-1} bis 10^{-2} mbar) evakuiert und mit Stickstoff geflutet. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit Spritzen über Kanülen und Septen. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Stickstoffgegenstrom. Zur Kühlung wurde ein Kryostat der Firma HAAKE (Arbeitsbereich RT bis –80 °C) verwendet. Für Ansätze unter 5.0 g wurde ein Heizmagnetrührer der Firma IKAMAG, für Ansätze über 5.0 g in der Regel ein KPG-Rührer verwendet. Ein Rotationsverdampfer diente zum Abziehen der Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C Badtemperatur.

12.1.1. Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Chemikalien wurden von ACROS, SIGMA ALDRICH, FLUKA, LANCASTER, TCI EUROPE, E. MERCK und ABCR bezogen und, soweit nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Für wasserempfindliche Reaktionen wurden Lösungsmittel verwendet, die von uns nach gängigen Methoden absolutiert wurden.¹⁶¹ Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40–60 °C. Alle Lösungsmittel werden in 2.5 L Braunglasflaschen aufbewahrt.

12.1.2. Präparative Chromatographie

Zur säulenchromatographischen Aufreinigung der hier synthetisierten Verbindungen wurde Kieselgel der Korngröße 40–63 µm der Firma MERCK verwendet. Die Trennungen wurden unter 0.2–0.5 bar Überdrucks nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie durchgeführt. Zur dünnschichtchromatographischen Kontrolle von Reaktionen und Aufreinigungen wurden Fertigfolien der Firma MACHEREY & NAGEL (SI G/UV₂₅₄) verwendet. Zum Entwickeln wurde Permanganat-Lsg. oder Molybdat-Lsg. verwendet. Jede Platte wurde vor dem Entwickeln unter einer UV Lampe der Wellenlänge 254 nm betrachtet.

Permanganat-Lsg.:	250 mL Wasser, 2.50 g Kaliumpermanganat, 12.5 g Natriumcarbonat
Molybdat-Lsg.:	20 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer-Sulfat 400 mL 10%-ige $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{aq.})}$

12.2. Analytik

12.2.1. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Analytische HPLC-MS Messungen wurden auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, der mit einem ESI-Massenspektrometer G1946C der Firma AGILENT gekoppelt war, durchgeführt. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, 5 μm , 70×3 mm ID) der Firma MACHEREY & NAGEL, unter Verwendung von $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ (5 mM) und Acetonitril, durchgeführt. Dabei wurde ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99% Acetonitril in $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ gefahren. Die Flussrate betrug konstant 0.5 mL/min, bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Die Detektion mit dem ESI-Spektrometer erfolgte im Positiv-Modus mit einer Fragmentorspannung von 40 eV. Die Zerstäuber kammer wurde mit einem Stickstoffstrom von 13.0 L/min betrieben. Unter diesen Bedingungen wurde im Massenspektrometer jeweils das $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Signal der Substanz detektiert.

12.2.2. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR)

NMR-Spektren wurden an einem AVANCE 400-Spektrometer der Firma BRUKER aufgenommen. Die Aufnahmefrequenz betrug 400 MHz bei ^1H und 100 MHz bei ^{13}C NMR Spektren. Als Lösungsmittel wurde CDCl_3 verwendet (Referenzsignal im ^1H bei 7.25 ppm, im ^{13}C bei 77.0 ppm). Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] und Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Die Signalmultiplizität wurde mit den Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multiplett) beschrieben. ^{13}C -Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurde durch ^{13}C -DEPT, HSQC- und H,H-COSY-Aufnahmen verifiziert.

12.2.3. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem B-540 Schmelzpunktsapparat der Firma BÜCHI gemessen.

12.2.4. Massenspektrometrie

Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektren (EI-MS) werden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma FINNIGAN-MAT mit 70 eV Beschleunigungsspannung aufgenommen. Hochaufgelöste Elektronenstoß-Ionisations- und Feld-Desorptions-Massenspektren (FD-MS) werden an einem AMD-modifizierten 711 A-Gerät der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Empfindliche Substanzen werden durch hochaufgelöste FT-ICR-Spektrometrie mit Elektronenspray-Ionisierung (ESI) an einem DALTONIC APEX-2 der Firma BRUKER untersucht. Alle Signale sind als Masse zu Ladungs-Verhältnis (m/z) angegeben, wobei die Intensitäten [%] in Relation zum Basispeak (100%) angegeben sind.

12.2.5. Polarimetrie

Die spezifischen Drehwerte α chiraler Substanzen werden an einem Perkin-Elmer-Instruments Polarimeter Modell 341 bzw. einem Polarimeter P-1020 der Firma JASCO bei einer Wellenlänge von 589 nm (D-Natriumlinie) gemessen. Die Werte für die optische Rotation werden in einer Küvette von 10 cm Länge bei 25 °C aufgenommen. Die Werte sind wie folgt angegeben: $[\alpha]_D^{25}$ (Konzentration, Lösungsmittel). Die Einheit der Konzentration c ist dabei g/100 mL und als Lösungsmittel werden trockenes CH_2Cl_2 , CHCl_3 oder EtOH verwendet.

12.2.6. Synthesevorschriften

Herstellung einer 0.3M LDA-Lösung in THF:

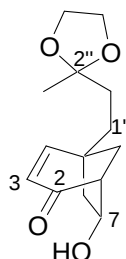
In einem inertisierten Einhalskolben mit Vakuumaufsatz wird frisch destilliertes Di-*iso*-propylamid (DIPA, 1.4 mL, 10.0 mmol) in THF (33.3 mL) auf –40 °C gekühlt und unter Rühren *n*-BuLi (4.4 mL, 2.5M in Hexan, 11.0 mmol) in einem Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird in einem Eisbad auf 0 °C aufgewärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem erneuten Abkühlen auf –80 °C ist die Lösung bereit zur Verwendung.

Herstellen einer 0.032M wässrigen OsO₄-Lösung:

Eine Lösung von K₂OsO₄•2 H₂O (10 mg, 0.3 mmol) in H₂O (9.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit AcOH (100 µL) versetzt und 1 h gerührt. Nach dieser Zeit wird H₂O₂ (0.5 mL, 30%ig, 4.0 mmol) zugegeben. Sobald die Lösung klar ist, kann sie eingesetzt werden.

Herstellen einer 0.05M Ph₃PAuTFA-Lösung in Toluol:

In einem getrockneten Einhalskolben mit Vakuumaufsatz wird [Ph₃PAu]⁺[Cl]⁻ (25 mg, 0.05 mmol) in Toluol (1.0 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur mit [Ag]⁺[TFA]⁻ (11.0 mg, 0.05 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird für 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor der entstandene Feststoff über einen Spritzenfilter entfernt wird und das Filtrat eingesetzt werden kann.

7-Hydroxy-5-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-on (4-12):

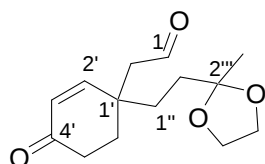
{1-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-4-oxocyclohex-2-en-1-yl}acetaldehyd (**3-22**) (20 mg, 80 µmol) wird in Benzol (2.5 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit DBU (56 mg, 0.40 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 1:5) ergibt den Bicyclus **4-12** (12 mg, 60%).

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:3) = 0.18.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.33 (s, 3H, 2''-CH₃), 1.52–1.2.35 (m, 8H, 6-H, 8-H, 1'-H, 2'-H), 2.85 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, 1-H), 3.89–4.00 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.26–4.33 (m, 1H, 7-H), 5.72 (dd, 1H, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 4-H), 7.08 (dd, 1H, *J* = 9.7, 1.3 Hz, 4-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.9 (C-2''-CH₃), 31.5 (C-1'), 35.3 (C-5), 41.5 (C-2'), 46.4 (C-6), 47.0 (C-8), 62.1 (C-1), 64.8 (C-4'', C-5''), 73.7 (C-7), 109.6 (C-2''), 126.4 (C-4), 161.5 (C-3), 201.2 (C-2).

{1-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-4-oxocyclohex-2-en-1-yl}acetaldehyd (3-22):¹⁶²



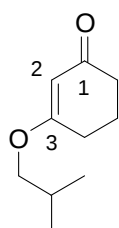
4-Allyl-4-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohex-2-en-1-on (**3-27**) (50 mg, 0.2 mmol) wird in Dioxan/ H_2O (3:1, 5 mL) gelöst und das Gemisch bei 0 °C (Eisb ad) erst mit Lutidin (42.8 mg, 0.4 mmol), dann mit OsO_4 -Lösung (0.032M in H_2O , 125 μL) und anschließend mit NaIO_4 (85.5 mg, 0.4 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch in Et_2O (5 mL) aufgenommen, mit H_2O (2 $\times$ 2 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 $\times$ 2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ EtOAc , 1:2) ergibt den gewünschten Aldehyd **3-22** (19.8 mg, 39%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (*n*-Hexan/ EtOAc , 1:3) = 0.44.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.29 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.58–1.79 (m, 4H, 1''-H, 2''-H), 1.91–2.07 (m, 2H, 6-H), 2.37–2.54 (m, 2H, 5-H), 2.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 2H, 2'-H), 3.85–3.98 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 5.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H, 3-H), 6.82 (m, 1H, 2-H), 9.80 (dd, J = 2.4, 2.4 Hz, 1H, 2'-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.9 (C-2'''-CH₃), 31.6 (C-1''), 32.1 (C-6), 33.6 (C-5), 33.7 (C-2''), 37.5 (C-1), 50.8 (C-1'), 64.7 (C-4''', C-5'''), 109.4 (C-2'''), 129.0 (C-3), 155.3 (C-2), 198.3 (C-4), 200.5 (C-2').

3-iso-Butoxycyclohex-2-en-1-on (3-23)¹⁶³¹⁶⁴:



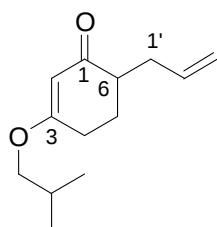
Cyclohexandion (20.0 g, 178.0 mmol) und PTSA (1.4 g, 7.1 mmol) werden in einem Zweihalskolben mit Dean-Stark-Wasserabscheider vorgelegt und mit Toluol (420 mL) und *t*-BuOH (121 g, 156 mL, 1.60 mol) übergossen. Die Reaktion wird über Nacht refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wird die Reaktionsmischung mit NEt₃ (718 mg, 7.10 mmol) versetzt und weitere 10 min gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch mit H₂O (100 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird über eine Vigreux-Colonne im Vakuum destilliert (27 mbar, 115 °C). Man erhält den Vinylester **3-23** als farblose Flüssigkeit (19.5 g, 65%).

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.16.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (s, 3H, *iso*-butyl-CH₃), 0.96 (s, 3H, *iso*-butyl-CH₃), 1.89–2.05 (m, 3H, *iso*-butyl-CH, 5-H), 2.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 4-H), 2.38 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 6-H), 3.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, *iso*-butyl-CH₂), 5.30 (s, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.0 (*iso*-butyl-(CH₃)₂), 21.2 (C-5), 27.6 (*iso*-butyl-CH), 28.9 (C-4), 36.7 (C-6), 74.6 (*iso*-butyl-CH₂), 102.6 (C-2), 178.1 (C-3), 199.8 (C-1).

6-Allyl-3-*iso*-butoxycyclohex-2-en-1-on (**3-25**):



Zu einer frisch hergestellten LDA-Lösung (288 mL, 0.3M in THF, 86.3 mmol) wird bei –78 °C 3-*iso*-Propoxycyclohex-2-en-1-on (**3-23**) (13.3 g, 79.0 mmol) in THF (30 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird dem Gemisch Allylbromid (10.6 g, 7.60 mL, 86.9 mmol) in THF (30 mL) zugegeben, die Reaktionsmischung auf 0 °C (Eisbad) kommen gelassen und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (gelb nach farblos) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 10 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt.

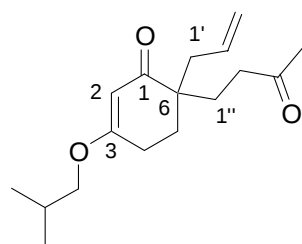
Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 2:1) ergibt Olefin **3-25** (12.2 g, 74%) als gelblichen Feststoff.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.41.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95, 0.97 (2s, 3H, *iso*-butyl-(CH₃)₂), 1.63–1.76 (m, 1H, 5-H), 1.95–2.17 (m, 3H, *iso*-butyl-CH, 5-H, allyl-CH₂), 2.19–2.29 (m, 1H, 6-H), 2.38–2.46 (m, 2H, 4-H), 2.59–2.69 (m, 1H, allyl-CH₂), 3.57 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 2H, *iso*-propyl-CH₂), 4.97–5.10 (m, 2H, 2-H, 3'-H^a, 3'-H^b), 5.29–5.32 (s, 1H, 2-H), 5.69–5.85 (m, 1H, 2'-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.1 (*iso*-butyl-(CH₃)₂), 25.8 (C-5), 27.7 (*iso*-butyl-CH), 28.1 (C-4), 34.1 (C-1'), 44.7 (C-6), 74.8 (*iso*-butyl-CH₂), 102.3 (C-2), 116.6 (C-3'), 136.5 (C-2'), 177.2 (C-3), 200.6 (C-1).

6-Allyl-3-*iso*-butoxy-6-(3-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-on (**3-26**):⁴⁶



Zu einer frisch hergestellten LDA-Lösung (201 mL, 0.3M in THF, 60.4 mmol) wird bei –78 °C 6-Allyl-3-*iso*-propoxycyclohex-2-en-1-on (**3-25**) (11.4 g, 54.9 mmol) in THF (30 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird dem Gemisch Methylvinylketon (4.20 g, 60.4 mmol) in THF (30 mL) zugegeben, die Reaktionsmischung auf 0 °C kommen gelassen und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (gelb nach farblos) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 10 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 2:1) ergibt das Keton **3-26** (11.8 g, 77%).

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.51.

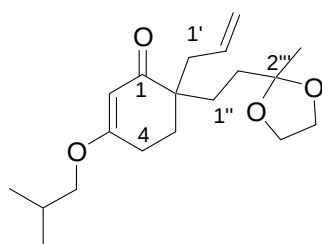
HRMS (ESI): C₁₇H₂₆O₃ [M+Na]⁺_{th} = 301.17742, [M+Na]⁺_{exp.} = 301.17733.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.93 (s, 3H, *iso*-butyl-CH₃), 0.96 (s, 3H, *iso*-butyl-CH₃), 1.71–2.03 (m, 4H, 5-H, 1''-H), 2.10 (s, 3H, 4''-H), 2.18 (app. dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H, *iso*-butyl-CH), 2.28–2.53 (m, 6H, 4-H, 1'-H, 2''-H), 3.55 (d, J = 6.4 Hz,

iso-butyl-CH₂), 5.03 (app. d, $J = 4.8$, 3'-H^b), 5.07 (s, 1H, 3'-H^a), 5.22 (s, 1H, 2-H), 5.60–5.76 (m, 1H, 2'-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.0 (*iso*-butyl-(CH₃)₂), 25.6 (C-4), 27.7 (C-5), 28.0 (C-4''), 29.9 (C-1''), 30.0 (*iso*-butyl-CH), 38.3 (C-1'), 39.3 (C-2''), 45.4 (C-6), 74.7 (*iso*-butyl-CH₂), 101.7 (C-2), 118.3 (C-3'), 133.8 (C-2'), 176.2 (C-3), 202.2 (C-1), 208.7 (C-3'').

6-Allyl-3-*iso*-butoxy-6-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohex-2-en-1-on (3-27):



6-Allyl-3-*iso*-butoxy-6-(3-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-on (**3-26**) (11.8 g, 42.1 mmol) und Ethylenglycol (47.1 mL, 841 mmol) werden in einem Zweihalskolben mit Dean-Stark Wasserabscheider vorgelegt, mit Benzol (100 mL) übergossen und unter Rühren mit Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS, 4.2 g, 17 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wird dem Gemisch unter Rühren H₂O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 4:1,) des Rohprodukts ergibt Acetal **3-27** (10.7 g, 79%) als farbloses Öl.

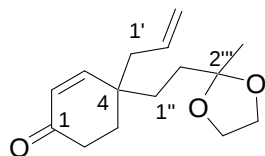
R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.61.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (s, 3H, *iso*-butyl-CH₃), 0.96 (s, 3H, *iso*-butyl-CH₃), 1.29 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.48–1.69 (m, 4H, 1''-H, 2''-H), 1.74–1.92 (m, 2H, 5-H), 1.94–2.00 (m, 1H, *iso*-butyl-CH), 2.14–2.51 (m, 4H, 4-H, 1'-H), 3.55 (d, $J = 6.6$ Hz, *iso*-butyl-CH₂), 3.84–3.96 (m, 4H, 4'''-H, 5'''-H), 5.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, 3'-H^a), 5.05 (s, 1H, 3'-H^b), 5.22 (s, 1H, 2-H), 5.63–5.82 (m, 1H, 2'-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.1 (*iso*-butyl-(CH₃)₂), 23.7 (C-2'''-CH₃), 25.7 (*iso*-butyl-CH), 27.7 (C-4), 28.8 (C-1''), 29.4 (C-5), 33.0 (C-2''), 39.5 (C-1'), 45.7 (C-

6), 64.6 (C-4''', C-5'''), 74.7 (*iso*-butyl-CH₂), 101.8 (C-2), 110.0 (C-2''), 117.8 (C-3'), 134.4 (C-2'), 175.9 (C-3), 202.5 (C-1).

4-Allyl-4-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohex-2-en-1-on (3-28):



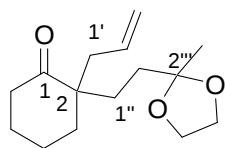
6-Allyl-3-*iso*-butoxy-6-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohex-2-en-1-on (**3-27**) (10.7 g, 33.1 mmol) wird in DCM (150 mL) gelöst und das Gemisch bei –78 °C unter Rühren, tropfenweise mit DIBAL-H (39.8 mL, 1M in THF, 39.8 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei –78 °C gerührt und anschließend kalt auf eine eisgekühlte, wässrige Rochelle-Salz-Lösung gegeben. Die Mischung wird min. 2 h gerührt, bevor die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in Et₂O (100 mL) gelöst, bei Umgebungstemperatur mit PTSA (252 mg, 1.30 mmol) versetzt und 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wird ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 3:1) des Rohprodukts ergibt Enon **3-28** (6.1 g, 74%, 2 Stufen) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.53.

HRMS (ESI): C₁₅H₂₂O₃ [M+Na]⁺_{th.} = 273.14612, [M+Na]⁺_{exp.} = 273.14614.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.29 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.47–1.73 (m, 4H, 5-H, 6-H), 1.82–1.90 (m, 2H, 1'-H), 2.16–2.26 (m, 2H, 1'-H), 2.38–2.49 (m, 2H, 2''-H), 3.83–4.00 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 5.03–5.17 (m, 2H, 3'-H^a, 3'-H^b), 5.68–5.83 (m, 1H, 2'-H), 5.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 2-H), 6.67 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 3-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.8 (C-2'''-CH₃), 30.8 (C-4), 30.9 (C-1''), 31.5 (C-5), 33.5 (C-6), 33.9 (C-2''), 42.3 (C-1'), 64.7 (C-4''', C-5'''), 109.8 (C-2'''), 118.8 (C-3'), 128.4 (C-2), 133.3 (C-2'), 157.7 (C-3), 199.4 (C-1).

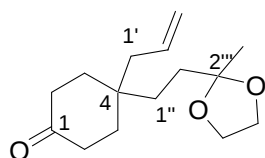
2-Allyl-2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohexanon (3-29):

LiAlH₄ (2.8 mg, 0.07 mmol) wird mit THF (2 mL) überschichtet. Bei Umgebungstemperatur wird unter Rühren 6-Allyl-3-*iso*-butoxy-6-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohex-2-en-1-on (**3-27**) (20 mg, 0.06 mmol) in THF (1 mL) langsam zugetropft. Die entstandene Reaktionsmischung wird für 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch mit H₂O (2 mL) versetzt und eine weitere Stunde bei Umgebungstemperatur gerrührt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2 × 2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 3:1) des Rohprodukts ergibt Keton **3-29** (9 mg, 60%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:2) = 0.67.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26–1.29 (m, 3H, 2'''-CH₃), 1.45–1.96 (m, 10H, 3-H, 4-H, 5-H, 1''-H, 2''-H), 2.14–2.46 (m, 4H, 6-H, 1'-H), 3.83–3.96 (m, 4H, 4'''-H, 5'''-H), 4.98–5.06 (m, 2H, 3'-H^a, 3'-H^b), 5.60–5.73 (m, 1H, 2'-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.7 (C-2'''-CH₃), 23.7 (C-4), 27.2 (C-5), 28.7 (C-1''), 32.6 (C-2''), 36.6 (C-3), 38.9 (C-6), 39.1 (C-1'), 50.9 (C-2), 109.9 (C-2'''), 117.9 (C-3'), 133.9 (C-2'), 214.8 (C-1).

4-Allyl-4-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohexanon (3-30):

Ein trockener, mit Stickstoff gespülter Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Waschflasche (bestückt mit 100 mL H₂O) wird auf –60 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur Ammoniak (100 mL) einkondensiert. Anschließend wird dem Gemisch portionsweise Lithium (98 mg, 14 mmol) zugegeben. Die tiefblaue Reaktionsmischung wird nach vollständiger Zugabe weitere 30 min bei –60 °C

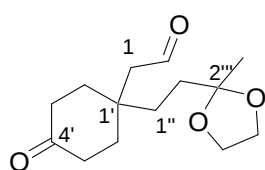
gerührt. Nach dieser Zeit wird dem Gemisch unter starkem Rühren eine Lösung von Enon (**3-28**) (0.5 g, 2.0 mmol) und *t*-BuOH (0.2 mL, 2.2 mmol) in THF (5 mL) tropfenweise zugegeben und eine weitere Stunde bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun wird dem Gemisch ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) zugegeben und die Kühlung entfernt. Die nun weiße Reaktionsmischung wird so lange bei Umgebungstemperatur gerührt bis kein Ammoniak mehr über die Waschflasche entweicht. Der weiße Rückstand wird in Et_2O (100 mL) aufgenommen und die entstandene organische Phase mit H_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) ergibt das gewünschte Keton **3-30** (0.41 g, 85%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.29.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.31 (s, 3H, $2'''$ - CH_3), 1.45–1.54 (m, 2H, $2''$ -H), 1.59–1.74 (m, 6H, $1''$ -H, 3-H, 5-H), 2.13 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H, $1'$ -H), 2.27–2.39 (m, 4H, 2-H, 6-H), 3.87–3.98 (m, 4H, $4''$ -H, $5''$ -H), 5.06 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, $3'$ -H^b), 5.10 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, $3'$ -H^a), 5.80 (m, 1H, $2''$ -H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.8 ($\text{C-}2'''$ - CH_3), 29.6 ($\text{C-}1''$), 32.8 ($\text{C-}2''$), 34.4 ($\text{C-}1$), 34.9 ($\text{C-}3$, $\text{C-}5$), 37.2 ($\text{C-}2$, $\text{C-}6$), 40.7 ($\text{C-}1'$), 64.6 ($\text{C-}4'''$, $\text{C-}5'''$), 110.0 ($\text{C-}2'''$), 117.9 ($\text{C-}3'$), 133.9 ($\text{C-}2'$), 212.3 ($\text{C-}1$).

{1-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-4-oxocyclohexyl}acetaldehyd (3-31):



Keton (**3-30**) (0.58 g, 2.3 mmol) wird in Chloroform (60 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur mit RuCl_3 (16 mg, 0.09 mmol) und NaIO_4 -Lsg. (0.98 g, 4.6 mmol in 5 mL H_2O) versetzt und 32 h stark gerührt. Nach dieser Zeit wird dem Gemisch ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1M in H_2O , 15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O ($2 \times 2\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H_2O ($2 \times 2\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-

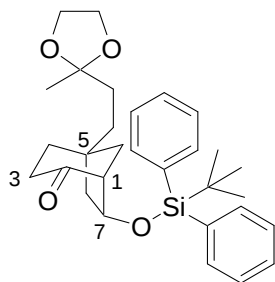
Hexan/EtOAc, 1:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **3-31** (0.48 g, 82%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.31 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.62–1.75 (m, 4H, 1''-H, 2''-H), 1.79–1.87 (m, 4H, 2'-H, 6'-H), 2.28–2.43 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 2.45 (d, 2H, 1-H), 3.84–3.99 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 9.86 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.8 (C-2'''-CH₃), 30.0 (C-1''), 33.1 (C-2''), 35.1 (C-1'), 35.3 (C-2', C-6'), 36.9 (C-3', C-5'), 49.5 (C-1), 64.7 (C-4''', C-5'''), 109.7 (C-2'''), 201.8 (C-2), 210.7 (C-4').

7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]bicyclo[3.2.1]octan-2-on (3-33):



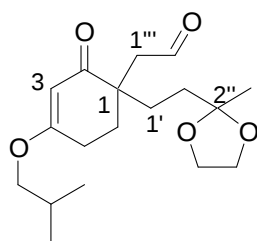
Aldehyd (**3-31**) (0.4 g, 1.6 mmol) wird in DCM (25 mL) gelöst und bei 0 °C (Eisbad) erst mit Imidazol (1.1 g, 16 mmol) und DMAP (0.18 g, 1.4 mmol) und anschließend mit TBDPSCI versetzt. Nach 3 Tagen wird dem Gemisch ges. NH₄CL-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 2 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) ergibt den gewünschten Bicyclus **3-33** (0.4 g, 52%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.68.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.99 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.26 (s, 3H, 2''-CH₃), 1.38–1.48 (m, 2H, 1'-H), 1.45–1.68 (m, 5H, 2'-H, 3-H, 4-H), 1.68–1.77 (m, 1H, 8-H), 1.79–1.95 (m, 2H, 4-H, 8-H), 2.47 (dd, J = 6.6, 16.5 Hz, 1H, 6-H^{eq}), 2.66–2.72 (m, 1H, 1-H), 2.78–2.91 (m, 1H, 6-H^{ax}), 3.82–3.97 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.37–4.45 (m, 1H, 7-H), 7.32–7.46 (m, 6H, Si(Ph)₂), 7.61–7.70 (m, 4H, Si(Ph)₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.7 (C-2''-CH_3), 26.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 33.9 (C-1'), 34.5 (C-2'), 36.2 (C-4), 36.9 (C-6), 40.6 (C-3), 41.8 (C-5), 43.1 (C-8), 57.7 (C-1), 64.5 (C-4'' , C-5''), 74.6 (C-7), 109.8 (C-2''), 127.6 ($\text{Si}(\text{Ph})_2$), 129.6 ($\text{Si}(\text{Ph})_2$), 129.7 ($\text{Si}(\text{Ph})_2$), 133.1 ($\text{Si}(\text{Ph})_2$), 133.6 ($\text{Si}(\text{Ph})_2$), 135.5 ($\text{Si}(\text{Ph})_2$), 135.7 ($\text{Si}(\text{Ph})_2$), 211.3 (C-2).

{4-*iso*-Butoxy-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-oxocyclohex-3-en-1-yl}acetaldehyd (3-39):



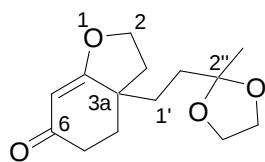
6-Allyl-3-*iso*-butoxy-6-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]cyclohex-2-en-1-on (**3-27**) (0.5 g, 1.5 mmol) wird in Dioxan/ H_2O (3:1, 50 mL) gelöst und das Gemisch bei 0 °C (Eisbad) mit OsO_4 -Lösung (0.032M in H_2O , 2.5 mL) und anschließend mit NaIO_4 (0.64 g, 3.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch in Et_2O (50 mL) aufgenommen und die organische Phase mit H_2O (2×20 mL) und ges. NaCl -Lösung (1×20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ EtOAc , 2:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **3-39** (0.25 g, 52%) als leicht gelbliches Öl.

R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.27.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.96 (s, 3H, *iso*-butyl- CH_3), 0.97 (s, 3H, *iso*-butyl- CH_3), 1.28 (s, 3H, $2''\text{-CH}_3$), 1.51–1.75 (m, 4H, $1'\text{-H}$, $2'\text{-H}$), 1.80–1.91 (m, 1H, *iso*-butyl-CH), 1.94–2.14 (m, 2H, 6-H), 2.26–2.87 (m, 4H, 5-H, $1'''\text{-H}$), 3.53–3.65 (m, 2H, *iso*-butyl- CH_2), 3.84–3.97 (m, 4H, $4''\text{-H}$, $5''\text{-H}$), 5.28 (s, 1H, 3-H), 9.72–9.76 (m, 1H, $2'''\text{-H}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.1 (*iso*-butyl- $(\text{CH}_3)_2$), 23.9 (C-2''-CH_3), 25.6 (*iso*-butyl-CH), 27.7 (C-5), 28.6 (C-1'), 29.8 (C-6), 33.2 (C-2'), 45.3 (C-1), 48.4 (C-1''), 64.7 (C-4'' , C-5''), 74.9 (*iso*-butyl- CH_2), 101.1 (C-3), 109.6 (C-2''), 176.2 (C-4), 201.5 (C-2), 201.6 (C-2'').

3a-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-3,3a,4,5-tetrahydro-1-benzofuran-6(2H)-on (3-41):



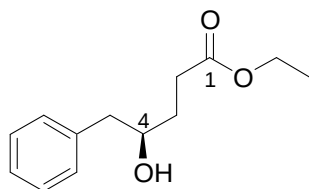
{4-*iso*-Butoxy-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-oxocyclohex-3-en-1-yl} acetaldehyd (**3-39**) (10 mg, 0.03 mmol) wird in THF (2 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit CeCl_3 (14 mg, 0.03 mmol) und NaBH_4 (2.3 mg, 0.06 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 20 min bei Umgebungstemperatur gerührt bevor das Gemisch mit ges. NH_4Cl -Lösung (1 mL) und NaOH (2M, 1 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 × 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (2 × 2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 3:1) des Rohprodukts ergibt **3-41** (3 mg, 40%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.36.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.21–1.31 (s, 3H, 2''- CH_3), 1.51–1.80 (m, 6H, 3-H, 1'-H, 2'-H), 2.04–2.48 (m, 4H, 4-H, 5-H), 3.78–3.98 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.26–4.49 (m, 2H, 2-H), 5.30 (s, 1H, 7-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.1 (C-2''- CH_3), 26.2 (C-1'), 30.6 (C-5), 32.7 (C-3), 34.4 (C-4), 34.6 (C-2'), 44.9 (C-3a), 64.8 (C-4'', C-5''), 71.9 (C-2), 99.9 (C-7), 109.4 (C-2''), 186.8 (C-8), 157.7 (C-3), 198.9 (C-6).

(R)-Ethyl-4-hydroxy-5-phenylpentanoat (9-54):



Eine Lösung aus Phenylpropanal (3.0 g, 22.4 mmol) und Nitrosobenzol (2.4 g, 20 mmol) in DMSO (45 mL) wird unter Rühren bei Umgebungstemperatur mit D-Prolin (1.0 g, 9.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 25 min bei dieser

Temperatur gerührt (die Farbe ändert sich während dieser Zeit von grün nach gelb), bevor das Gemisch auf 0 °C gekühlt (Eisbad) wird. Nun wird eine gekühlte (0 °C, Eisbad) Lösung aus Triethylphosphonoacetat (13.3 mL, 67.2 mmol) und DBU (10 mL, 67 mmol) in Acetonitril (45 mL) zügig (1–2 min) zugegeben und die Kühlung entfernt. Nach 1 h bei Umgebungstemperatur werden dem Gemisch Eisstücke zugegeben. Nachdem die Eisstücke aufgetaut sind, wird das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen. Der entstandene Rest wird in H₂O (100 mL) aufgenommen und mit Et₂O (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in EtOAc (50 mL) gelöst, bei Umgebungstemperatur mit Pd/C (10% Pd, 250 mg) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre (0.5 bar Überdruck) über Nacht stark gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur gefiltert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 9:1) ergibt den gewünschten Hydroxyester **9-54** (2.4 g, 48%, 99.2% ee) als gelbliches Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.33.

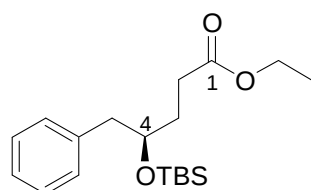
[α]_D²⁵: +7.2 (*c* = 1.00, CHCl₃).

ee-Wert-Bestimmung: chirale GC/MS des TFA-Derivats über eine TBDMS-diacetyl-β-CD Kapillare; Bedingungen: 80 °C (2 min, isotherm), 4 °C/min bis 190 °C; Trägergas Helium

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, ethyl), 1.67–1.94 (m, 2H, 3-H), 2.07 (s, 1H, 4-H), 2.37–2.54 (m, 2H, 2-H), 2.65–2.83 (m, 2H, benzyl), 3.83 (s, 1H, 4-H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, ethyl), 7.17–7.33 (m, 5H, phenyl).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (CH₃, ethyl), 30.7 (C-2), 31.46 (C-3), 44.0 (C-5), 60.4 (CH₂, ethyl), 71.9 (C-4), 126.4 (CH, phenyl), 128.5 (2CH, phenyl), 129.3 (2CH, phenyl), 138.2 (C, phenyl), 173.8 (C-1).

(*R*)-Ethyl-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentanoat (9-55**):**



(*R*)-Ethyl-4-hydroxy-5-phenylpentanoat (**9-54**) (1.0 g, 3.6 mmol) wird in DMF (50 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur unter Rühren mit Imidazol (0.92 mg, 14 mmol) und DMAP (0.16 g, 1.3 mmol) versetzt. Nach 20 min wird dem Gemisch TBS-Cl (0.88 g, 5.8 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch in H₂O (100 mL) gegossen und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 9:1) ergibt den geschützten Hydroxyester **9-55** (1.5 g, 98%) als gelbliches Öl.

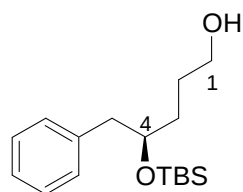
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.86.

HRMS (ESI): C₁₉H₃₂O₃Si [M+Na]⁺_{th.} = 359.20129, [M+Na]⁺_{exp.} = 359.201340.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −0.17 (s, 3H, Si(CH₃)), −0.02 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, ethyl), 1.63–1.84 (m, 2H, 3-H), 2.25–2.49 (m, 2H, 2-H), 2.64–2.79 (m, 2H, benzyl), 3.85–3.94 (m, 1H, 4-H), 4.05–4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, ethyl), 7.12–7.22 (m, 3H, phenyl), 7.23–7.29 (m, 2H, phenyl).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −4.9 (Si(CH₃)), −4.8 (Si(CH₃)), 14.2 (CH₃, ethyl), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 30.0 (C-2), 31.6 (C-3), 43.9 (C-5), 60.2 (CH₂, ethyl), 73.0 (C-4), 126.2 (CH, phenyl), 128.2 (2CH, phenyl), 129.7 (2CH, phenyl), 138.7 (C, phenyl), 173.8 (C-1).

(*R*)-4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentan-1-ol (9-56**):**



(*R*)-Ethyl-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentanoat (**9-55**) (1.2 g, 3.6 mmol) wird in DCM (70 mL) gelöst und das Gemisch bei −60 °C tropfenweise mit DIBAL-H (7.8 mL, 1M in *n*-Hexan, 7.8 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe (30 min) wird die Kühlung entfernt. Bei 0 °C wird das Gemisch auf eine ebenfalls auf 0 °C (Eisbad) gekühlte wässrige Rochelle-Salz-Lösung (80 g in 0.16 L H₂O) gegossen und die Mischung wird min. 2 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O

(2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-56** (1.0 g, 97%) als farbloses Öl.

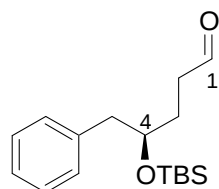
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.29.

HRMS (ESI): C₁₇H₃₀O₂Si [M+Na]⁺_{th.} = 295.20878, [M+Na]⁺_{exp.} = 295.208567.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −0.17 (s, 3H, Si(CH₃)), −0.03 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.85 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.49–1.56 (m, 2H, 3-H) 1.63–1.72 (m, 2H, 2-H), 1.98 (s, 1H, OH), 2.73–2.78 (m, 2H, 5-H), 3.54–3.68 (m, 2H, 1-H), 3.86–3.97 (m, 1H, 4-H), 7.13–7.21 (m, 3H, phenyl), 7.23–7.29 (m, 2H, phenyl).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −4.8 (Si(CH₃)), −5.0 (Si(CH₃)), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (C-3), 33.2 (C-2), 43.41 (C-5), 63.1 (C-1), 73.6 (C-4), 126.1 (CH, phenyl), 128.2 (2CH, phenyl), 129.6 (2CH, phenyl), 139.1 (C, phenyl).

(*R*)-4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentanal (9-57**):**



(*R*)-4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentan-1-ol (**9-56**) (1.1 g, 3.6 mmol) wird in DCM (50 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit Dess-Martin-Periodinan (1.7 g, 4.1 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt bevor ges. Na₂S₂O₃-Lösung (15 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) zugegeben wird und weitere 30 min gerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 4:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **9-57** (937 mg, 89%) als farbloses Öl.

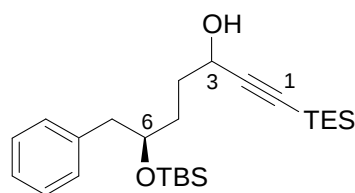
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.64.

HRMS (ESI): C₁₇H₂₈O₂Si [M+Na]⁺_{th.} = 347.20129, [M+Na]⁺_{exp.} = 347.201066.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.14 (s, SiCH_3), -0.01 (s, SiCH_3), 0.86 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.64 – 1.86 (m, 2H, 3-H), 2.47 – 2.53 (m, 2H, 2-H), 2.64 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.73 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.92 (ddd, $J = 12.8, 6.3, 4.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.12 – 7.22 (m, 3H, phenyl), 7.25 – 7.29 (m, 2H, phenyl), 7.75 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.8 (SiCH_3), -4.7 (SiCH_3), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 (C-3), 39.6 (C-2), 43.9 (C-5), 72.5 (C-4), 126.3 (CH, phenyl), 128.3 (CH, phenyl), 129.6 (CH, phenyl), 138.5 (C, phenyl), 202.5 (C-1).

**(*R*)-6-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-phenyl-1-(triethylsilyl)hept-1-in-3-ol
(9-58):**

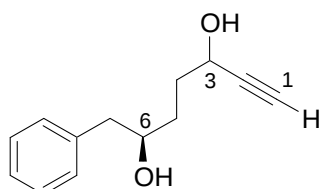


Eine frisch hergestellte und gekühlte (-78 °C) LDA-Lösung (1.4 mL, 0.3M in THF, 0.41 mmol) wird unter Rühren tropfenweise mit TES-Acetylen (40 mg, 0.4 mmol) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird dem Gemisch bei -78 °C (*R*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentanal (**9-57**) (0.10 mg, 0.34 mmol) in THF (1 mL) tropfenweise unter Rühren zugegeben und nach vollständiger Zugabe die Kühlung entfernt. Nach Erreichen der Umgebungstemperatur wird dem Gemisch H_2O (10 mL) zugegeben und die Mischung mit Et_2O (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2×5 mL) und ges. NaCl-Lösung (1×5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ EtOAc , 10:1) ergibt den Propargylalkohol **9-58** (95 mg, 88%) als farbloses Öl. R_f (*n*-Hexan/ EtOAc , 1:1) = 0.47.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.17 (s, 3H, SiCH_3), -0.02 (s, 3H, SiCH_3), 0.56 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, CH_2 TES), $0.85, 0.86$ (2 s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, 3 CH_3 , TES), 1.52 – 1.66 (m, 2H, 5-H), 1.77 – 1.87 (m, 2H, 2-H), 2.28 (s, 1H, OH), 2.65 – 2.85 (m, 2H, 7-H), 3.87 – 3.97 (m, 1H, 6-H), 4.33 – 4.44 (m, 1H, 3-H), 7.12 – 7.20 (m, 3H, phenyl), 7.21 – 7.30 (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 (SiCH_3), -4.8 (SiCH_3), 4.3 (CH_2 , TES), 7.4 (CH_3 , TES), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.6 (C-5), 33.0 (C-4), 43.4 , 43.6 (C-7), 62.7 , 63.1 (C-3), 73.3 , 73.4 (C-6), 86.6 (C-1), 108.0 (C-2), 126.1 (CH, phenyl), 128.2 (CH, phenyl), 129.6 (CH, phenyl), 139.0 (C, phenyl).

(2R)-1-Phenylhept-6-in-2,5-diol (9-59):



Der Silylether (**9-58**) (95 mg, 0.30 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.38 g, 1.2 mmol) und H_2O (50 μL , 2.7 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1) ergibt das gewünschte Alkin **9-59** (95 mg, 88%) als farbloses Öl.

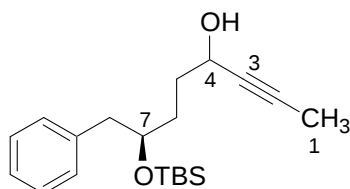
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 5:2) = 0.17.

HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 227.10425$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 227.104101$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.72–1.95 (m, 4H, 3-H, 4-H), 2.42–2.48 (m, 1H, 7-H), 2.65–2.88 (m, 2H, 1-H), 3.82–3.94 (m, 1H, 2-H), 4.40–4.49 (m, 1H, 5-H), 7.18–7.24 (m, 3H, phenyl), 7.28–7.35 (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 32.3 (C-4), 34.1 (C-3), 44.3 (C-1), 62.2 (C-5), 72.7 (C-2), 73.0 (C-7), 84.8 (C-6), 126.6 (CH, phenyl), 128.7 (CH, phenyl), 138.2 (C, phenyl).

(7R)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-phenyloct-2-in-4-ol (9-60):



Eine gekühlte ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) Lösung von (*Z/E*)-1-Brompropen (62 mg, 0.51 mmol) in THF (5 mL) wird unter Rühren tropfenweise mit *n*-BuLi (2.5M in *n*-Hexan, 0.3 mL) versetzt und 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird dem Gemisch (*R*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentanal (**9-57**) (0.11 mg, 0.30 mmol) in THF (1 mL)

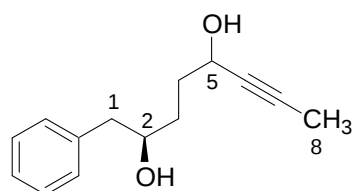
bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Die entstandene Mischung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Kühlung entfernt wird und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ges. NH_4Cl -Lösung (2 mL) und H_2O (2 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O ($2 \times 5\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lösung ($1 \times 5\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1) ergibt das gewünschte Alkin **9-60** (106 mg, 94%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.38.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.55–1.66 (m, 2H, 5-H), 1.66–1.80 (m, 2H, 6-H), 1.80–1.82 (m, 3H, 1-H), 2.68–2.82 (m, 2H, 8-H), 3.87–3.98 (m, 1H, 7-H), 4.27–4.40 (m, 1H, 4-H), 7.13–7.21 (m, 3H, phenyl), 7.22–7.29 (m, 2H, phenyl).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.1 (SiCH_3), -4.8 (SiCH_3), 3.5 (C-1), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.4 (C-6), 33.6 (C-5), 43.1 (C-8), 62.5 (C-4), 73.3 (C-7), 80.3 (C-2), 81.0 (C-3), 126.1 (CH, phenyl), 128.2 (CH, phenyl), 129.7 (CH, phenyl), 139.1 (C, phenyl).

(2R)-1-Phenyloct-6-in-2,5-diol (**9-61a**):



(7R)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-phenyloct-2-in-4-ol (**9-60**) (0.1 g, 0.3 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.38 mg, 1.2 mmol) und H_2O (1 Tropfen) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-61a** (64.0 mg, 98%) als farbloses Öl.

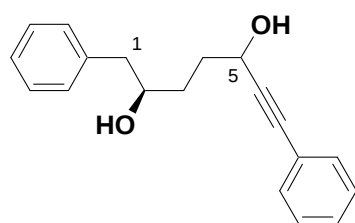
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.21.

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 241.11990$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 241.119714$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.55–1.89 (m, 4H, 5-H, 6-H), 1.83 (t, J = 2.0 Hz, 3H, 8-H), 2.65–2.87 (2H, 1-H), 3.80–3.93 (m, 1H, 2-H), 4.36–4.44 (m, 1H, 4-H), 7.19–7.25 (m, 3H, phenyl), 7.27–7.34 (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.5 (C-8), 32.5 (C-3), 34.5 (C-4), 44.0 (C-1), 62.4 (C-5), 72.5 (C-2), 80.1 (C-7), 81.1 (C-6), 126.6 (phenyl), 128.6 (phenyl), 129.4 (phenyl), 138.3 (phenyl).

(2R)-1,7-Diphenylhept-6-yne-2,5-diol (9-61b):



Eine Lösung von Aldehyd (**9-57**) (0.1 g, 0.3 mmol) in THF (5 mL) wird das Gemisch bei Raumtemperatur mit TBAF (0.2 g, 0.6 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-61b** (60 mg, 86%) als farbloses Öl.

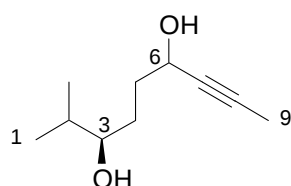
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.07.

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 303.13555$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp}} = 303.135715$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.68–2.00 (m, 4H, 6-H, 7-H), 2.54–2.82 (2H, 1-H), 3.77–3.92 (m, 1H, 2-H), 4.52–4.65 (m, 1H, 5-H), 7.09–7.17 (m, 3H, phenyl), 7.18–7.26 (m, 5H, phenyl), 7.27–7.34 (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 32.5 (C-3), 34.5 (C-4), 44.2 (C-1), 62.9 (C-5), 72.7 (C-2), 77.2 (C-7), 89.9 (C-6), 122.7 (phenyl), 126.6 (phenyl), 128.6 (phenyl), 128.4 (phenyl), 128.7 (phenyl), 131.7 (phenyl), 138.1 (phenyl).

(3R)-2-Methylnon-7-in-3,6-diol (9-61c):



(7R)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methylnon-2-in-4-ol (**9-82**) (0.233 g, 0.8 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit TBAF

(0.63 g, 2.0 mmol) und H₂O (1 Tropfen) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-61c** (112 mg, 82%) als farbloses Öl.

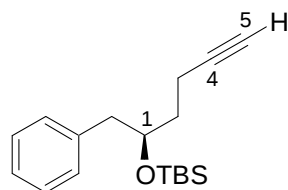
R_f (*n*-Hexan /EtOAc, 1:1) = 0.15.

HRMS (ESI): C₁₀H₁₈O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 193.11990, [M+Na]⁺_{exp.} = 193.119912.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 1.43–1.59 (m, 1H, 2-H), 1.59–1.66 (m, 2H, 5-H), 1.73–1.90 (m, 2H, 4-H), 1.83 (s, 3H, 9-H), 1.91–2.83 (m, 2H, OH), 3.31–3.45 (m, 1H, 3-H), 4.32–4.46 (m, 1H, 6-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 3.5 (C-9), 17.3 (CH₃), 18.7 (CH₃), 29.9 (C-4), 33.8 (C-2), 34.8 (C-5), 62.7 (C-6), 76.6 (C-3), 76.8 (C-8), 80.2 (C-7).

{[(1*R*)-1-Benzylpent-4-ynyl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilan (9-62):^{139, 140, 141}



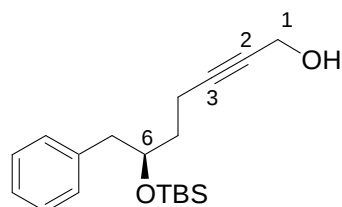
(*R*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-phenylpentanal (**9-57**) (0.10 g, 0.34 mmol) wird in MeOH (5 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur mit K₂CO₃ (0.12 g, 0.90 mmol) und Bestmann-Reagenz (90.0 mg, 0.5 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, mit H₂O (5 mL) versetzt und mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 5 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 9:1) ergibt das gewünschte Alkin **9-62** (80 mg, 82%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 5:2) = 0.85.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −0.14 (s, 3H, SiCH₃), −0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.55–1.71 (m, 2H, 3-H), 1.91 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5-H), 2.17–2.33 (m, 2H, 1'-H), 2.74 (dd, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H, 1-H), 3.96 (ddd, *J* = 11.3, 6.6, 6.5 Hz, 1H, 2-H), 7.14–7.22 (m, 3H, phenyl), 7.20–7.30 (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.8 ($(\text{SiCH}_3)_2$), 14.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 14.5 (C-4), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 35.4 (C-3), 43.9 (C-1), 68.3 (C-1'), 72.2 (C-2), 84.4 (C-5), 126.2 (CH phenyl), 128.2 (CH phenyl), 129.7 (CH phenyl), 138.7 (C phenyl).

(6*R*)-6-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-phenylhept-2-in-1-ol (9-63**):**

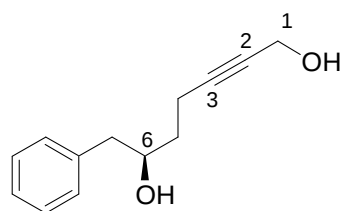


Eine frisch hergestellte und gekühlte ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) LDA-Lösung (0.3M in THF, 0.2 mmol) wird mit {[(1*R*)-1-Benzylpent-4-ynyl]oxy}(*tert*-butyl)dimethylsilan (**9-62**) (40 mg, 0.1 mmol) versetzt und die entstandene Reaktionsmischung 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird dem Gemisch *p*-Formaldehyd (13 mg, 0.4 mmol, 2 Tage im Exikator über P_2O_5 getrocknet und die THF-Suspension mit Molsieb ($4\text{ }\text{\AA}$) 1 Tag gerührt) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben, die Kühlung entfernt und die entstandene Reaktionsmischung 10 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird dem Gemisch ges. NH_4Cl -Lösung (2 mL) und H_2O (2 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O ($2 \times 5\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lösung ($1 \times 5\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt das gewünschte Alkin **9-63** (37 mg, 82%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 5:1) = 0.13.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.13 (s, 3H, SiCH_3), 0.00 (s, 3H, SiCH_3), $0.79\text{--}0.92$ (m, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), $1.51\text{--}1.70$ (m, 2H, 5-H), $2.17\text{--}2.38$ (m, 2H, 4-H), 2.70 (dd, $J = 13.4, 6.4\text{ Hz}$, 1H, 7-H), 2.77 (dd, $J = 13.4, 6.4\text{ Hz}$, 1H, 7-H), 3.92 (app. dd, $J = 6.5, 4.7\text{ Hz}$, 1H, 6-H), $4.14\text{--}4.31$ (s, 2H, 1-H), $7.12\text{--}7.21$ (dt, $J = 9.1, 7.0\text{ Hz}$, 3H, phenyl), $7.21\text{--}7.34$ (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.8 (SiCH_3), -4.7 (SiCH_3), 14.8 (C-4), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 35.5 (C-5), 43.9 (C-7), 51.4 (C-1), 73.3 (C-6), 78.4 (C-2), 86.4 (C-3), 126.2 (CH, phenyl), 128.2 (CH, phenyl), 129.7 (CH, phenyl), 138.7 (C, phenyl).

(6*R*)-7-Phenylhept-2-in-1,6-diol (9-64):

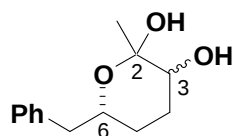
(6*R*)-6-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-phenylhept-2-in-1-ol (**9-63**) (0.12 g, 0.4 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.48 g, 1.5 mmol) und H₂O (1 Tropfen) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) ergibt das gewünschte Alkin **9-64** (65 mg, 84%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 5:2) = 0.27.

HRMS (ESI): C₁₃H₁₆O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 227.10425, [M+Na]⁺_{exp.} = 227.104123.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.61–1.8 (m, 2H, 5-H), 2.36–2.42 (m, 2H, 4-H), 2.64–2.86 (m, 2H, 7-H), 3.95 (app. ddd, *J* = 16.7, 8.3, 4.2 Hz, 1H, 6-H), 4.23 (td, *J* = 4.0, 2.2 Hz, 2H, 1-H), 7.19–7.24 (m, 3H, phenyl), 7.28–7.35 (m, 2H, phenyl).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.4 (C-4), 35.2 (C-5), 44.0 (C-7), 51.4 (C-1), 71.5 (C-6), 78.9 (C-2), 85.9 (C-3), 126.6 (CH, phenyl), 128.6 (CH, phenyl), 129.4 (CH, phenyl), 138.7 (C, phenyl).

(6*R*)-6-Benzyl-2-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-2,3-diol (9-65):

Eine Lösung von (2*R*)-1-Phenylhept-6-in-2,5-diol (**9-59**) (30 mg, 0.2 mmol) in Toluol (3 mL) wird unter Rühren bei Umgebungstemperatur mit PtCl₂ (4.0 mg, 0.01 mmol) versetzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird dem Gemisch ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) und H₂O (2 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 5 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt.

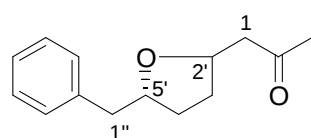
Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) ergibt das Pyran **9-65** (15 mg, 30%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.35.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.57–1.84 (m, 4H), 2.61 (dd, J = 13.5, 6.1, 1H, benzyl), 2.79 (dd, J = 13.5, 6.1, 1H, benzyl), 3.32–3.43 (m, 1H, 3-H), 3.58–3.71 (m, 1H, 6-H), 7.14–7.22 (m, 3H, phenyl), 7.23–7.33 (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.4 (C-7), 28.4 (C-4), 30.5 (C-5), 42.0 (CH_2Ph), 70.8 (C-3), 73.2 (C-6), 99.0 (C-2), 126.1 (CH phenyl), 128.1 (CH phenyl), 129.4 (CH phenyl), 138.9 (C phenyl).

1-(5-Benzyltetrahydrofuran-2-yl)aceton (**9-66a**):



a) mit PtCl_2 : Eine Lösung von (2*R*)-1-Phenyloct-6-in-2,5-diol (**9-61a**) (50 mg, 0.2 mmol) in Toluol (3 mL) wird unter Rühren bei Umgebungstemperatur mit PtCl_2 (6.0 mg, 0.02 mmol) versetzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird dem Gemisch ges. NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und H_2O (2 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2 × 5 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) ergibt das gewünschte Tetrahydrofuran **9-66a** (23 mg, 48%) als farbloses Öl.

b) mit Ph_3AuBF_4 : Eine Lösung von (2*R*)-1-Phenyloct-6-in-2,5-diol (**9-61a**) (0.6 g, 0.6 mol) in Toluol (3 mL) wird bei Umgebungstemperatur, mit einer Lösung von Ph_3AuBF_4 in Toluol {hergestellt aus Ph_3AuCl (5.0 mg, 0.01 mmol) in Toluol (1 mL), durch Zugabe von AgBF_4 (2.0 mg, 0.01 mmol). Nach 1 h Rühren und anschließendem Filtern über einen Spritzenfilter, kann die Lösung genutzt werden} versetzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird dem Gemisch ges. NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und H_2O (2 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2 × 5 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) ergibt das gewünschte Tetrahydrofuran **9-66a** (85 mg, 85%) als farbloses Öl.

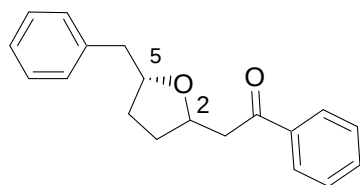
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.25.

HRMS (ESI): $C_{14}H_{18}O_2$ $[M+Na]^+_{th.} = 241.11990$, $[M+Na]^+_{exp.} = 241.119945$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.33–1.68 (m, 2H, 3'-H), 1.83–2.15 (m, 2H, 4'-H), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.47–2.97 (m, 4H, 1-H, CH_2Ph), 4.07 (ddd, $J = 13.1, 6.7, 6.6$ Hz, 1H, 2'-H), 4.22 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 7.0$ Hz, 1H, 5'-H), 7.15–7.23 (m, 3H, phenyl), 7.24–7.31 (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 30.3 (C-1), 30.7 (C-4'), 31.1 (C-3'), 42.2 (CH_2Ph), 50.0 (C-1), 75.2 (C-5), 80.1 (C-2'), 126.2 (CH, phenyl), 128.2 (CH, phenyl), 129.3 (CH, phenyl), 138.6 (C, phenyl), 207.4 (C=O).

2'-(5-Benzyl-tetrahydrofuran-2-yl)-1-phenylethanon (**9-66b**):



a) mit $PtCl_2$: kein Produkt erhalten. Zerstörung des Edukts

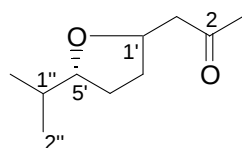
b) mit Ph_3AuBF_4 : Eine Lösung von 1,7-Diphenylhept-6-in-2,5-diol (**9-61b**) (80 mg, 0.3 mol) in Toluol (3 mL), wird bei Umgebungstemperatur mit einer Lösung von Ph_3AuBF_4 in Toluol {hergestellt aus Ph_3AuCl (5.0 mg, 0.01 mmol) in Toluol (1 mL), durch Zugabe von $AgBF_4$ (2.0 mg, 0.01 mmol). Nach 1 h Rühren und anschließendem Filtern über einen Spritzenfilter kann die Lösung genutzt werden} versetzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (2 mL) und H_2O (2 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 $\times$ 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2 $\times$ 5 mL) und ges. $NaCl$ -Lösung (1 $\times$ 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) ergibt das gewünschte Tetrahydrofuran **9-66b** (40 mg, 50%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan /EtOAc, 3:1): 0.32.

HRMS (ESI): $C_{19}H_{20}O_2$ $[M+Na]^+_{th.} = 303.13555$, $[M+Na]^+_{exp} = 303.135506$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.48–1.72 (m, 4H, 3-H, 4-H), 2.64–2.99 (m, 2H, benzyl), 4.04–4.17 (m, 1H, 2-H), 4.37–4.47 (m, 1H, 5-H), 7.14–7.32 (m, 5H, phenyl), 7.38–7.51 (m, 2H, phenyl), 7.51–7.62 (1H, phenyl), 7.90–8.01 (2H, phenyl).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 31.2 (CH_2 , C-3), 32.2 (CH_2 , C-4), 42.1 (CH_2 , benzyl), 45.1 (CH_2 , C-2'), 75.64 (CH, C-2), 80.1 (CH, C-5), 126.2 (CH, phenyl), 128.2 (CH, phenyl), 128.5 (CH, phenyl), 129.4 (CH, phenyl), 133.1 (C, phenyl), 138.7 (C, phenyl), 198.5 (C=O, C-1').

1-((5*R*)-5-iso-Propyl-tetrahydrofuran-2-yl)propan-2-on (9-66c):



a) mit PtCl_2 : kein Produkt erhalten. Zerstörung des Edukts

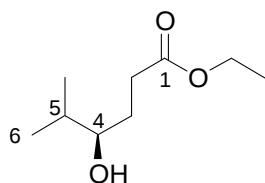
b) mit Ph_3AuBF_4 : Eine Lösung von (3*R*)-2-Methylnon-7-in-3,6-diol (**9-61c**) (0.1 g, 0.6 mmol) in Toluol (3 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit einer Lösung von Ph_3AuBF_4 in Toluol {hergestellt aus Ph_3AuCl (5.0 mg, 0.01 mmol) in Toluol (1 mL) durch Zugabe von AgBF_4 (2.0 mg, 0.01 mmol). Nach 1 h Rühren und anschließendem Filtern über einen Spritzenfilter kann die Lösung genutzt werden} versetzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und H_2O (2 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2 × 5 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) ergibt das gewünschte Tetrahydrofuran **9-66c** (85.0 mg, 85%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.40.

HRMS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 241.12005$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 241.119856$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.79–0.87 (m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.38–2.15 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.15 (s, 3H, 1-H), 2.43–2.79 (m, 2H, 1-H), 3.45–3.68 (m, 1H, 5'-H), 4.14–4.34 (m, 1H, 2'-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 19.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 28.2 (C-3'), 30.8 (C-3), 31.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 33.1 (C-4'), 50.0 (C-1), 75.0 (C-5'), 84.9 (C-2'), 207.7 (C=O).

(R)-Ethyl 4-hydroxy-5-methylhexanoat (9-76):

Eine Lösung aus *iso*-Valeraldehyd (5.2 g, 60 mmol) und Nitrosobenzol (2.1 g, 20.0 mmol) in DMSO (100 mL) wird unter Rühren bei Umgebungstemperatur mit D-Prolin (0.9 g, 8.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 25 min bei dieser Temperatur gerührt (die Farbe ändert sich während dieser Zeit von grün zu gelb), bevor sie auf 0 °C gekühlt (Eisbad) wird. Nun wird eine gekühlte (0 °C, Eisbad) Lösung aus Triethylphosphonoacetat (12.2 mL, 60.0 mmol), DBU (9.0 mL, 60.0 mmol) und LiCl (2.6 g, 60.0 mmol) in Acetonitril (100 mL) zügig (1-2 min) zugegeben und die Kühlung entfernt. Nach 1 h Rühren bei Umgebungstemperatur wird das Gemisch mit MeOH (350 mL) versetzt. Anschließend werden nacheinander festes NH₄Cl (5.0 g, 94.0 mmol) und Cu(OAc)₂ (0.7 g, 4.0 mmol) zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem der Großteil des MeOH und Acetonitrils am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wird der Rest in H₂O (500 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (3 × 100 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird in EtOAc (100 mL) gelöst, bei Umgebungstemperatur mit Pd-C (10%, 300 mg) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre (0.5 bar Überdruck) über Nacht stark gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 9:1) ergibt den gewünschten Hydroxyester **9-76** (1.4 g, 54%) als gelbliches Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.23.

[α]_D²⁵: +10.5 (*c* = 1.0, CHCl₃).

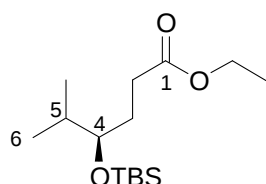
HRMS (ESI): C₇H₁₄O₃ [M+Na]⁺_{th.} = 174.12505, [M+Na]⁺_{exp.} = 174.125049.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (s, 3H, CH₃CH), 0.92 (s, 3H, CH₃CH), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.58–1.72 (m, 2H, 3-H), 1.75–1.87 (m, 1H, 5-H),

1.58–1.72 (m, 2H, 2-H), 2.87 (s, 1H, OH), 3.34 (ddd, $J = 9.4, 5.5, 2.9$ Hz, 1H, 4-H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (OCH_2CH_3), 17.4 (CH_3), 18.6 (CH_3), 29.0 (C-2), 31.2 (C-3), 33.9 (C-5), 60.4 (OCH_2CH_3), 76.2 (C-4), 174.3 (C=O).

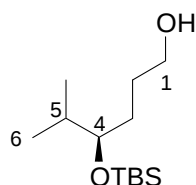
(R)-Ethyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexanoat (9-77):



Eine Lösung von (R)-Ethyl 4-hydroxy-5-methylhexanoat (**9-76**) (1.8 g, 10.8 mmol) in DMF (50 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit 2,6-Lutidin (6.3 mL, 54.0 mmol) und DMAP versetzt und für 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und TBSOTf (3.7 g, 14.0 mmol) zugetropft. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt, auf H_2O (100 mL) gegossen und mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2×50 mL) und ges. NaCl -Lösung (1×50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ EtOAc , 5:1) ergibt den gewünschten Silylether **9-77** (2.3 g, 74%) als farbloses Öl, welches ohne weitere Analysen im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

R_f (*n*-Hexan/ EtOAc , 3:1) = 0.90

(4R)-4-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl)methyl]-5-methylhexan-1-ol (9-78):



(R)-Ethyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexanoate (**9-77**) (2.3 g, 8.0 mmol) wird in DCM (70 mL) gelöst und bei –60 °C tropfenweise mit DIBAL-H (1M in *n*-Hexan, 17.6 mL) versetzt. Nach vollständiger Zugabe (30 min) wird die Kühlung entfernt und das Gemisch bei 0 °C auf eine ebenfalls auf 0 °C (Eisbad) gekühlte

wässrige Rochelle-Salz Lösung (180 mg in 360 mL H₂O) gegossen. Die Mischung wird min. 2 h gerührt, bevor die Phasen getrennt werden und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 75 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 75 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-78** (1.3 g, 66%).

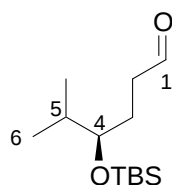
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1) = 0.30.

HRMS (ESI): C₁₃H₃₀O₂Si [M+Na]⁺_{th.} = 269.19073, [M+Na]⁺_{exp.} = 269.190570.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.24 (s, 1H, OH), 1.40–1.66 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.70–1.81 (m, 1H, 5-H), 3.44 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 3.60–3.65 (m, 2H, 1-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = −4.5 (SiCH₃), −4.2 (SiCH₃), 17.9 (CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.6 (C-3), 29.6 (C-2), 32.54 (C-5), 63.3 (C-1), 76.9 (C-4).

(*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexanal (9-79**):**



(*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexanol (**9-78**) (1.3 g, 5.4 mmol) wird in DCM (100 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit Dess-Martin-Periodinan (2.3 g, 5.6 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung (15 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (15 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 4:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **9-79** (1.2 g, 98%) als farbloses Öl.

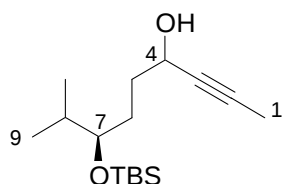
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.34.

HRMS (ESI): $C_{13}H_{28}O_2Si$ $[M+Na]^+_{th.} = 299.20129$, $C_{13}H_{28}O_2Si$ $[M+Na]^+_{exp.} = 299.200996$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.02 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 0.87 (s, $SiC(CH_3)_3$), 1.62–1.78 (m, 3H, 3-H), 2.37–2.54 (m, 2H, 2-H), 3.36–3.52 (m, 1H, 5-H), 9.77 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, CHO).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -4.5$ ($SiCH_3$), -4.4 ($SiCH_3$), 17.3 (CH_3), 18.1 ($SiC(CH_3)_3$), 18.3 (CH_3), 24.7 (C-3), 25.9 ($SiC(CH_3)_3$), 32.9 (C-5), 40.1 (C-2), 75.8 (C-4), 202.7 (CHO).

(7R)-7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8-methylnon-2-in-4-ol (9-82):



Eine gekühlte (-78 °C) Lösung von (Z/E)-1-Brompropen (1.0 g, 8.1 mmol) in THF (50 mL) wird unter Rühren tropfenweise mit *n*-BuLi-Lösung (4.8 mL, 2.5M in *n*-Hexan, 12.0 mmol) versetzt und 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird dem Gemisch (*R*)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexanal (**9-79**) (1.3 g, 5.4 mmol) in THF (5 mL) bei -78 °C zugetropft. Die entstandene Mischung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Kühlung entfernt wird und das Gemisch mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) und H_2O (10 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 $\times$ 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2 $\times$ 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 $\times$ 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ $EtOAc$, 5:1) ergibt das gewünschte Alkin **9-82** (850 mg, 55%) als farbloses Öl.

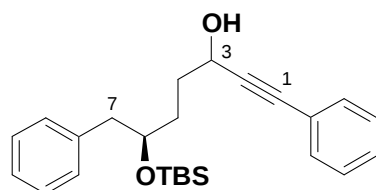
R_f (*n*-Hexan/ $EtOAc$, 5:1) = 0.48.

HRMS (ESI): $C_{16}H_{32}O_2Si$ $[M+Na]^+_{th.} = 307.20638$, $[M+Na]^+_{exp.} = 307.206469$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.05 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $(CH_3)_2CH$), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(CH_3)_2CH$), 0.88, (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.53–1.63 (m, 2H, 6-H), 1.65–1.78 (m, 2H, 5-H), 1.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 1-H), 2.18 (dd, $J = 16.0, 5.7$ Hz, 1H, OH), 3.39–3.49 (m, 1H, 7-H), 4.26–4.37 (m, 1H, 4-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = -4.6 (SiCH_3), -4.3 (SiCH_3), 3.5 (C-1), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (CH_3), 18.2 (CH_3), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.9 (C-6), 32.5 (C-5), 33.9 (C-8), 63.0 (C-4), 76.6 (C-7), 80.4 (C-3), 80.9 (C-2).

6-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1,7-diphenylhept-1-in-3-ol (9-83):



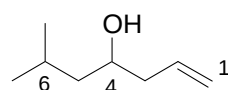
Eine gekühlte ($-40\text{ }^\circ\text{C}$) Lösung von Phenylacetylen (40 mg, 0.4 mmol) in THF (5 mL) wird tropfenweise mit *n*-BuLi (2.5M in *n*-Hexan, 0.4 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionslösung wird 1 h bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor eine Lösung von Aldehyd (**9-57**) (0.1 g, 0.3 mmol) in THF (1 mL) langsam bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben wird. Die Kühlung wird entfernt und nach Erreichen der Raumtemperatur wird dem Gemisch ges. NH_4Cl -Lösung (2 mL) zugegeben. Das Produkt wird mit Et_2O ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O ($2 \times 5\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lösung ($1 \times 5\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ EtOAc , 5:1) ergibt das gewünschte Alkin **9-83** (130 mg, 97%) als farbloses Öl. R_f (*n*-Hexan/ EtOAc , 5:1) = 0.37.

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 417.22203$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp}} = 417.222041$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.95 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), $1.58\text{--}2.00$ (m, 4H, 3-H, 4-H), $2.70\text{--}2.86$ (m, 2H, 7-H), $3.92\text{--}4.02$ (m, 1H, 6-H), $4.55\text{--}4.61$ (m, 1H, 3-H), $7.13\text{--}7.20$ (m, 3H, phenyl), $7.21\text{--}7.31$ (m, 5H, phenyl), $7.34\text{--}7.40$ (m, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 (SiCH_3), -4.8 (SiCH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.4 (C-5), 33.6 (C-4), 43.4 (C-7), 63.1 (C-3), 73.4 (C-6), 84.9 (C-1), 90.1 (C-2), 122.7 (phenyl), 126.1 (phenyl), 128.2 (phenyl), 128.3 (phenyl), 129.7 (phenyl), 131.7 (phenyl), 139.0 (phenyl).

6-Methylhept-1-en-4-ol (9-92):



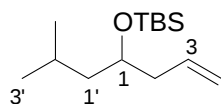
Allylmagnesiumbromid (20 mL, 1M in THF, 20.0 mmol) wird in THF (200 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Nun wird dem Gemisch langsam *iso*-Valeraldehyd (2.2 g, 2.7 mL, 20 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe (30 min) wird die Kühlung entfernt und das Gemisch 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) und H₂O (50 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Vakuumdestillation (18 mbar, 45 °C) ergibt Alkohol **9-92** (1.4 g, 55%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.38.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, 7-H), 0.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, 6-Methyl), 1.18–1.48 (m, 2H, 5-H), 1.73–2.17 (m, 2H, 3-H), 2.22–2.33 (m, 1H, 6-H), 3.68–3.76 (m, 1H, 4-H), 5.08–5.17 (m, 2H, 1-H), 5.75–5.89 (m, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.1 (C-7), 23.4 (6-Methyl), 24.6 (C-6), 42.5 (C-5), 46.0 (C-3), 68.7 (C-4), 118.1 (C-1), 134.9 (C-2).

***tert*-Butyl[(1-*iso*-butylbut-3-enyl)oxy]dimethylsilan (**9-93**):**



6-Methylhept-1-en-4-ol (**9-92**) (1.4 g 11 mmol) wird in DMF (50 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur unter Rühren mit Imidazol (8.1 g, 0.12 mol) und DMAP (0.5 g, 4.0 mmol) versetzt. Nach 20 min wird dem Gemisch TBSOTf (3.8 g, 14.4 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch in H₂O (100 mL) gegossen und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 8:1) ergibt den Silylether **9-93** (1.7 g, 63%) als farblose Flüssigkeit.

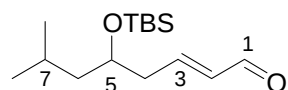
R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.88.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.86 (m, 6H, *iso*-butyl(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.17–1.44 (m, 2H, 2-H), 1.61–1.76

(m, 1H, 2'-H), 2.11–2.28 (m, 2H, 1'-H), 3.75 (ddd, $J = 11.1, 7.4, 5.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, 4-H^a), 5.01–5.06 (m, 1H, 4-H^b), 5.75–5.87 (m, 1H, 3-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.6 (SiCH₃), –4.2 (SiCH₃), 22.5 (C-3'), 23.3 (C-2'-Methyl), 24.3 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 42.3 (C-2), 46.2 (C-2'), 70.1 (C-1), 116.6 (C-4), 135.4 (C-3).

(2E)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-methyloct-2-enal (9-95):



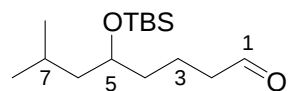
tert-Butyl[(1-*isobutyl*but-3-enyl)oxy]dimethylsilan (**9-93**) (0.34 g 1.4 mmol) und Acrolein (0.3 mL, 4.5 mmol) werden in DCM (5 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur unter Rühren mit Hoveyda-Grubbs Katalysator (2. Generation) (22 mg, 35 μ mol) versetzt. Die leicht grüne Lösung wird 36 h bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer zu einem braunen Öl eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 10:1) ergibt das Enal **9-95** (170 mg, 45%).

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 8:1) = 0.50.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.86–0.91 (m, 15H, SiC(CH₃)₃, 8-H, 7-methyl), 1.18–1.43 (m, 2H, 6-H), 1.57–1.73 (m, 1H, 7-H), 2.35–2.59 (m, 2H, 4-H), 3.84–3.96 (m, 1H, 5-H), 6.12 (dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H, 2-H), 6.81–6.96 (m, 1H, 3-H), 9.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.5 (SiCH₃), –4.4 (SiCH₃), 22.6 (C-8), 23.0 (7-methyl), 24.4 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 40.75 (C-7), 46.6 (C-4), 69.2 (C-5), 134.9 (C-2), 155.4 (C-3), 193.9 (C-1).

5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-methyloctanal (9-96):



(2E)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-methyloct-2-enal (**9-95**) (170 mg, 0.63 mmol) wird in EtOAc (10 mL) gelöst und das Gemisch bei Umgebungstemperatur mit Pd/C (50 mg, 10% auf Kohle) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre (0.5 bar Überdruck) 18 h gerührt. Anschließend wird die

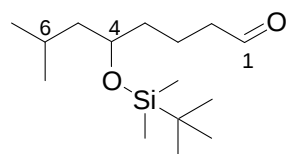
Reaktionsmischung über Kieselgur gefiltert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1–6:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **9-96** (40 mg, 23%) und den entsprechenden Alkohol **9-97** (60 mg, 35%, R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 8:1) = 0.20). Der Alkohol **9-97** (60 mg, 0.2 mmol) wird direkt in DCM (2 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur mit Dess-Martin-Periodinan (100 mg, 0.3 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei dieser Temperatur gerührt bevor ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 mL) und ges. NaHCO_3 -Lösung (1 mL) zugegeben wird und weitere 30 min gerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2×5 mL) und ges. NaCl -Lösung (1×5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **9-96** (53.4 mg, 98%) als farbloses Öl. Die gesamte Ausbeute für Aldehyd **9-96** ergibt sich zu 93 mg, 54%.

R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 8:1) = 0.48.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.84–0.89 (m, 15H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, 8-H, 7-methyl), 1.17–1.29 (m, 2H, 4-H), 1.39–1.53 (m, 2H, 6-H), 1.56–1.76 (m, 3H, 3-H, 7-H), 2.36–2.47 (m, 2H, 2-H), 3.62–3.78 (m, 1H, 5-H), 9.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –4.4 (SiCH_3), –4.3 (SiCH_3), 17.7 (C-3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.8 (C-7-methyl), 23.1 (C-8), 24.4 (C-7), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 36.7 (C-4), 44.1 (C-2), 46.4 (C-6), 70.1 (C-5), 202.69 (C-1).

4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-methylheptanal (**9-96**):



Eine Lösung von 4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-methylheptan-1-ol (**9-103**) (30 mg, 0.11 mmol) in DCM (5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit Dess-Martin-Periodinan (56 mg, 0.13 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 mL) und ges. NaHCO_3 -Lösung (1 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O

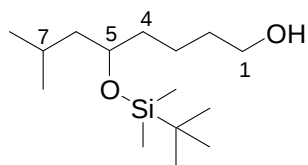
(2 × 5 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 8:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **9-96** (26 mg, 87%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1) = 0.78.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₃), 0.84–0.89 (m, 15H, SiC(CH₃)₃, 8-H, 7-methyl), 1.17–1.29 (m, 2H, 4-H), 1.39–1.53 (m, 2H, 6-H), 1.56–1.76 (m, 3H, 3-H, 7-H), 2.36–2.47 (m, 2H, 2-H), 3.62–3.78 (m, 1H, 5-H), 9.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.4 (SiCH₃), –4.3 (SiCH₃), 17.7 (C-3), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 22.8 (C-7-methyl), 23.1 (C-8), 24.4 (C-7), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 36.7 (C-4), 44.1 (C-2), 46.4 (C-6), 70.1 (C-5), 202.69 (C-1).

4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-methylheptan-1-ol (**9-97**):

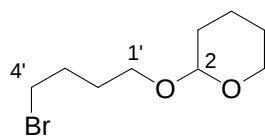


Eine Lösung von *tert*-Butyl(dimethyl){3-methyl-1-[3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)propyl]butoxy}silan (**9-102**) (0.10 g, 0.27 mmol) wird in DCM (5 mL) gelöst und bei –30 °C unter Rühren mit Me₂AlCl (0.6 mL, 0.6 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 1 h bei –30 °C gerührt, bevor ges. NaHCO₃-Lösung (1 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 1 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 1 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1) ergibt den Alkohol **9-97** (37 mg, 50%).

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1) = 0.19.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84–0.89 (m, 15H, SiC(CH₃)₃, 7-H, 6-CH₃), 1.15–1.73 (m, 9H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 7-H), 3.60–3.66 (m, 2H, 1-H), 3.66–3.73 (m, 1H, 5-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.4 (SiCH₃), –4.3 (SiCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 21.2 (C-3), 22.7 (C-8), 23.2 (C-7-CH₃), 24.4 (C-7), 25.9 (C-SiC(CH₃)₃), 33.0 (C-2), 37.2 (C-4), 46.5 (C-6), 63.0 (C-1), 70.4 (C-5).

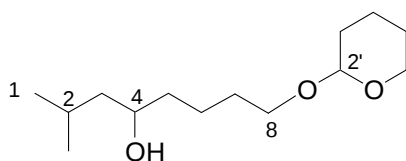
2-(4-Brombutoxy)tetrahydro-2H-pyran (9-100)¹⁴⁷:

Eine Lösung von 4-Brombutan-1-ol (2.5 g, 17 mmol) und Dihydropyran (3.6 g, 3.9 mL, 36 mmol) in DCM (120 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat (PPTS, 0.1 g, 0.4 mmol) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird dem Gemisch H₂O (50 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Vakuumdestillation (2 mbar, 84–90 °C) ergibt Pyran **9-100** (3.7 g, 92%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.80

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.45–1.62 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.64–1.88 (m, 4H, 3-H, 3'-H), 1.91–2.02 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.47 (m, 2H, 4'-H), 3.37–3.53 (m, 2H, 1'-H), 3.72–3.88 (m, 2H, 6-H), 4.56 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.6 (C-4), 25.4 (C-5), 28.4 (C-3'), 29.8 (C-2'), 30.7 (C-3), 33.7 (C-4'), 62.4 (C-6), 66.5 (C-1'), 98.9 (C-2).

2-Methyl-8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)octan-4-ol (9-101a):

Mg-Späne (11 mg, 0.50 mmol) werden in einem trockenen Kolben vorgelegt und mit THF (5 mL) überschichtet. Eine Lösung von 2-(4-Brombutoxy)tetrahydro-2H-pyran (**9-100**) (0.10 g, 0.4 mmol) in THF (5 mL) wird in einer Geschwindigkeit zugetropft, dass das THF gelinde siedet. Nach vollständiger Zugabe wird eine weitere Stunde refluxiert, bevor das Gemisch auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt wird. Nun wird *iso*-Valeraldehyd (43 mL, 0.4 mmol) langsam zugetropft, die Kühlung entfernt und die entstandene Reaktionsmischung 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) werden die Phasen getrennt und die

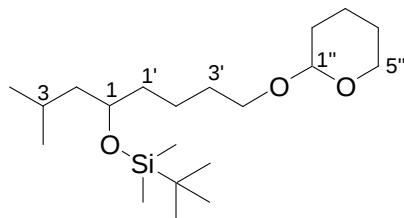
wässrige Phase mit Et₂O (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 1 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 1 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-101a** als Diastereomerengemisch (1:1, 58.0 mg, 58%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1) = 0.17.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H, 8-H), 0.91 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.32–1.66 (m, 12H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 4'-H, 5'-H), 1.66–1.86 (m, 3H, 7-H, 3'-H), 3.34–3.43 (m, 1H, 1-H), 3.45–3.53 (m, 1H, 6'-H), 3.62–3.71 (m, 1H, 5-H), 3.70–3.78 (m, 1H, 1-H), 3.82–3.90 (m, 1H, 6'-H), 4.56 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, 2'-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.7 (C-4'), 22.1 (C-3), 22.3 (C-8), 22.4 (C-7-CH₃), 24.6 (C-5'), 25.5 (C-7), 29.7 (C-2), 30.8 (C-3'), 37.8 (C-4), 46.8 (C-6), 62.4 (C-6'), 67.5 (C-1), 69.8 (C-5), 98.9 (C-2').

***tert*-Butyl(dimethyl){3-methyl-1-[3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)propyl]butoxy}silan (**9-102**):**



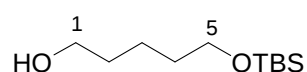
6-Methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)heptan-4-ol (**9-101a**) (0.12 g, 0.5 mmol) wird in DMF (5 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur unter Rühren mit Imidazol (550 mg, 4.0 mmol) und DMAP (183 mg, 1.5 mmol) versetzt. Nach 20 min wird TBSCl (90 mg, 0.6 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch in H₂O (10 mL) gegossen und mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 5 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 10:1) ergibt den di-Silylether **9-102** (170 mg, 94%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1) = 0.93.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83–0.90 (m, 15H, 4-H, 3-methyl, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.18–1.88 (m, 15H, 2-H, 3-H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 3.32–3.41 (m, 1H, 4'-H), 3.44–3.53 (m, 1H, 5''-H), 3.65–3.77 (m, 2H, 1-H, 4'-H), 3.82–3.90 (m, 1H, 5''-H), 4.54–4.60 (m, 1H, 1''-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –3.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), –3.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (C- $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.1 (C-3''), 22.4 (C-2'), 23.3 (C-4), 23.7 (C-3- CH_3), 24.9 (C-4''), 26.0 (C-3), 26.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.5 (C-3'), 31.3 (C-2''), 37.9 (C-1'), 47.1 (C-2), 62.8 (C-5''), 68.1 (C-4'), 71.0 (C-1), 99.3 (C-1'').

5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]pentan-1-ol (9-108):



Eine gut gerührte Suspension aus NaH (4.2 g, 0.17 mol) in Et_2O wird bei Umgebungstemperatur langsam mit 1,5-Pentadiol (20 g, 0.19 mol) in Et_2O (50 mL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt. Nach dieser Zeit wird TBSCl (29 g, 0.19 mol) portionsweise (6 Portionen) zugegeben. Die entstandene Mischung weitere 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 $\times$ 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (2 $\times$ 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 $\times$ 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 2:1) ergibt den monogeschützten Alkohol **9-108** (30.9 g, 74%) als farblose Flüssigkeit.

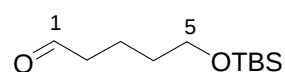
R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.4.

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 241.15943$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 241.159443$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.35–1.47 (m, 2H, 3-H), 1.49–1.63 (m, 4H, 2-H, 4-H), 3.57–3.68 (m, 4H, 1-H, 5-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.7 (C-3), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.6 (C-4), 32.5 (C-2), 63.0 (C-5), 63.1 (C-1).

5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]pentanal (9-109):



5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]pentan-1-ol (**9-108**) (7.0 g, 32.0 mmol) wird in DCM (250 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur mit festem NaHCO₃ (8.9 g, 96.0 mmol) und Dess-Martin-Periodinan (13.6 g, 32.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor ges. Na₂S₂O₃-Lösung (30 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) zugegeben und weitere 30 min gerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 4:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **9-109** (6.3 g, 93%) als farbloses Öl.

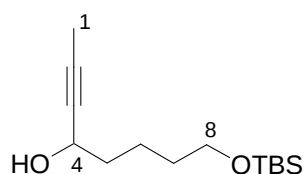
R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.78.

HRMS (ESI): C₁₁H₂₄O₂Si [M+Na+MeOH]⁺_{th.} = 271.16999, [M+Na+MeOH]⁺_{exp.} = 271.169900.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.49–1.58 (m, 2H, 3-H), 1.64–1.74 (m, 2H, 4-H), 2.44 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 2H, 2-H), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 5-H), 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (C-3), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 31.6 (C-4), 43.6 (C-2), 62.6 (C-5), 202.7 (C-1).

8-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-2-yn-4-ol (**9-110**):



Eine gekühlte (–78 °C) Lösung von (Z/E)-1-Brompropen (1.0 g, 0.7 mL, 8.1 mmol) in THF (50 mL) wird unter Rühren tropfenweise mit *n*-BuLi-Lösung (5.1 mL, 2.5M in *n*-Hexan, 12.8 mmol) versetzt und 2 h bei –78 °C gerührt. Anschließend wird 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]pentanal (**9-109**) (1.1 g, 5.1 mmol) in THF (5 mL) bei –78 °C zugetropft. Die entstandene Mischung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Kühlung entfernt wird und mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) und H₂O (10 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das

Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 3:1) ergibt das gewünschte Alkinol **9-110** (1.2 g, 83%) als farbloses Öl.

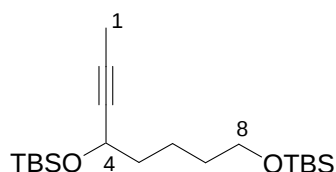
R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.54.

HRMS (ESI): C₁₄H₂₈O₂Si [M+Na]⁺_{th.} = 279.17508, [M+Na]⁺_{exp.} = 279.175260.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.44–1.57 (m, 4H, 5-H, 6-H), 1.62–1.71 (m, 2H, 7-H), 1.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H, 1-H), 3.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 8-H), 4.29–4.35 (m, 1H, 4-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.3 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-1), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 21.5 (C-6), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 32.4 (C-7), 37.8 (C-5), 62.7 (C-4), 63.0 (C-8), 80.4 (C-2), 80.9 (C-3).

4,8-Di-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-2-yn (**9-111**):



8-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-2-yn-4-ol (**9-110**) (1.0 g, 4.1 mmol) wird in DMF (50 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur unter Rühren mit Imidazol (2.8 g, 41.0 mmol) und DMAP (0.15 g, 1.2 mmol) versetzt. Nach 20 min wird TBS-Cl (0.68 mg, 4.5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird in H₂O (100 mL) gegossen und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 8:1) ergibt den di-silylether **9-111** (1.3 g, 83%) als farbloses Öl.

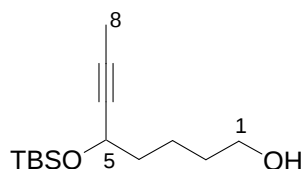
R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.90.

HRMS (ESI): C₂₀H₄₂O₂Si [M+Na]⁺_{th.} = 393.26155, [M+Na]⁺_{exp.} = 393.261196.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.08, 0.10 (2s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.36–1.68 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, 1-H), 3.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 8-H), 4.23–4.34 (m, 1H, 4-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.0 , -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), (SiCH_3), 3.5 (C-1), 15.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (C-6), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.5 (C-7), 38.8 (C-5), 63.1 (C-4), 65.8 (C-8), 79.8 (C-3), 81.1 (C-2).

5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-in-1-ol (9-112):



4,8-Di-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-2-in (**9-111**) (1.0 g, 2.7 mmol) wird in MeOH (50 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur unter Rühren mit Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat (PPTS, 67.3 mg, 0.30 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor festes NaHCO_3 (35.0 mg, 0.4 mmol) zugegeben wird. Der Hauptteil des MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rest in Et_2O (50 mL) aufgenommen, mit H_2O (2×50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1×50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 2:1) ergibt den primären Alkohol **9-112** (0.42 mg, 64%) als gelbliches Öl.

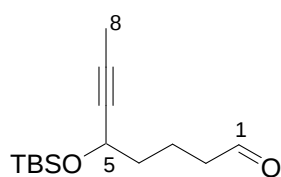
R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.29.

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 279.17508$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 279.175030$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.08, 0.10 (2s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.40–1.69 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H), 1.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, 8-H) 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 4.25–4.35 (m, 1H, 5-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 , -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 3.5 (C-8), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.4 (C-3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.4 (C-2), 38.6 (C-4), 62.9 (C-1), 63.1 (C-5), 80.0 (C-7), 80.9 (C-6).

5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-inal (9-113):



5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-in-1-ol (**9-112**) (0.45 g, 1.8 mmol) wird in DCM (25 mL) gelöst und bei Umgebungstemperatur mit festem NaHCO₃ (0.56 g, 6.6 mmol) und Dess-Martin-Periodinan (0.85 g, 2.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt bevor ges. Na₂S₂O₃-Lösung (5 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) zugegeben wird und weitere 30 min gerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 5 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 3:1) ergibt den gewünschten Aldehyd **9-113** (0.32 g, 82%) als farbloses Öl.

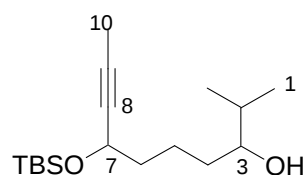
R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.65.

HRMS (ESI): C₁₄H₂₆O₂Si [M+Na+MeOH]⁺_{th.} = 309.18564, [M+Na+MeOH]⁺_{exp.} = 309.185808.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09, 0.11 (2s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.61–1.70 (m, 2H, 2-H), 1.72–1.80 (m, 2H, 3-H), 1.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, 8-H), 2.45 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 2H, 4-H), 4.30–4.36 (m, 1H, 5-H), 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.1, –4.5 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-8), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (C-3), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 38.1 (C-4), 43.5 (C-2), 62.8 (C-5), 80.4 (C-6), 202.5 (C-1).

7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-methyldec-8-in-3-ol (**9-114a**):



5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-in-1-ol (**9-113**) (0.36 g, 1.5 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und bei 0 °C (Eisbad) mit *iso*-PrMgCl (2.2 g, 14%wt in THF, 2.1 mmol) versetzt. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor ges. NH₄Cl-Lösung (3 mL) und H₂O (2 mL) zugegeben werden. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 5 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert

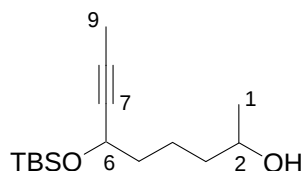
und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 6:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-114a** (0.29 g, 65%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1) = 0.30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09, 0.11 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89–0.94 (m, 6 H, 1-H, 2-CH₃), 1.25 (s, 2H, 5-H), 1.35–1.70 (m, 5H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 10-H), 3.31–3.42 (m, 1H, 3-H), 4.27–4.39 (m, 1H, 7-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.0, –4.5 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-10), 17.1 (C-1), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.9 (C-2-CH₃), 21.8 (C-5), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 33.5 (C-2), 33.8 (C-4), 38.9 (C-6), 63.1 (C-7), 76.6 (C-3), 80.0 (C-9), 81.0 (C-8).

6-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]non-7-in-2-ol (**9-114b**):

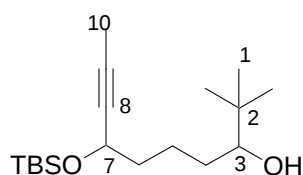


Eine Lösung von 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-in-1al (**9-113**) (0.15 g, 0.6 mmol) in THF (5 mL) wird bei 0 °C (Eisbad) mit Me-MgCl (0.4 g, 22%wt in THF, 0.7 mmol) versetzt. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung wird 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) und H₂O (1 mL) zugegeben werden. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 2 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 3:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-114b** (137 mg, 85%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.42.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08, 0.10 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.85–0.92 (m, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 1-H), 1.37–1.69 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.80 (d, J = 2.03 Hz, 3H, 9-H), 3.76–3.85 (m, 1H, 2-H), 4.27–4.35 (m, 1H, 6-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.0, –4.5 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-9), 18.26 (SiC(CH₃)₃), 21.4, 21.5 (C-4), 23.4 (C-1), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 38.8, 38.8 (C-5), 38.9, 38.9 (C-3), 63.0, 63.1 (C-6), 68.0 (C-2), 80.0 (C-8), 80.9 (C-7).

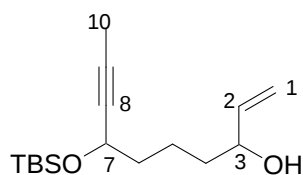
7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethyldec-8-in-3-ol (9-114c):

Eine Lösung von 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-inal (**9-113**) (0.15 g, 0.6 mmol) in THF (5 mL) wird bei 0 °C (Eisbad) mit *t*-BuMgCl (1 mL, 3M in THF, 3.0 mmol) versetzt. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung wird 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) und H₂O (1 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 2 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 4:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-114c** (150 mg, 80%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.65.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09, 0.11 (2s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.19–1.74 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H,), 1.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 10-H), 3.18 (dt, *J* = 10.5, 1.6 Hz, 1H, 3-H), 4.27–4.35 (m, 1H, 7-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.0, –4.5 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-10), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 22.7, 22.8 (C-5), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 31.1, 31.2 (C-4), 34.9 (C(CH₃)₃), 38.8, 39.0 (C-6), 63.2, 63.2 (C-7), 79.8 (C-3), 79.8 (C-9), 81.01 (C-10).

7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethyldec-8-in-3-ol (9-114d):

Eine Lösung von 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-inal (**9-113**) (0.15 g, 0.6 mmol) in THF (5 mL) wird bei 0 °C (Eisbad) mit Vinyl-MgCl (0.7 mL, 1M in THF, 0.7 mmol) versetzt. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung wird 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) und H₂O (1 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 ×

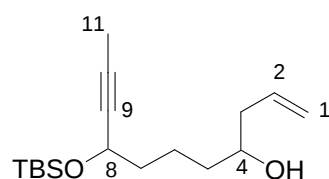
2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 2 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Et₂O, 4:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-114d** (92 mg, 54%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan /Et₂O, 1:1) = 0.48.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08, 0.10 (2s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.38–1.70 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.80 (d, J = 2.3 Hz, 3H, 10-H), 4.06–4.14 (m, 1H, 3-H), 4.26–4.34 (m, 1H, 7-H), 5.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H, 1-H^a), 5.21 (d, J = 17.3 Hz, 1H, 1-H^b), 5.85 (ddd, J = 17.0, 10.6, 6.2 Hz, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.0, –4.5 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-10), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 21.1, 21.2 (C-5), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 36.6, 36.6 (C-4), 38.7, 38.8 (C-6), 63.0, 63.1 (C-7), 73.1, 73.2 (C-3), 80.0 (C-9), 80.9 (C-8), 114.6, 114.7 (C-1), 141.1 (C-2).

8-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]undec-1-en-9-in-4-ol (**9-114e**):



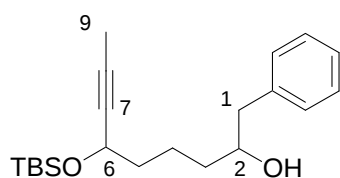
Mg-Spähne (32 mg, 1.3 mmol) werden in einem getrockneten Kolben vorgelegt, mit Et₂O (5 mL) überschichtet und mit einigen Kristallen Iod versetzt. Eine Lösung von Allylbromid (0.15 g, 0.11 mL, 1.2 mmol) in Et₂O (1.5 mL) wird in einer Geschwindigkeit zugetropft, dass der Et₂O gelinde siedet. Nach vollständiger Zugabe wird eine weitere Stunde refluxiert, bevor auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt wird. Nun wird 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-inal (**9-113**) (0.15 g, 0.6 mmol) langsam zugetropft, die Kühlung entfernt und die entstandene Reaktionsmischung 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) und H₂O (1 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 1 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 1 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1) ergibt den Homoallylalkohol **9-114e** (111 mg, 62%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.65.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08, 0.11 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (m, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.40–1.70 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H, 11-H), 2.07–2.36 (m, 2H, 3-H), 3.61–3.68 (m, 1H, 4-H), 4.27–4.34 (m, 1H, 8-H), 5.07–5.17 (m, 1H, 1-H^{ab}), 5.72–5.91 (m, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.0, –4.5 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-11), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 21.3, 21.4 (C-6), 25.85 (SiC(CH₃)₃), 36.4, 36.4 (C-5), 38.8, 38.8 (C-7), 41.8, 41.9 (C-3), 63.1, 63.1 (C-8), 70.6 (C-4), 80.0 (C-10), 80.9 (C-9), 118.08 (C-1), 134.85 (C-2).

6-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-phenylnon-7-in-2-ol (**9-114f**):



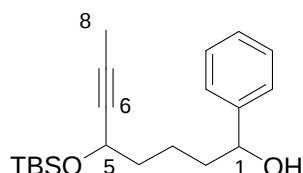
Mg-Spähne (32 mg, 1.3 mmol) werden in einem getrockneten Kolben vorgelegt, mit Et₂O (5 mL) überschichtet und mit einigen Kristallen Iod versetzt. Eine Lösung von Benzylbromid (0.2 g, 0.14 mL, 1.2 mmol) in Et₂O (1.5 mL) wird in einer Geschwindigkeit zugetropft, dass der Et₂O gelinde siedet. Nach vollständiger Zugabe wird eine weitere Stunde refluxiert, bevor auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt wird. Nun wird 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-inal (**9-113**) (0.15 g, 0.6 mmol) langsam zugetropft, die Kühlung entfernt und die entstandene Reaktionsmischung 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) und H₂O (1 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2 × 1 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 1 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-114f** (122 mg, 59%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1) = 0.42.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09, 0.11 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.46–1.70 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.79–1.84 (m, 3H, 9-H), 2.60–2.87 (m, 2H, 1-H), 3.78–3.86 (m, 1H, 2-H), 4.28–4.35 (m, 1H, 6-H), 7.17–7.25 (m, 2H, phenyl), 7.26–7.37 (m, 3H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 , -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 3.5 (C-9), 21.4 , 21.5 (C-4), 22.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 36.4 , 36.4 (C-5), 38.8 , 38.8 (C-3), 44.0 , 44.0 (C-1), 63.1 , 63.1 (C-6), 72.6 (C-2), 80.0 (C-8), 80.9 (C-7), 126.4 (phenyl), 128.5 (phenyl), 129.4 (phenyl), 138.6 (phenyl).

5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-phenyloct-6-in-1-ol (9-114g**):**

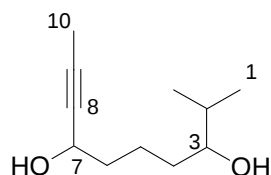


Mg-Spähne (32 mg, 1.3 mmol) werden in einem getrockneten Kolben vorgelegt, mit THF (1 mL) überschichtet und mit einigen Kristallen Iod versetzt. Eine Lösung von Brombenzol (0.12 g, 0.13 mL, 1.2 mmol) in THF (1.5 mL) wird in einer Geschwindigkeit zugetropft, dass das THF gelinde siedet. Nach vollständiger Zugabe wird eine weitere Stunde refluxiert, bevor auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eisbad) abgekühlt wird. Nun wird 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]oct-6-inal (**9-113**) (0.15 g, 0.6 mmol) langsam zugetropft, die Kühlung entfernt und die entstandene Reaktionsmischung 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (1 mL) und H_2O (1 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 1\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O ($2 \times 1\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lösung ($1 \times 1\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ EtOAc , 5:1) ergibt den gewünschten Alkohol **9-114g** (152 mg, 76%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.45.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.06 , 0.07 , 0.09 (3s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 – 1.87 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H), 1.78 – 1.80 (m, 3H, 8-H), 4.24 – 4.31 (m, 1H, 1-H), 4.64 – 4.70 (m, 1H, 5-H), 7.21 – 7.37 (m, 5H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 , -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 3.5 (C-8), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 , 21.6 (C-3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 38.7 , 38.7 (C-4), 38.7 , 38.7 (C-2), 63.0 , 63.0 (C-5), 74.5 , 74.6 (C-1), 80.0 (C-7), 80.9 (C-6), 125.9 (phenyl), 127.5 (phenyl), 128.4 (phenyl), 144.7 (phenyl).

2-Methyldec-8-in-3,7-diol (9-115a):

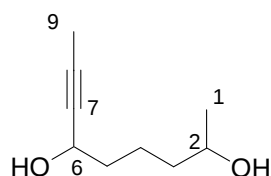
Eine Lösung von 7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-methyldec-8-in-3-ol (**9-114a**) (0.25, 0.8 mmol) in THF (10 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.38 g, 1.2 mmol) und H₂O (50 µL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:2) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-115a** (156 mg, 94%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.1.

HRMS (ESI): C₁₁H₂₀O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 207.13555, [M+Na]⁺_{exp.} = 207.135460

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86–0.94 (m, 6H, 1-H, 2-CH₃), 1.33–1.55 (m, 2H, 5-H), 1.56–1.78 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.83 (s, 3H, 10-H), 3.29–3.45 (m, 1H, 3-H), 4.27–4.39 (m, 1H, 7-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.5 (C-10), 17.1, 17.1 (C-1), 18.8 (C-1'), 21.6, 21.7 (C-5), 33.5 (C-2), 33.6 (C-4), 38.0, 38.0 (C-6), 62.5, 62.6 (C-7), 76.6 (C-3), 80.1 (C-9), 80.4 (C-8).

Non-7-in-2,6-diol (9-115b):

Eine Lösung von 6-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]non-7-in-2-ol (**9-114b**) (0.14 g, 0.50 mmol) in THF (5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.63 g, 2.0 mmol) und H₂O (50 µL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:2) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-115b** (60 mg, 77%) als farbloses Öl.

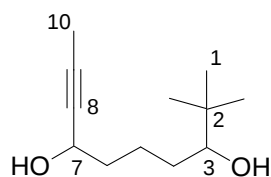
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.08.

HRMS (ESI): C₉H₁₆O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 179.10425, [M+Na]⁺_{exp.} = 179.104095

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 1-H), 1.38–1.76 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.83 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 9-H), 3.75–3.88 (m, 1H, 2-H), 4.29–4.39 (m, 1H, 6-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.5 (C-9), 21.3, 21.4 (C-4), 23.4 (C-1), 37.9, 37.9 (C-5), 38.7 (C-3), 62.5 (C-6), 68.0 (C-2), 80.3 (C-8), 81.0 (C-7).

2,2-Dimethyldec-8-in-3,7-diol (**9-115c**):



Eine Lösung von 7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethyldec-8-in-3-ol (**9-114c**) (0.15 g, 0.5 mmol) in THF (5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.63 g, 2.0 mmol) und H_2O (50 μL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:2) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-115c** (138 mg, 99%) als farbloses Öl.

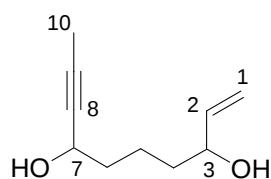
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.09.

HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 221.15120$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 221.151311$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.79 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.14–1.69 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.74 (d, J = 1.5 Hz, 3H, 10-H), 3.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H, 3-H), 4.19–4.30 (m, 1H, 7-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.5 (C-10), 22.5, 22.6 (C-5), 25.6 ($(\text{CH}_3)_3$), 30.7, 30.9 (C-4), 34.8 (C-2), 37.9 (C-6), 62.1, 62.4 (C-7), 79.6, 79.7 (C-3), 80.5, 80.5 (C-9), 80.6, 80.7 (C-8).

Dec-1-en-8-in-3,7-diol (**9-115d**):



Eine Lösung von 7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethyldec-8-in-3-ol (**9-114d**) (92 mg, 0.5 mmol) in THF (5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.47 g,

1.3 mmol) und H₂O (50 µL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:2) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-115e** (37 mg, 67%) als farbloses Öl.

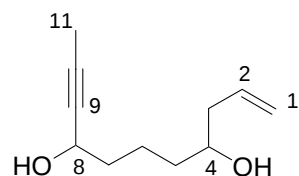
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.11.

HRMS (ESI): C₁₀H₁₆O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 191.10425, [M+Na]⁺_{exp.} = 191.104079

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.40–1.78 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, 10-H), 4.06–4.15 (m, 1H, 3-H), 4.29–4.37 (m, 1H, 7-H), 5.10 (app. d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 1H^a), 5.22 (app. d, *J* = 17.0 Hz, 1H, 1H^b), 5.86 (ddd, *J* = 17.0, 10.6, 6.2 Hz, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.9 (C-10), 21.4, 21.5 (C-5), 36.9 (C-6), 38.3, 38.3 (C-4), 62.9 (C-7), 73.5 (C-3), 79.8 (C-9), 80.7 (C-8), 115.1 (C-1), 141.5 (C-2).

Undec-1-en-9-in-4,8-diol (9-115e):



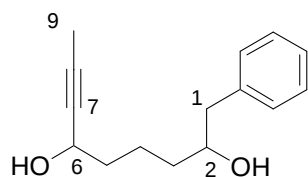
Eine Lösung von 8-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]undec-1-en-9-in-4-ol (**9-114e**) (0.11 g, 0.40 mmol) in THF (5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.35 g, 1.1 mmol) und H₂O (50 µL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:2) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-115e** (48 mg, 71%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.16.

HRMS (ESI): C₁₁H₁₈O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 205.11990, [M+Na]⁺_{exp.} = 205.119913

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.44–1.75 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H, 11-H), 2.08–2.35 (m, 2H, 3-H), 3.61–3.71 (m, 1H, 4-H), 4.30–4.37 (m, 1H, 8-H), 5.08–5.17 (m, 2H, 1-H), 5.75–5.88 (m, 1H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.5 (C-11), 21.3, 21.3 (C-5), 36.3 (C-6), 37.9, 37.9 (C-7), 41.9 (C-3), 62.6 (C-8), 70.5 (C-4), 80.3 (C-10), 81.1 (C-9), 118.2 (C-1), 134.7 (C-2).

1-Phenylnon-7-in-2,6-diol (9-115f):

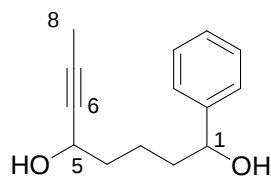
Eine Lösung von 8-[[6-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-phenylnon-7-in-2-ol (**9-114f**) (50 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.18 g, 0.6 mmol) und H₂O (50 µL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:2) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-115f** (21 mg, 65%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.14.

HRMS (ESI): C₁₅H₂₀O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 255.13555, [M+Na]⁺_{exp.} = 255.135763

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.46–1.78 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, 9-H), 2.60–2.87 (m, 2H, 1-H), 3.79–3.87 (m, 1H, 2-H), 4.30–3.7 (m, 1H, 6-H), 7.17–7.25 (m, 3H, phenyl), 7.26–7.35 (m, 2H, phenyl).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.5 (C-9), 21.4, 21.4 (C-4), 36.3 (C-5), 37.9 (C-3), 44.0 (C-1), 62.6, 62.6 (C-6), 72.5 (C-2), 80.3 (C-8), 81.1 (C-7), 126.5 (phenyl), 128.6 (phenyl), 129.4 (phenyl), 138.5 (phenyl).

1-Phenyloct-6-in-1,5-diol (9-115g):

Eine Lösung von 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-phenyloct-6-in-1-ol (**9-114g**) (0.15 mg, 0.45 mmol) in THF (5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit TBAF (0.57 g, 1.8 mmol) und H₂O (50 µL) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/EtOAc, 1:2) ergibt das gewünschte Alkindiol **9-115g** (70 mg, 71%) als farbloses Öl.

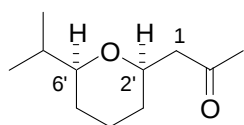
R_f (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.13.

HRMS (ESI): C₁₄H₁₈O₂ [M+Na]⁺_{th.} = 241.11990, [M+Na]⁺_{exp.} = 241.119721

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.38–1.91 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H), 1.82 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 8-H), 4.27–4.36 (m, 1H, 5-H), 4.65–4.71 (m, 1H, 1-H), 7.18–7.37 (m, 5H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.5 (C-8), 21.5, 21.6 (C-3), 37.8, 37.8 (C-4), 38.6 (C-2), 62.5 (C-5), 74.5 (C-1), 80.3 (C-5), 81.1 (C-6), 125.9 (phenyl), 127.6 (phenyl), 128.5 (phenyl), 144.7 (phenyl).

1-(6-*iso*-Propyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetone (9-116a):



a) mit PtCl_2 : keine Ausbeute, 50% des Edukts konnten zurück gewonnen werden.

b) mit Ph_3PAuCl : Eine Lösung von 2-Methyldec-8-in-3,7-diol (**9-115a**) (0.10 g, 0.54 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit frisch hergestellter $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+ [\text{TFA}]^-$ -Lösung (0.6 mL, 0.05M in Toluol, 0.03 mmol, 5 mol%) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 5:1) ergibt das gewünschte Tetrahydropyran **9-116a** (65 mg, 65%) als farbloses Öl.

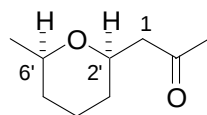
R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.73.

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 207.13555$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 207.135725$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.06–1.23 (m, 2H, 3'- H_{ax} , 5'- H_{ax}), 1.41–1.64 (m, 4H, 3'- H_{eq} , 5'- H_{eq} , 4'- H_{ax} , $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.77–1.87 (m, 1H, 4'- H_{eq}), 2.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.38 (dd, 1H, J = 14.9, 4.5 Hz, 1-H), 2.63 (dd, 1H, J = 14.8, 8.4 Hz, 1-H), 2.90–3.00 (m, 1H, 6'-H), 3.65–3.78 (m, 1H, 2'-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.6 ($(\text{CH}_3)_2$), 23.6 (C-4'), 28.0 (C-5'), 31.0 (CH_3), 31.6 (C-3'), 33.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 50.4 (C-1), 74.7 (C-2'), 83.2 (C-6'), 208.2 (C=O).

1-(6-Methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetone (9-116b):



a) mit PtCl_2 : Eine Lösung von Non-7-in-2,6-diol (**9-115b**) (20 mg, 0.13 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit PtCl_2 (2 mg, 0.01 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 6 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt Tetrahydropyran **9-116b** (1 mg, 5%; 50% des Edukts konnten zurück gewonnen werden) als farbloses Öl.

b) mit Ph_3PAuCl : Eine Lösung von 2-Methyldec-8-in-3,7-diol (**9-115b**) (55 mg, 0.35 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit frisch hergestellter $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+ [\text{TFA}]^-$ -Lösung (0.6 mL, 0.05M in Toluol, 0.03 mmol, 7 mol%) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt das gewünschte Tetrahydropyran **9-116b** (36 mg, 60%) als farbloses Öl.

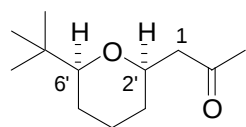
R_f (n-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.55.

HRMS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 179.10425$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 179.104266$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.12–1.21 (m, 2H, 3'- H_{ax} , 5'- H_{ax}), 1.44–1.60 (m, 3H, 3'- H_{eq} , 5'- H_{eq} , 4'- H_{ax}), 1.73–1.82 (m, 1H, 4'- H_{eq}), 2.15 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.40 (dd, 1H, $J = 15.5$, 5.1 Hz, 1-H), 2.66 (dd, 1H, $J = 15.5$, 7.6 Hz, 1-H), 3.35–3.49 (m, 1H, 6'-H), 3.68–3.81 (m, 1H, 2'-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.1 (C-4'), 23.4 (6'- CH_3), 31.0 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 31.2 (C-3'), 32.9 (C-5'), 50.4 (C-1), 74.0 (C-6'), 74.1 (C-2'), 207.7 (C=O).

1-(6-*tert*-Butyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)aceton (**9-116c**):



a) mit PtCl_2 : Eine Lösung von 2,2-Dimethyldec-8-in-3,7-diol (**9-115c**) (57 mg, 0.29 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit PtCl_2 (4 mg, 0.01 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt Tetrahydropyran **9-116c** (21 mg, 38%; 0% des Edukts konnten zurück gewonnen werden) als farbloses Öl.

b) mit Ph_3PAuCl : keine Ausbeute, 0% des Edukts konnten zurück gewonnen werden.

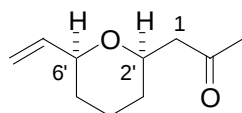
R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.65.

HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 221.15120$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 221.151147$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.83 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.07–1.22 (m, 2H, 3'- H_{ax} , 5'- H_{ax}), 1.38–1.61 (m, 3H, 3'- H_{eq} , 5'- H_{eq} , 4'- H_{ax}), 1.78–1.90 (m, 1H, 4'- H_{eq}), 2.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.38 (dd, 1H, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 1-H), 2.60 (dd, 1H, $J = 14.4, 8.8$ Hz, 1-H), 2.84–2.96 (m, 1H, 6'-H), 3.65–3.78 (m, 1H, 2'-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.7 (C-4'), 24.9 (C-5'), 26.0 $((\text{CH}_3)_3)$ 31.1 (C-3'), 31.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 34.1 $((\text{CH}_3)_3\text{C})$, 50.5 (C-1), 75.1 (C-6'), 85.7 (C-2'), 208.5 (C=O).

1-(6-Vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetone (**9-116d**):



a) mit PtCl_2 : Eine Lösung von Dec-1-en-8-in-3,7-diol (**9-115d**) (15 mg, 0.09 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit PtCl_2 (2 mg, 0.01 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 6 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt Tetrahydropyran **9-116d** (1 mg, 7%; 0% des Edukts konnten zurückgewonnen werden) als farbloses Öl.

b) mit Ph_3PAuCl : Eine Lösung von Dec-1-en-8-in-3,7-diol (**9-115d**) (37 mg, 0.22 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit frisch hergestellter $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+ [\text{TFA}]^-$ -Lösung (0.6 mL, 0.05M in Toluol, 0.01 mmol, 13 mol%) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt das gewünschte Tetrahydropyran **9-116d** (14 mg, 38%) als farbloses Öl.

R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.57.

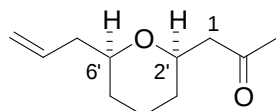
HRMS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 191.10425$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 191.104233$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.17–1.33 (m, 2H, 3'- H_{ax} , 5'- H_{ax}), 1.49–1.67 (m, 3H, 3'- H_{eq} , 5'- H_{eq} , 4'- H_{ax}), 1.79–1.88 (m, 1H, 4'- H_{eq}), 2.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.44 (dd, 1H, $J = 15.5, 5.1$ Hz, 1-H), 2.71 (dd, 1H, $J = 15.5, 7.4$ Hz, 1-H), 3.77–3.86 (m,

2H, 2'-H, 6'-H), 5.04 (app. dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.18 (app. dt, $J = 17.4, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.8 (ddd, $J = 17.4, 10.7, 5.2$ Hz 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.3 (C-4'), 31.0 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 31.1 (C-5'), 31.2 (C-3'), 50.3 (C-1), 74.2 (C-6'), 78.2 (C-2'), 114.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 139.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 207.6 (C=O).

1-(6-Allyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)aceton (**9-116e**):



a) mit PtCl_2 : Eine Lösung von Undec-1-en-9-in-4,8-diol (**9-115e**) (27 mg, 0.15 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit PtCl_2 (2 mg, 0.01 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 6 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt Tetrahydropyran **9-116e** (1 mg, 7%; 0% des Edukts konnten zurück gewonnen werden) als farbloses Öl.

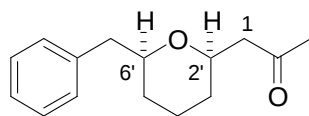
b) mit Ph_3PAuCl : Eine Lösung von Undec-1-en-9-in-4,8-diol (**9-115e**) (48 mg, 0.26 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit frisch hergestellter $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+ [\text{TFA}]^-$ -Lösung (0.3 mL, 0.05M in Toluol, 0.02 mmol, 6 mol%) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt bevor sie am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt das gewünschte Tetrahydropyran **9-116e** (23 mg, 50%) als farbloses Öl.

R_f (n-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.60.

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 205.11990$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 205.119804$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08–1.26 (m, 2H, 3'- H_{ax} , 5'- H_{ax}), 1.43–1.62 (m, 3H, 3'- H_{eq} , 5'- H_{eq} , 4'- H_{ax}), 1.76–1.84 (m, 1H, 4'- H_{eq}), 2.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.15–2.17 (m, 2H, 1''-H), 2.38 (dd, 1H, $J = 15.0, 4.8$ Hz, 1-H), 2.65 (dd, 1H, $J = 15.3, 8.1$ Hz, 1-H), 3.28–3.38 (m, 1H, 6'-H), 3.66–3.79 (m, 1H, 2'-H), 4.93–5.09 (m, 2H, 3''-H), 5.68–5.87 (m, 1H, 2''-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.0 (C-4'), 30.4 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 30.8 (C-3'), 31.1 (C-5'), 40.5 (C-1''), 50.0 (C-1), 74.1 (C-2'), 77.1 (C-6'), 116.1 (C-3''), 134.7 (C-2''), 207.6 (C=O).

1-(6-Benzyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetone (9-116f):

a) mit PtCl_2 : Eine Lösung von 1-Phenylnon-7-in-2,6-diol (**9-115f**) (25 mg, 0.11 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit PtCl_2 (2 mg, 0.01 mmol) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/ Et_2O , 3:1) ergibt Tetrahydropyran **9-116f** (4 mg, 23%; 0% des Edukts konnten zurück gewonnen werden) als farbloses Öl.

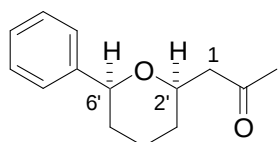
b) mit Ph_3PAuCl : Eine Lösung von 1-Phenylnon-7-in-2,6-diol (**9-115f**) (10 mg, 0.05 mmol) in Toluol (1.5 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit frisch hergestellter $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+ [\text{TFA}]^-$ -Lösung (0.15 mL, 0.05M in Toluol, 0.01 mmol, 18 mol%) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/ Et_2O , 2:1) ergibt das gewünschte Tetrahydropyran **9-116f** (5.3 mg, 46%) als farbloses Öl.

R_f (n-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.50.

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 255.13555$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 255.135736$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.14–1.27 (m, 2H, 3'- H_{ax} , 5'- H_{ax}), 1.41–1.63 (m, 3H, 3'- H_{eq} , 5'- H_{eq} , 4'- H_{ax}), 1.76–1.84 (m, 1H, 4'- H_{eq}), 2.03 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.38 (dd, 1H, $J = 15.1$, 4.7 Hz, 1-H), 2.59–2.64 (m, 1H, 1-H), 2.64–2.67 (m, 1H, CH_2Ph), 2.82 (dd, $J = 13.6$, 7.3 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.46–3.55 (m, 1H, 6'-H), 3.71 (m, 1H, 2'-H), 7.14–7.28 (m, 5H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.3 (C-4'), 30.7 (C-5', $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 31.4 (C-5'), 42.9 (CH_2Ph), 50.4 (C-1), 74.6 (C-6'), 78.8 (C-2'), 126.0 (phenyl), 128.1 (phenyl), 129.4 (phenyl), 138.8 (phenyl), 208.0 (phenyl).

1-(6-Phenyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetone (9-116g):

a) mit PtCl_2 : keine Ausbeute, 65% des Edukts konnten zurück gewonnen werden.

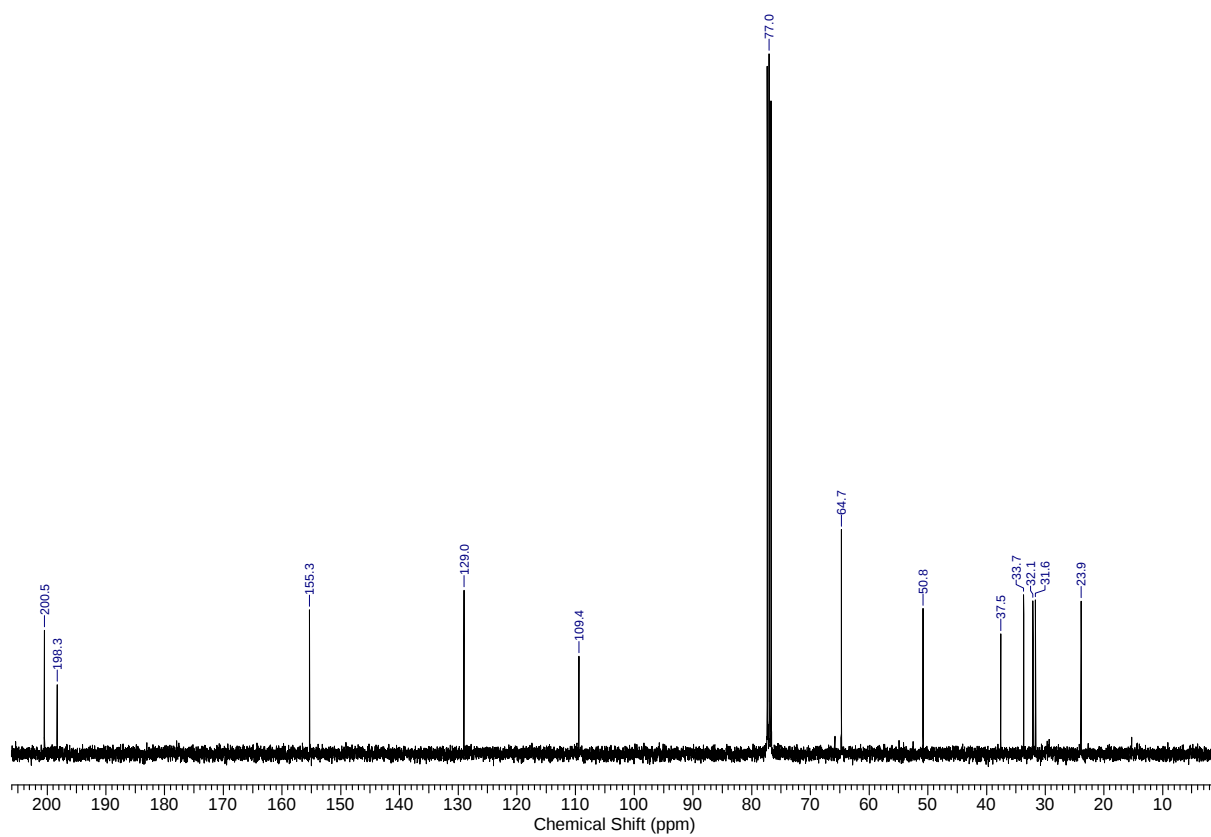
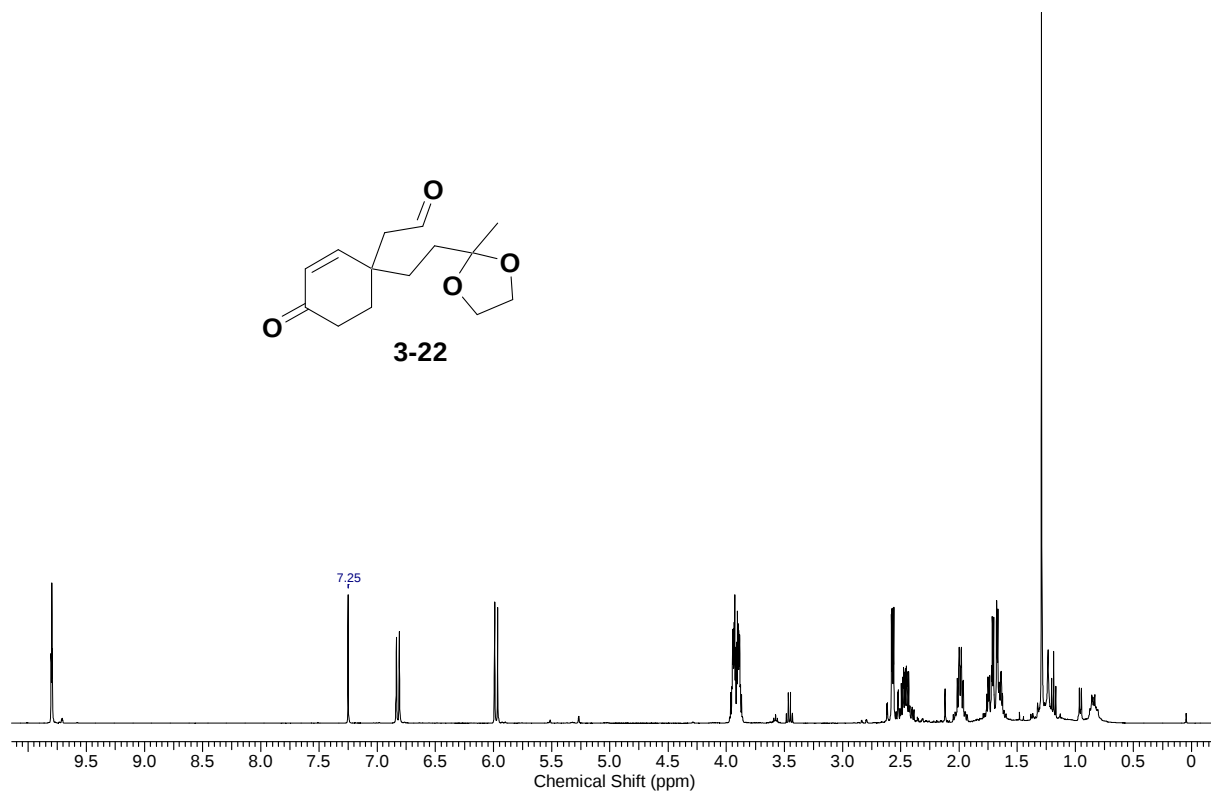
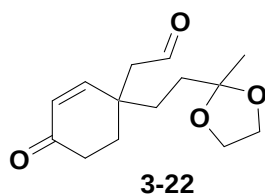
b) mit Ph_3PAuCl : Eine Lösung von 1-Phenyloct-6-in-1,5-diol (**9-115g**) (65 mg, 0.30 mmol) in Toluol (1 mL) wird bei Umgebungstemperatur mit frisch hergestellter $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+ [\text{TFA}]^-$ -Lösung (0.2 mL, 0.05M in Toluol, 0.02 mmol, 5 mol%) versetzt. Die entstandene Reaktionsmischung wird 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/ Et_2O , 2:1) ergibt das gewünschte Tetrahydropyran **9-116g** (41 mg, 63%) als farbloses Öl.

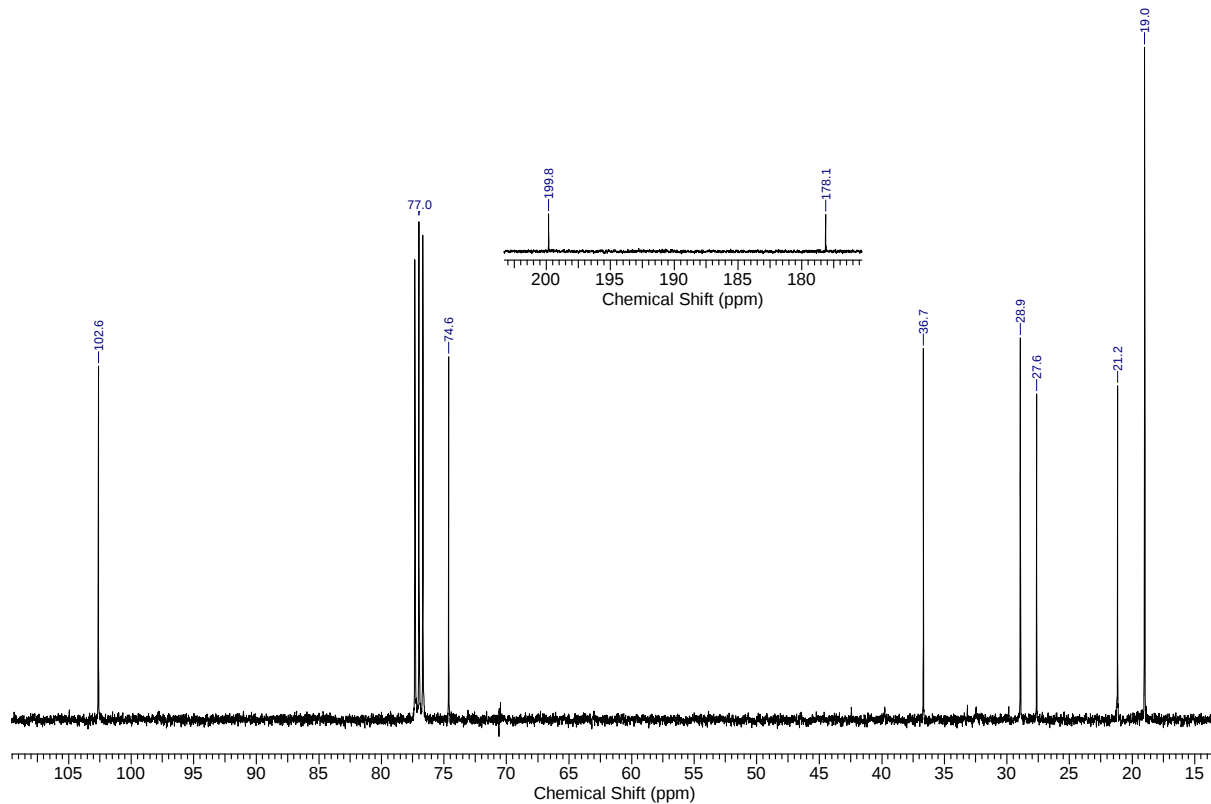
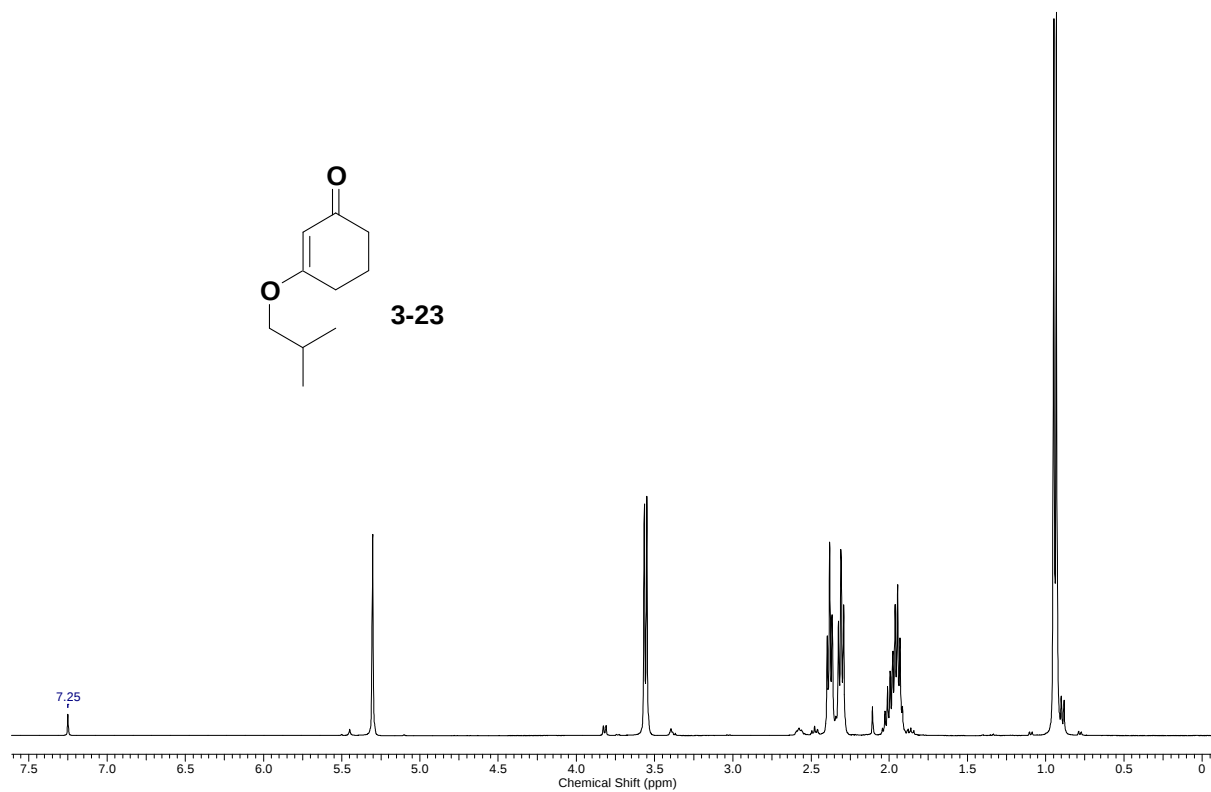
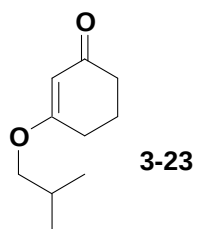
R_f (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1) = 0.55.

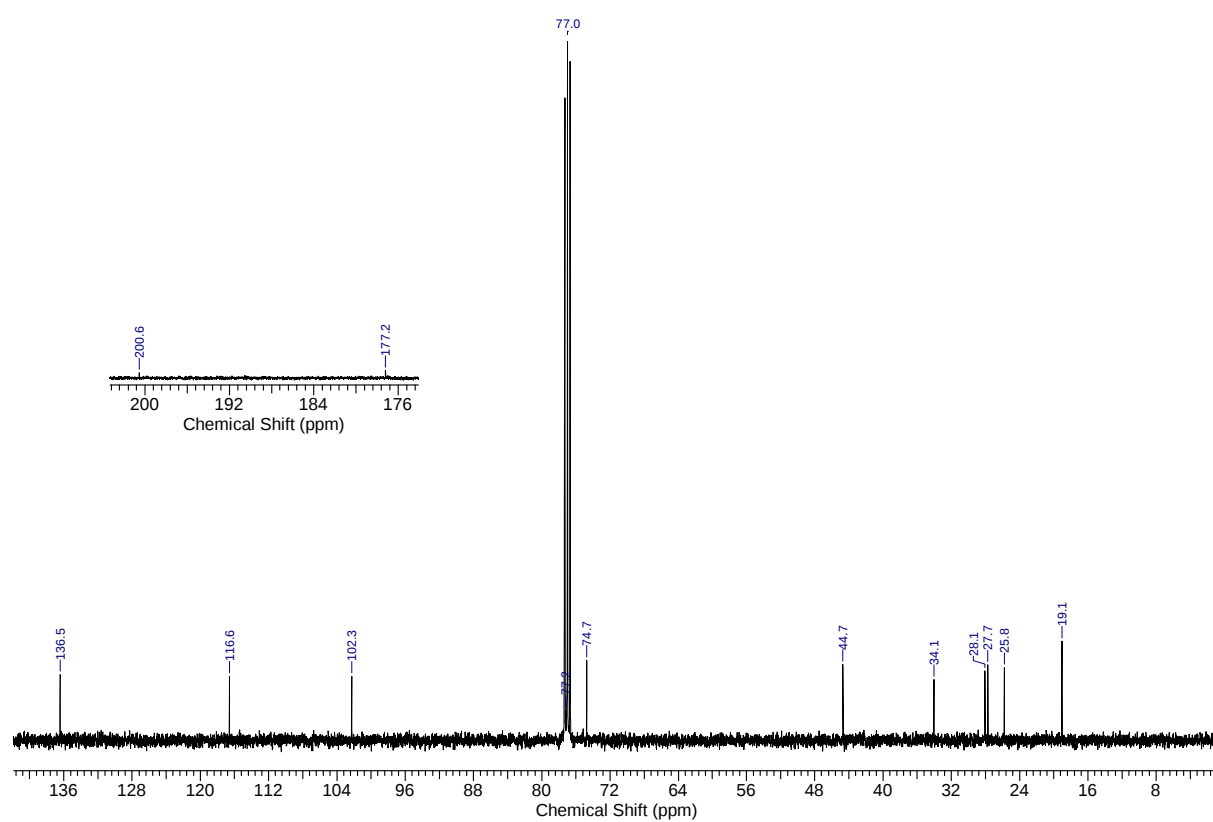
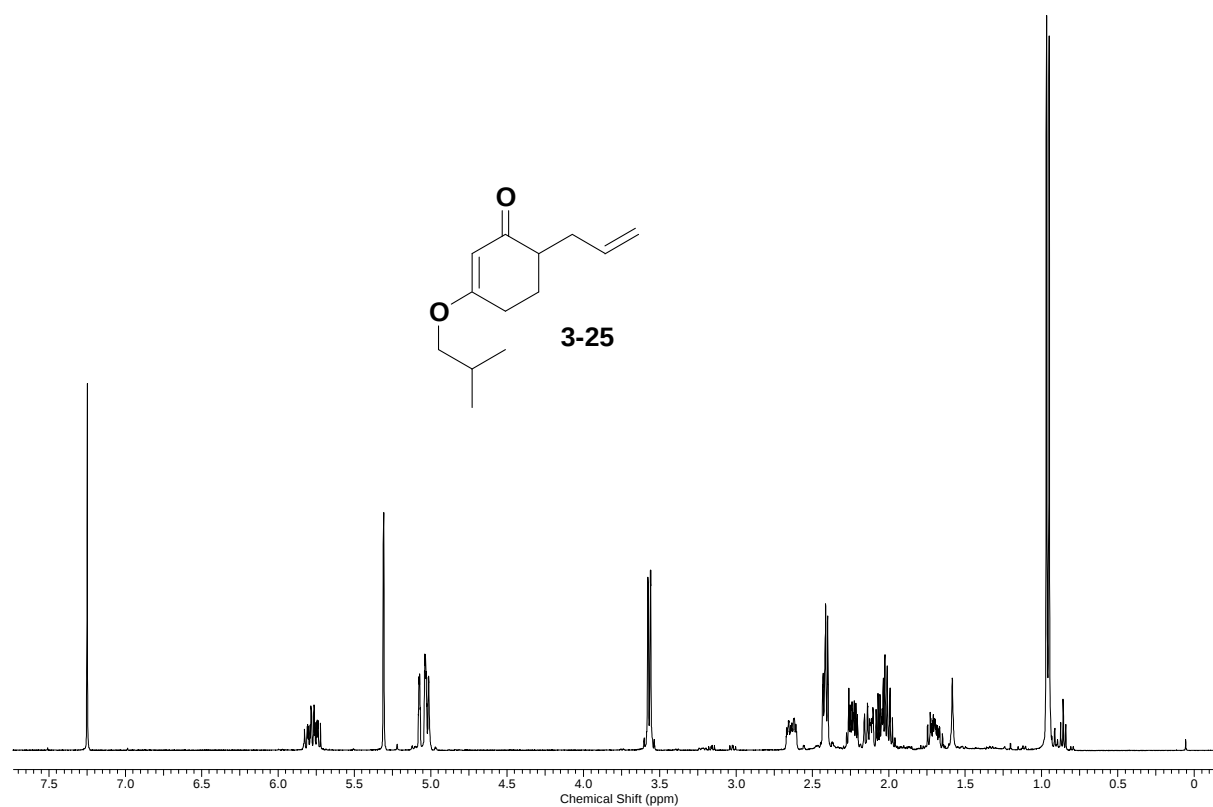
HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{th.}} = 241.11990$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 241.119869$

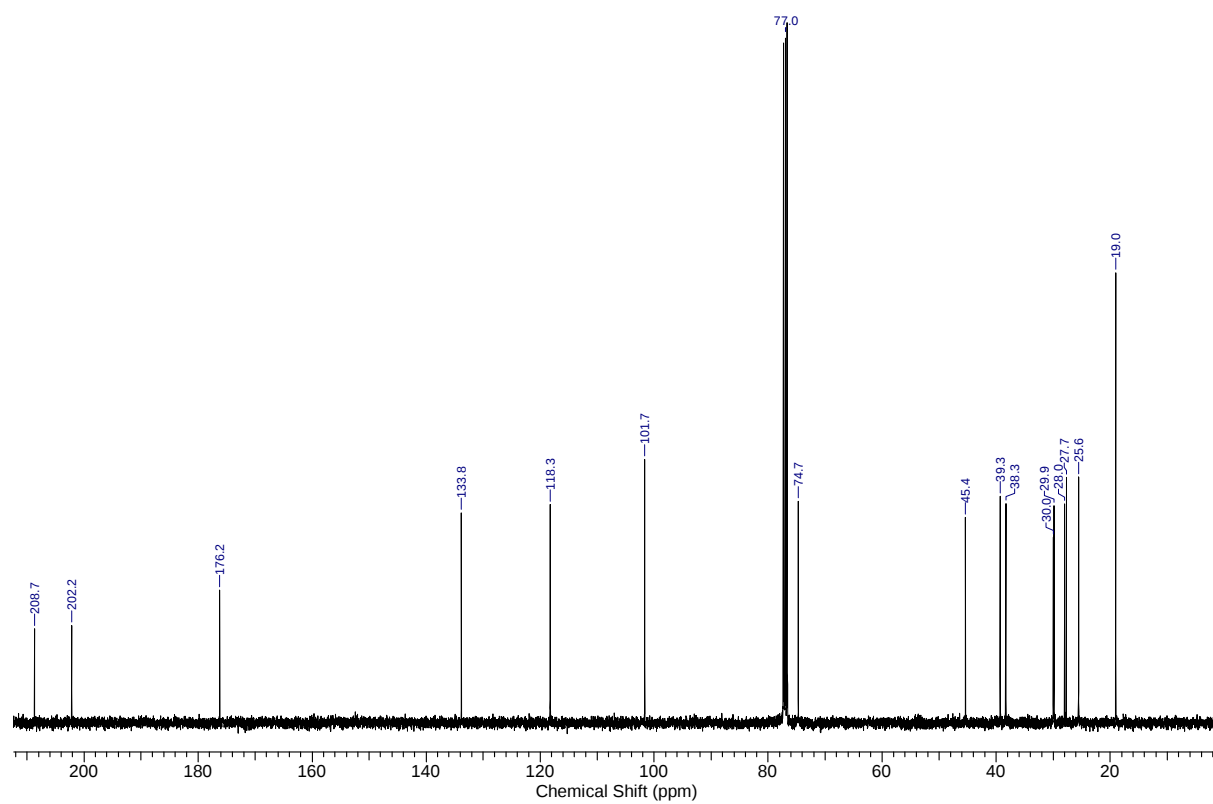
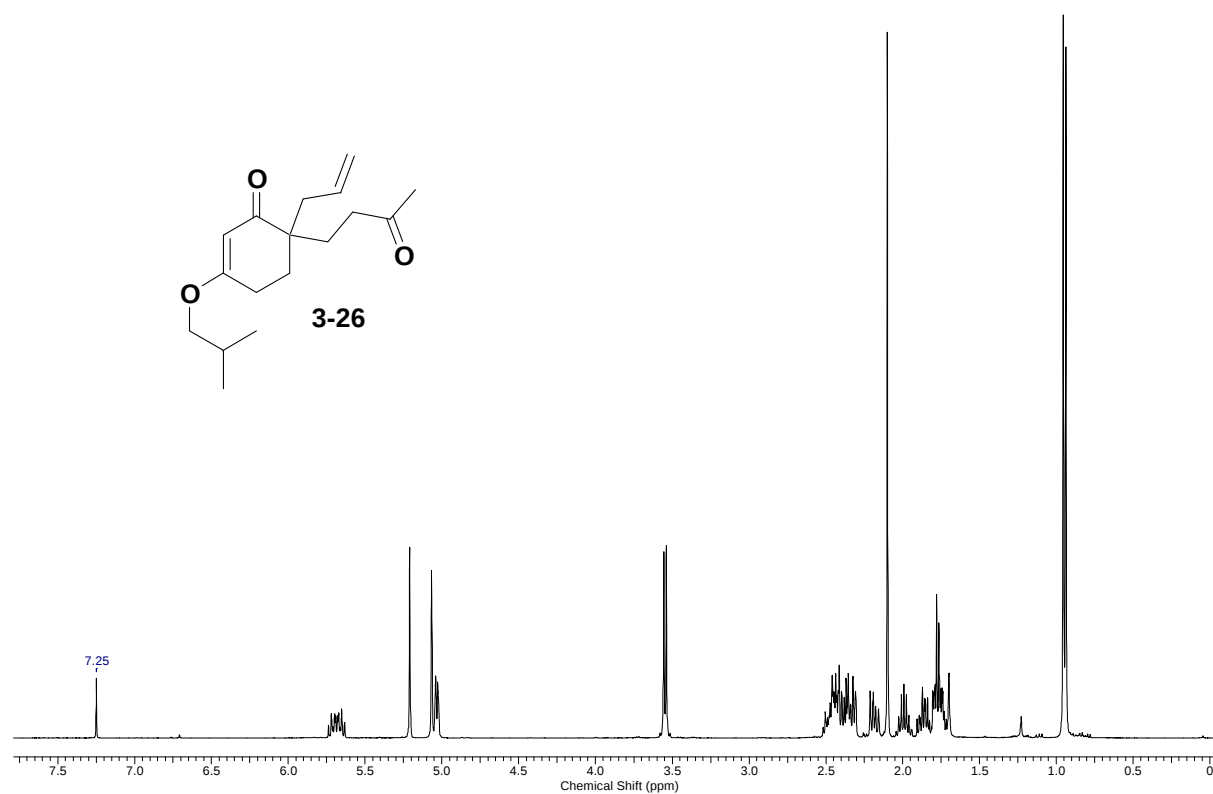
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.23–1.39 (m, 1H, 3'- H_{ax}), 1.41–1.54 (m, 1H, 5'- H_{ax}), 1.65–1.75 (m, 2H, 4'- H_{ax} , 5'- H_{eq}), 1.80–1.88 (m, 1H, 5'- H_{eq}), 1.89–1.98 (m, 1H, 4'- H_{eq}), 2.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.52 (dd, 1H, $J = 15.4, 5.2$ Hz, 1-H), 2.78 (dd, 1H, $J = 15.5, 7.4$ Hz, 1-H), 3.92–4.01 (m, 1H, 2'-H), 4.39 (dd, $J = 11.3, 2.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.20–7.34 (m, 5H, phenyl).

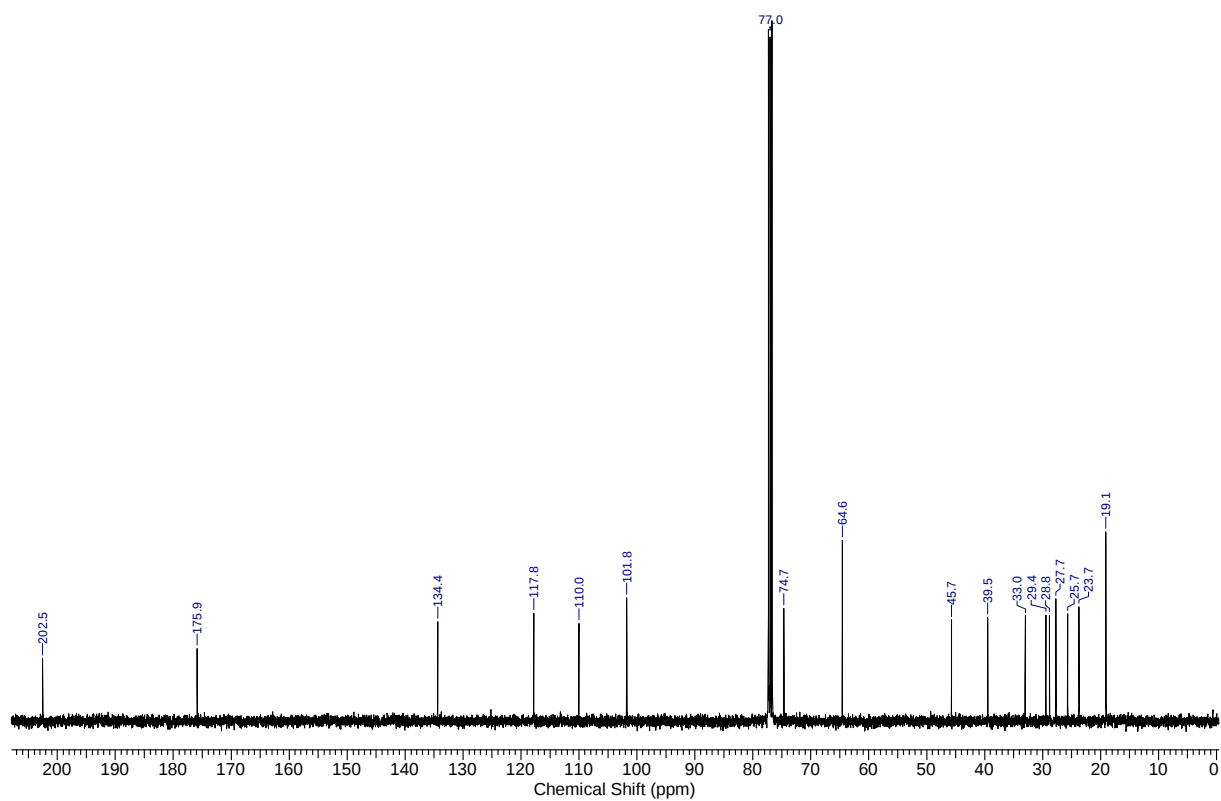
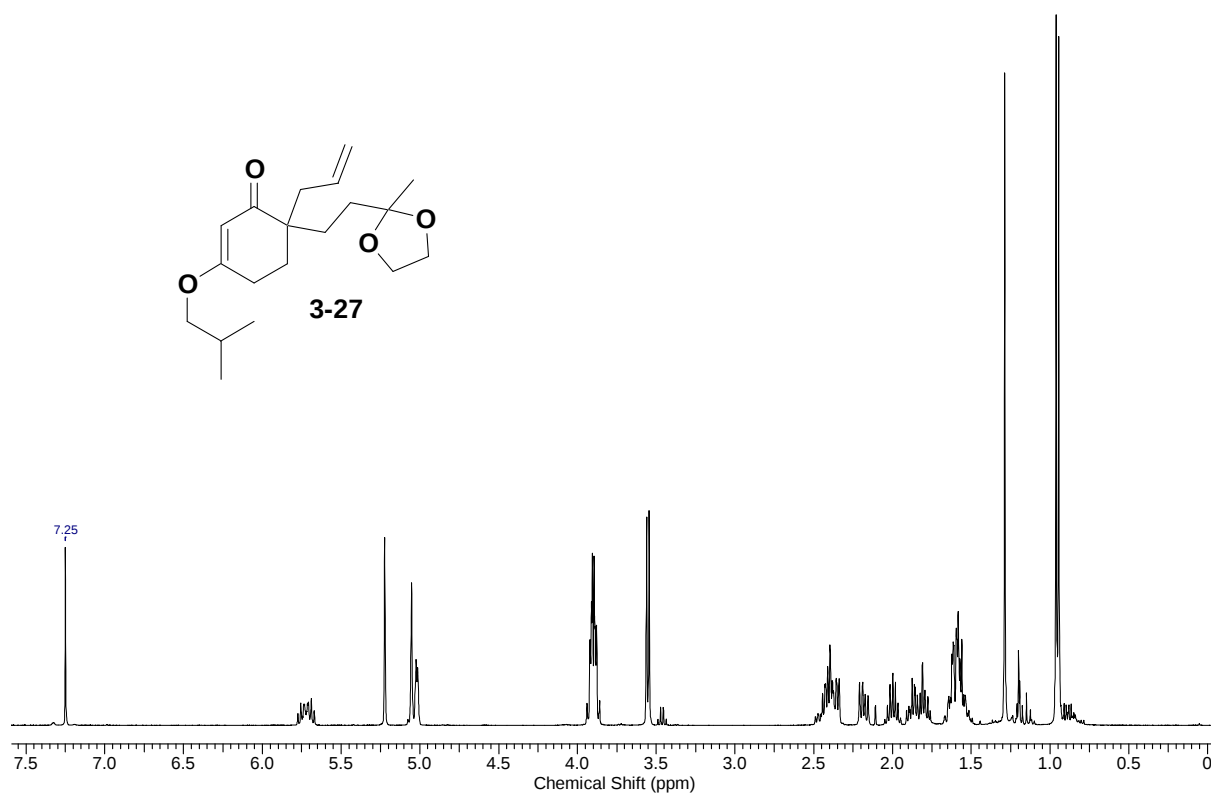
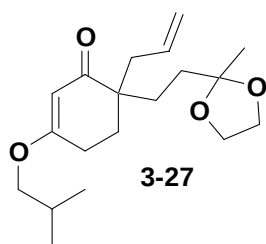
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.2 (C-4'), 31.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, C-3'), 33.6 (C-5'), 50.8 (C-1), 75.2 (C-6'), 80.11 (C-2'), 126.1 (phenyl), 127.6 (phenyl), 128.6 (phenyl), 143.5 (phenyl), 208.1 (C=O).

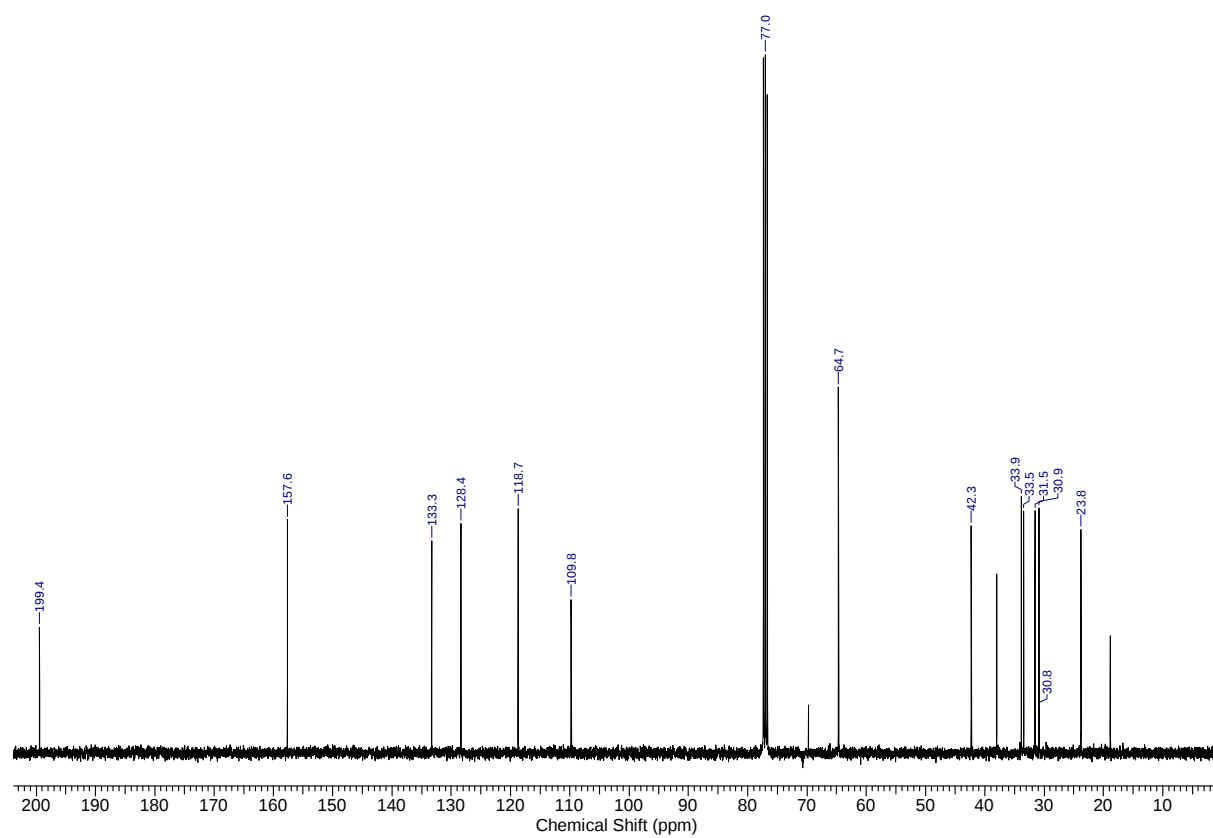
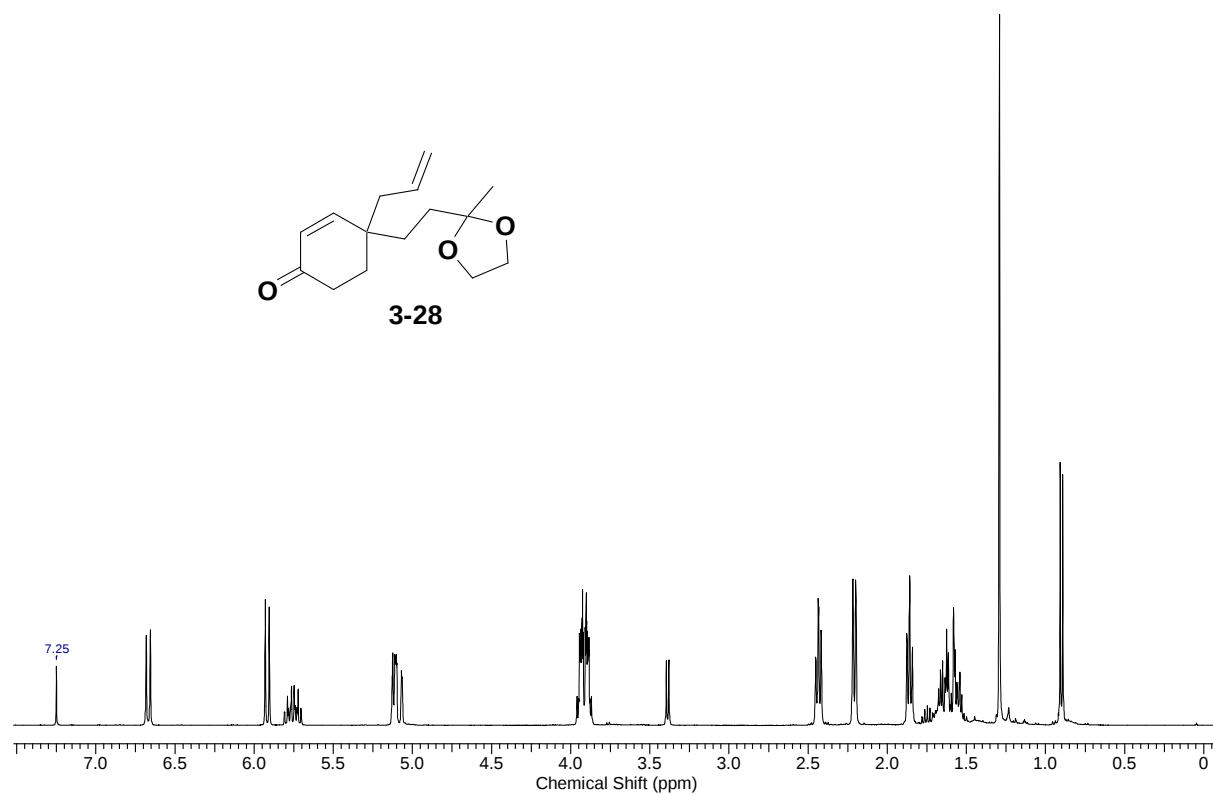
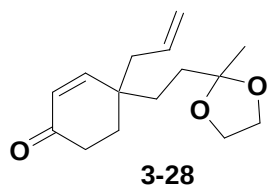
12.3. Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren

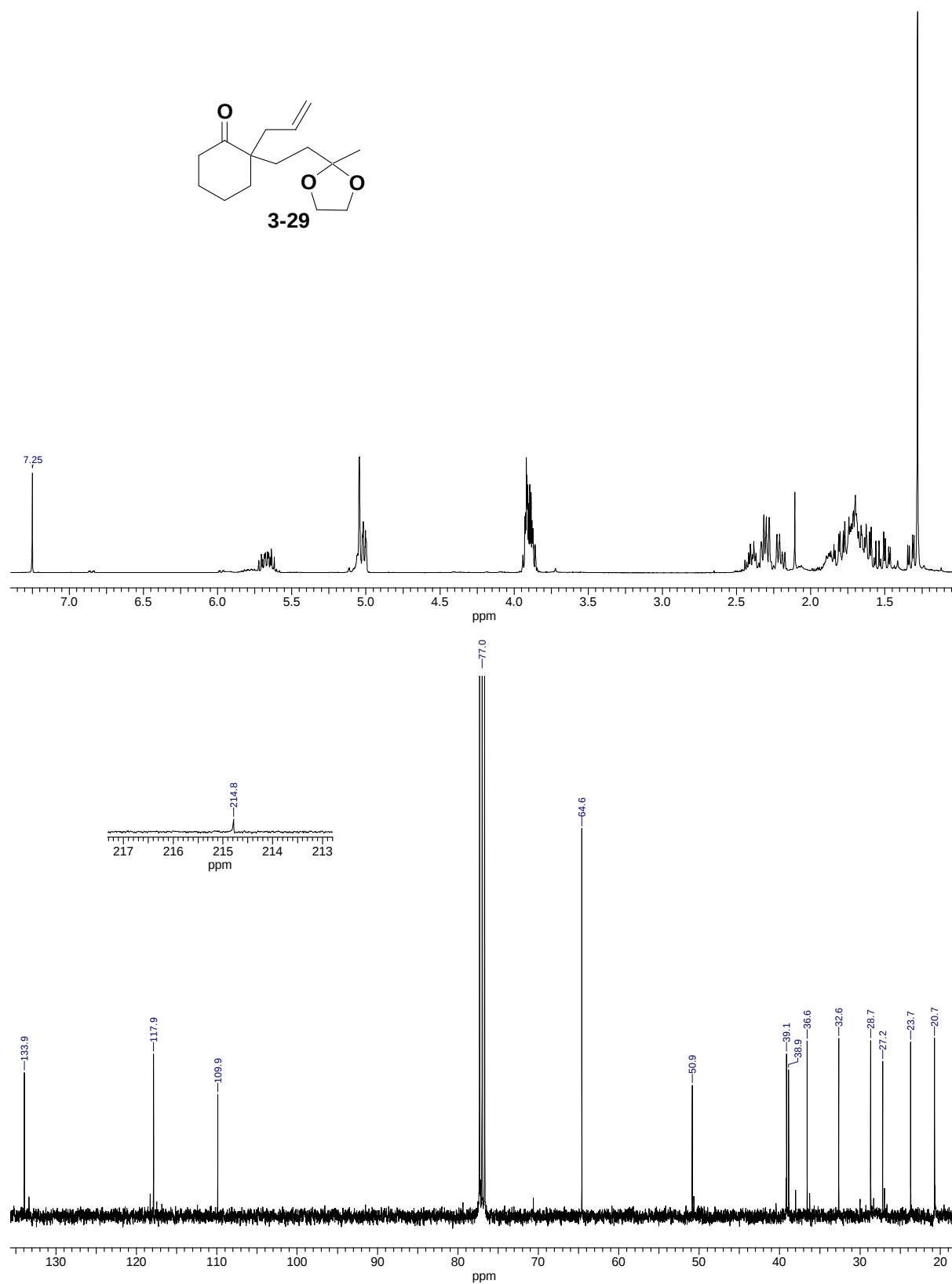
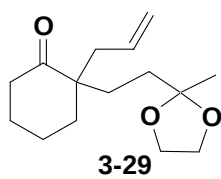


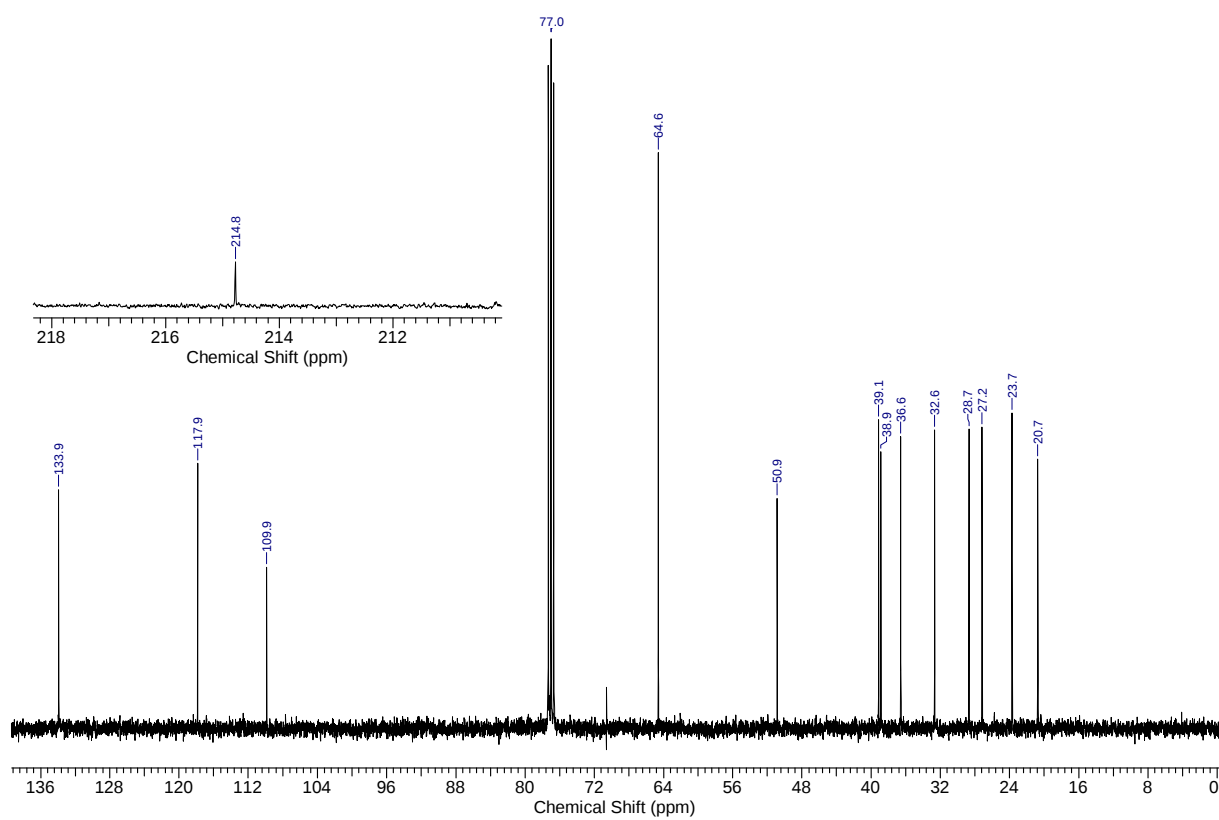
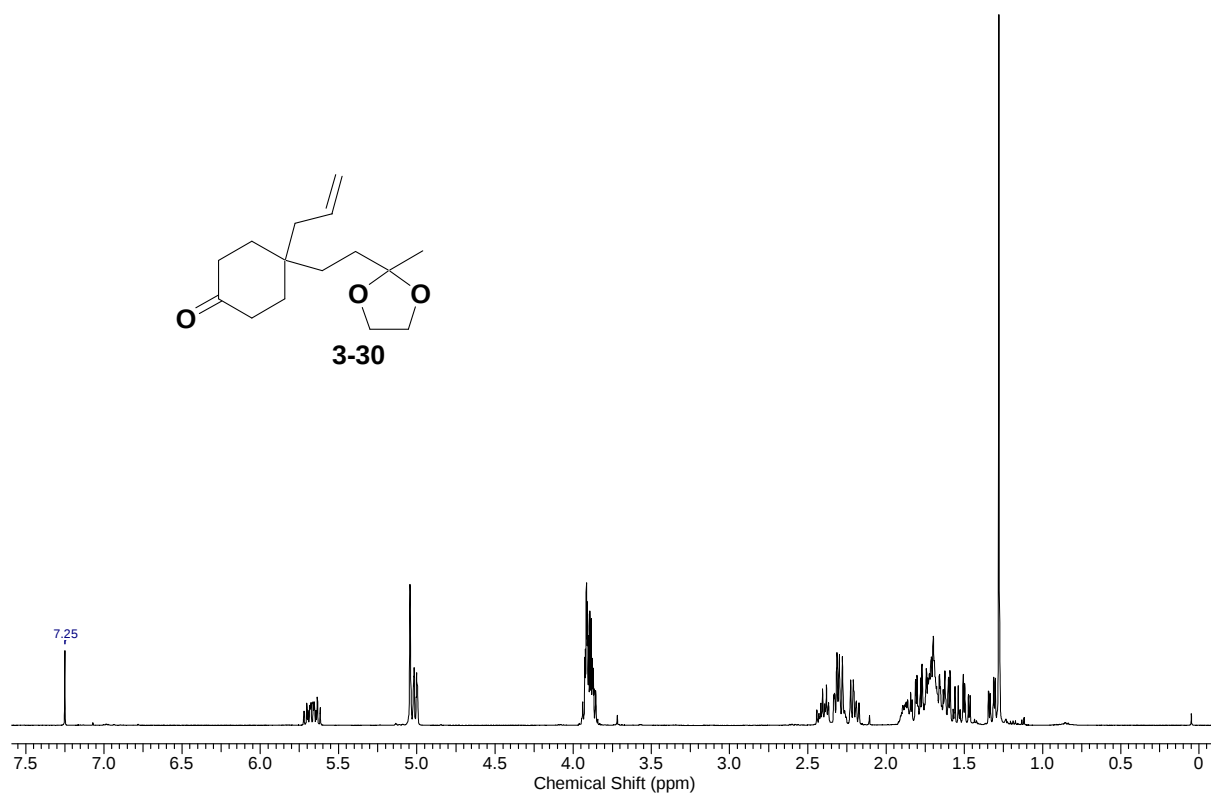
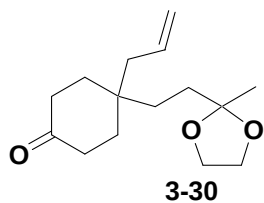






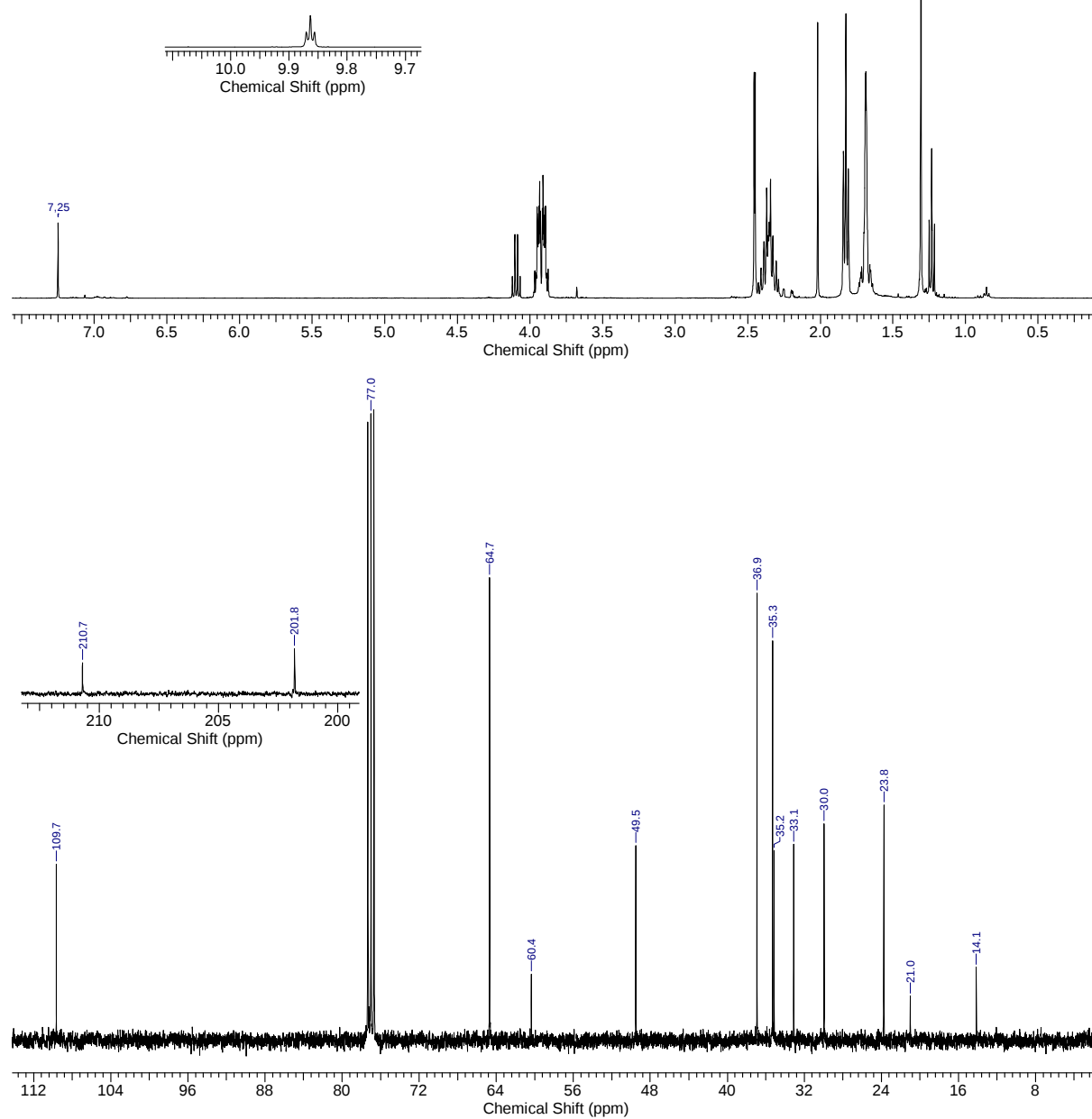


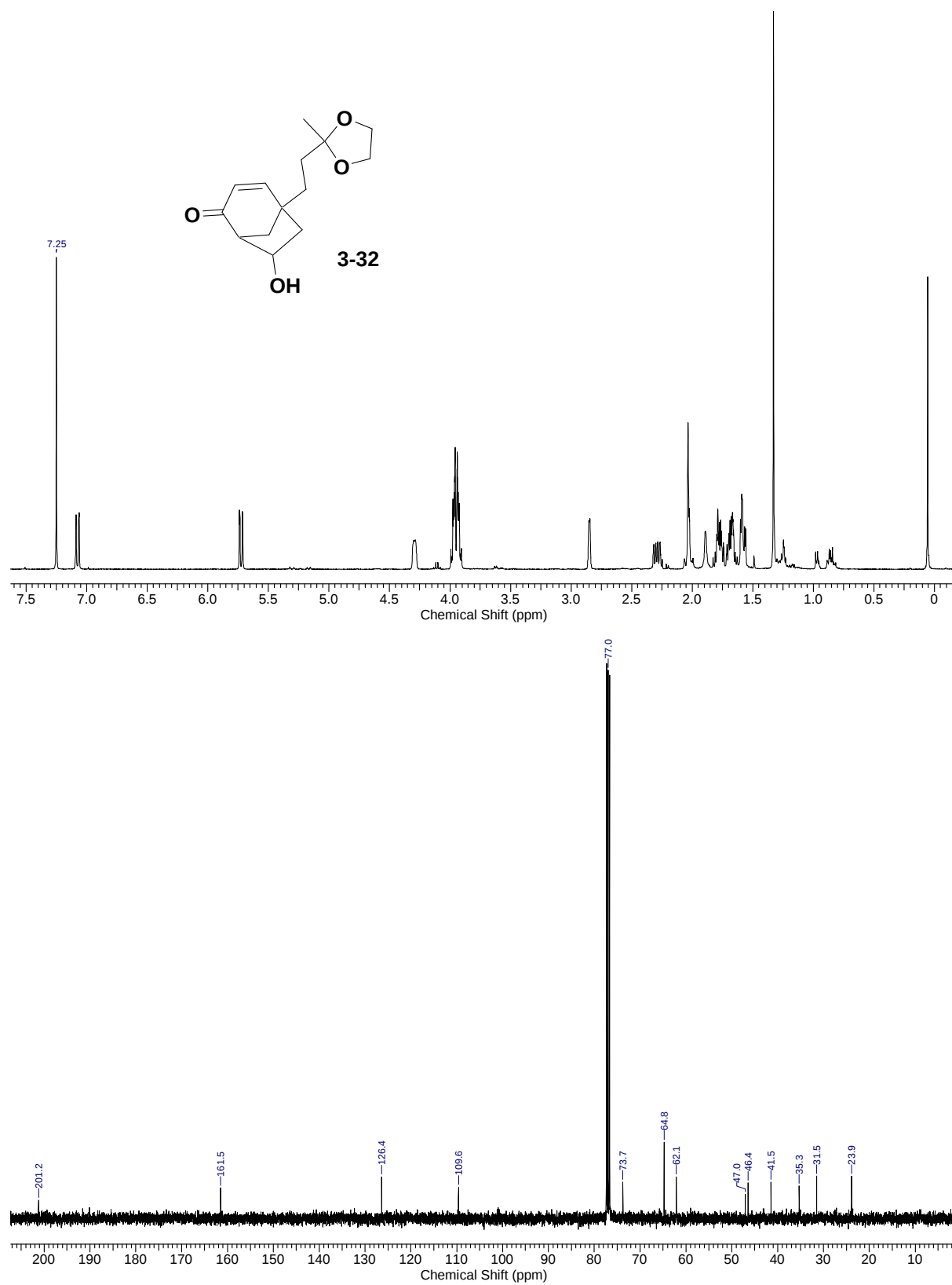


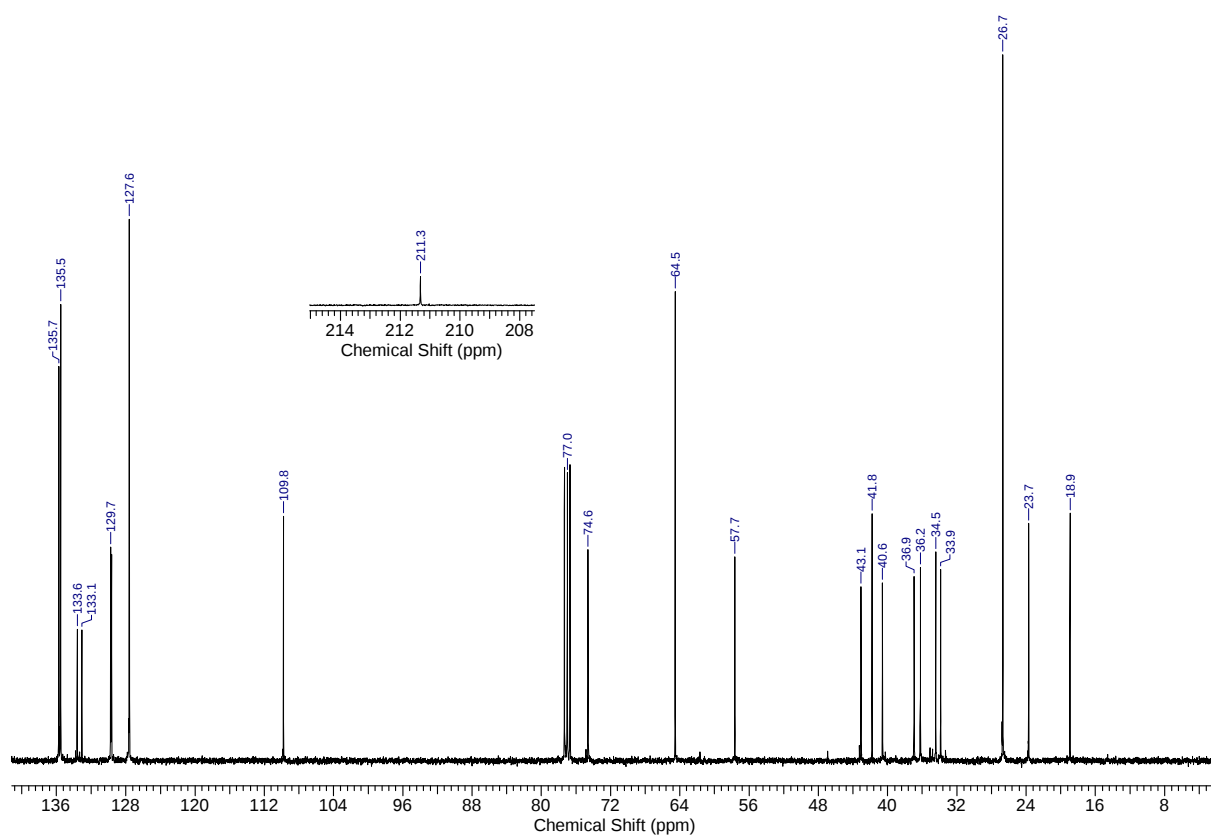
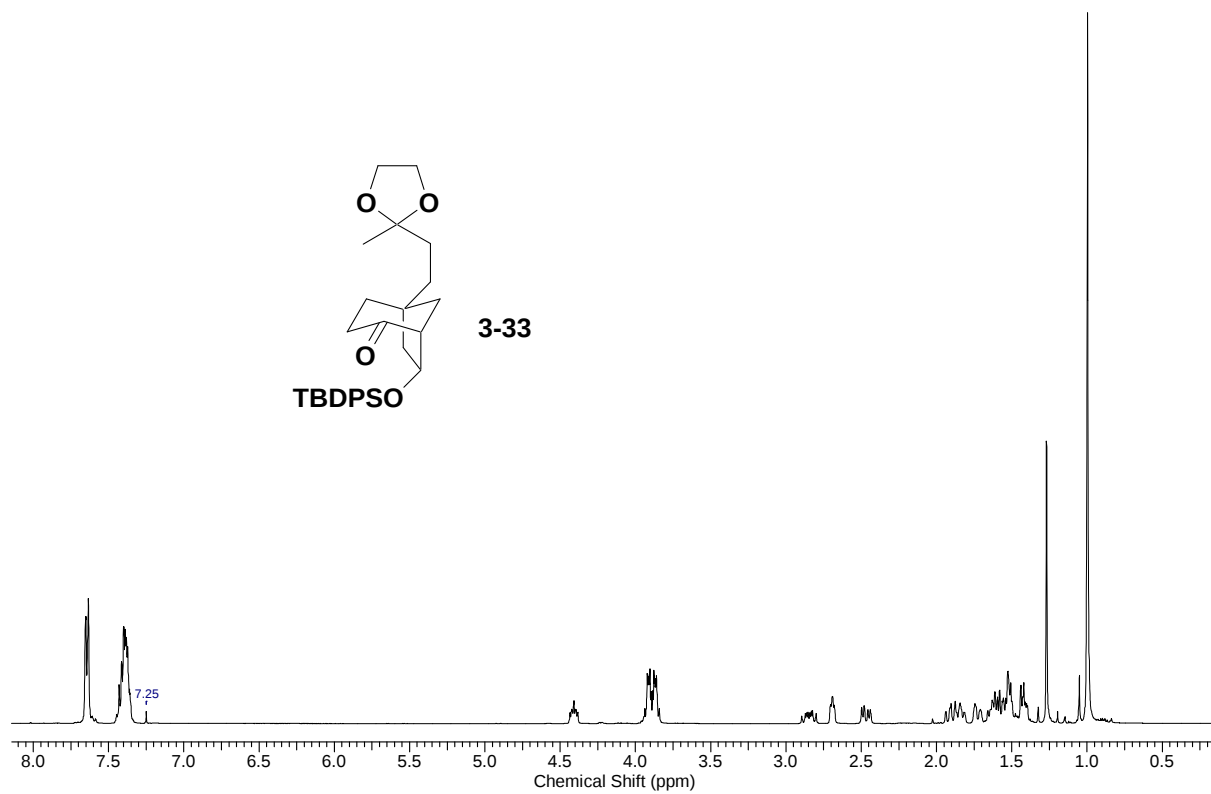
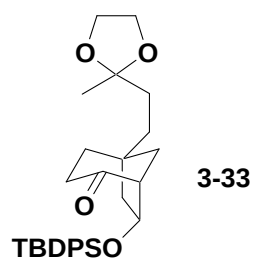


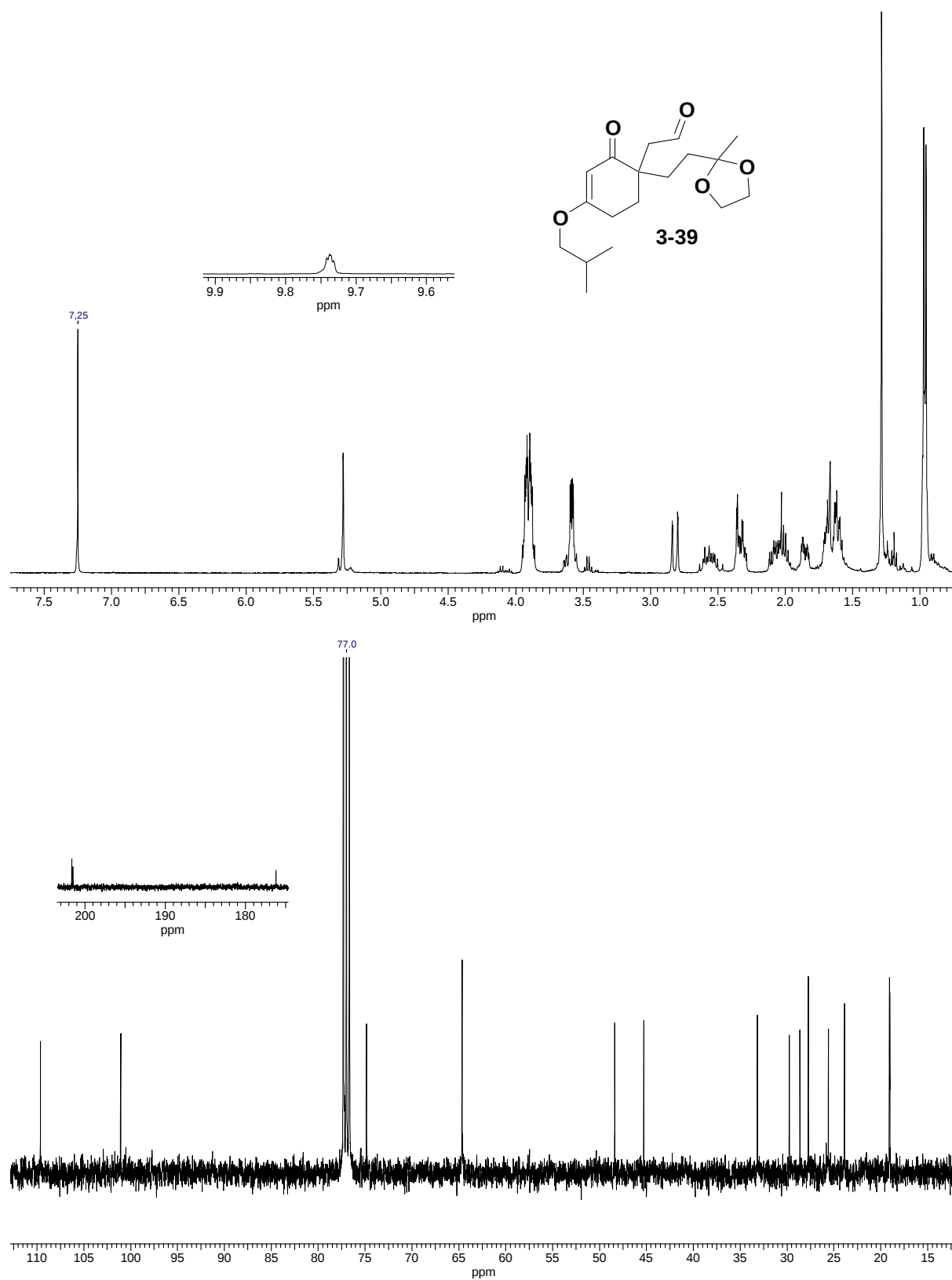
CC1(C)OC2CCOC2C1CCC3(CCCC3=O)CC=O

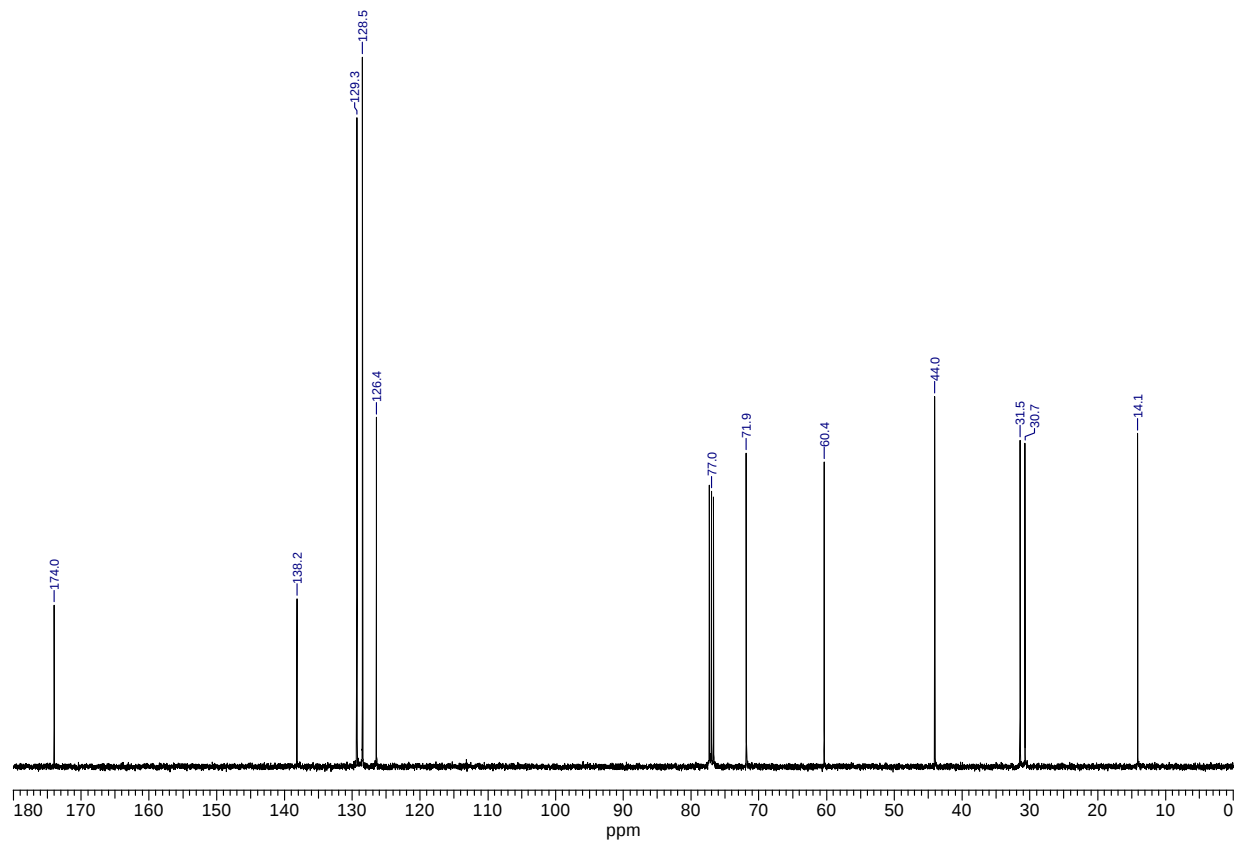
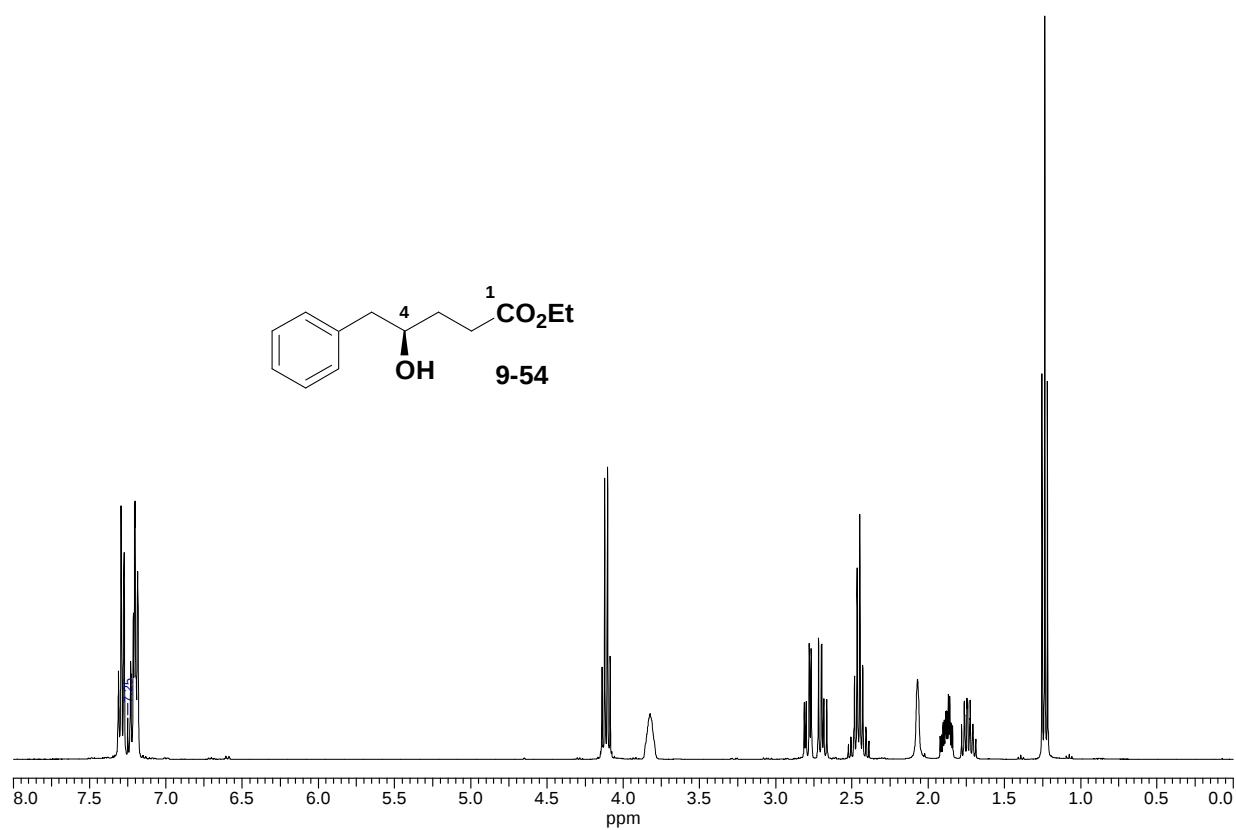
3-31

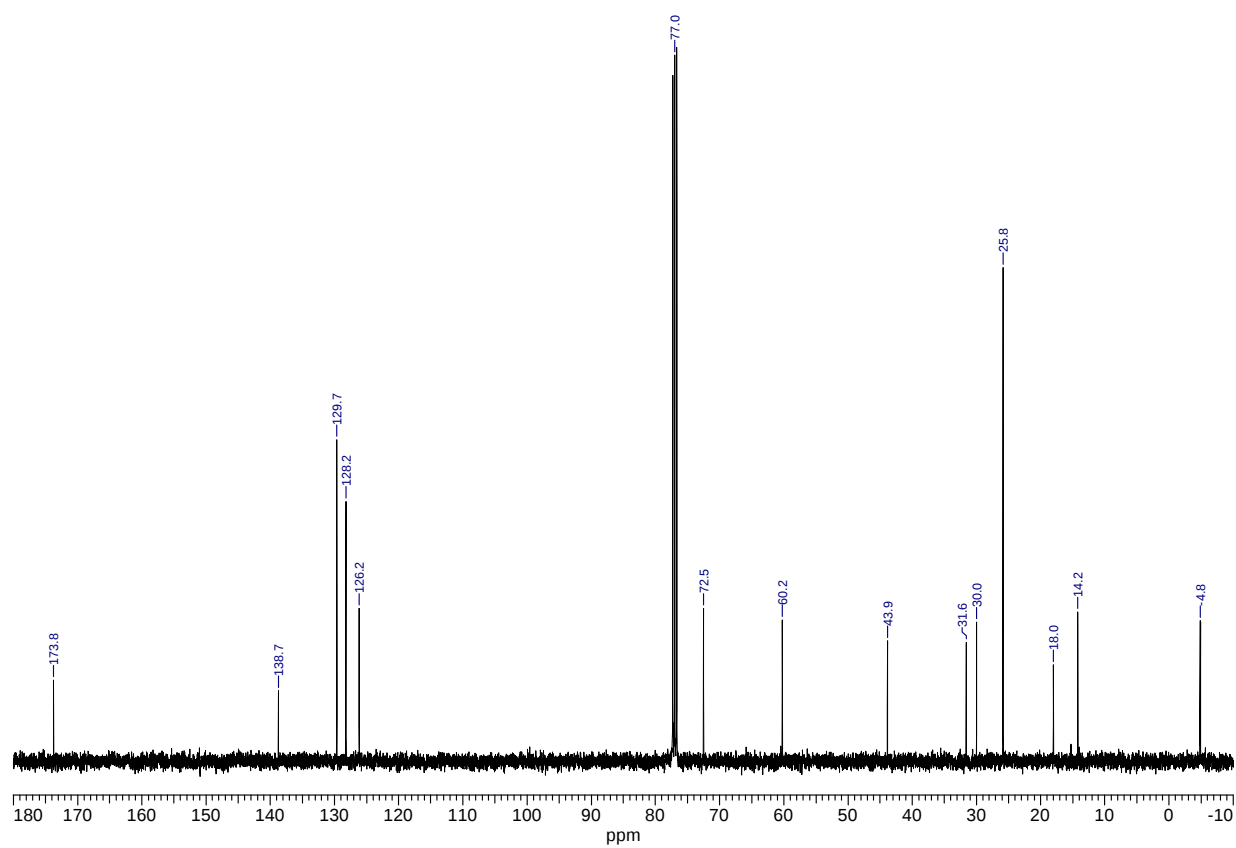
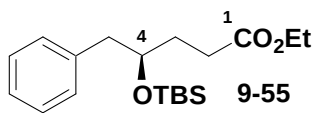


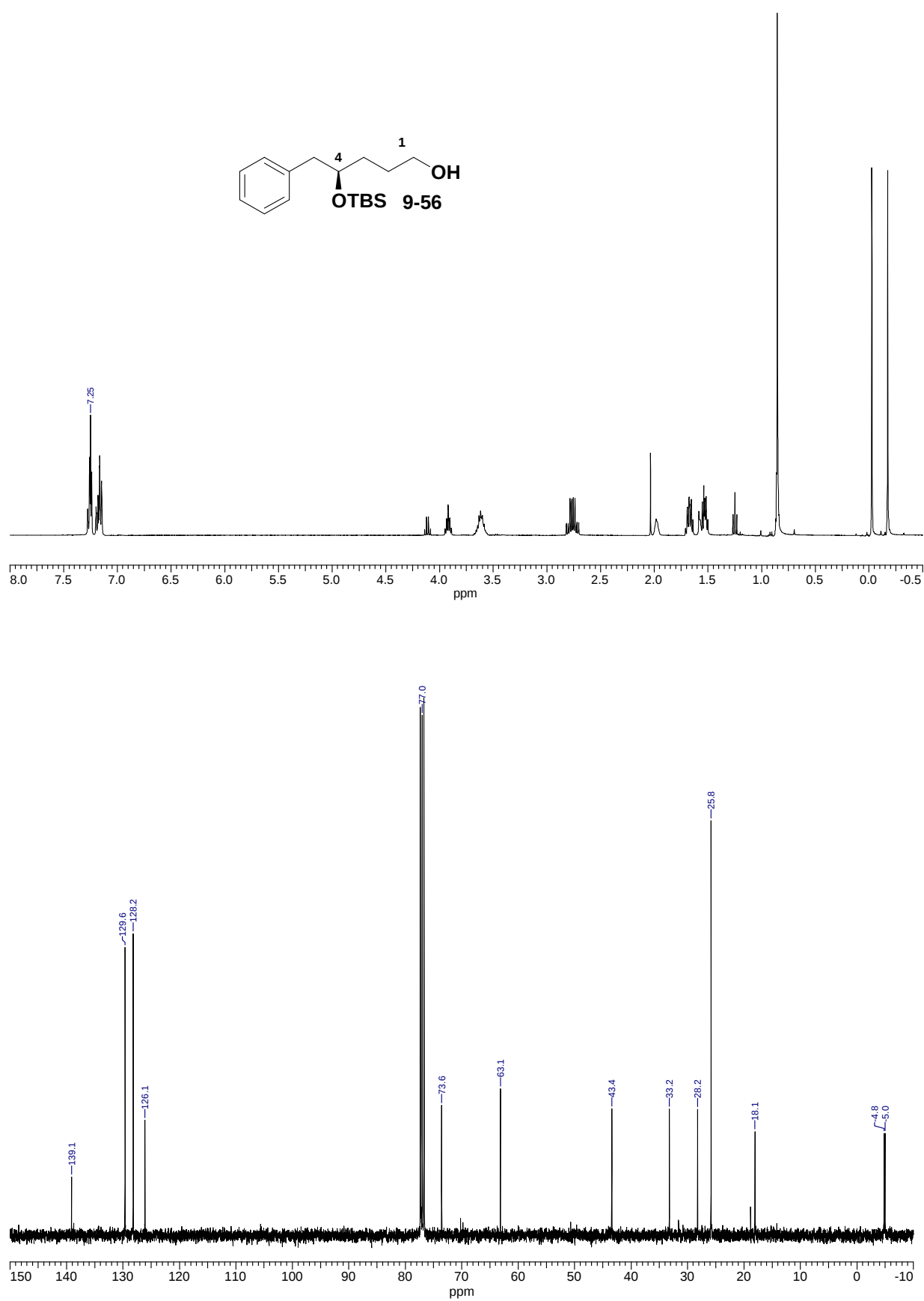


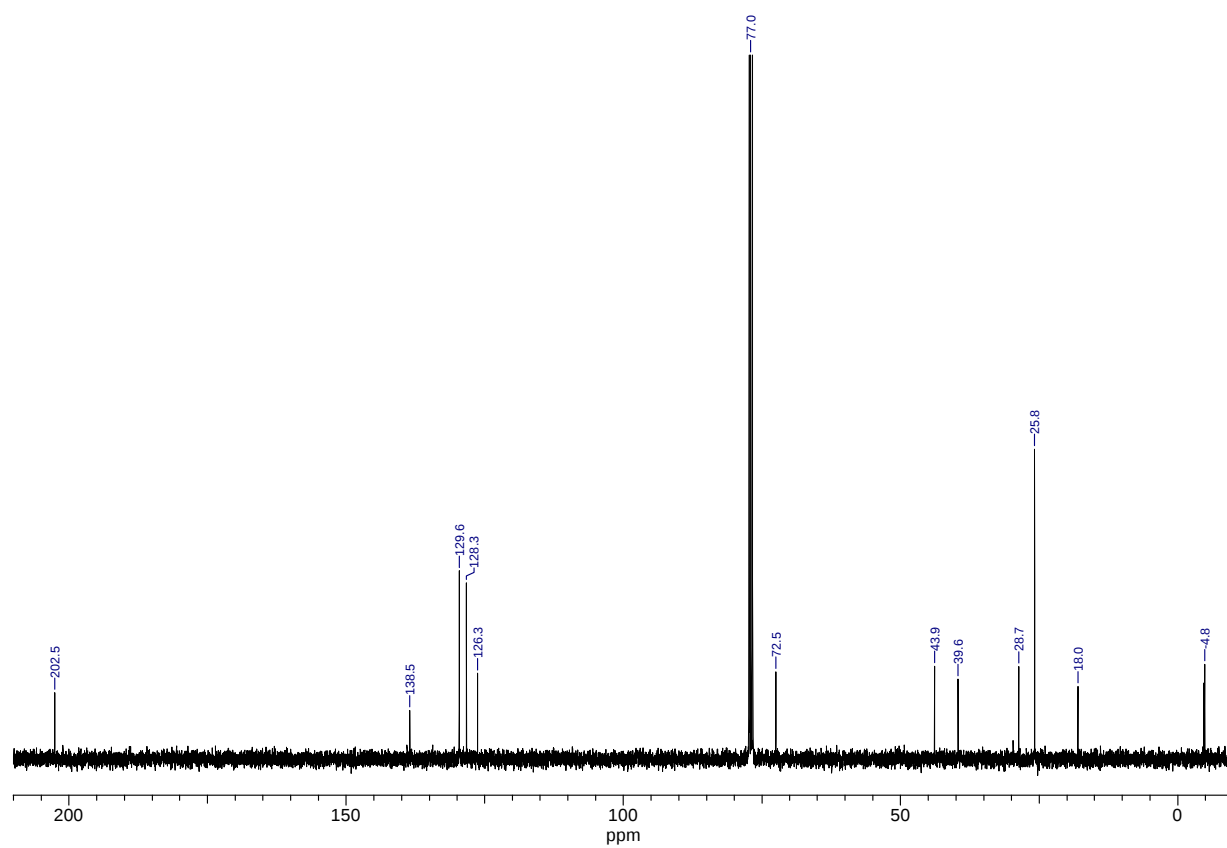
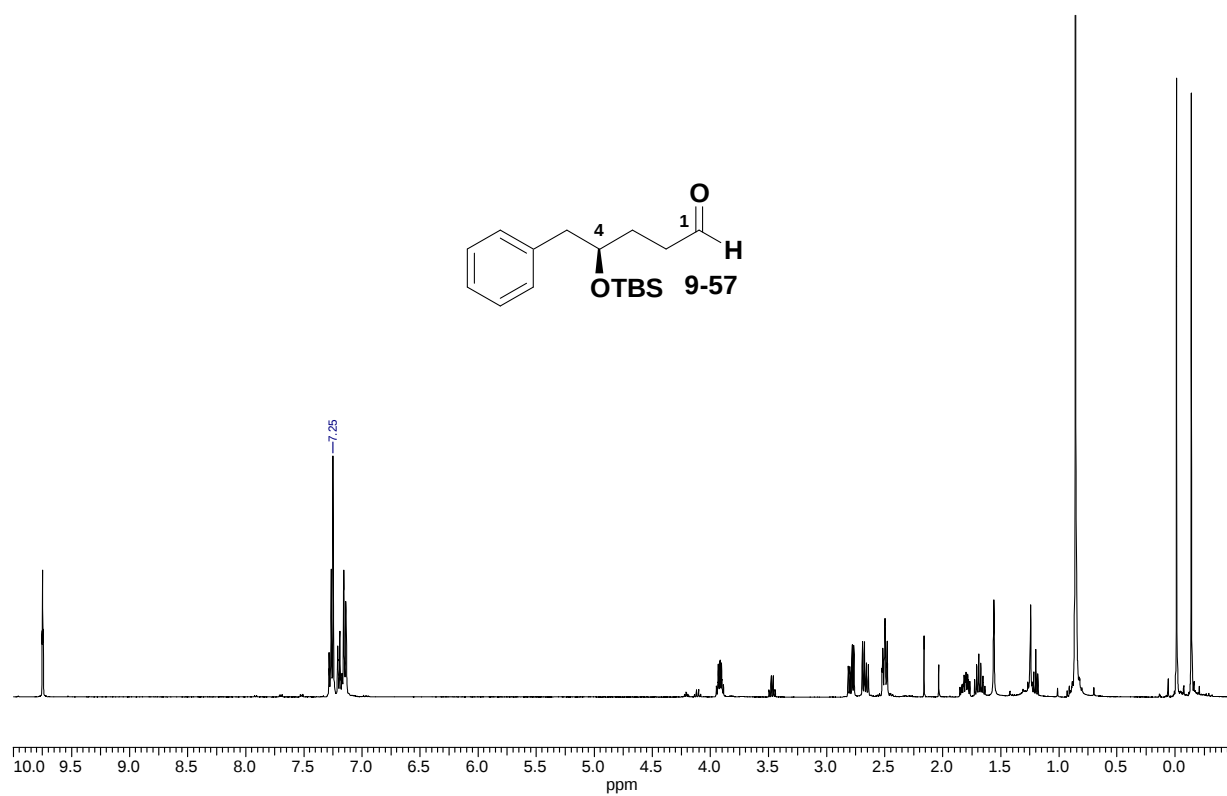


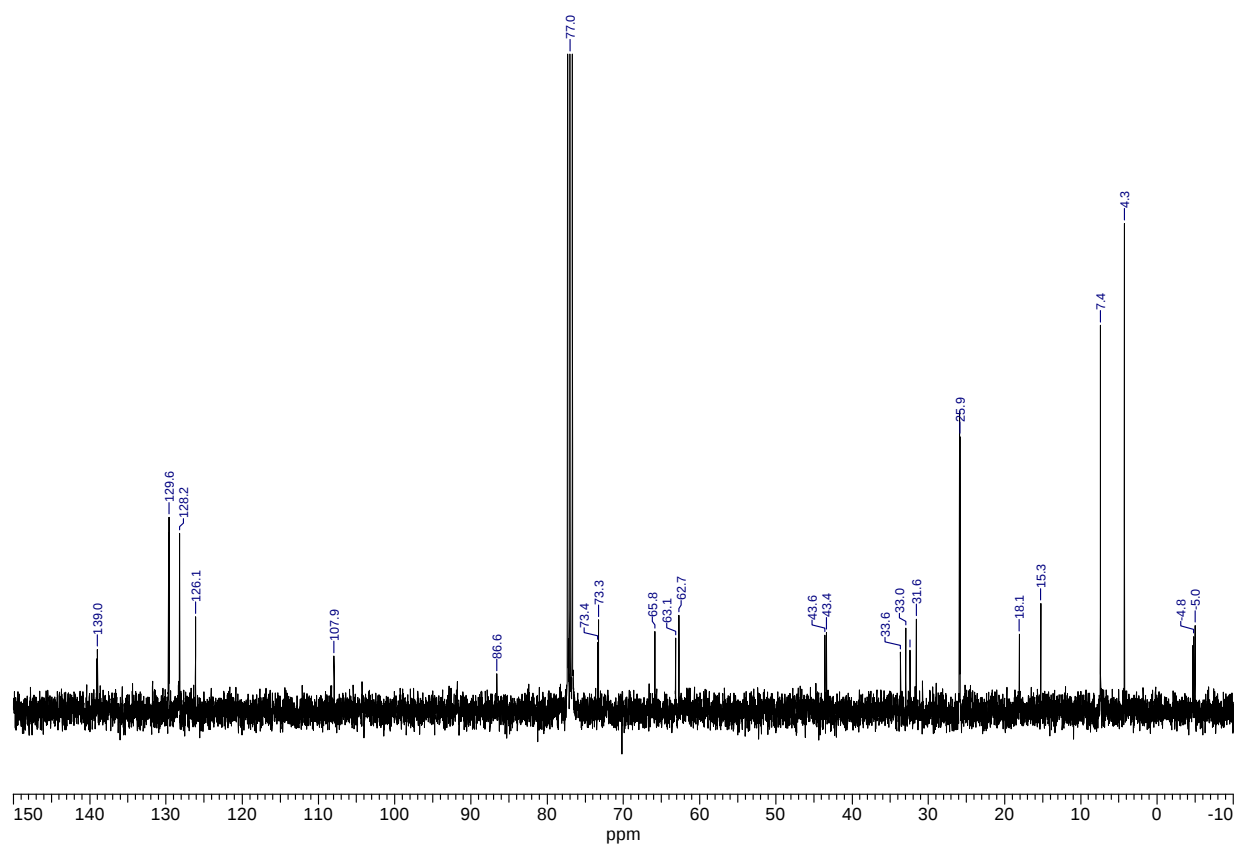
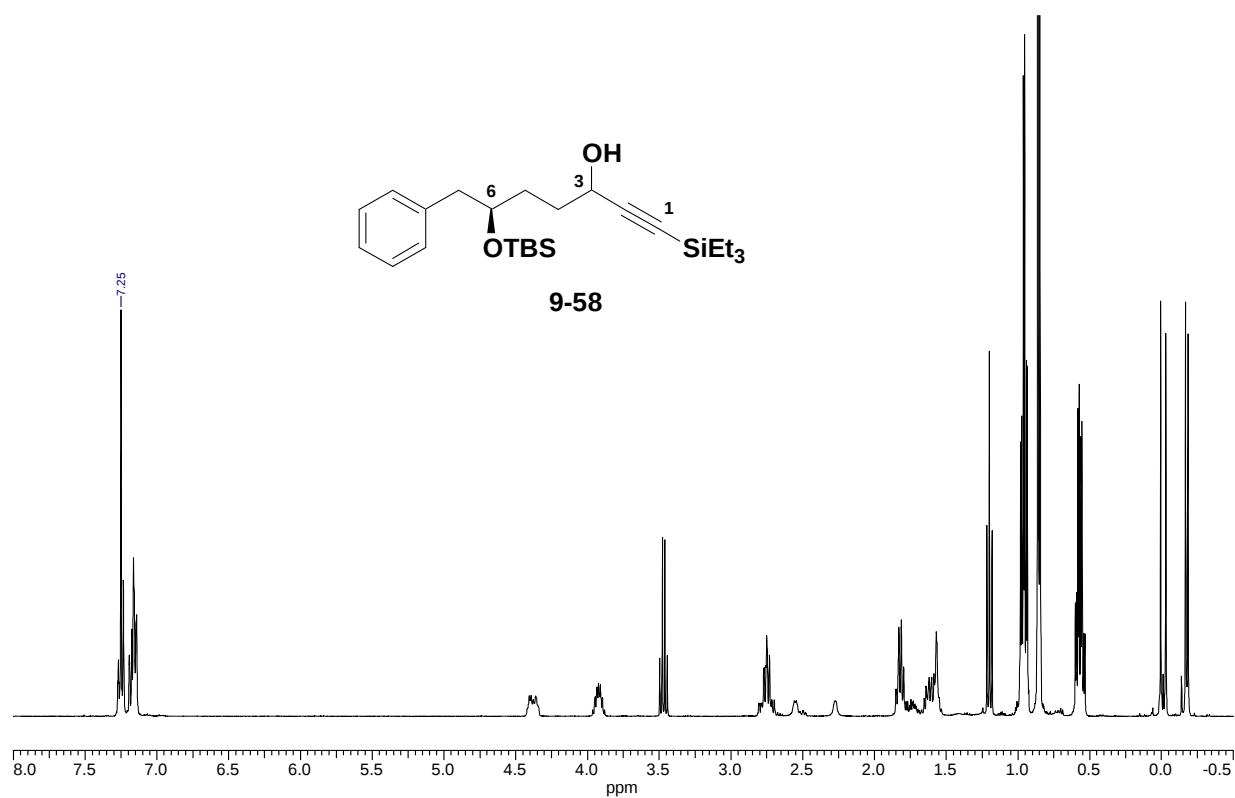


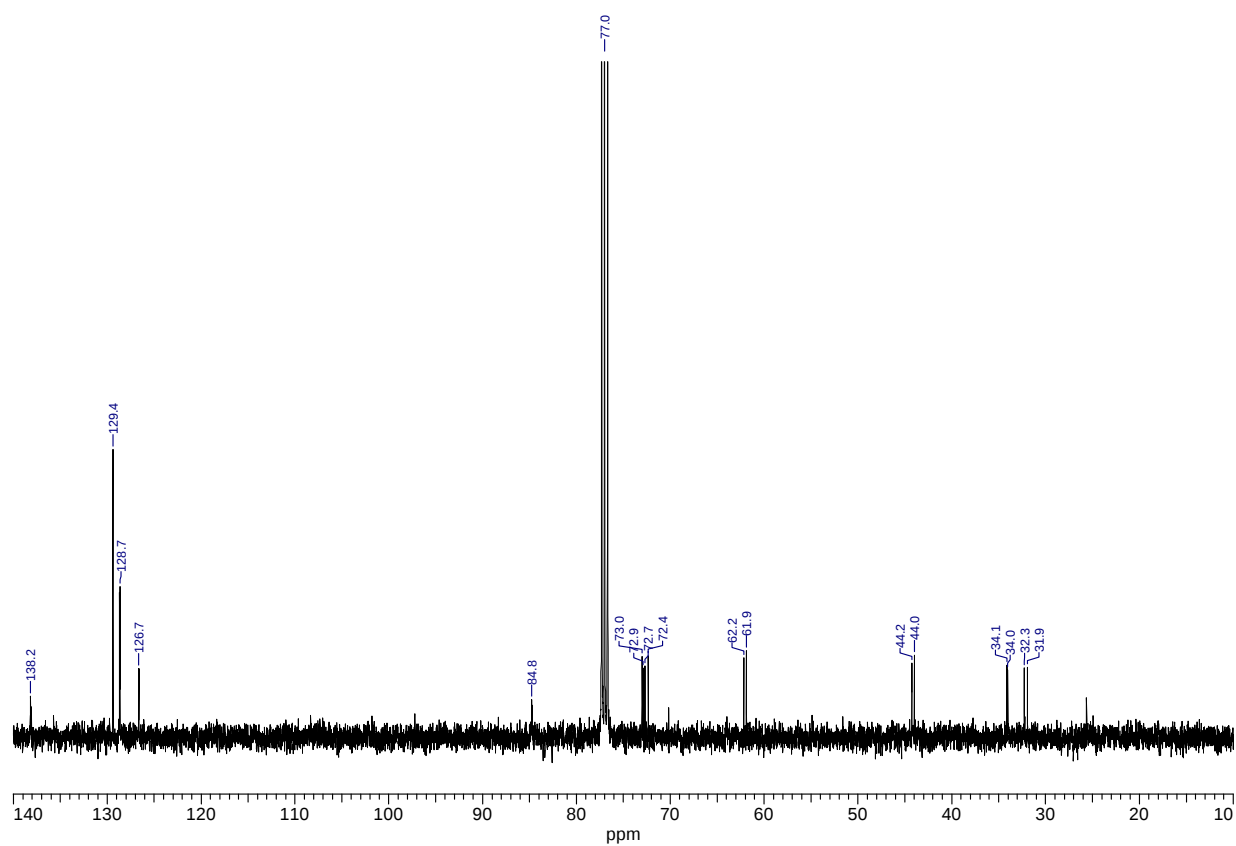
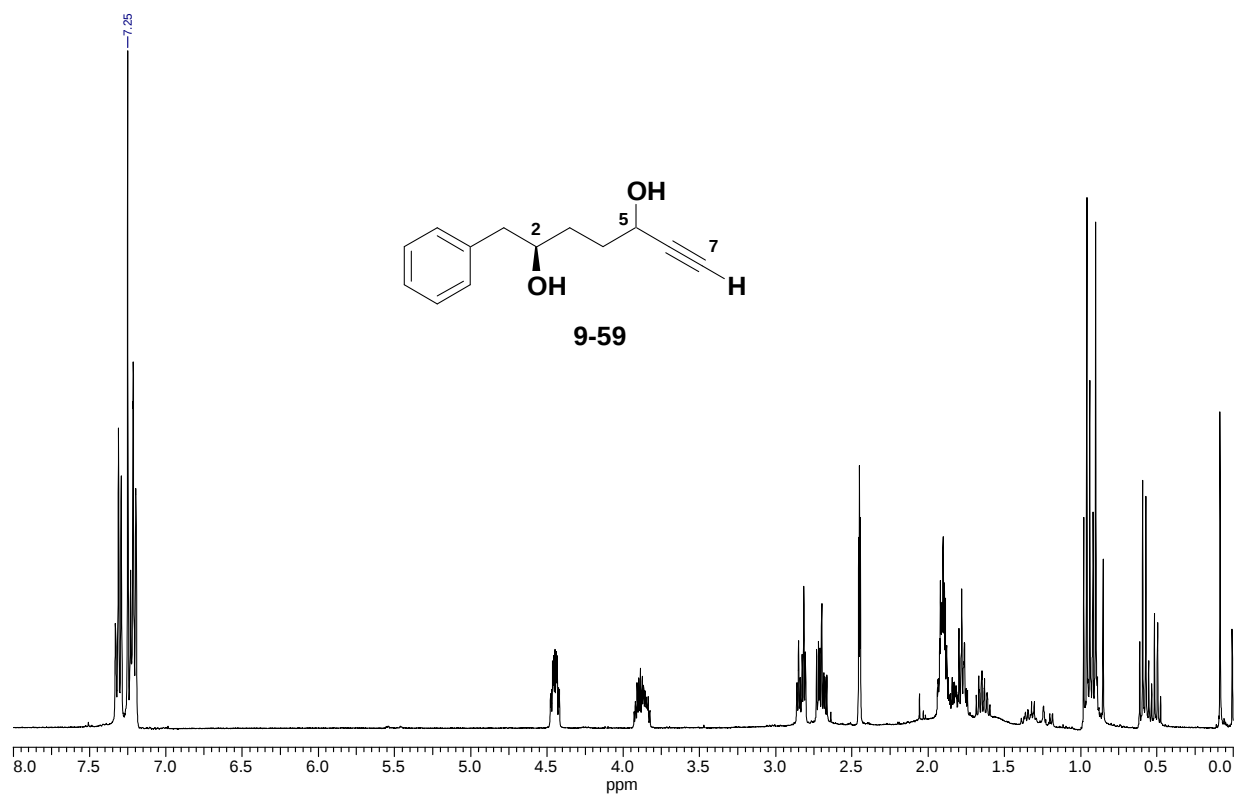


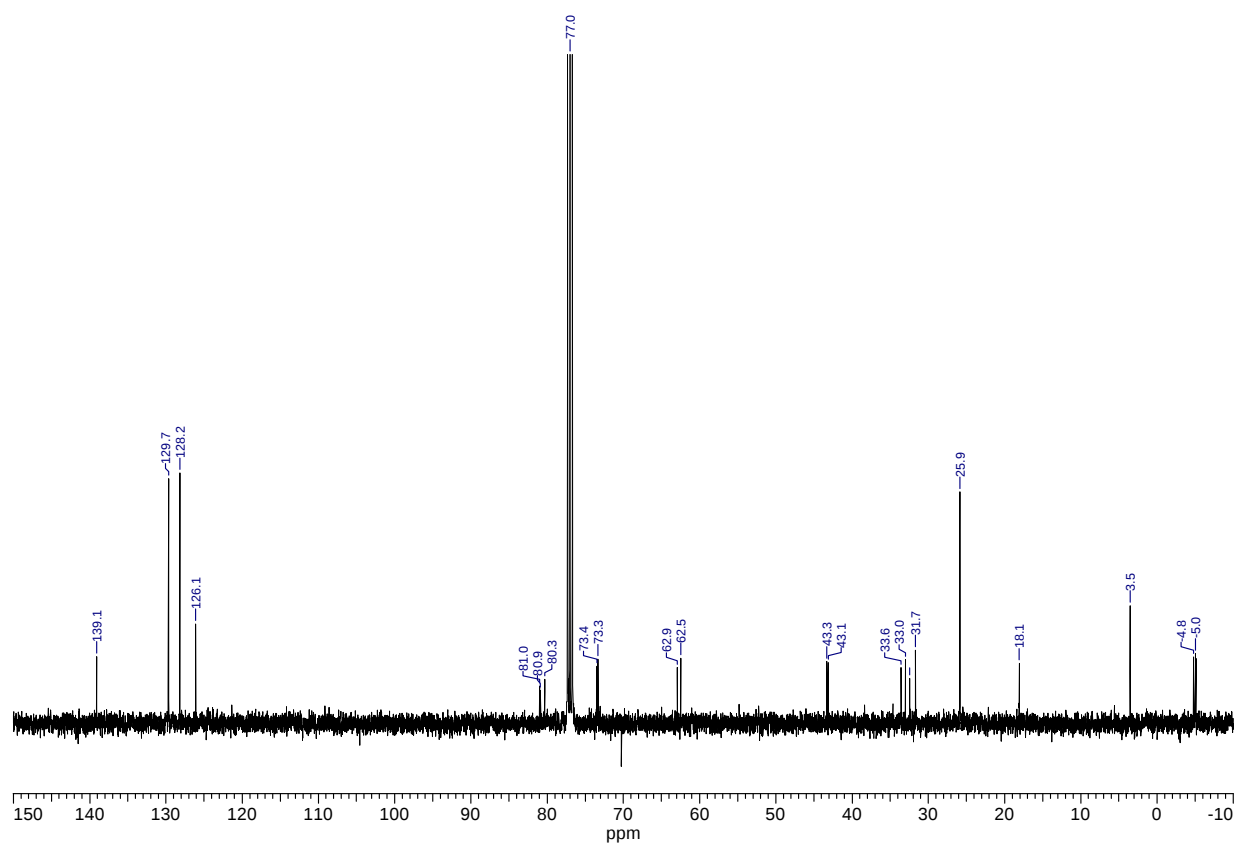
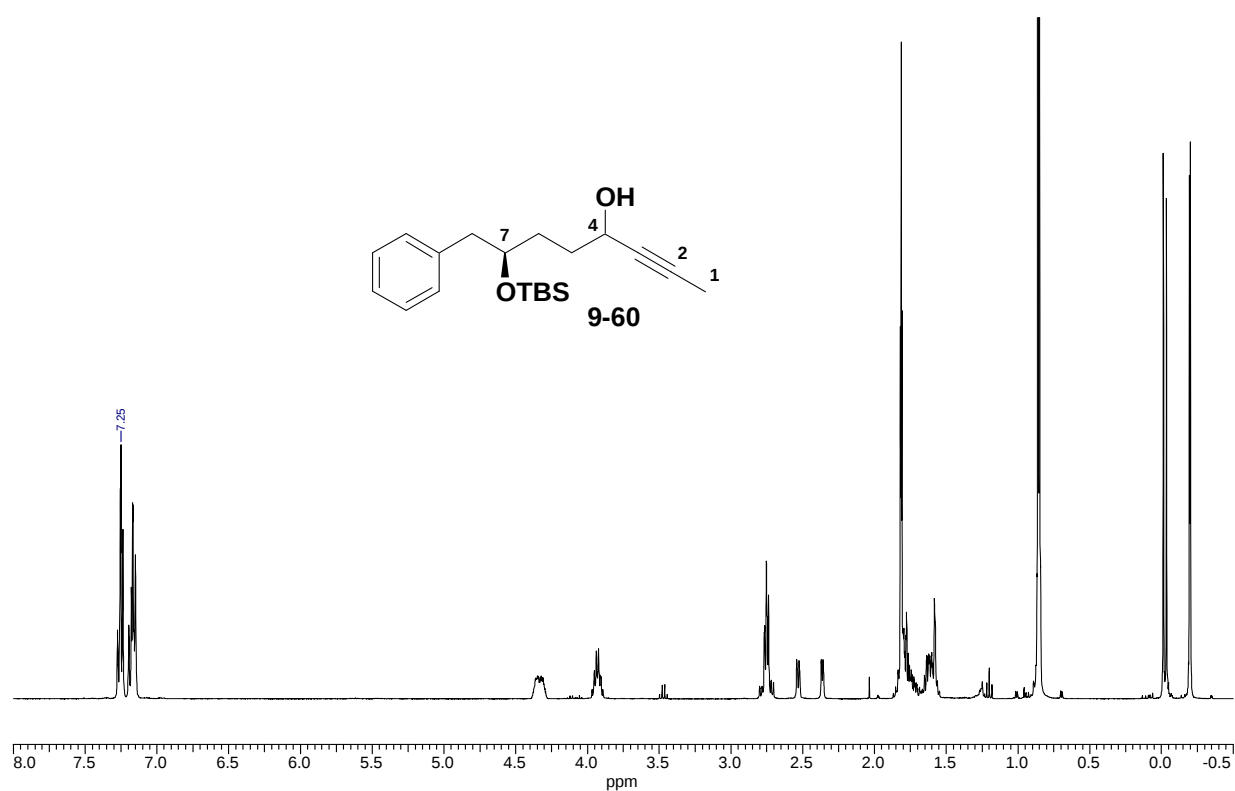


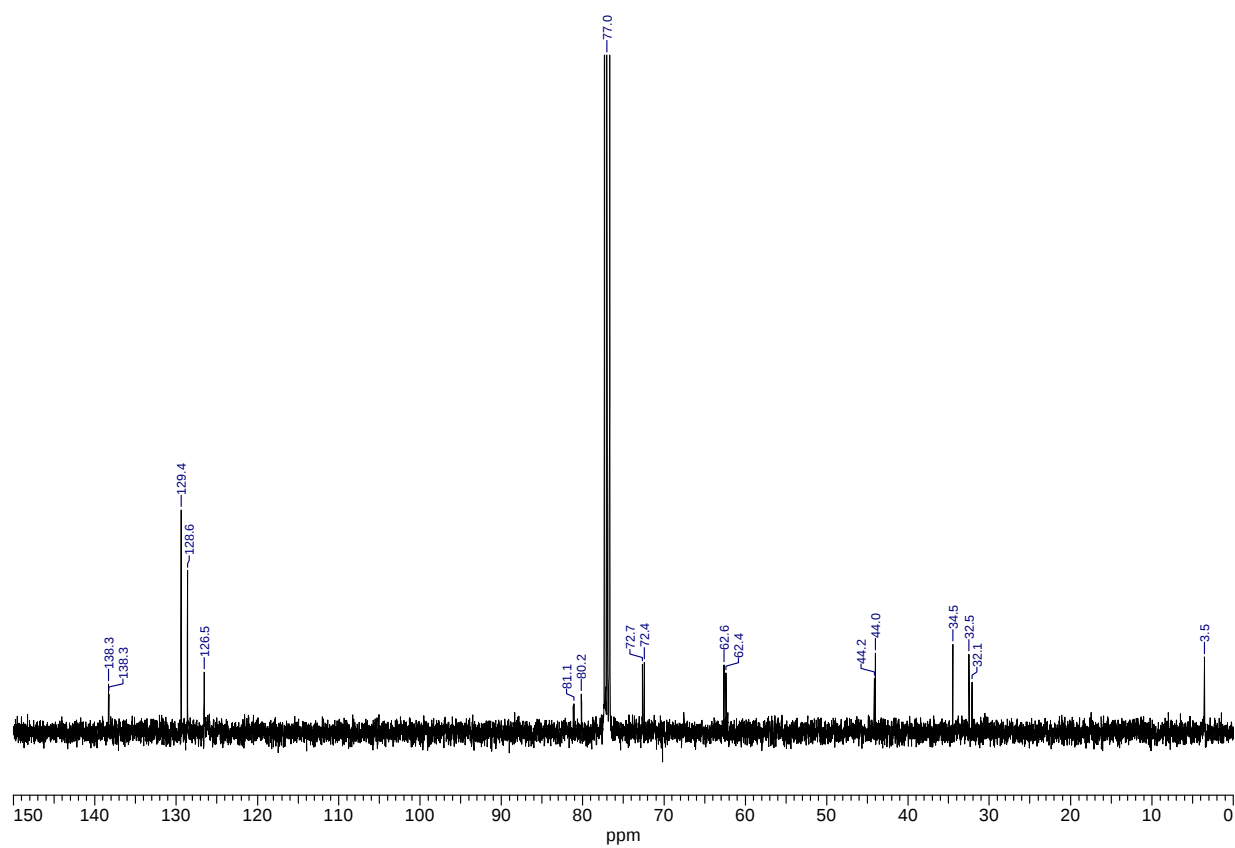
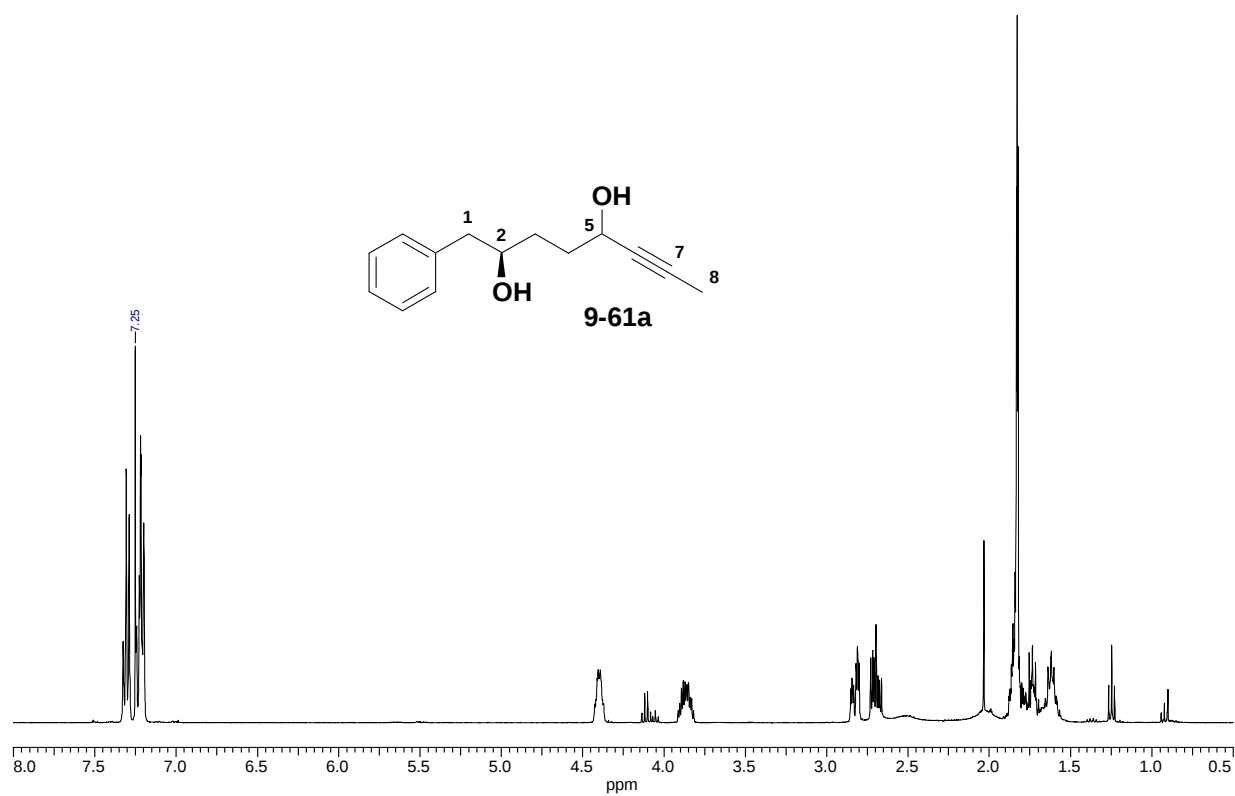


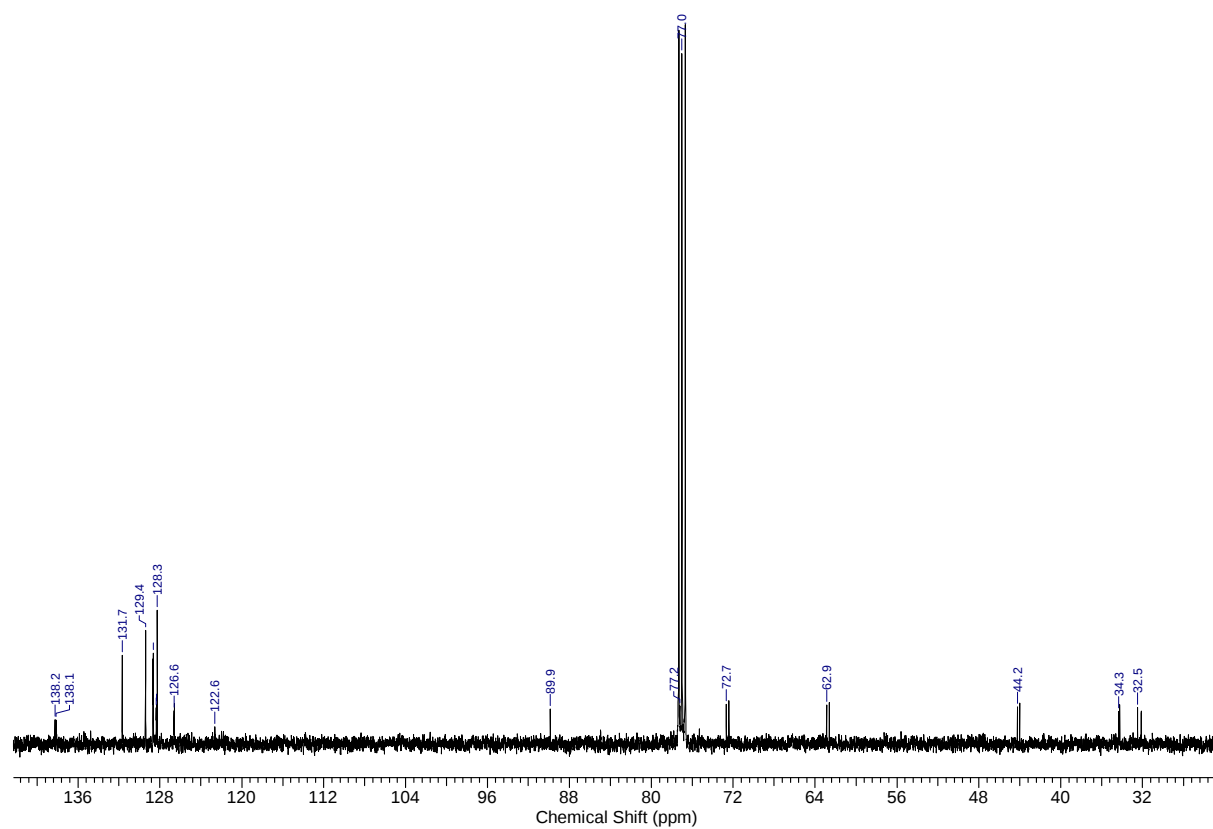
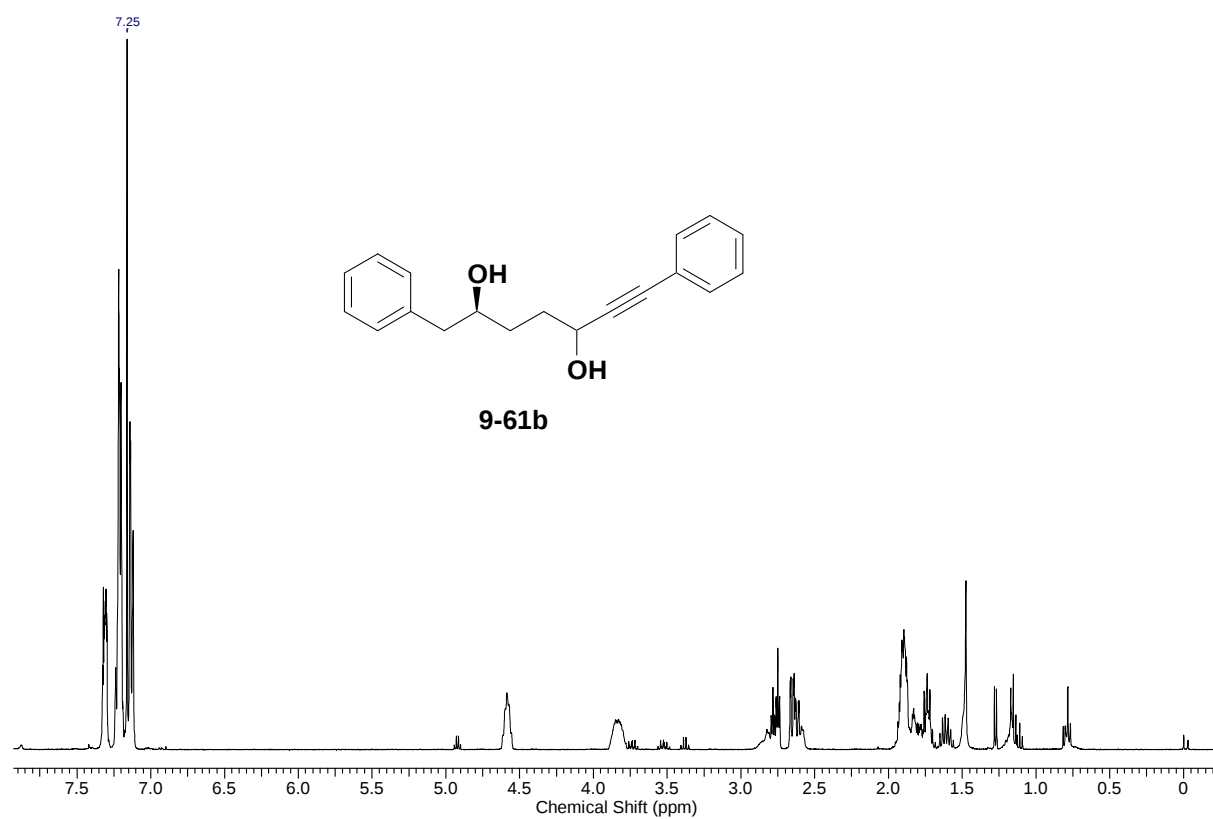


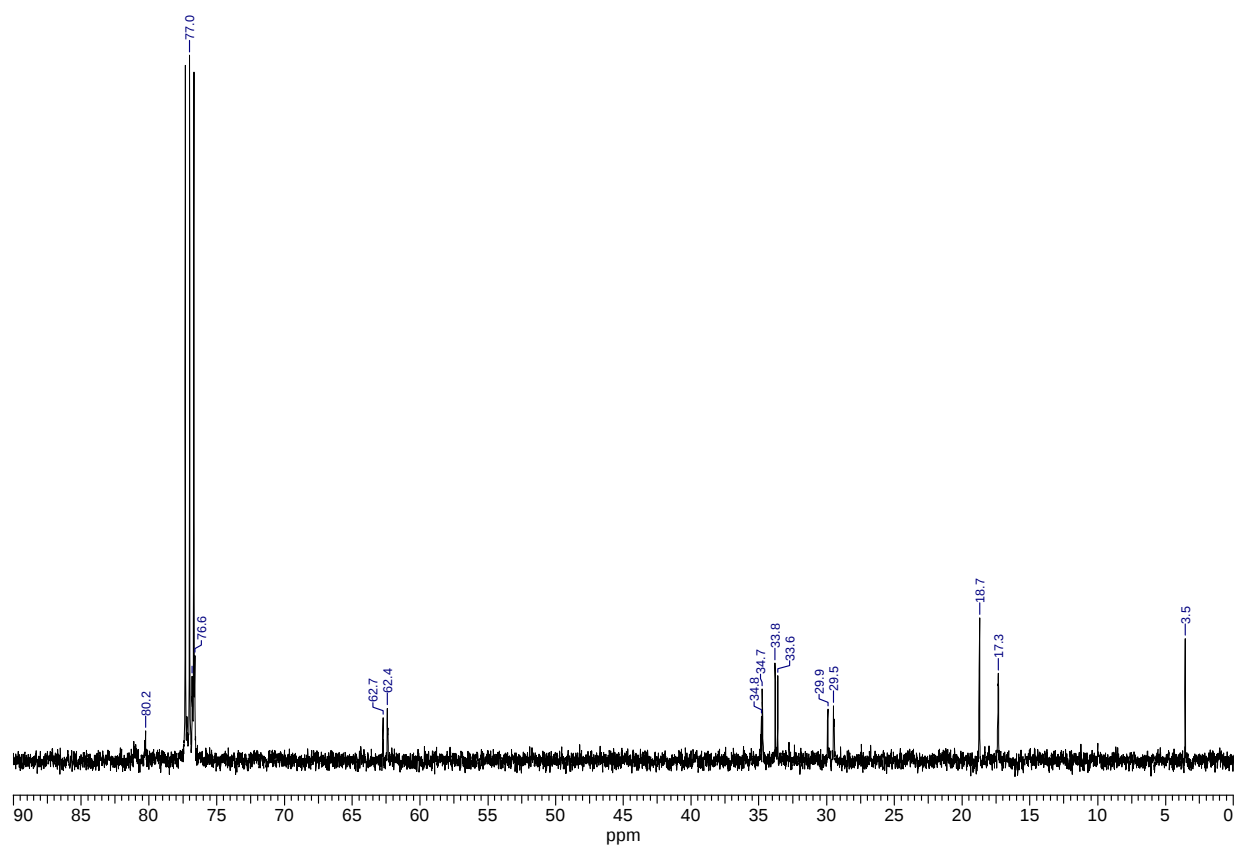
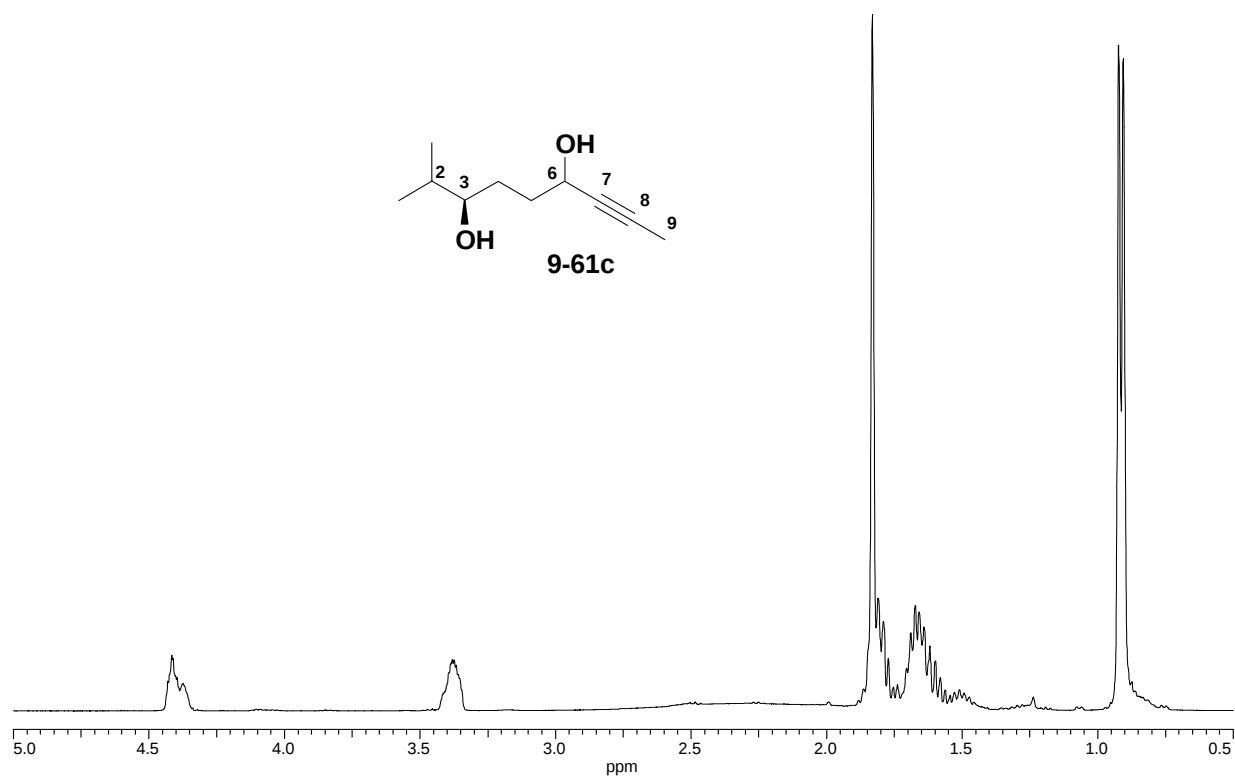


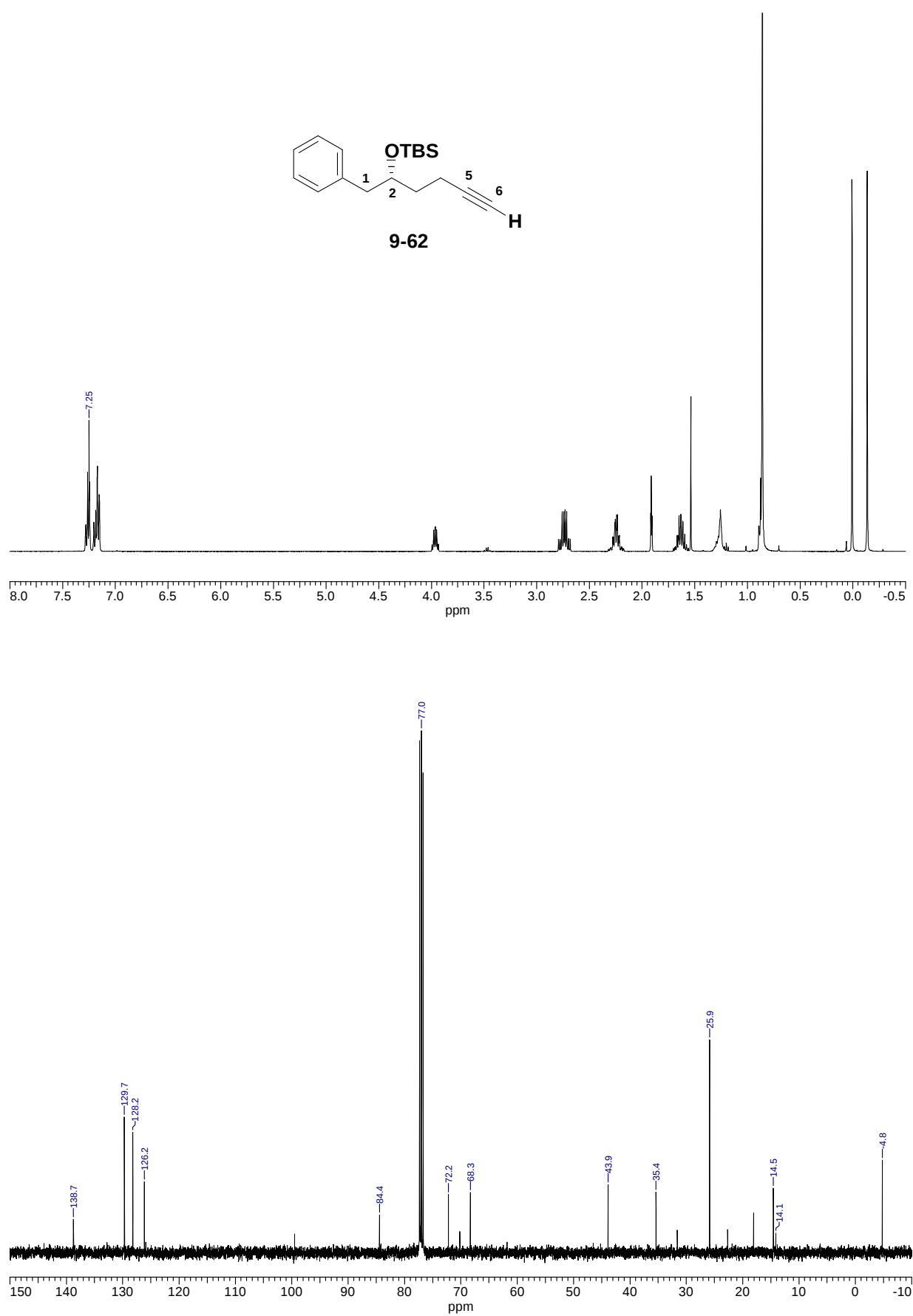


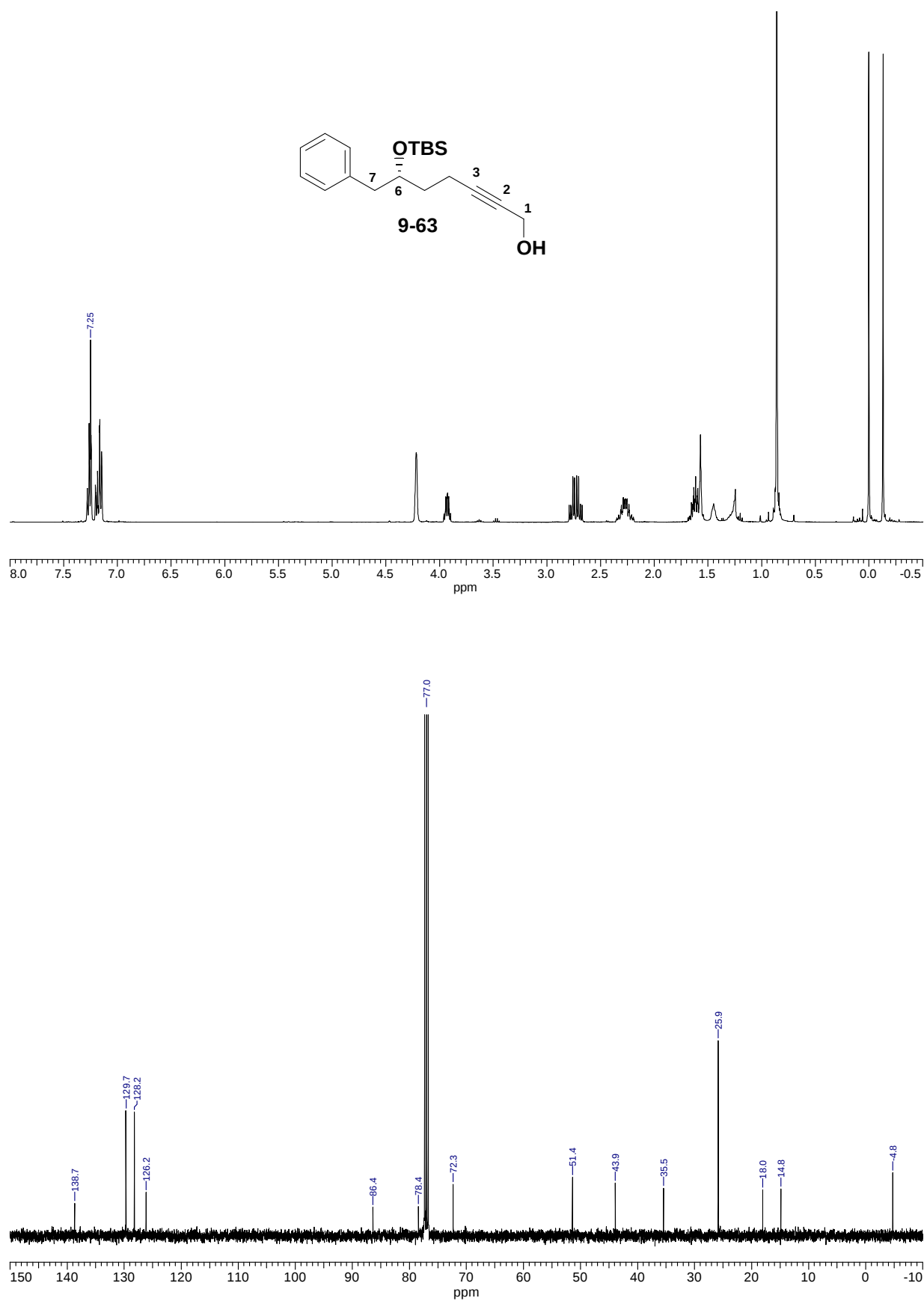


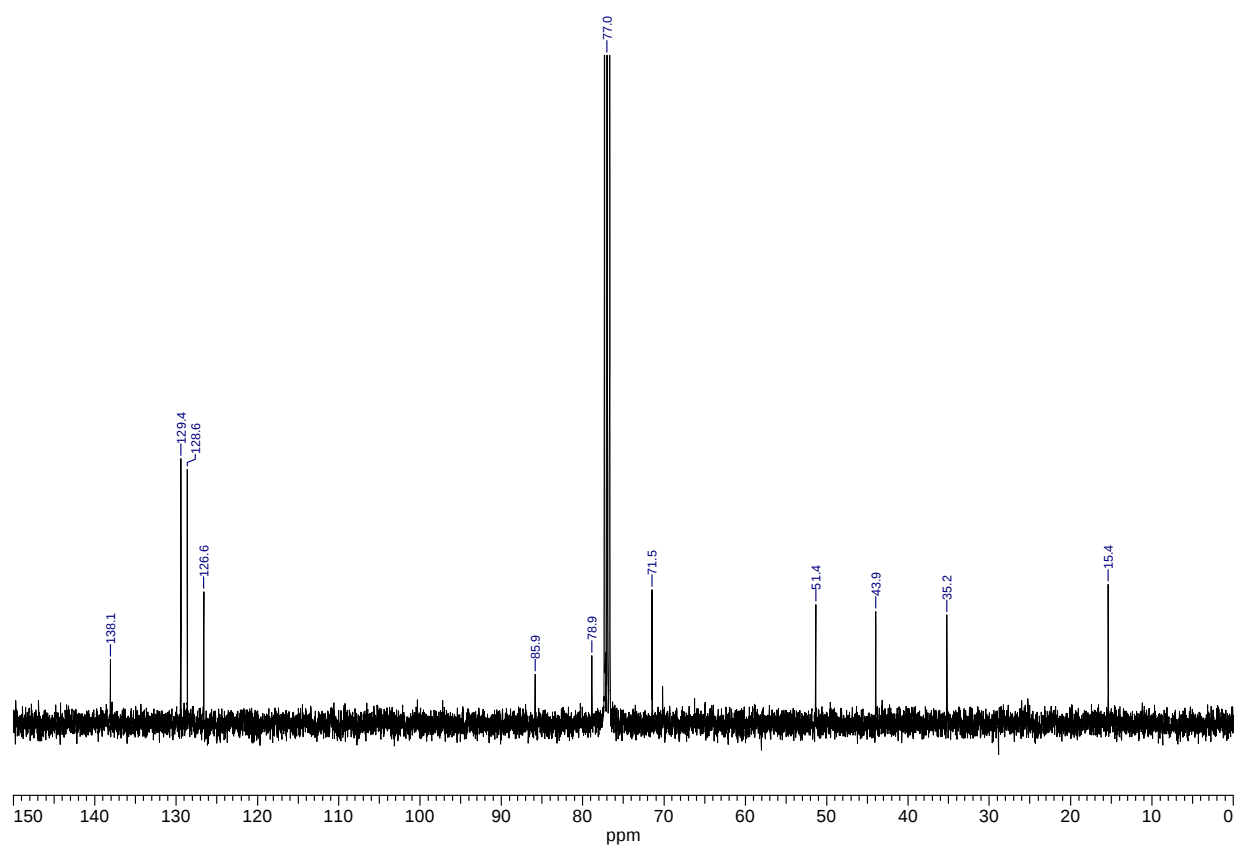
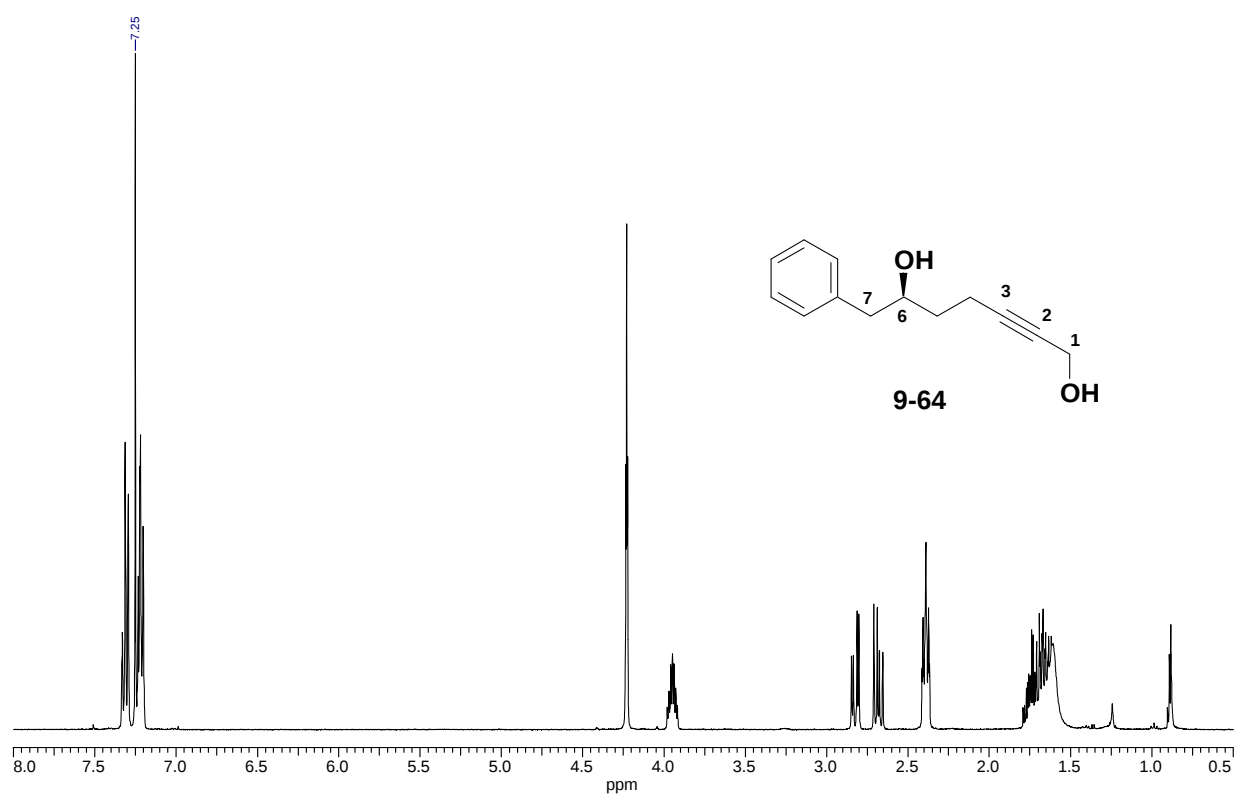


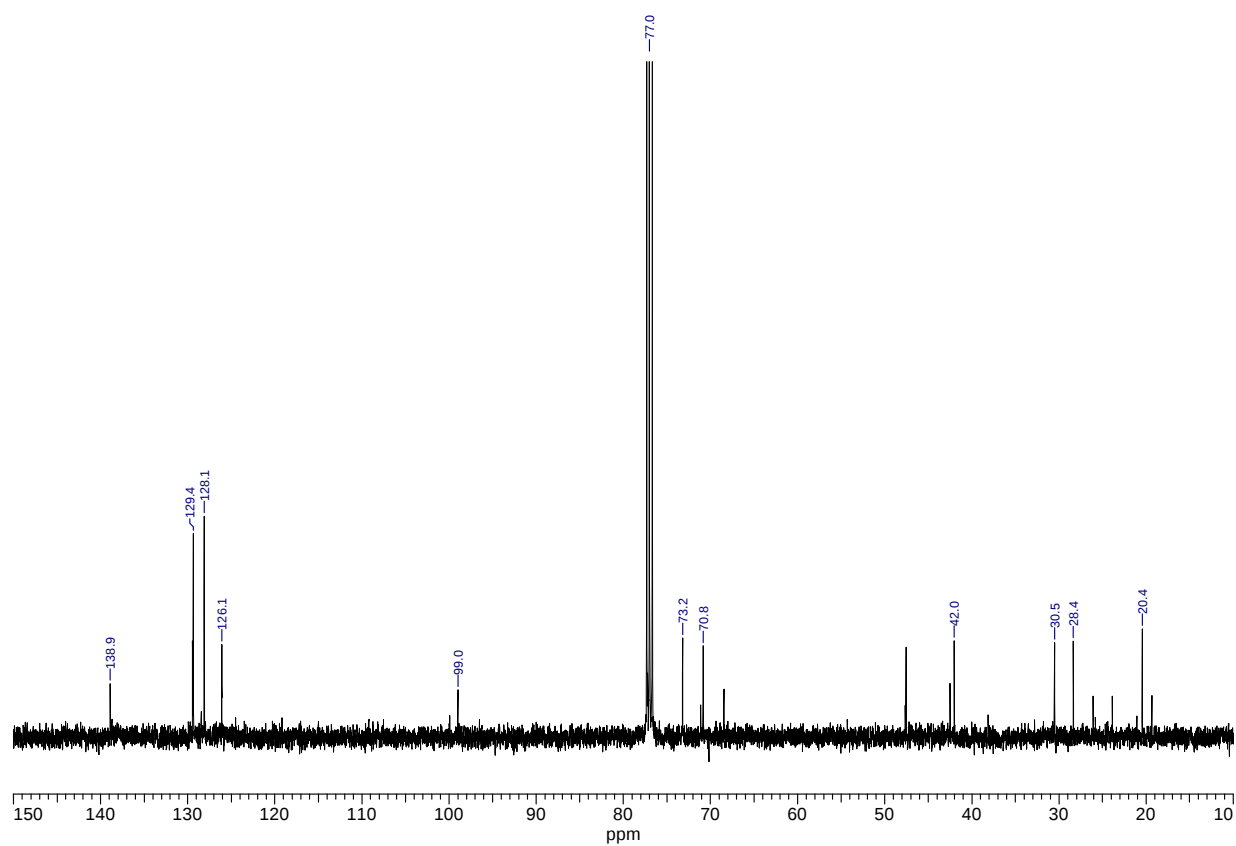
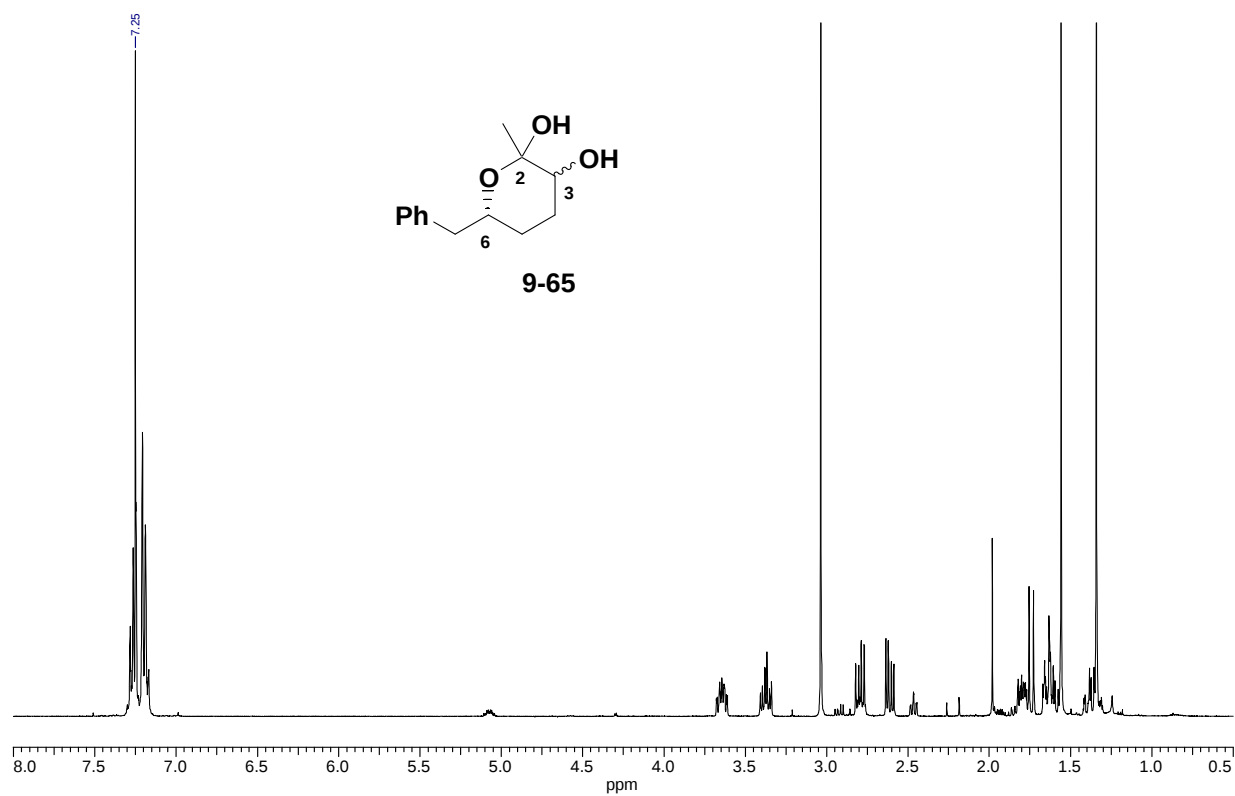


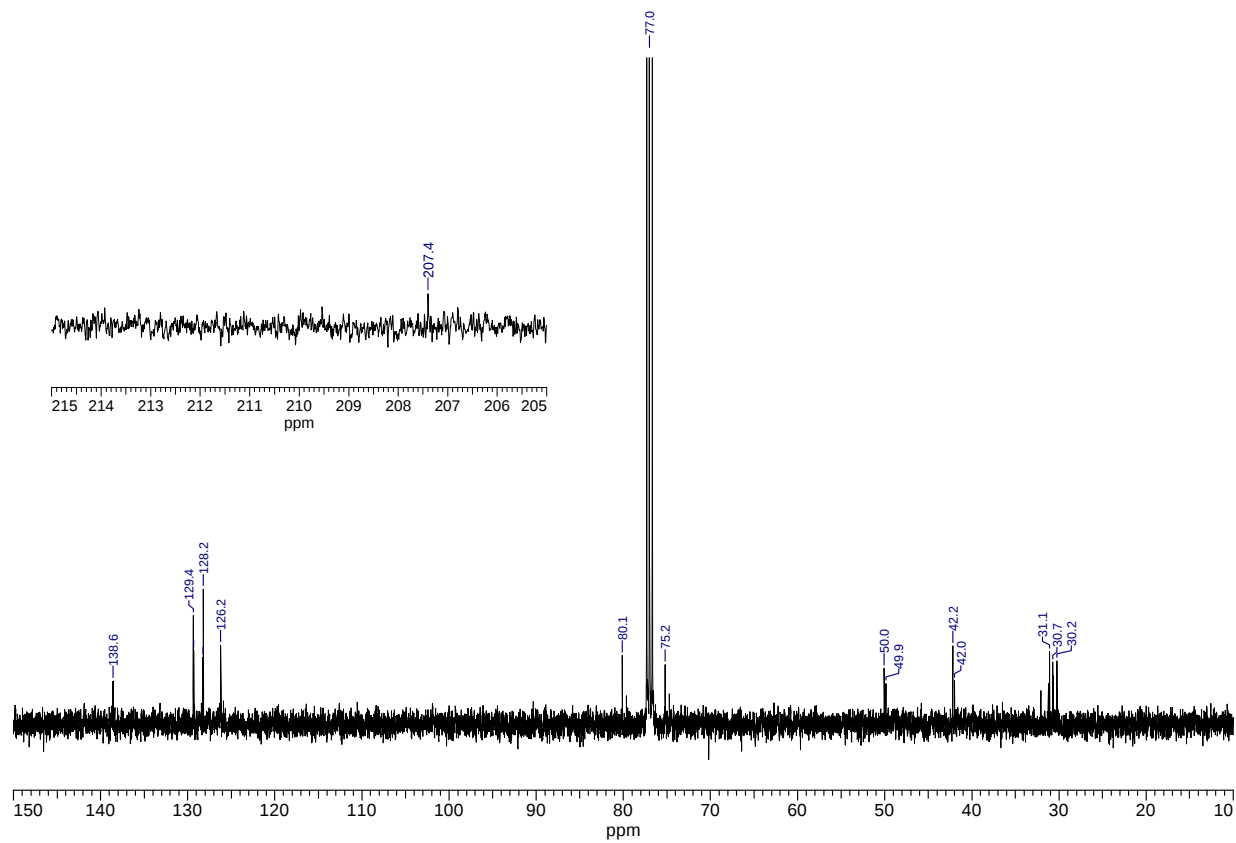
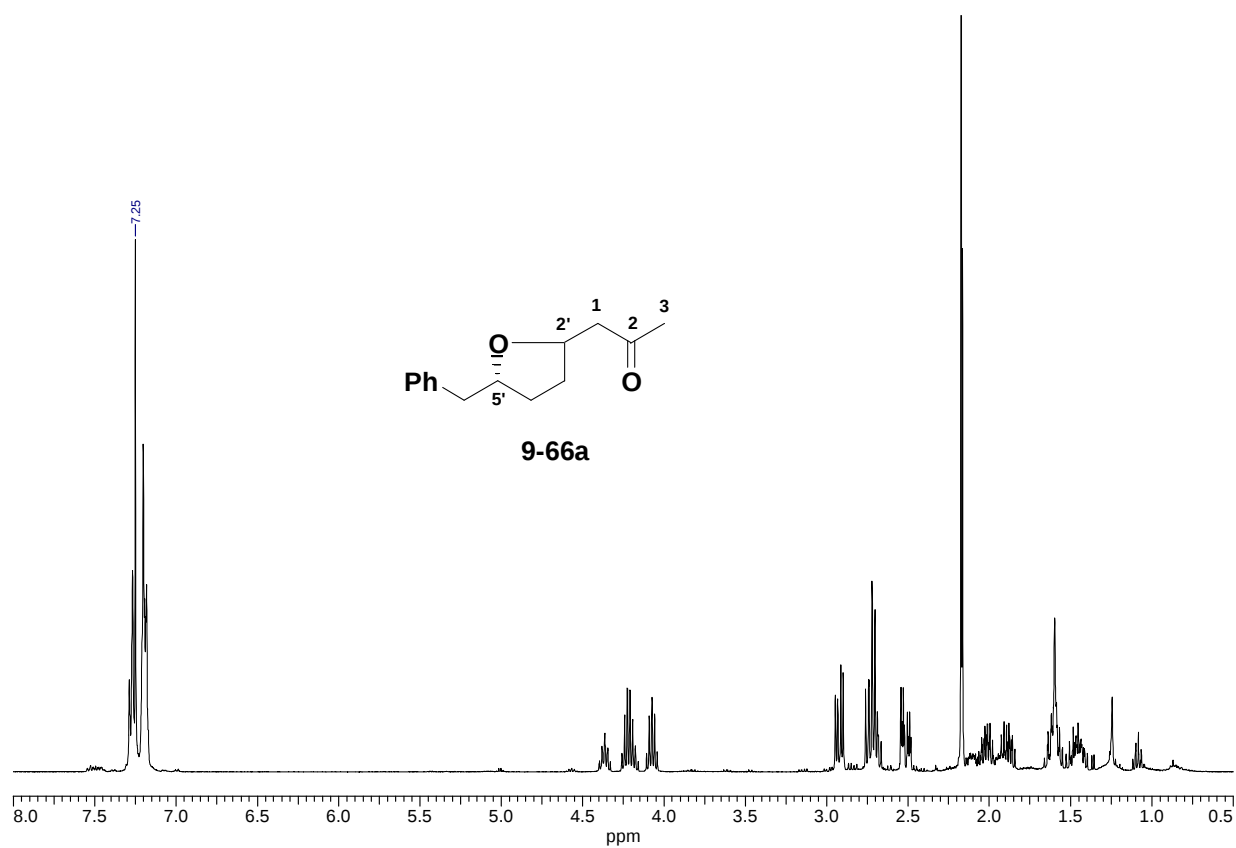


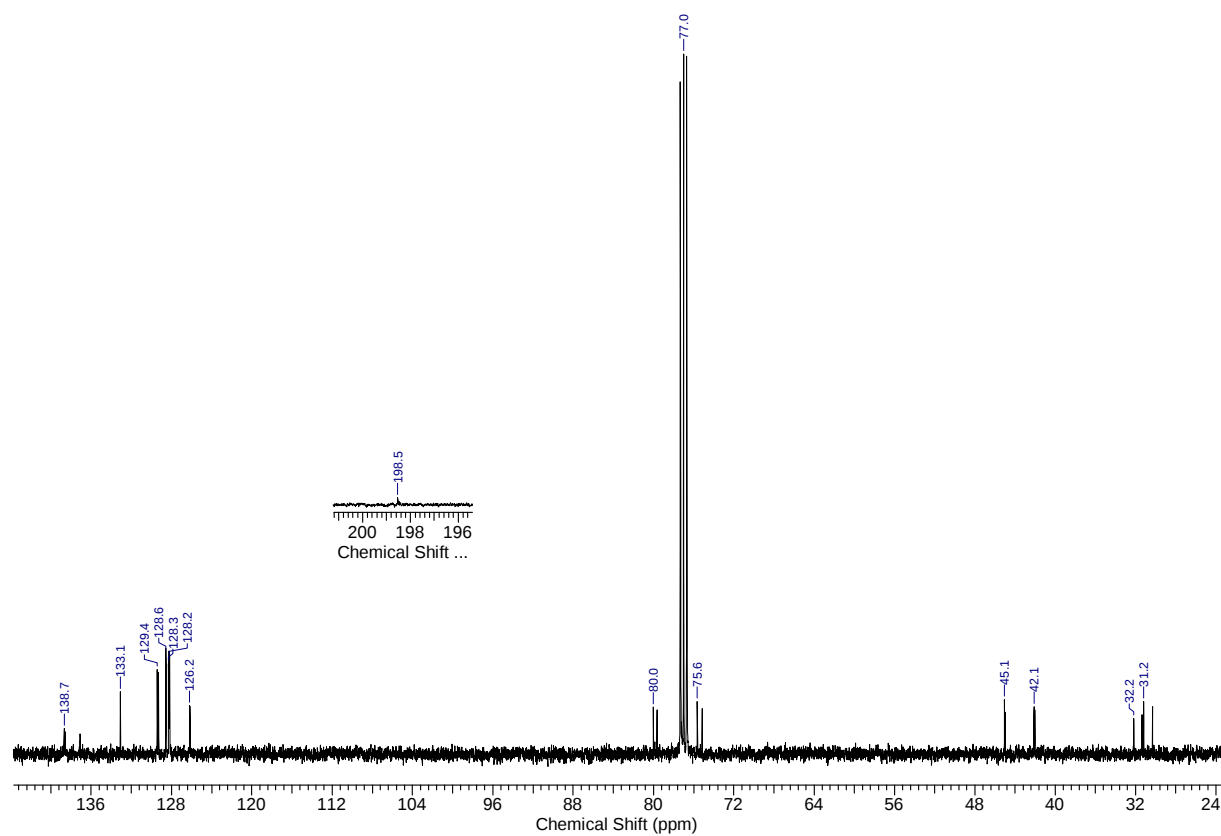
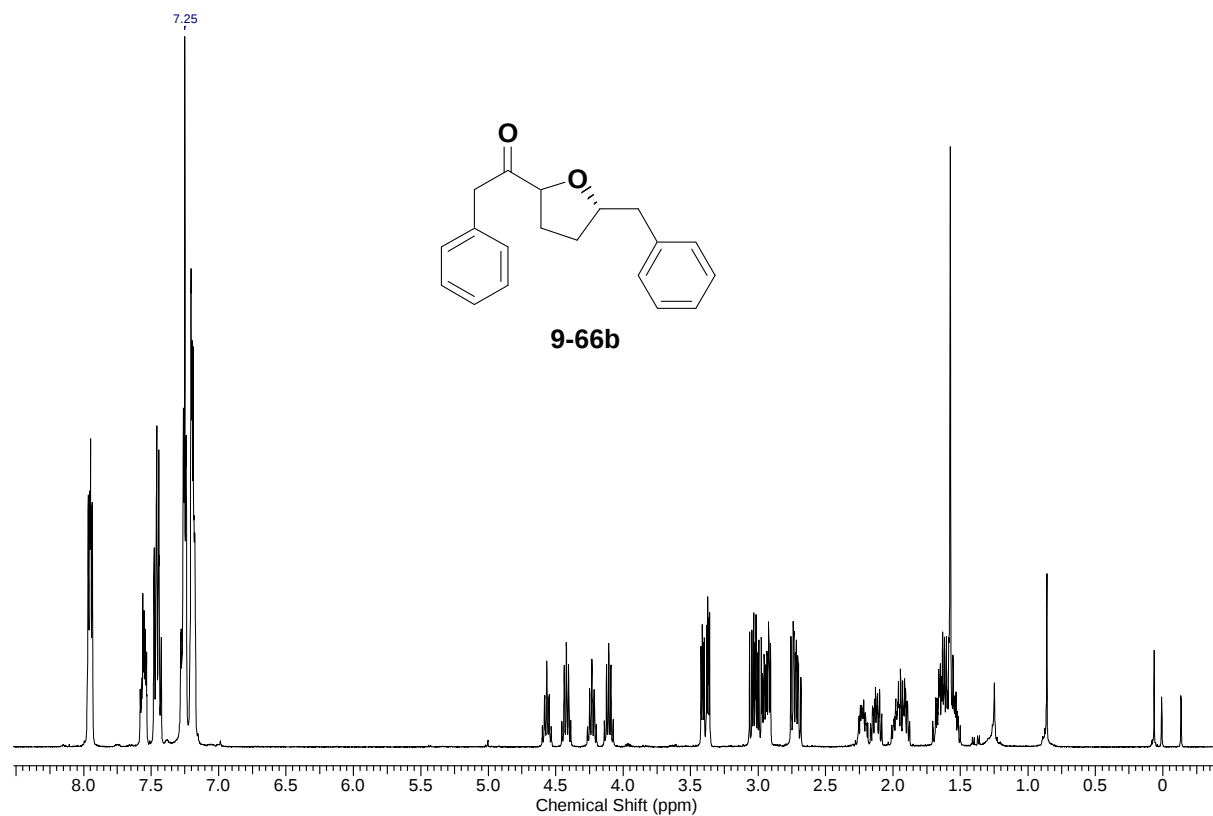


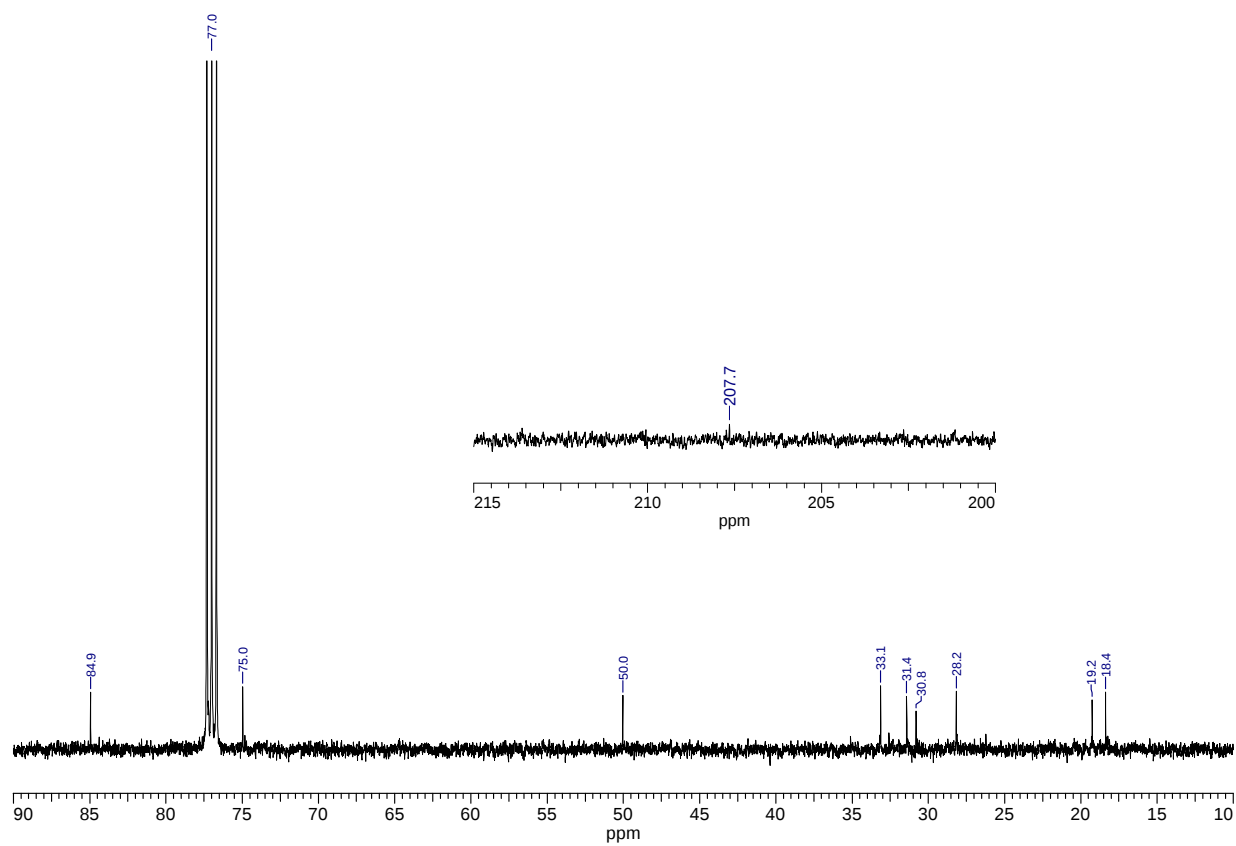
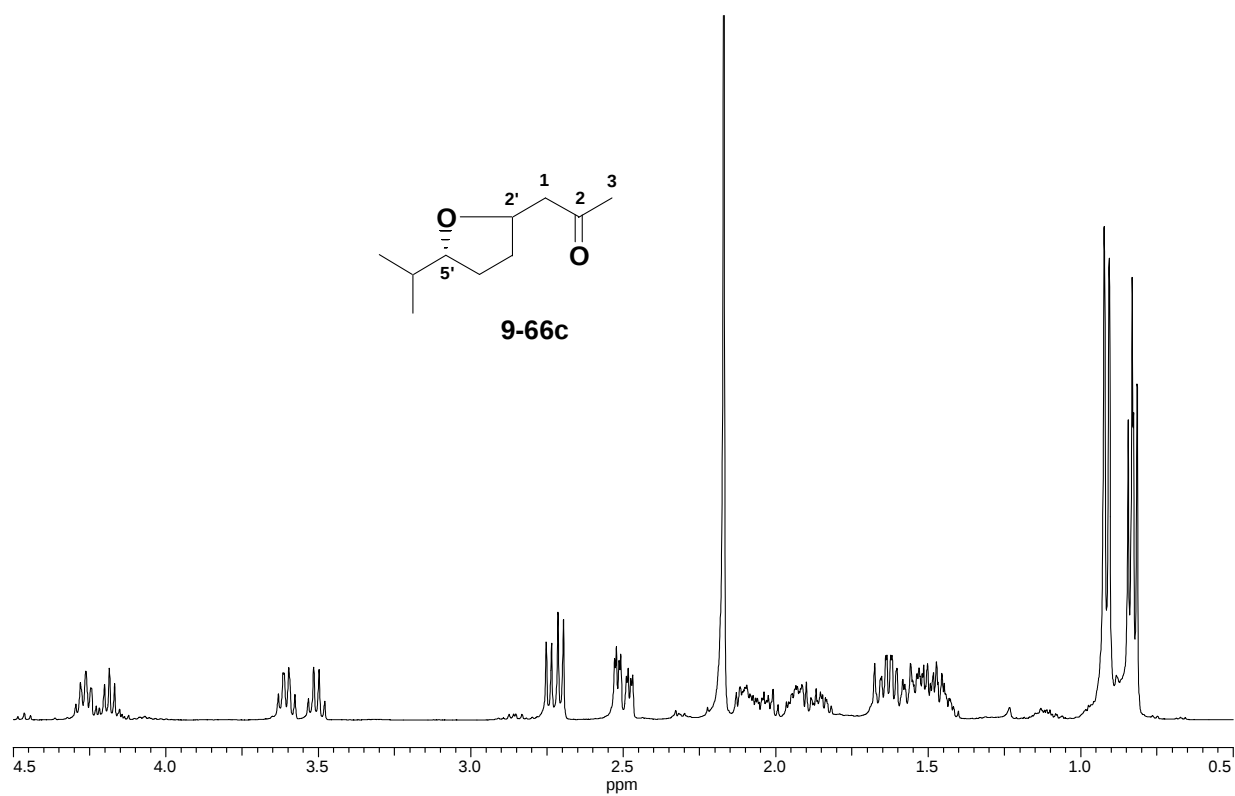


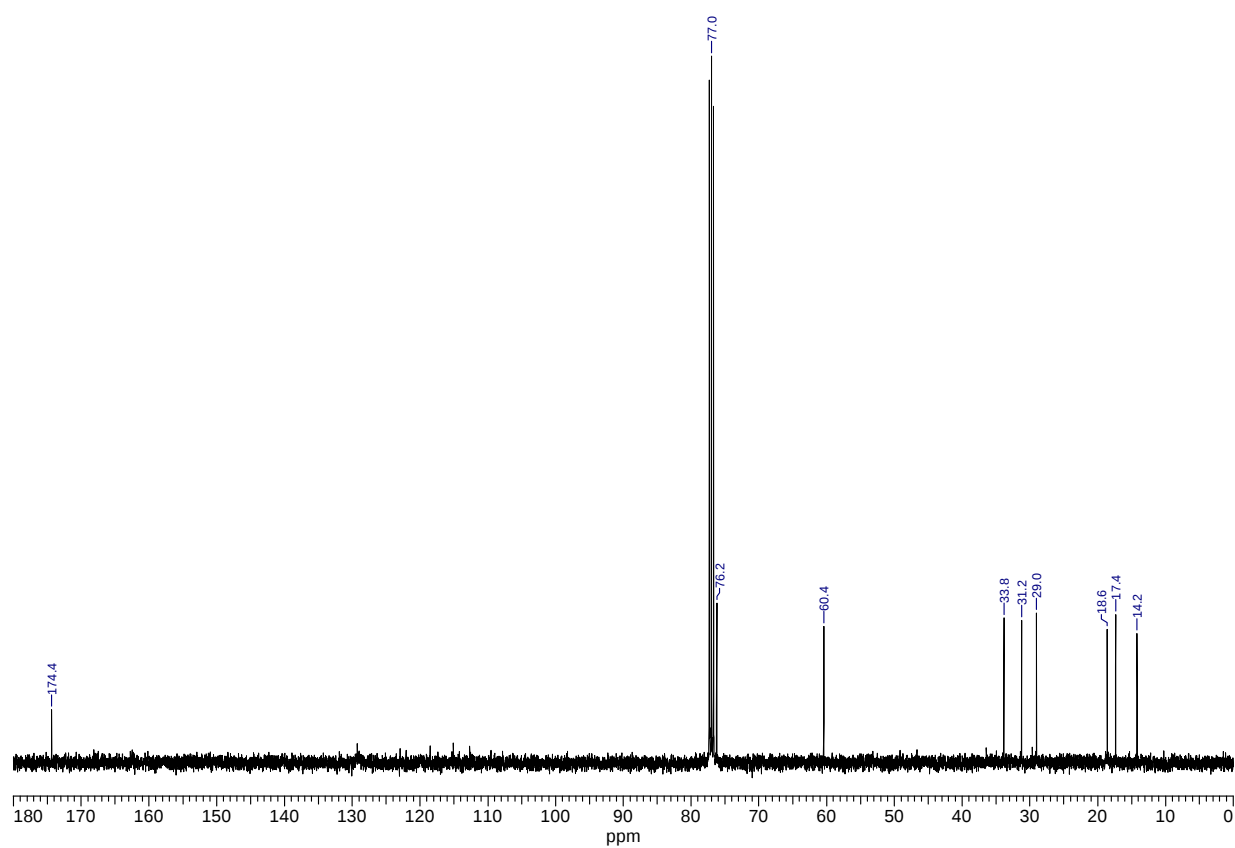
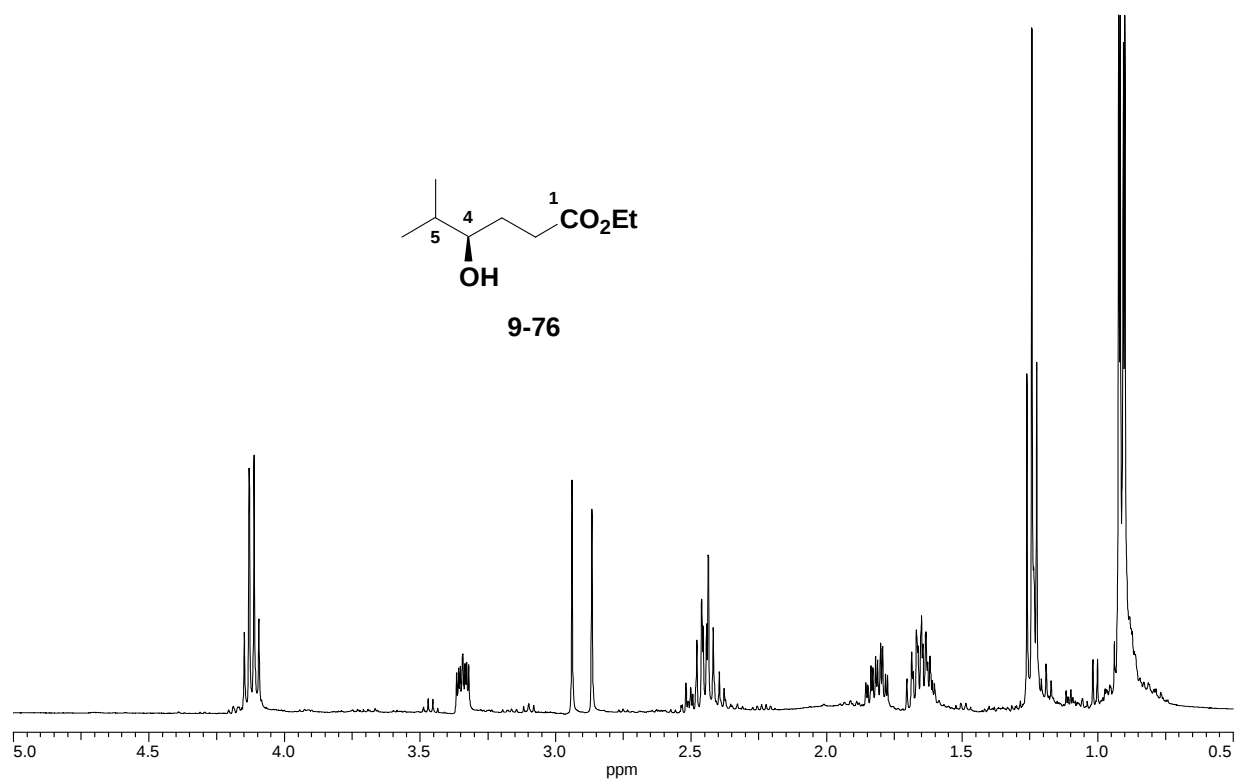
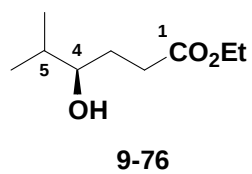


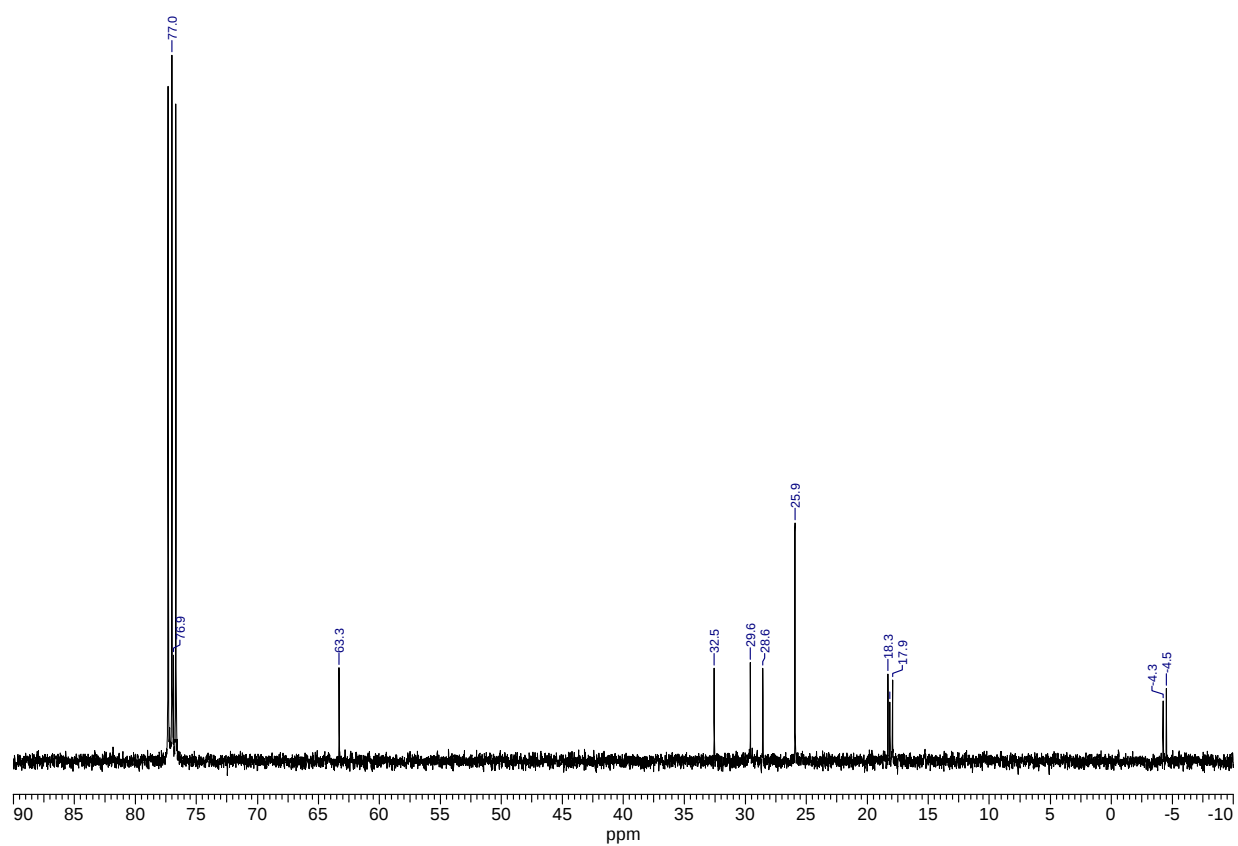
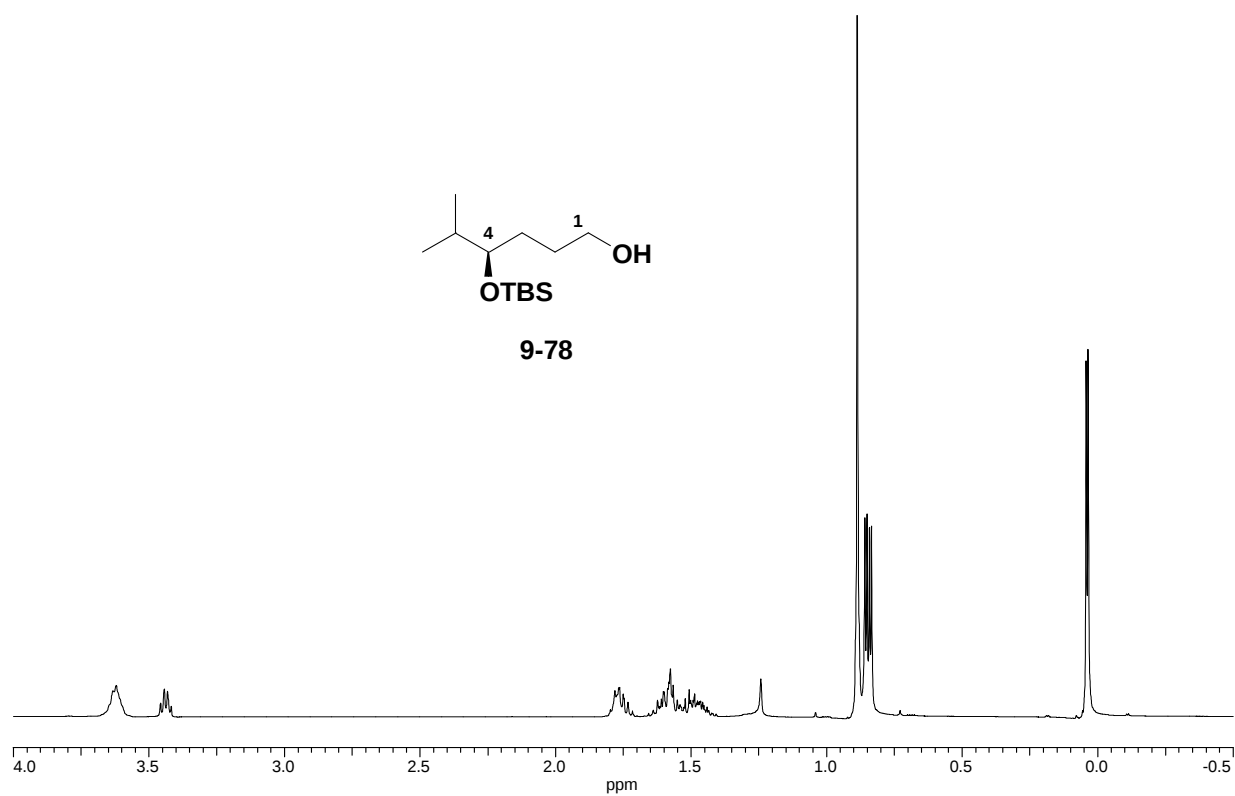


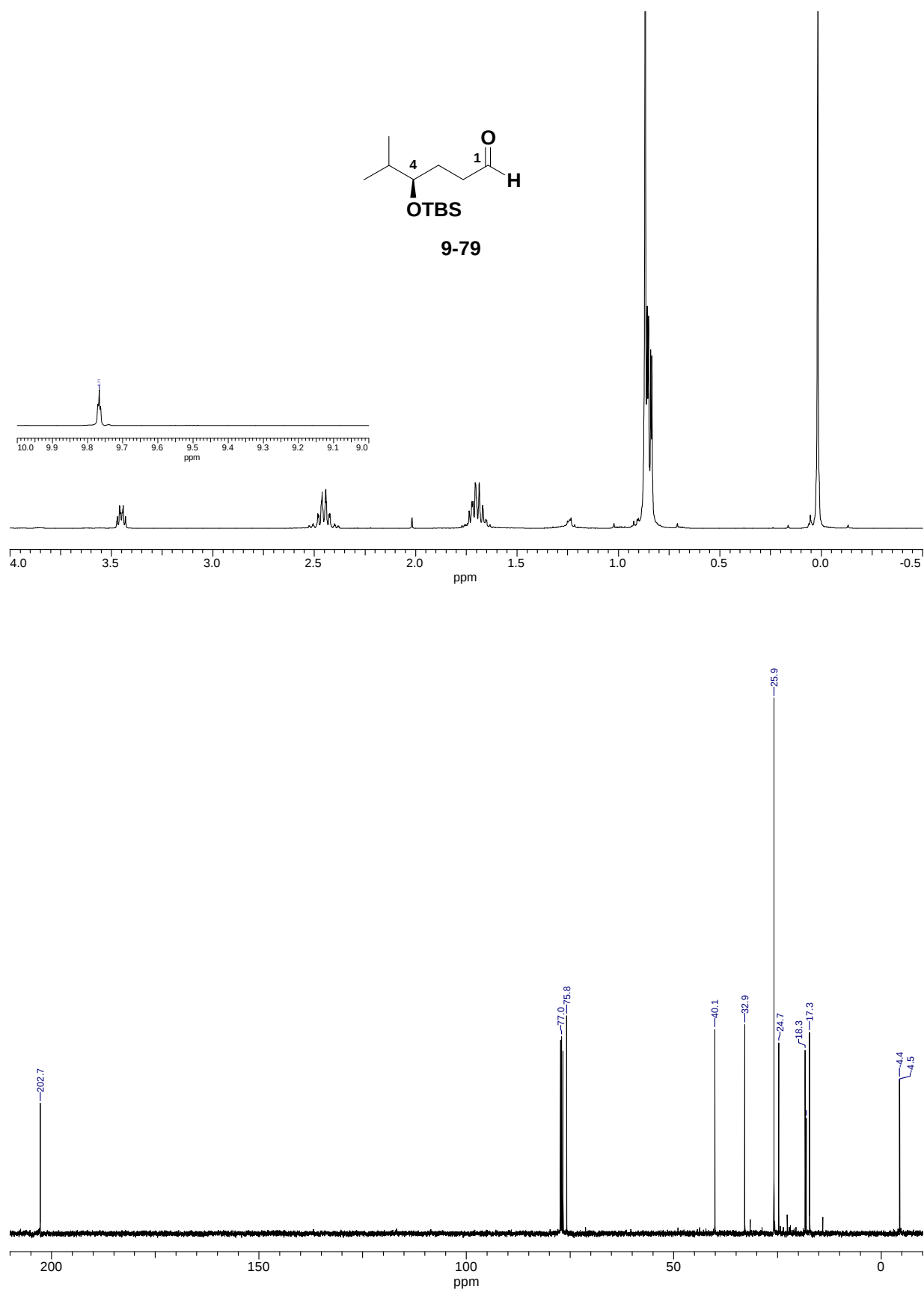


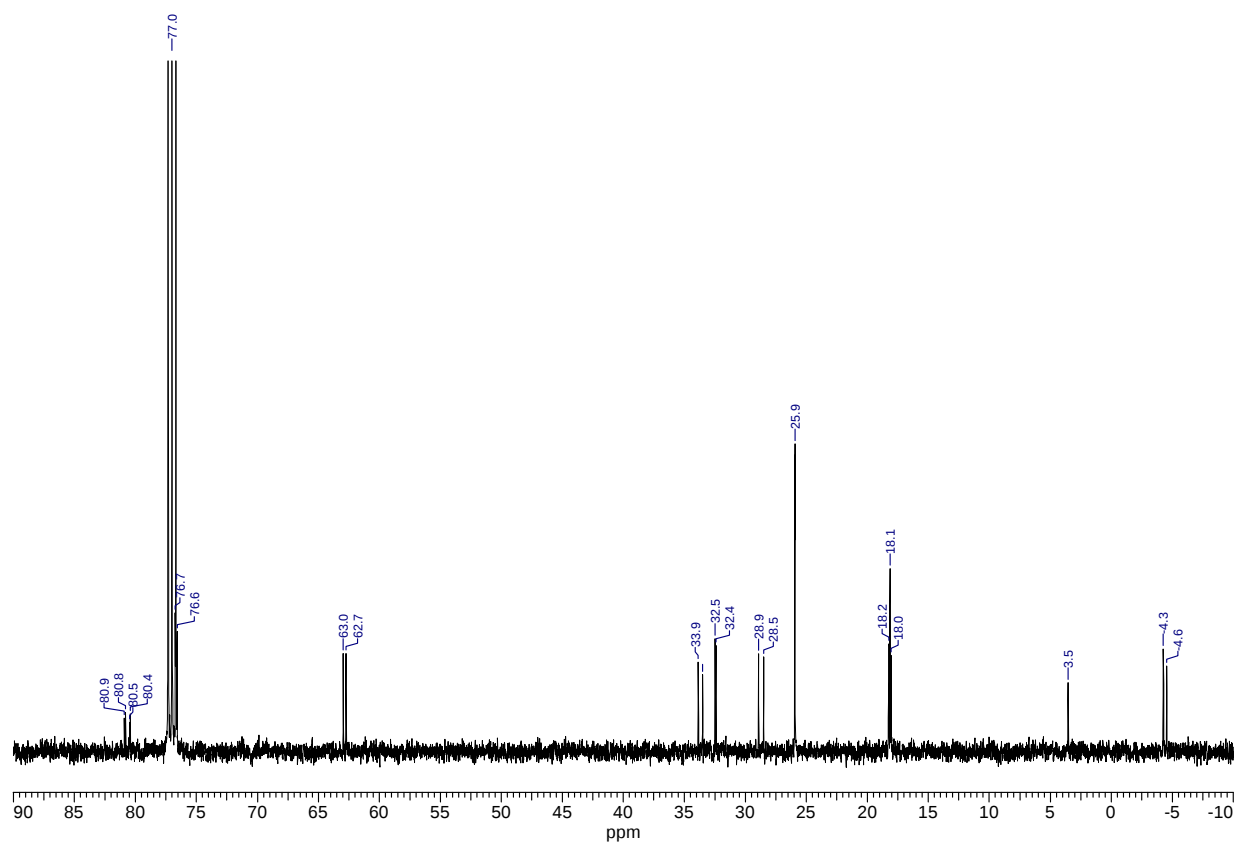
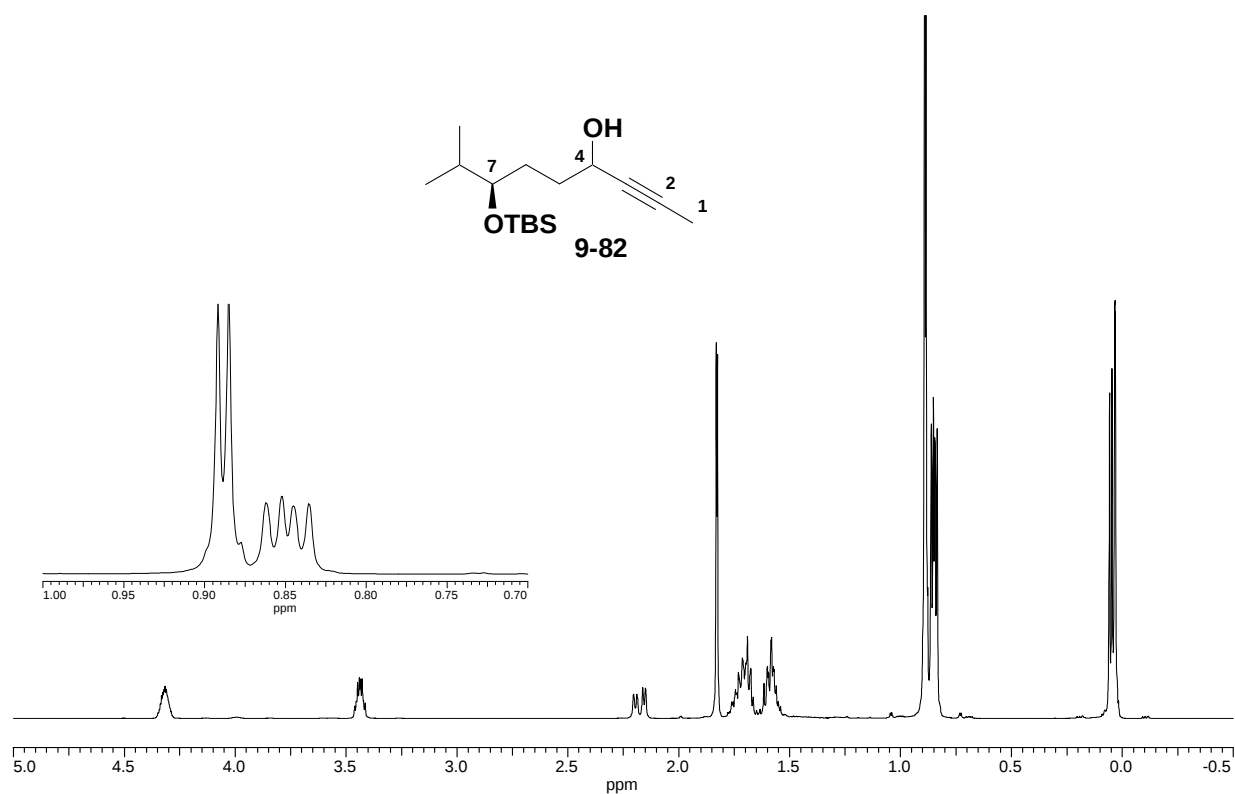


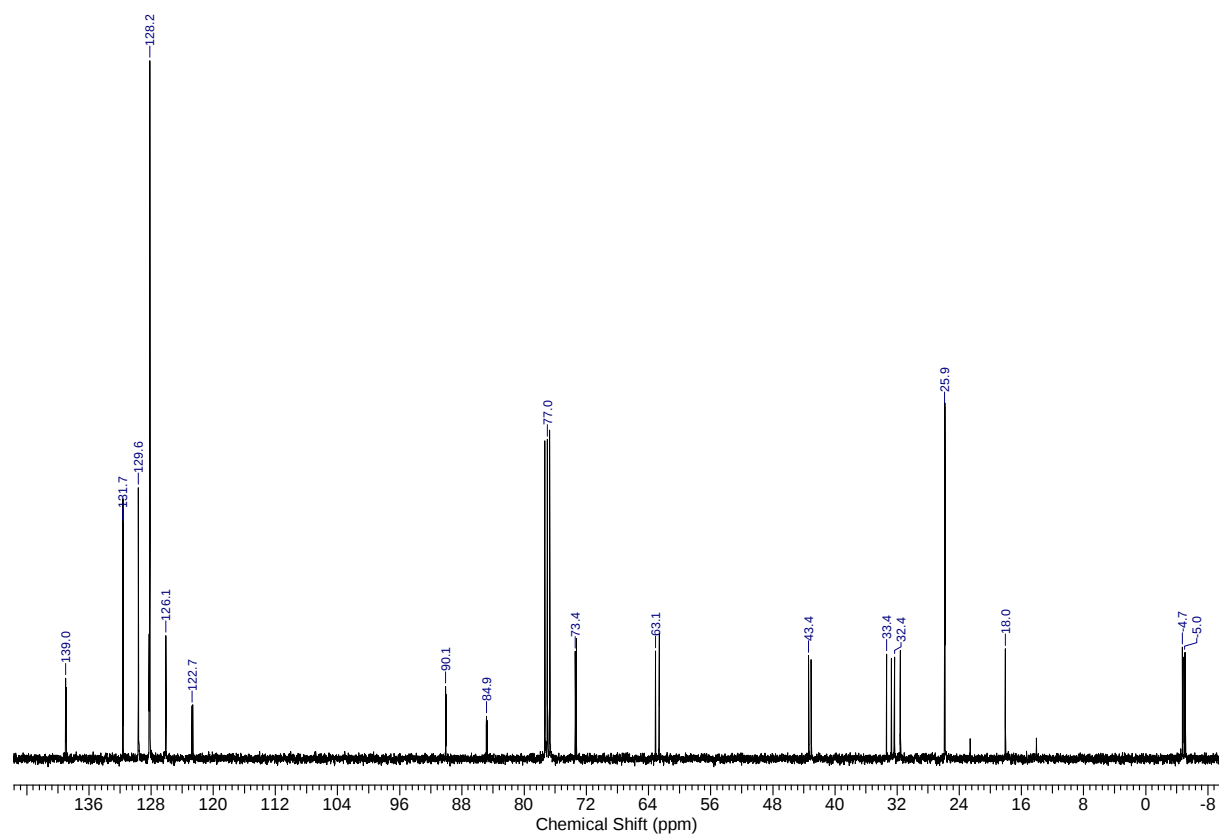
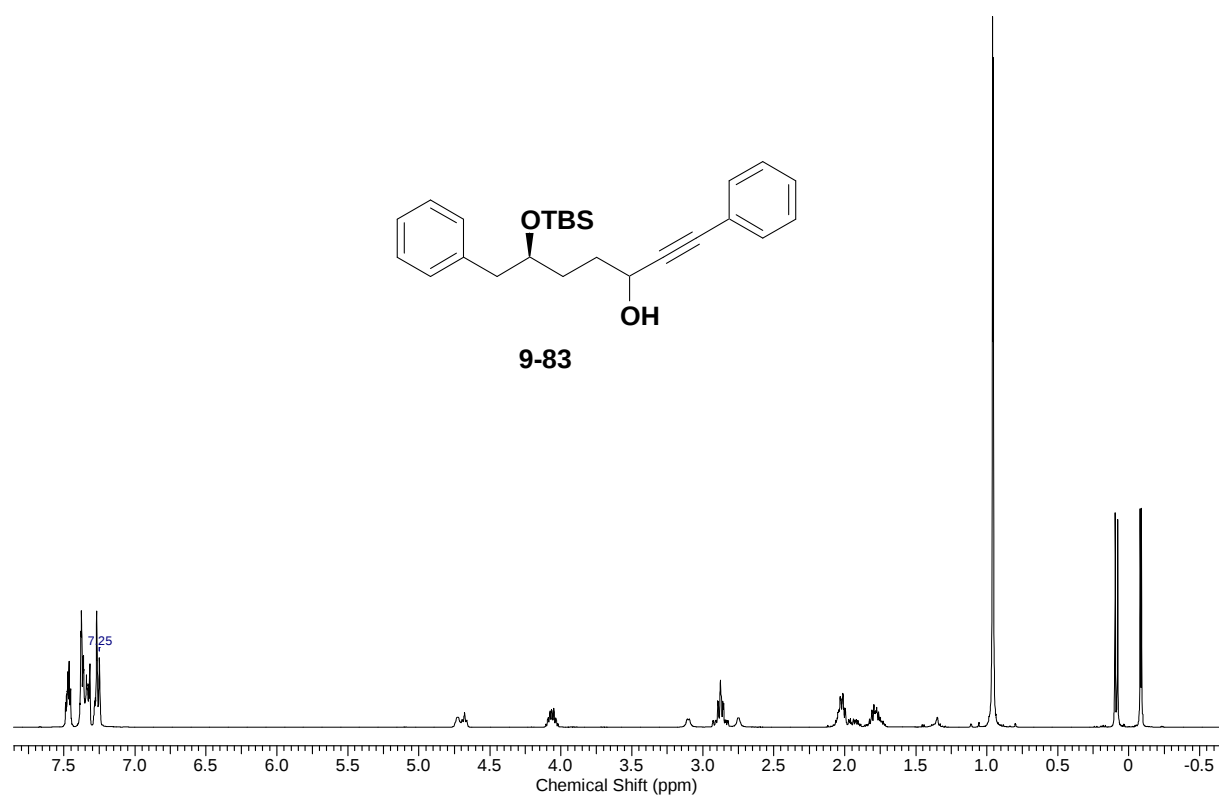


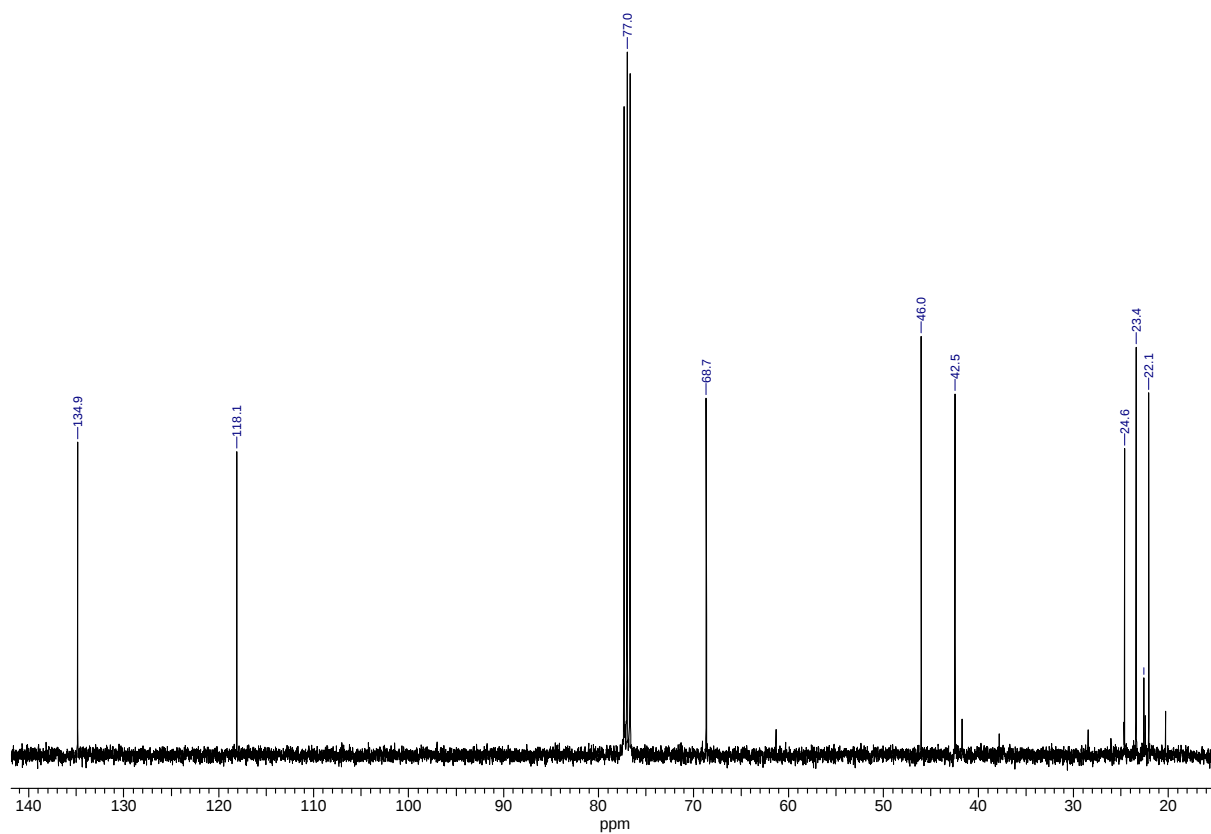
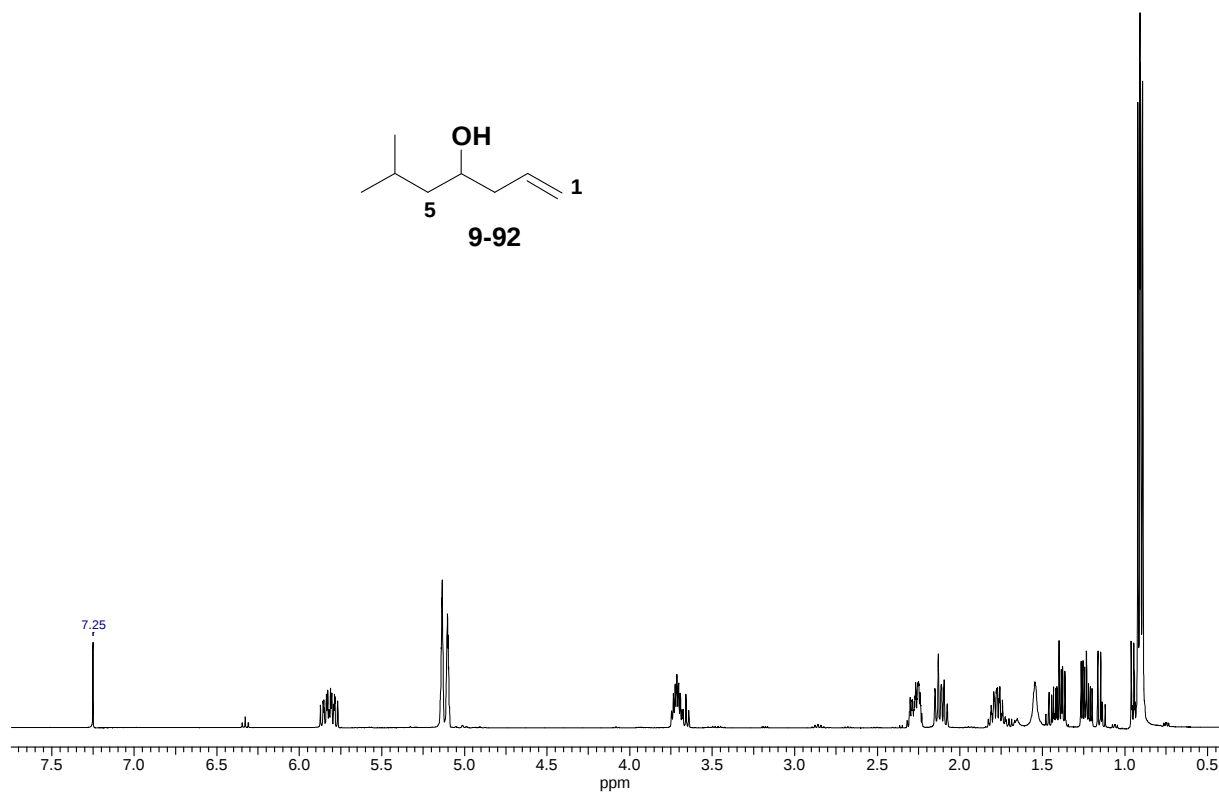
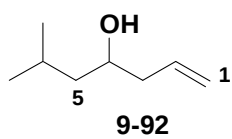


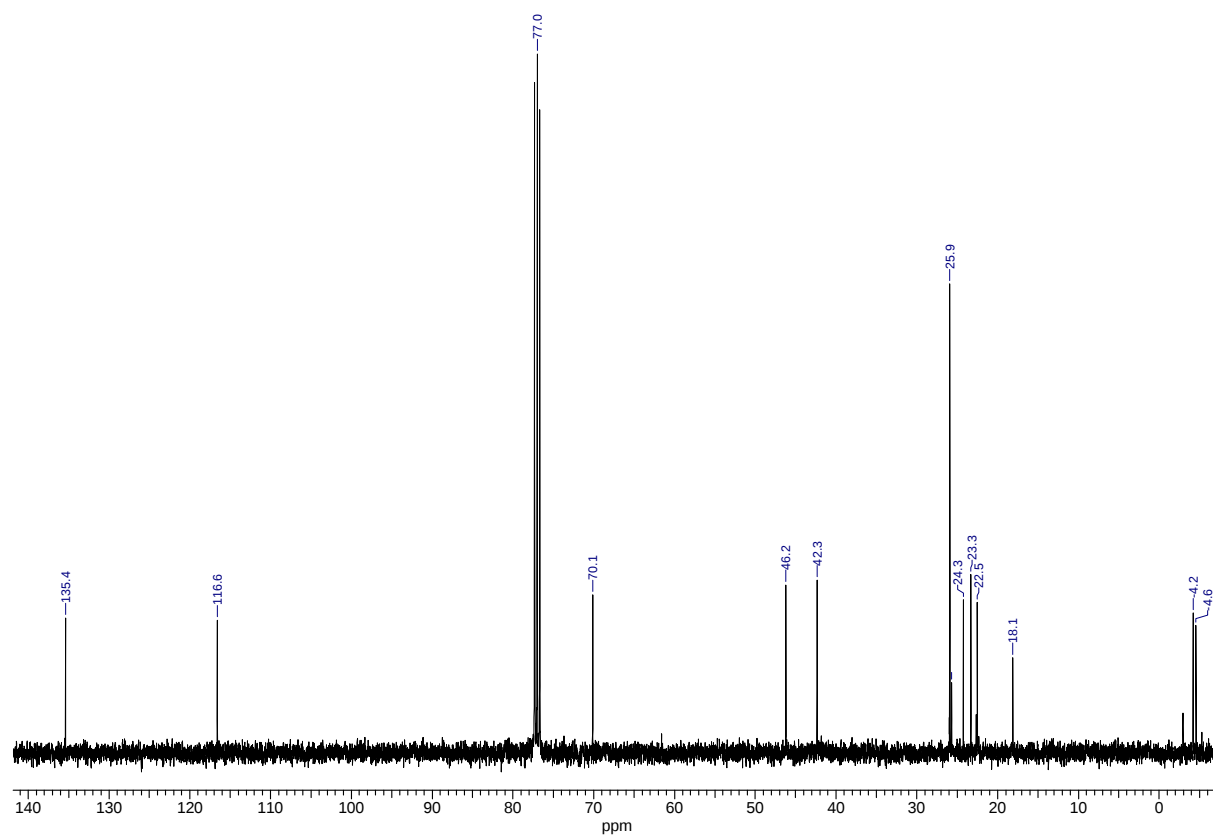
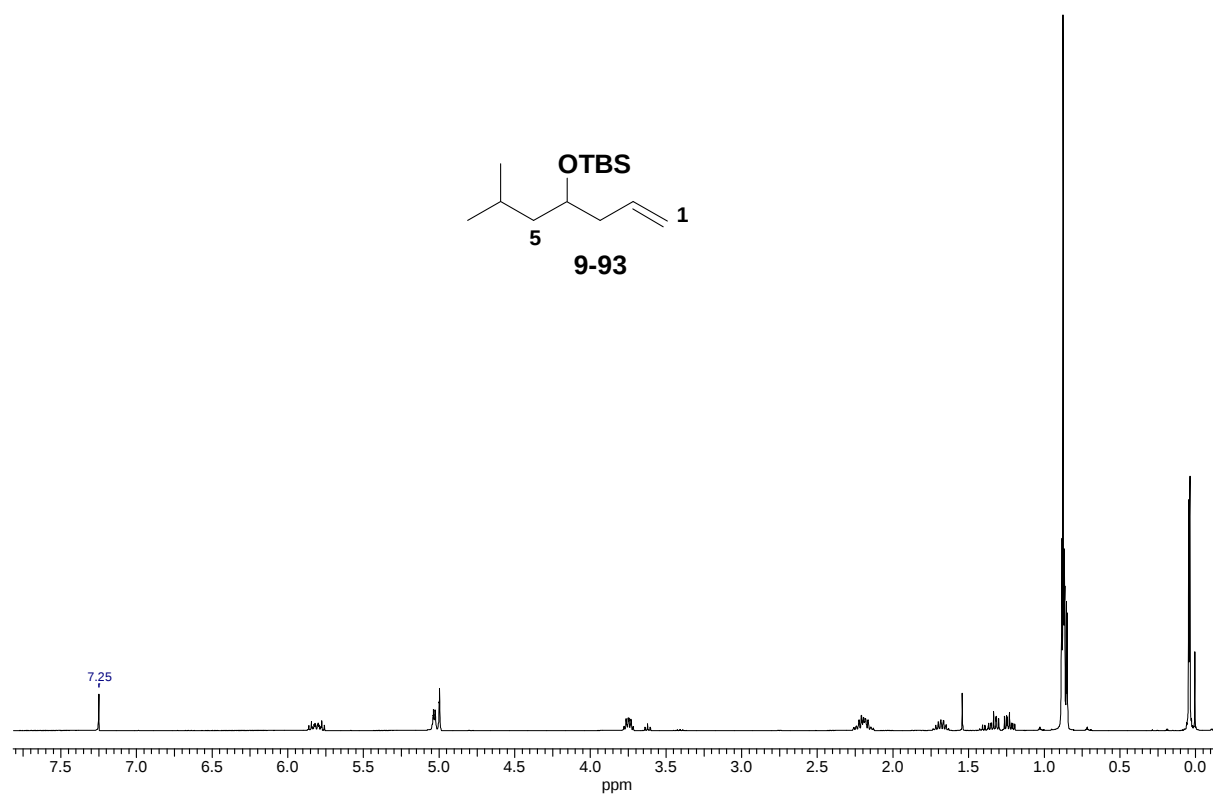


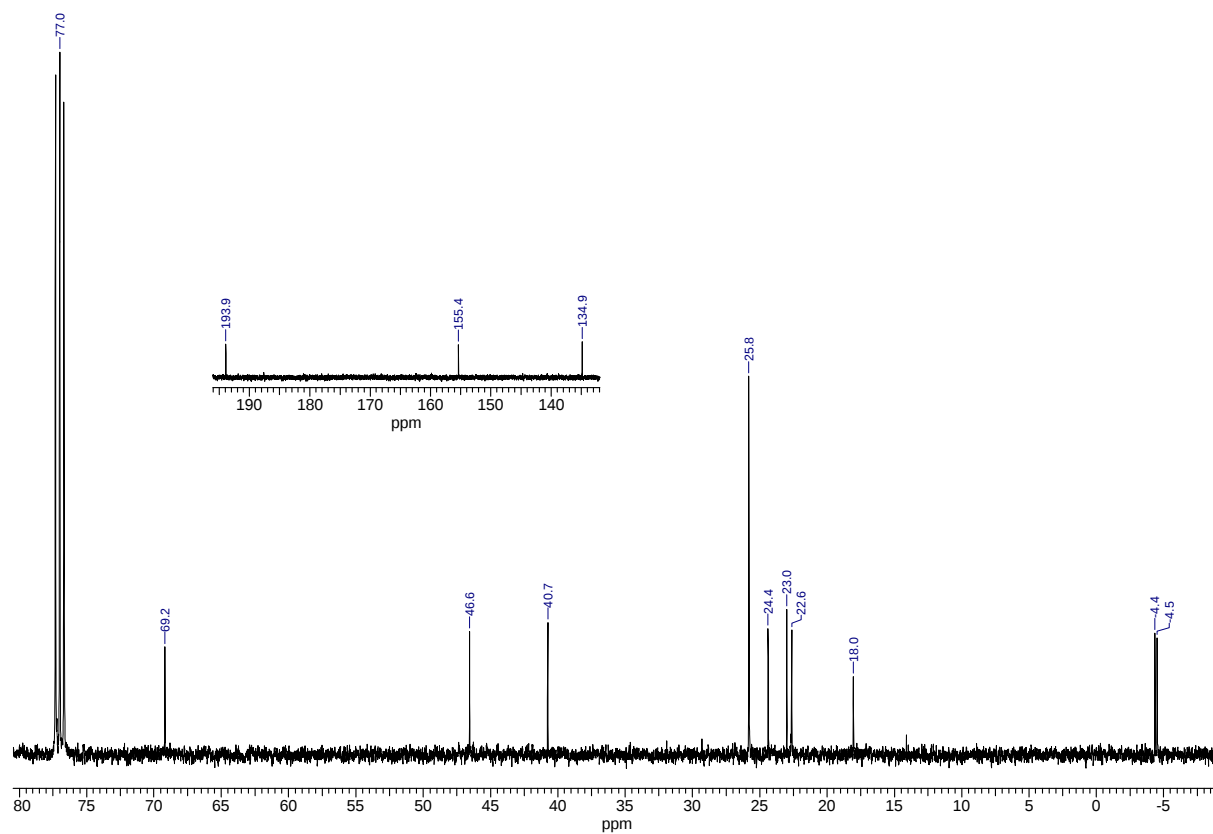
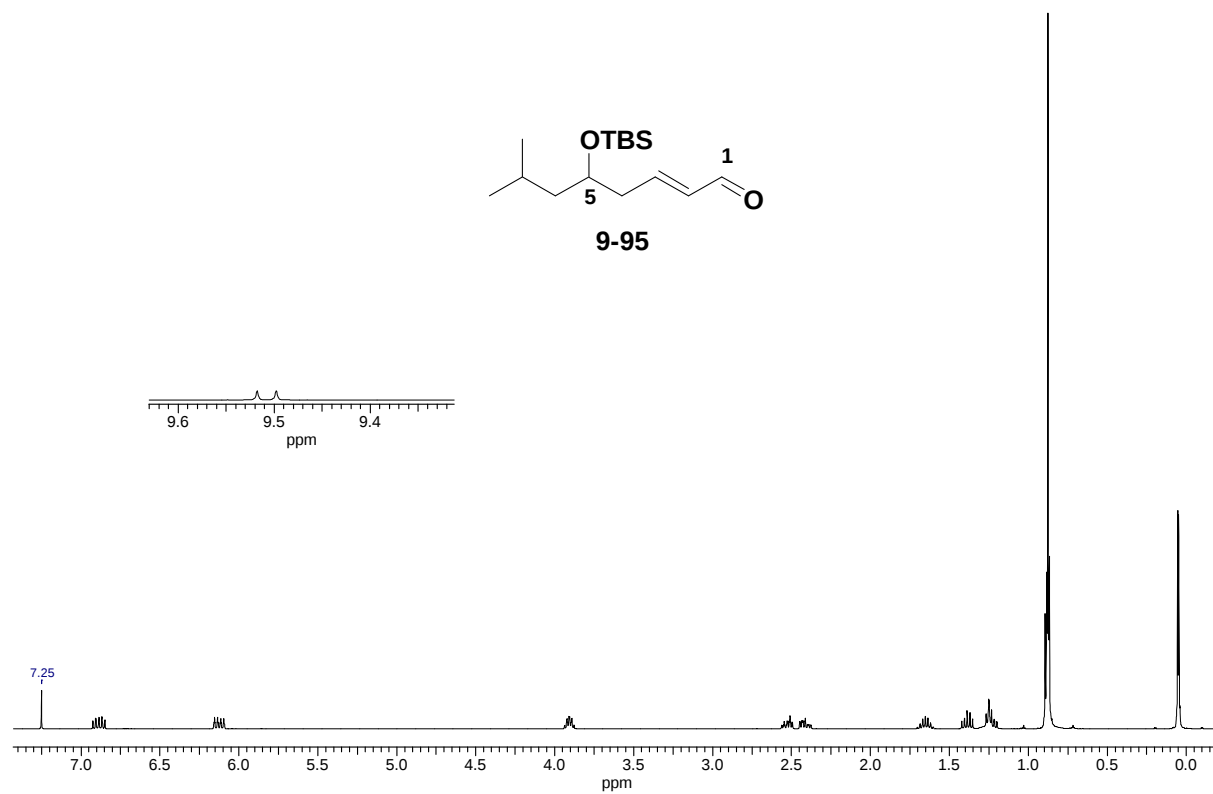


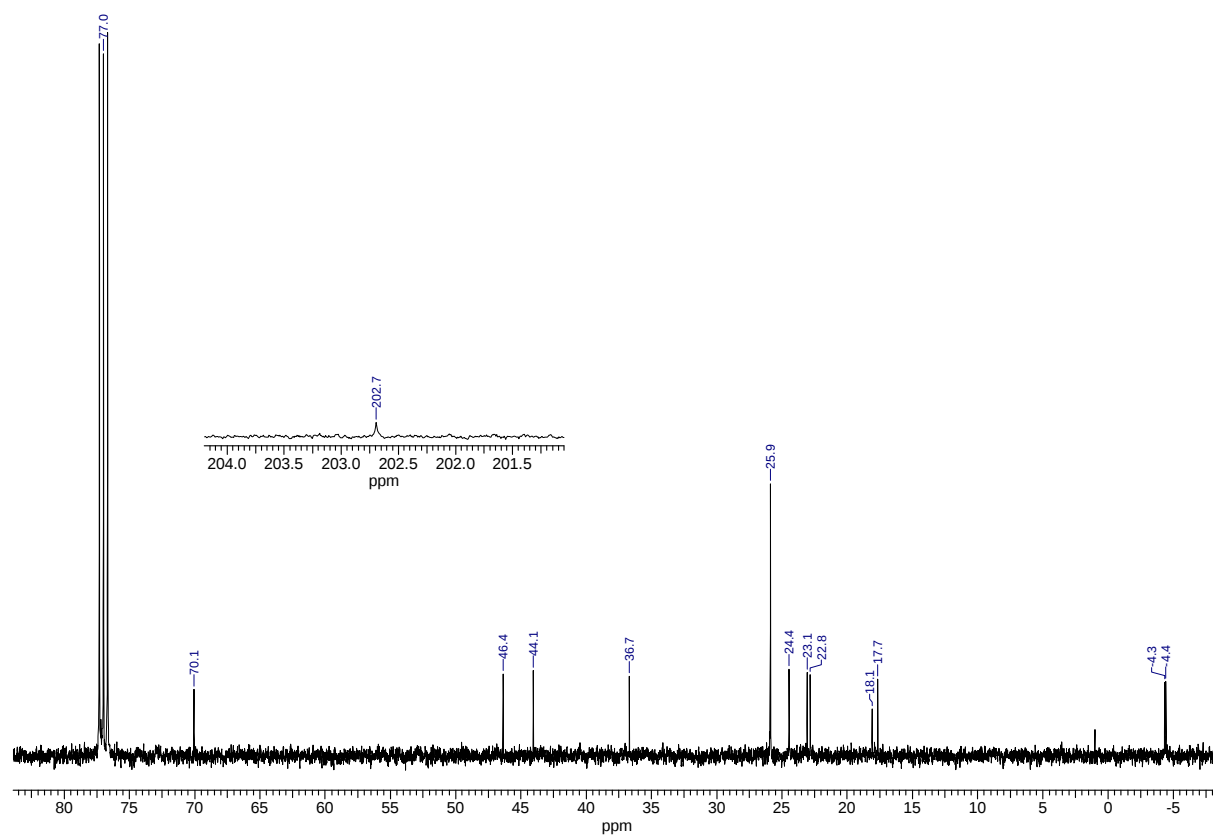
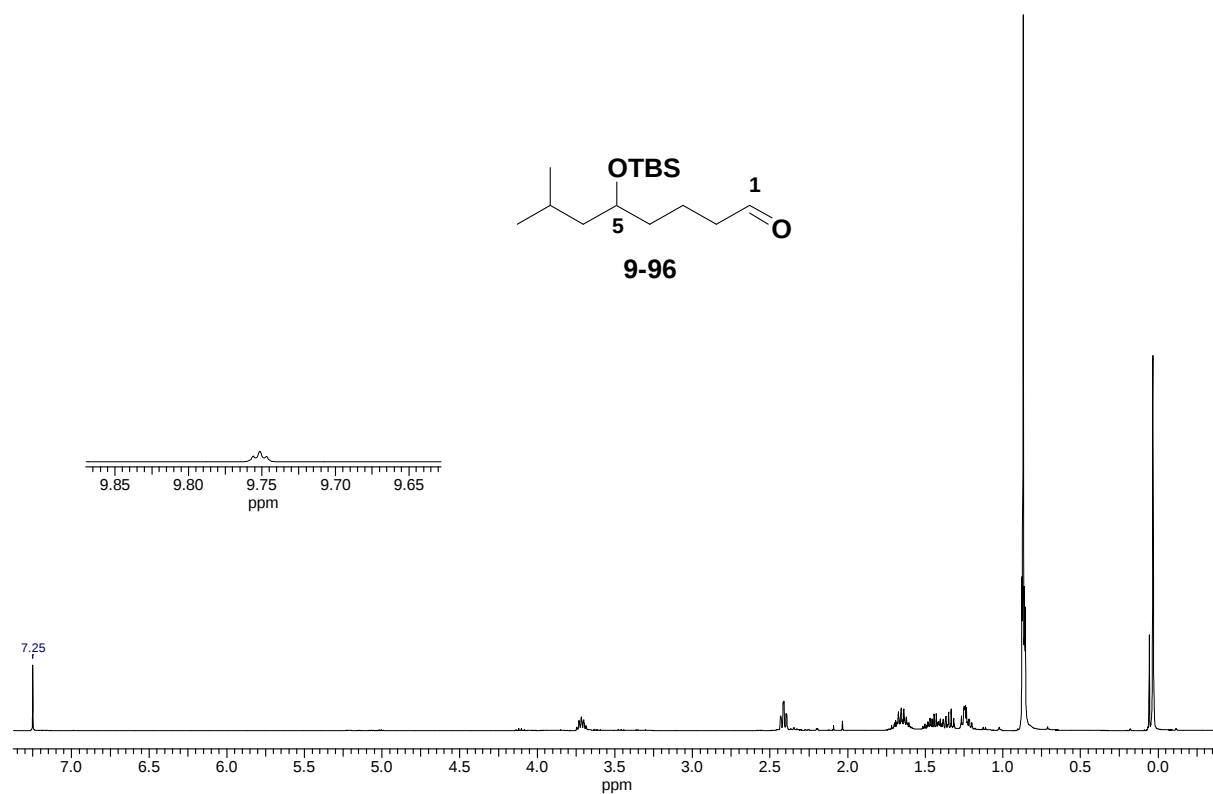


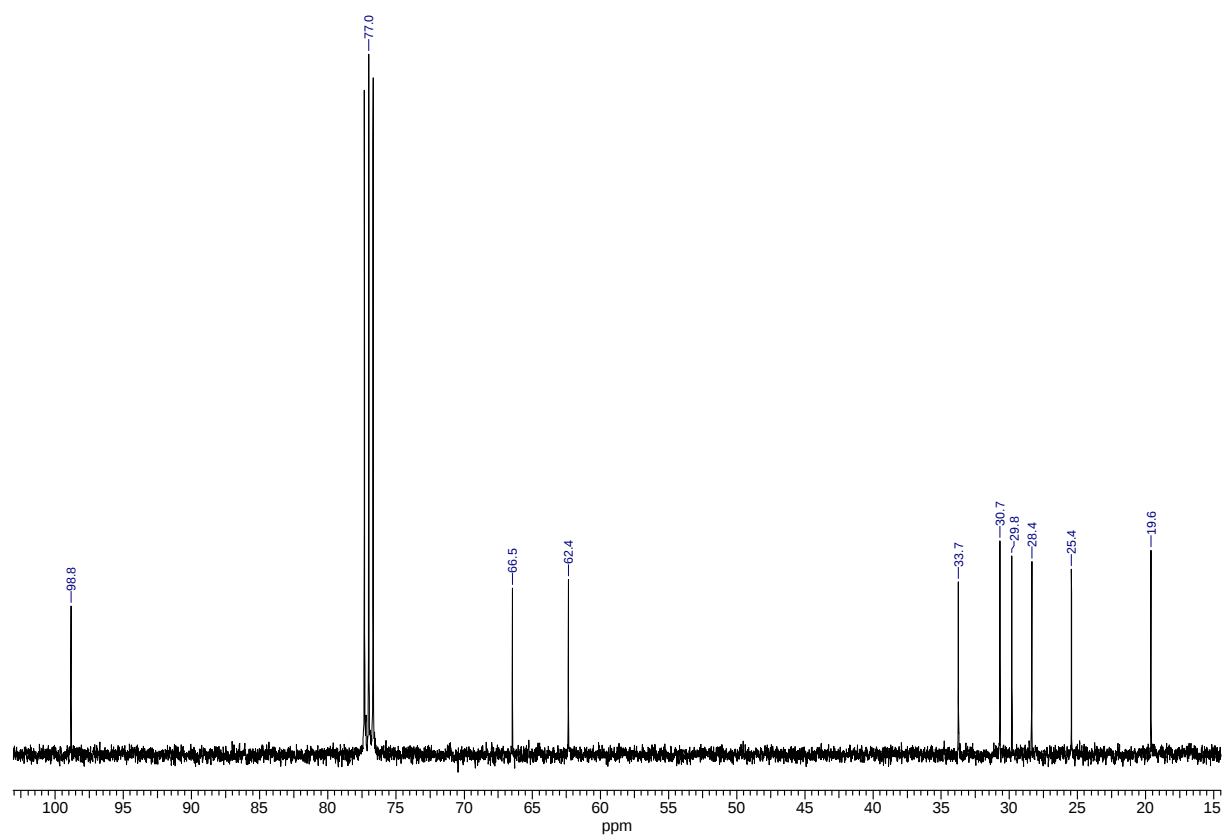
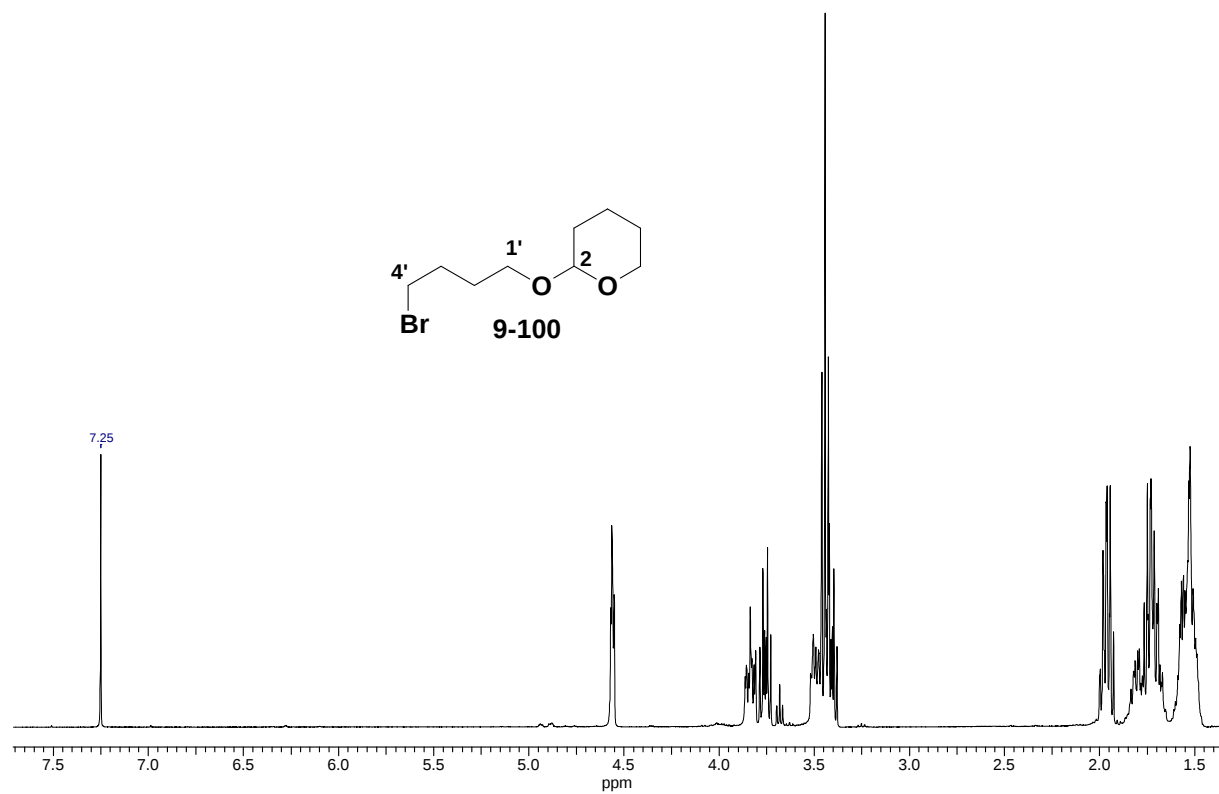


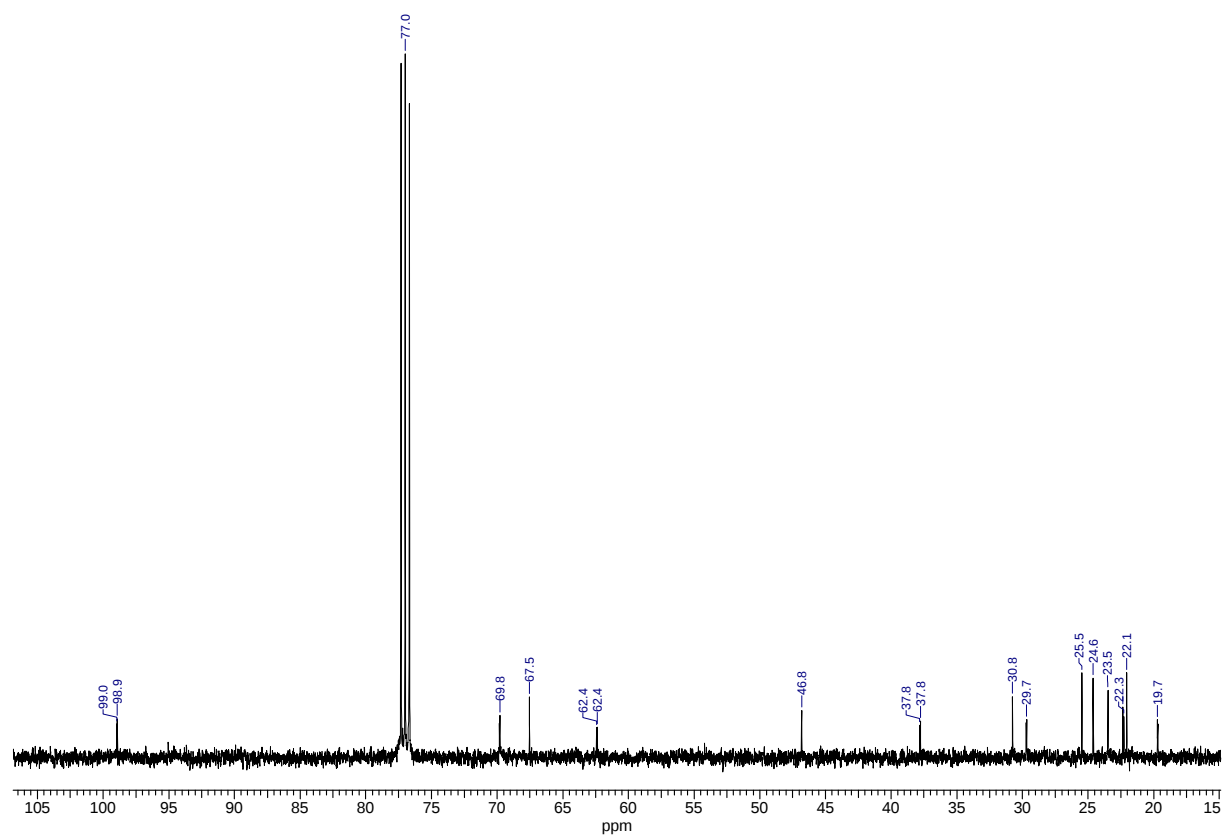
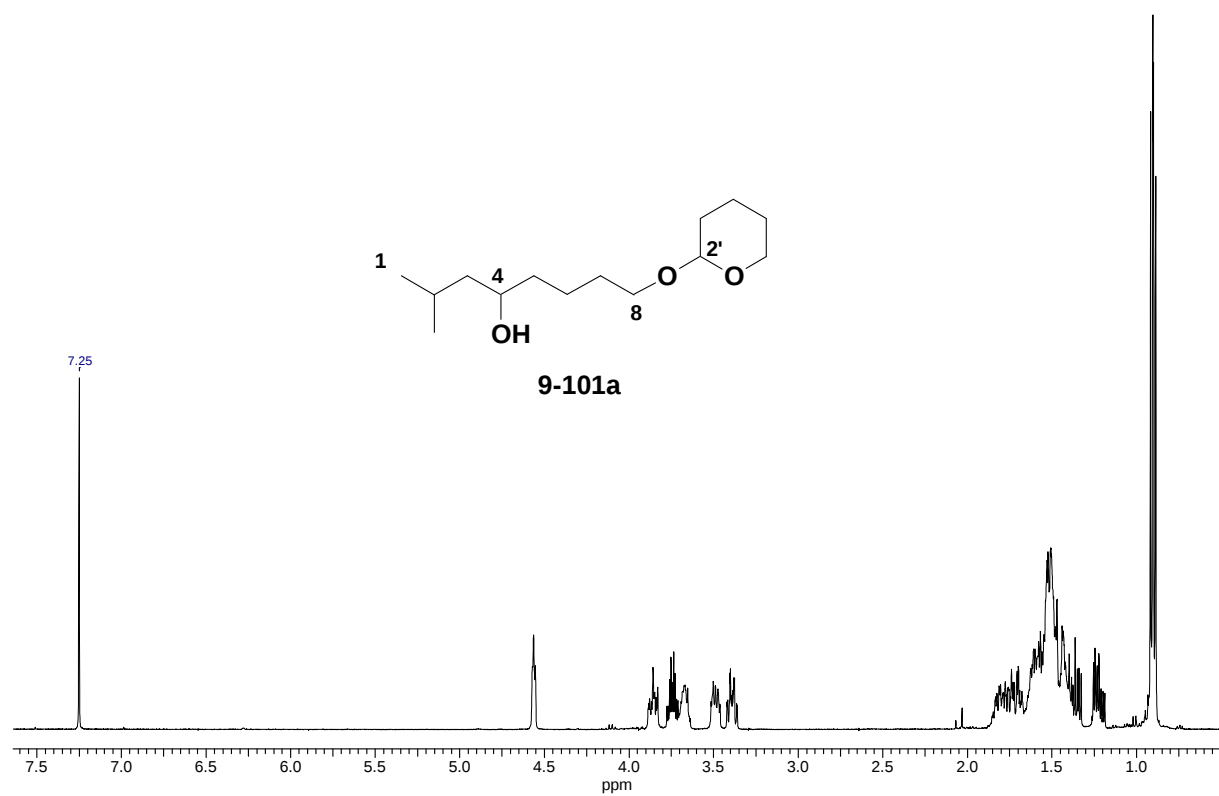


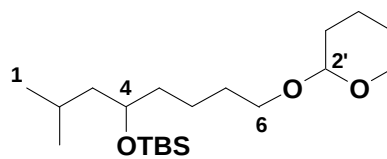




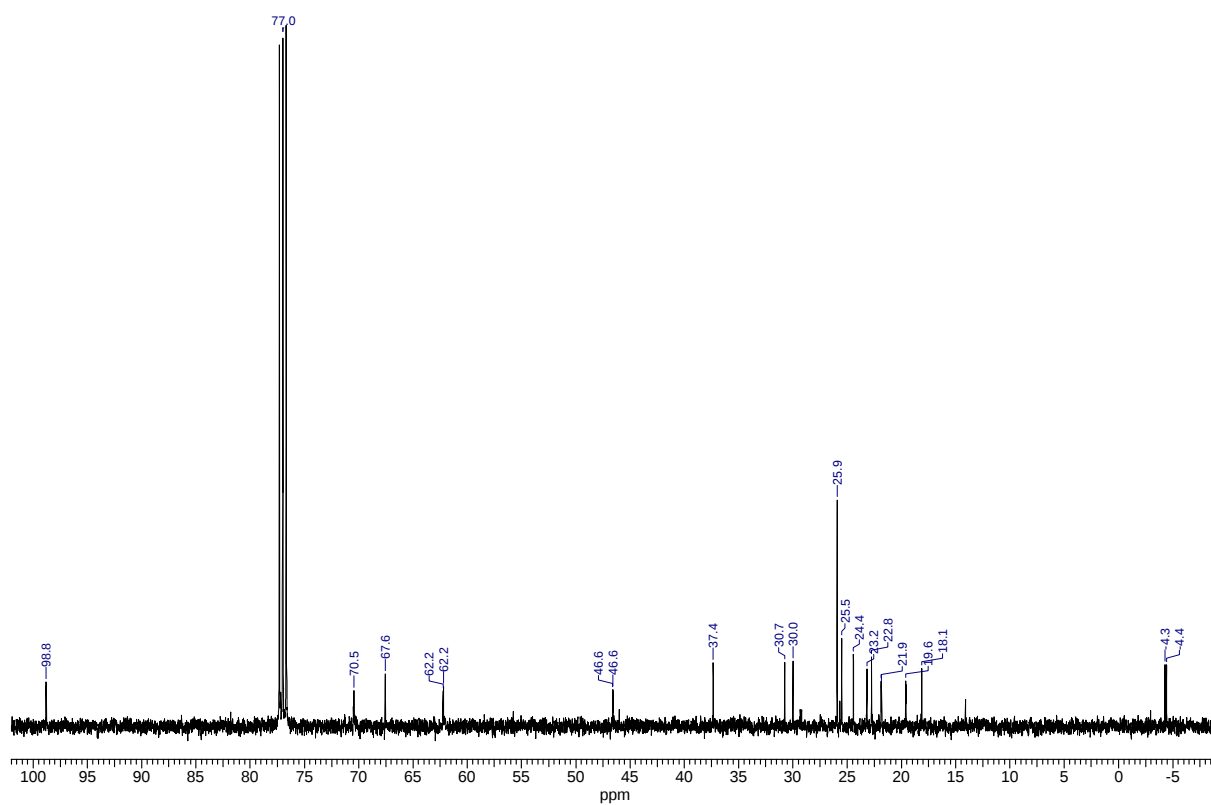
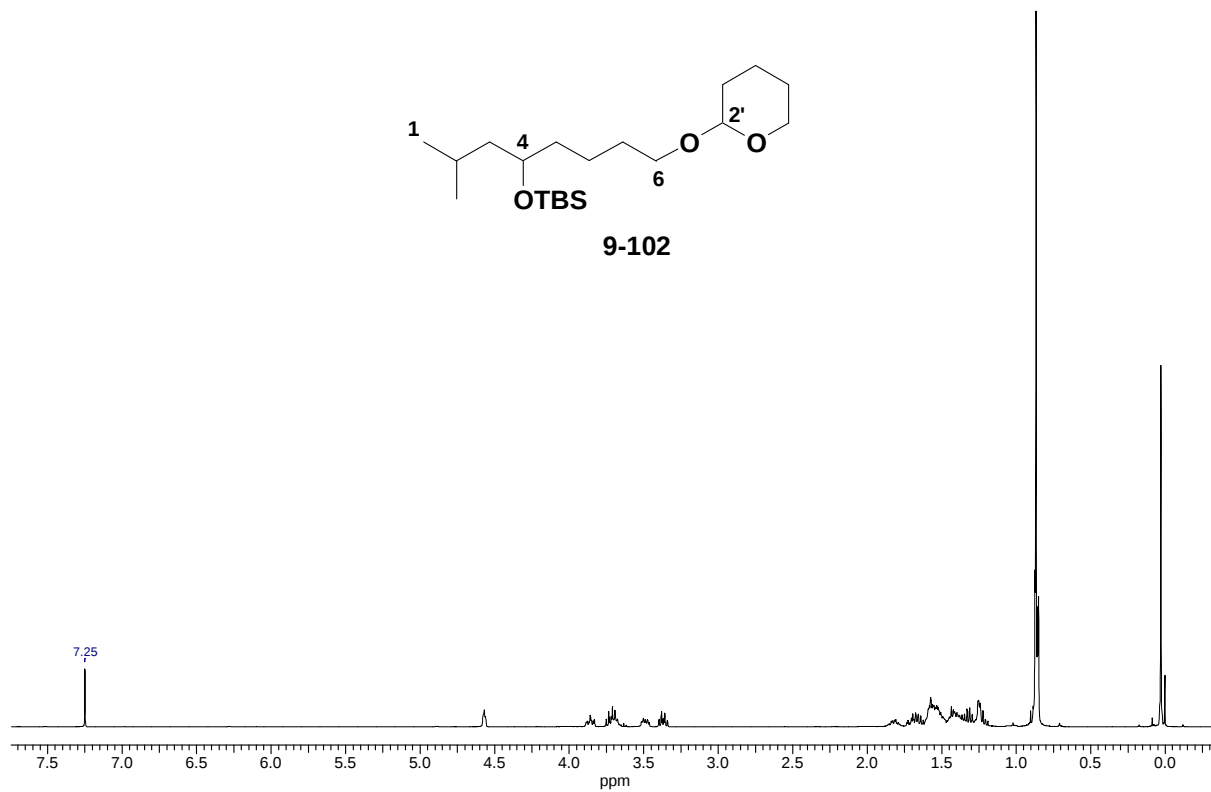


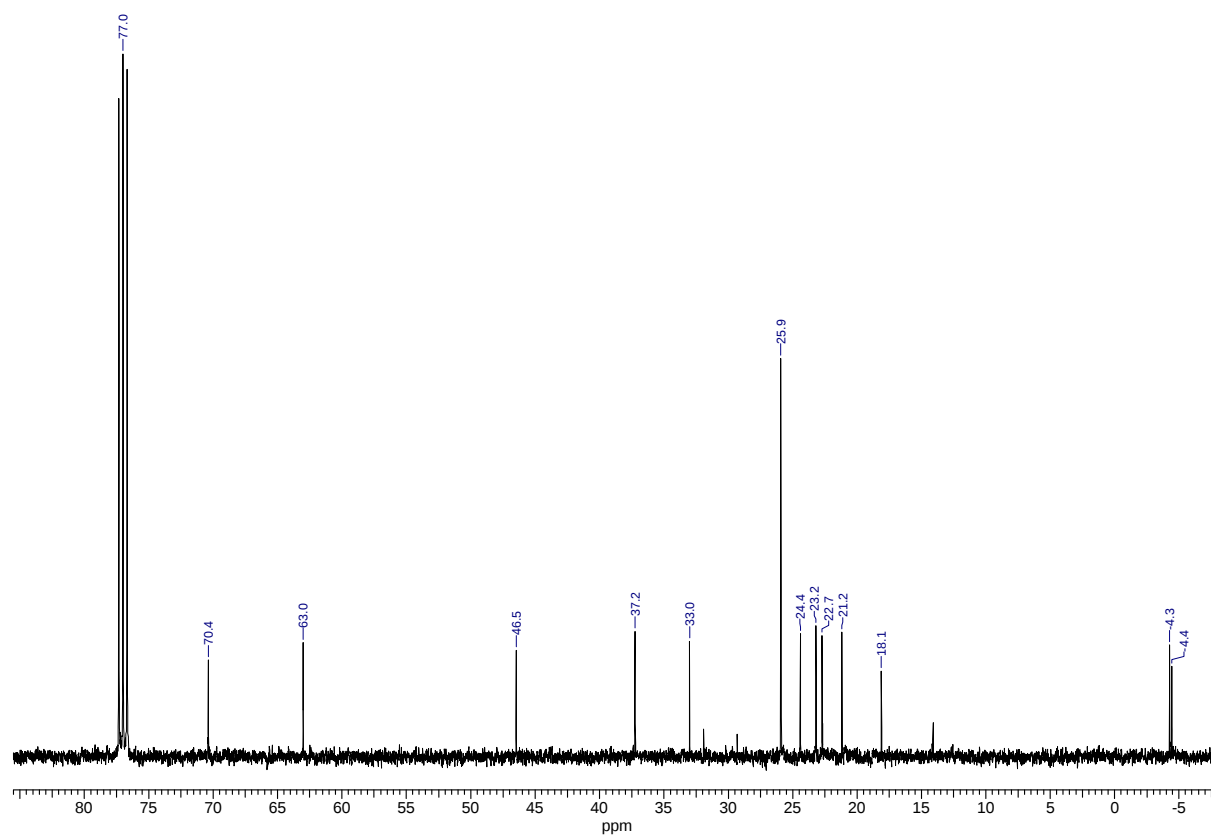
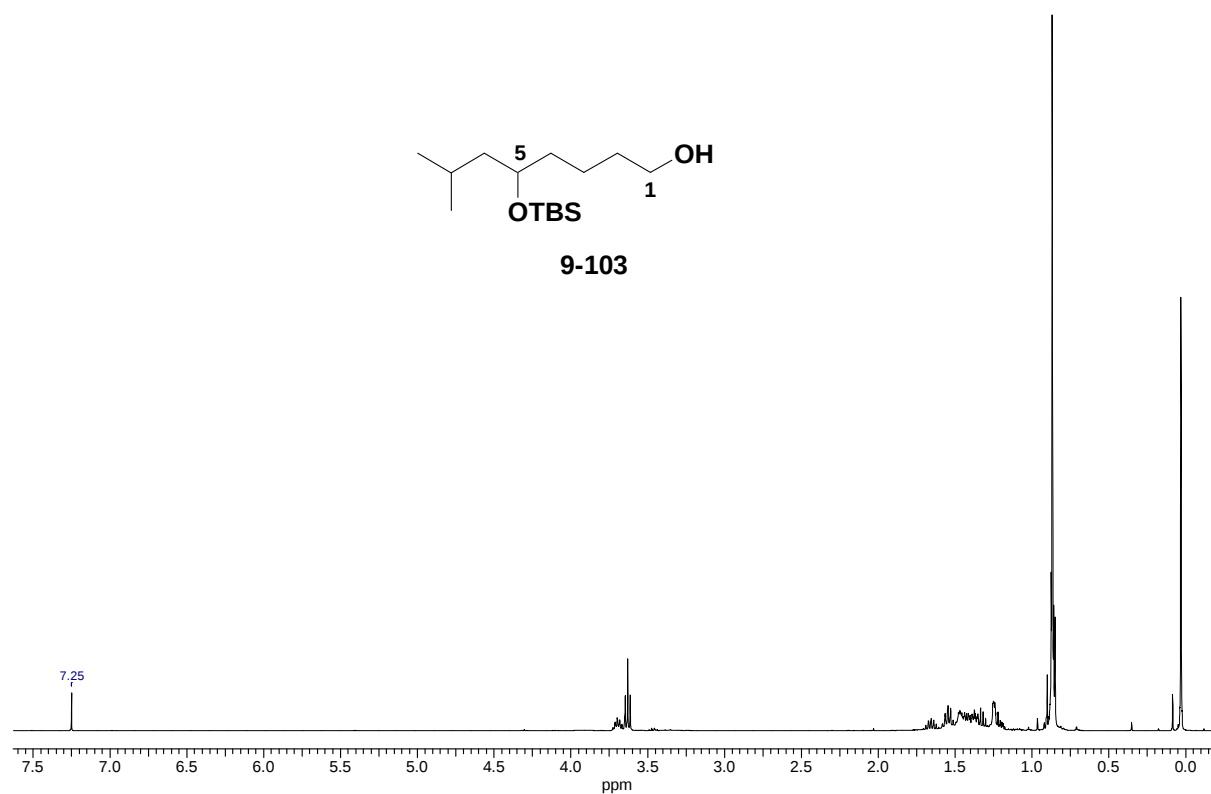


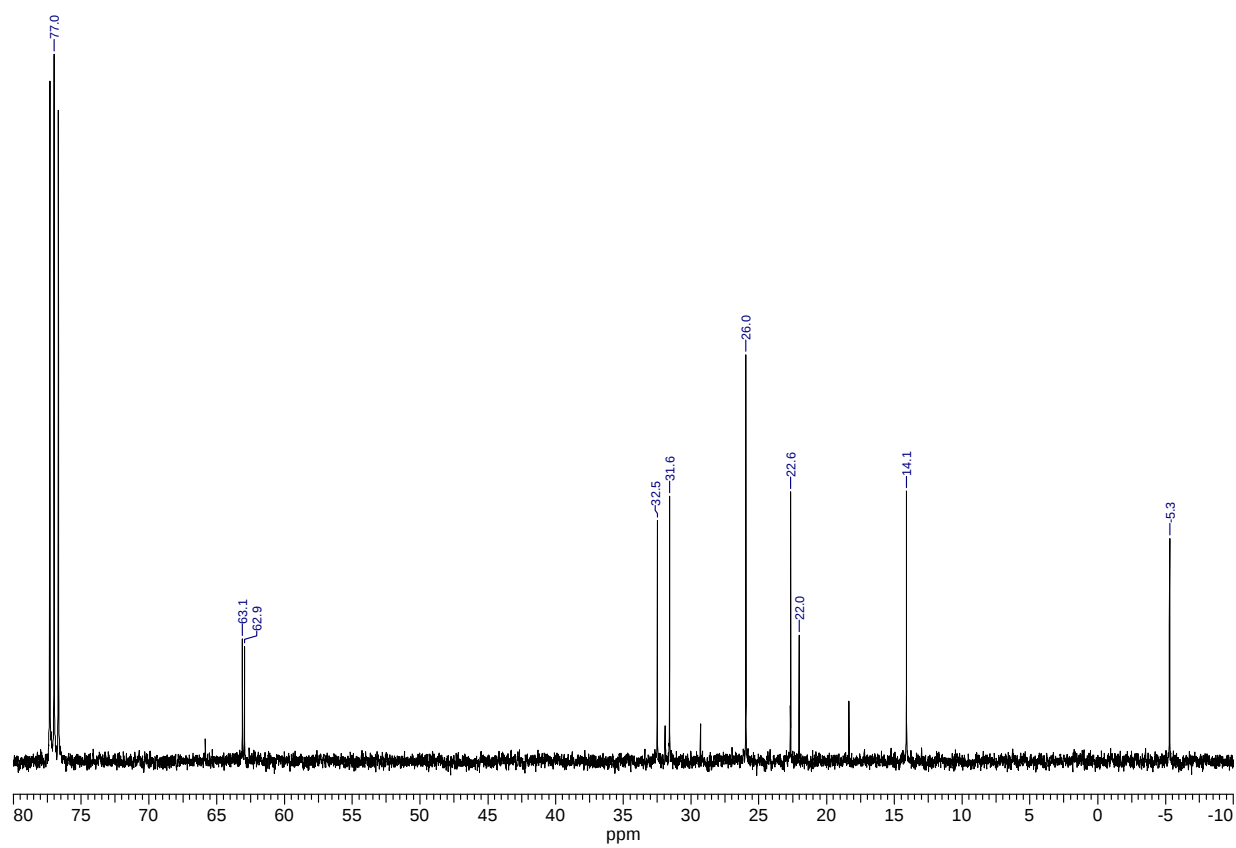
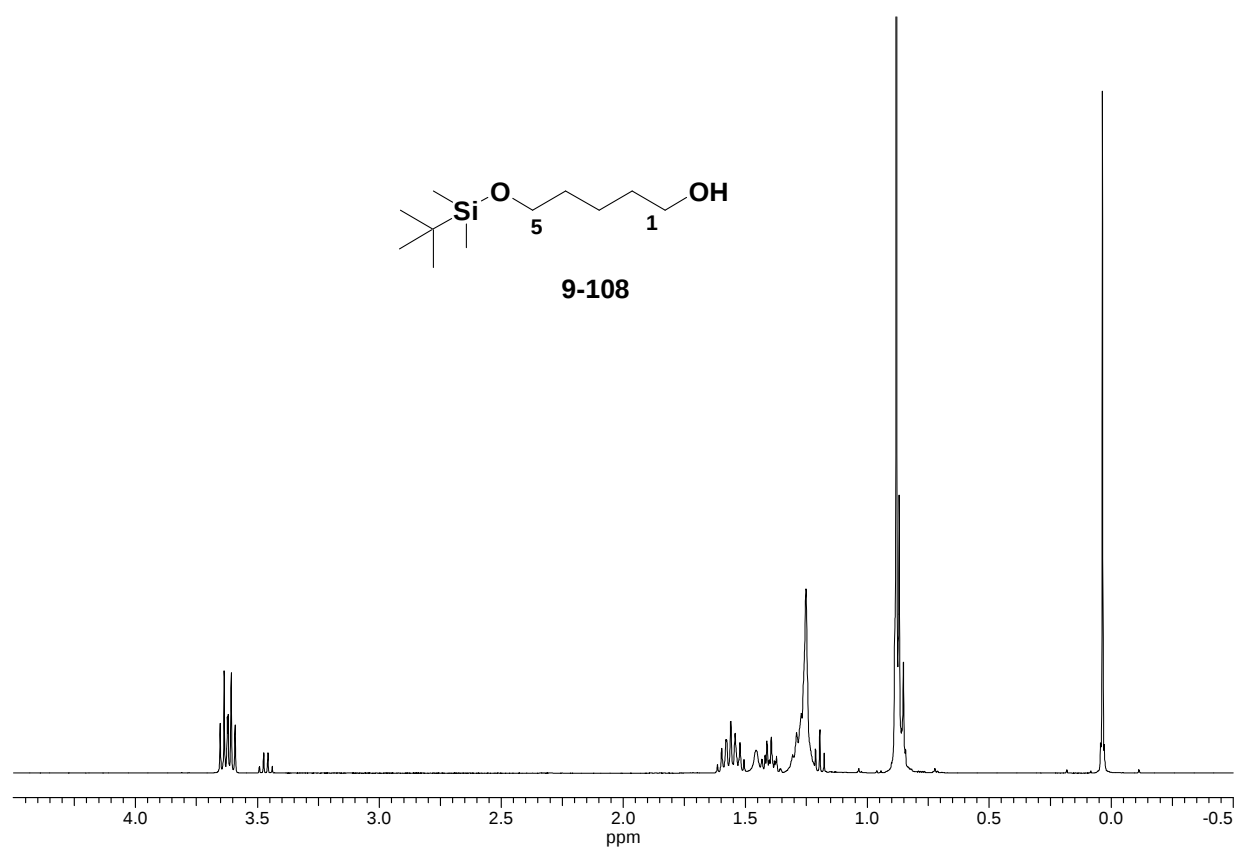


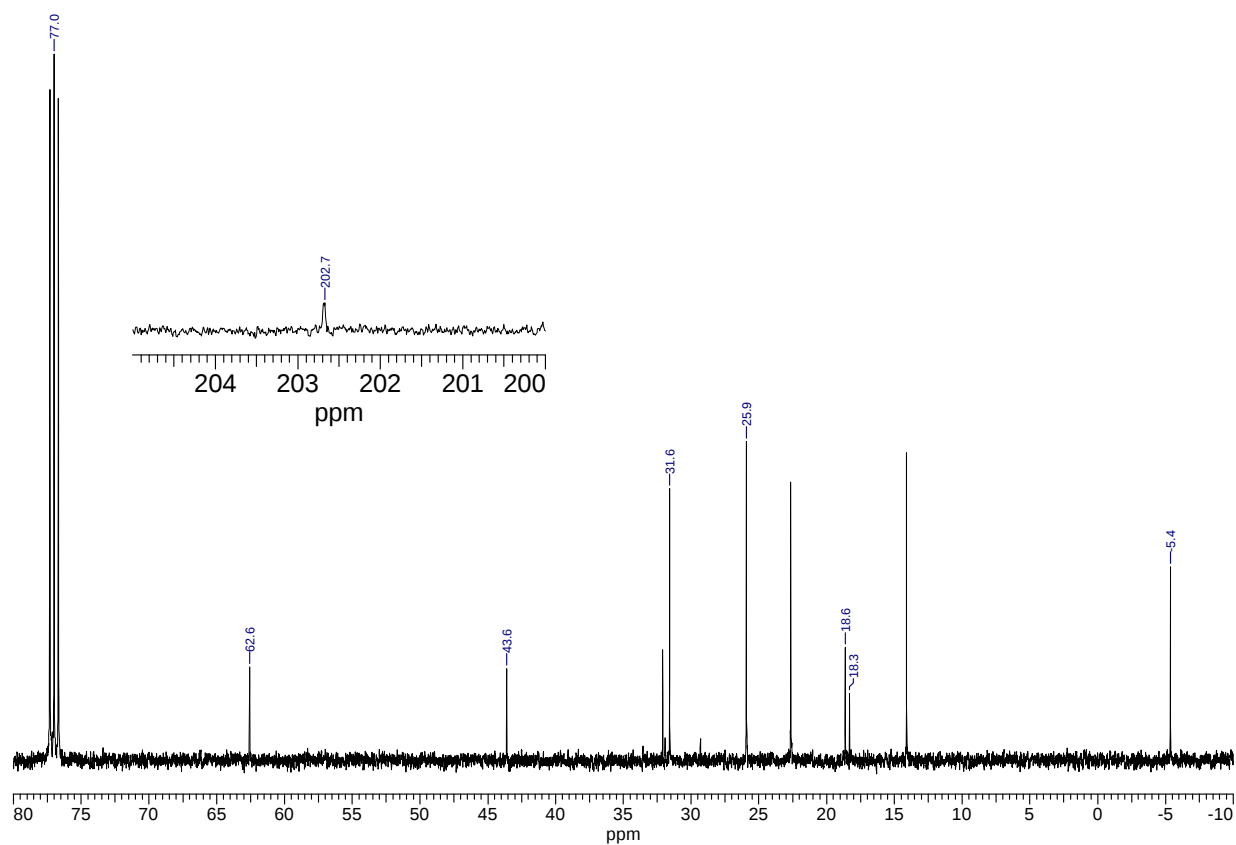
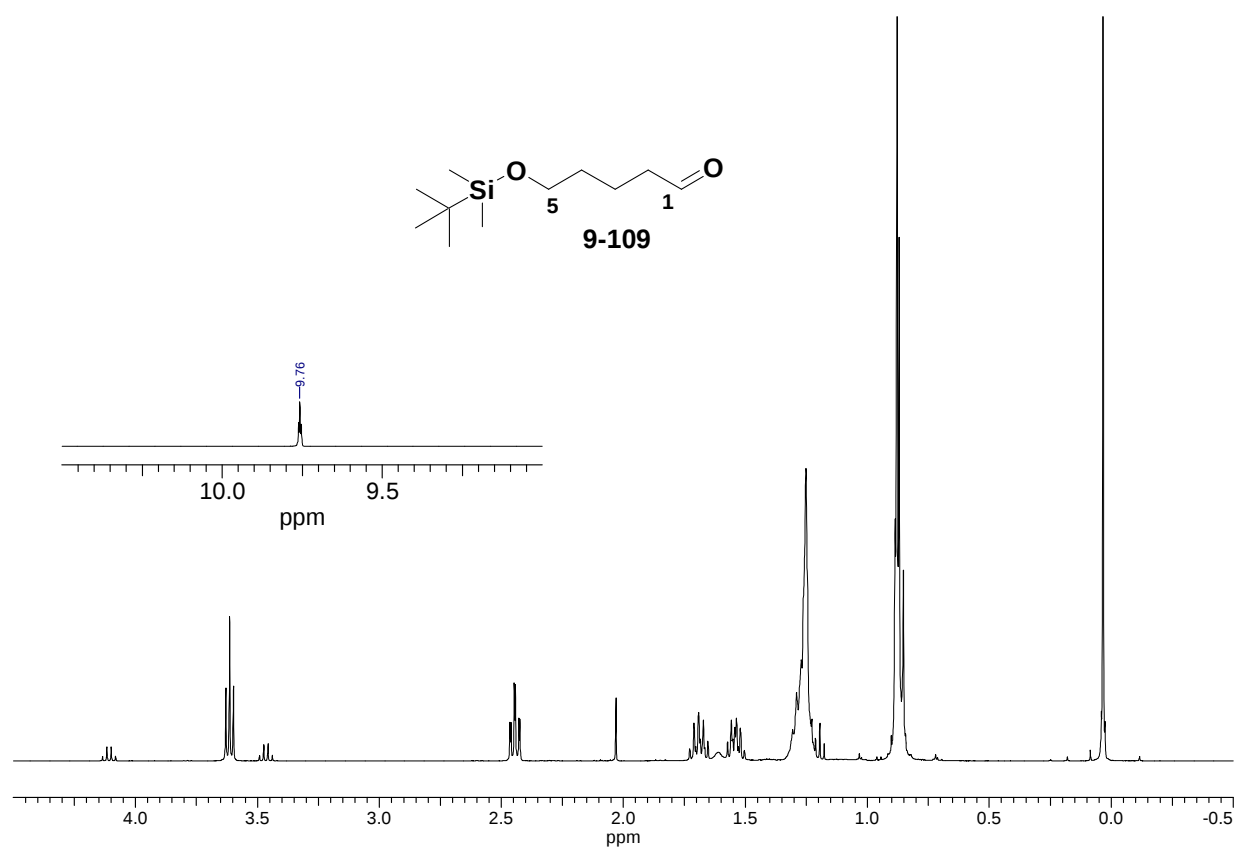


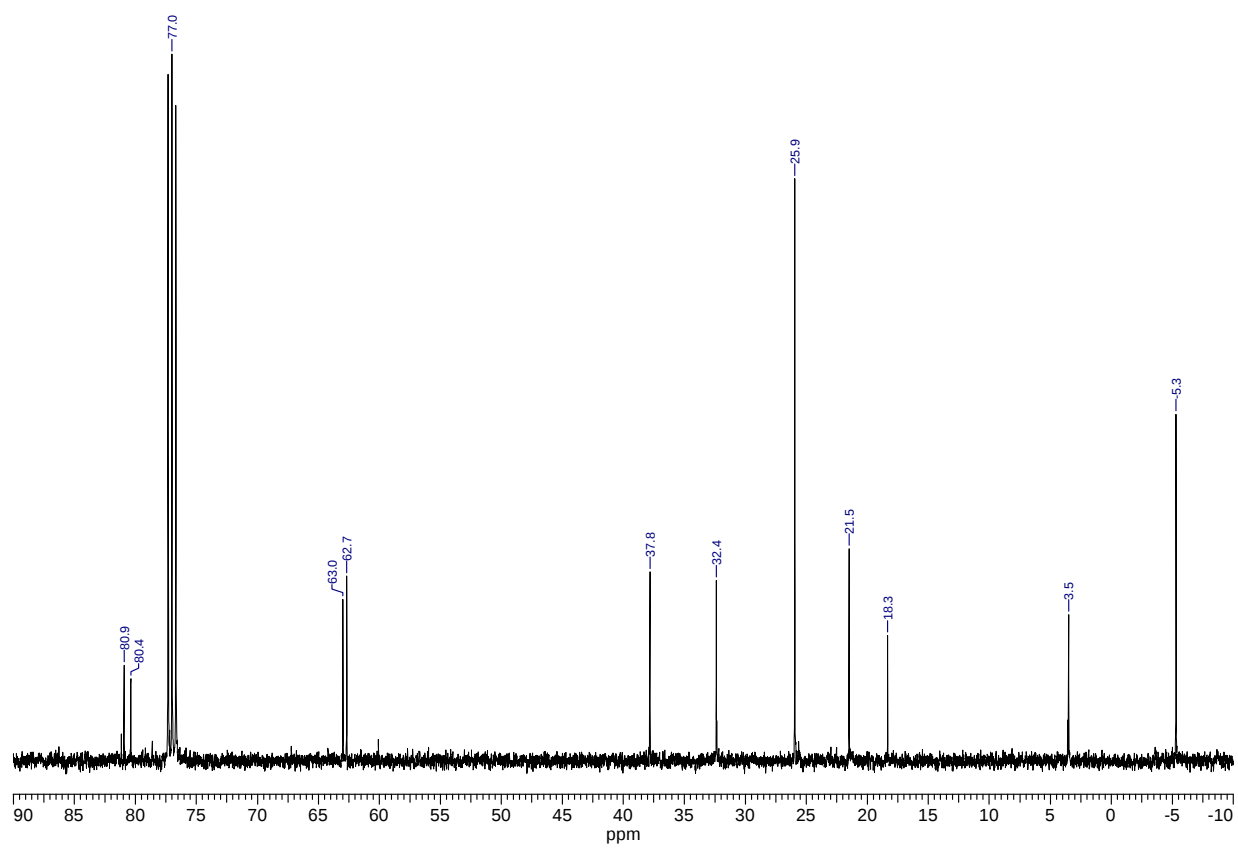
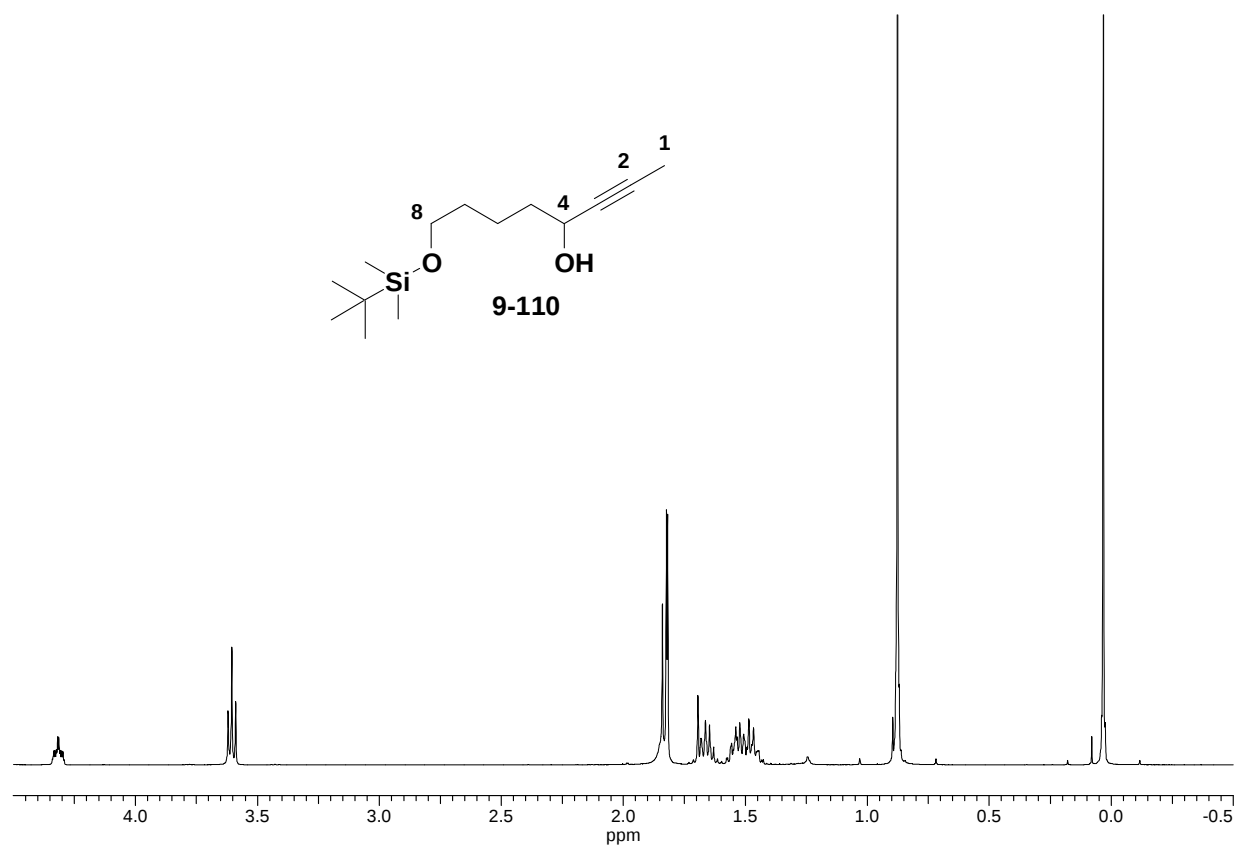
9-102

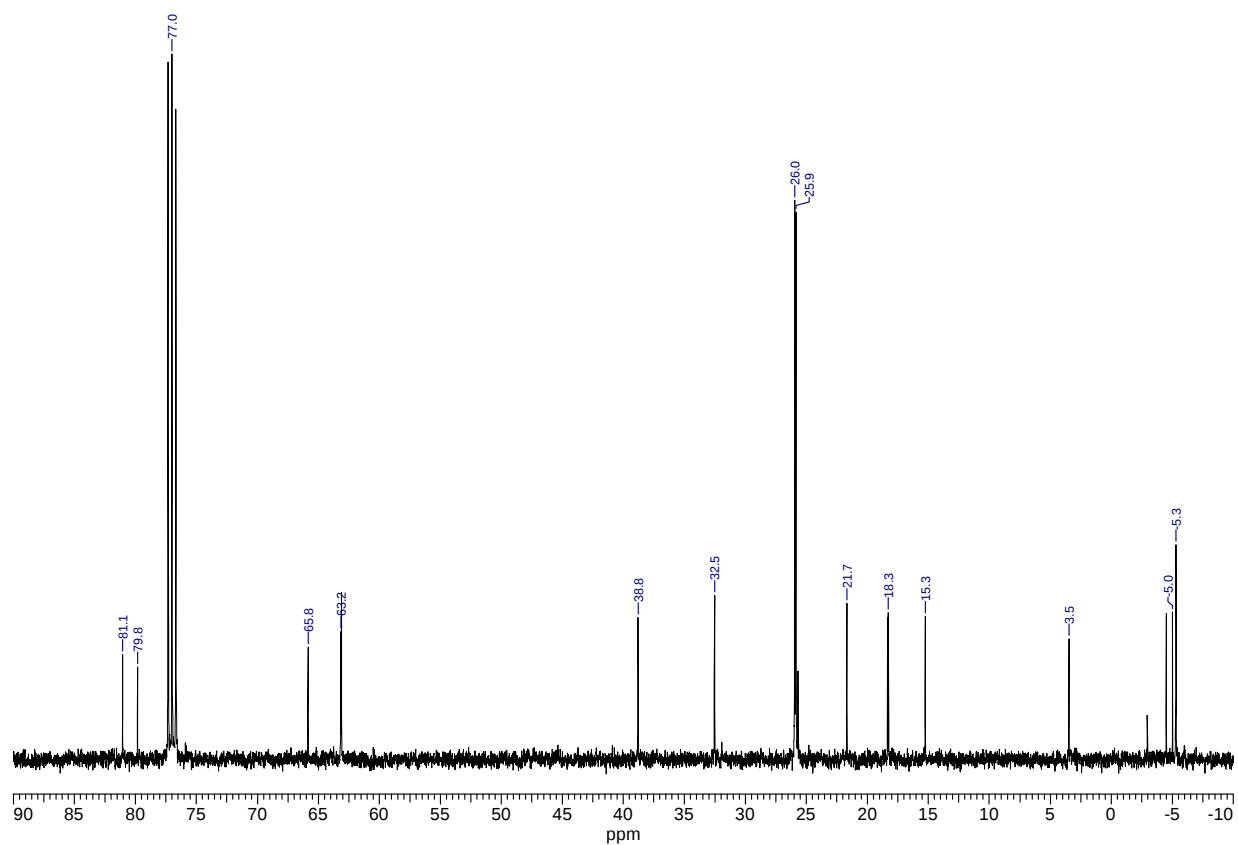
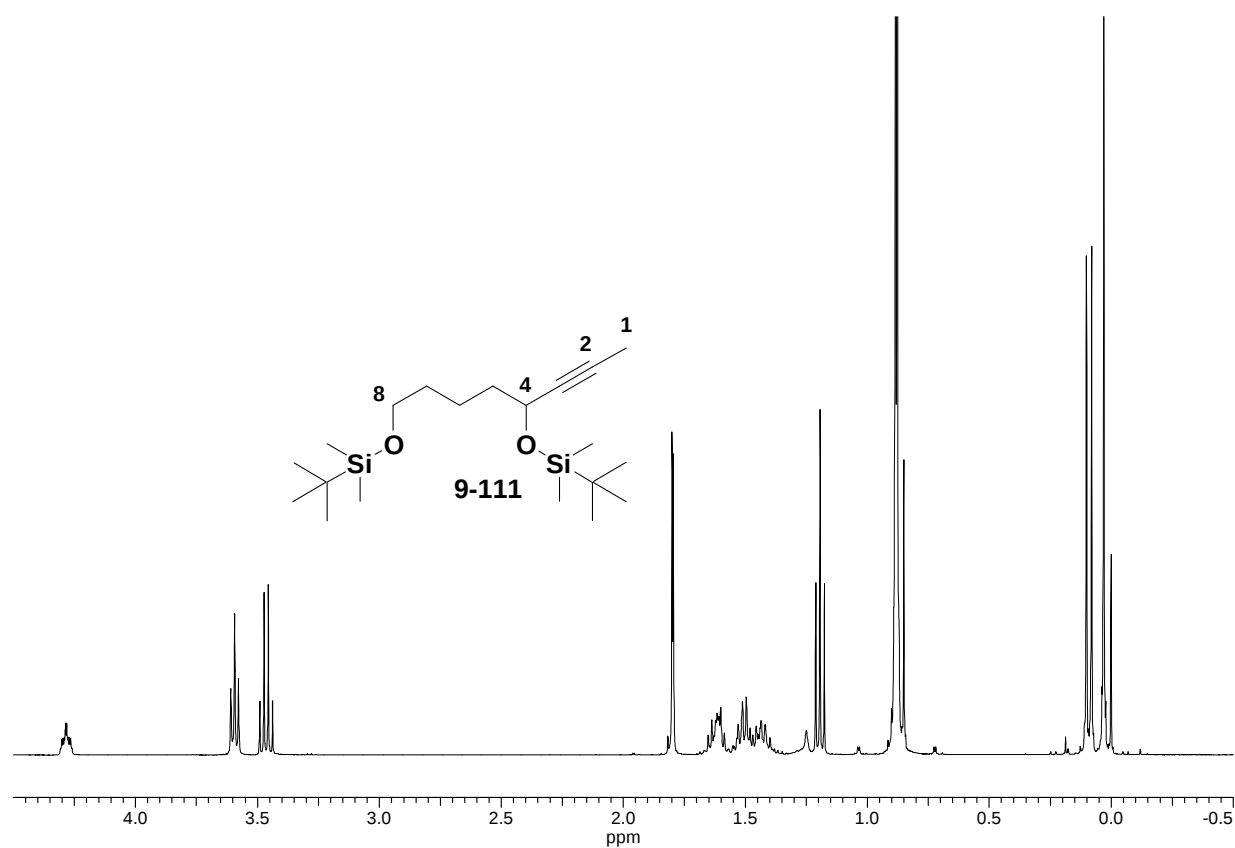


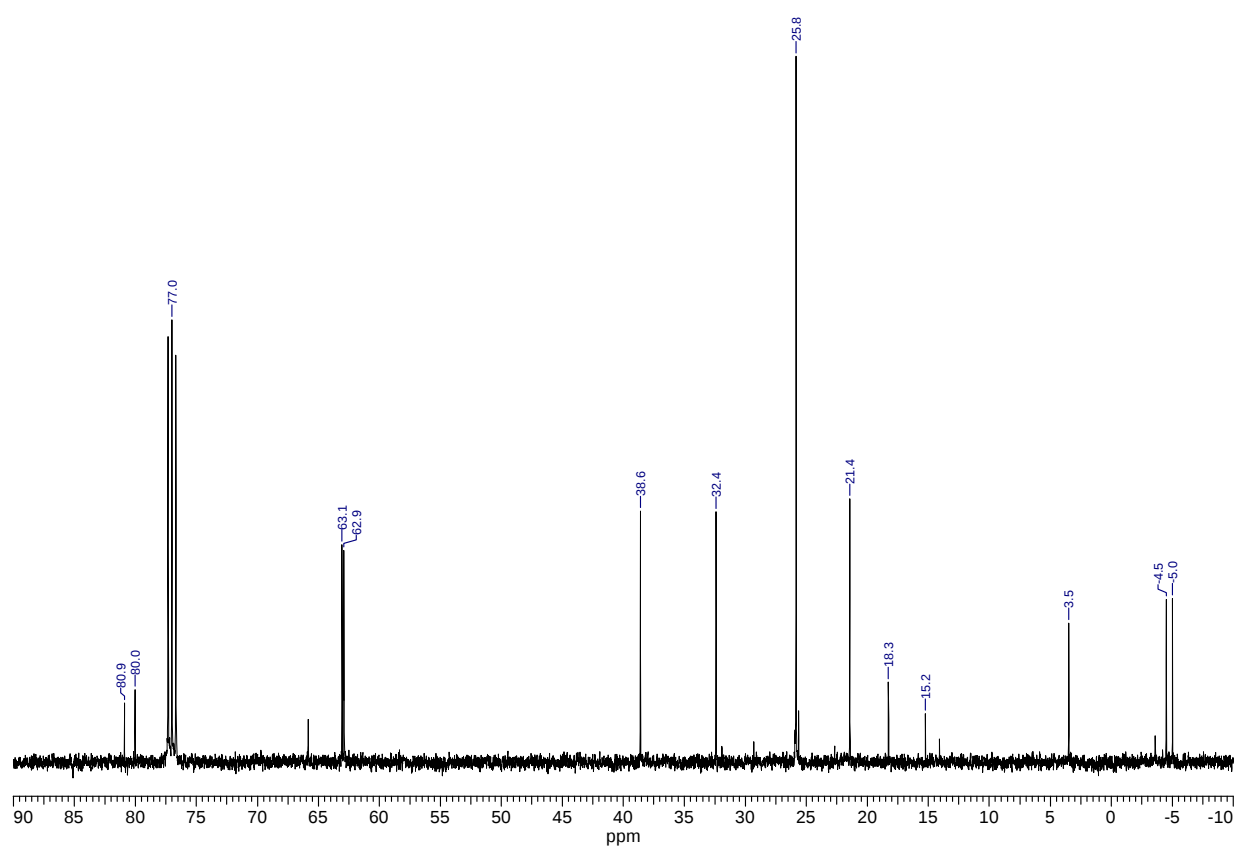
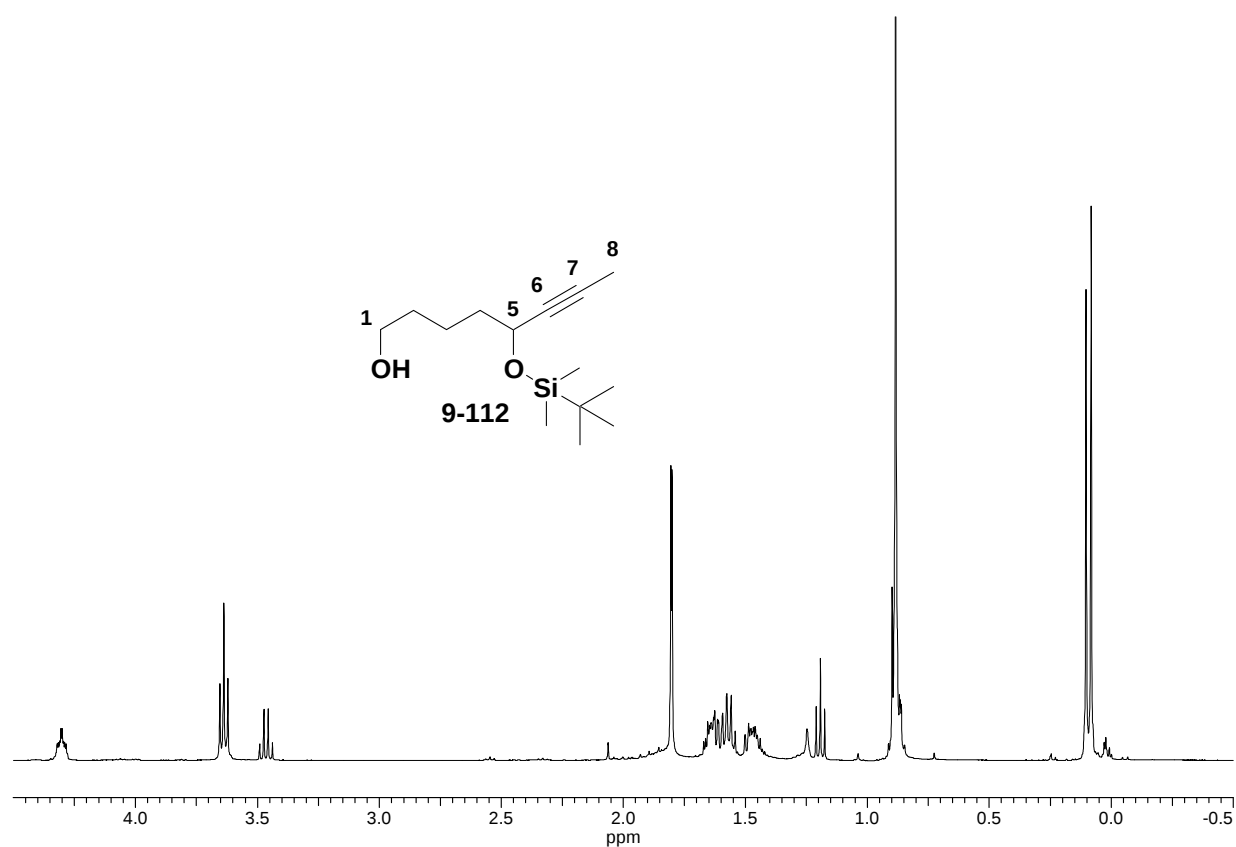


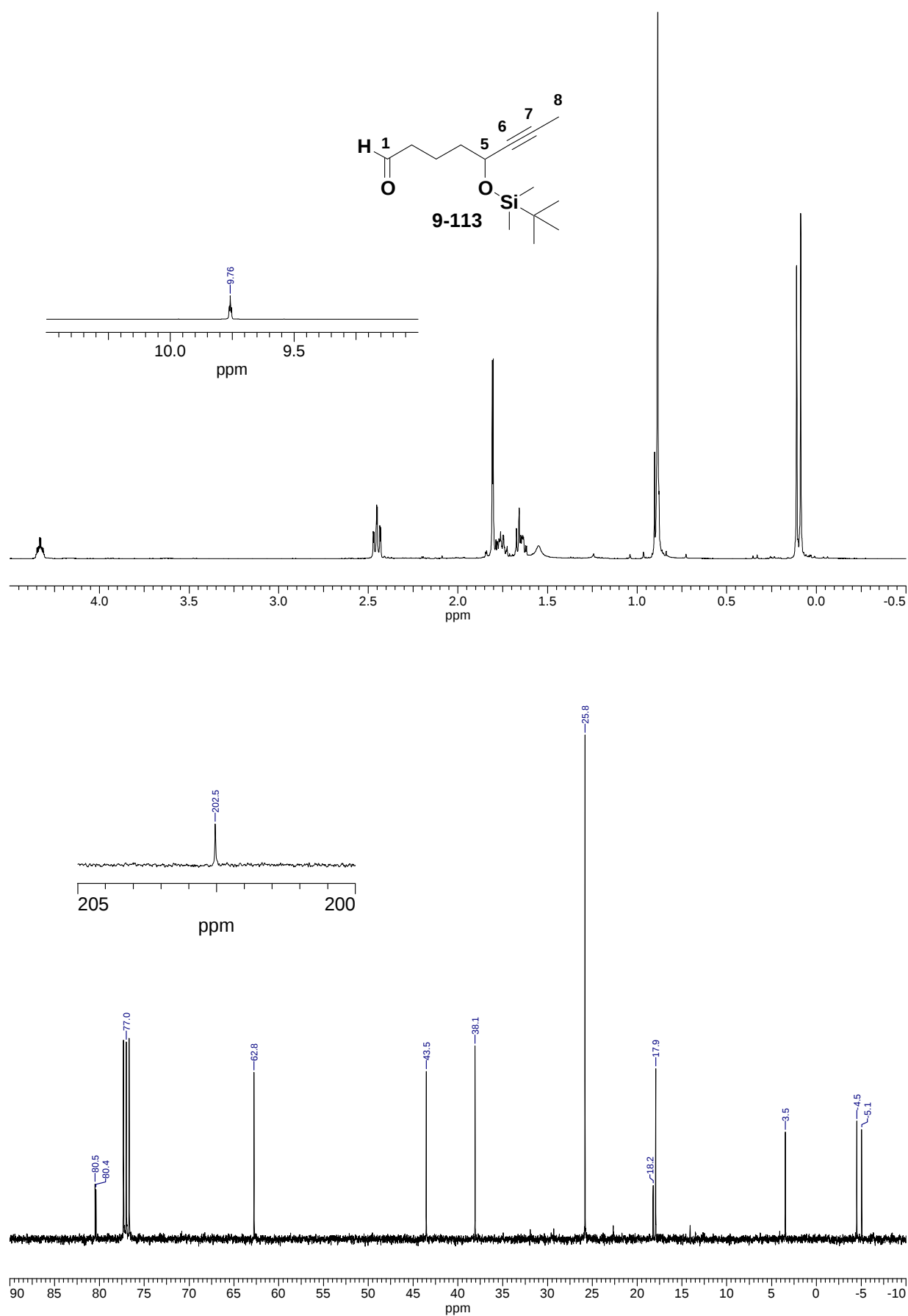


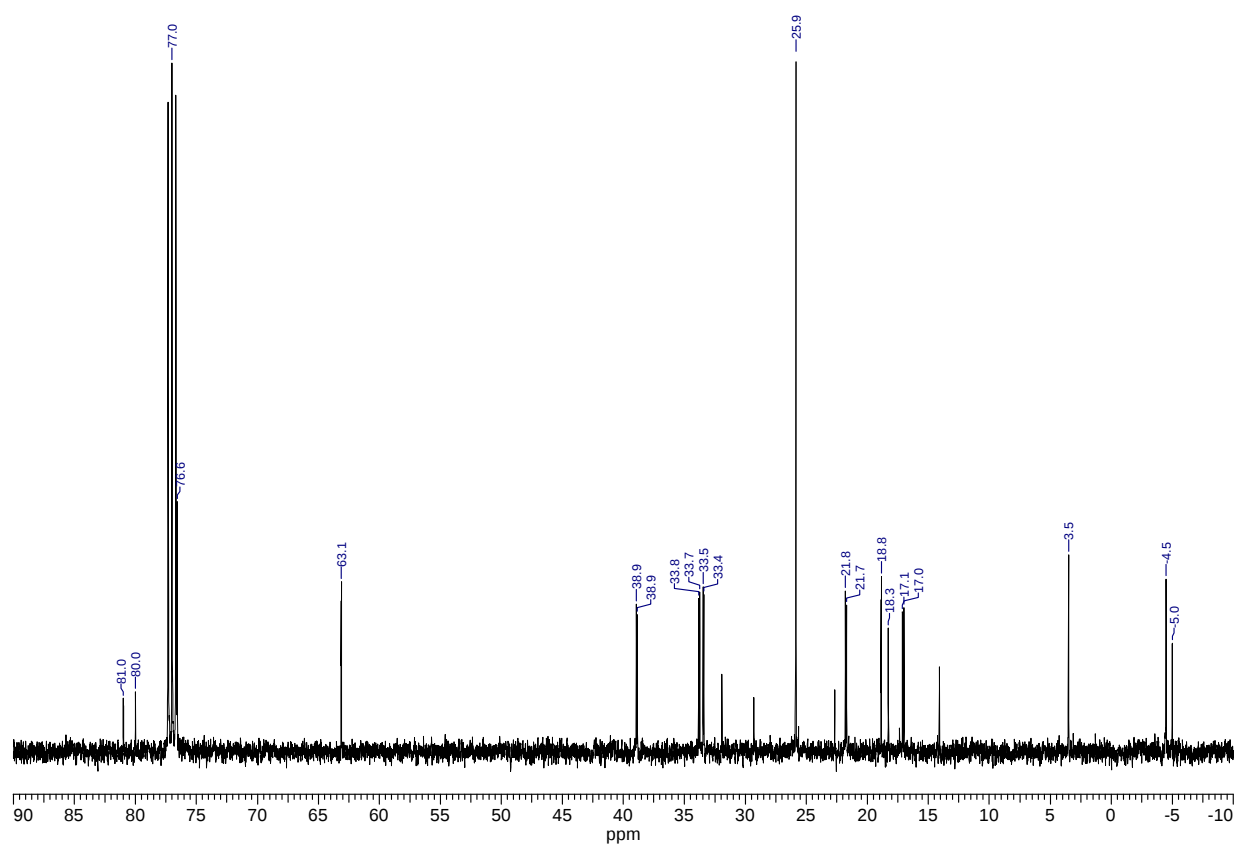
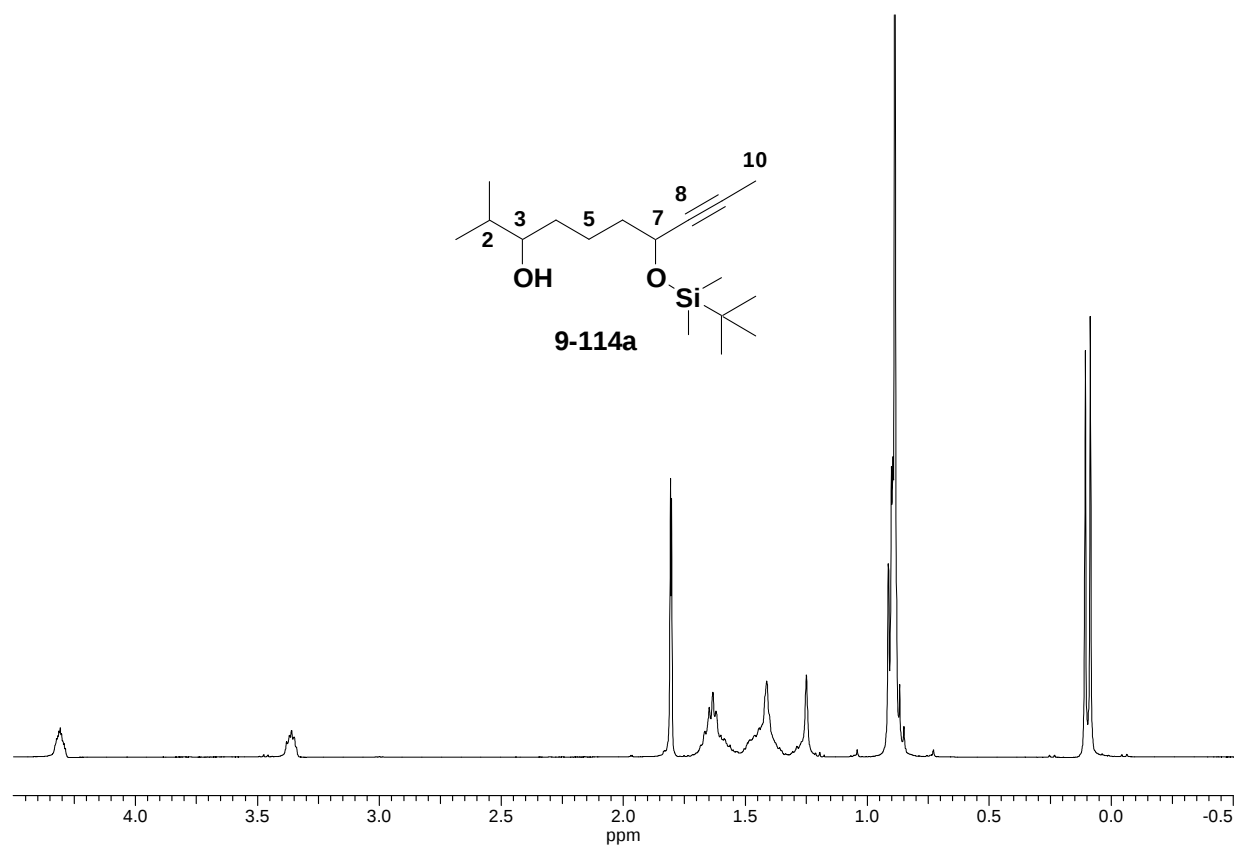


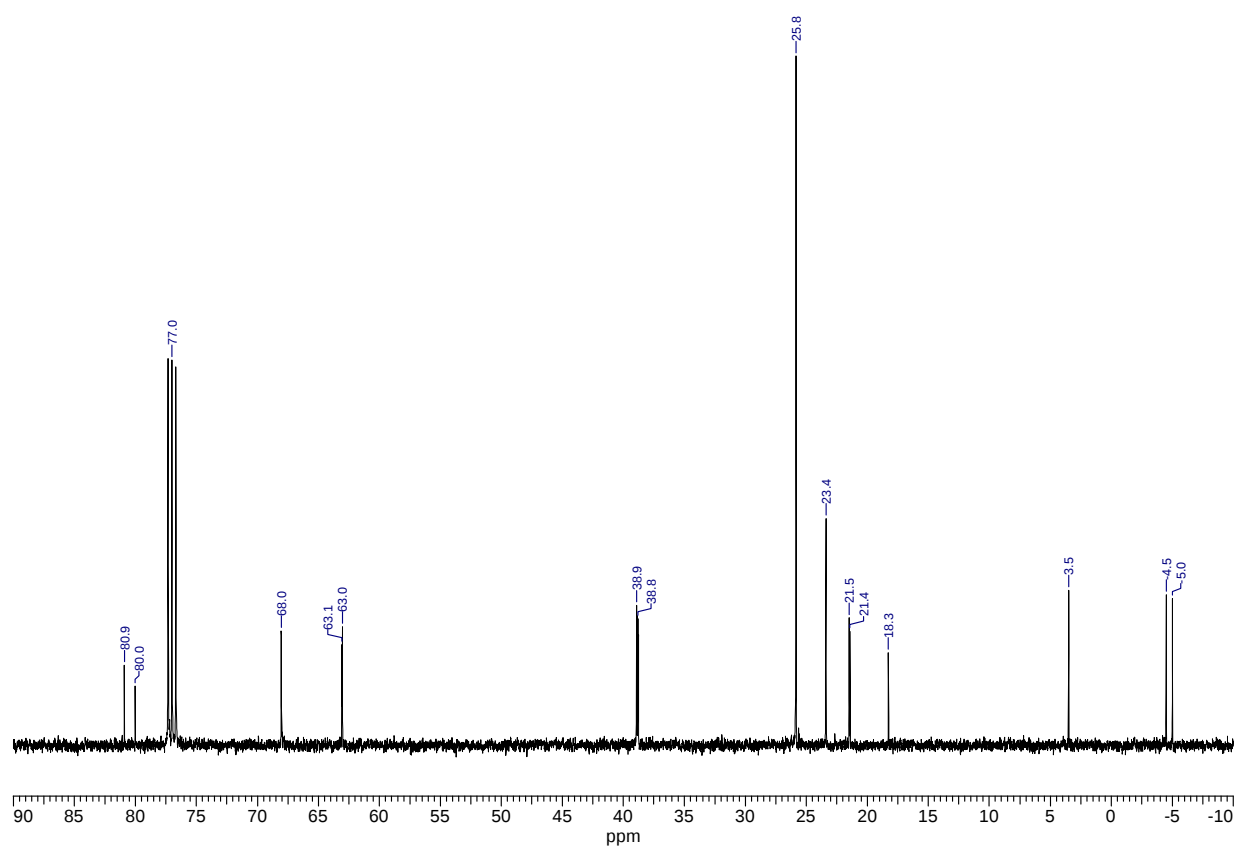
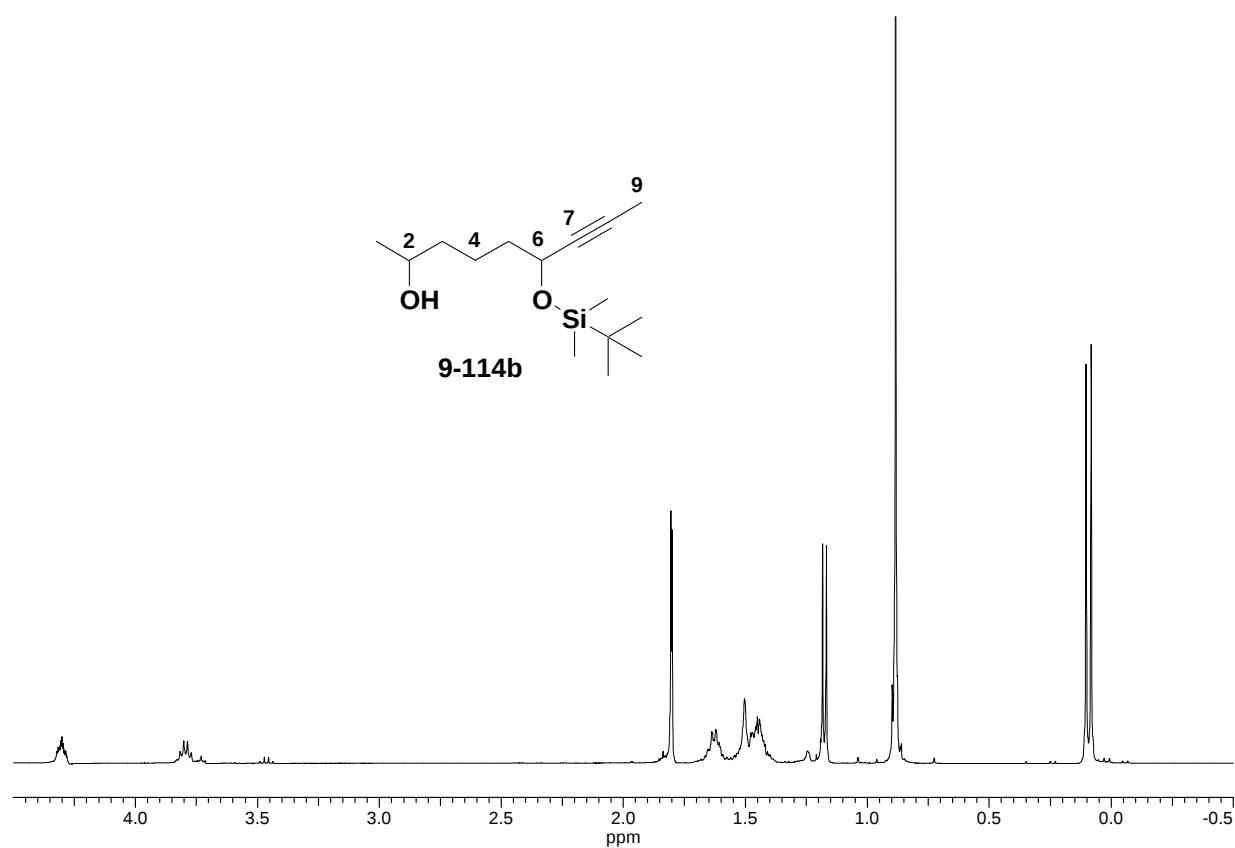


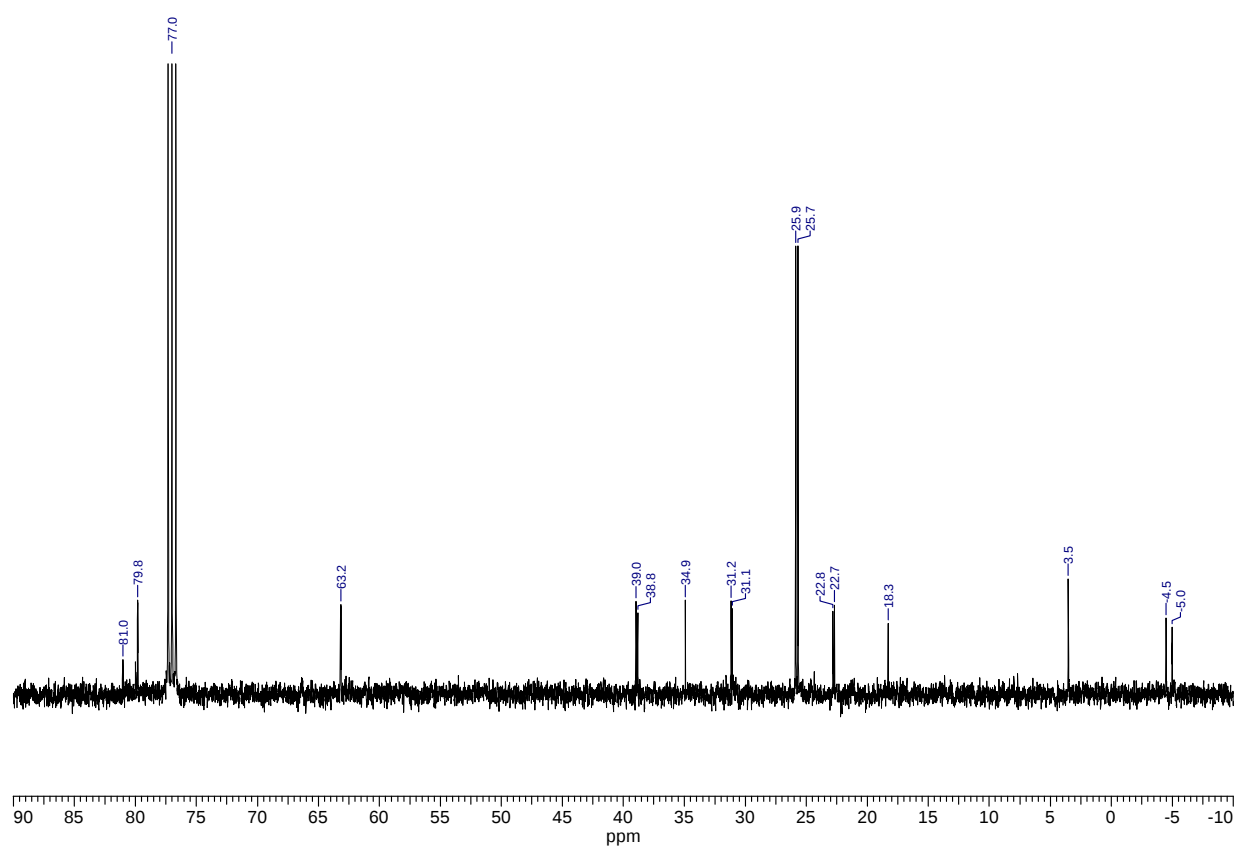
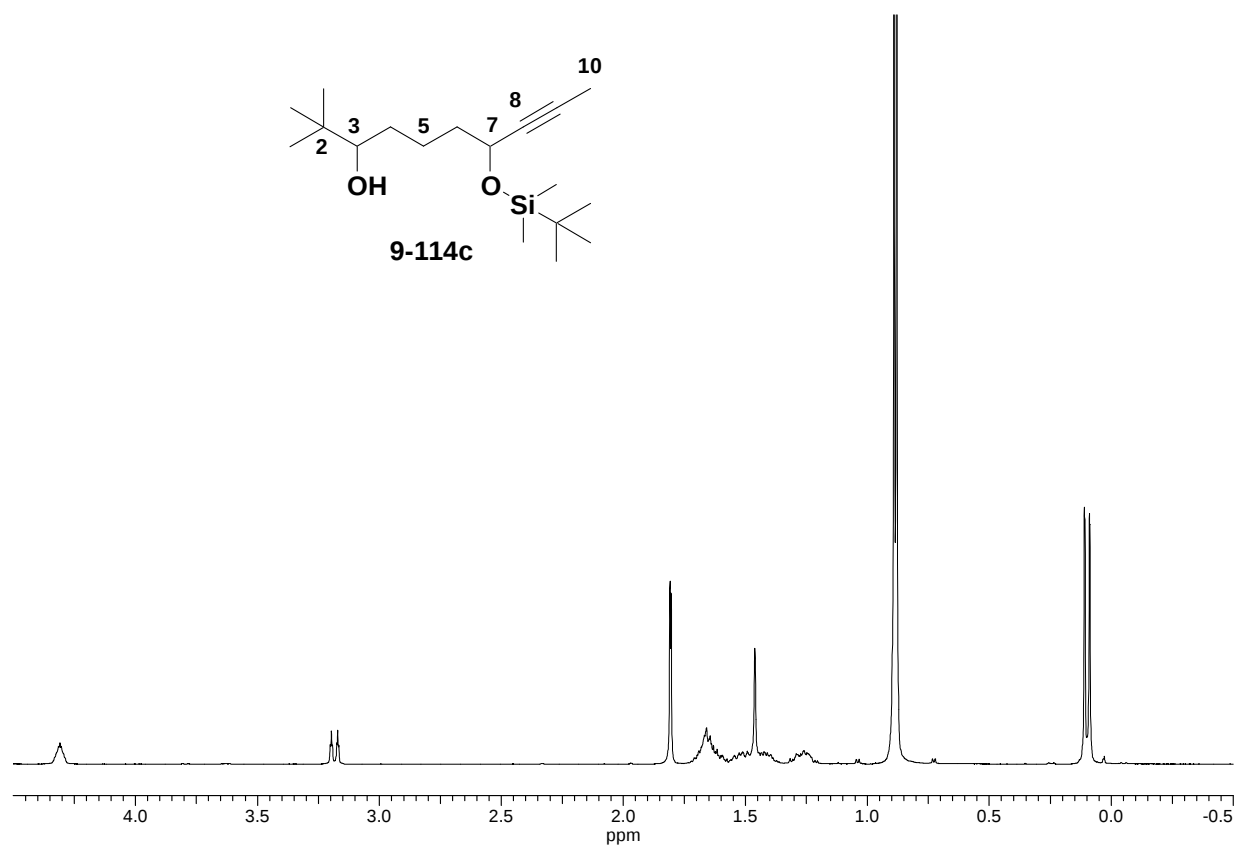


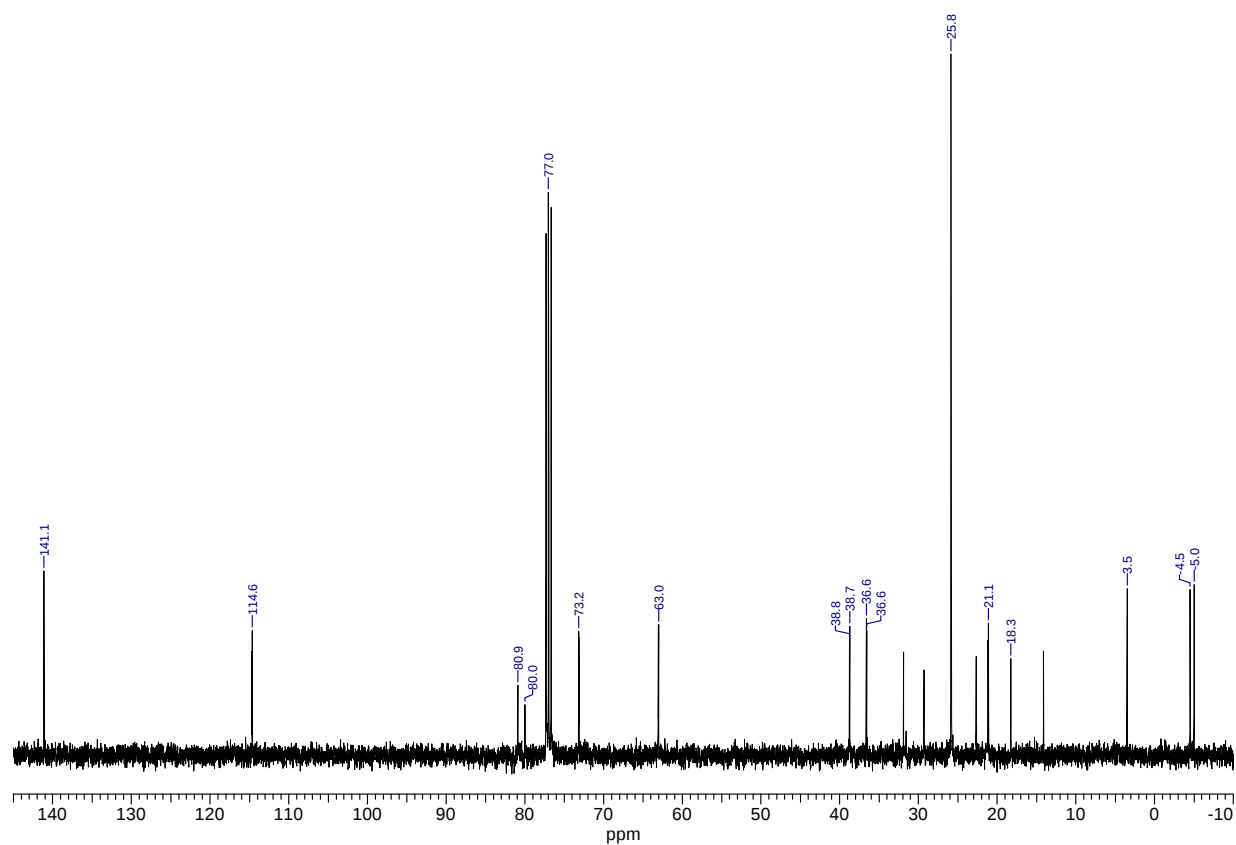
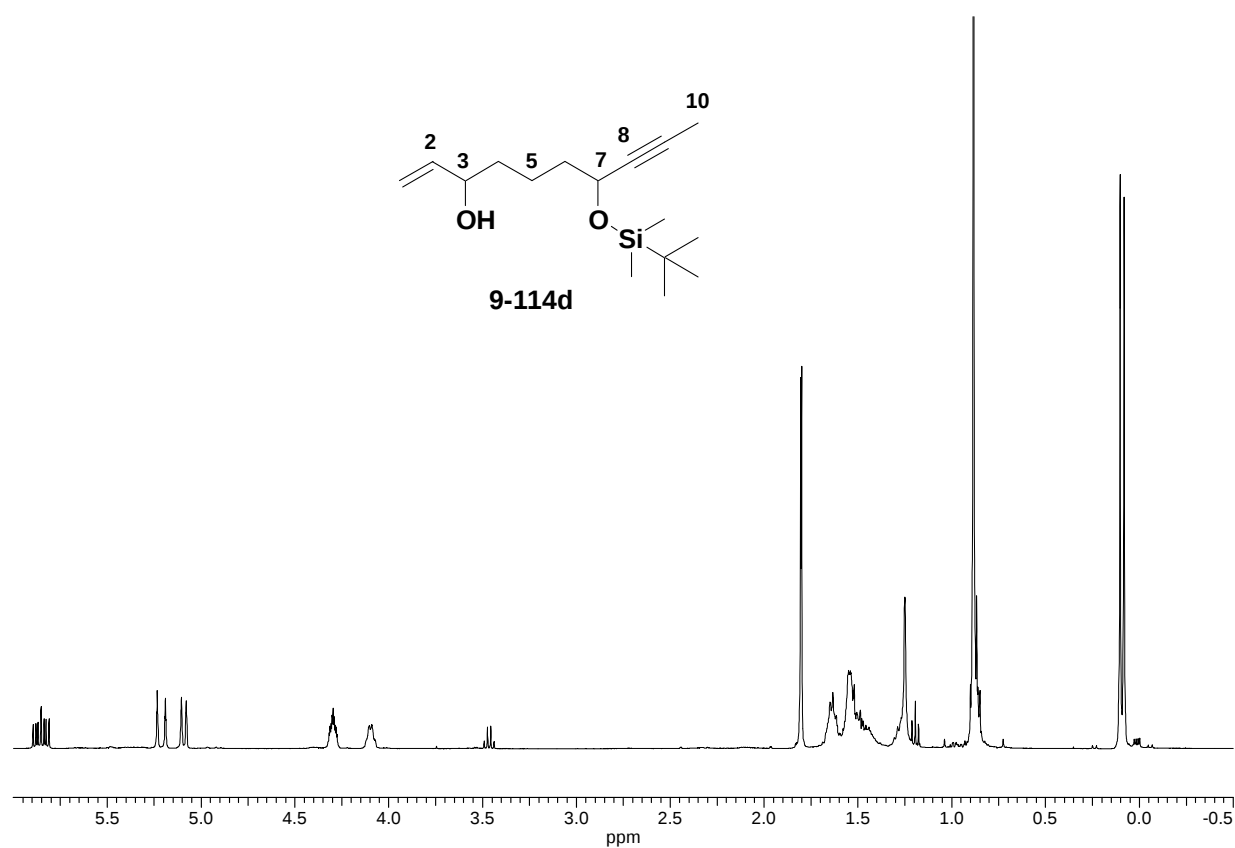


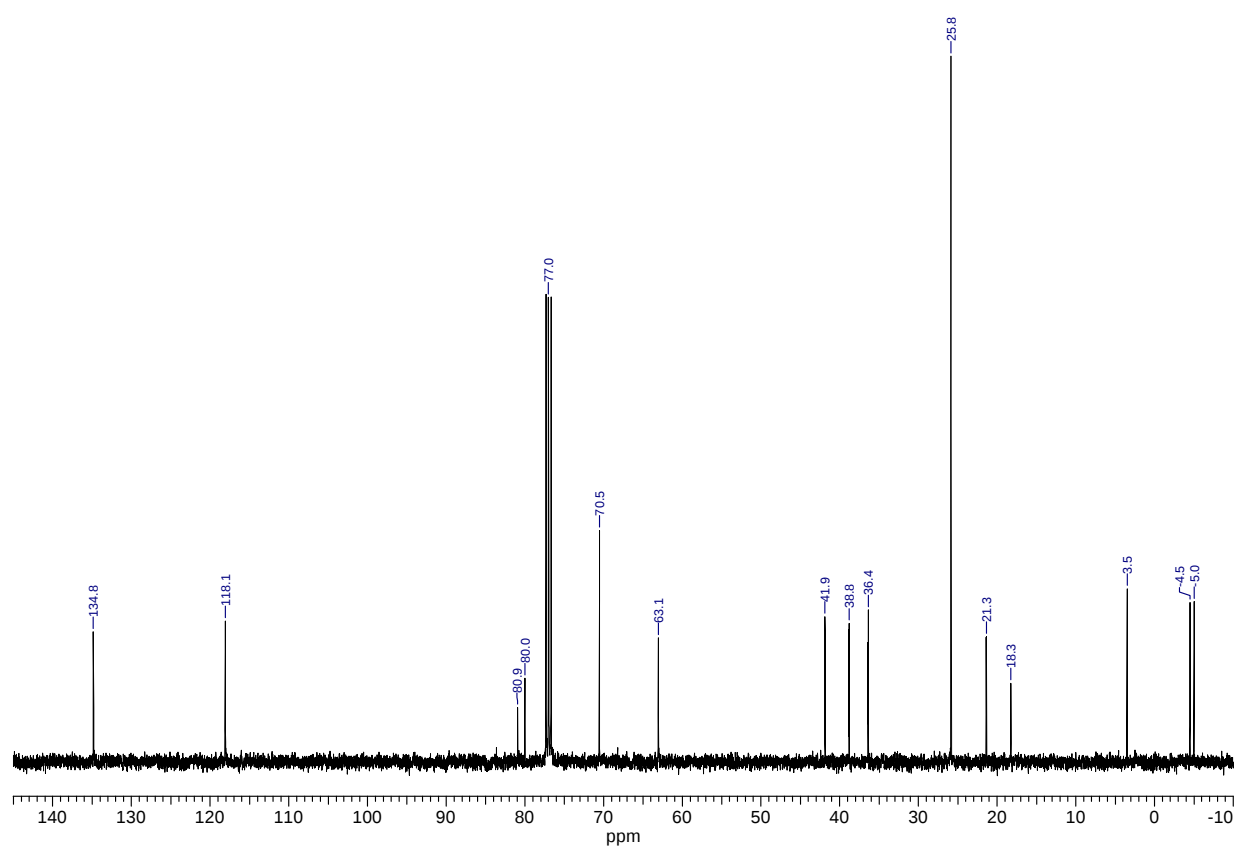
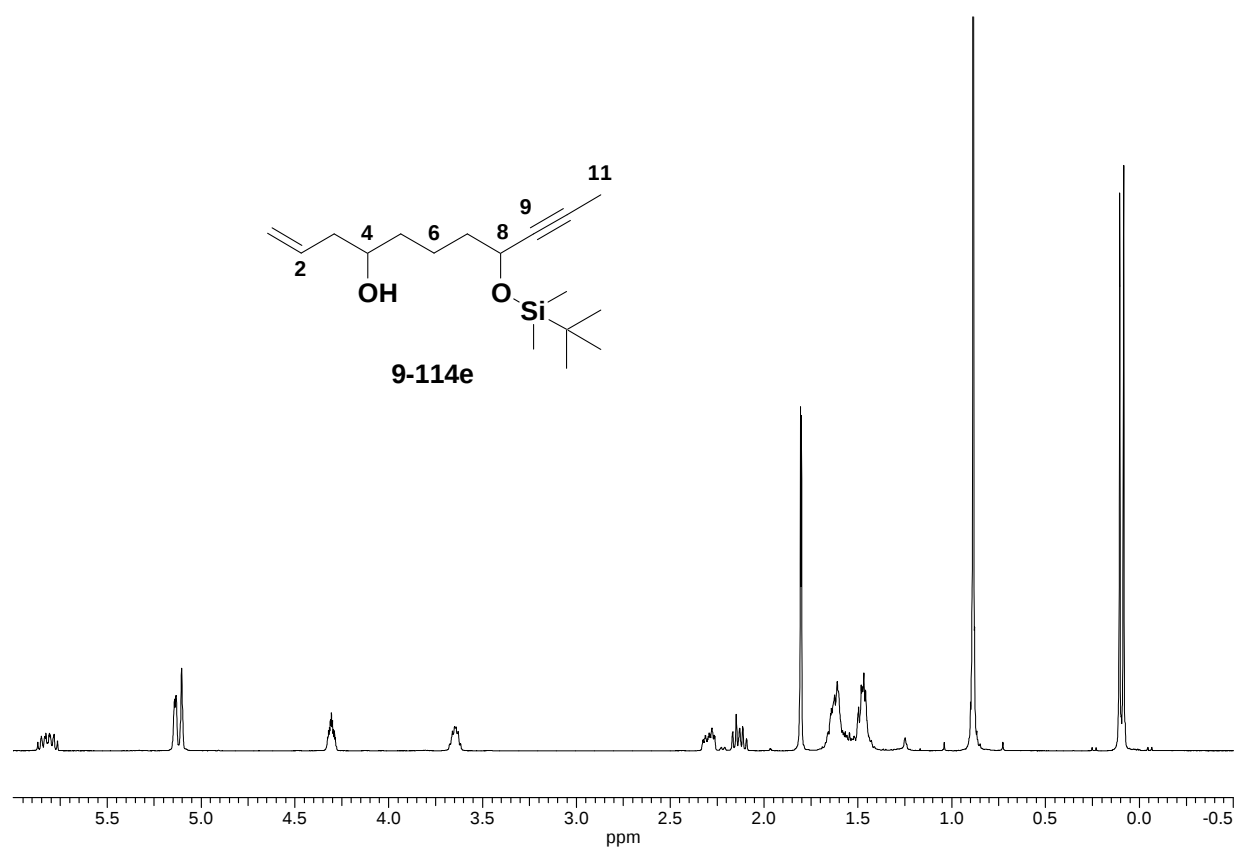


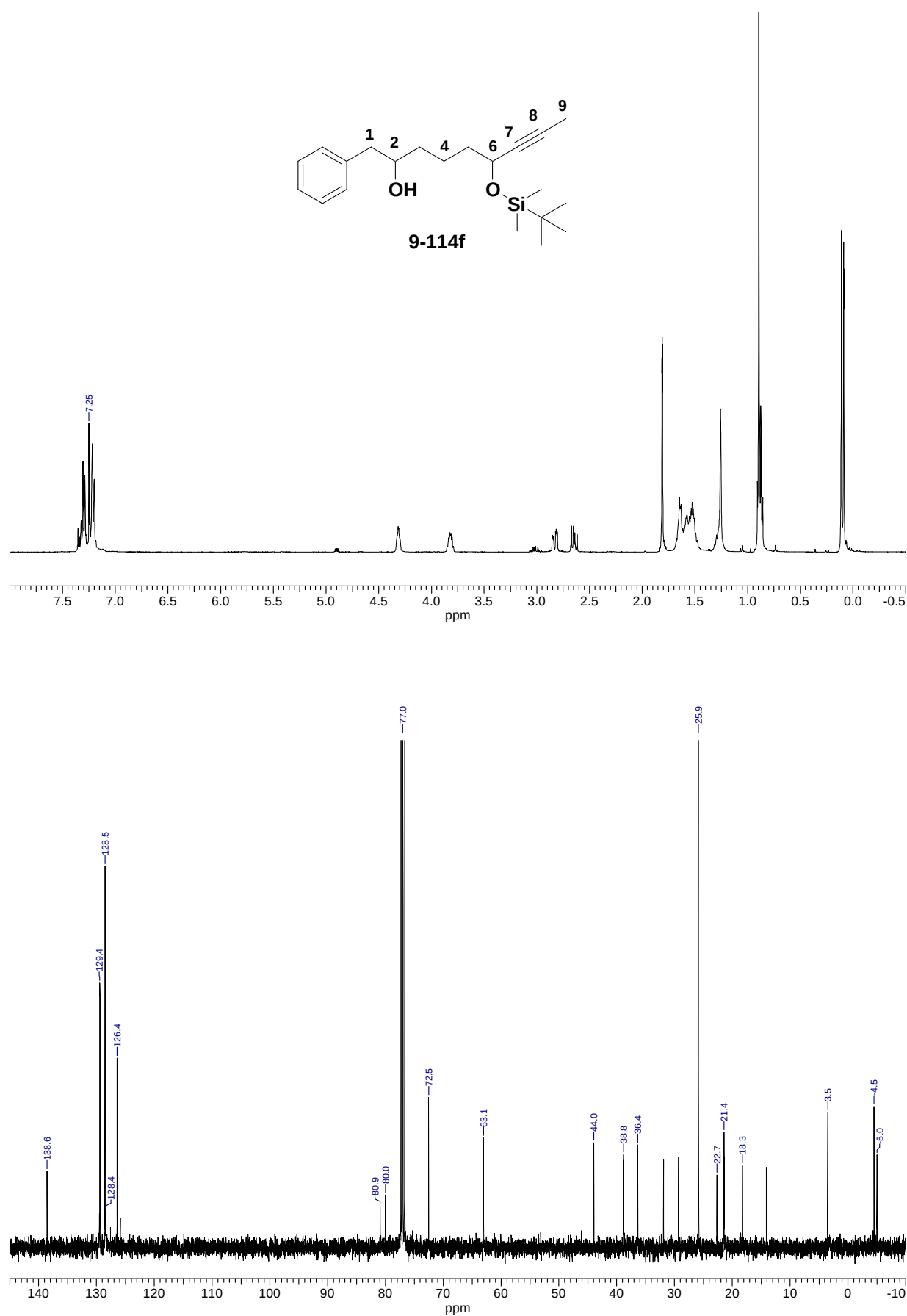


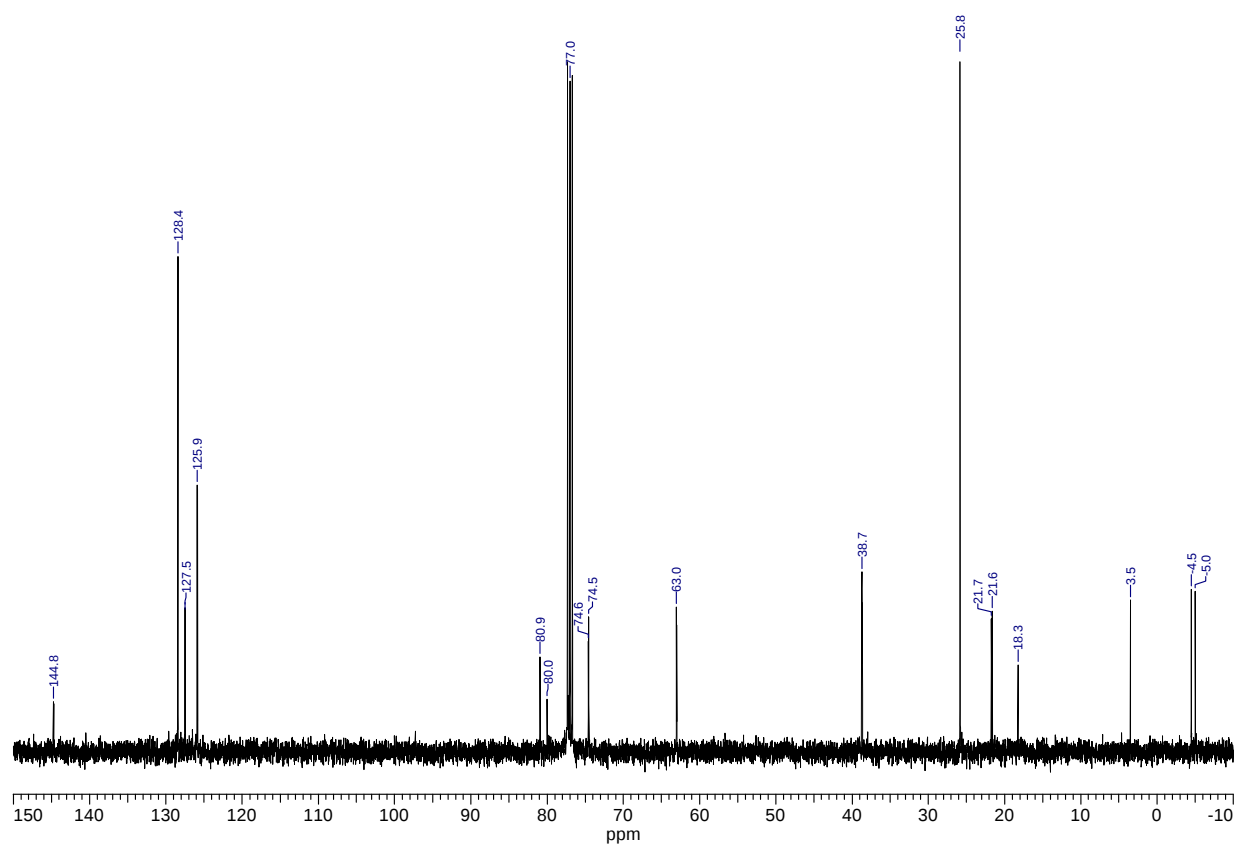
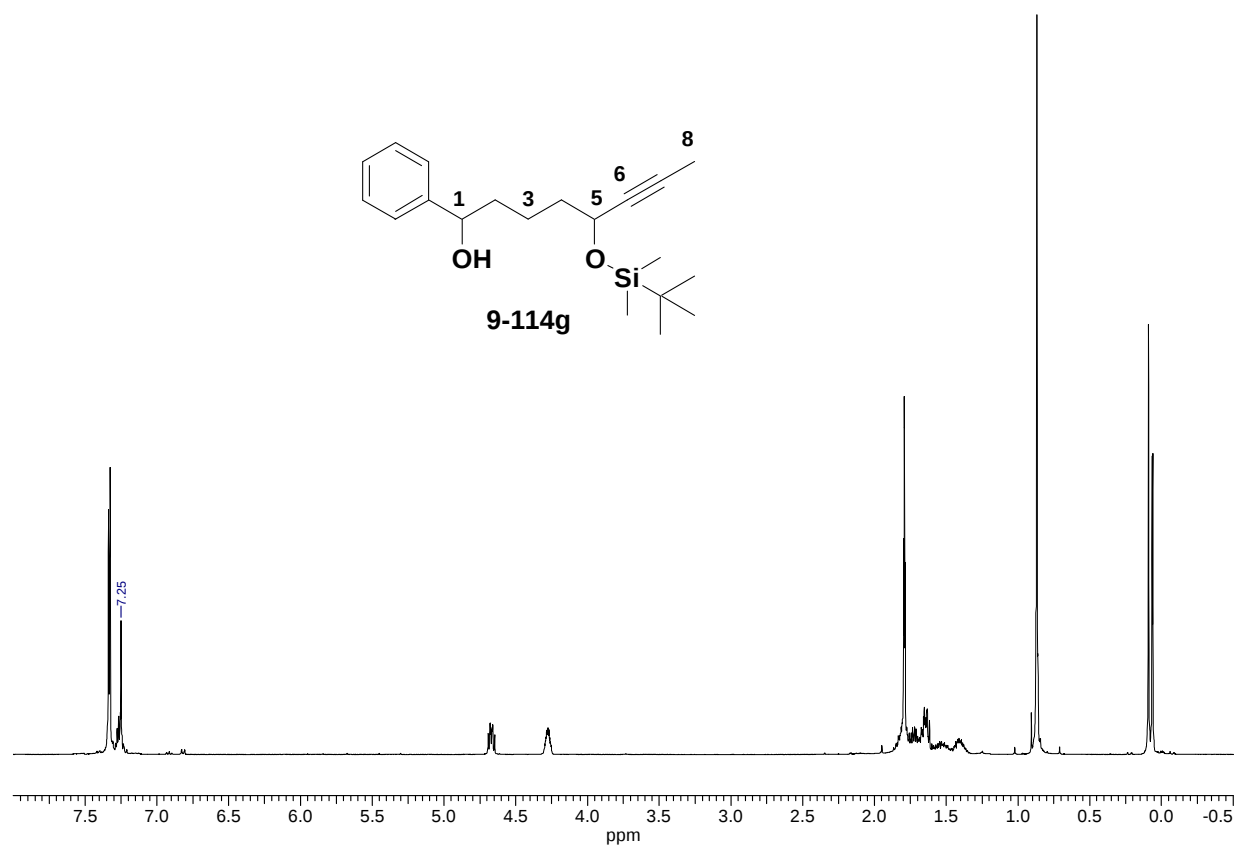


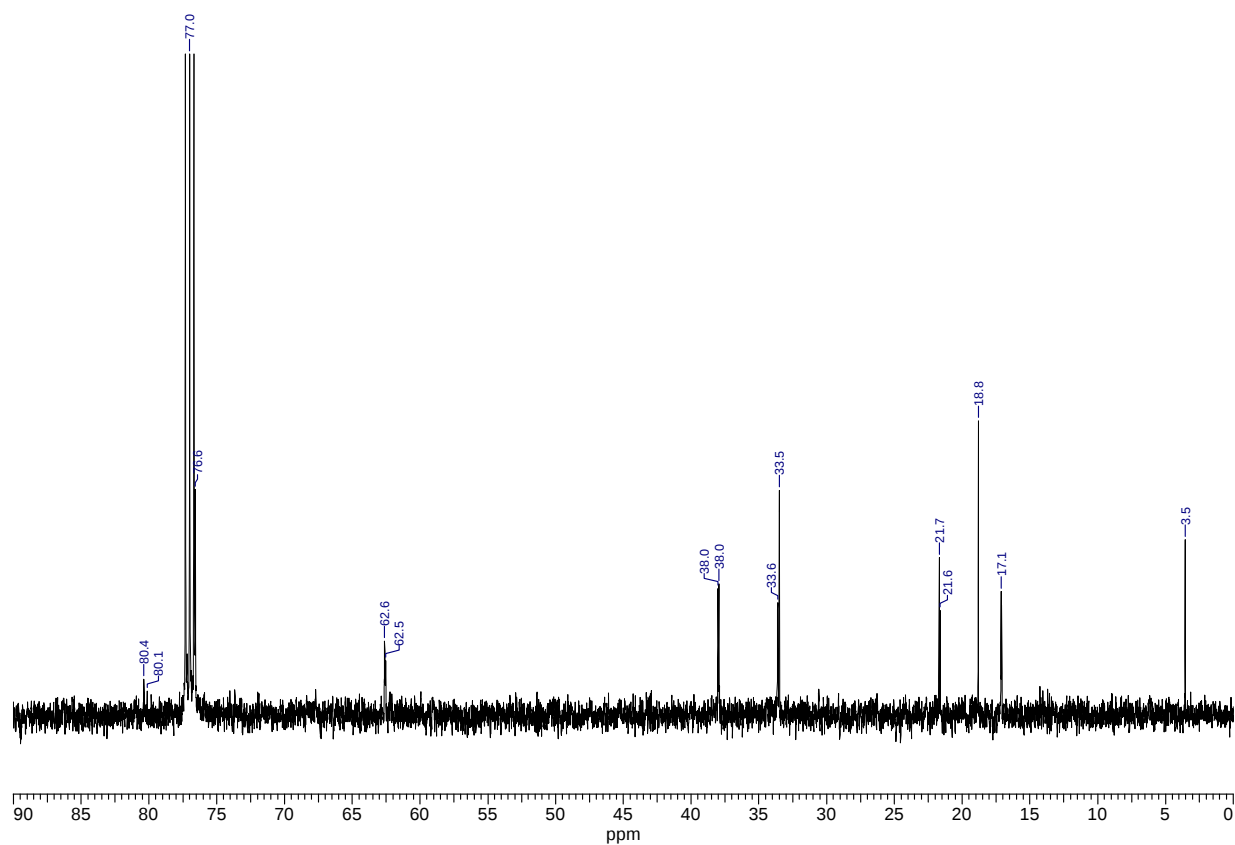
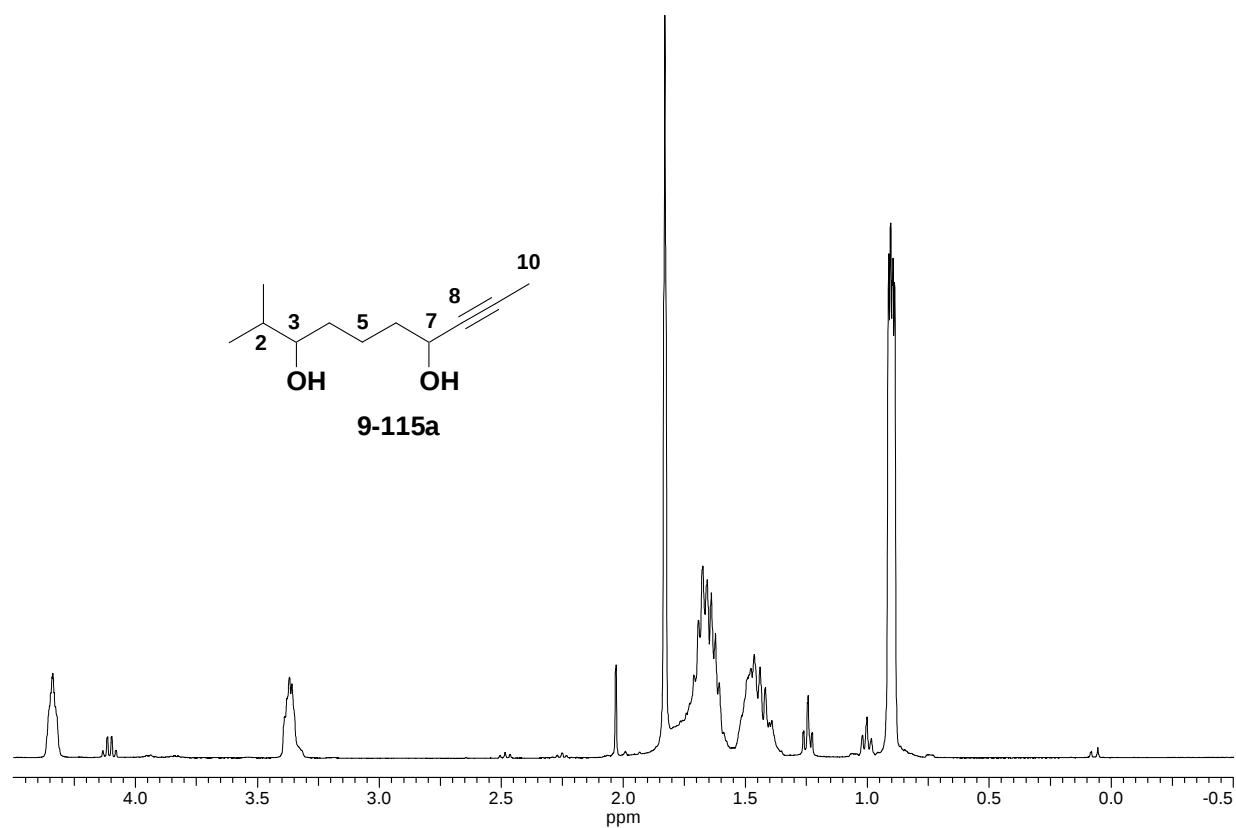


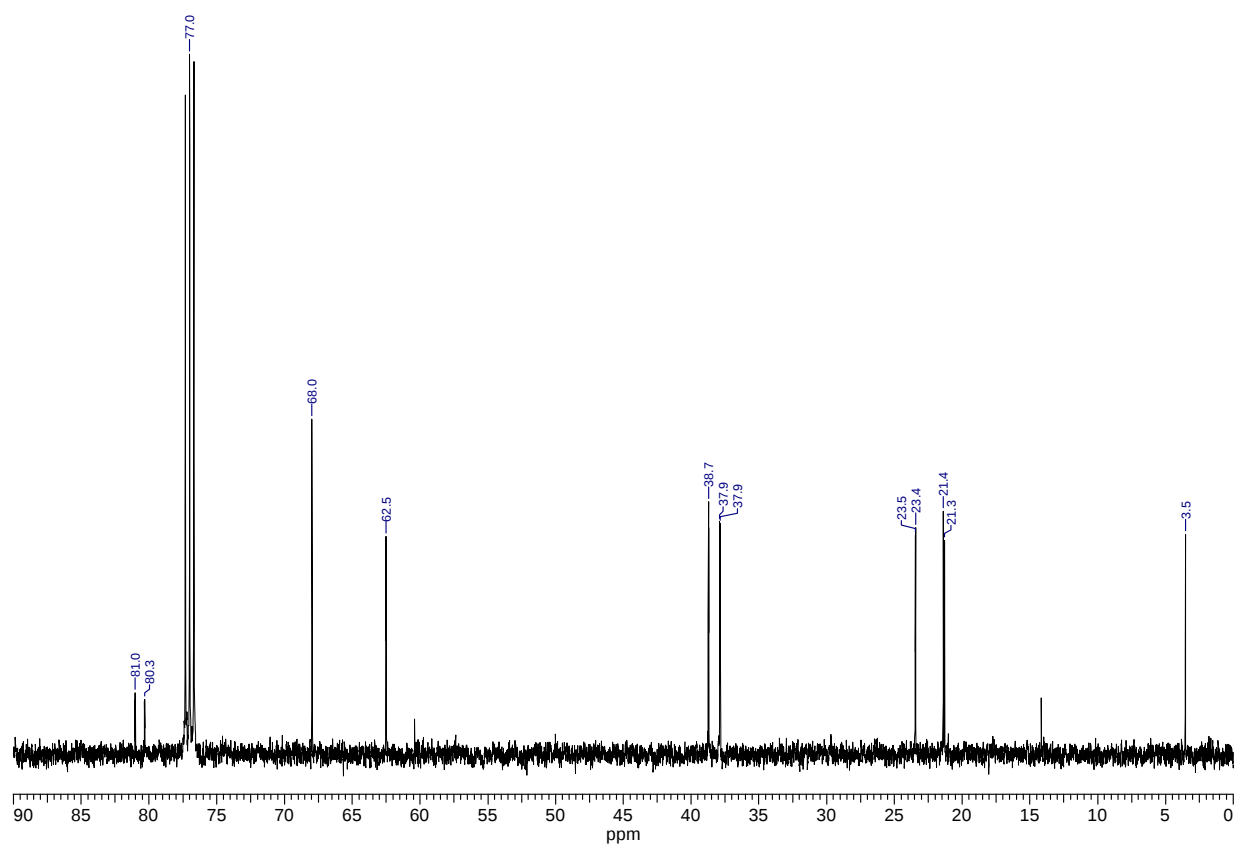
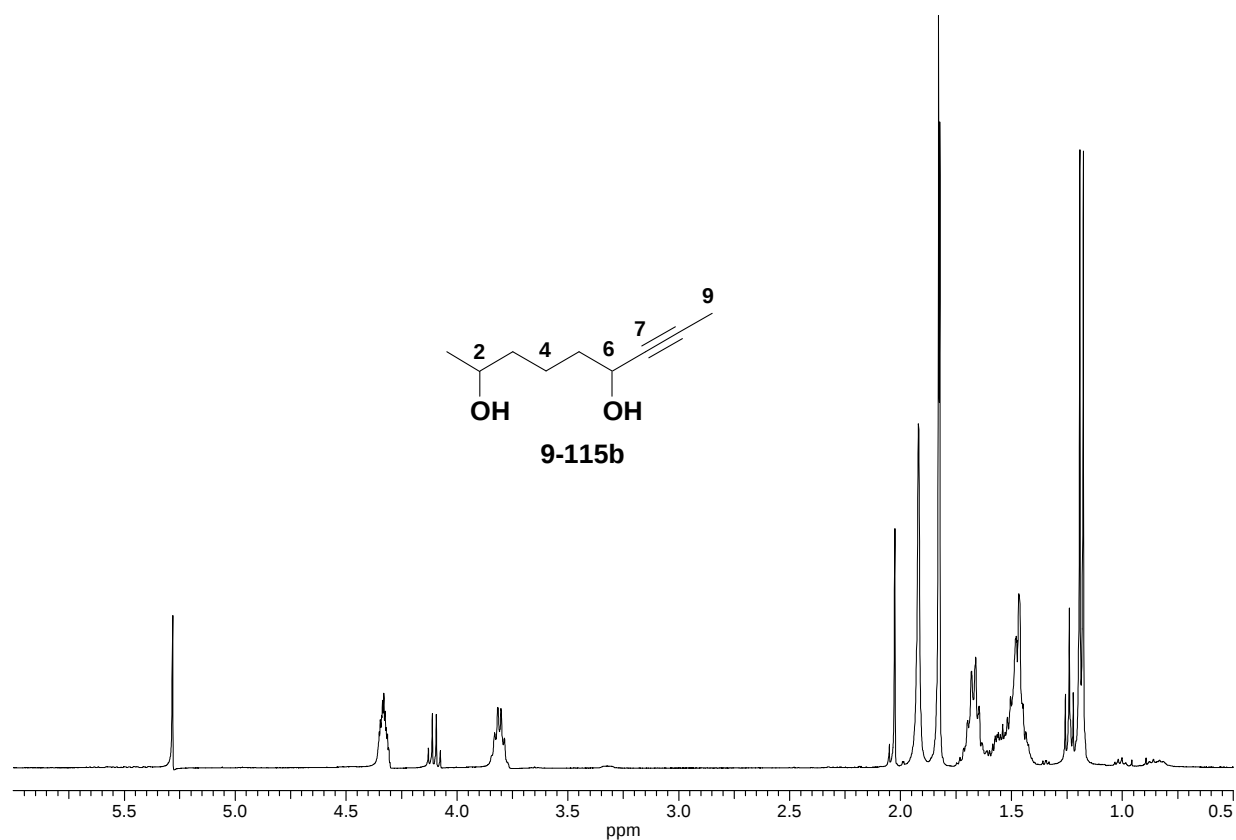


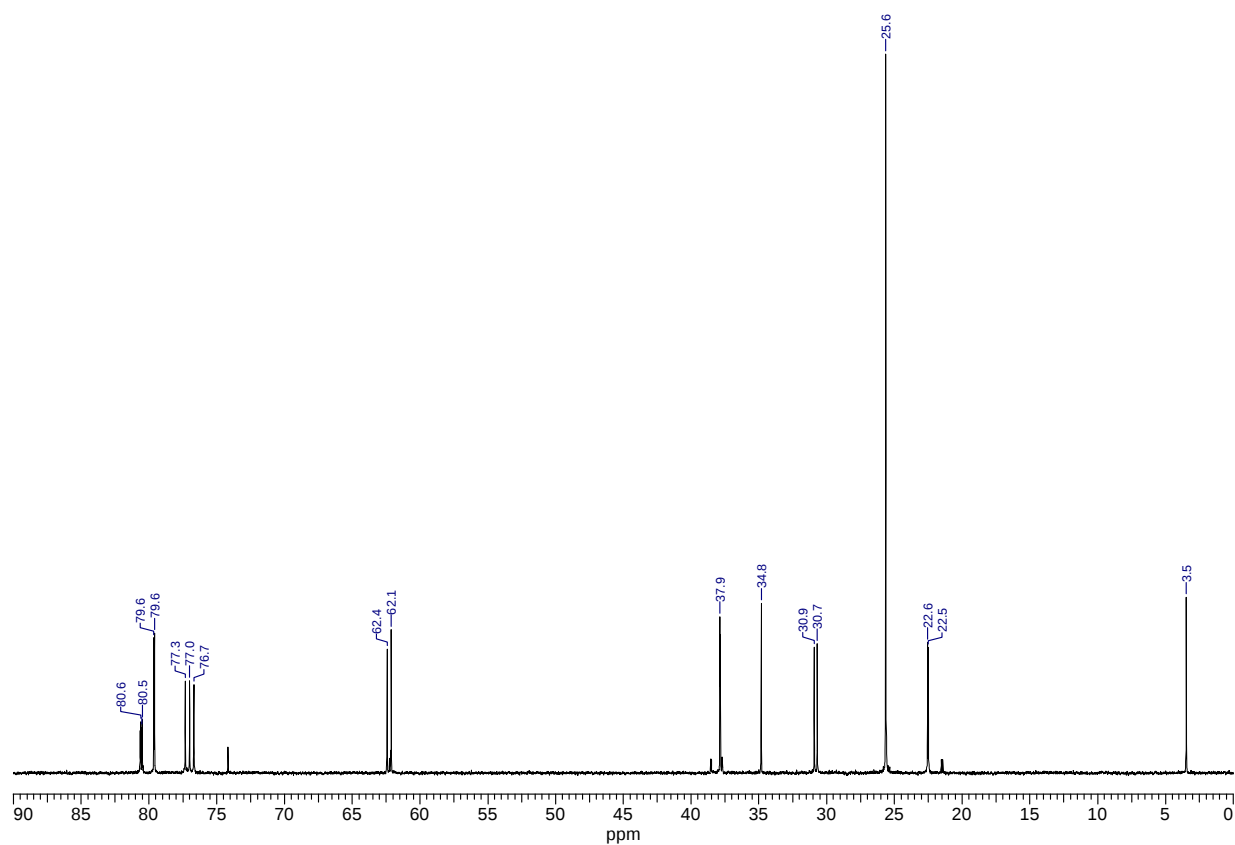
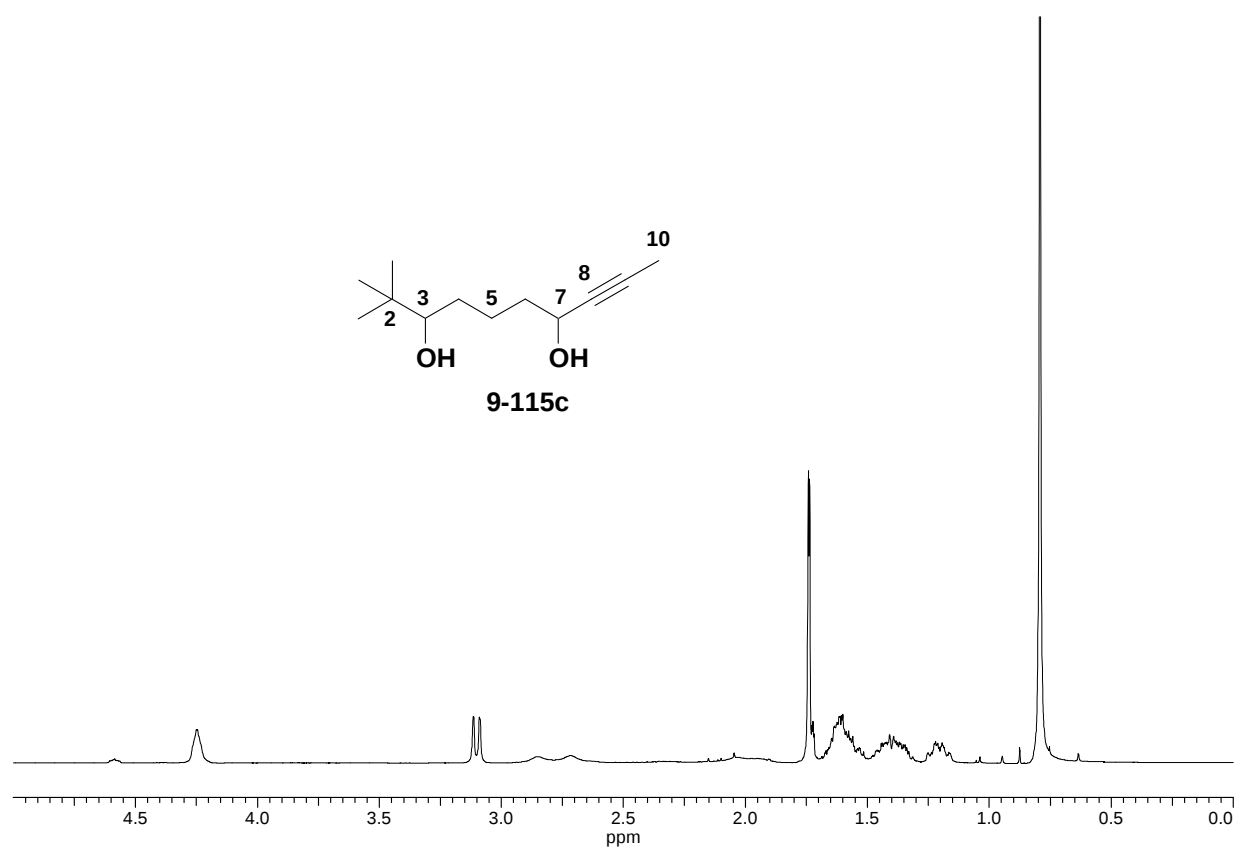


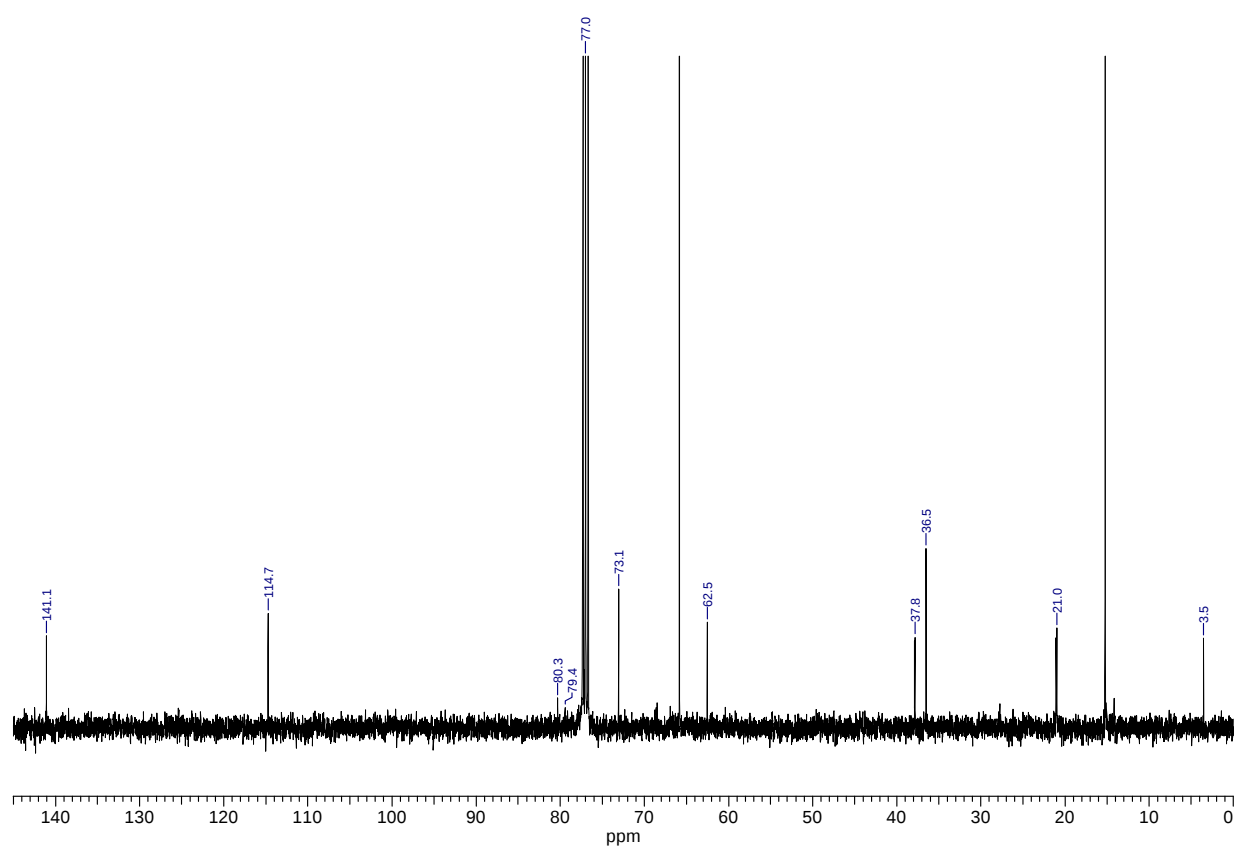
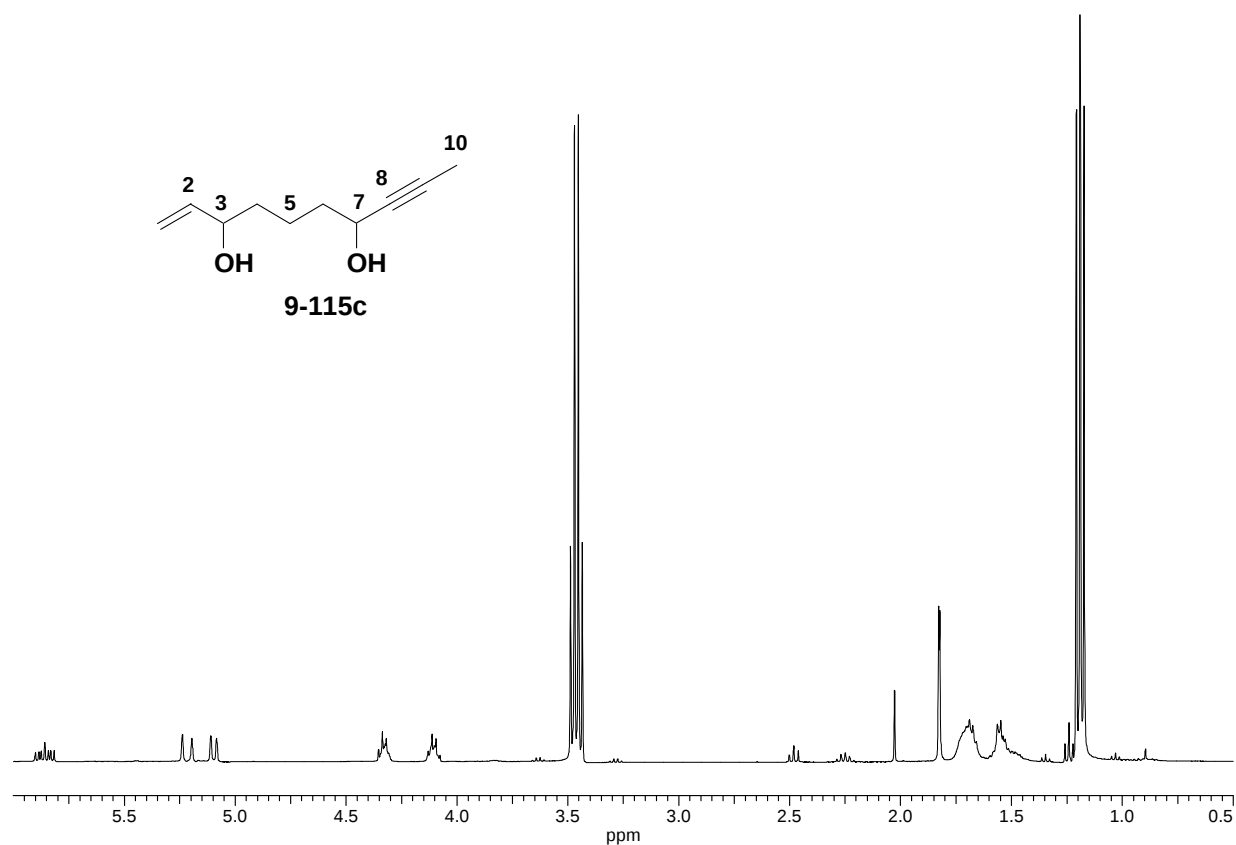


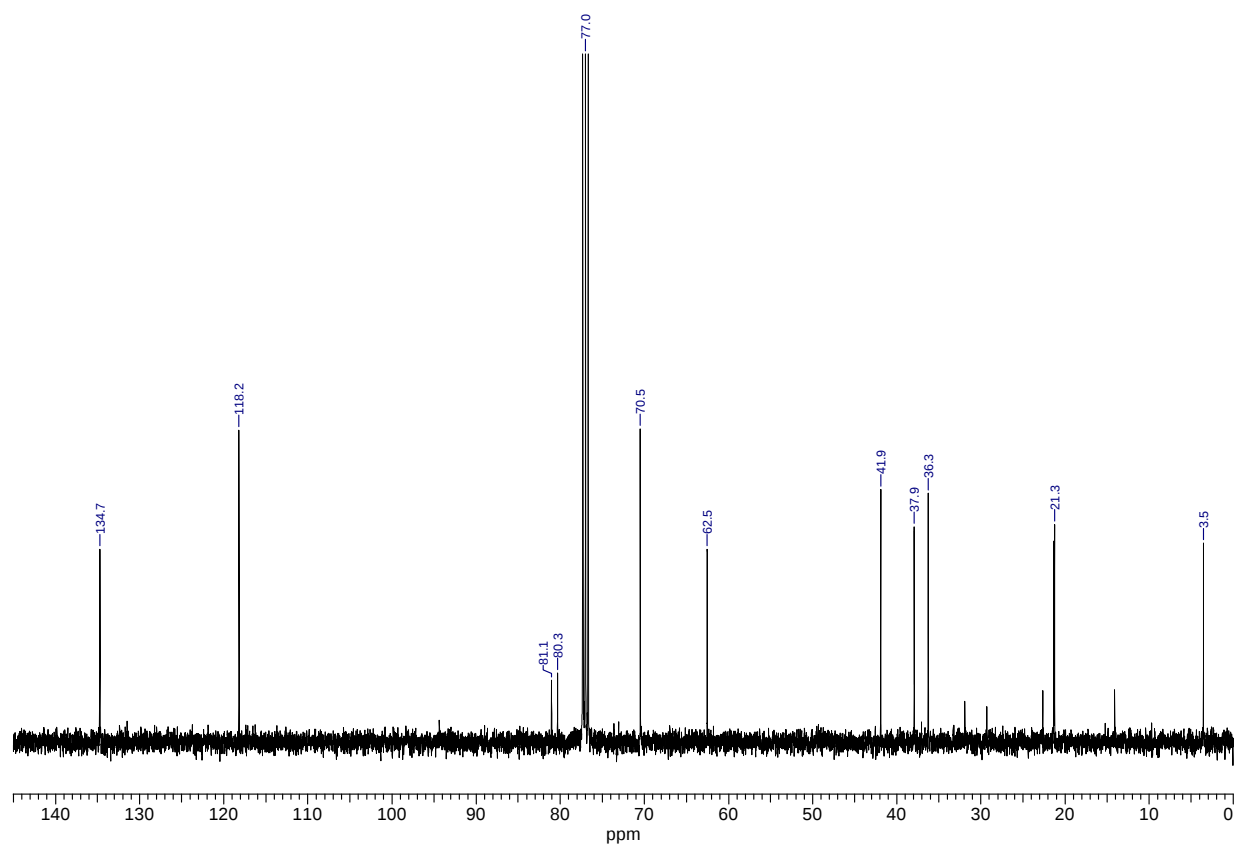
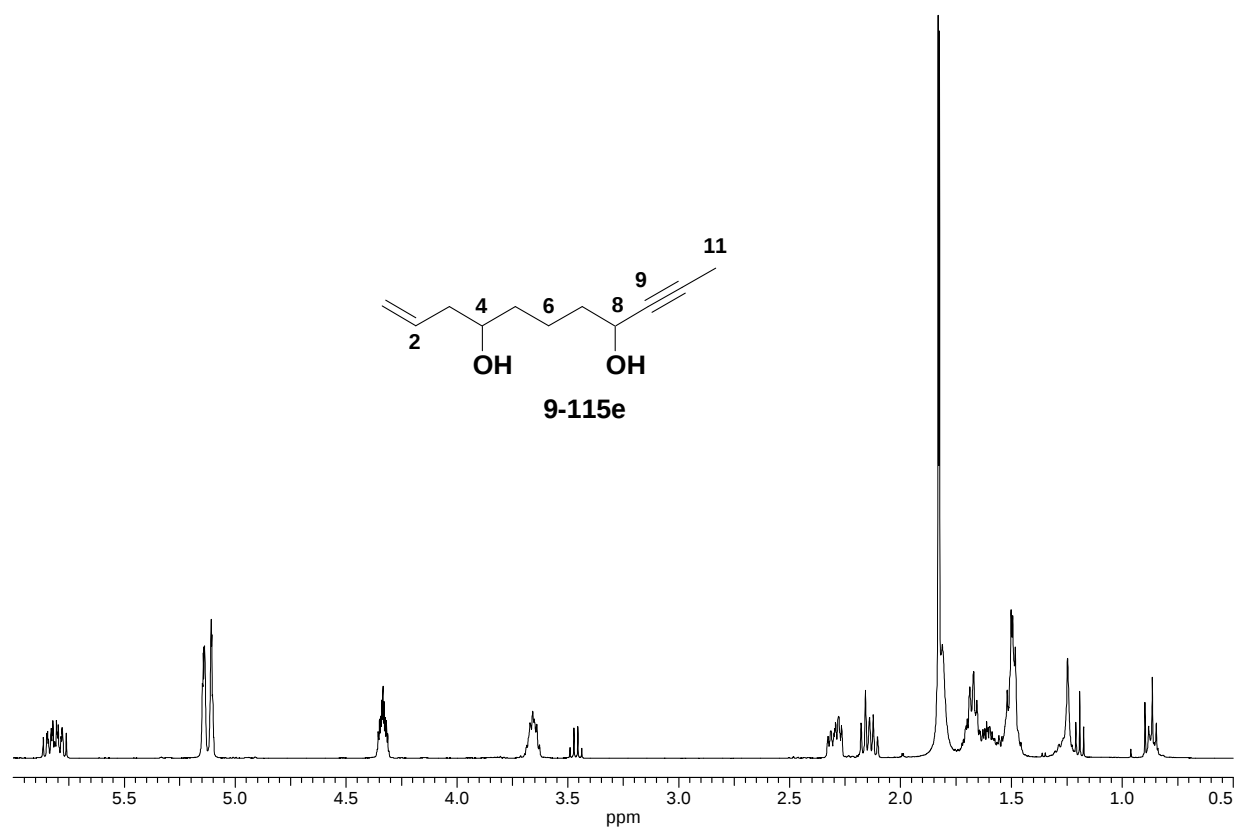


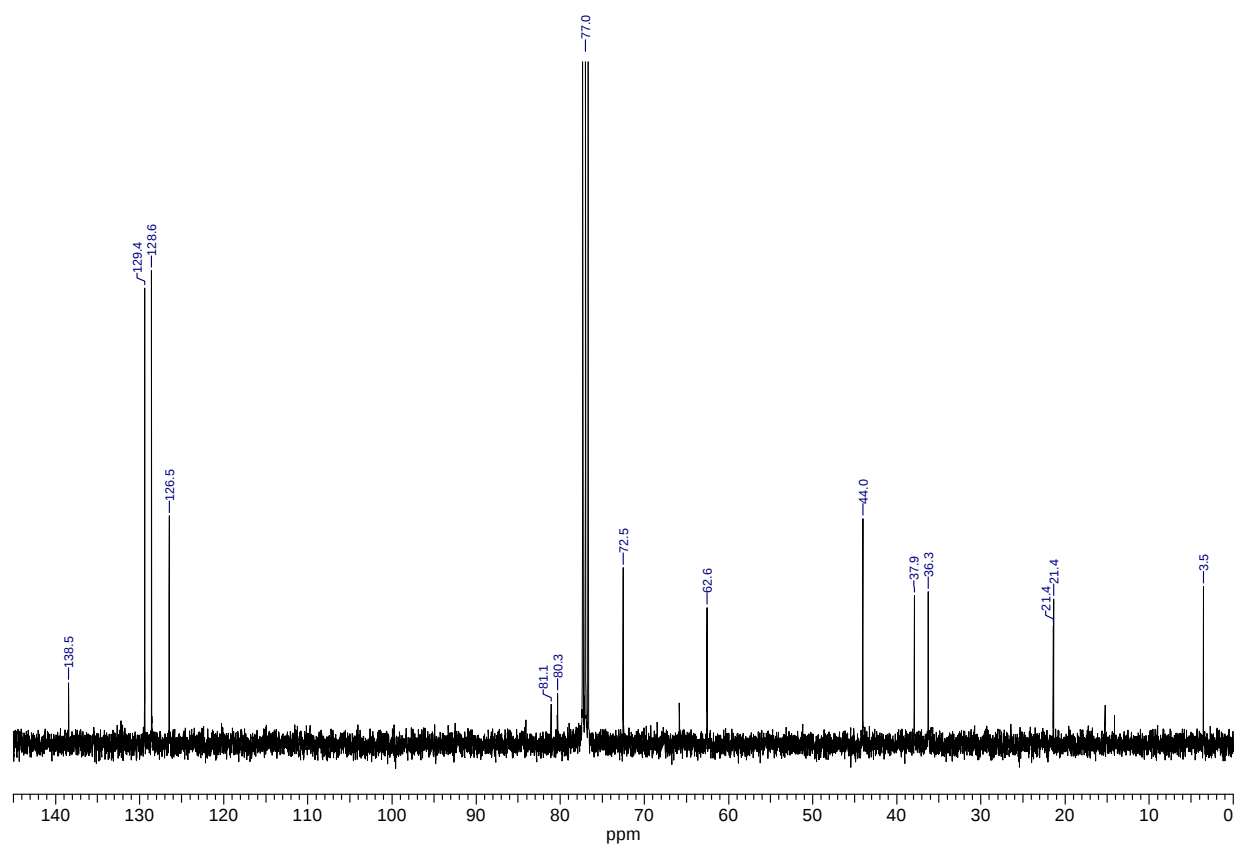
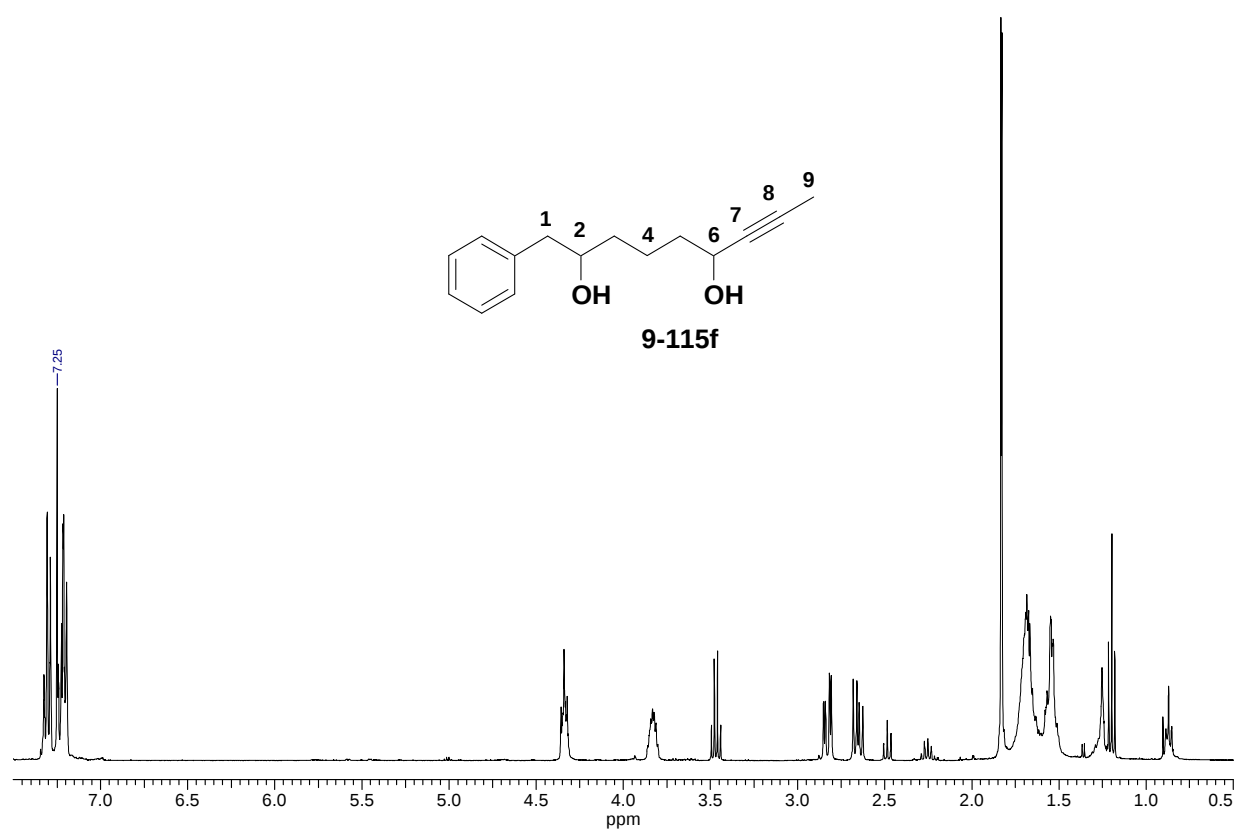


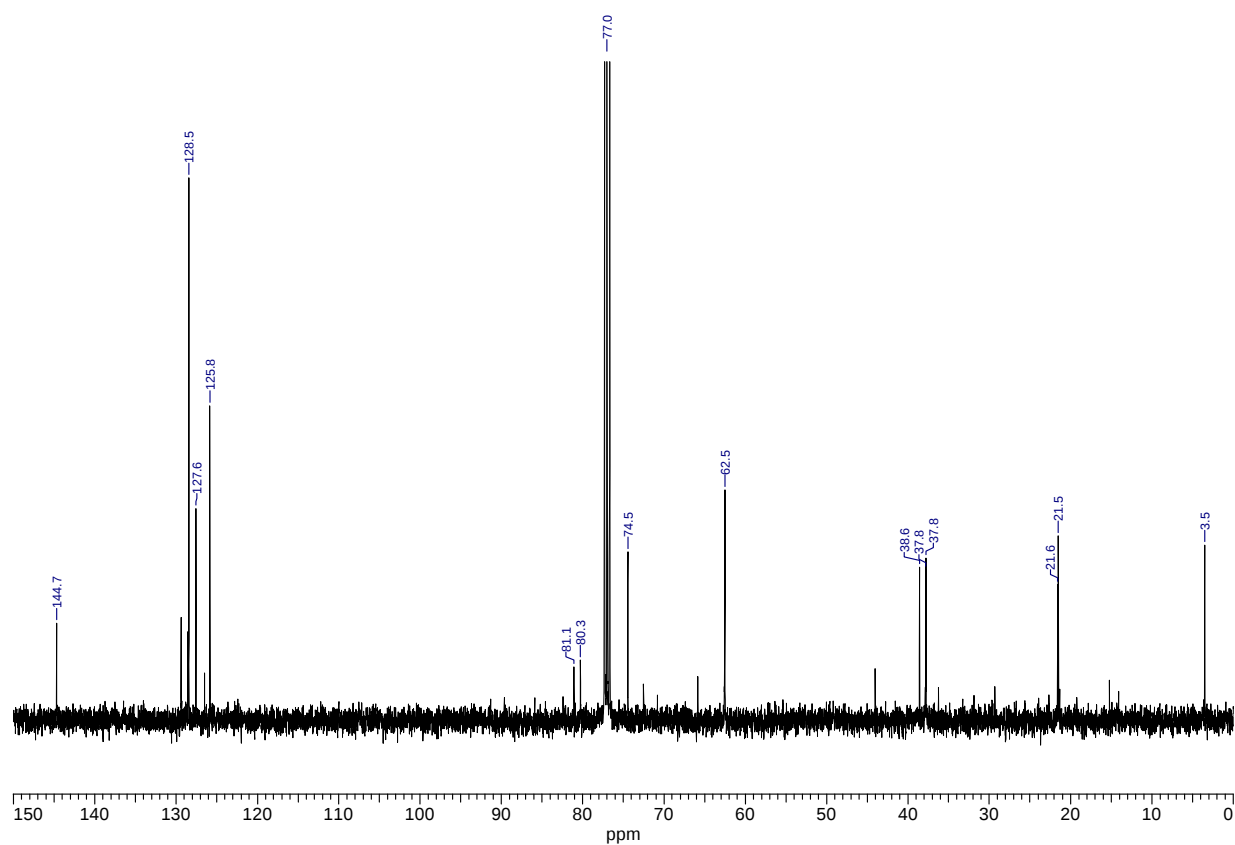
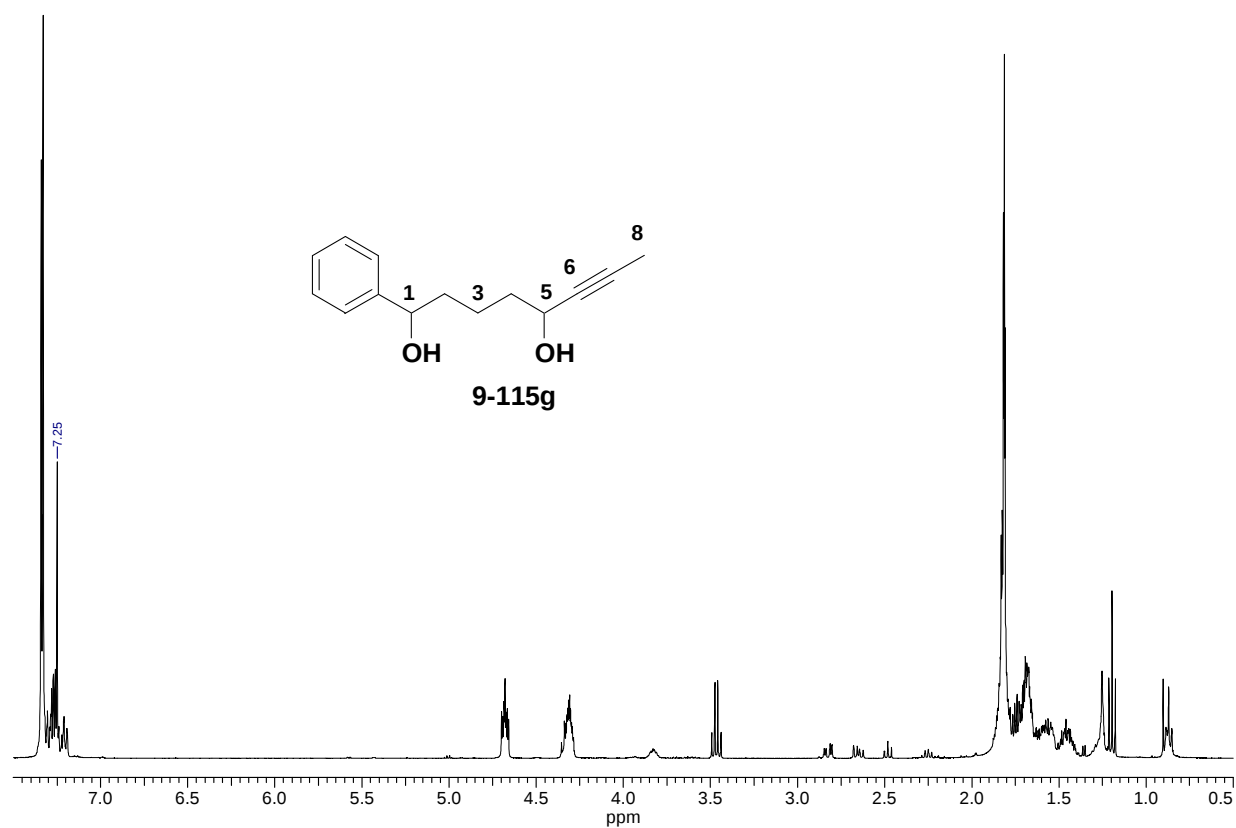


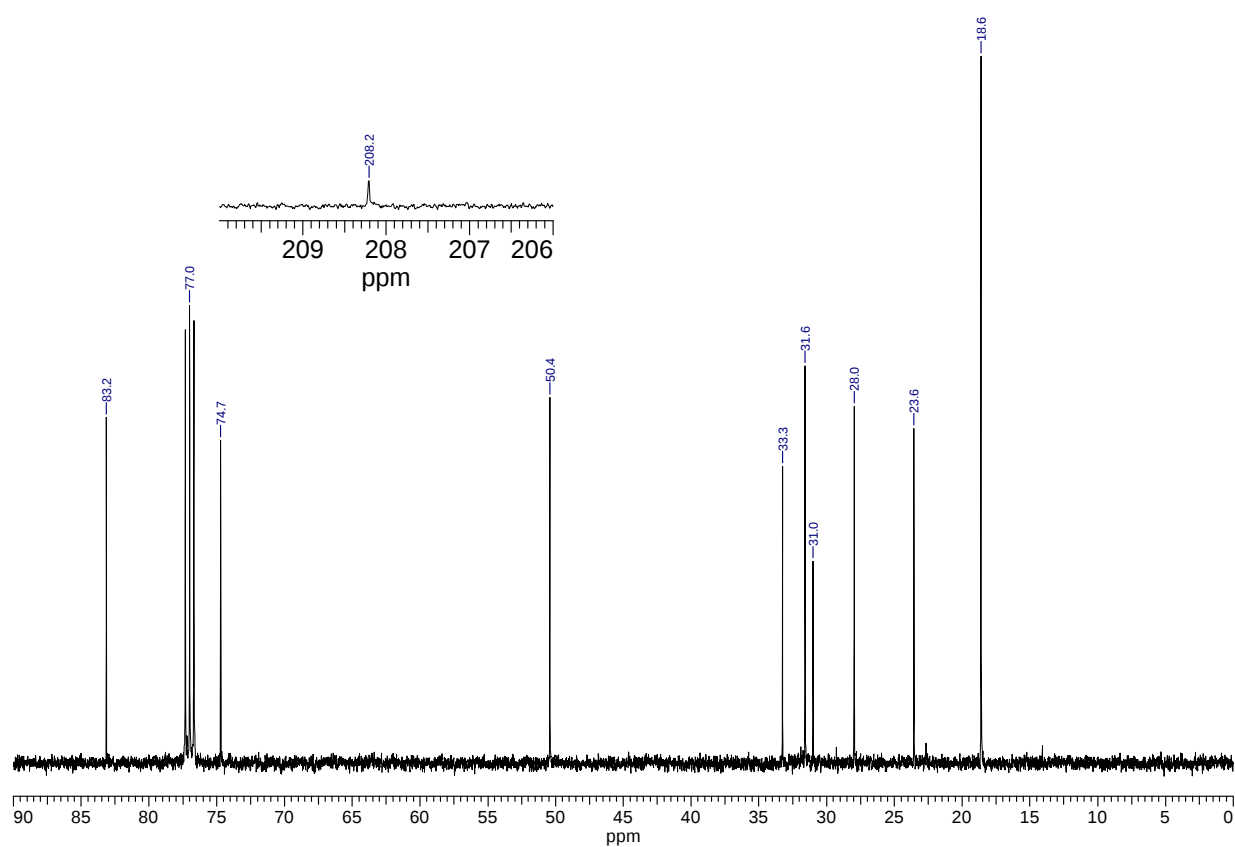
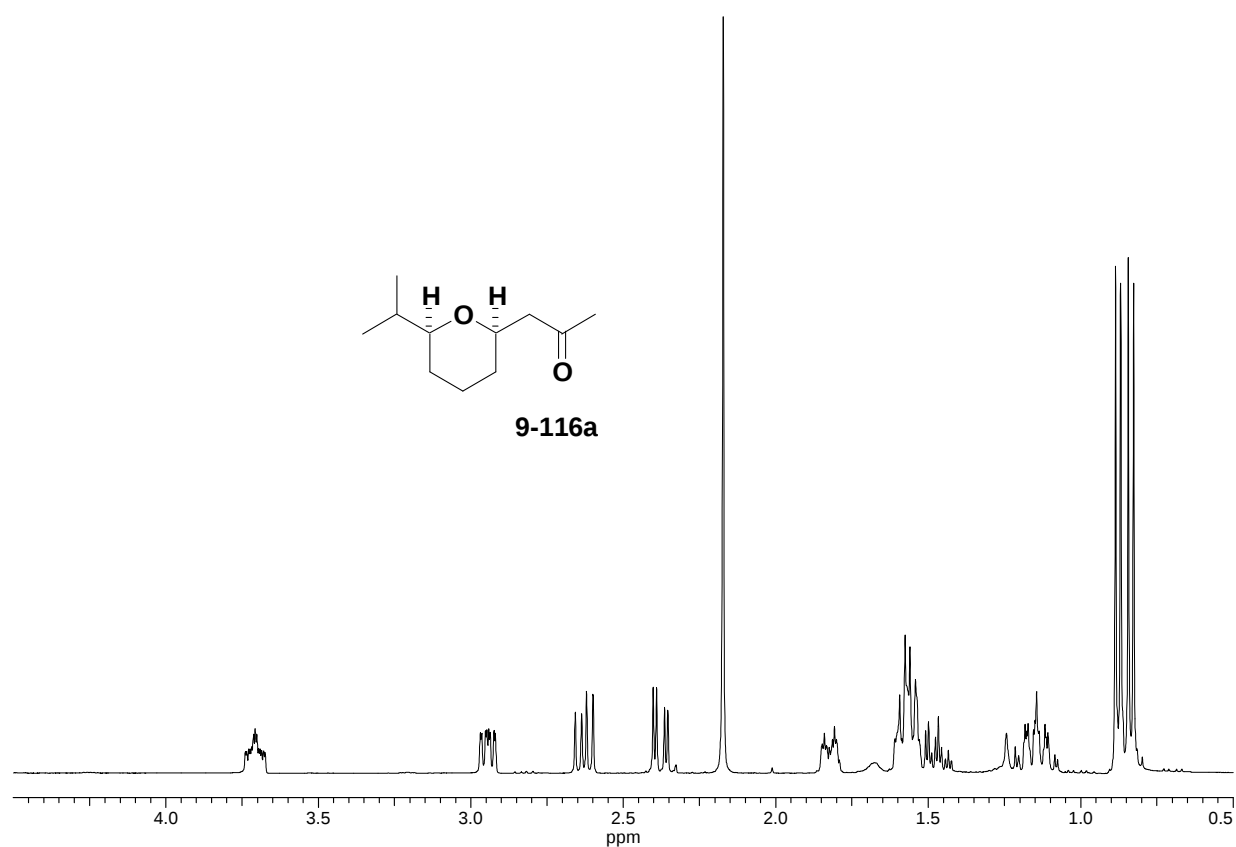


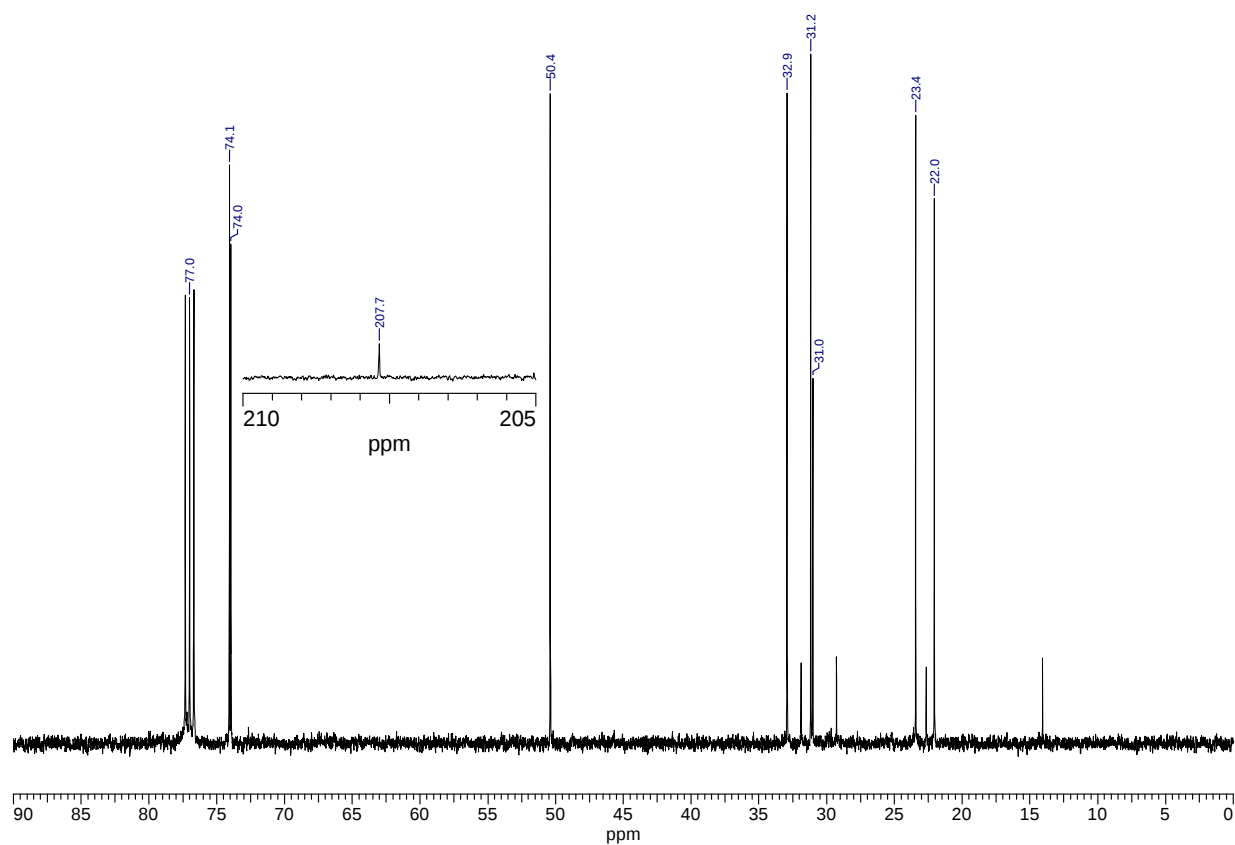
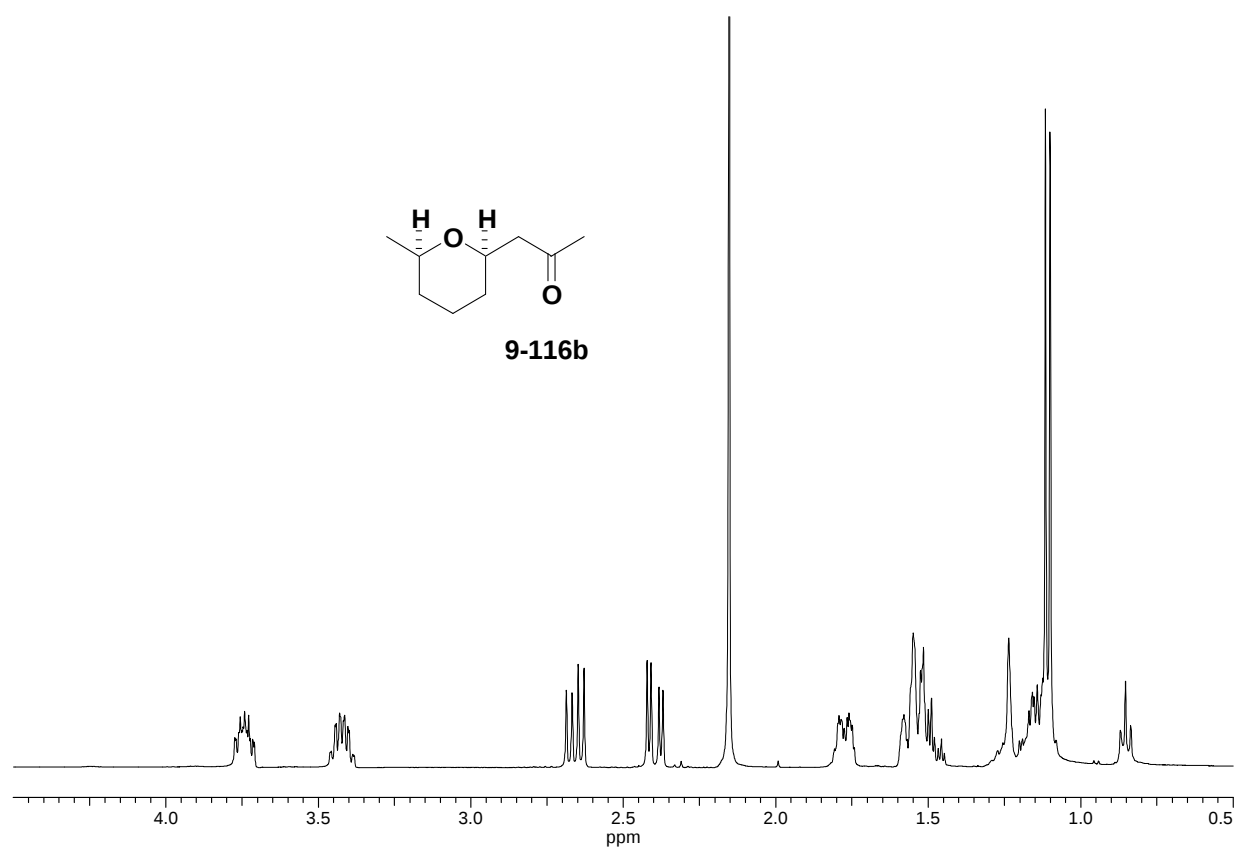


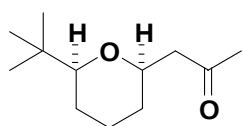
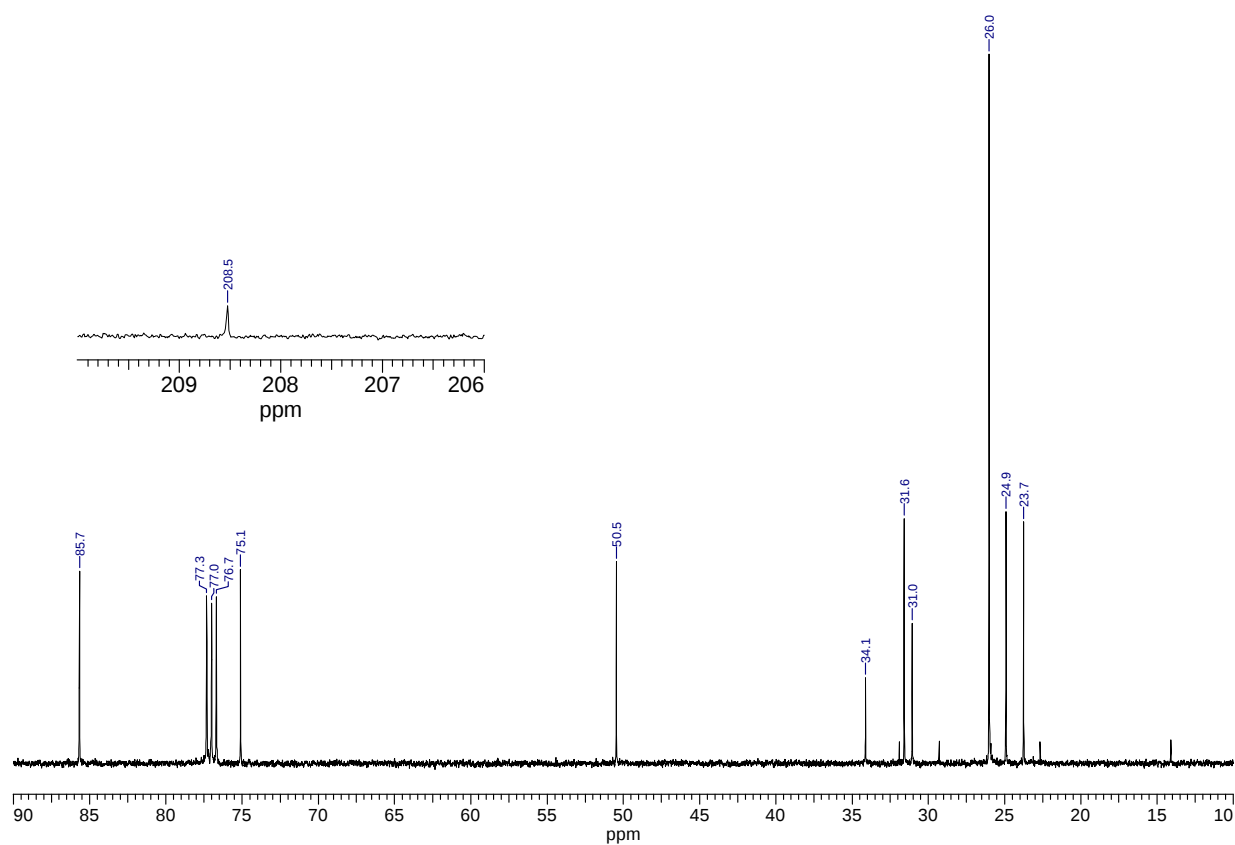
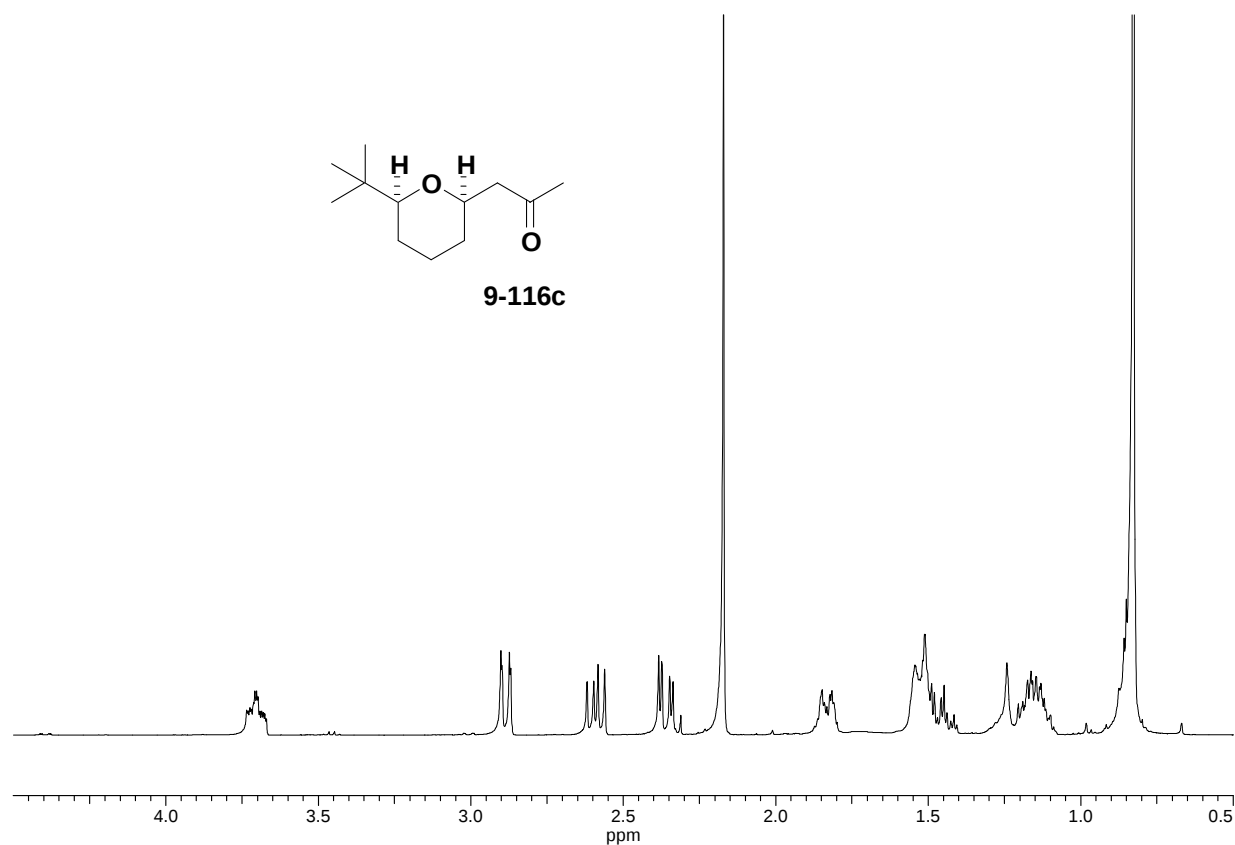


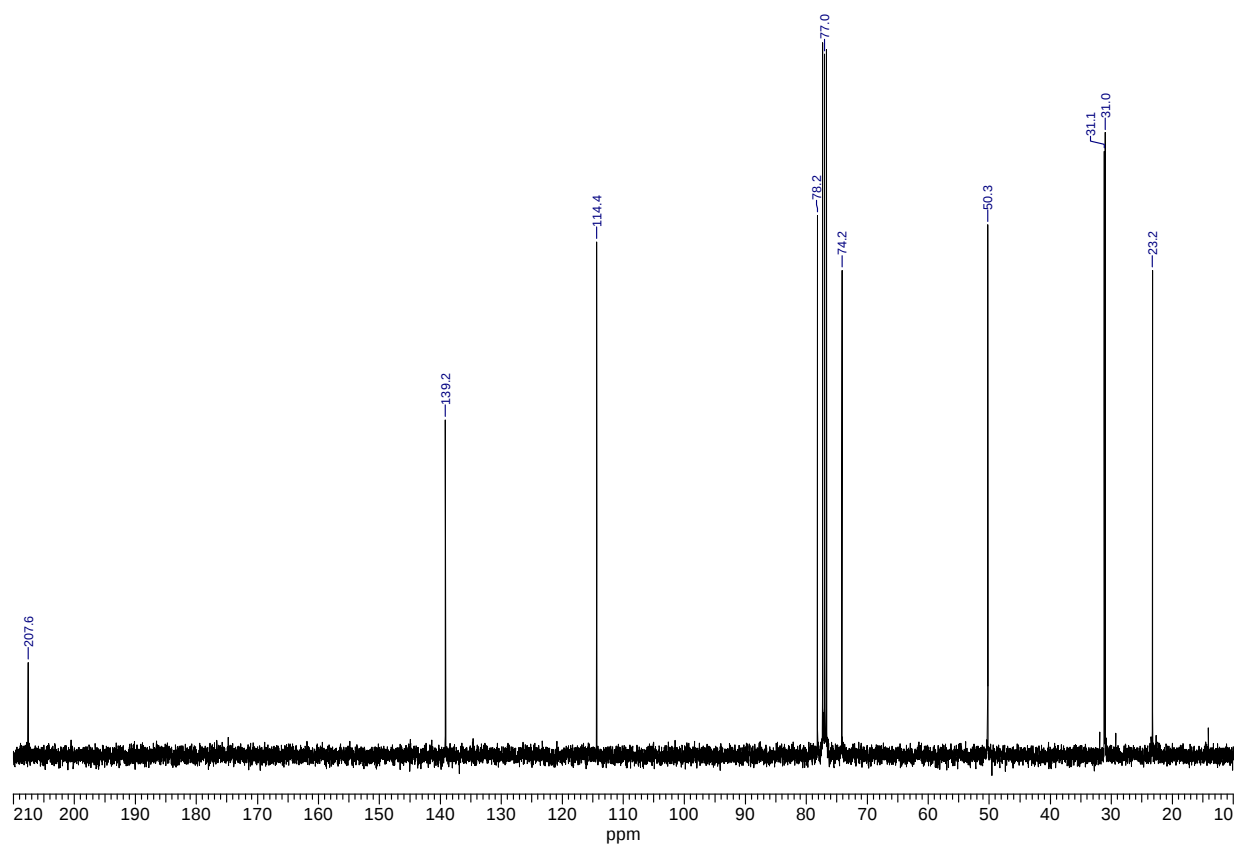
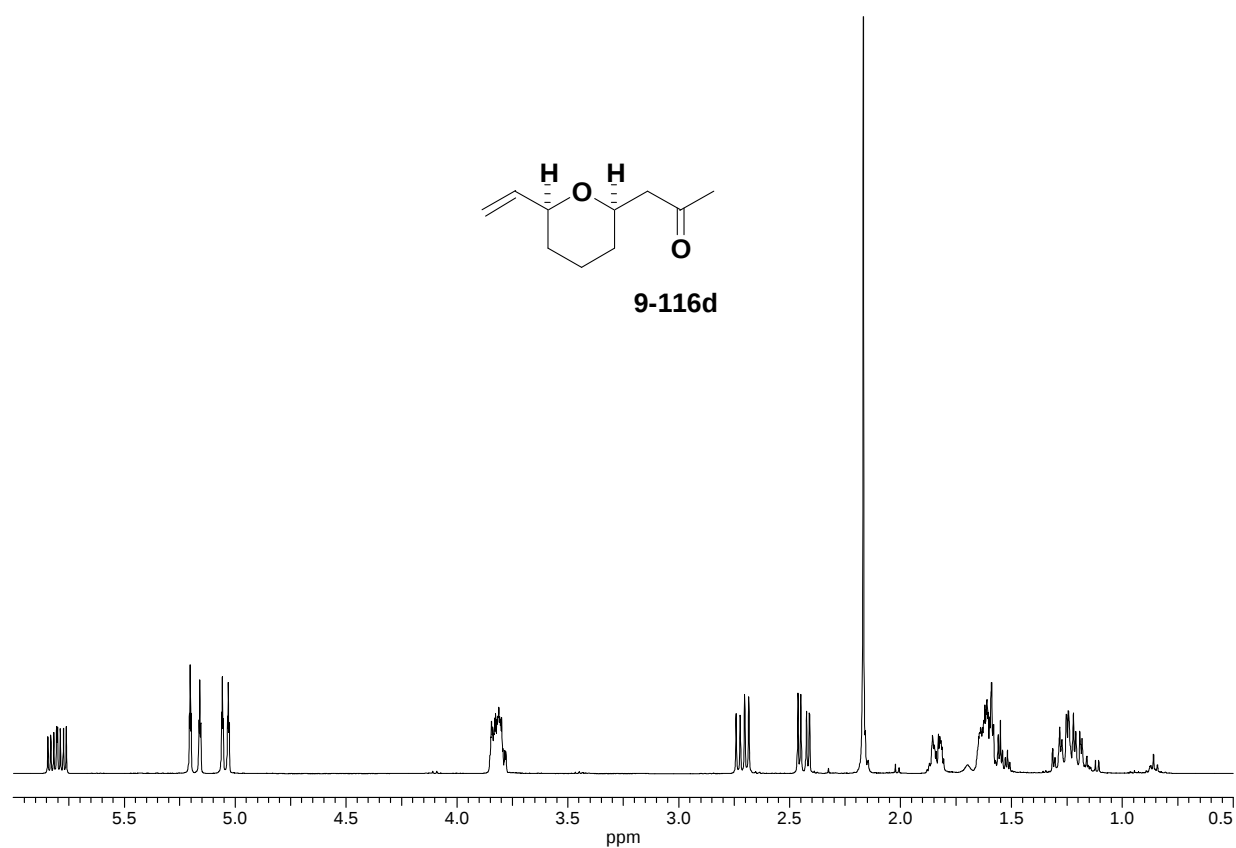


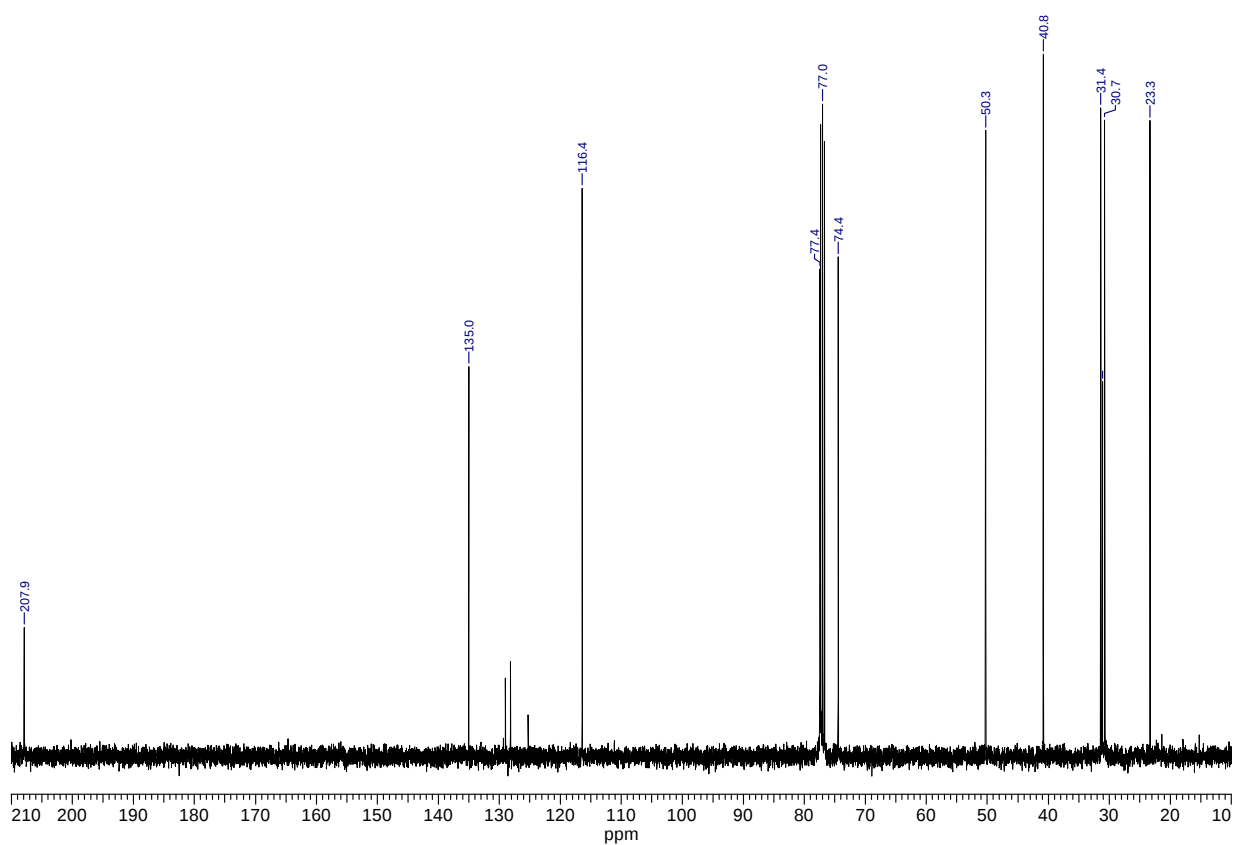
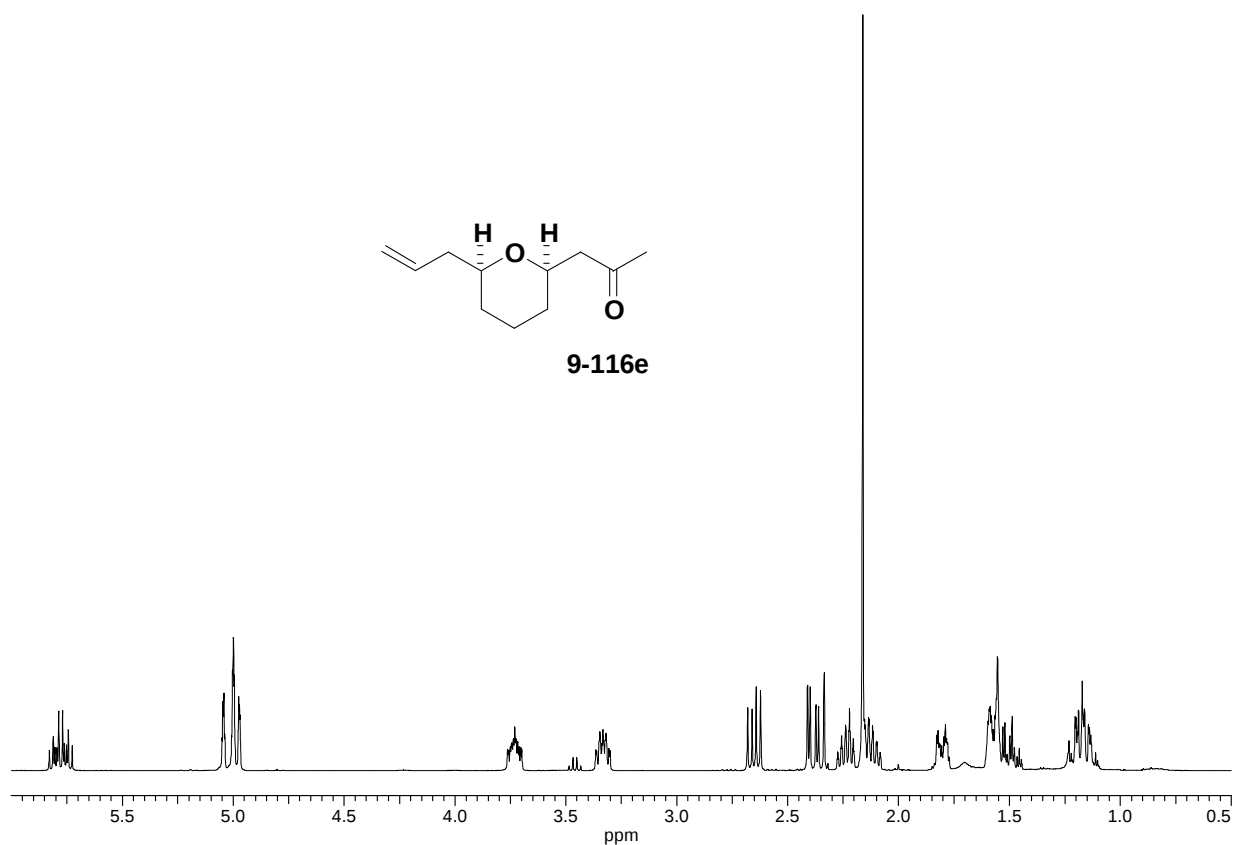
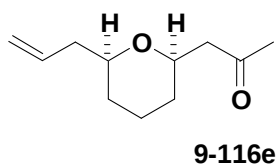


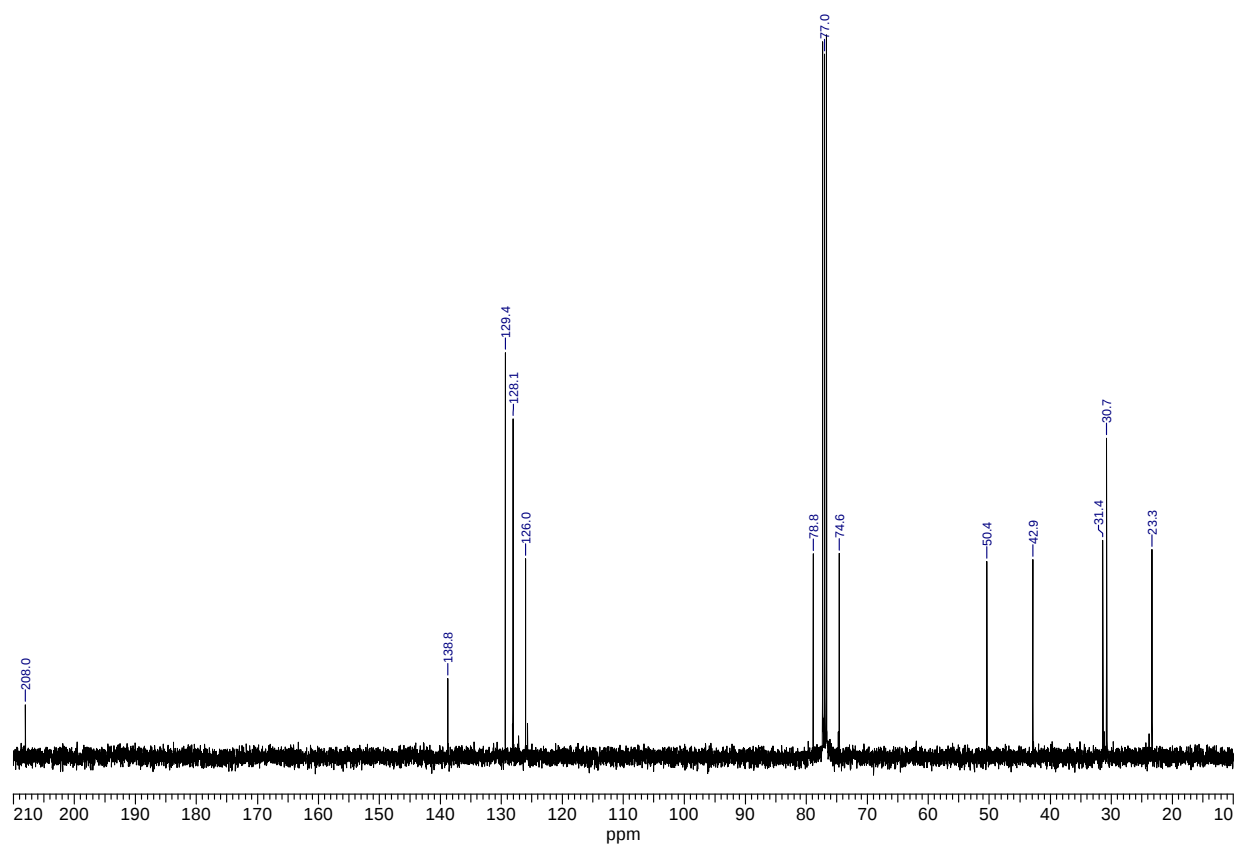
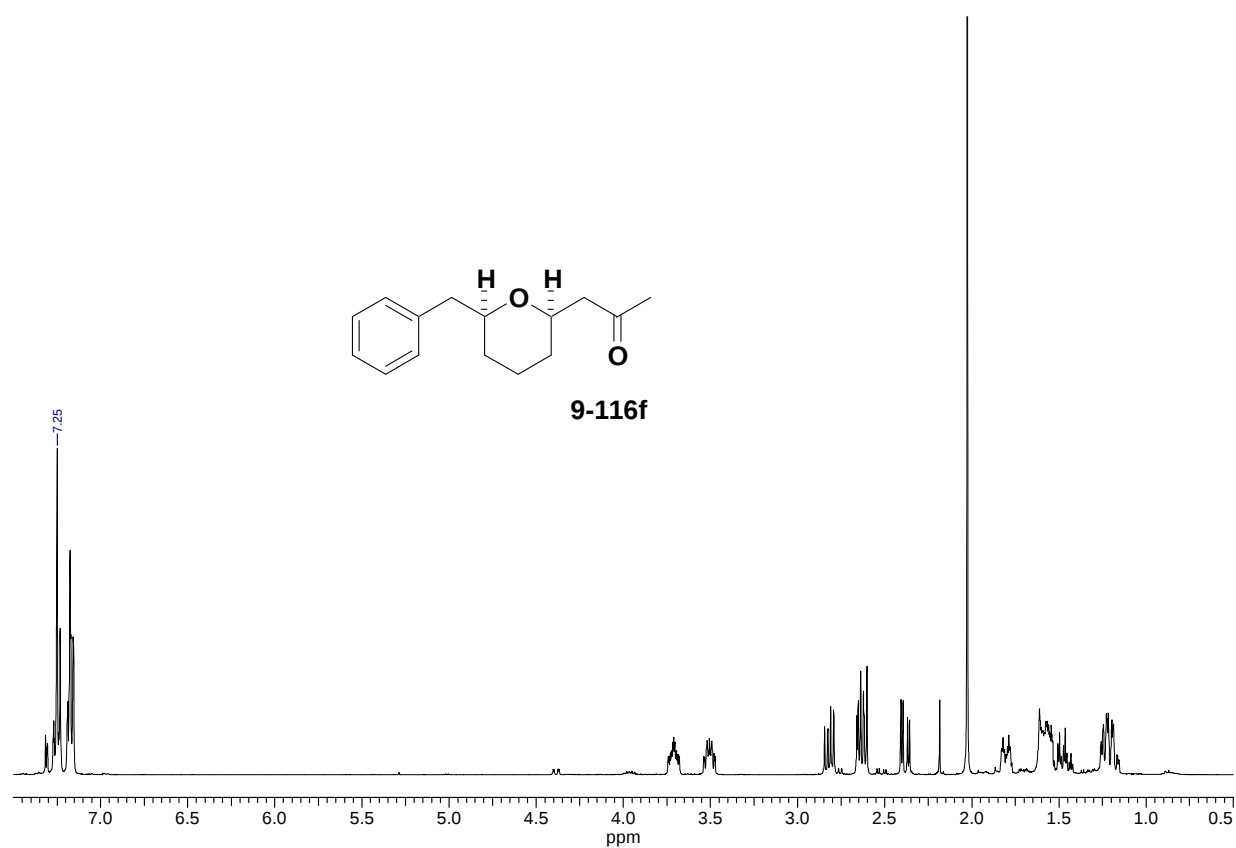


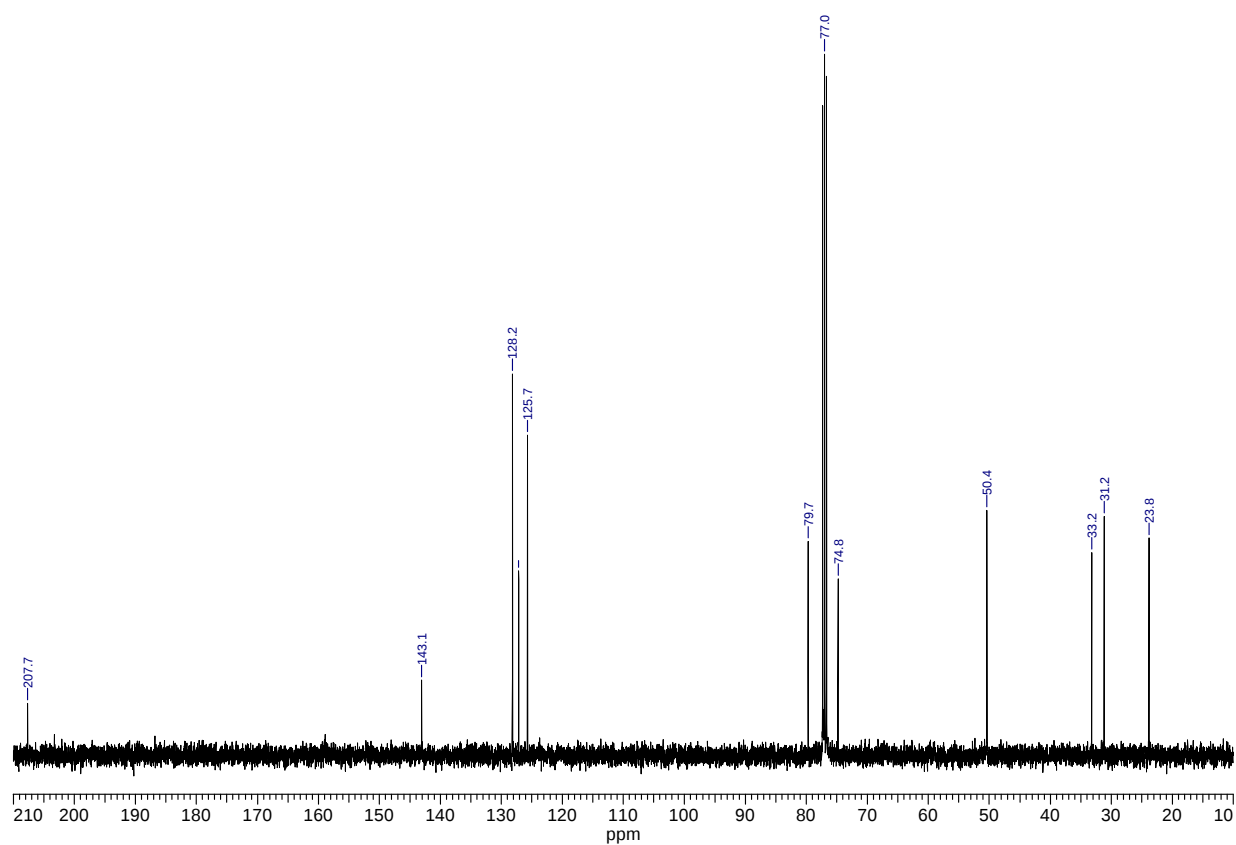
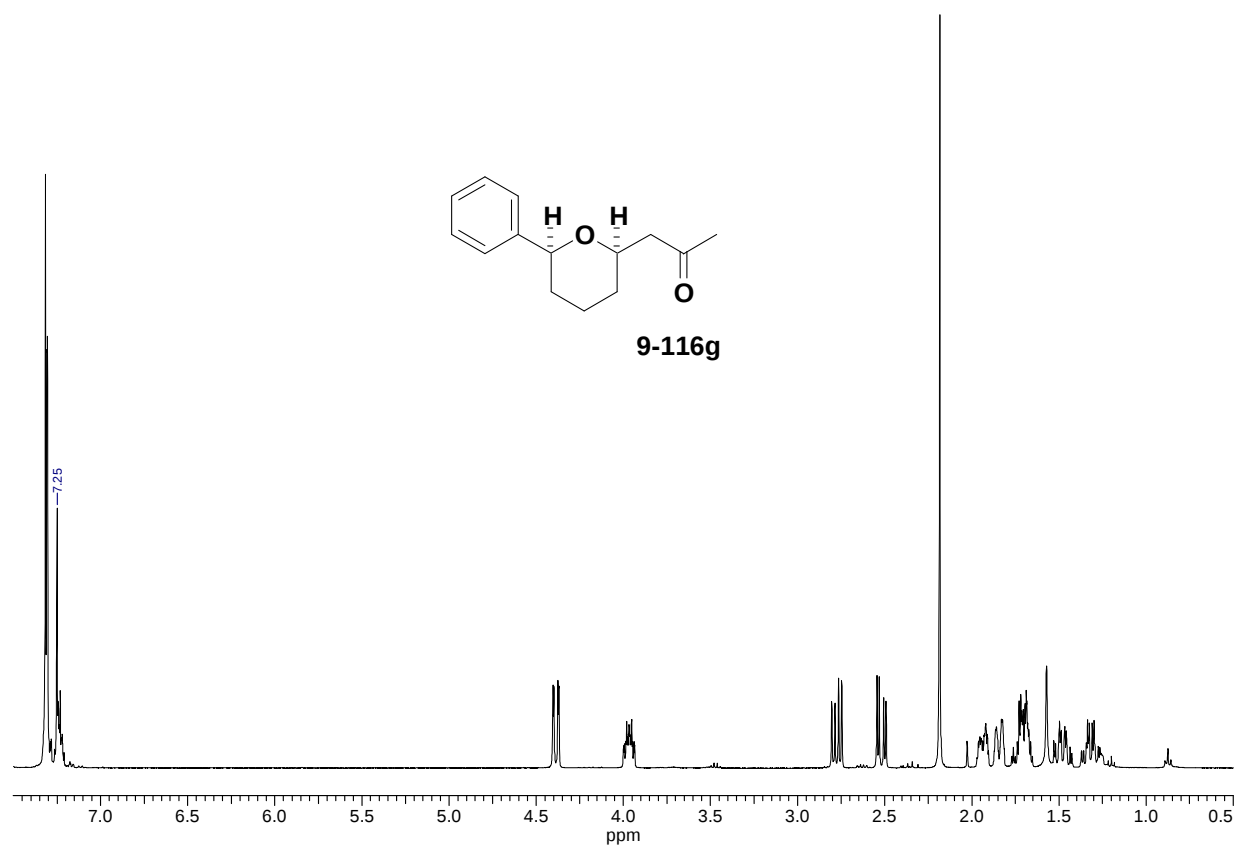


**9-116c**









13. Literatur

- ¹ D. J. Diekema, B. J. BootsMiller, T. E. Vaughn, R. F. Woolson, J. W. Yankey, E. J. Ernst, S. D. Flach, M. M. Ward, C. L. J. Franciscus, M. A. Pfaller, B. N. Doebbeling, *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 78–85.
- ² G. H. Talbot, J. Bradley, J. E. Edwards, D. Gilbert, M. Scheld, J. G. Bartlett, *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, 657–668.
- ³ J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondeyka, K. Herath, C. Zhang, L. Hernandez, J. Allocco, Á. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* **2006**, *441*, 358–361.
- ⁴ J. Wang, S. Kodali, S. H. Lee, A. Galgoci, R. Painter, K. Dorso, F. Racine, M. Motyl, L. Hernandez, E. Tinney, S. L. Colletti, K. Herath, R. Cummings, O. Salazar, I. González, A. Basilio, F. Vicente, O. Genilloud, F. Pelaez, H. Jayasuriya, K. Young, D. F. Cully, S. B. Singh, *Proc. Nat. Ac. .Sci.* **2007**, *104*, 7612–7616.
- ⁵ S. W. White, J. Zheng, Y.-M. Zhang, C. O. Rock, *Ann. Rev. Biochem.* **2005**, *74*, 791–831.
- ⁶ S. Smith, *FASEB J.* **1994**, *8*, 1248–1259.
- ⁷ S. Smith, A. Witkowski, A. K. Joshi, *Prog. Lipid Res.* **2003**, *42*, 289–317.
- ⁸ T. Maier, S. Jenni, N. Ban, *Science* **2006**, *311*, 1258–1262.
- ⁹ Miyakawa, S.; Suzuki, K.; Noto, T.; Harada, Y; Okazaki, Il. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 411–409.
- ¹⁰ Omura, S., *Bacteriol. Rev.* **1976**, *40*, 681–697.
- ¹¹ D. T. Manallack, I. T. Crosby, Y. Khakham, B. Capuano, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 705–710.
- ¹² C. Zhang, J. Ondeyka, K. Herath, H. Jayasuriya, Z. Guan, D. L. Zink, L. Dietrich, B. Burgess, S. N. Ha, J. Wang, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 329–340.
- ¹³ K. B. Herath, A. B. Attygalle, S. B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15422–15423.
- ¹⁴ K. Herath, A. B. Attygalle, S. B. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5755–5758.

- ¹⁵ A. Roy, F. G. Roberts, P. R. Wilderman, K. Zhou, R. J. Peters, R. M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12453–12460.
- ¹⁶ Zur Totalsynthese von Platencin: a) K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1804–1807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1780–1783 b) K. C. Nicolaou, Q.-Y. Toh, D. Y. K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11292–11293 c) K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, M. Kar, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15909–15917 d) J. Hayashida, V. H. Rawal, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4445–4448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4373–4376 e) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6294–6295; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6199–6200 f) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2937–2941 g) S. Y. Yun, J.-C. Zheng, D. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6297–6299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6201–6203 h) D. C. J. Waalboer, M. C. Schaapman, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6678–6680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6576–6578 i) K. A. B. Austin, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4465–4468 j) G. N. Varseev, M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3739–3742; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3685–3688 k) A. K. Ghosh, K. Xi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5476–5479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5372–5375.
- ¹⁷ K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7244–7248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086–7090.
- ¹⁸ K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4016–4019; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942–3945.
- ¹⁹ K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2582–2590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2548–2555.
- ²⁰ X. Lu, Q. You, *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1139–1155.
- ²¹ a) K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, G. S. Tria, S. P. Ellery, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16905–16918; b) K. C. Nicolaou, A. F. Stepan, T. Lister, A. Li, A. Montero, G. S. Tria, C. I. Turner, Y. Tang, J. Wang, R. M. Denton, D. J. Edmonds, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13110–13119.
- ²² A. K. Ghosh, K. Xi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4013–4016.
- ²³ P. Heretsch, A. Giannis, *Synthesis* **2007**, 2007, 2614,2616.
- ²⁴ E. Lee; K. P. Jang; C. H. Kim; S. W. Na; D. S. Jang, WO 2009125938 **2009**.
- ²⁵ A. K. Ghosh, K. Xi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1163–1170.

- ²⁶ J. T. Njardarson, K. Biswas, S. J. Danishefsky, *Chem. Commun.* **2002**, 2759–2761.
- ²⁷ Y.-Y. Yeung, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3877–3878.
- ²⁸ K. Tiefenbacher, L. Tröndlin, J. Mulzer, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6508–6513.
- ²⁹ S. Hirai, M. Nakada, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 518–530.
- ³⁰ P. Magnus, H. Rivera, V. Lynch, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5677–5679.
- ³¹ B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6788–6825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630–6666.
- ³² Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028–16029.
- ³³ K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 1922–1923.
- ³⁴ K. C. Nicolaou, A. Li, S. P. Ellery, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6411–6413; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293–6295.
- ³⁵ Y. Zou, C.-H. Chen, C. D. Taylor, B. M. Foxman, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825–1828.
- ³⁶ K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8220–8221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8074–8075.
- ³⁷ J.-i. Matsuo, K. Takeuchi, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4049–4052.
- ³⁸ N. A. McGrath, E. S. Bartlett, S. Sittihan, J. T. Njardarson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8695–8698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8543–8546.
- ³⁹ G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921–4923.
- ⁴⁰ P. Li, J. N. Payette, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534–9535.
- ⁴¹ C. H. Kim, K. P. Jang, S. Y. Choi, Y. K. Chung, E. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4073–4075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4009–4011.
- ⁴² S. Y. Yun, J.-C. Zheng, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8413–8415.
- ⁴³ K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- ⁴⁴ G. Varseev, Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2009**
- ⁴⁵ M. Wohland, *Diplomarbeit*, Eberhard-Karls Universität Tübingen **Mai 2007**.
- ⁴⁶ G. Stork, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775–1776
- ⁴⁷ M. Toyota, T. Wada, Y. Nishikawa, K. Yanai, K. Fukumoto, C. Kabuto, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6927–6940.

- ⁴⁸ X. Jiang, J. García-Fortanet, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11254–11255.
- ⁴⁹ W. D. Lloyd, B. J. Navarette, M. F. Shaw, *Synthesis* **1972**, 610–611.
- ⁵⁰ W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- ⁵¹ D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814–4818.
- ⁵² Carl Harries, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311.
- ⁵³ A. J. Birch, *J. Chem. Soc. (Res.)* **1944**, 430–436.
- ⁵⁴ P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**.
- ⁵⁵ H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22–30.
- ⁵⁶ Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.
- ⁵⁷ A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- ⁵⁸ G. Varseev, *Dissertation*, Eberhard-Karls Universität Tübingen **2009**.
- ⁵⁹ a) B. Armer, H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 120–133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 101–113; b) H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 830–843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 728–740.
- ⁶⁰ W. A. Bone, R. V. Wheeler, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **1906**, *206*, 1–67.
- ⁶¹ A. Couper, D. D. Eley, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, *8*, 172–184.
- ⁶² G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 444b–445.
- ⁶³ a) G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, *96*, 292–295; b) M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 405–408; c) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- ⁶⁴ L. Prati, M. Rossi, *J. Catal.* **1998**, *176*, 552–560.
- ⁶⁵ J. K. Edwards, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9332–9338.
- ⁶⁶ P. Landon, P. J. Collier, A. J. Papworth, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Chem. Commun.* **2002**, 2058–2059.
- ⁶⁷ Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731.
- ⁶⁸ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382–2385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.
- ⁶⁹ a) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553–11554, b) A. S. K. Hashmi, L. Ding, J. W. Bats, P. Fischer, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4339–4345, c) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Catalysis Today*

2002, 72, 19–27, d) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3769–3771, e) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, M. Rudolph, E. Kurpejović, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6707–6709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6545–6547, f) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölflle, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2858–2861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2798–2801, g) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, E. Kurpejović, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Syn. Cat.* **2006**, 348, 709–713.

⁷⁰ B. Martín-Matute, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5757–5766.

⁷¹ a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896–7936; A. S. K.; b) Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211; c) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449 d) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208–3221; e) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657–1712; f) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1766–1775; g) A. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, 36, 3–9.

⁷² D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395–403.

⁷³ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6856–6858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6754–6756.

⁷⁴ A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *Adv. Syn. Cat.* **2010**, 352, 971–975.

⁷⁵ A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5108–5111; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5030–5033.

⁷⁶ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5360–5369; A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5232.

⁷⁷ <http://de.wikipedia.org/wiki/Gold>.

⁷⁸ F. Mohr, *Gold Chemistry* **2009**, Wiley-VCH, Weinheim.

⁷⁹ M. A. Carvajal, J. J. Novoa, S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1465–1477.

⁸⁰ D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351–3378.

⁸¹ a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533–3539; b) R. G. Pearson, *J. Chem. Ed.* **1987**, 64, 561.

⁸² H. Schwarz, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4580–4593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4442–4455.

- ⁸³ a) P. Pyykkö, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4512–4557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412–4456.
- ⁸⁴ P. Pyykko, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281.
- ⁸⁵ J. P., *Atom. Data Nucl. Data Tables* **1973**, *12*, 311–406.
- ⁸⁶ L. Visscher, O. Visser, P. J. C. Aerts, H. Merenga, W. C. Nieuwpoort, *Comp. Phys. Commun.* **1994**, *81*, 120–144;
- ⁸⁷ J. P. Desclaux, P. Pyykkö, *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *39*, 300–303.
- ⁸⁸ H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3–10.
- ⁸⁹ a) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc. (Re.)* **1953**, 2939–2947; b) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1951**, *18*, C71–C79.
- ⁹⁰ Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel: „D. M. P. Mingos in Comprehensive Organometallic Chemistry“ (Bd. 3), *Pergamon, Oxford* **1982**, 1–88.
- ⁹¹ a) G. Frenking, N. Fröhlich, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717–774 b) A. Dedieu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543–600.
- ⁹² M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134–3142.
- ⁹³ I. Fleming: „Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions“, *Wiley, Chichester* **1976**.
- ⁹⁴ V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575.
- ⁹⁵ E. Soriano, J. Marco-Contelles, *Organometallics* **2006**, *25*, 4542–4553.
- ⁹⁶ A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500–10501.
- ⁹⁷ A. S. Dudnik, A. W. Sromek, M. Rubina, J. T. Kim, A. V. Kel'i, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440–1452.
- ⁹⁸ Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- ⁹⁹ A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638–12639.
- ¹⁰⁰ G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499.
- ¹⁰¹ M. A. Cinellu, G. Minghetti, F. Cocco, S. Stoccoro, A. Zucca, M. Manassero, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7052–7055; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6892–6895.
- ¹⁰² R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem Soc., Perk. Trans. 1* **1976**, 1983–1987.

- ¹⁰³ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382–2385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.
- ¹⁰⁴ Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409–5412.
- ¹⁰⁵ S. Antonietti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976–9977.
- ¹⁰⁶ J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091–2093.
- ¹⁰⁷ Z. Gao, Y. Li, J. P. Cooksey, T. N. Snaddon, S. Schunk, E. M. E. Viseux, S. M. McAteer, P. J. Kocienski, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5122–5125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5022–5025.
- ¹⁰⁸ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066–9073.
- ¹⁰⁹ E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antonietti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112–3113.
- ¹¹⁰ Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1986**, *25*, 297.
- ¹¹¹ Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, *1991*, 975–978.
- ¹¹² T. E. Müller, *Tetra. Lett.* **1998**, *39*, 5961–5962.
- ¹¹³ I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050–12051.
- ¹¹⁴ J. Huang, X. Huang, B. Liu, *Org. & Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2697–2699.
- ¹¹⁵ M. Egi, K. Azechi, S. Akai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002–5005.
- ¹¹⁶ P. W. Davies, N. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293–2296.
- ¹¹⁷ Y. Peng, M. Yu, L. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5187–5190.
- ¹¹⁸ W. Kirmse, M. Kapps, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 994–1003
- ¹¹⁹ P. W. Davies, S. J. C. Albrecht, *Chem. Commun.* **2008**, 238–240.
- ¹²⁰ I. Nakamura, T. Sato, M. Terada, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2649–2651.
- ¹²¹ a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölfe, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2858–2861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798–2801
b) A. S. K. Hashmi, E. Kurpejović, M. Wölfe, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Syn. Cat.* **2007**, *349*, 1743–1750 c) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. W. Bats, W. Frey, F. Rominger, T. Oeser, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6672–6678.
- ¹²² Manfred T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485–3496.
- ¹²³ J. A. Tunge, L. N. Foresee, *Organometallics* **2005**, *24*, 6440–6444.

- ¹²⁴ C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1123–1127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105–1109.
- ¹²⁵ A. M. Echavarren, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431–436.
- ¹²⁶ C. Nieto-Oberhuber, S. López, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916–5923.
- ¹²⁷ L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Syn. Cat.* **2006**, *348*, 2271–2296.
- ¹²⁸ S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200–203.
- ¹²⁹ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2456–2460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.
- ¹³⁰ A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775.
- ¹³¹ B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488.
- ¹³² K. C. Fortner, D. Kato, Y. Tanaka, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 275–280.
- ¹³³ E. Jimenez-Nunez, K. Molawi, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2009**, 7327–7329.
- ¹³⁴ F. Volz, S. H. Wadman, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902–1910.
- ¹³⁵ C. Schwehm, M. Wohland, M. E. Maier, *Synlett* **2010**, *11*, 1789–1792.
- ¹³⁶ C. Schwehm, Diplomarbeit, Eberhard-Karls Universität Tübingen **Mai 2009**.
- ¹³⁷ Niggemann, J., N. Bedorf, U. Flörke, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 5013–5018.
- ¹³⁸ Aponick, A., C.-Y. Li and J. A. Palmes, *Org. Lett.* **2008**, *11*, 121–124.
- ¹³⁹ S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *1996*, 521,522.
- ¹⁴⁰ S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564.
- ¹⁴¹ J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- ¹⁴² a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807; b) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605–2606.
- ¹⁴³ I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696–3697.
- ¹⁴⁴ a) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809; b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, K. Hibino, M. Shoji, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966–5973.
- ¹⁴⁵ J. Suffert, D. Toussaint, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3550–3553.

- ¹⁴⁶ M. Wohland, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, *11*, 1523–1526.
- ¹⁴⁷ T. Le Bouder, L. Viau, J.-P. Guégan, O. Maury, H. Le Bozec, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3024–3033.
- ¹⁴⁸ R. David Crouch, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833–5871.
- ¹⁴⁹ P. A. Clarke, S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2045–2053; I. Larrosa, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683–2723.
- ¹⁵⁰ A. Guérinot, A. Serra-Muns, C. Gnamm, C. I. Bensoussan, S. b. Reymond, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1808–1811.
- ¹⁵¹ a) A. Aponick, C.-Y. Li, B. Biannic, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 669–671 b) A. Aponick, B. Biannic, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1330–1333.
- ¹⁵² J. K. D. Brabander, B. Liu, M. Qian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2533–2536
- ¹⁵³ E. A. Crane, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8494–8505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316–8326.
- ¹⁵⁴ L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7143–7157
- ¹⁵⁵ K. Lee, H. Kim, J. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5202–5205.
- ¹⁵⁶ M.-A. Hiebel, B. Pelotier, P. Goekjian, O. Piva, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 713–720.
- ¹⁵⁷ H. Fuwa, K. Noto, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1636–1639.
- ¹⁵⁸ G. W. O'Neil, A. Furstner, *Chem. Commun.* **2008**, 4294–4296.
- ¹⁵⁹ H. H. Jung, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1949–1951.
- ¹⁶⁰ H. H. Jung, P. E. Floreancig, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7359–7366.
- ¹⁶¹ (a) D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, London **1980**; (b) K. Schwetlick, *Organikum*, 23. Vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2009**.
- ¹⁶² W. D. Lloyd, B. J. Navarette, M. F. Shaw, *Synthesis* **1972**, 610–611
- ¹⁶³ R. Hara, T. Furukawa, H. Kashima, H. Kusama, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3072–3082.
- ¹⁶⁴ S. Yamada, H. Suemune, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1171–1175.